(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2008 年5 月2 日 (02.05.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/050732 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 213/82 (2006.01) *A61P 1/16* (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) *A61P 1/18* (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01) *A61P 3/00* (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01) *A61P 3/02* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61P 3/04* (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01) *A61P 5/00* (2006.01)
A61P 1/08 (2006.01) *A61P 5/24* (2006.01)
A61P 1/12 (2006.01) *A61P 5/40* (2006.01)
A61P 1/14 (2006.01) *A61P 5/42* (2006.01)
[続葉有]

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/070581

(22) 国際出願日: 2007 年10 月22 日 (22.10.2007)

(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 2006-287957
2006 年10 月23 日 (23.10.2006) 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 PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**) [JP/JP]; 〒5410045 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

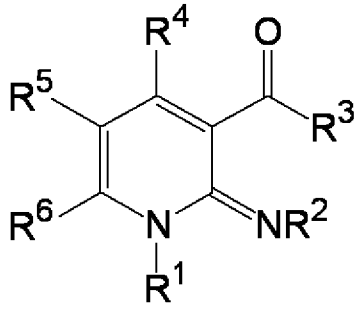
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 吉田 雅都 (**YOSHIDA, Masato**) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目１７番８５号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 須崎 智彦 (**SUZAKI, Tomohiko**) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目１７番８５号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 小原 康久 (**KOHARA, Yasuhisa**) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目１７番８５号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 久野 晴彦 (**KUNO, Haruhiko**) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目１７番８５号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 長袋 洋 (**NAGABUKURO, Hiroshi**) [JP/US]; 08840 ニュージャージー州メタチェン、ヘイゼルウッド アヴェニュー、７７ New Jersey (US). 犀川 礼子 (**SAIKAWA, Reiko**) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目１７番８５号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 岡部 裕一 (**OKABE, Yuuichi**) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目１７番８５号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 今井 重光 (**IMAI, Shigemitsu**) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目１７番８５号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 高島 一 (**TAKASHIMA, Hajime**); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目１番１号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

[続葉有]

(54) **Title:** IMINOPYRIDINE DERIVATIVE AND USE THEREOF

(54) 発明の名称: イミノピリジン誘導体およびその用途



(57) **Abstract:** Disclosed are: an iminopyridine derivative which has a selective antagonistic activity on an α_{1D} adrenergic receptor and is useful as a prophylactic/therapeutic agent for lower urinary tract disease or the like; and a method for the screening of a compound having an antagonistic activity on an α_{1D} adrenergic receptor. Specifically disclosed are: an α_{1D} adrenergic receptor antagonist comprising a compound represented by the formula: [wherein each symbol is as defined in the description] or a salt thereof; and a method for the screening of a prophylactic/therapeutic agent for lower urinary tract disease having an antagonistic activity on an α_{1D} adrenergic receptor, which comprises measuring the tension of a bladder smooth muscle in a rat having bladder outlet obstruction.

(57) 要約: 選択的α_{1D}アドレナリン受容体拮抗作用を有し、下部尿路疾患等の予防・治療剤として有用なイミノピリジン誘導体およびα_{1D}アドレナリン受容体拮抗作用を有する化合物のスクリーニング方法を提供すること。式：〔式中、各記号は明細書中と同義を示す。〕で表される化合物またはその塩を含有してなるα_{1D}アドレナリン受容体拮抗剤、および膀胱出口部閉塞ラットの膀胱平滑筋張力を測定することを特徴とする、α_{1D}アドレナリン受容体拮抗作用を有する下部尿路疾患の予防・治療剤のスクリーニング方法。

WO 2008/050732 A1

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

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(51) 国際特許分類 [続葉有]:

A61P 7/00 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/02 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01)
A61P 9/08 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/02 (2006.01)
A61P 11/04 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 11/10 (2006.01)
A61P 11/14 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)
A61P 13/08 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61P 15/10 (2006.01)
A61P 15/12 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/04 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)
A61P 21/04 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/32 (2006.01)
A61P 25/36 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)
A61P 27/14 (2006.01)
A61P 27/16 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
A61P 31/22 (2006.01)
A61P 33/02 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01)

添付公開書類:
— 国際調査報告書
— 電子形式により別個に公開された明細書の配列表部分、請求に基づき国際事務局から入手可能

明 細 書

イミノピリジン誘導体およびその用途

技術分野

[0001] 本発明は、優れた選択的α_{1D}アドレナリン受容体(以下、単にα_{1D}受容体という。)拮抗作用を有し、下部尿路疾患等の予防・治療剤として有用なイミノピリジン誘導体およびα_{1D}アドレナリン受容体拮抗作用を有する化合物のスクリーニング方法に関する。

発明の背景

[0002] α_1アドレナリン受容体(以下α_1受容体と略す)は心臓血管系や下部尿路などに広く分布し、交感神経反応活動に関与している。さらに高血圧、心肥大、排尿障害といった病態との関係も示唆されていることからα_1受容体は以前から関心がもたれ、多くの治療薬の開発が試みられてきた。また最近になりα_1遮断薬が前立腺肥大(BPH)に伴う排尿障害に有効であることが明らかとなり、その市場性とあいまって再び、大きな関心となっている(非特許文献1)。

1980年代後半から1990年代前半にかけてα_1受容体の遺伝子がクローニングされ、その結果、α_{1A}、α_{1B}およびα_{1D}の3つのサブタイプが存在することが明らかとなった。なかでもα_{1D}受容体は、血管、脳、脊髄、消化管、膀胱、腎臓など数多くの組織で発現していることが確認されている。α_{1D}受容体の生理的機能について詳細には解明されていないものの、その局在の広さからα_{1D}受容体拮抗薬はさまざまな疾患の治療薬に成り得る可能性が考えられる。

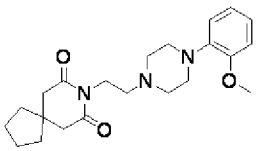
α_{1D}受容体は膀胱や仙髄の副交感神経核などで他のサブタイプに比べ多く分布していることが確認されており(非特許文献2、3)、蓄尿症状に強く関わっていると示唆されている。実際、α_{1D}のノックアウトマウスでは、膀胱容量、1回排尿量が有意に増加すると報告されている(非特許文献4)。また最近になって、BPH患者およびBPHモデル動物の膀胱においてα_{1D}受容体mRNAの発現量が増加すること(非特許文献5および6)、BPH患者の摘出膀胱筋はα_{1D}受容体を介した収縮機能が亢進している可能性(非特許文献7)などが報告され、膀胱に発現するα_{1D}受容体がBPHの

病態に関与する可能性が示唆されている。以上のことから、α_{1D}受容体拮抗薬は下部尿路疾患予防・治療剤等として有望である。

選択的α_{1D}受容体拮抗作用を示す化合物としては、例えば、

非特許文献8には式

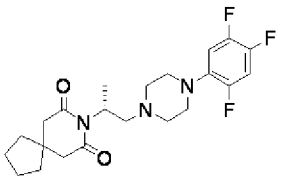
[0003] [化1]



[0004] で表される化合物、

特許文献1には式

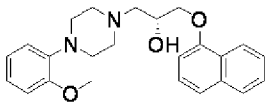
[0005] [化2]



[0006] で表される化合物、

特許文献2には式

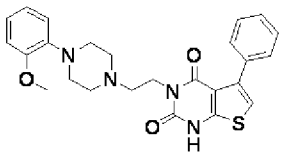
[0007] [化3]



[0008] で表される化合物、

特許文献3には式

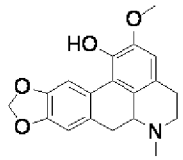
[0009] [化4]



[0010] で表される化合物、

非特許文献9には式

[0011] [化5]



[0012] で表される化合物が記載されている。

[0013] また、イミノピリジン誘導体としては、特許文献4～7および非特許文献10～32に記載されているものが知られている。

[0014] 特許文献1:WO00/04012

特許文献2:US3997666

特許文献3:WO00/04027

特許文献4:DD 263759

特許文献5:EP47977

特許文献6:DD106377

特許文献7:特公昭48-40544

非特許文献1:薬学雑誌 126, 187-198, 2006

非特許文献2:Molecular Brain Research 63, 254-261, 1999

非特許文献3:J. Urol. 160: 937-943., 1998

非特許文献4:J. Urol. 174: 370-4., 2005

非特許文献5:J. Urol. 170: 649-653., 2003

非特許文献6:J. Urol. 167: 1513-1521., 2002

非特許文献7:J. Urol. 173: 657-61., 2005

非特許文献8:Eur. J. Pharmacol., 272, (1995), R5-R6

非特許文献9:Eur. J. Pharmacol., 445, (2002), 21-29

非特許文献10:Heteroatom Chemistry (2004), 15(4), 293-299

非特許文献11:Latvijas Kimijas Zurnals (1995), (3-4), 109-113

非特許文献12:Arzneimittel-Forschung (1995), 45(9), 957-62

非特許文献13:Journal of the Chinese Chemical Society (Taipei, Taiwan) (1993), 40(2), 181-7

非特許文献14:Zhurnal Strukturnoi Khimii (1988), 29(5), 169-72

非特許文献15:Latvijas PSR Zinatnu Akademijas Vestis, Kimijas Serija (1986), (4), 471-8

非特許文献16:Latvijas PSR Zinatnu Akademijas Vestis, Kimijas Serija (1985), (3), 351-8

非特許文献17:Latvijas PSR Zinatnu Akademijas Vestis, Kimijas Serija (1985), (2), 200-5

非特許文献18:Tetrahedron (1980), 36(6), 785-9

非特許文献19:Zeitschrift fuer Naturforschung, Teil B: Anorganische Chemie, Organische Chemie (1980), 35B(4), 490-3

非特許文献20:Tetrahedron (1979), 35(21), 2591-3

非特許文献21:Fette, Seifen, Anstrichmittel (1980), 82(2), 82-6

非特許文献22:Tetrahedron (1979), 35(6), 809-12

非特許文献23:日本化学会誌 (1978), (5), 730-6

非特許文献24:Tetrahedron Letters (1977), (15), 1333-6

非特許文献25:Journal fuer Praktische Chemie (Leipzig) (1976), 318(5), 705-30

非特許文献26:Zeitschrift fuer Chemie (1973), 13(9), 342-3

非特許文献27:Journal of Chemical Society [Section] C: Organic (1971), (10), 1892-5

非特許文献28:Angewandte Chemie, International Edition in English (1971), 10(1), 68-70

非特許文献29:Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1969), 17(11), 2209-16

非特許文献30:Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1966), 14(8), 861-6

非特許文献31:Doklady Akademii Nauk SSSR (1949), 66, 647-50

非特許文献32:Ann. (1925), 443, 272-309

発明の開示

発明が解決しようとする課題

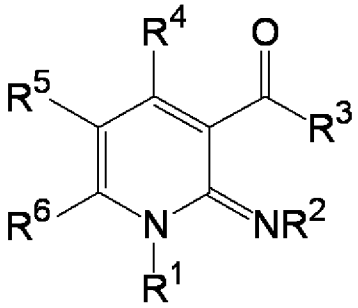
[0015] 本発明は、下部尿路疾患等の予防・治療剤として有用な化合物およびそのスクリーニング方法を開発し、該化合物を用いた下部尿路疾患の予防・治療手段を提供する

ことを目的とする。

課題を解決するための手段

[0016] 本発明者らは上記事情に鑑み鋭意検討した結果、式

[0017] [化6]



[0018] 〔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、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基;

R^2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;

R^3は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;

R^4は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;

R^5は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;および

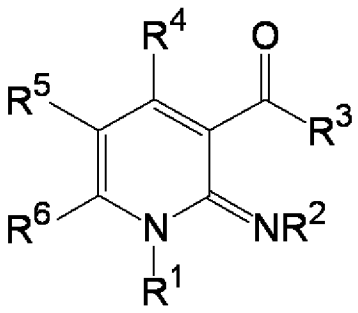
R^6は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。〕で表される化合物またはその塩が、その特異な化学構造に基づいてα_{1D}アドレナリン受容体拮抗作用を有することを見出し、この知見に基づき本発明を完成した。

さらに、本発明者らは、BPHのモデル動物である膀胱出口部閉塞ラットの膀胱平滑筋はα_1受容体刺激に対する収縮機能が亢進しており、収縮は選択的にα_{1D}受容体を拮抗する薬剤によって完全に抑制されたことから、その収縮機能の亢進のほとんどはα_{1D}受容体の機能変化に基づくことを見出し、この知見に基づき本発明を完成した。

[0019] すなわち、本発明は、

〔1〕式

[0020] [化7]



[0021] 〔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、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基;

R^2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;

R^3は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;

R^4は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;

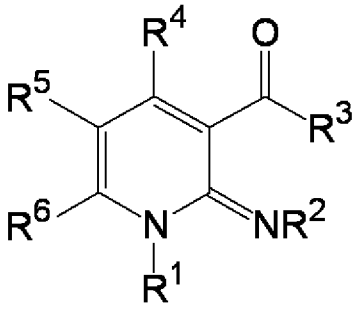
R^5は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;および

R^6は水素原子、ハロゲン原子、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複素環基を示す。]で表される化合物またはその塩(以下、化合物(I)と略記する)を含有してなるα_{1D}アドレナリン受容体拮抗剤;

〔2〕下部尿路疾患予防・治療剤である〔1〕記載のα_{1D}アドレナリン受容体拮抗剤;

〔3〕哺乳動物に式

[0022] [化8]



[0023] 〔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、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基;

R^2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;

R^3は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;

R^4は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;

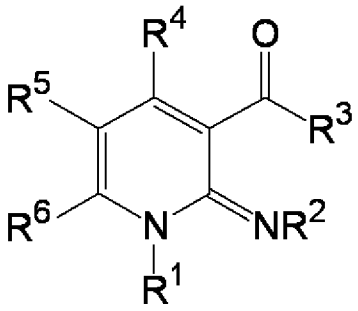
R^5は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;および

R^6は水素原子、ハロゲン原子、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複素環基を示す。]で表され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下部尿路疾患予防・治療方法;

〔4〕下部尿路疾患予防・治療剤を製造するための式

[0024] [化9]



[0025] 〔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、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基;

R^2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;

R^3は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;

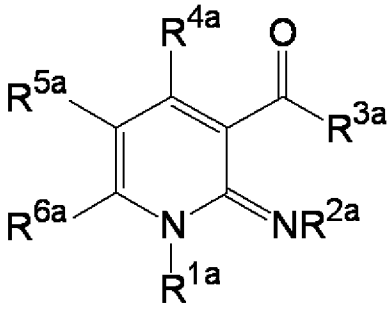
R^4は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;

R^5は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;および

R^6は水素原子、ハロゲン原子、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複素環基を示す。]で表される化合物またはその塩の使用;

〔5〕式

[0026] [化10]



[0027] 〔式中、

R^{1a}は置換基を有していてもよいベンジル基;

R^{2a}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;

R^{3a}は置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;

R^{4a}は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;

R^{5a}は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;および

R^{6a}は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基を示す。〕で表される化合物(但し、

5-クロロ-1,2-ジヒドロ-2-イミノ-1-フェニルメチル-3-ピリジンカルボキサミド、

5-ブロモ-1,2-ジヒドロ-2-イミノ-1-フェニルメチル-3-ピリジンカルボキサミド、

5-アミノカルボニル-3-クロロ-1,6-ジヒドロ-6-イミノ-1-フェニルメチル-2-ピリジンカルボン酸および

5-アミノカルボニル-3-ブロモ-1,6-ジヒドロ-6-イミノ-1-フェニルメチル-2-ピリジンカルボン酸を除く)またはその塩;

〔6〕R^{1a}が、(i)ハロゲン原子、(ii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、(iii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、(iv)アミノスルホニル基、(v)ジ-N,N-C_{1-6}アルキルアミノスルホニル基、(vi)C_{1-3}アルキル基で置換されていてもよいスルホニル基、(vii)シアノ基、および(viii)アミノ基、水酸基およびC_{1-3}アルキル基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアシル基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいベンジル基;

R^{2a}が、水素原子;

R^{3a}が、アミノ基;

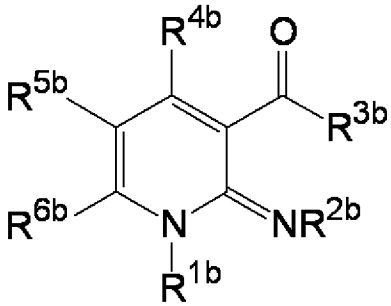
R^{4a}が、水素原子;

R^{5a}が、ハロゲン原子、水素原子、メチル基、シアノ基またはメトキシ基;および

R^{6a}が水素原子である〔5〕記載の化合物;

〔7〕式

[0028] [化11]



[0029] 〔式中、

R^{1b}はC_{1-6}アルキル;

R^{2b}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;

R^{3b}は置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基または置換基を有していてもよいチオール基;

R^{4b}は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アシル基、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基また

は置換基を有していてもよいチオール基;

R^{5b}は水素原子、ハロゲン原子、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、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;および

R^{6b}は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アシル基、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基を示す。]で表される化合物(但し、

5-(アミノカルボニル)-3-クロロ-1,6-ジヒドロ-6-イミノ-1-メチル-2-ピリジンカルボン酸、

5-(アミノカルボニル)-3-ブロモ-1,6-ジヒドロ-6-イミノ-1-メチル-2-ピリジンカルボン酸、

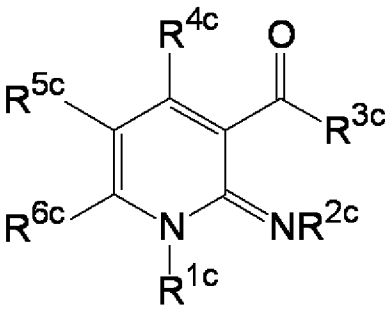
5-(アミノカルボニル)-1-ブチル-3-クロロ-1,6-ジヒドロ-6-イミノ-2-ピリジンカルボン酸、

5-(アミノカルボニル)-3-ブロモ-1-ブチル-1,6-ジヒドロ-6-イミノ-2-ピリジンカルボン酸および

5-クロロ-1,2-ジヒドロ-2-イミノ-1-メチル-3-ピリジンカルボキサミドを除く)またはその塩;

〔8〕式

[0030] [化12]



[0031] 〔式中、

R^{1c}は置換基を有していてもよいフェニル基;

R^{2c}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;

R^{3c}は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;

R^{4c}は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;

R^{5c}は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;および

R^{6c}は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基を示す。]で表される化合物(但し、

ジエチル 1,1'-(1,4-フェニレン)ビス[2-イミノ-4,6-ジメチル-5-(フェニルジアゼニル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキシラート]、

ジエチル 1,1'-(1,4-フェニレン)ビス{5-[(4-クロロフェニル)ジアゼニル]-2-イミノ-4,6-ジメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキシラート}、

5-(アミノカルボニル)-3-ブロモ-1,6-ジヒドロ-6-イミノ-1-フェニル-2-ピリジンカルボン酸、

5-ブロモ-1,2-ジヒドロ-2-イミノ-1-フェニル-3-ピリジンカルボン酸アミド、

5-アセチル-1,2-ジヒドロ-2-イミノ-4-メチル-1-フェニル-3-ピリジンカルボン酸エチル、

5-アセチル-1,2-ジヒドロ-2-イミノ-1-フェニル-4-(2-フェニルエテニル)-3-ピリジンカルボン酸エチル、

5-アセチル-1,2-ジヒドロ-2-イミノ-1-フェニル-4-[(フェニルヒドラゾノ)メチル]-3-ピリジンカルボン酸エチル、

5-クロロ-1,2-ジヒドロ-2-イミノ-1-フェニル-3-ピリジンカルボン酸アミド、

5-クロロ-1,2-ジヒドロ-2-イミノ-1-(2-メチルフェニル)-3-ピリジンカルボン酸アミド、

5-クロロ-1,2-ジヒドロ-2-イミノ-1-(3-メチルフェニル)-3-ピリジンカルボン酸アミド、

5-クロロ-1,2-ジヒドロ-2-イミノ-1-(4-メチルフェニル)-3-ピリジンカルボン酸アミド、

5-(アミノカルボニル)-3-クロロ-1,6-ジヒドロ-6-イミノ-1-(2-メチルフェニル)-2-ピリジンカルボン酸、

5-(アミノカルボニル)-3-クロロ-1,6-ジヒドロ-6-イミノ-1-(3-メチルフェニル)-2-ピリジンカルボン酸、

5-(アミノカルボニル)-3-クロロ-1,6-ジヒドロ-6-イミノ-1-(4-メチルフェニル)-2-ピリジンカルボン酸、

5-(アミノカルボニル)-3-クロロ-1,6-ジヒドロ-6-イミノ-1-フェニル-2-ピリジンカルボン酸、

1,2-ジヒドロ-1,4,6-トリフェニル-2-(フェニルイミノ)-3,5-ピリジンカルボン酸ジメチルおよび

4,6-ビス(ジエチルアミノ)-1,2-ジヒドロ-1-フェニル-2-(フェニルイミノ)-3,5-ピリジンカルボン酸ジエチルは除く)またはその塩;

〔9〕R^{1c}が、(i)ハロゲン原子、(ii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、(iii)ハロゲン原子で置換されたC_{1-6}アルキル基、(iv)C_{3-8}シクロアルキル基、(v)C_{6-14}アリール基、および(vi)C_{6-14}アリールオキシ基から選ばれる置換基を1ないし3個有するフェニル基;

R^{2c}が、水素原子;

R^{3c}が、アミノ基;

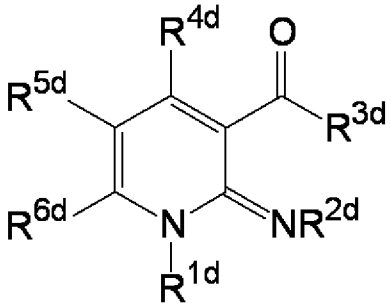
R^{4c}が、水素原子;

R^{5c}が、ハロゲン原子;および

R^{6c}が、水素原子である〔8〕記載の化合物;

〔10〕式

[0032] [化13]



[0033] 〔式中、

R^{1d}は

(1)置換基を有していてもよい複素環基、

(2)置換基を有していてもよいシクロアルキル基、

(3)式－$CR^{1da}R^{1db}R^{1dc}$(式中、R^{1da}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置換基を有していてもよいアリール基;R^{1db}は、置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基;R^{1dc}は、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。)、

(4)式－CH_2R^{1dd}(式中、R^{1dd}は、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルケニル基、置換基を有していてもよいナフチル基、置換基を有していてもよいアリールスルホニル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。)、

(5)式－$(CH_2)_n$－R^{1de}(式中、nは2ないし5の整数、R^{1de}は置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基、アシル基、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チオール基または置換基を有していてもよい水酸基を示す。また、$(CH_2)_n$は置換基を有していてもよい。)、

(6)置換基を有していてもよいインデニル基、

(7)置換基を有していてもよいナフチル基または

(8)置換基を有していてもよいフルオレニル基;

R^{2d}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;

R^{3d}は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよ

い複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;

R^{4d}は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;

R^{5d}は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;および

R^{6d}は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基を示す。]で表される化合物(但し、

1,6-ジヒドロ-1-(2-ヒドロキシエチル)-6-イミノ-[3,4'-ビピリジン]-5-カルボン酸アミド、

1,6-ジヒドロ-6-イミノ-1-(2-メトキシエチル)-[3,4'-ビピリジン]-5-カルボン酸アミド、

1-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-1,6-ジヒドロ-6-イミノ-[3,4'-ビピリジン]-5-カルボン酸アミドおよび

7-[[(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)(メトキシイミノ)アセチル]アミノ]-3-[(3-カルボキシ-2-イミノ-1(2H)-ピリジニル)メチル]-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクト-2-エン-2-カルボン酸は除く)またはその塩;

〔11〕R^{1d}が、

(1)ハロゲン原子およびC_{6-14}アリール基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよく、また、ベンゼン環と縮合していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし8員の芳香族複素環基、

(2)ベンゼン環と縮合していてもよいC_{3-8}シクロアルキル基、

(3)式$-CR^{1da'}R^{1db'}R^{1dc'}$(式中、$R^{1da'}$は、水素原子;$R^{1db'}$は、$C_{1-3}$アルキル基;$R^{1dc'}$

は、(i)ハロゲン原子、(ii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、(iii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、(iv)アミノスルホニル基、(v)ジ-N,N-C_{1-6}アルキルアミノスルホニル基、(vi)C_{1-3}アルキル基で置換されていてもよいスルホニル基、(vii)シアノ基、および(viii)アシル基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいアリール基を示す。)、

(4)式$-CH_2R^{1dd'}$(式中、$R^{1dd'}$は、(1)水酸基で置換されていてもよいシクロアルキル基、または(2)(i)ハロゲン原子、(ii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、(iii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、(iv)アミノスルホニル基、(v)ジ-N,N-C_{1-6}アルキルアミノスルホニル基、(vi)C_{1-3}アルキル基を有していてもよいスルホニル基、(vii)シアノ基、および(viii)アシル基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいナフチル基を示す。)、

(5)式$-(CH_2)_n-R^{1de'}$(式中、nは2ないし5の整数、$R^{1de'}$は、

1)水酸基で置換されていてもよいシクロアルキル基、

2)水酸基で置換されていてもよいシクロアルケニル基、

3)(i)ハロゲン原子、(ii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、(iii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、(iv)アミノスルホニル基、(v)ジ-N,N-C_{1-6}アルキルアミノスルホニル基、(vi)C_{1-3}アルキル基で置換されていてもよいスルホニル基、(vii)シアノ基、および(viii)アシル基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいアリール基、

4)(i)ハロゲン原子、(ii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、(iii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、(iv)アミノスルホニル基、(v)ジ-N,N-C_{1-6}アルキルアミノスルホニル基、(vi)C_{1-3}アルキル基で置換されていてもよいスルホニル基、(vii)シアノ基、および(viii)アシル基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいアリールオキシ基、または

5)(i)ハロゲン原子、(ii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、(iii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、(iv)アミノスルホニル基、(v)ジ-N,N-C_{1-6}アルキルアミノスルホニル基、(vi)C_{1-3}アルキル基で置換されていてもよいスルホニル基、(vii)シアノ基、および(viii)アシル基から選ばれる置換基を1な

いし3個有していてもよいアリール基で置換されていてもよいチオール基を示し、

（CH_2）$_n$はC$_{1-3}$アルキル基を有していてもよい。）、

(6)ハロゲン原子、シアノ基、メチルスルホニル基およびアシル基から選ばれる置換基を有していてもよいインデニル基、

(7)ハロゲン原子、シアノ基、メチルスルホニル基およびアシル基から選ばれる置換基を有していてもよいナフチル基、または

(8)ハロゲン原子、シアノ基、メチルスルホニル基およびアシル基から選ばれる置換基を有していてもよいフルオレニル基;

R^{2d}が水素原子;

R^{3d}がアミノ基;

R^{4d}が水素原子;

R^{5d}がハロゲン原子、水素原子、メチル基、シアノ基またはメトキシ基;および

R^{6d}が水素原子である〔10〕記載の化合物;

〔12〕5-クロロ-1-(3-クロロベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

5-クロロ-1-(3,4-ジクロロベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

5-クロロ-1-[(5-クロロ-2-チエニル)メチル]-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

5-クロロ-2-イミノ-1-(1-ナフチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

5-クロロ-1-[(1R)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

5-クロロ-2-イミノ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

5-クロロ-1-[4-クロロ-2-(メチルスルホニル)ベンジル]-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

1-(3-クロロベンジル)-5-シアノ-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

5-クロロ-1-(3-クロロ-5-シアノベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキ

サミド、

5-クロロ-1-(5-シアノ-2-フルオロベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

5-クロロ-1-(3-シアノ-5-フルオロベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

5-クロロ-2-イミノ-1-(2,4,5-トリフルオロベンジル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

5-クロロ-2-イミノ-1-[3-(メチルスルホニル)ベンジル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドおよび

5-クロロ-1-(3-シアノベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

からなる群より選択される化合物またはその塩。

〔13〕〔5〕ないし〔12〕のいずれかに記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬;等に関する。

[0034] 本発明はまた、

〔14〕膀胱出口部閉塞ラットの膀胱平滑筋張力を測定することを特徴とする、α_{1D}アドレナリン受容体拮抗作用を有する下部尿路疾患の予防・治療剤のスクリーニング方法;

〔15〕α_1アドレナリン受容体作動活性を有する薬物の添加により膀胱出口部閉塞ラットの膀胱平滑筋における律動性収縮反応を誘発あるいは増強し、α_{1D}アドレナリン受容体拮抗作用を有する下部尿路疾患の予防・治療剤を所定の時間間隔で投与し、各投与について一定時間における収縮張力の変化を測定し、得られた収縮張力の変化の大きさのバラツキに基づいて、該膀胱平滑筋における律動性収縮反応に対する該予防・治療剤の抑制効果を評価することを特徴とする〔14〕記載のスクリーニング方法;

〔16〕α_1アドレナリン受容体作動活性を有する薬物を添加してから収縮張力の変化の測定を開始するまでの時間を規定するか、またはα_{1D}アドレナリン受容体拮抗作用を有する下部尿路疾患の予防・治療剤の投与回数を制限し、該薬物の添加後に時間の経過とともに増加するα_{1D}アドレナリン受容体が関与しない収縮成分を排除

することを特徴とする〔15〕記載のスクリーニング方法;等に関する。

発明の効果

[0035] 本発明の化合物(I)は、優れた選択的α_{1D}受容体拮抗作用を有し、下部尿路疾患等の予防・治療剤として有用である。また、本発明のスクリーニング方法によれば、α_{1D}アドレナリン受容体を拮抗する下部尿路疾患等の予防・治療剤のスクリーニングを迅速かつ簡便に行うことができる。

図面の簡単な説明

[0036] [図1]図1は、偽手術(Sham)及びBOOモデルラットの摘出膀胱筋におけるフェニレフリン誘発収縮を示す図である。

[図2]図2は、偽手術(Sham)及びBOOモデルラットの摘出膀胱筋におけるフェニレフリン誘発収縮を示すグラフである。

[図3]図3は、BOOモデルラットの摘出膀胱筋におけるα_1受容体刺激誘発収縮に対する各種薬物の効果を示す図である。

[0037] 以下に本発明について詳細に説明する。

本明細書中、「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルケニル基等が挙げられる。

[0038] 本明細書中、「置換基を有していてもよいアルキル基」としては、

(i)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、

(ii)シアノ基、

(iii)水酸基、

(iv)ニトロ基、

(v)ホルミル基、

(vi)アミノ基、

(vii)モノ−またはジ−C_{1-6}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、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ等)、

(viii)C_{1-6}アルキルーカルボニルアミノ基(例、アセチルアミノ、エチルカルボニルアミノ等)、

(ix)C_{1-6}アルコキシーカルボニルアミノ基(例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ等)、

(x)ベンゼン環と縮合していてもよいC_{3-8}シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)、

(xi)ベンゼン環と縮合していてもよいC_{3-8}シクロアルケニル基(例、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等)、

(xii)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)およびC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等)から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基(例、フェニル、1ーナフチル、2ーナフチル等)、

(xiii)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等)、

(xiv)C_{7-16}アラルキルオキシ基(例、ベンジルオキシ等)、

(xv)C_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ等)、C_{1-6}アルキル基(例、メチル等)およびハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)から選ばれる置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリールオキシ基(例、フェノキシ等)、

(xvi)カルボキシル基、

(xvii)C_{1-6}アルコキシーカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、

(xviii)C_{7-16}アラルキルオキシーカルボニル基(例、ベンジルオキシカルボニル等)、

(xix)C_{6-14}アリールオキシーカルボニル基(例、フェノキシカルボニル等)、

(xx)C_{1-6}アルキルーカルボニル基(例、アセチル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、2, 2ージメチルプロピルカルボニル等)、

(xxi)C_{3-8}シクロアルキルーカルボニル基(例、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等)、

(xxii)C_{7-16}アラルキルーカルボニル基(例、ベンジルカルボニル等)、

(xxiii)カルバモイル基、

(xxiv)チオカルバモイル基、

(xxv)モノーまたはジーC$_{1-6}$アルキルーカルバモイル基(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジプロピルカルバモイル等)、

(xxvi)モノーまたはジーC$_{7-16}$アラルキルーカルバモイル基(例、ベンジルカルバモイル、ジベンジルカルバモイル等)、

(xxvii)チオール基、

(xxviii)C$_{1-6}$アルキルチオ基(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ等)、

(xxix)C$_{7-16}$アラルキルチオ基(例、ベンジルチオ等)、

(xxx)C$_{1-6}$アルキルスルホニル基(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル等)、

(xxxi)C$_{3-8}$シクロアルキルスルホニル基(例、シクロプロピルスルホニル、シクロブチルスルホニル、シクロペンチルスルホニル等)、

(xxxii)C$_{6-14}$アリールスルホニル基(例、フェニルスルホニル、1ーナフチルスルホニル、2ーナフチルスルホニル等)、

(xxxiii)C$_{7-16}$アラルキルスルホニル基(例、ベンジルスルホニル等)、

(xxxiv)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし8員の非芳香族複素環基(例、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等)、該非芳香族複素環基は、C$_{1-6}$アルキル基(例、メチル等)で置換されていてもよい、

(xxxv)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし8員の芳香族複素環基(例、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3ーオキサジアゾリル、1,2,4ーオキサジアゾリル、1,3,4ーオキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3ーチアジアゾリル、1,2,4ーチアジアゾリル、1,3,4ーチアジアゾリル、1,2,3ートリアゾリル、1,2,4ートリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、

ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等）、該芳香族複素環基は、ハロゲン原子（例、塩素原子等）またはC_{1-6}アルキル基（例、メチル等）で置換されていてもよく、また、ベンゼン環と縮合していてもよい（例、ベンゾチエニル等）、

（xxxvi）炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし8員の非芳香族複素環－カルボニル基（例、ピロリジニルカルボニル、テトラヒドロフリルカルボニル、テトラヒドロチエニルカルボニル、ピペリジルカルボニル、テトラヒドロピラニルカルボニル、モルホリニルカルボニル、チオモルホリニルカルボニル、ピペラジニルカルボニル等）、

（xxxvii）炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし8員の芳香族複素環－カルボニル基（例、フリルカルボニル、チエニルカルボニル、ピロリルカルボニル、オキサゾリルカルボニル、イソオキサゾリルカルボニル、チアゾリルカルボニル、イソチアゾリルカルボニル、イミダゾリルカルボニル、ピラゾリルカルボニル、1,2,3－オキサジアゾリルカルボニル、1,2,4－オキサジアゾリルカルボニル、1,3,4－オキサジアゾリルカルボニル、フラザニルカルボニル、1,2,3－チアジアゾリルカルボニル、1,2,4－チアジアゾリルカルボニル、1,3,4－チアジアゾリルカルボニル、1,2,3－トリアゾリルカルボニル、1,2,4－トリアゾリルカルボニル、テトラゾリルカルボニル、ピリジルカルボニル、ピリダジニルカルボニル、ピリミジニルカルボニル、ピラジニルカルボニル、トリアジニルカルボニル等）、

（xxxviii）ウレイド基、

（xxxix）C_{1-6}アルキル－ウレイド基（例、メチルウレイド、エチルウレイド、プロピルウレイド等）、

（xxxx）C_{6-14}アリール－ウレイド基（例、フェニルウレイド、1－ナフチルウレイド、2－ナフチルウレイド等）、

（xxxxi）C_{1-4}アルキレンジオキシ基（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロピレンジオキシ等）

（xxxxii）アミノスルホニル基、

（xxxxiii）モノ-N-C_{1-6}アルキルアミノスルホニル基（例、メチルアミノスルホニル、エチルアミノスルホニル等）、

(xxxxiv)ジ-N,N-C_{1-6}アルキルアミノスルホニル基(例、ジメチルアミノスルホニル、ジエチルアミノスルホニル等)、

(xxxxv)C_{1-6}アルキル基(例、メチル等)で置換されていてもよい橋かけ式のC_{7-10}シクロアルキル基(例、ビシクロ[3．1．1]ヘプチル、アダマンチル等)、

(xxxxvi)C_{6-14}アリールチオ基(例、フェニルチオ等)

等から選ばれる置換基を有していてもよい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、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等)が挙げられ、置換基の数は1ないし4個、好ましくは1ないし3個である。

[0039] 本明細書中、「置換基を有していてもよいアルケニル基」としては、上記の「置換基を有していてもよいアルキル基」のアルキル基が有していてもよい置換基を1ないし4個、好ましくは1ないし3個有していてもよいC_{2-6}アルケニル基(例、ビニル、1－プロペニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル等)等が挙げられる。

本明細書中、「置換基を有していてもよいアルキニル基」としては、上記の「置換基を有していてもよいアルキル基」のアルキル基が有していてもよい置換基を1ないし4個、好ましくは1ないし3個有していてもよいC_{2-6}アルキニル基(例、エチニル、プロパルギル、ブチニル、1－ヘキシニル等)等が挙げられる。

[0040] 本明細書中、「置換基を有していてもよいアラルキル基」としては、

(i)上記の「置換基を有していてもよいアルキル基」のアルキル基が有していてもよい置換基、

(ii)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、C_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等)、C_{6-14}アリールスルホニル基および複素環基(例、モルホリニル、ピリジル、イミダゾピリジル、ベンゾイミダゾリル等)から選ばれる置換基で置換されていてもよい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、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等)、

(iii)C_{7-16}アラルキル基(例、ベンジル、2－フェニルエチル、1－フェニルエチル、3－フェニルプロピル、4－フェニルブチル等)、

(iv)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし8員の芳香族複素環－オキシ基(例、フリルオキシ、チエニルオキシ、ピロリルオキシ、オキサゾリルオキシ、イソオキサゾリルオキシ、チアゾリルオキシ、イソチアゾリルオキシ、イミダゾリルオキシ、ピラゾリルオキシ、1,2,3－オキサジアゾリルオキシ、1,2,4－オキサジアゾリルオキシ、1,3,4－オキサジアゾリルオキシ、フラザニルオキシ、1,2,3－チアジアゾリルオキシ、1,2,4－チアジアゾリルオキシ、1,3,4－チアジアゾリルオキシ、1,2,3－トリアゾリルオキシ、1,2,4－トリアゾリルオキシ、テトラゾリルオキシ、ピリジルオキシ、ピリダジニルオキシ、ピリミジニルオキシ、ピラジニルオキシ、トリアジニルオキシ等)、

等を1ないし4個、好ましくは1ないし3個有していてもよいC_{7-12}アラルキル基(例、ベンジル、2－フェニルエチル、1－フェニルエチル、3－フェニルプロピル等)が挙げられる。本明細書中の「置換基を有していてもよいアラルキル基」の置換基は、アラルキル基のアリール部および／またはアルキレン部に有していてもよい。

[0041] 本明細書中、「置換基を有していてもよいアリール基」としては、上記の「置換基を有していてもよいアラルキル基」のアラルキル基が有していてもよい置換基を1ないし4個、好ましくは1ないし3個有していてもよいC_{6-14}アリール基(例、フェニル、ナフチル等)が挙げられる。

本明細書中、「置換基を有していてもよいシクロアルキル基」としては、上記の「置換基を有していてもよいアラルキル基」のアラルキル基が有していてもよい置換基を1ないし4個、好ましくは1ないし3個有していてもよいC_{3-8}シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル)が挙げられる。なお、「置換基を有していてもよいシクロアルキル基」の置換基同士が結合して環(シクロアルカン環(シクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環等のC_{3-6}シクロアルカン環)、アレーン環(ベンゼン環、ナフタレン環等のC_{6-10}アレーン環))を形成していてもよい。

本明細書中、「置換基を有していてもよいシクロアルケニル基」としては、上記の「置換基を有していてもよいアラルキル基」のアラルキル基が有していてもよい置換基を1ないし4個、好ましくは1ないし3個有していてもよいC_{3-8}シクロアルケニル基(例、シ

クロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等）が挙げられる。なお、「置換基を有していてもよいシクロアルケニル基」の置換基同士が結合して環（シクロアルカン環（シクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環等のC_{3-6}シクロアルカン環）、アレーン環（ベンゼン環、ナフタレン環等のC_{6-10}アレーン環））を形成していてもよい。

[0042] 本明細書中、「アシル基」としては、「置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基」、「置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル基」、「置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル基」、「置換基を有していてもよいアラルキルカルボニル基」、「置換基を有していてもよいアリールカルボニル基」、「置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニル基」、「置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基」、「置換基を有していてもよいアルケニルオキシカルボニル基」、「置換基を有していてもよいアルキニルオキシカルボニル基」、「置換基を有していてもよいアラルキルオキシカルボニル基」、「置換基を有していてもよいアリールオキシカルボニル基」、「置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基」および「カルボキシル基」等が挙げられる。

本明細書中、「置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基」としては、上記の「置換基を有していてもよいアルキル基」のアルキル基が有していてもよい置換基を1ないし4個、好ましくは1ないし3個有していてもよいC_{1-6}アルキル－カルボニル基（例、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、sec-ブチルカルボニル、tert-ブチルカルボニル、ペンチルカルボニル、ヘキシルカルボニル等）が挙げられる。

本明細書中、「置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル基」としては、上記の「置換基を有していてもよいアルキル基」のアルキル基が有していてもよい置換基を1ないし4個、好ましくは1ないし3個有していてもよいC_{2-6}アルケニル－カルボニル基（例、ビニルカルボニル、1－プロペニルカルボニル、アリルカルボニル、イソプロペニルカルボニル、ブテニルカルボニル、イソブテニルカルボニル等）等が挙げられる。

本明細書中、「置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル基」としては、上記の「置換基を有していてもよいアルキル基」のアルキル基が有していてもよい置換基

を1ないし4個、好ましくは1ないし3個有していてもよいC_{2-6}アルキニル－カルボニル基（例、エチニルカルボニル、プロパルギルカルボニル、ブチニルカルボニル、1－ヘキシニルカルボニル等）等が挙げられる。

[0043] 本明細書中、「置換基を有していてもよいアラルキルカルボニル基」としては、上記の「置換基を有していてもよいアラルキル基」のアラルキル基が有していてもよい置換基を1ないし4個、好ましくは1ないし3個有していてもよいC_{7-12}アラルキル－カルボニル基（例、ベンジルカルボニル、2－フェニルエチルカルボニル、1－フェニルエチルカルボニル、3－フェニルプロピルカルボニル等）が挙げられる。

本明細書中、「置換基を有していてもよいアリールカルボニル基」としては、上記の「置換基を有していてもよいアラルキル基」のアラルキル基が有していてもよい置換基を1ないし4個、好ましくは1ないし3個有していてもよいC_{6-14}アリール－カルボニル基（例、フェニルカルボニル、ナフチルカルボニル等）が挙げられる。

本明細書中、「置換基を有していてもよいシクロアルキルカルボニル基」としては、上記の「置換基を有していてもよいアラルキル基」のアラルキル基が有していてもよい置換基を1ないし4個、好ましくは1ないし3個有していてもよいC_{3-8}シクロアルキル－カルボニル基（例、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル）が挙げられる。

[0044] 本明細書中、「置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基」としては、上記の「置換基を有していてもよいアルキル基」のアルキル基が有していてもよい置換基を1ないし4個、好ましくは1ないし3個有していてもよいC_{1-6}アルコキシ－カルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、ヘキシロキシカルボニル等）が挙げられる。

本明細書中、「置換基を有していてもよいアルケニルオキシカルボニル基」としては、上記の「置換基を有していてもよいアルキル基」のアルキル基が有していてもよい置換基を1ないし4個、好ましくは1ないし3個有していてもよいC_{2-6}アルケニル－オキシカルボニル基（例、ビニルオキシカルボニル、1－プロペニルオキシカルボニル、アリ

ルオキシカルボニル、イソプロペニルオキシカルボニル、ブテニルオキシカルボニル、イソブテニルオキシカルボニル等）等が挙げられる。

本明細書中、「置換基を有していてもよいアルキニルオキシカルボニル基」としては、上記の「置換基を有していてもよいアルキル基」のアルキル基が有していてもよい置換基を1ないし4個、好ましくは1ないし3個有していてもよいC_{2-6}アルキニル－オキシカルボニル基（例、エチニルオキシカルボニル、プロパルギルオキシカルボニル、ブチニルオキシカルボニル、1－ヘキシニルオキシカルボニル等）等が挙げられる。

[0045] 本明細書中、「置換基を有していてもよいアラルキルオキシカルボニル基」としては、上記の「置換基を有していてもよいアラルキル基」のアラルキル基が有していてもよい置換基を1ないし4個、好ましくは1ないし3個有していてもよいC_{7-12}アラルキル－オキシカルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル、2－フェニルエチルオキシカルボニル、1－フェニルエチルオキシカルボニル、3－フェニルプロピルオキシカルボニル等）が挙げられる。

本明細書中、「置換基を有していてもよいアリールオキシカルボニル基」としては、上記の「置換基を有していてもよいアラルキル基」のアラルキル基が有していてもよい置換基を1ないし4個、好ましくは1ないし3個有していてもよいC_{6-14}アリール－オキシカルボニル基（例、フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル等）が挙げられる。

本明細書中、「置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシカルボニル基」としては、上記の「置換基を有していてもよいアラルキル基」のアラルキル基が有していてもよい置換基を1ないし4個、好ましくは1ないし3個有していてもよいC_{3-8}シクロアルキル－オキシカルボニル基（例、シクロプロピルオキシカルボニル、シクロブチルオキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル）が挙げられる。

[0046] 本明細書中、「置換基を有していてもよい複素環基」としては、

（1）前記の「置換基を有していてもよいアラルキル基」のアラルキル基が有していてもよい置換基を1ないし3個有していてもよく、また、ベンゼン環と縮合していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1な

いし4個含有する5ないし8員の非芳香族複素環基(例、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、アゼパニル、1，4－ジアゼパニル等)および

(2)前記の「置換基を有していてもよいアラルキル基」のアラルキル基が有していてもよい置換基を1ないし3個有していてもよく、また、ベンゼン環と縮合していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし8員の芳香族複素環基(例、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3－オキサジアゾリル、1,2,4－オキサジアゾリル、1,3,4－オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3－チアジアゾリル、1,2,4－チアジアゾリル、1,3,4－チアジアゾリル、1,2,3－トリアゾリル、1,2,4－トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等)が挙げられる。

[0047] 本明細書中、「置換基を有していてもよいアミノ基」とは、アミノ基および置換基を有するアミノ基が挙げられる。

本明細書中、「置換基を有するアミノ基」とは、前記の「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複素環基」から選ばれる置換基を1または2個有するアミノ基が挙げられる。

[0048] 本明細書中、「置換基を有していてもよい水酸基」としては、水酸基および置換基を有する水酸基が挙げられる。

本明細書中、「置換基を有する水酸基」としては、前記の「置換基を有していてもよい炭化水素基」または「アシル基」を有する水酸基が挙げられる。

[0049] 本明細書中、「置換基を有していてもよいチオール基」としては、チオール基および置換基を有するチオール基が挙げられる。

本明細書中、「置換基を有するチオール基」としては、前記の「置換基を有していてもよい炭化水素基」または「アシル基」を有するチオール基が挙げられる。

[0050] 本明細書中、「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

[0051] 本明細書中、「置換基を有していてもよいインデニル基」、「置換基を有していてもよ

いナフチル基」および「置換基を有していてもよいフルオレニル基」の置換基としては、上記の「置換基を有していてもよいアリール基」のアリール基が有していてもよい置換基と同様のものがあげられ、置換基の数は1ないし4個、好ましくは1ないし3個である。

[0052] 本明細書中、R^1は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、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。

R^1としては、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が好ましく、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がより好ましく、なかでも、置換基を有していてもよいアルキル基および置換基を有していてもよいアラルキル基が好ましい。

[0053] 本明細書中、R^2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。

R^2としては、水素原子が好ましい。

[0054] 本明細書中、R^3は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基を示す。

R^3としては、置換基を有していてもよいアミノ基が好ましく、特にアミノ基が好ましい。

[0055] 本明細書中、R^4は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基を示す。

R^4としては、水素原子が好ましい。

[0056] 本明細書中、R^5は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基を示す。

R^5としては、ハロゲン原子が好ましい。

[0057] 本明細書中、R^6は水素原子、ハロゲン原子、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複素環基を示す。

R^6としては、水素原子が好ましい。

[0058] 本発明において、化合物(I)としては、

R^1が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;

R^2が水素原子、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;

R^3が水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;

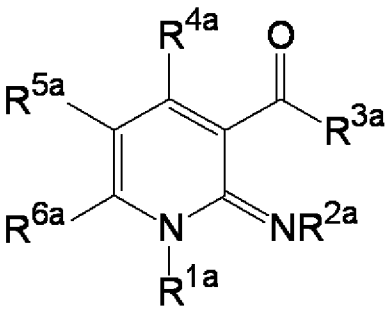
R^4が水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;

R^5が水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;および

R^6が水素原子、ハロゲン原子、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複素環基である化合物が好ましい。

[0059] 化合物(I)のうち、式

[0060] [化14]



[0061] 〔式中、

R^{1a}は置換基を有していてもよいベンジル基;

R^{2a}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;

R^{3a}は置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;

R^{4a}は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;

R^{5a}は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;および

R^{6a}は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基を示す。]で表される化合物(但し、

5-クロロ-1,2-ジヒドロ-2-イミノ-1-フェニルメチル-3-ピリジンカルボキサミド、

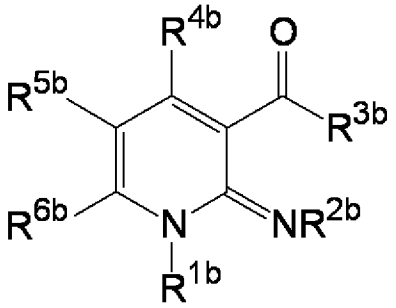
5-ブロモ-1,2-ジヒドロ-2-イミノ-1-フェニルメチル-3-ピリジンカルボキサミド、

5-アミノカルボニル-3-クロロ-1,6-ジヒドロ-6-イミノ-1-フェニルメチル-2-ピリジンカルボン酸および

5-アミノカルボニル-3-ブロモ-1,6-ジヒドロ-6-イミノ-1-フェニルメチル-2-ピリジンカルボン酸を除く)またはその塩(以下、化合物(Ia)と略記する);

式

[0062] [化15]



[0063] 〔式中、

R^{1b}はC_{1-6}アルキル;

R^{2b}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;

R^{3b}は置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基または置換基を有していてもよいチオール基;

R^{4b}は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アシル基、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;

R^{5b}は水素原子、ハロゲン原子、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、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;および

R^{6b}は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アシル基、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基を示す。〕で表される化合物(但し、

5-(アミノカルボニル)-3-クロロ-1,6-ジヒドロ-6-イミノ-1-メチル-2-ピリジンカルボン酸、

5-(アミノカルボニル)-3-ブロモ-1,6-ジヒドロ-6-イミノ-1-メチル-2-ピリジンカルボン酸、

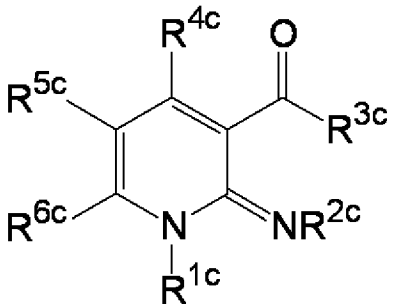
5-(アミノカルボニル)-1-ブチル-3-クロロ-1,6-ジヒドロ-6-イミノ-2-ピリジンカルボン酸、

5-(アミノカルボニル)-3-ブロモ-1-ブチル-1,6-ジヒドロ-6-イミノ-2-ピリジンカルボン酸および

5-クロロ-1,2-ジヒドロ-2-イミノ-1-メチル-3-ピリジンカルボキサミドを除く）またはその塩（以下、化合物（Ib）と略記する）；

式

[0064] [化16]



[0065] 〔式中、

R^{1c}は置換基を有していてもよいフェニル基；

R^{2c}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；

R^{3c}は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基；

R^{4c}は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基；

R^{5c}は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基；および

R^{6c}は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基を示す。〕で表される化合物（但し、

ジエチル 1,1'-(1,4-フェニレン)ビス[2-イミノ-4,6-ジメチル-5-(フェニルジアゼニ

ル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキシラート]、

ジエチル 1,1'-(1,4-フェニレン)ビス{5-[(4-クロロフェニル)ジアゼニル]-2-イミノ-4,6-ジメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキシラート}、

5-(アミノカルボニル)-3-ブロモ-1,6-ジヒドロ-6-イミノ-1-フェニル-2-ピリジンカルボン酸、

5-ブロモ-1,2-ジヒドロ-2-イミノ-1-フェニル-3-ピリジンカルボン酸アミド、

5-アセチル-1,2-ジヒドロ-2-イミノ-4-メチル-1-フェニル-3-ピリジンカルボン酸エチル、

5-アセチル-1,2-ジヒドロ-2-イミノ-1-フェニル-4-(2-フェニルエテニル)-3-ピリジンカルボン酸エチル、

5-アセチル-1,2-ジヒドロ-2-イミノ-1-フェニル-4-[(フェニルヒドラゾノ)メチル]-3-ピリジンカルボン酸エチル、

5-クロロ-1,2-ジヒドロ-2-イミノ-1-フェニル-3-ピリジンカルボン酸アミド、

5-クロロ-1,2-ジヒドロ-2-イミノ-1-(2-メチルフェニル)-3-ピリジンカルボン酸アミド、

5-クロロ-1,2-ジヒドロ-2-イミノ-1-(3-メチルフェニル)-3-ピリジンカルボン酸アミド、

5-クロロ-1,2-ジヒドロ-2-イミノ-1-(4-メチルフェニル)-3-ピリジンカルボン酸アミド、

5-(アミノカルボニル)-3-クロロ-1,6-ジヒドロ-6-イミノ-1-(2-メチルフェニル)-2-ピリジンカルボン酸、

5-(アミノカルボニル)-3-クロロ-1,6-ジヒドロ-6-イミノ-1-(3-メチルフェニル)-2-ピリジンカルボン酸、

5-(アミノカルボニル)-3-クロロ-1,6-ジヒドロ-6-イミノ-1-(4-メチルフェニル)-2-ピリジンカルボン酸、

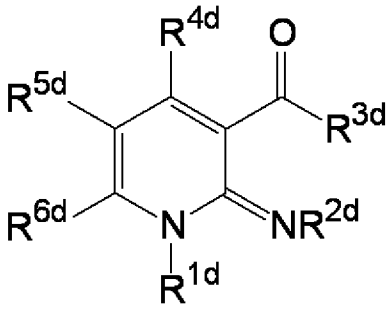
5-(アミノカルボニル)-3-クロロ-1,6-ジヒドロ-6-イミノ-1-フェニル-2-ピリジンカルボン酸、

1,2-ジヒドロ-1,4,6-トリフェニル-2-(フェニルイミノ)-3,5-ピリジンカルボン酸ジメチルおよび

4,6-ビス(ジエチルアミノ)-1,2-ジヒドロ-1-フェニル-2-(フェニルイミノ)-3,5-ピリジンカルボン酸ジエチルは除く)またはその塩(以下、化合物(Ic)と略記する);および

式

[0066] [化17]



[0067] 〔式中、

R^{1d}は

(1)置換基を有していてもよい複素環基、

(2)置換基を有していてもよいシクロアルキル基、

(3)式$-CR^{1da}R^{1db}R^{1dc}$(式中、R^{1da}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置換基を有していてもよいアリール基;R^{1db}は、置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基;R^{1dc}は、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。)、

(4)式$-CH_2R^{1dd}$(式中、R^{1dd}は、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルケニル基、置換基を有していてもよいナフチル基、置換基を有していてもよいアリールスルホニル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。)、

(5)式$-(CH_2)_n-R^{1de}$(式中、nは2ないし5の整数、R^{1de}は置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基、アシル基、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チオール基または置換基を有していてもよい水酸基を示す。また、$(CH_2)_n$は置換基を有していてもよい。)、

(6)置換基を有していてもよいインデニル基、

(7)置換基を有していてもよいナフチル基または

(8)置換基を有していてもよいフルオレニル基;

R^{2d}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;

R^{3d}は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;

R^{4d}は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;

R^{5d}は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;および

R^{6d}は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基を示す。]で表される化合物(但し、

1,6-ジヒドロ-1-(2-ヒドロキシエチル)-6-イミノ-[3,4'-ビピリジン]-5-カルボン酸アミド、

1,6-ジヒドロ-6-イミノ-1-(2-メトキシエチル)-[3,4'-ビピリジン]-5-カルボン酸アミド、

1-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-1,6-ジヒドロ-6-イミノ-[3,4'-ビピリジン]-5-カルボン酸アミドおよび

7-[[(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)(メトキシイミノ)アセチル]アミノ]-3-[(3-カルボキシ-2-イミノ-1(2H)-ピリジニル)メチル]-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクト-2-エン-2-カルボン酸は除く)またはその塩(以下、化合物(Id)と略記する)は新規化合物である。以下、化合物(Ia)～化合物(Id)について詳細に説明する。

[0068] 1. 化合物(Ia)について

R^{1a}は置換基を有していてもよいベンジル基を示す。該「置換基を有していてもよいベンジル基」の置換基としては、

(i)上記の「置換基を有していてもよいアルキル基」が有していてもよい置換基、

(ii)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、C_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等)、C_{6-14}アリールスルホニル基および複素環基(例、モルホリニル、ピリジル、イミダゾピリジル、ベンゾイミダゾリル等)から選ばれる置換基で置換されていてもよい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、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等)、

(iii)C_{7-16}アラルキル基(例、ベンジル、2－フェニルエチル、1－フェニルエチル、3－フェニルプロピル、4－フェニルブチル等)

等が挙げられ、置換基の数は1ないし4個、好ましくは1ないし3個である。該「置換基を有していてもよいベンジル基」の置換基は、ベンジル基のベンゼン環部および／またはメチレン部に有していてもよい。

R^{1a}としては、

(i)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、(ii)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等)、(iii)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)で置換されていてもよい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、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等)、(iv)アミノスルホニル基、(v)ジ-N,N-C_{1-6}アルキルアミノスルホニル基(例、ジメチルアミノスルホニル、ジエチルアミノスルホニル等)、(vi)C_{1-3}アルキル基で置換されていてもよいスルホニル基、(vii)シアノ基、および(viii)アミノ基、水酸基およびC_{1-3}アルキル基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアシル基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいベンジル基が好ましく、

(i)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、(ii)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等)、(iii)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原

子、臭素原子、ヨウ素原子）で置換されていてもよい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、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等）、(iv)アミノスルホニル基および(v)ジ-N,N-C_{1-6}アルキルアミノスルホニル基（例、ジメチルアミノスルホニル、ジエチルアミノスルホニル等）から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいベンジル基がより好ましい。

[0069] R^{2a}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。

R^{2a}としては、水素原子が好ましい。

R^{3a}は置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基を示す。

R^{3a}としては、置換基を有していてもよいアミノ基が好ましく、特にアミノ基が好ましい。

R^{4a}は、水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基を示す。

R^{4a}としては、水素原子がより好ましい。

R^{5a}は、水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基を示す。

R^{5a}としては、ハロゲン原子、水素原子、メチル基、シアノ基およびメトキシ基が好ましく、特にハロゲン原子、とりわけ塩素原子が好ましい。

R^{6a}は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基を示

す。

R^{6a}としては、水素原子が好ましい。

[0070] 化合物(Ia)としては、

R^{1a}が(i)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、(ii)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等)、(iii)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)で置換されていてもよい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、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等)、(iv)アミノスルホニル基、(v)ジ-N,N-C_{1-6}アルキルアミノスルホニル基(例、ジメチルアミノスルホニル、ジエチルアミノスルホニル等)、(vi)C_{1-3}アルキル基で置換されていてもよいスルホニル基、(vii)シアノ基、および(viii)アミノ基、水酸基およびC_{1-3}アルキル基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアシル基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいベンジル基;

R^{2a}が水素原子;

R^{3a}がアミノ基;

R^{4a}が水素原子;

R^{5a}がハロゲン原子(特に塩素原子)、水素原子、メチル基、シアノ基またはメトキシ基;および

R^{6a}が水素原子である化合物が好ましく、

R^{1a}が(i)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、(ii)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等)、(iii)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)で置換されていてもよい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、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等)、(iv)アミノスルホニル基および(v)ジ-N,N-C_{1-6}アルキルアミノスルホニル基(例、ジメチルアミノスルホニル、ジエチルアミノス

ルホニル等)から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいベンジル基;

R^{2a}が水素原子;

R^{3a}がアミノ基;

R^{4a}が水素原子;

R^{5a}がハロゲン原子(特に塩素原子);および

R^{6a}が水素原子である化合物がより好ましい。

[0071] 特に、

5-クロロ-1-(3-クロロベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド;

5-クロロ-1-(3,4-ジクロロベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド;

5-クロロ-2-イミノ-1-(3-メトキシベンジル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド;

5-クロロ-1-(2,5-ジフルオロベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド;

5-クロロ-1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド;

5-クロロ-2-イミノ-1-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド;

5-クロロ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド;および

5-クロロ-1-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドおよびそれらの塩などが好ましい。

[0072] 2. 化合物(Ib)について

R^{1b}はC_{1-6}アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等)を示す。

R^{1b}としては、ブチルおよびネオペンチル等が好ましい。

R^{2b}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。

R^{2b}としては、水素原子が好ましい。

R^{3b}は置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基

、置換基を有していてもよいアミノ基または置換基を有していてもよいチオール基を示す。

R^{3b}としては、置換基を有していてもよいアミノ基が好ましく、特にアミノ基が好ましい。

R^{4b}は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アシル基、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基を示す。

R^{4b}としては、水素原子が好ましい。

R^{5b}は水素原子、ハロゲン原子、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、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基を示す。

一つの態様において、R^{5b}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、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基を示す。

また別の態様において、R^{5b}としては、ハロゲン原子が好ましく、特に塩素原子が好ましい。

R^{6b}は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アシル基、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基を示す。

R^{6b}としては、水素原子が好ましい。

[0073] 化合物(Ib)としては、

R^{1b}がブチルまたはネオペンチル;

R^{2b}が水素原子;

R^{3b}がアミノ基;

R^{4b}が水素原子;

R^{5b}がハロゲン原子(特に塩素原子);および

R^{6b}が水素原子である化合物が好ましく、

R^{1b}がネオペンチル;

R^{2b}が水素原子;

R^{3b}がアミノ基;

R^{4b}が水素原子;

R^{5b}がハロゲン原子(特に塩素原子);および

R^{6b}が水素原子である化合物が特に好ましい。

[0074] 特に、

5-クロロ-1-(2,2-ジメチルプロピル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドおよびその塩などが好ましい。

[0075] 3. 化合物(Ic)について

R^{1c}は置換基を有していてもよいフェニル基を示す。該「置換基を有していてもよいフェニル基」とは、前記の「置換基を有していてもよいアリール基」が有していてもよい置換基を1ないし4個、好ましくは1ないし3個有していてもよいフェニル基が挙げられる。

R^{1c}としては、(i)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、(ii)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等)、(iii)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)で置換されていてもよい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、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等)、(iv)C_{3-8}シクロアルキル基、(v)C_{6-14}アリール基および(vi)C_{6-14}アリールオキシ基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいフェニル基が好ましく、

(i)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、(ii)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等)、(iii)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)で置換された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、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオ

ペンチル、ヘキシル等)、(iv)C_{3-8}シクロアルキル基、(v)C_{6-14}アリール基、および(vi)C_{6-14}アリールオキシ基から選ばれる置換基を1ないし3個有するフェニル基がより好ましい。

R^{2c}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。

R^{2c}としては、水素原子が好ましい。

R^{3c}は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基を示す。

R^{3c}としては、置換基を有していてもよいアミノ基が好ましく、特にアミノ基が好ましい。

R^{4c}は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基を示す。

R^{4c}としては、水素原子が好ましい。

R^{5c}は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基を示す。

R^{5c}としては、ハロゲン原子が好ましく、特に塩素原子が好ましい。

R^{6c}は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基を示す。

R^{6c}としては、水素原子が好ましい。

[0076] 化合物(Ic)としては、

R^{1c}が(i)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、

(ii)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等)、(iii)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)で置換されていてもよい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、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等)、(iv)C_{3-8}シクロアルキル基、(v)C_{6-14}アリール基および(vi)C_{6-14}アリールオキシ基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいフェニル基;

R^{2c}が水素原子;

R^{3c}がアミノ基;

R^{4c}が水素原子;

R^{5c}がハロゲン原子(特に塩素原子);および

R^{6c}が水素原子である化合物が好ましく、

R^{1c}が(i)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、(ii)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等)、(iii)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)で置換された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、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等)、(iv)C_{3-8}シクロアルキル基、(v)C_{6-14}アリール基、および(vi)C_{6-14}アリールオキシ基から選ばれる置換基を1ないし3個有するフェニル基;

R^{2c}が水素原子;

R^{3c}がアミノ基;

R^{4c}が水素原子;

R^{5c}がハロゲン原子(特に塩素原子);および

R^{6c}が水素原子である化合物がより好ましい。

[0077] 特に、

1-(4-ブチルフェニル)-5-クロロ-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド;

5-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド;および

5-クロロ-1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドおよびそれらの塩などが好ましい。

[0078] 4. 化合物(Id)について

R^{1d}は(1)置換基を有していてもよい複素環基、(2)置換基を有していてもよいシクロアルキル基、(3)式$-CR^{1da}R^{1db}R^{1dc}$(式中、R^{1da}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置換基を有していてもよいアリール基;R^{1db}は、置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基;R^{1dc}は、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。)、(4)式$-CH_2R^{1dd}$(式中、R^{1dd}は、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルケニル基、置換基(該置換基は、上記の「置換基を有していてもよいアリール基」が有していてもよい置換基と同様である)を有していてもよいナフチル基、置換基を有していてもよいアリールスルホニル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。)、(5)式$-(CH_2)_n-R^{1de}$(式中、nは2ないし5の整数、R^{1de}は置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基、アシル基、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チオール基または置換基を有していてもよい水酸基を示す。また、$(CH_2)_n$は置換基を有していてもよい。)、(6)置換基を有していてもよいインデニル基、(7)置換基を有していてもよいナフチル基または(8)置換基を有していてもよいフルオレニル基を示す。

R^{1d}としては、

(1)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)およびC_{6-14}アリール基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよく、また、ベンゼン環と縮合していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし8員の芳香族複素環基(例、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサ

ジアゾリル、フラザニル、1,2,3－チアジアゾリル、1,2,4－チアジアゾリル、1,3,4－チアジアゾリル、1,2,3－トリアゾリル、1,2,4－トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等)、

(2)ベンゼン環と縮合していてもよいC_{3-8}シクロアルキル基、

(3)式$-CR^{1da'}R^{1db'}R^{1dc'}$(式中、$R^{1da'}$は、水素原子;$R^{1db'}$は、置換基を有していてもよいアルキル基;$R^{1dc'}$は、置換基を有していてもよいアリール基を示す。)、

(4)式$-CH_2R^{1dd'}$(式中、$R^{1dd'}$は、置換基を有していてもよいシクロアルキル基または置換基を有していてもよいナフチル基を示す。)、

(5)式$-(CH_2)_n-R^{1de'}$(式中、nは2ないし5の整数、$R^{1de'}$は置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいチオール基を示す。また、$(CH_2)_n$は置換基を有していてもよい)、

(6)置換基を有していてもよいインデニル基、

(7)置換基を有していてもよいナフチル基または

(8)置換基を有していてもよいフルオレニル基が好ましい。

また、R^{1d}としては、

(1)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)およびC_{6-14}アリール基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよく、また、ベンゼン環と縮合していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし8員の芳香族複素環基(例、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3－オキサジアゾリル、1,2,4－オキサジアゾリル、1,3,4－オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3－チアジアゾリル、1,2,4－チアジアゾリル、1,3,4－チアジアゾリル、1,2,3－トリアゾリル、1,2,4－トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等)、

(2)ベンゼン環と縮合していてもよいC_{3-8}シクロアルキル基、

(3)式$-CR^{1da'}R^{1db'}R^{1dc'}$(式中、$R^{1da'}$は、水素原子;$R^{1db'}$は、$C_{1-3}$アルキル基;$R^{1dc'}$は、(i)ハロゲン原子、(ii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、(

iii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、(iv)アミノスルホニル基、(v)ジ-N,N-C_{1-6}アルキルアミノスルホニル基、(vi)C_{1-3}アルキル基で置換されていてもよいスルホニル基、(vii)シアノ基、および(viii)アシル基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいアリール基を示す。)、

(4)式－$CH_2R^{1dd'}$(式中、$R^{1dd'}$は、(1)水酸基で置換されていてもよいシクロアルキル基、または(2)(i)ハロゲン原子、(ii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、(iii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、(iv)アミノスルホニル基、(v)ジ-N,N-C_{1-6}アルキルアミノスルホニル基、(vi)C_{1-3}アルキル基を有していてもよいスルホニル基、(vii)シアノ基、および(viii)アシル基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいナフチル基を示す。)、

(5)式－$(CH_2)_n$－$R^{1de'}$(式中、nは2ないし5の整数、$R^{1de'}$は、

1)水酸基で置換されていてもよいシクロアルキル基、

2)水酸基で置換されていてもよいシクロアルケニル基、

3)(i)ハロゲン原子、(ii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、(iii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、(iv)アミノスルホニル基、(v)ジ-N,N-C_{1-6}アルキルアミノスルホニル基、(vi)C_{1-3}アルキル基で置換されていてもよいスルホニル基、(vii)シアノ基、および(viii)アシル基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいアリール基、

4)(i)ハロゲン原子、(ii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、(iii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、(iv)アミノスルホニル基、(v)ジ-N,N-C_{1-6}アルキルアミノスルホニル基、(vi)C_{1-3}アルキル基で置換されていてもよいスルホニル基、(vii)シアノ基、および(viii)アシル基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいアリールオキシ基、または

5)(i)ハロゲン原子、(ii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、(iii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、(iv)アミノスルホニル基、(v)ジ-N,N-C_{1-6}アルキルアミノスルホニル基、(vi)C_{1-3}アルキル基で置換されていてもよいスルホニル基、(vii)シアノ基、および(viii)アシル基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいアリール基で置換されていてもよいチオール基を示し、

（CH_2）$_n$はC_{1-3}アルキル基を有していてもよい。）、

(6)ハロゲン原子、シアノ基、メチルスルホニル基およびアシル基から選ばれる置換基を有していてもよいインデニル基、

(7)ハロゲン原子、シアノ基、メチルスルホニル基およびアシル基から選ばれる置換基を有していてもよいナフチル基、または

(8)ハロゲン原子、シアノ基、メチルスルホニル基およびアシル基から選ばれる置換基を有していてもよいフルオレニル基も好ましい。

R^{2d}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。

R^{2d}としては、水素原子が好ましい。

R^{3d}は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基を示す。

R^{3d}としては、置換基を有していてもよいアミノ基が好ましく、特にアミノ基が好ましい。

R^{4d}は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基を示す。

R^{4d}としては水素原子が好ましい。

R^{5d}は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基を示す。

R^{5d}としては、ハロゲン原子、水素原子、メチル基、シアノ基およびメトキシ基が好ましく、ハロゲン原子がより好ましく、特に塩素原子が好ましい。

R^{6d}は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基を示す。

R^{6d}としては、水素原子が好ましい。

[0079] 化合物(Id)としては、

R^{1d}が、

(1)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)およびC_{6-14}アリール基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよく、また、ベンゼン環と縮合していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし8員の芳香族複素環基(例、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3－オキサジアゾリル、1,2,4－オキサジアゾリル、1,3,4－オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3－チアジアゾリル、1,2,4－チアジアゾリル、1,3,4－チアジアゾリル、1,2,3－トリアゾリル、1,2,4－トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等)、

(2)ベンゼン環と縮合していてもよいC_{3-8}シクロアルキル基、

(3)式$-CR^{1da'}R^{1db'}R^{1dc'}$(式中、$R^{1da'}$は、水素原子;$R^{1db'}$は、置換基を有していてもよいアルキル基;$R^{1dc'}$は、置換基を有していてもよいアリール基を示す。)、

(4)式$-CH_2R^{1dd'}$(式中、$R^{1dd'}$は、置換基を有していてもよいシクロアルキル基または置換基を有していてもよいナフチル基を示す。)、

(5)式$-(CH_2)_n-R^{1de'}$(式中、nは2ないし5の整数、$R^{1de'}$は置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいチオール基を示す。また、$(CH_2)_n$は置換基を有していてもよい。)、

(6)置換基を有していてもよいインデニル基、

(7)置換基を有していてもよいナフチル基または

(8)置換基を有していてもよいフルオレニル基;

R^{2d}が水素原子;

R^{3d}がアミノ基;

R^{4d}が水素原子;

R^{5d}がハロゲン原子(特に塩素原子);および

R^{6d}が水素原子である化合物が好ましい。

[0080] また、化合物(Id)としては、

R^{1d}が、

(1)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)およびC_{6-14}アリール基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよく、また、ベンゼン環と縮合していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし8員の芳香族複素環基(例、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3－オキサジアゾリル、1,2,4－オキサジアゾリル、1,3,4－オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3－チアジアゾリル、1,2,4－チアジアゾリル、1,3,4－チアジアゾリル、1,2,3－トリアゾリル、1,2,4－トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等)、

(2)ベンゼン環と縮合していてもよいC_{3-8}シクロアルキル基、

(3)式$-CR^{1da'}R^{1db'}R^{1dc'}$(式中、$R^{1da'}$は、水素原子;$R^{1db'}$は、$C_{1-3}$アルキル基;$R^{1dc'}$は、(i)ハロゲン原子、(ii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、(iii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、(iv)アミノスルホニル基、(v)ジ-N,N-C_{1-6}アルキルアミノスルホニル基、(vi)C_{1-3}アルキル基で置換されていてもよいスルホニル基、(vii)シアノ基、および(viii)アシル基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいアリール基を示す。)、

(4)式$-CH_2R^{1dd'}$(式中、$R^{1dd'}$は、(1)水酸基で置換されていてもよいシクロアルキル基、または(2)(i)ハロゲン原子、(ii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、(iii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、(iv)アミノスルホニル基、(v)ジ-N,N-C_{1-6}アルキルアミノスルホニル基、(vi)C_{1-3}アルキル基を有していてもよいスルホニル基、(vii)シアノ基、および(viii)アシル基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいナフチル基を示す。)、

(5)式$-(CH_2)_n-R^{1de'}$(式中、nは2ないし5の整数、$R^{1de'}$は、

1)水酸基で置換されていてもよいシクロアルキル基、

2)水酸基で置換されていてもよいシクロアルケニル基、

3)(i)ハロゲン原子、(ii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、(iii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、(iv)アミノスルホニル基、(v)ジ-N,N-C_{1-6}アルキルアミノスルホニル基、(vi)C_{1-3}アルキル基で置換されていてもよいスルホニル基、(vii)シアノ基、および(viii)アシル基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいアリール基、

4)(i)ハロゲン原子、(ii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、(iii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、(iv)アミノスルホニル基、(v)ジ-N,N-C_{1-6}アルキルアミノスルホニル基、(vi)C_{1-3}アルキル基で置換されていてもよいスルホニル基、(vii)シアノ基、および(viii)アシル基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいアリールオキシ基、または

5)(i)ハロゲン原子、(ii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、(iii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、(iv)アミノスルホニル基、(v)ジ-N,N-C_{1-6}アルキルアミノスルホニル基、(vi)C_{1-3}アルキル基で置換されていてもよいスルホニル基、(vii)シアノ基、および(viii)アシル基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいアリール基で置換されていてもよいチオール基を示し、

$(CH_2)_n$はC_{1-3}アルキル基を有していてもよい。)、

(6)ハロゲン原子、シアノ基、メチルスルホニル基およびアシル基から選ばれる置換基を有していてもよいインデニル基、

(7)ハロゲン原子、シアノ基、メチルスルホニル基およびアシル基から選ばれる置換基を有していてもよいナフチル基、または

(8)ハロゲン原子、シアノ基、メチルスルホニル基およびアシル基から選ばれる置換基を有していてもよいフルオレニル基;

R^{2d}が水素原子;

R^{3d}がアミノ基;

R^{4d}が水素原子;

R^{5d}がハロゲン原子(特に塩素原子)、水素原子、メチル基、シアノ基またはメトキシ

基;および

R^{6d}が水素原子である化合物も好ましい。

[0081] 特に、

5-クロロ-2-イミノ-1-(1-ナフチルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド;

5-クロロ-1-(シクロヘキシルメチル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド;

5-クロロ-1-(2-フリルメチル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド;

5-クロロ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド;

5-クロロ-2-イミノ-1-(2-フェニルエチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド;

5-クロロ-2-イミノ-1-(3-フェニルプロピル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド;

5-クロロ-2-イミノ-1-(4-フェニルブチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド;

5-クロロ-2-イミノ-1-(1-ナフチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド:および

5-クロロ-2-イミノ-1-(2-フェニルプロピル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドおよびそれらの塩などが好ましい。

[0082] 化合物(I)が塩である場合、このような塩としては、例えば、無機塩基との塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性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、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩;カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩;アルミニウム塩等が挙げられる。

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

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

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

ルホン酸、p－トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。

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

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

これらの塩のなかでも、薬学的に許容し得る塩が好ましい。

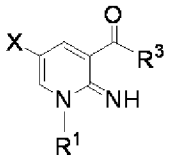
[0083] 化合物(I)は、溶媒和物、例えば、水和物をその範囲内に包含する。また、化合物(I)は、同位元素(例、^{3}H、^{14}C、^{35}S、^{125}I等)等で標識されていてもよい。化合物(I)は重水素変換体であってもよい。

化合物(I)が不斉中心を有する場合、エナンチオマーあるいはジアステレオマー等の異性体が存在しうる。このような異性体およびそれらの混合物はすべて本発明の範囲内に包含される。また、コンホメーションによる異性体が生成する場合があるが、このような異性体あるいはその混合物も化合物(I)に含まれる。

[0084] 次に、本発明の化合物(I)またはその塩の製造法について説明する。

化合物(I)のうち式(I-A)

[0085] [化18]

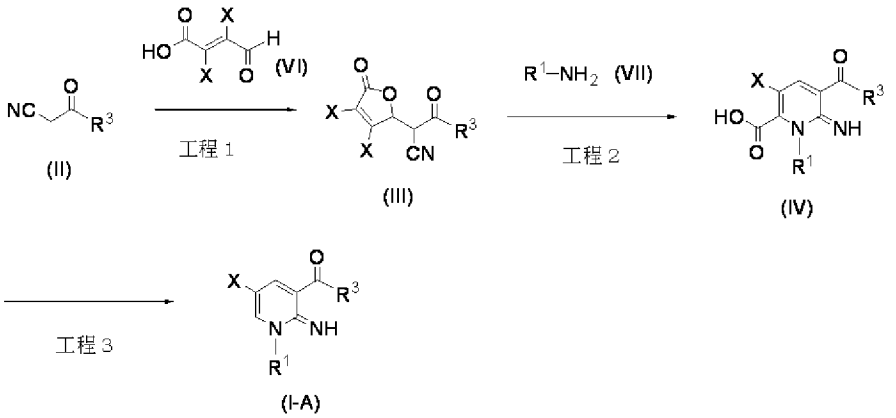


(I-A)

[0086] [式中、Xはハロゲン原子を、その他の各記号は上記と同意義を示す。]で表される化合物(以下、化合物(I-A)と略記する)は、以下に示すA法あるいはこれらに準ずる方法により製造することが出来る。化合物(I)は、以下に示す化合物(I-A)の製造法あるいはそれに準ずる方法を用いて製造することが出来る。なお以下の製造法の各工程において、原料化合物は塩として用いてもよく、このような塩としては、化合物(I)の塩として例示したものが用いられる。

〔A法〕

[0087] [化19]



[0088] 本法において原料として用いる式(II)で表される化合物および式(VII)で表される化合物は、市販品をそのまま用いてもよく、あるいは、それ自体公知あるいはそれに準じた方法により製造することもできる。

また、本法において原料として用いる式(VI)で表される化合物は、それ自体公知あるいはそれに準じた方法により製造することができる。例えばJ.Am.Chem.Soc., 1953, 75, 1909に記載された方法等に準じて製造できる。

[0089] (工程1)

本工程は、化合物(II)を塩基存在下、アルデヒド類である(VI)[式中、Xはハロゲン原子を示す。]で表される化合物と反応させることにより、化合物(III)を生成させる工程である。

Xで示されるハロゲン原子としては、例えば、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが用いられる。

本反応は、通常、反応に不活性な溶媒中、塩基の存在下、上記アルデヒド類(VI)を反応させることにより行うことができる。

本反応で用いることができる塩基としては、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩、ピリジン、トリメチルアミン、N,N－ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)等のアミン類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどの金属アルコキシド類、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの金属水素化物などが挙げられる。

これら塩基の使用量は、化合物(II)1モルに対して1～20モル当量程度であり、特

に1～3モル当量程度が好ましい。

アルデヒド類である(VI)の使用量は、例えば、化合物(II)1モルに対して1～5モル当量、好ましくは1～3モル当量程度である。

本反応において溶媒は、反応が進行する限り特に限定されるものではない。該溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、N,N－ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアセトアミド(DMA)、1－メチル－2－ピロリドンなどのアミド類、メタノール、エタノール、プロパノール、tert-ブタノール、メトキシエタノールなどのアルコール類、ジメチルスルホキシド(DMSO)などのスルホキシド類、水およびこれらの混合溶媒が挙げられる。

本反応は通常－50℃～200℃、好ましくは－10℃～100℃で行われる。本反応の反応時間は、通常0．5時間～60時間である。

このようにして得られる化合物(III)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

[0090] (工程2)

本工程は、化合物(III)を不活性な溶媒中、塩基存在下でアミン類である(VII)と環化させることにより、化合物(IV)を生成させる工程である。

アミン類である(VII)の使用量は、例えば、化合物(III)1モルに対して1～10モル当量、好ましくは1～3モル当量程度である。

本反応で用いることができる塩基としては、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩、ピリジン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N,N－ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)等のアミン類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどの金属アルコキシド類、n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)などの有機金属類、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの金属水素化物などが挙げられる。

これら塩基の使用量は、化合物(III)1モルに対して1～10モル当量程度であり、1

～3当量程度が好ましい。

本反応において溶媒は、反応が進行する限り特に限定されるものではない。該溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、N, N－ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルアセトアミド（DMA）、1－メチル－2－ピロリドンなどのアミド類、メタノール、エタノール、プロパノール、tert-ブタノール、メトキシエタノールなどのアルコール類、アセトンなどのケトン類、アセトニトリルなどのニトリル類、ジメチルスルホキシド（DMSO）などのスルホキシド類、水およびこれらの混合溶媒が挙げられる。

本反応は通常－50℃～200℃、好ましくは－10℃～100℃で行われる。本反応の反応時間は、通常0．1時間～60時間である。

このようにして得られる化合物（IV）は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。また、化合物（IV）は、単離精製せず、反応混合物のまま次工程（工程3）に用いてもよい。

[0091] （工程3）

本工程は、式（IV）で表される化合物を脱炭酸反応に付すことにより化合物（I-A）を生成させる工程である。本脱炭酸反応においては、公知の脱炭酸反応を用いることが出来る。例えば、加熱反応に付す、酸もしくは塩基を用いる等の反応が用いられる。本反応において溶媒は、反応が進行する限り特に限定されるものではない。該溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、N, N－ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルアセトアミド（DMA）、1－メチル－2－ピロリドンなどのアミド類、メタノール、エタノール、プロパノール、tert-ブタノール、メトキシエタノールなどのアルコール類、ジメチルスルホキシド（DMSO）などのスルホキシド類、アセトニトリルなどのニトリル類、酢酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸類、水およびこれらの混合溶媒が挙げられる。

本反応で用いることができる塩基としては、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウ

ム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩、ピリジン、トリメチルアミン、N,N－ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)等のアミン類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどの金属アルコキシド類、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの金属水素化物などが挙げられる。酸としては、例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸などの無機酸;酢酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸などが挙げられる。

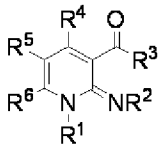
塩基または酸の使用量は、例えば、化合物(IV)1モルに対して1～100モル当量、好ましくは1～10モル当量程度である。

本反応は通常－50℃～200℃、好ましくは－10℃～100℃で行われる。本反応の反応時間は、通常0．1時間～60時間である。

このようにして得られる化合物(I-A)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

[0092] また、化合物(I)のうち式(I-B)

[0093] [化20]

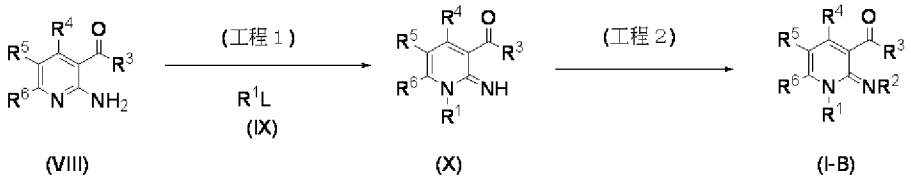


(I-B)

[0094] [式中の各記号は上記と同意義を示す。]で表される化合物(以下、化合物(I-B)と略記する)は、B法あるいはこれに準ずる方法により製造することが出来る。

〔B法〕

[0095] [化21]



(VIII) (X) (I-B)

[0096] 本法において原料として用いる式(VIII)で表される化合物は、それ自体公知あるいはそれに準じた方法により製造することができる。例えば、J.Org.Chem., (1954), 19,

1633やTetrahedron. Lett., (1994), 35(32), 5775に記載された方法等に準じて製造できる。

また、本法において原料として用いる式(IX)[式中、Lは脱離基を、R^1は上記と同意義を示す。]で表される化合物は、市販品をそのまま用いてもよく、あるいは、それ自体公知あるいはそれに準じた方法により製造することもできる。

[0097] (工程1)

例えば、化合物(VIII)を式(IX)で表される化合物のうちR^1が置換基を有していてもよい炭化水素基を示す化合物と反応させることにより、化合物(X)を生成させることが出来る。

Lで示される脱離基としては、例えば、ハロゲン原子(例えば、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子など)、置換スルホニルオキシ基(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などのC_{1-6}アルキルスルホニルオキシ基;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などのC_{6-14}アリールスルホニルオキシ基;ベンジルスルホニルオキシ基などのC_{7-16}アラルキルスルホニルオキシ基など)などが用いられ、特にハロゲン原子が好ましく使用される。

本反応は、通常、反応に不活性な溶媒中、化合物(VIII)に上記化合物(IX)を反応させることにより行うことができる。

本反応において溶媒は、反応が進行する限り特に限定されるものではない。該溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアセトアミド(DMA)などのアミド類、メタノール、エタノール、プロパノール、tert-ブタノール、メトキシエタノールなどのアルコール類、アセトンなどのケトン類、アセトニトリルなどのニトリル類、ジメチルスルホキシド(DMSO)などのスルホキシド類およびこれらの混合溶媒が挙げられる。

化合物(IX)の使用量は、例えば、化合物(VIII)1モルに対して1～5モル当量、好ましくは1～3モル当量程度である。

本反応は通常0℃～200℃、好ましくは20℃～150℃で行われる。本反応の反応時間は通常、0.5時間～60時間である。

このようにして得られる化合物(X)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。また、化合物(X)は、単離精製せず、反応混合物のまま次工程(工程2)に用いてもよい。

[0098] (工程2)

本工程は、化合物(X)より、化合物(I-B)を生成させる工程である。

例えば、化合物(I-B)のうちR^2が置換基を有していてもよい炭化水素基である化合物は、化合物(X)を公知の置換反応に付すことなどにより製造することができる。例えば、本反応は、通常、反応に不活性な溶媒中、塩基存在下、必要により触媒を用い、親電子剤を反応させることにより行うことができる。

本反応において溶媒は、反応が進行する限り特に限定されるものではない。該溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアセトアミド(DMA)などのアミド類、メタノール、エタノール、プロパノール、tert-ブタノール、メトキシエタノールなどのアルコール類、アセトンなどのケトン類、アセトニトリルなどのニトリル類、ジメチルスルホキシド(DMSO)などのスルホキシド類およびこれらの混合溶媒が挙げられる。

塩基としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ピコリン、N,N-ジメチルアニリンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基が挙げられる。塩基の使用量は、例えば、化合物(X)1モルに対して、約1～約100モル当量、好ましくは約1～約10モル当量程度である。

親電子剤の使用量は、例えば、化合物(X)1モルに対して1～5モル当量、好ましくは1～3モル当量程度である。触媒の使用量は、触媒の種類により異なるが、通常、基質(化合物(X))1モルに対して、約0.0001～約1モル当量、好ましくは約0.01～約0.5モル当量程度である。

本反応は通常0℃～200℃、好ましくは20℃～150℃で行われる。本反応の反応時間は通常、0.5時間～60時間である。

[0099] また、化合物(I-B)のうちR^2がアシル基である化合物は、化合物(X)を公知のアシル化反応に付すことなどにより製造することができる。本反応は、通常、反応に不活性な溶媒中、塩基存在下、アシル化剤を反応させることにより行うことができる。

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、エチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、酢酸エチルなどのエステル類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、酢酸エチルなどのエステル類、N, N－ジメチルホルムアミドなどのアミド類、ピリジンなどの芳香族アミン類、水などが例示でき、適宜混合して用いても良い。また、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸塩、酢酸ナトリウムなどの酢酸塩、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N－メチルモルホリンなどの3級アミン類、ピリジン、ピコリン、N, N－ジメチルアニリン、4－ジメチルアミノピリジンなどの芳香族アミン類などが挙げられる。塩基の使用量は、例えば、化合物(X)1モルに対して、約1～約100モル当量、好ましくは約1～約10モル当量程度である。

アシル化剤としては、例えば、カルボン酸、スルホン酸、リン酸、炭酸あるいはそれらの反応性誘導体(例えば、酸ハライド、酸無水物、混合酸無水物、活性エステルなど)、イソシアン酸エステル、イソチオシアン酸エステルなどが挙げられる。

これらアシル化剤の使用量は、通常、化合物(X)1モルに対して1～10モル当量、好ましくは1～3モル当量である。

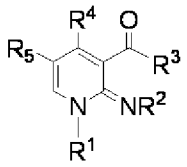
反応温度は、通常、－10℃～150℃、好ましくは約0℃～100℃程度であり、反応時間は、通常、5分間～48時間、好ましくは10分間～16時間程度である。

[0100] また、化合物(I-B)のうちR^2が置換基を有していてもよい複素環基である化合物は、化合物(X)を公知の置換反応に付すことなどにより製造することができる。

このようにして得られる化合物(I-B)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

一方、化合物(I)のうち式(I-C)

[0101] [化22]



(I-C)

[0102] [式中、各記号は上記と同意義を示す。]で表される化合物(以下、化合物(I-C)と略記する)は、例えば、以下に示すC法あるいはこれらに準ずる方法により製造することが出来る。なお以下の製造法の各工程において、原料化合物は塩として用いてもよく、このような塩としては、例えば化合物(I)の塩として例示したものが用いられる。また各工程において必要に応じて、原料化合物は、一般的に用いられるような保護基で保護されていてもよい。この場合、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。

〔C法〕

[0103] [化23]



(XI) (XII) (I-C)

[0104] 本法において原料として用いる式(XI)[式中、Xはハロゲン原子を、その他の各記号は上記と同意義を示す。]で表される化合物は、例えば上記A法、B法あるいはこれらに準ずる方法により製造することができる。

[0105] (工程1)

本工程は、化合物(XI)を公知の置換反応に付すことにより、化合物(XII)を生成させる工程である。ここで用いる置換反応としては、遷移金属触媒を用いた一酸化炭素の挿入反応あるいは鈴木カップリング反応、またシアン化亜鉛等のシアノ化剤を用いたシアノ化反応等が挙げられる。

一酸化炭素の挿入反応または鈴木カップリング反応は、それ自体公知の方法[例、ケミカル レビューズ(Chemical Reviews)、1995年、95巻、2457頁など]あるいはそれに準ずる方法により行うことができ、例えば、遷移金属触媒および塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で実施できる。

用いる遷移金属触媒としては、例えば、パラジウム触媒(例えば、酢酸パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、塩化パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)など)、ニッケル触媒(例えば、塩化ニッケルなど)などが挙げられ、必要に応じてリガンド(例えば、トリフェニルホスフィン、トリ－tert－ブチルホスフィンなど)を添加したり、金属酸化物(例えば、酸化銅、酸化銀など)などを共触媒として用いたりしてもよい。触媒の使用量は、触媒の種類により異なるが、通常、基質(化合物(XI))1モルに対して、約0．0001～約1モル当量、好ましくは約0．01～約0．5モル当量程度、リガンドの使用量は、通常、基質(化合物(XI))1モルに対して、約0．0001～約4モル当量、好ましくは約0．01～約2モル当量程度、共触媒の使用量は、基質(化合物(XI))1モルに対して、約0．0001～約4モル当量、好ましくは約0．01～約2モル当量程度である。

用いる塩基としては、例えば、有機アミン類(例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、N－メチルモルホリン、1，8－ジアザビシクロ[5．4．0]ウンデカ－7－エン、ピリジン、N，N－ジメチルアニリンなど)、アルカリ金属塩(例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)、金属水素化物(水素化カリウム、水素化ナトリウムなど)、アルカリ金属アルコキシド(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)、アルカリジシラジド(例えば、リチウムジシラジド、ナトリウムジシラジド、カリウムジシラジドなど)などが挙げられる。なかでも、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウムなどのアルカリ金属塩;ナトリウム－tert－ブトキシド、カリウム－tert－ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド;トリエチルアミン、ジイソプロピルアミンなどの有機アミン類などが好適である。塩基の使用量は、基質(化合物(XI))1モルに対して約0．1～約10モル当量、好ましくは約1～約5モル当量程度である。

用いる溶媒は、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、該溶媒としては、例えば、炭化水素類(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなど)、ハロゲン化炭化水素類(例えば、クロロホルム、1，2－ジクロロエタンなど)、ニトリル類(例えば、アセトニトリルなど)、エーテル類(例えば、ジメトキシエタン、テトラヒドロフランなど)、アルコー

ル類（例えば、メタノール、エタノールなど）、非プロトン性極性溶媒（例えば、N，N－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホロアミドなど）、水あるいはそれらの混合物などが挙げられる。

反応温度は、通常、約－10～約200℃、好ましくは約0～約150℃程度であり、反応時間は、通常、約0．5～約48時間、好ましくは約0．5～約16時間程度である。

[0106] シアノ化反応は、それ自体公知の方法[例、Synth. Commun., 24. 6. 1994. 887-890などに記載の方法]あるいはそれに準ずる方法に従って行うことができ、例えば、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、必要に応じて遷移金属触媒および塩基の存在下、シアノ化剤と反応させることによって実施できる。

ここで用いるシアノ化剤としては、シアン化亜鉛、シアン化銅、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム、トリメチルシリルシアン等が挙げられる。シアノ化剤の使用量は、シアノ化剤の種類により異なるが、通常、基質（化合物（XI））1モルに対して、約1～約10モル当量、好ましくは約1～約5モル当量程度である。

用いる遷移金属触媒としては、例えば、パラジウム触媒（例えば、酢酸パラジウム（II）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）、塩化パラジウム（II）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）など）、ニッケル触媒（例えば、塩化ニッケルなど）などが挙げられる。触媒の使用量は、触媒の種類により異なるが、通常、基質（化合物（XI））1モルに対して、約0．0001～約1モル当量、好ましくは約0．01～約0．5モル当量程度である。

用いる塩基としては、例えば、有機アミン類（例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、N－メチルモルホリン、1，8－ジアザビシクロ[5．4．0]ウンデカ－7－エン、ピリジン、N，N－ジメチルアニリンなど）、アルカリ金属塩（例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど）、金属水素化物（水素化カリウム、水素化ナトリウムなど）、アルカリ金属アルコキシド（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）、アルカリジシラジド（例えば、リチウムジシラジド、ナトリウムジシラジド、カリウムジシラジドなど）などが挙げられる。なかでも、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸ナ

トリウム、リン酸カリウムなどのアルカリ金属塩;ナトリウムーtertーブトキシド、カリウムーtertーブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド;トリエチルアミン、ジイソプロピルアミンなどの有機アミン類などが好適である。塩基の使用量は基質(化合物(XI))1モルに対して約0．1～約10モル当量、好ましくは約1～約5モル当量程度である。

用いる溶媒は、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、該溶媒としては、例えば、炭化水素類(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなど)、ハロゲン化炭化水素類(例えば、クロロホルム、1，2ージクロロエタンなど)、ニトリル類(例えば、アセトニトリルなど)、エーテル類(例えば、ジメトキシエタン、テトラヒドロフランなど)、アルコール類(例えば、メタノール、エタノールなど)、非プロトン性極性溶媒(例えば、N，Nージメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホロアミドなど)、水あるいはそれらの混合物が挙げられる。

反応温度は、通常、約－10～約200℃、好ましくは約0～約150℃程度であり、反応時間は、通常、約0．5～約48時間、好ましくは約0．5～約16時間程度である。

[0107] このようにして得られる化合物(XII)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。また、化合物(XII)は、単離精製せず、反応混合物のまま次工程(工程2)に用いてもよい。

[0108] (工程2)

本工程は、化合物(XII)を公知の付加反応に付すことにより、化合物(I-C)を生成させる工程である。

例えば、化合物(I-C)のうちR^2が置換基を有していてもよい炭化水素基である化合物は、化合物(XII)を公知の置換反応に付すことにより製造することができる。本反応は、通常、反応に不活性な溶媒中、塩基存在下、必要により触媒を用い、親電子剤を反応させることにより行うことができる。

本反応に用いる溶媒は、反応が進行する限り特に限定されるものではない。該溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、N，Nージメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアセトアミド(DMA)などのアミド類、メタノ

ール、エタノール、プロパノール、tert-ブタノール、メトキシエタノールなどのアルコール類、アセトンなどのケトン類、アセトニトリルなどのニトリル類、ジメチルスルホキシド(DMSO)などのスルホキシド類およびこれらの混合溶媒が挙げられる。

塩基としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N－メチルモルホリン、ピリジン、ピコリン、N, N－ジメチルアニリンなどの有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基などが挙げられる。塩基の使用量は、例えば、化合物(XII)1モルに対して、約1～約100モル当量、好ましくは約1～約10モル当量程度である。

親電子剤の使用量は、例えば、化合物(XII)1モルに対して1～5モル当量、好ましくは1～3モル当量程度である。触媒の使用量は、触媒の種類により異なるが、通常、基質(化合物(XII))1モルに対して、約0．0001～約1モル当量、好ましくは約0．01～約0．5モル当量程度である。

本反応は通常0℃～200℃、好ましくは20℃～150℃で行われる。本反応の反応時間は通常、0．5時間～60時間である。

[0109] また、例えば化合物(I-C)のうちR^2がアシル基である化合物は、化合物(XII)を公知のアシル化反応に付すことなどにより製造することができる。本反応は、通常、反応に不活性な溶媒中、塩基存在下、アシル化剤を反応させることなどにより行うことができる。

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、エチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、酢酸エチルなどのエステル類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、酢酸エチルなどのエステル類、N, N－ジメチルホルムアミドなどのアミド類、ピリジンなどの芳香族アミン類、水などが例示でき、適宜混合して用いても良い。また、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸塩、酢酸ナトリウムなどの酢酸塩、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N－メチルモルホリンなどの3級アミン類、ピリジン、ピコリン、N, N－ジメチルアニリン、4－ジメチルアミノピリジンなどの芳香族アミン類などが挙げられる。塩基の使用量は、例えば、基質(化合物(XII))1

モルに対して、約1～約100モル当量、好ましくは約1～約10モル当量程度である。

アシル化剤としては、例えば、カルボン酸、スルホン酸、リン酸、炭酸あるいはそれらの反応性誘導体（例えば、酸ハライド、酸無水物、混合酸無水物、活性エステルなど）、イソシアン酸エステル、イソチオシアン酸エステルなどが挙げられる。

これらアシル化剤の使用量は、通常、基質（化合物（XII））1モルに対して1～10モル当量、好ましくは1～3モル当量である。

反応温度は、通常、－10℃～150℃、好ましくは約0℃～100℃程度であり、反応時間は、通常、5分間～48時間、好ましくは10分間～16時間程度である。

[0110] また、化合物（I-C）のうちR^2が置換基を有していてもよい複素環基である化合物は、化合物（XII）を公知の置換反応に付すことなどにより製造することができる。

このようにして得られる化合物（I-C）は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

[0111] 上記A法により得られる化合物（I-A）、上記B法により得られる化合物（X）および（I-B）、ならびに上記C法により得られる化合物（XII）および（I-C）を、単離精製し、あるいは単離精製せずに反応混合物のまま、種々のアシル化反応、アルキル化反応等の縮合反応あるいは酸化反応、還元反応等、公知の反応に付すことにより、さらに誘導化することも出来る。このような反応は、それ自体公知の方法に準じて行うことが出来る。

[0112] 目的化合物および原料合成の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシル基を有する場合、これらの基は、ペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基で保護されていてもよい。この場合、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。

このような保護基としては、例えば、Wiley-Interscience社1999年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.」（Theodara W. Greene, Peter G. M. Wuts著）に記載されているものが挙げられる。

[0113] アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル基、C_{1-6}アルキル－カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル基など）、フェニルカルボニル基、C_{1-6}アルキル－オキ

シカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル基など)、アリールオキシカルボニル基(例えば、フェニルオキシカルボニル基など)、C_{7-10}アラルキルーカルボニル基(例えば、ベンジルオキシカルボニル基など)、ベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基、フタロイル基などが挙げられ、これらの保護基は置換基を有していてもよい。これらの置換基としては、例えば、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)、C_{1-6}アルキルーカルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチルカルボニル基など)、ニトロ基などが挙げられ、置換基の数は1～3個程度である。

[0114] カルボキシル基の保護基としては、例えば、C_{1-6}アルキル基(例えば、メチル、エチル、n－プロピル、i－プロピル、n－ブチル、tert－ブチル基など)、フェニル基、トリチル基、シリル基などが挙げられ、これらの保護基は置換基を有していてもよい。これらの置換基としては、例えば、ハロゲン原子(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)、ホルミル基、C_{1-6}アルキルーカルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチルカルボニル基など)、ニトロ基などが挙げられ、置換基の数は1～3個程度である。

[0115] ヒドロキシル基の保護基としては、例えば、C_{1-6}アルキル基(例えば、メチル、エチル、n－プロピル、i－プロピル、n－ブチル、tert－ブチル基など)、フェニル基、C_{7-10}アラルキル基(例えば、ベンジル基など)、ホルミル基、C_{1-6}アルキルーカルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニル基など)、アリールオキシカルボニル基(例えば、フェニルオキシカルボニル基など)、C_{7-10}アラルキルーカルボニル基(例えば、ベンジルオキシカルボニル基など)、ピラニル基、フラニル基、シリル基などが挙げられ、これらの保護基は置換基を有していてもよい。これらの置換基としては、例えば、ハロゲン原子(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)、C_{1-6}アルキル基、フェニル基、C_{7-10}アラルキル基、ニトロ基などが挙げられ、置換基の数は1～4個程度である。

[0116] 保護基の除去は、公知またはWiley-Interscience社1999年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.」(Theodara W. Greene, Peter G. M. Wuts著)などに記載されている方法、あるいはそれに準ずる方法により行うことができる。例えば、酸、塩基、還元、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、酢酸パラジウムなどで処理する方法

が利用できる。

[0117] 上記の方法において化合物(I-A)、化合物(I-B)、化合物(I-C)、化合物(X)または化合物(XII)が遊離化合物として得られる場合、常法に従って、例えば、無機酸(例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸など)、有機酸(例えば、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、シュウ酸、フマール酸、マレイン酸、酒石酸など)、無機塩基(例えば、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属、アルミニウムまたはアンモニウムなど)または有機塩基(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、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミンまたはN, N'－ジベンジルエチレンジアミンなど)などとの塩を生成させることもでき、化合物(I)が塩の形態で得られる場合は、常法に従って、遊離の化合物または他の塩に変換することもできる。

また、前記の各反応において、原料化合物が塩を形成し得る場合、該化合物を塩として用いてもよい。このような塩としては、例えば化合物(I)の塩として例示したものが用いられる。

[0118] このような方法により生成した化合物(I)は、例えば、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の通常の分離手段により単離、精製することができる。

化合物(I)が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含有する場合には、これらも化合物(I)として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法(例、濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶等)によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物(I)に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も化合物(I)に包含される。

光学異性体は自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。

光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

[0119] 1)分別再結晶法

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

2)キラルカラム法

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

3)ジアステレオマー法

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

[0120] 化合物(I)は、結晶であってもよい。

化合物(I)の結晶は、化合物(I)に自体公知の結晶化法を適用して、結晶化するこ

とによって製造することができる。

ここで、結晶化法としては、例えば、溶液からの結晶化法、蒸気からの結晶化法、溶融体からの結晶化法等が挙げられる。

[0121] 該「溶液からの結晶化法」としては、化合物の溶解度に関係する因子（溶媒組成、pH、温度、イオン強度、酸化還元状態等）または溶媒の量を変化させることによって、飽和していない状態から過飽和状態に移行させる方法が一般的であり、具体的には、例えば濃縮法、徐冷法、反応法（拡散法、電解法）、水熱育成法、融剤法等が挙げられる。用いられる溶媒としては、例えば、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレン等）、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム等）、飽和炭化水素類（例、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等）、エーテル類（例、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ニトリル類（例、アセトニトリル等）、ケトン類（例、アセトン等）、スルホキシド類（例、ジメチルスルホキシド等）、酸アミド類（例、N, N－ジメチルホルムアミド等）、エステル類（例、酢酸エチル等）、アルコール類（例、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等）、水等が挙げられる。これらの溶媒は単独あるいは二種以上を適当な割合（例、1:1ないし1:100（容積比））で混合して用いられる。必要に応じて種晶を使用することもできる。

該「蒸気からの結晶化法」としては、例えば気化法（封管法、気流法）、気相反応法、化学輸送法等が挙げられる。

該「溶融体からの結晶化法」としては、例えば、ノルマルフリージング法（引上げ法、温度傾斜法、ブリッジマン法）、帯溶融法（ゾーンレベリング法、フロートゾーン法）、特殊成長法（VLS法、液相エピタキシー法）等が挙げられる。

[0122] 結晶化法の好適な例としては、化合物（I）を20～120℃の温度下に、適当な溶媒（例、メタノール、エタノール等のアルコール類等）に溶解し、得られる溶液を溶解時の温度以下（例、0～50℃、好ましくは0～20℃）に冷却する方法等が挙げられる。

このようにして得られる化合物（I）の結晶は、例えばろ過等によって単離することができる。

得られた結晶の解析方法としては、粉末X線回折による結晶解析の方法が一般的である。さらに、結晶の方位を決定する方法としては、機械的な方法または光学的な

方法等も挙げられる。

上記の製造法で得られる化合物(I)の結晶(以下、「本発明の結晶」と略記する)は、高純度、高品質であり、吸湿性が低く、通常条件下で長期間保存しても変質せず、安定性に極めて優れている。また、生物学的性質(例、体内動態(吸収性、分布、代謝、排泄)、薬効発現等)にも優れ、医薬として極めて有用である。

[0123] 本明細書中、融点は、例えば微量融点測定器(ヤナコ、MP－500D型)またはDSC(示差走査熱量分析)装置(SEIKO, EXSTAR6000)等を用いて測定される融点を意味する。

[0124] 化合物(I)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)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I)に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物(I)に変化する化合物をいう。化合物(I)のプロドラッグとしては、化合物(I)のアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物[例、化合物(I)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5－メチル－2－オキソ－1,3－ジオキソレン－4－イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等];化合物(I)の水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物(例、化合物(I)の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等);化合物(I)のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物[例、化合物(I)のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5－メチル－2－オキソ－1,3－ジオキソレン－4－イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、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)から製造することができる。

また、化合物(I)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頁から198頁に記載されているような、生理的条件で化合物(I)に変化する

ものであってもよい。

[0125] 化合物(I)は優れたα_{1D}アドレナリン受容体拮抗作用を有する。また、化合物(I)のなかでも、選択的なα_{1D}アドレナリン受容体拮抗作用を有する化合物が好ましい。ここで選択的なα_{1D}アドレナリン受容体拮抗作用とは、少なくとも、α_{1A}アドレナリン受容体に対して10倍以上、α_{1B}アドレナリン受容体に対して10倍以上の拮抗活性を有することを意味する。化合物(I)は、選択的なα_{1D}アドレナリン受容体拮抗作用を有することによって、α_{1A}受容体あるいはα_{1B}受容体への拮抗作用に基づくと考えられる血圧低下作用等が低減されることから、副作用の少ない薬剤になりうると考えられる。

[0126] 化合物(I)は、α_{1D}アドレナリン受容体拮抗作用に基づき、哺乳動物(例、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等)に対する総てのα_{1D}アドレナリン受容体関連疾患、例えば、(1)下部尿路疾患(下記に記載する下部尿路症状を有するすべての疾患を含み、例えば、過活動膀胱、前立腺肥大症、間質性膀胱炎、慢性前立腺炎等を含む)、蓄尿症状(昼間頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感、尿失禁、腹圧性尿失禁、切迫性尿失禁、混合性尿失禁、遺尿、夜間遺尿、持続性尿失禁、その他の尿失禁、膀胱知覚亢進、低下及び欠如等)、排尿症状(尿勢低下、尿線分割、尿線散乱、尿線途絶、排尿遅延、腹圧排尿、終末滴下等)、排尿後症状(残尿感、排尿後尿滴下等)、性交に伴う症状(性交痛、膣乾燥、尿失禁等)、骨盤臓器脱に伴う症状(異物感、腰痛等)、生殖器痛・下部尿路痛(膀胱痛、尿道痛、外陰部痛、膣痛、陰嚢痛、会陰痛、骨盤痛等)、生殖器・尿路痛症候群(膀胱痛症候群、尿道痛症候群、外陰痛症候群、膣症候群、陰嚢痛症候群、会陰痛症候群、骨盤痛症候群等)、下部尿路機能障害を示唆する症状症候群(過活動膀胱症候群、膀胱出口部閉塞を示唆する下部尿路症状等)、多尿、尿路結石(尿管、尿道)等、

(2)代謝性疾患〔例えば、糖尿病(インスリン依存性糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性網膜症、糖尿病性細小血管症、糖尿病性神経障害等)、耐糖能異常、肥満、前立腺肥大症、性的機能不全等〕、

(3)中枢神経疾患〔例えば、神経変性疾患(例、アルツハイマー病、ダウン症、パーキンソン病、クロイツフェルト・ヤコブ病、筋萎縮性脊髄側索硬化症(ALS)、ハンチントン

舞踏病、糖尿病性ニューロパシー、多発性硬化症等)、精神疾患(例、統合失調症(精神分裂病)、うつ病、躁病、不安神経症、脅迫神経症、恐慌性障害、てんかん、アルコール依存症、薬物依存症、不安症状、不快精神状態、情緒異常、感情循環気質、神経過敏症、自閉症、失神、耽溺、性欲低下等)、中枢および末梢神経障害(例、頭部外傷、脊髄損傷、脳浮腫、知覚機能障害、知覚機能異常、自律神経機能障害、自律神経機能異常、むち打ち症等)、記憶障害(例、老年期認知症、健忘症、脳血管認知症等)、脳血管障害(例、脳出血、脳梗塞等の障害及びその後遺症・合併症、無症候性脳血管障害、一過性脳虚血発作、高血圧性脳症、脳血液関門の障害等)、脳血管障害の再発および後遺症(例、神経症候、精神症候、自覚症状、日常生活動作障害等)、脳血管閉塞後の中枢機能低下症、脳循環・腎循環自動調節能の障害または異常等〕、睡眠障害、

(4)性機能不全疾患〔例えば、男性勃起不全、射精障害、女性性機能不全等〕、

(5)消化器疾患〔例えば、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、ウレアーゼ陽性のラセン状グラム陰性菌(例、ヘリコバクター・ピロリ等)に起因する異常(例、胃炎、胃潰瘍等)、胃癌、胃手術後障害、消化不良、食道潰瘍、膵炎、大腸ポリープ、胆石症、痔疾患、消化性潰瘍、時局性回腸炎、大食、便秘、下痢、腹鳴等〕、

(6)炎症性もしくはアレルギー性疾患〔例えば、アレルギー性鼻炎、結膜炎、消化管アレルギー、花粉症、アナフィラキシー、皮膚炎、ヘルペス、乾癬、気管支炎、喀痰、網膜症、手術・外傷後の炎症、腫脹の緩解、咽頭炎、膀胱炎、髄膜炎、炎症性眼疾患等〕、

(7)骨・関節疾患〔例えば、関節リウマチ(慢性関節リウマチ)、変形性関節炎、リウマチ様脊髄炎、骨粗鬆症、細胞等の異常増殖、骨折、再骨折、骨軟化症、骨減少症、骨ページェット病、硬直性脊髄炎、変形性膝関節炎及びそれらの類似疾患における関節組織の破壊等〕、

(8)呼吸器疾患〔例えば、かぜ症候群、肺炎、喘息、肺高血圧症、肺血栓・肺塞栓、肺サルコイドーシス、肺結核、間質性肺炎、珪肺、成人呼吸促迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、咳等〕、

(9)感染症〔HIV感染症、サイトメガロウイルス、インフルエンザウイルス、ヘルペスウイルス等のウイルス感染症、リケッチア感染症、細菌感染症、性感染症、カリニ肺炎、ヘリコバクターピロリ感染症、全身性真菌感染症、結核、侵襲性ブドウ状球菌感染症、急性ウイルス脳炎、急性バクテリア髄膜炎、エイズ脳症、敗血症、セプシス、重症セプシス、敗血症性ショック、内毒素性ショック、トキシンショック症候群等〕、

(10)癌〔例えば、原発性、転移性または再発性の、乳癌、前立腺癌、膵癌、胃癌、肺癌、大腸癌(結腸癌、直腸癌、肛門癌)、食道癌、十二指腸癌、頭頚部癌(舌癌、咽頭癌、喉頭癌)、脳腫瘍、神経鞘腫、非小細胞肺癌、肺小細胞癌、肝臓癌、腎臓癌、胆管癌、子宮癌(子宮体癌、子宮頸癌)、卵巣癌、膀胱癌、皮膚癌、血管腫、悪性リンパ腫、悪性黒色腫、甲状腺癌、骨腫瘍、血管腫、血管線維腫、網膜肉腫、陰茎癌、小児固形癌、カポジ肉腫、AIDSに起因するカポジ肉腫、上顎洞腫瘍、線維性組織球腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫、子宮筋腫、骨芽細胞腫、骨肉腫、軟骨肉腫、癌性の中皮腫瘍、白血病等の腫瘍、ホジキン病等〕、

(11)循環器疾患〔例えば、急性冠動脈症候群(例、急性心筋梗塞、不安定狭心症等)、末梢動脈閉塞症、レイノー病、バージャー病、冠動脈インターベンション(経皮的冠動脈形成術(PTCA)、アテレクトミー(DCA)、ステント留置等)後の再狭窄、冠動脈バイパス手術後の再狭窄、その他の末梢動脈におけるインターベンション(血管形成術、アテレクトミー、ステント留置等)及びバイパス手術後の再狭窄、虚血性心疾患(例、心筋梗塞、狭心症等)、心筋炎、間歇性跛行、ラクネ梗塞、動脈硬化症(例、アテローム性動脈硬化症等)、心不全(急性心不全、うっ血性を含む慢性心不全)、不整脈、動脈硬化巣の進展、血栓症、高血圧症、高血圧性耳鳴り、低血圧症等〕、

(12)疼痛〔例えば、頭痛、偏頭痛、神経痛、膀胱痛を含む骨盤内臓痛等〕、

(13)自己免疫疾患〔例えば、膠原病、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発動脈炎、重症筋無力症、多発性硬化症、シェーグレン症候群、ベーチェット病等〕、

(14)肝疾患〔例えば、慢性を含む肝炎、肝硬変、間質性肝疾患等〕、

(15)膵疾患〔例えば、慢性を含む膵炎等〕、

(16)腎疾患〔例えば、腎炎、糸球体腎炎、糸球体硬化症、腎不全、血栓性微小血管症、透析の合併症、放射線照射による腎症を含む臓器障害、糖尿病性腎症等〕、

(17)内分泌疾患〔例えば、アジソン病、クッシング症候群、褐色細胞腫、原発性アルドステロン症等〕、

(18)その他の疾患

(a)移植片拒絶反応〔例えば、移植後の拒絶反応、移植後の赤血球増加症・高血圧・臓器障害・血管肥厚、移植片対宿主疾患等〕、

(b)血液・血球成分の性状異常〔例えば、血小板凝集能亢進、赤血球変形能の異常、白血球粘着能の亢進、血液粘度上昇、赤血球増加症、血管性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、播種性血管内凝固症候群(DIC)、多発性骨髄症等〕、

(c)婦人科疾患〔例えば、更年期障害、妊娠中毒、子宮内膜症、子宮筋腫、卵巣疾患、乳腺疾患、月経前期症候群、骨盤臓器脱(Pelvic Organ Prolapse)(例、膣前壁脱、膣尖端の脱、膣後壁脱、子宮脱等)、骨盤底筋群の脆弱化により臓器が正常位置から脱出する他の疾患(例、直腸脱等)等〕、

(d)皮膚疾患〔例えば、ケロイド、血管腫、乾癬、掻痒等〕、

(e)眼疾患〔例えば、緑内障、高眼圧症等〕、

(f)耳鼻咽喉疾患〔例えば、メヌエル症候群、耳鳴り、味覚障害、めまい、平衡障害、嚥下障害等〕、

(g)環境・職業性因子による疾患〔例えば、放射線障害、紫外線・赤外線・レーザー光線による障害、高山病等〕、

(h)運動失調、硬直、振せん、運動障害、無動症、

(i)慢性疲労症候群、

(j)乳児突然死症候群、

(k)吃逆(しゃっくり)、

(l)動悸、眩暈、胸やけ等を起こす疾患の予防、治療薬として有用である。

[0127] これらの疾患のうち、特に、化合物(I)は、過活動膀胱、腹圧性尿失禁等の下部尿路疾患改善剤やこれらの下部尿路疾患の予防、治療薬として有用である。

化合物(I)を含む製剤は、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、口腔内崩壊フィルム等の固形製剤、シロップ剤、乳剤、注射剤等の液剤のいずれであってもよい。

本発明の予防・治療剤は、製剤の形態に応じて、例えば、混和、混練、造粒、打錠

、コーティング、滅菌処理、乳化等の慣用の方法で製造できる。なお、製剤の製造に関して、例えば日本薬局方製剤総則の各項等を参照できる。また本発明の製剤は、有効成分と生体内分解性高分子化合物とを含む徐放剤に成形してもよい。該徐放剤の調製は、特開平9－263545号公報に記載の方法に準ずることができる。

[0128] 本発明の製剤において、化合物(I)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0．01～100重量%、好ましくは0．1～50重量%、さらに好ましくは0．5～20重量%程度である。

化合物(I)を前記の医薬品として用いる場合、そのまま、或いは適宜の薬理学的に許容され得る担体、例えば、賦形剤(例、デンプン、乳糖、白糖、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム等)、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、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、アルギン酸、ゼラチン、ポリビニルピロリドン等)、滑沢剤(例、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク等)、崩壊剤(例、カルボキシメチルセルロースカルシウム、タルク等)、希釈剤(例、注射用水、生理食塩水等)、必要に応じて添加剤(例、安定剤、保存剤、着色剤、香料、溶解助剤、乳化剤、緩衝剤、等張化剤等)等と常法により混合し、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤等の固形剤または注射剤等の液剤の形態で経口的または非経口的に投与することができる。また、化合物(I)は局所投与製剤に成形して投与すると関節疾患の患部に直接投与することもできる。この場合は、注射剤とするのが好ましい。局所投与用の非経口剤(例、筋肉内、皮下、臓器、関節部位等への注射剤、埋め込み剤、顆粒剤、散剤等の固形製剤、懸濁剤等の液剤、軟膏剤等)等として投与することもできる。

[0129] 例えば、注射剤とするには、化合物(I)を分散剤(例、Tween80、HCO－60等の界面活性剤、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒアルロン酸等の多糖類、ポリソルベート等)、保存剤(例、メチルパラベン、プロピルパラベン等)、等張化剤(例、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等)、緩衝剤(例、炭酸カルシウム等)、pH調整剤(例、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等)等と共に水性懸濁剤とすることにより、実用的な注射用製剤が得られる。また、ゴマ油、コーン油等の植物油あるいはこれにレシチン等のリン脂質を混合したもの、あるいは中鎖脂肪酸

トリグリセリド（例、ミグリオール812等）と共に分散して油性懸濁剤として実際に使用できる注射剤とする。

[0130] 本発明の予防・治療剤は、他の薬剤と共に用いることもできる。

化合物（I）と配合又は併用し得る薬物（以下、併用薬物と略記する）としては、例えば、以下のようなものが用いられる。

（1）その他の下部尿路疾患（下部尿路症状に代表される症状を有するすべての疾患を含む）の予防・治療剤、アドレナリンα1受容体遮断薬（例、タムスロシン、ウラピジル、ナフトピジル、シロドシン、ドキサゾシン、アルフゾシン等）、抗コリン薬（例、オキシブチニン、プロピベリン、ダリフェナシン、トルテロジン、ソリフェナシン、テミベリン、塩化トロスピウムまたはこれらの塩等）、NK－1受容体拮抗薬（例、アプレピタント、カソピタント、LY686017等）、アドレナリンβ3受容体作動薬（例、ソラベグロン、YM－178、KRP－204、KUC－7483、MN－246、CL－316243等）、TRPV1受容体作動薬（例、レジニフェラトキシン、カプサイシン製剤等）、TRPV1受容体拮抗薬（例、SB－705498、NGD－8243等）、ボツリヌストキシン製剤（例、BTX－A等）、アドレナリンα1受容体作動薬（例、塩酸エフェドリン、塩酸ミトドリン等）、アドレナリンβ2受容体作動薬（例、クレンブテロール等）、ノルアドレナリン取り込み阻害物質、ノルアドレナリンおよびセロトニン取り込み阻害物質（例、デュロキセチン等）、3環性抗うつ薬（例、塩酸イミプラミン等）、平滑筋刺激薬（例、塩酸セリメベリン等）、女性ホルモン薬（例、結合型エストロゲン（プレマリン）、エストリオール等）等。

（2）糖尿病治療剤

インスリン製剤〔例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメント又は誘導体（例、INS－1等）等〕、インスリン感受性増強剤（例、塩酸ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロシグリタゾン又はそのマレイン酸塩、JTT－501、MCC－555、YM－440、GI－262570、KRP－297、FK－614、CS－011等）、α－グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等）、ビグアナイド剤（例、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミン等）、スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロ

ルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド等）やその他のインスリン分泌促進剤（例、レパグリニド、セナグリニド、ミチグリニド又はそのカルシウム塩水和物、GLP－1、ナテグリニド等）、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤（例、NVP－DPP－278、PT－100、P32／98等）、β3アゴニスト（例、CL－316243、SR－58611－A、UL－TG－307、AJ－9677、AZ40140等）、アミリンアゴニスト（例、プラムリンチド等）、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸等）、糖新生阻害剤（例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース－6－ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤等）、SGLT（sodium－glucose cotransporter）阻害剤（例、T－1095等）等。

（3）糖尿病性合併症治療剤

アルドース還元酵素阻害剤（例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾポルレスタット、フィダレスタット（SNK－860）、ミナルレスタット（ARI－509）、CT－112等）、神経栄養因子（例、NGF、NT－3等）、AGE阻害剤（例、ALT－945、ピマゲジン、ピラトキサチン、N－フェナシルチアゾリウムブロミド（ALT－766）、EXO－226等）、活性酸素消去薬（例、チオクト酸等）、脳血管拡張剤（例、チアプリド等）等。

（4）抗高脂血剤

コレステロール合成阻害剤であるスタチン系化合物（例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン又はそれらの塩（例、ナトリウム塩等）等）、スクアレン合成酵素阻害剤、トリグリセリド低下作用を有するフィブラート系化合物（例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート等）等。

（5）降圧剤

アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル等）、アンジオテンシンII拮抗剤（例、ロサルタン、カンデサルタン シレキセチル等）、カルシウム拮抗剤（例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン等）、クロニジン等。

（6）抗肥満剤

中枢性抗肥満薬（例、デキスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等）、膵リパーゼ阻害薬（例、オルリスタット等）、β3アゴニスト（例、CL－316243、SR－58611－A、UL－TG－307、AJ－9677、AZ40140等）、ペプチド性食欲抑制薬（例、レプチン、CNTF（毛様体神経栄養因子）等）、コレシストキニンアゴニスト（例、リンチトリプト、FPL－15849等）等。

（7）利尿剤

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

（8）化学療法剤

アルキル化剤（例、サイクロフォスファミド、イフォスファミド等）、代謝拮抗剤（例、メソトレキセート、5－フルオロウラシル等）、抗癌性抗生物質（例、マイトマイシン、アドリアマイシン等）、植物由来抗癌剤（例、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール等）、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシド等、なかでも5－フルオロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロン等。

（9）免疫療法剤

微生物又は細菌成分（例、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール等）、免疫増強活性のある多糖類（例、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン等）、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン（例、インターフェロン、インターロイキン（IL）等）、コロニー刺激因子（例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン等）等、なかでもIL－1、IL－2、IL－12等。

（10）動物モデルや臨床で悪液質改善作用が認められている薬剤

プロゲステロン誘導体（例、メゲステロールアセテート）〔ジャーナル・オブ・クリニカル

・オンコロジー(Journal of Clinical Oncology)、第12巻、213～225頁、1994年〕、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤(文献はいずれも上記と同様)、脂肪代謝改善剤(例、エイコサペンタエン酸等)〔ブリティシュ・ジャーナル・オブ・キャンサー(British Journal of Cancer)、第68巻、314～318頁、1993年〕、成長ホルモン、IGF－1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF－α、LIF、IL－6、オンコスタチンMに対する抗体等。

(11)消炎剤

ステロイド剤(例、デキサメサゾン等)、ヒアルロン酸ナトリウム、シクロオキシゲナーゼ阻害剤(例、インドメタシン、ケトプロフェン、ロキソプロフェン、メロキシカム、アムピロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ等)等。

(12)その他

糖化阻害剤(例、ALT－711等)、神経再生促進薬(例、Y－128、VX853、prosaptide等)、中枢神経系作用薬(例、デシプラミン、アミトリプチリン、イミプラミン、フロキセチン、パロキセチン、ドキセピン等の抗うつ薬)、抗てんかん薬(例、ラモトリジン、カルバマゼピン)、抗不整脈薬(例、メキシレチン)、アセチルコリン受容体リガンド(例、ABT－594)、エンドセリン受容体拮抗薬(例、ABT－627)、モノアミン取り込み阻害薬(例、トラマドル)、インドールアミン取り込み阻害薬(例、フロキセチン、パロキセチン)、麻薬性鎮痛薬(例、モルヒネ)、GABA受容体作動薬(例、ギャバペンチン)、GABA取り込み阻害薬(例、チアガビン)、α_2受容体作動薬(例、クロニジン)、局所鎮痛薬(例、カプサイシン)、プロテインキナーゼC阻害剤(例、LY－333531)、抗不安薬(例、ベンゾジアゼピン類)、ホスホジエステラーゼ阻害薬(例、シルデナフィル)、ドーパミン受容体作動薬(例、アポモルフィン)、ドーパミン受容体拮抗薬(例、ハロペリドール)、セロトニン受容体作動薬(例、クエン酸タンドスピロン、スマトリプタン)、セロトニン受容体拮抗薬(例、塩酸シプロヘプタジン、オンダンセトロン)、セロトニン取り込み阻害薬(例、マレイン酸フルボキサミン、フロキセチン、パロキセチン)、睡眠導入剤(例、トリアゾラム、ゾルピデム)、抗コリン剤、α_1受容体遮断薬(例、タムスロシン)、筋弛緩薬(例、バクロフェン等)、カリウムチャンネル開口薬(例、ニコランジル)、カルシウムチャンネル遮断薬(例、ニフェジピン)、アルツハイマー病予防・治療薬(例

、ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン）、パーキンソン病治療薬（例、Ｌ－ドーパ）、多発性硬化症予防・治療薬（例、インターフェロンβ－1a）、ヒスタミンH_1受容体阻害薬（例、塩酸プロメタジン）、プロトンポンプ阻害薬（例、ランソプラゾール、オメプラゾール）、抗血栓薬（例、アスピリン、シロスタゾール）、ＮＫ－2受容体アンタゴニスト、ＨＩＶ感染症治療薬（サキナビル、ジドブジン、ラミブジン、ネビラピン）、慢性閉塞性肺疾患治療薬（サルメテロール、チオトロピウムブロミド、シロミラスト）等。

[0131] 抗コリン剤としては、例えば、アトロピン、スコポラミン、ホマトロピン、トロピカミド、シクロペントラート、臭化ブチルスコポラミン、臭化プロパンテリン、臭化メチルベナクチジウム、臭化メペンゾラート、フラボキサート、ピレンゼピン、臭化イプラトピウム、トリヘキシフェニジル、オキシブチニン、プロピベリン、ダリフェナシン、トルテロジン、テミベリン、塩化トロスピウム又はその塩（例、硫酸アトロピン、臭化水素酸スコポラミン、臭化水素酸ホマトロピン、塩酸シクロペントラート、塩酸フラボキサート、塩酸ピレンゼピン、塩酸トリヘキシフェニジル、塩酸オキシブチニン、酒石酸トルテロジン等）等が用いられ、なかでも、オキシブチニン、プロピベリン、ダリフェナシン、トルテロジン、テミベリン、塩化トロスピウム又はその塩（例、塩酸オキシブチニン、酒石酸トルテロジン等）が好適である。また、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（例、ジスチグミン等）等も使用することができる。

[0132] ＮＫ－2受容体アンタゴニストとしては、例えば、GR159897、GR149861、SR48968（saredutant）、SR144190、YM35375、YM38336、ZD7944、Ｌ－743986、MDL105212A、ZD6021、MDL105172A、SCH205528、SCH62373、Ｒ－113281等のピペリジン誘導体、RPR－106145等のペルヒドロイソインドール誘導体、SB－414240等のキノリン誘導体、ZM－253270等のピロロピリミジン誘導体、MEN11420（nepadutant）、SCH217048、Ｌ－659877、PD－147714（CAM－2291）、MEN10376、S16474等のプソイドペプチド誘導体、その他、GR100679、DNK333、GR94800、UK－224671、MEN10376、MEN10627、又はそれらの塩等が挙げられる。

[0133] 併用に際しては、化合物（I）と併用薬物の投与時期は限定されず、化合物（I）またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物とを、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。

併用の投与形態は、特に限定されず、投与時に、化合物(I)と併用薬物とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、(1)化合物(I)またはその医薬組成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)化合物(I)またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成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)化合物(I)またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成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)化合物(I)またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成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)化合物(I)またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成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、化合物(I)またはその医薬組成物;併用薬物またはその医薬組成物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与)等が挙げられる。

本発明の併用剤における化合物(I)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化合物(I)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50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし20重量%程度である。

[0134] 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50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし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99.99重量%、好ましくは約10ないし90重量%程度である。

また、化合物(I)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。

投与量は、化合物(I)または薬学上許容可能なその塩の種類、投与ルート、症状、患者の年令等によっても異なるが、例えば、腹圧性尿失禁の成人患者に経口的に投与する場合、1日当たり体重1kgあたり化合物(I)として約0．005～50mg、好ましくは約0．05～10mg、さらに好ましくは約0．2～4mgを1～3回程度に分割投与できる。

本発明の医薬組成物が徐放性製剤である場合の投与量は、化合物(I)の種類と含量、剤形、薬物放出の持続時間、投与対象動物(例、ヒト、ラット、マウス、ネコ、イヌ、ウサギ、牛、豚等の哺乳動物)、投与目的により種々異なるが、例えば非経口投与により適用する場合には、1週間に約0．1から約100mgの化合物(I)が投与製剤から放出されるようにすればよい。

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、有効成分の種類等によって異なり、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。

[0135] 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、化合物(I)を投与してもよいし、化合物(I)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時間以内に化合物(I)を投与する方法が挙げられる。化合物(I)を先に投与する場合、化合物(I)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。

本発明の医薬組成物は、低毒性で安全に使用することができる。特に以下に示す実施例化合物は、経口投与されたときの吸収性において優れているので、経口用製剤のために有利に使用できる。

[0136] 本発明はまた、下部尿路疾患等の予防・治療剤として有用なα_{1D}アドレナリン受容

体拮抗作用を有する化合物のスクリーニング方法を提供する。

本発明のスクリーニング方法は、膀胱出口部閉塞ラットの膀胱平滑筋張力を測定することを特徴とする。膀胱平滑筋の張力(収縮張力)の測定方法は特に制限されず、公知のいかなる方法も使用することができるが、例えば、後述の試験例2、3および4に記載のマグヌス槽を用いた方法等が好ましく挙げられる。膀胱平滑筋の収縮を誘発するために使用されるα$_1$受容体刺激剤(α$_1$アドレナリン受容体作動活性を有する薬物)もまた特に制限されず、例えば、ノルエピネフリン、フェニレフリンなどが挙げられる。

[0137] 本発明における膀胱平滑筋の収縮張力の評価方法については、公知のいかなる方法も使用することができるが、例えば、一定時間における収縮張力の平均値および最大値を評価する方法(いずれも絶対値またはα$_1$受容体刺激前の値からの変化を含む)、および収縮張力の変化を記録したチャート上の曲線下面積などを評価する方法などが好ましく用いられる。また、α$_1$受容体刺激により誘発される収縮反応が収縮および弛緩を繰り返す律動的な張力変化であることを特徴とすることから、α$_1$受容体刺激剤の添加により膀胱出口部閉塞ラットの膀胱平滑筋における律動性収縮反応を誘発あるいは増強し、α$_{1D}$アドレナリン受容体拮抗作用を有する下部尿路疾患の予防・治療剤を所定の時間間隔で投与し、各投与について一定時間における収縮張力の変化を測定し、得られた収縮張力の変化の大きさのバラツキに基づいて律動的な張力変化の変位の大きさを評価する方法が有用である。具体的な方法としては、例えば、収縮張力の変化の大きさの標準偏差、標準誤差などを評価する方法が好ましく用いられる。上記の膀胱平滑筋の収縮張力の評価に基づいて、α$_1$受容体刺激誘発収縮(律動性収縮反応)に対する種々の濃度での試験化合物(α$_{1D}$アドレナリン受容体拮抗作用を有する下部尿路疾患の予防・治療薬)の抑制活性(抑制率)を測定し、得られた抑制活性(抑制率)の値に従って該試験化合物をスクリーニングすること、すなわち、該試験化合物のα$_{1D}$アドレナリン受容体拮抗作用を評価することができる。

[0138] 上記のα$_1$受容体刺激により誘発される収縮反応が収縮および弛緩を繰り返す律動的な張力変化において、α$_1$受容体刺激剤の添加後に時間が経過するとα$_{1D}$アド

レナリン受容体が関与しない収縮成分が増加してくることから、試験化合物のα_{1D}アドレナリン受容体拮抗作用を正確に評価するためには、α_1受容体の刺激を開始してから(α_1受容体刺激剤を添加してから)収縮張力の変化を測定するまでの時間を規定すること、もしくは、試験化合物を累積的に投与する場合、その回数を制限することが好ましい。これによって、α_1受容体刺激剤の添加後に時間の経過とともに増加するα_{1D}アドレナリン受容体が関与しない収縮成分を排除することができる。

実施例

[0139] 以下に、参考例、実施例、製剤例および試験例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明は実施例により限定されるものではなく、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。

(LC－MS測定条件)

下記の実施例において、HPLC-マススペクトル(LC-MS)は以下の条件により測定した。

測定機器:マイクロマス社 Quattro Microおよびアジレントテクノロジー社 HP1100、あるいは島津製作所 高速液体クロマトグラフ質量分析計LCMS-2010A、あるいはウォーターズ社 MUXシステム(マイクロマス社 ZQ)

カラム:資生堂 Capcelpak C18 UG-120, 1.5 X 35 mm、あるいは野村化学 Develosil Combi-RP-5, 2.0 X 35 mm

溶媒:A液;5mM酢酸アンモニウム/2%アセトニトリル/水、B液;5mM酢酸アンモニウム/95%アセトニトリル/水

グラジエントサイクル:0.00分(A液100%), 2.00分(B液100%), 3.00分(B液100%), 3.01分(A液100%), 3.80分(A液100%)

流速:0.5 ml/min

検出法:UV 220nm

イオン化法:電子衝撃イオン化法(Electron Spray Ionization: ESI)

(分取HPLC条件)

下記の実施例において、分取HPLCによる精製は以下の条件により行った。

機器:ギルソン社ハイスループット精製システム

カラム:資生堂 Capcelpak C18 UG-120, S-5 μM, 20 x 50 mm、あるいはYMC CombiPrep Hydrosphere C18 HS-340-CC, S-5 μM, 20 x 50 mm

溶媒:A液;0.1%トリフルオロ酢酸含有水、B液;0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

グラジエントサイクル:0.00分(A液/B液=95/5), 1.10分(A液/B液=95/5), 5.00分(A液/B液=0/100), 6.40分(A液/B液=0/100), 6.50分(A液/B液=95/5)

流速:20 ml/min

検出法:UV 220nm

(その他の条件)

^{1}H-NMRスペクトルは、内部標準としてテトラメチルシランを用いてブルカー社製AV-400M(400MHz)、AVANCE300(300MHz)、AVANCEII300(300MHz)で測定し、全δ値をppmで示した。混合溶媒において示した数値は、特に断らない限り各溶媒の容積混合比である。%は特に断らない限り重量パーセントを意味する。本明細書中における室温(常温)とは、約10℃から約35℃の温度を表す。

[0140] 参考例1

2-シアノ-2-(3,4-ジクロロ-5-オキソ-2,5-ジヒドロフラン-2-イル)アセトアミド

ムコクロロ酸(15.1g)および2-シアノアセトアミド(7.53g)をメタノール(53.6ml)に溶解し、攪拌しながら氷冷下で2.5N水酸化ナトリウム水溶液(53.6ml)を滴下した。室温まで昇温し、室温でさらに3時間攪拌した。反応混合物を氷水を含む1N塩酸に注ぎ、メタノールを減圧留去した後、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。エタノール-ジイソプロピルエーテルより結晶化して、題記化合物(3.74g)を淡褐色結晶として得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) δ ppm 4.84 (1 H, d, J=3.2 Hz), 5.91 (1 H, d, J=4.0 Hz), 7.85 (1 H, br. s.), 8.03 (1 H, br. s.).

[0141] 実施例1

5-クロロ-2-イミノ-1-(3-メチルベンジル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩

2-シアノ-2-(3,4-ジクロロ-5-オキソ-2,5-ジヒドロフラン-2-イル)アセトアミドのエタノ

ール溶液(0.10M, 1.0ml)に3-メチルベンジルアミン(0.24M)(表1－1、アミン1)とトリエチルアミン(0.36M)のエタノール溶液(0.50ml)を室温で加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物を分取HPLCで精製することにより題記化合物(2mg)を得た。

HPLC純度83%。MS m／z 276(M＋H^+)。

[0142] 実施例1の方法に準じて、表1－1に示す対応するアミン2～18を用い、以下に示す実施例2～18の化合物を得た。

[0143] 実施例2

5-クロロ-2-イミノ-1-(4-メチルベンジル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩

HPLC純度100%。MS m／z 276(M＋H^+)。

[0144] 実施例3

5-クロロ-2-イミノ-1-[(5-メチルピラジン-2-イル)メチル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・2トリフルオロ酢酸塩

HPLC純度100%。MS m／z 278(M＋H^+)。

[0145] 実施例4

5-クロロ-1-(3-フルオロベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩

HPLC純度100%。MS m／z 280(M＋H^+)。

[0146] 実施例5

5-クロロ-2-イミノ-1-(2-メトキシベンジル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩

HPLC純度90%。MS m／z 292(M＋H^+)。

[0147] 実施例6

5-クロロ-2-イミノ-1-(3-メトキシベンジル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩

HPLC純度100%。MS m／z 292(M＋H^+)。

[0148] 実施例7

5-クロロ-1-(2-クロロベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・トリフ

ルオロ酢酸塩

HPLC純度100%。MS m/z 296(M+H$^+$)。

[0149] 実施例8

5-クロロ-1-(4-クロロベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩

HPLC純度100%。MS m/z 296(M+H$^+$)。

[0150] 実施例9

5-クロロ-1-(2,3-ジフルオロベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩

HPLC純度100%。MS m/z 298(M+H$^+$)。

[0151] 実施例10

5-クロロ-1-(2,5-ジフルオロベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩

HPLC純度100%。MS m/z 298(M+H$^+$)。

[0152] 実施例11

5-クロロ-1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩

HPLC純度100%。MS m/z 298(M+H$^+$)。

[0153] 実施例12

5-クロロ-2-イミノ-1-(1-ナフチルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩

HPLC純度91%。MS m/z 312(M+H$^+$)。

[0154] 実施例13

5-クロロ-2-イミノ-1-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩

HPLC純度100%。MS m/z 330(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ ppm 5.67 (2 H, s), 7.11 (1 H, d, J=8.0 Hz), 7.63-7.70 (2 H, m), 7.91 (1 H, d, J=8.0 Hz), 8.27 (1 H, d, J=4.0 Hz), 8.64 (1 H, d, J=1.0 Hz).

[0155] 実施例14

5-クロロ-2-イミノ-1-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩

HPLC純度100%。MS m/z 330($M+H^+$)。

[0156] 実施例15

5-クロロ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩

HPLC純度100%。MS m/z 330($M+H^+$)。

[0157] 実施例16

5-クロロ-2-イミノ-1-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩

HPLC純度100%。MS m/z 346($M+H^+$)。

[0158] 実施例17

5-クロロ-1-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩

HPLC純度100%。MS m/z 348($M+H^+$)。

[0159] 実施例18

1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-クロロ-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩

HPLC純度96%。MS m/z 398($M+H^+$)。

[0160] 実施例19

5-クロロ-1-(3-クロロベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

2-シアノ-2-(3,4-ジクロロ-5-オキソ-2,5-ジヒドロフラン-2-イル)アセトアミド(0.5g)のテトラヒドロフラン溶液(10ml)に、3-クロロベンジルアミン(0.45g)(表1－1、アミン19)とトリエチルアミン(0.32g)のテトラヒドロフラン溶液(3ml)を氷冷下加え、室温に昇温後18時間攪拌した。反応混合物を濃縮後、結晶をろ取した。得られた結晶をジメチルスルホキシド(5ml)－水(5ml)の混合液に加え、80℃で1時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を分取HPLCで精製し、得られた画分をPL-HCO MP(200mgカートリッ

ジ、ポリマーラボラトリー社)で処理して題記化合物(0.33g)を得た。

HPLC純度100%。MS m/z 297(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 4.87 (2 H, s), 5.82 (1 H, br. s.), 6.31 (1 H, br. s.), 7.07 - 7.12 (1 H, m), 7.19 (1 H, s), 7.25 (1 H, d, J=2.6 Hz), 7.33 - 7.39 (2 H, m), 8.25 (1 H, d, J=2.3 Hz), 10.80 (1 H, br. s.).

[0161] 実施例19の方法に準じて、表1－1～表1－2に示す対応するアミン20～68を用い、以下に示した実施例20～68の化合物を得た。

[0162] 実施例20

5-クロロ-1-(3,4-ジクロロベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度100%。MS m/z 331(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ ppm 5.09 (2 H, s), 7.19 (1 H, dd, J=8.3, 1.5 Hz), 7.46 (1 H, d, J=1.5 Hz), 7.51 (1 H, d, J=8.5 Hz), 7.75 (2 H, d, J=1.9 Hz).

[0163] 実施例21

5-クロロ-1-(2-クロロ-6-フェノキシベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度99%。MS m/z 388(M+H$^+$)。

[0164] 実施例22

5-クロロ-2-イミノ-1-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度90%。MS m/z 256(M+H$^+$)。

[0165] 実施例23

5-クロロ-2-イミノ-1-(2-フェニルエチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度99%。MS m/z 276(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ ppm 3.03 (2 H, t, J=7.2 Hz), 3.95 (2 H, t, J=7.2 Hz), 6.80 (1 H, d, J=2.6 Hz), 7.12 - 7.17 (2 H, m), 7.29 - 7.38 (3 H, m), 8.14 (1 H, d, J=2.4 Hz).

[0166] 実施例24

5-クロロ-2-イミノ-1-(3-フェニルプロピル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度99%。MS m／z 290(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 2.05 - 2.15 (2 H, m), 2.74 (2 H, t, J=7.3 Hz), 3.67 (2 H, d, J=7.0 Hz), 5.86 (1 H, br. s.), 7.06 (1 H, d, J=2.6 Hz), 7.20 (2 H, d, J=7.2 Hz), 7.23 - 7.28 (1 H, m), 7.30 - 7.37 (2 H, m), 8.18 (1 H, d, J=2.6 Hz), 10.97 (1 H, br. s.).

[0167] 実施例25

5-クロロ-2-イミノ-1-(4-フェニルブチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度88%。MS m／z 304(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 1.65 - 1.83 (4 H, m), 2.68 (2 H, t, J=7.1 Hz), 3.68 (2 H, t, J=7.2 Hz), 5.88 (1 H, br. s.), 7.11 (1 H, d, J=2.6 Hz), 7.15 - 7.19 (2 H, m), 7.19 - 7.25 (1 H, m), 7.28 - 7.34 (2 H, m), 8.20 (1 H, d, J=2.6 Hz), 10.98 (1 H, br. s.).

[0168] 実施例26

5-クロロ-1-(シクロヘキシルメチル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度100%。MS m／z 268(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 0.92 - 1.06 (2 H, m), 1.10 - 1.33 (4 H, m), 1.69 - 1.89 (5 H, m), 3.51 (2 H, d, J=7.2 Hz), 5.86 (1 H, br. s.), 6.15 (1 H, br. s.), 7.09 (1H, d, J=2.6 Hz), 8.21 (1 H, d, J=2.3 Hz), 11.11 (1 H, br. s.).

[0169] 実施例27

5-クロロ-2-イミノ-1-{2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度97%。MS m／z 344(M+H$^+$)。

[0170] 実施例28

5-クロロ-1-(2,2-ジメチルプロピル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度95%。MS m／z 242(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 1.05 (9 H, s), 3.54 (2 H, s), 5.82 (1 H, br. s.), 6.36 (1 H, br. s.), 7.08 (1 H, d, J=2.8 Hz), 8.20 (1 H, d, J=2.6 Hz), 11.09 (1 H, br. s.).

[0171] 実施例29

5-クロロ-2-イミノ-1-(2-フェニルプロピル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度99%。MS m／z 290(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 1.41 (3 H, d, J=7.2 Hz), 3.20 - 3.31 (1 H, m), 3.65 (1 H, dd, J=14.5, 8.5 Hz), 3.92 (1 H, dd, J=14.5, 6.6 Hz), 5.86 (1 H, br. s.), 6.62 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.13 - 7.16 (2 H, m), 7.28 - 7.31 (1 H, m), 7.32 - 7.38 (2 H, m), 8.14 (1 H, d, J=2.6 Hz), 10.99 (1 H, br. s.).

[0172] 実施例30

5-クロロ-1-(2,2-ジフェニルエチル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度99%。MS m／z 352(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 4.30 (2 H, d, J=8.0 Hz), 4.40 (1 H, t, J=7.5 Hz), 5.87 (1 H, br. s.), 6.42 (1 H, d, J=2.6 Hz), 7.17 - 7.22 (4 H, m), 7.27 - 7.31 (2 H, m), 7.32 - 7.38 (4 H, m), 8.12 (1 H, d, J=2.6 Hz), 10.95 (1 H, br. s.).

[0173] 実施例31

5-クロロ-1-(3,3-ジフェニルプロピル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度92%。MS m／z 366(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 2.49 (2 H, q, J=7.9 Hz), 3.66 (2 H, t, J=7.5 Hz), 3.93 (1 H, t, J=8.0 Hz), 5.85 (1 H, br. s.), 6.92 (1 H, d, J=2.6 Hz), 7.20 - 7.28 (6 H, m), 7.30 - 7.37 (4 H, m), 8.19 (1 H, d, J=2.6 Hz), 10.97 (1 H, br. s.).

[0174] 実施例32

5-クロロ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度99%。MS m／z 288(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 2.11 (1 H, br. s.), 2.70 - 2.80 (1 H, m), 2.99 - 3.18 (2 H, m), 5.63 (1 H, br. s.), 5.92 (1 H, br. s.), 6.78 (1 H, br. s.), 7.19 (1 H, d, J=7.5 Hz), 7.30 - 7.37 (1 H, m), 7.39 - 7.43 (2 H, m), 8.18 (1 H, d, J=2.1 Hz), 10.94 (1 H, br. s.).

[0175] 実施例33

5-クロロ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度99%。MS m／z 288(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 3.14 (2 H, dd, J=17.1, 3.0 Hz), 3.59 (2 H, dd, J=17.0, 7.9 Hz), 5.11 (1 H, br. s.), 6.17 (1 H, br. s.), 7.07 (1 H, d, J=2.6 Hz), 7.25 - 7.34 (4 H, m), 7.39 (1 H, s), 8.00 (1 H, br. s.).

[0176] 実施例34

1-[(3S,5S,7S)-1-アダマンチルメチル]-5-クロロ-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度98%。MS m/z 320(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 1.59 (6 H, d, J=2.6 Hz), 1.61 - 1.77 (6 H, m), 2.05 (3 H, br. s.), 3.42 (2 H, s), 5.85 (1 H, br. s.), 7.05 (1 H, d, J=2.8 Hz), 8.22 (1 H, d, J=2.4 Hz), 11.12 (1 H, br. s.).

[0177] 実施例35

5-クロロ-1-{[(1S,2R,5S)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプタ-2-イル]メチル}-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度99%。MS m/z 308(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 0.92 (1 H, d, J=10.0 Hz), 1.14 (3 H, s), 1.25 (3 H, s), 1.46 - 1.59 (1 H, m), 1.86 - 2.08 (5 H, m), 2.36 - 2.45 (1 H, m), 2.47 - 2.58 (1 H, m), 3.63 - 3.77 (2 H, m), 5.85 (1 H, br. s.), 7.09 (1 H, d, J=2.8 Hz), 8.21 (1H, d, J=2.6 Hz), 11.05 (1 H, br. s.).

[0178] 実施例36

5-クロロ-1-(2-フリルメチル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度99%。MS m/z 252(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 4.82 (2 H, s), 5.83 (1 H, br. s.), 6.40 - 6.42 (1 H, m), 6.43 - 6.46 (1 H, m), 7.21 (1 H, d, J=2.6 Hz), 7.46 (1 H, d, J=1.3 Hz), 8.18 (1 H, d, J=2.4 Hz), 10.81 (1 H, br. s.).

[0179] 実施例37

5-クロロ-1-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度99%。MS m/z 310(M+H$^+$)。

[0180] 実施例38

5-クロロ-1-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度96%。MS m/z 310($M+H^+$)。

[0181] 実施例39

5-クロロ-1-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度98%。MS m/z 310($M+H^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 3.00 (2 H, t, J=7.2 Hz), 3.92 (2 H, t, J=7.2 Hz), 5.86 (1 H, br. s.), 6.81 (1 H, d, J=2.8 Hz), 7.08 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.32 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.16 (1 H, d, J=2.1 Hz), 10.87 (1 H, br. s.).

[0182] 実施例40

5-クロロ-1-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度97%。MS m/z 344($M+H^+$)。

[0183] 実施例41

5-クロロ-1-[2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度99%。MS m/z 344($M+H^+$)。

[0184] 実施例42

5-クロロ-2-イミノ-1-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度95%。MS m/z 306($M+H^+$)。

[0185] 実施例43

5-クロロ-1-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度94%。MS m/z 336($M+H^+$)。

[0186] 実施例44

1-[2-(4-ブロモフェニル)エチル]-5-クロロ-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度97%。MS m/z 354(M+H$^+$)。

[0187] 実施例45

5-クロロ-1-[2-(3-フルオロフェニル)エチル]-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度90%。MS m/z 294(M+H$^+$)。

[0188] 実施例46

5-クロロ-1-(2-シクロヘキサ-1-エン-1-イルエチル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度95%。MS m/z 280(M+H$^+$)。

[0189] 実施例47

5-クロロ-1-[(5-クロロ-2-チエニル)メチル]-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度98%。MS m/z 302(M+H$^+$)。

[0190] 実施例48

5-クロロ-1-[2-(5-クロロ-2-チエニル)エチル]-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度98%。MS m/z 316(M+H$^+$)。

[0191] 実施例49

5-クロロ-2-イミノ-1-[2-(1H-インデン-3-イル)エチル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度90%。MS m/z 314(M+H$^+$)。

[0192] 実施例50

5-クロロ-2-イミノ-1-[2-(2-ナフチル)エチル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度84%。MS m/z 326(M+H$^+$)。

[0193] 実施例51

1-(1-ベンゾチエン-2-イルメチル)-5-クロロ-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボ

キサミド

HPLC純度94%。MS m／z 318(M+H$^+$)。

[0194] 実施例52

5-クロロ-2-イミノ-1-(4-フェノキシベンジル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度97%。MS m／z 354(M+H$^+$)。

[0195] 実施例53

1-(ビフェニル-4-イルメチル)-5-クロロ-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度96%。MS m／z 338(M+H$^+$)。

[0196] 実施例54

1-(ビフェニル-2-イルメチル)-5-クロロ-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度99%。MS m／z 338(M+H$^+$)。

[0197] 実施例55

1-(ビフェニル-3-イルメチル)-5-クロロ-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度99%。MS m／z 338(M+H$^+$)。

[0198] 実施例56

5-クロロ-1-[(3',5'-ジクロロビフェニル-4-イル)メチル]-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度99%。MS m／z 406(M+H$^+$)。

[0199] 実施例57

5-クロロ-1-[(3',4'-ジクロロビフェニル-4-イル)メチル]-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度98%。MS m／z 406(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 4.94 (2 H, s), 5.83 (1 H, br. s.), 7.29 (2 H, d, J=3.0 Hz), 7.30 (1 H, d, J=1.7 Hz), 7.39 (1 H, dd, J=8.3, 2.1 Hz), 7.52 (1 H, d, J=8.0 Hz), 7.58 (2 H, d, J=8.1 Hz), 7.65 (1 H, d, J=2.1 Hz), 8.27 (1 H, d, J=2.4 Hz), 10.79 (1 H, br

. s.).

[0200] 実施例58

5-クロロ-1-(3-シクロヘキシルプロピル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度94%。MS m/z 296(M+H$^+$)。

[0201] 実施例59

5-クロロ-1-{4-[(ジメチルアミノ)スルホニル]ベンジル}-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度99%。MS m/z 369(M+H$^+$)。

[0202] 実施例60

5-クロロ-1-[2-(2-クロロフェニル)-2-モルホリン-4-イルエチル]-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度91%。MS m/z 395(M+H$^+$)。

[0203] 実施例61

5-クロロ-2-イミノ-1-(2-フェノキシプロピル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度95%。MS m/z 306(M+H$^+$)。

[0204] 実施例62

5-クロロ-1-[2-(3,5-ジクロロフェニル)-2-フェニルエチル]-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度90%。MS m/z 420(M+H$^+$)。

[0205] 実施例63

5-クロロ-1-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-フェニルエチル]-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度99%。MS m/z 420(M+H$^+$)。

[0206] 実施例64

5-クロロ-2-イミノ-1-[(1-メチルピペリジン-2-イル)メチル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度80%。MS m/z 283(M+H$^+$)。

[0207] 実施例65

5-クロロ-2-イミノ-1-[4-(モルホリン-4-イルメチル)ベンジル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度91%。MS m/z 361(M+H$^+$)。

[0208] 実施例66

5-クロロ-2-イミノ-1-[4-(ピラジン-2-イルオキシ)ベンジル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度97%。MS m/z 356(M+H$^+$)。

[0209] 実施例67

5-クロロ-2-イミノ-1-[2-(4-メトキシフェノキシ)エチル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度93%。MS m/z 322(M+H$^+$)。

[0210] 実施例68

5-クロロ-2-イミノ-1-[2-(フェニルチオ)エチル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度94%。MS m/z 308(M+H$^+$)。

[0211] 実施例69

1-(4-ブチルフェニル)-5-クロロ-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

2-シアノ-2-(3,4-ジクロロ-5-オキソ-2,5-ジヒドロフラン-2-イル)アセトアミド(0.5g)のエタノール溶液(10ml)に、4-ブチルアニリン(0.95g)(表1－2、アミン69)を加え、室温で17時間攪拌した。トリエチルアミン(0.65g)を加え、室温でさらに5時間攪拌した。反応混合物を濃縮後、ジメチルスルホキシド(5ml)－水(5ml)の混合液に溶解し、80℃で3時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を分取HPLCで精製し、得られた画分をPL-HCO$_3$ MP(200mgカートリッジ、ポリマーラボラトリー社)で処理して題記化合物(0.15g)を得た。

HPLC純度94%。MS m/z 304(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 0.96 (3 H, t, J=7.3 Hz), 1.32 - 1.45 (2 H, m), 1.60 - 1.69 (2 H, m), 2.70 (2 H, d, J=8.0 Hz), 5.84 (1 H, br. s.), 6.18 (1 H, br. s.), 7.18 - 7.23 (

3 H, m), 7.39 (2 H, d, J=8.1 Hz), 8.28 (1 H, d, J=2.8 Hz), 10.97 (1 H, br. s.).

[0212] 実施例69の方法に準じて、表1－2～表1－4に示す対応するアミン70～118を用い、以下に示した実施例70～118の化合物を得た。

[0213] 実施例70

5-クロロ-2-イミノ-1-(4-フェノキシフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度95%。MS m／z 340(M＋H^+)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 5.84 (1 H, br. s.), 6.19 (1 H, br. s.), 7.08 - 7.17 (4 H, m), 7.18 - 7.29 (4 H, m), 7.40 - 7.45 (2 H, m), 8.28 (1 H, d, J=2.6 Hz), 10.94 (1 H, br. s.).

[0214] 実施例71

5-クロロ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度96%。MS m／z 288(M＋H^+)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 2.09 - 2.25 (2 H, m), 2.89 - 3.09 (4 H, m), 5.85 (1 H, br. s.), 6.19 (1 H, br. s.), 7.04 (1 H, dd, J=7.9, 1.5 Hz), 7.14 (1 H, s), 7.19 (1 H, d, J=2.6 Hz), 7.40 (1 H, d, J=7.7 Hz), 8.27 (1 H, d, J=2.6 Hz), 11.02 (1 H, br. s.).

[0215] 実施例72

5-クロロ-2-イミノ-1-(1-ナフチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度99%。MS m／z 298(M＋H^+)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 5.84 (1 H, br. s.), 5.95 (1 H, br. s.), 7.22 (1 H, d, J=2.6 Hz), 7.51 (1 H, d, J=6.4 Hz), 7.54 - 7.68 (4 H, m), 7.99 - 8.03 (1 H, m), 8.07 (1 H, d, J=8.3 Hz), 8.39 (1 H, d, J=2.8 Hz), 10.91 (1 H, br. s.).

[0216] 実施例73

5-クロロ-1-(2-クロロフェニル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度98%。MS m／z 282(M＋H^+)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 5.87 (1 H, br. s.), 6.04 (1 H, br. s.), 7.07 (1 H, d, J=2.4 Hz), 7.38 - 7.42 (1 H, m), 7.51 - 7.57 (2 H, m), 7.68 (1 H, dd, J=7.2, 2.3 Hz), 8.30 (1 H, d, J=2.6 Hz), 10.89 (1 H, br. s.).

[0217] 実施例74

5-クロロ-1-(4-クロロフェニル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度96%。MS m/z 282(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 5.83 (1 H, br. s.), 6.16 (1 H, br. s.), 7.14 (1 H, d, J=2.6 Hz), 7.29 (2 H, d, J=8.5 Hz), 7.59 (2 H, d, J=8.5 Hz), 8.28 (1 H, d, J=2.6 Hz), 10.84 (1 H, br. s.).

[0218] 実施例75

5-クロロ-1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度95%。MS m/z 316(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 5.82 (1 H, br. s.), 6.25 (1 H, br. s.), 7.12 (1 H, d, J=2.6 Hz), 7.23 (1 H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 7.50 (1 H, d, J=2.3 Hz), 7.70 (1 H, d, J=8.5 Hz), 8.27 (1 H, d, J=2.6 Hz), 10.76 (1 H, br. s.).

[0219] 実施例76

5-クロロ-1-(3,5-ジクロロフェニル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度96%。MS m/z 316(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 5.84 (1 H, br. s.), 6.23 (1 H, br. s.), 7.12 (1 H, d, J=2.8 Hz), 7.30 (2 H, d, J=1.9 Hz), 7.57 (1 H, t, J=1.8 Hz), 8.27 (1 H, d, J=2.6 Hz), 10.74 (1 H, br. s.).

[0220] 実施例77

5-クロロ-1-(9H-フルオレン-2-イル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度97%。MS m/z 336(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 3.99 (2 H, s), 5.84 (1 H, br. s.), 6.25 (1 H, br. s.), 7.25 - 7.28 (1 H, m), 7.32 (1 H, dd, J=8.0, 1.2 Hz), 7.37 - 7.51 (3 H, m), 7.61 (1 H, d, J=7.3 Hz), 7.86 (1 H, d, J=7.3 Hz), 7.97 (1 H, d, J=8.1 Hz), 8.30 (1 H, d, J=2.6 Hz), 10.97 (1 H, br. s.).

[0221] 実施例78

5-クロロ-1-(4-シクロヘキシルフェニル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度98%。MS m／z 330(M＋H$^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 1.23 - 1.34 (1 H, m), 1.35 - 1.50 (4 H, m), 1.75 - 1.83 (1 H, m), 1.86 - 1.94 (4 H, m), 2.59 (1 H, t, J=10.6 Hz), 5.82 (1 H, br. s.), 6.19 (1 H, br. s.), 7.19 (1 H, d, J=2.8 Hz), 7.22 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.41 (2 H, d, J=8.5 Hz), 8.27 (1 H, d, J=2.6 Hz), 10.99 (1 H, br. s.).

[0222] 実施例79

1-ビフェニル-3-イル-5-クロロ-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度99%。MS m／z 324(M＋H$^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 5.84 (1 H, br. s.), 6.28 (1 H, br. s.), 7.24 - 7.27 (1 H, m), 7.28 - 7.33 (1 H, m), 7.39 - 7.45 (1 H, m), 7.49 (2 H, t, J=7.3 Hz), 7.54 (1H, s), 7.60 (2 H, d, J=7.2 Hz), 7.67 (1 H, t, J=7.9 Hz), 7.78 (1 H, d, J=7.9 Hz), 8.30 (1 H, d, J=2.6 Hz), 10.95 (1 H, br. s.).

[0223] 実施例80

5-クロロ-2-イミノ-1-(1-フェニルエチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度98%。MS m／z 276(M＋H$^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 1.79 (3 H, d, J=7.0 Hz), 5.35 (1 H, q, J=6.9 Hz), 5.85 (1 H, br. s.), 7.21 - 7.26 (3 H, m), 7.34 - 7.46 (3 H, m), 8.19 (1 H, d, J=2.4 Hz), 10.88 (1 H, br. s.).

[0224] 実施例81

5-クロロ-2-イミノ-1-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度99%。MS m／z 302(M＋H$^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 1.76 - 1.99 (2 H, m), 2.03 - 2.31 (2 H, m), 2.76 - 3.08 (2 H, m), 5.42 (1 H, br. s.), 5.89 (1 H, br. s.), 6.85 (1 H, d, J=1.9 Hz), 6.97 (1 H, d, J=7.7 Hz), 7.19 - 7.33 (4 H, m), 8.17 (1 H, d, J=1.9 Hz), 10.90 (1 H, br. s.).

[0225] 実施例82

5-クロロ-2-イミノ-1-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度100%。MS m／z 302(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 1.75 - 1.86 (4 H, m), 2.45 (2 H, br. s.), 2.86 (2 H, br. s.), 5.83 (1 H, br. s.), 5.92 (1 H, br. s.), 7.03 (1 H, d, J=7.2 Hz), 7.11 (1 H, d, J=2.4 Hz), 7.25 - 7.33 (2 H, m), 8.30 (1 H, d, J=1.1 Hz), 10.98 (1 H, br. s.).

[0226] 実施例83

1-ビフェニル-2-イル-5-クロロ-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度99%。MS m／z 324(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 5.77 (1 H, br. s.), 6.19 (1 H, br. s.), 6.94 (1 H, d, J=2.6 Hz), 7.22 (2 H, dd, J=2.0, 7.1 Hz), 7.33 - 7.40 (4 H, m), 7.54 - 7.59 (1 H, m), 7.61 - 7.63 (2 H, m), 8.14 (1 H, d, J=2.1 Hz), 10.90 (1 H, br. s.).

[0227] 実施例84

5-クロロ-1-(3-フルオロベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度99%。MS m／z 280(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 4.89 (2 H, s), 5.84 (1 H, br. s.), 6.91 (1 H, d, J=9.2 Hz), 7.00 (1 H, d, J=7.5 Hz), 7.03 - 7.11 (1 H, m), 7.25 (1 H, d, J=2.6 Hz), 7.35 - 7.44 (1 H, m), 8.25 (1 H, d, J=2.4 Hz), 10.73 (1 H, br. s.).

[0228] 実施例85

5-クロロ-1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度99%。MS m／z 298(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 4.88 (2 H, s), 5.84 (1 H, br. s.), 6.74 (2 H, d, J=5.8 Hz), 6.78 - 6.86 (1 H, m), 7.23 (1 H, d, J=2.4 Hz), 8.22 (1 H, d, J=2.1 Hz), 10.56 (1 H, br. s.).

[0229] 実施例86

5-クロロ-1-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度99%。MS m／z 298(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 4.87 (2 H, s), 5.87 (1 H, br. s.), 6.93 - 6.99 (1 H, m), 7.0

0 - 7.07 (1 H, m), 7.17 - 7.26 (2 H, m), 8.22 (1 H, d, J=2.4 Hz), 10.57 (1 H, br. s.).

[0230] 実施例87

5-クロロ-1-(2-エチルフェニル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度98%。MS m/z 276(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 1.20 (3 H, t, J=7.6 Hz), 2.49 (2 H, q, J=7.5 Hz), 5.85 (1 H, br. s.), 5.92 (1 H, br. s.), 7.13 (1 H, d, J=2.1 Hz), 7.21 (1 H, d, J=7.7 Hz), 7.38 - 7.45 (1 H, m), 7.46 - 7.55 (2 H, m), 8.31 (1 H, d, J=2.4 Hz), 10.95 (1 H, br. s.).

[0231] 実施例88

5-クロロ-2-イミノ-1-(2-イソプロピルフェニル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度92%。MS m/z 290(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 1.18 (3 H, d, J=7.0 Hz), 1.22 (3 H, d, J=6.8 Hz), 2.71 - 2.85 (1 H, m), 5.83 (1 H, br. s.), 5.91 (1 H, br. s.), 7.12 (1 H, d, J=2.4 Hz), 7.18 (1 H, d, J=7.7 Hz), 7.36 - 7.44 (1 H, m), 7.54 (2 H, d, J=4.1 Hz), 8.30 (1 H, d, J=2.3 Hz), 10.95 (1 H, br. s.).

[0232] 実施例89

5-クロロ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度99%。MS m/z 288(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 2.08 - 2.19 (2 H, m), 2.76 (2 H, t, J=7.4 Hz), 2.98 - 3.10 (2 H, m), 5.84 (1 H, br. s.), 6.01 (1 H, br. s.), 7.05 (1 H, d, J=7.5 Hz), 7.16 (1 H, d, J=2.6 Hz), 7.31 - 7.42 (2 H, m), 8.28 (1 H, d, J=2.6 Hz), 10.98 (1 H, br. s.).

[0233] 実施例90

5-クロロ-1-(2,3-ジクロロフェニル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度100%。MS m/z 316(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 5.84 (1 H, br. s.), 5.98 (1 H, br. s.), 7.04 (1 H, d, J=2.4 Hz), 7.34 (1 H, dd, J=1.2, 7.8 Hz), 7.47 (1 H, t, J=8.0 Hz), 7.70 (1 H, dd, J=1.2, 8.2 Hz), 8.29 (1 H, d, J=2.4 Hz), 10.76 (1 H, br. s.).

[0234] 実施例91

5-クロロ-1-[2-(2-クロロフェノキシ)プロピル]-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度98%。MS m/z 340(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ ppm 1.46 (3 H, d, J=6.2 Hz), 3.86 (1 H, dd, J=8.9, 15.0 Hz), 4.13 - 4.23 (1 H, m), 4.63 - 4.83 (1 H, m), 6.85 (1 H, d, J=8.1 Hz), 6.90 - 6.96 (1 H, m), 7.14 - 7.20 (1 H, m), 7.36 (1 H, dd, J=1.5, 7.9 Hz), 7.43 (1 H, d, J=2.6 Hz), 8.03 (1 H, br. s.).

[0235] 実施例92

5-クロロ-2-イミノ-1-[(1S,2R)-2-フェニルシクロプロピル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度94%。MS m/z 288(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ ppm 1.59 - 1.66 (1 H, m), 1.74 (1 H, q, J=6.8 Hz), 2.26 - 2.34 (1 H, m), 2.96 - 3.03 (1 H, m), 5.87 (1 H, br. s.), 6.73 (1 H, br. s.), 7.19 (2 H, d, J=7.2 Hz), 7.28 - 7.34 (2 H, m), 7.35 - 7.41 (2 H, m), 8.20 (1 H, d, J=2.4 Hz), 11.01 (1 H, br. s.).

[0236] 実施例93

5-クロロ-2-イミノ-1-(1-フェニルプロピル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度100%。MS m/z 290(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ ppm 1.04 (3 H, t, J=7.3 Hz), 2.06 - 2.28 (2 H, m), 5.13 (1 H, br. s.), 5.92 (1 H, br. s.), 7.24 - 7.28 (2 H, m), 7.30 (1 H, d, J=2.4 Hz), 7.33 - 7.47 (3 H, m), 8.23 (1 H, d, J=2.3 Hz), 10.80 (1 H, br. s.).

[0237] 実施例94

5-クロロ-2-イミノ-1-[(5-メチルピラジン-2-イル)メチル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度98%。MS m/z 278(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ ppm 2.61 (3 H, s), 4.97 (2 H, s), 5.81 (1 H, br. s.), 6.61 (1 H, br. s.), 7.39 (1 H, d, J=2.6 Hz), 8.18 (1 H, br. s.), 8.46 (1 H, s), 8.50 (1 H, s), 10.89 (1 H, br. s.).

[0238] 実施例95

5-クロロ-2-イミノ-1-(ピリジン-3-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度96%。MS m/z 263(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 4.95 (2 H, s), 5.84 (1 H, br. s.), 6.22 (1 H, br. s.), 7.26 - 7.28 (1 H, m), 7.36 (1 H, dd, J=4.7, 7.9 Hz), 7.52 (1 H, d, J=7.3 Hz), 8.23 (1 H, br. s.), 8.58 (1 H, d, J=2.3 Hz), 8.62 - 8.65 (1 H, m), 10.84 (1 H, br. s.).

[0239] 実施例96

5-クロロ-2-イミノ-1-(2-ピリジン-3-イルエチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度98%。MS m/z 277(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 3.06 (2 H, t, J=7.2 Hz), 3.96 (2 H, t, J=7.3 Hz), 5.87 (1 H, br. s.), 6.31 (1 H, br. s.), 6.84 (1 H, d, J=2.6 Hz), 7.27 - 7.30 (1 H, m), 7.43 - 7.48 (1 H, m), 8.14 (1 H, br. s.), 8.50 (1 H, d, J=2.1 Hz), 8.57 (1 H, dd, J=1.5, 4.9 Hz), 11.09 (1 H, br. s.).

[0240] 実施例97

5-クロロ-1-[(6-クロロピリジン-3-イル)メチル]-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度99%。MS m/z 298(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ ppm 5.14 (2 H, s), 7.44 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.68 (1 H, br. s.), 7.74 (1 H, dd, J=2.2, 8.3 Hz), 7.80 (1 H, d, J=2.4 Hz), 8.33 (1 H, d, J=2.4 Hz).

[0241] 実施例98

5-クロロ-2-イミノ-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度94%。MS m/z 263(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 4.98 (2 H, s), 5.79 (1 H, br. s.), 6.59 (1 H, br. s.), 7.22 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.30 (1 H, dd, J=5.0, 7.5 Hz), 7.39 (1 H, d, J=2.4 Hz), 7.70 - 7.78 (1 H, m), 8.24 (1 H, br. s.), 8.63 (1 H, d, J=4.9 Hz), 10.94 (1 H, br. s.).

[0242] 実施例99

5-クロロ-2-イミノ-1-(ピリジン-4-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度89%。MS m／z 263(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ ppm 4.92 (2 H, s), 5.82 (1 H, br. s.), 6.10 (1 H, br. s.), 7.13 (2 H, d, J=5.9 Hz), 7.25 (1 H, d, J=2.7 Hz), 8.29 (1 H, br. s.), 8.66 (2 H, d, J=6.1 Hz), 10.83 (1 H, br. s.).

[0243] 実施例100

5-クロロ-1-[3-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル]-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度94%。MS m／z 332(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ ppm 0.35 (2 H, q, J=4.9 Hz), 0.61 - 0.71 (2 H, m), 1.20 - 1.33 (1 H, m), 3.79 (2 H, d, J=7.1 Hz), 4.83 (2 H, s), 5.79 (1 H, br. s.), 6.25 (1 H, br. s.), 6.72 (1 H, s), 6.78 (1 H, d, J=7.6 Hz), 6.87 (1 H, dd, J=2.2, 8.3 Hz), 7.24 (1 H, d, J=2.7 Hz), 7.32 (1 H, t, J=7.9 Hz), 8.25 (1 H, br. s.), 10.95 (1 H, br. s.).

[0244] 実施例101

5-クロロ-2-イミノ-1-[3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンジル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度97%。MS m／z 360(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ ppm 4.36 (2 H, q, J=8.1 Hz), 4.87 (2 H, s), 5.77 (1 H, br. s.), 6.22 (1 H, br. s.), 6.80 (1 H, s), 6.87 - 6.94 (2 H, m), 7.24 (1 H, d, J=2.7 Hz), 7.38 (1 H, t, J=8.1 Hz), 8.26 (1 H, br. s.), 10.88 (1 H, br. s.).

[0245] 実施例102

1-(3-tert-ブチルベンジル)-5-クロロ-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度91%。MS m／z 318(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ ppm 1.32 (9 H, s), 4.87 (2 H, s), 5.80 (1 H, br. s.), 6.26 (1 H, br. s.), 6.96 (1 H, d, J=7.3 Hz), 7.23 (1 H, s), 7.25 (1 H, d, J=2.7 Hz), 7.34 (1 H, t, J=7.7 Hz), 7.38 - 7.42 (1 H, m), 8.26 (1 H, br. s.), 10.99 (1 H, br. s.).

[0246] 実施例103

1-(1-ベンゾチエン-7-イルメチル)-5-クロロ-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度97%。MS m／z 318(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ ppm 5.09 (2 H, s), 5.78 (1 H, br. s.), 6.27 (1 H, br. s.), 7.12 (1 H, d, J=7.1 Hz), 7.31 (1 H, d, J=2.7 Hz), 7.42 (1 H, d, J=4.0 Hz), 7.46 (1 H, d, J=5.4 Hz), 7.52 (1 H, d, J=4.0 Hz), 7.87 (1 H, d, J=7.8 Hz), 8.29 (1 H, br. s.), 10.94 (1 H, br. s.).

[0247] 実施例104

5-クロロ-1-[(5-クロロ-1-ベンゾチエン-2-イル)メチル]-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度97%。MS m／z 352(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ ppm 5.11 (2 H, br. s.), 5.82 (1 H, br. s.), 6.41 (1 H, br. s.), 7.18 (1 H, s), 7.29 (1 H, d, J=2.7 Hz), 7.33 (1 H, dd, J=2.2, 8.6 Hz), 7.69 - 7.74 (2 H, m), 8.26 (1 H, br. s.), 10.89 (1 H, br. s.).

[0248] 実施例105

1-(1-ベンゾチエン-4-イルメチル)-5-クロロ-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度98%。MS m／z 318(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ ppm 5.19 (2 H, s), 5.81 (1 H, br. s.), 6.30 (1 H, br. s.), 7.07 (1 H, d, J=7.3 Hz), 7.20 (1 H, d, J=2.7 Hz), 7.34 - 7.41 (2 H, m), 7.64 (1 H, d, J=5.6 Hz), 7.93 (1 H, d, J=8.3 Hz), 8.27 (1 H, br. s.), 10.95 (1 H, br. s.).

[0249] 実施例106

5-クロロ-2-イミノ-1-(1-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度88%。MS m／z 302(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ ppm 4.18 (3 H, s), 5.84 (1 H, br. s.), 6.21 (1 H, s), 7.14 (1 H, dd, J=0.9, 6.8 Hz), 7.25 (1 H, d, J=2.6 Hz), 7.53 - 7.63 (2 H, m), 7.86 (1 H, s), 8.34 (1 H, d, J=2.6 Hz), 10.91 (1 H, br. s.).

[0250] 実施例107

1-(1-ベンゾフラン-4-イル)-5-クロロ-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度98%。MS m／z 288(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 5.84 (1 H, br. s.), 6.18 (1 H, br. s.), 6.66 (1 H, d, J=1.5 Hz), 7.22 - 7.26 (2 H, m), 7.50 (1 H, t, J=7.9 Hz), 7.71 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.75 (1 H, d, J=2.2 Hz), 8.31 - 8.35 (1 H, m), 10.92 (1 H, br. s.).

[0251] 実施例108

1-(1-ベンゾチエン-4-イル)-5-クロロ-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度98%。MS m／z 304(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 5.84 (1 H, br. s.), 6.07 (1 H, s), 7.13 (1 H, d, J=5.4 Hz), 7.24 (1 H, d, J=2.7 Hz), 7.35 (1 H, d, J=7.6 Hz), 7.54 (1 H, t, J=7.9 Hz), 7.63 (1 H, d, J=5.4 Hz), 8.07 (1 H, d, J=8.1 Hz), 8.35 (1 H, dd, J=1.3, 2.6 Hz), 10.91 (1 H, br. s.).

[0252] 実施例109

1-(1-ベンゾチエン-3-イルメチル)-5-クロロ-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度99%。MS m／z 318(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 5.07 (2 H, s), 5.82 (1 H, br. s.), 6.39 (1 H, br. s.), 7.21 (1 H, d, J=2.7 Hz), 7.26 (1 H, s), 7.43 - 7.50 (2 H, m), 7.65 - 7.69 (1 H, m), 7.90 - 7.96 (1 H, m), 8.25 (1 H, br. s.), 10.97 (1 H, br. s.).

[0253] 実施例110

5-クロロ-1-[2-(3-フルオロフェノキシ)プロピル]-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度96%。MS m／z 324(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 1.42 (3 H, d, J=6.1 Hz), 3.79 (1 H, br. s.), 4.03 (1 H, br. s.), 4.71 (1 H, br. s.), 5.85 (1 H, br. s.), 6.32 (1 H, br. s.), 6.53 - 6.59 (1 H, m), 6.62 (1 H, dd, J=2.0, 8.3 Hz), 6.65 - 6.71 (1 H, m), 7.16 - 7.24 (1 H, m), 7.25 (1 H, d, J=2.7 Hz), 8.12 (1 H, br. s.), 11.01 (1 H, br. s.).

[0254] 実施例111

5-クロロ-1-[2-(3-クロロフェノキシ)プロピル]-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボ

キサミド

HPLC純度96%。MS m／z 340(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 1.42 (3 H, d, J=6.1 Hz), 3.78 (1 H, dd, J=8.8, 14.9 Hz), 4.03 - 4.15 (1 H, m), 4.72 (1 H, br. s.), 5.84 (1 H, br. s.), 6.72 (1 H, dd, J=2.3, 8.3 Hz), 6.85 (1 H, t, J=2.2 Hz), 6.95 (1 H, dd, J=1.0, 7.8 Hz), 7.18 (1 H, t, J=8.2 Hz), 7.24 (1 H, d, J=2.9 Hz), 8.03 (1 H, br. s.), 10.99 (1 H, br. s.).

[0255] 実施例112

5-クロロ-1-[2-(3,4-ジクロロフェノキシ)プロピル]-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度100%。MS m／z 374(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 1.41 (3 H, d, J=6.4 Hz), 3.78 (1 H, br. s.), 3.98 - 4.17 (1 H, m), 4.69 (1 H, br. s.), 5.81 (1 H, br. s.), 6.31 (1 H, br. s.), 6.70 (1 H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 6.96 (1 H, d, J=2.9 Hz), 7.22 (1 H, d, J=2.7 Hz), 7.31 (1 H, d, J=8.8 Hz), 10.94 (1 H, br. s.).

[0256] 実施例113

5-クロロ-2-イミノ-1-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度99%。MS m／z 302(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 5.04 (2 H, s), 5.80 (1 H, br. s.), 6.43 (1 H, s), 6.64 - 6.76 (1 H, m), 6.79 - 6.86 (1 H, m), 7.11 - 7.20 (1 H, m), 7.39 (1 H, d, J=2.7 Hz), 7.48 - 7.52 (1 H, m), 8.22 (1 H, br. s.), 8.42 (1 H, dd, J=1.0, 7.1 Hz), 11.01 (1 H, br. s.).

[0257] 実施例114

1-(1-ベンゾフラン-2-イルメチル)-5-クロロ-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度97%。MS m／z 302(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 4.97 (2 H, s), 5.79 (1 H, br. s.), 6.55 (1 H, br. s.), 6.79 (1 H, s), 7.24 - 7.29 (1 H, m), 7.32 (1 H, d, J=2.7 Hz), 7.34 - 7.36 (1 H, m), 7.49 (1

H, d, J=8.8 Hz), 7.57 (1 H, d, J=7.8 Hz), 8.23 (1 H, br. s.), 10.98 (1 H, br. s.).

[0258] 実施例115

5-クロロ-2-イミノ-1-(3-ピリジン-2-イルベンジル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度95%。MS m/z 339($M+H^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 4.97 (2 H, s), 5.78 (1 H, br. s.), 6.31 (1 H, br. s.), 7.22 (1 H, d, J=7.6 Hz), 7.27 - 7.31 (1 H, m), 7.31 (1 H, d, J=2.7 Hz), 7.52 (1 H, t, J=7.8 Hz), 7.70 - 7.74 (1 H, m), 7.77 - 7.82 (1 H, m), 7.91 - 7.96 (2 H, m), 8.27 (1 H, br. s.), 8.70 - 8.73 (1 H, m), 10.98 (1 H, br. s.).

[0259] 実施例116

5-クロロ-1-[3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ベンジル]-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度98%。MS m/z 320($M+H^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 1.58 (6 H, s), 4.89 (2 H, s), 5.79 (1 H, br. s.), 6.29 (1 H, br. s.), 7.04 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.25 - 7.27 (1 H, m), 7.35 - 7.40 (1 H, m), 7.42 - 7.46 (2 H, m), 8.25 (1 H, br. s.), 11.06 (1 H, br. s.).

[0260] 実施例117

5-クロロ-1-[(2-エトキシピリジン-4-イル)メチル]-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度98%。MS m/z 307($M+H^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 1.39 (3 H, t, J=7.1 Hz), 4.36 (2 H, q, J=7.0 Hz), 4.82 (2 H, s), 5.81 (1 H, br. s.), 6.12 (1 H, br. s.), 6.49 (1 H, s), 6.67 - 6.72 (1 H, m), 7.23 (1 H, d, J=2.6 Hz), 8.17 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.29 (1 H, br. s.), 10.88 (1 H, br. s.).

[0261] 実施例118

5-クロロ-2-イミノ-1-[(1S)-1-フェニルエチル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

HPLC純度97%。MS m/z 276($M+H^+$)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 1.79 (3 H, d, J=7.0 Hz), 5.39 (1 H, d, J=6.6 Hz), 5.87 (1 H, br. s.), 7.21 - 7.26 (3 H, m), 7.33 - 7.46 (3 H, m), 8.20 (1 H, d, J=2.4 Hz), 10.8

1 (1 H, br. s.).

[0262] 実施例119

5-クロロ-1-(3-クロロベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・塩酸塩

実施例19で得た5-クロロ-1-(3-クロロベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(0.1g)を酢酸エチル(2ml)に溶解し、4N塩酸－酢酸エチル溶液(0.5ml)を加えた。析出した結晶をろ取して題記化合物(85mg)を得た。

HPLC純度100%。MS m／z 297(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) δ ppm 5.61 (2 H, s), 7.22 - 7.29 (1 H, m), 7.39 - 7.53 (4 H, m), 8.22 (1 H, s), 8.71 (1 H, d, J=2.1 Hz), 8.73 (1 H, br. s.), 8.85 (1 H, d, J=2.1 Hz), 9.56 (2 H, br. s.).

[0263] 実施例120

1-ベンジル-5-ブロモ-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

ムコブロム酸(2.5g)および2-シアノアセトアミド(0.82g)をメタノール(10ml)に溶解し、攪拌しながら氷冷下で1.5N水酸化ナトリウム水溶液(10ml)を滴下した。室温まで昇温し、室温でさらに4時間攪拌した。反応混合物を氷水を含む1N塩酸に注ぎ、メタノールを減圧留去した後、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた飴状化合物、ベンジルアミン(3.12g)およびトリエチルアミン(5.9g)のエタノール溶液(50ml)を室温で8時間攪拌した。反応液を濃縮し、ジメチルスルホキシド(5ml)－水(5ml)の混合液を加え、80℃で1時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を分取HPLCで精製し、得られた画分をPL-HCO$_3$MP(200mgカートリッジ、ポリマーラボラトリー社)で処理して題記化合物(10mg)を得た。

HPLC純度96%。MS m／z 307(M+H$^+$)。

^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ ppm 4.90 (2 H, s), 5.84 (1 H, br. s.), 7.21 (1 H, d, J=7.2 Hz), 7.30 - 7.46 (5 H, m), 8.33 (1 H, br. s.), 10.83 (1 H, br. s.).

[0264] 実施例121

1-(3-クロロベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素酸塩

2-アミノニコチンアミド(0.1g)のN, N－ジメチルホルムアミド溶液(3ml)に1-(ブロモメチル)-3-クロロベンゼン(0.3g)を加えて80℃で15時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、酢酸エチルで洗浄して題記化合物(90mg)を得た。

HPLC純度99%。MS m／z 262(M＋H^+)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm 5.57 (2 H, s), 7.14 (1 H, t, J=7.1 Hz), 7.18 (1 H, d, J=5.6 Hz), 7.41 - 7.49 (3 H, m), 8.11 (1 H, s), 8.42 (1 H, d, J=6.6 Hz), 8.50 (1 H, d, J=7.1 Hz), 8.56 (1 H, br. s.), 9.33 (2 H, br. s.).

[0265] 実施例122

1-(2,5-ジクロロベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素酸塩

2-アミノニコチンアミド(0.2g)のN, N－ジメチルホルムアミド溶液(5ml)に、2,5-ジクロロベンジルブロマイド(0.39g)(表2、ブロマイド122)を加え、80℃にて14時間攪拌後、反応液を酢酸エチルにて希釈した。析出物をろ取した後、酢酸エチルで洗浄し、得られた析出物をメタノール－酢酸エチル系にて再結晶し題記化合物(0.21g)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d ppm 5.52 (2 H, s) 6.95 (1 H, d, J=2.27 Hz) 7.06 - 7.17 (1 H, m) 7.50 - 7.59 (1 H, m) 7.63 - 7.71 (1 H, m) 8.13 (1 H, s) 8.23 (1 H, d, J=5.30 Hz) 8.52 (1 H, d, J=6.82 Hz) 8.59 (1 H, s) 9.45 (2 H, s).

[0266] 実施例122の方法に準じて、表2に示す対応するブロマイド123～133を用い、以下に示した実施例123～133の化合物を得た。

[0267] 実施例123

1-(3,4-ジクロロベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素酸塩

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) dppm 5.54 (2 H, s) 7.08 - 7.17 (1 H, m) 7.22 (1 H, dd, J=8.52, 2.08 Hz) 7.66 (1 H, d, J=1.89 Hz) 7.70 (1 H, d, J=8.33 Hz) 8.09 (1 H, s) 8.40 (1 H, d, J=6.82 Hz) 8.49 (1 H, d, J=6.44 Hz) 8.55 (1 H, s) 9.33 (2 H, s).

[0268] 実施例124

1-(2,3-ジクロロベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素

酸塩

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) dppm 5.57 (2 H, s) 6.70 (1 H, d, J=6.82 Hz) 7.09 - 7.19 (1 H, m) 7.37 (1 H, t, J=7.95 Hz) 7.70 (1 H, dd, J=8.14, 1.33 Hz) 8.13 (1 H, s) 8.29 (1 H, dd, J=6.63, 1.33 Hz) 8.55 (1 H, dd, J=7.57, 1.14 Hz) 8.59 (1 H, s) 9.42 (2 H, s).

[0269] 実施例125

1-(3-シアノベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素酸塩

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d ppm 5.62 (2 H, s) 7.14 (1 H, dd, J=7.54, 6.78 Hz) 7.53 - 7.69 (2 H, m) 7.79 (1 H, s) 7.83 - 7.92 (1 H, m) 8.09 (1 H, s) 8.42 (1 H, dd, J=6.69, 1.41 Hz) 8.52 (1 H, d, J=7.54 Hz) 8.56 (1 H, s) 9.34 (2 H, s).

[0270] 実施例126

1-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素酸塩

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d ppm 5.52 (2 H, s) 7.12 (1 H, t, J=7.06 Hz) 7.30 (1 H, s) 7.49 (1 H, t, J=8.85 Hz) 7.64 (1 H, d, J=6.59 Hz) 8.09 (1 H, s) 8.39 (1 H, s) 8.49 (1 H, d, J=7.35 Hz) 8.55 (1 H, s) 9.34 (2 H, s).

[0271] 実施例127

1-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素酸塩

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d ppm 5.66 (2 H, s) 6.93 (1 H, t, J=7.06 Hz) 7.11 - 7.18 (1 H, m) 7.19 - 7.29 (1 H, m) 7.60 - 7.69 (1 H, m) 8.12 (1 H, s) 8.33 (1 H, d, J=6.59 Hz) 8.54 (1 H, d, J=7.53 Hz) 8.58 (1 H, s) 9.38 (2 H, s).

[0272] 実施例128

1-[3-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル]-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素酸塩

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d ppm 5.54 (2 H, s) 6.90 - 7.01 (3 H, m) 7.04 - 7.16 (3 H, m) 7.19 - 7.30 (2 H, m) 7.41 (1 H, t, J=7.82 Hz) 8.09 (1 H, s) 8.39 (1 H, d, J=6.59 Hz) 8.49 (1 H, d, J=6.97 Hz) 8.55 (1 H, s) 9.29 (2 H, s).

[0273] 実施例129

1-(3-ブロモベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素酸塩

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d ppm 5.55 (2 H, s) 7.09 - 7.17 (1 H, m) 7.20 (1 H, d, J=7.72 Hz) 7.38 (1 H, t, J=7.91 Hz) 7.52 - 7.64 (2 H, m) 8.09 (1 H, s) 8.41 (1 H, dd, J=6.69, 1.22 Hz) 8.45 - 8.51 (1 H, m) 8.55 (1 H, s) 9.31 (2 H, s).

[0274] 実施例130

1-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素酸塩

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d ppm 5.58 (2 H, s) 7.09 - 7.18 (1 H, m) 7.30 (1 H, dd, J=8.52, 2.08 Hz) 7.63 (1 H, dd, J=8.52, 1.33 Hz) 7.69 (1 H, d, J=2.27 Hz) 8.09 (1 H, s) 8.41 (1 H, dd, J=6.82, 1.14 Hz) 8.50 (1 H, dd, J=7.57, 1.14 Hz) 8.55 (1 H, s) 9.34 (2 H, s).

[0275] 実施例131

1-(3-クロロ-5-フルオロベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素酸塩

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d ppm 5.57 (2 H, s) 7.07 - 7.21 (2 H, m) 7.27 (1 H, s) 7.45 - 7.54 (1 H, m) 8.09 (1 H, s) 8.41 (1 H, dd, J=6.63, 1.33 Hz) 8.51 (1 H, dd, J=7.57, 1.14 Hz) 8.55 (1 H, s) 9.34 (2 H, s).

[0276] 実施例132

1-(ビフェニル-3-イルメチル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素酸塩

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d ppm 5.63 (2 H, s) 7.10 - 7.18 (1 H, m) 7.22 (1 H, d, J=7.91 Hz) 7.36 - 7.44 (1 H, m) 7.45 - 7.56 (3 H, m) 7.67 (4 H, dd, J=8.10, 6.78 Hz) 8.09 (1 H, s) 8.45 - 8.52 (2 H, m) 8.53 - 8.59 (1 H, m) 9.34 (2 H, s).

[0277] 実施例133

2-イミノ-1-(3-フェノキシベンジル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素酸塩

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d ppm 5.54 (2 H, s) 6.89 - 7.06 (5 H, m) 7.07 - 7.22 (2 H, m)

7.36 - 7.46 (3 H, m) 8.09 (1 H, s) 8.39 (1 H, dd, J=6.59, 1.13 Hz) 8.48 (1 H, d, J=7.54 Hz) 8.54 (1 H, s) 9.29 (2 H, s).

[0278] 実施例134

1-(3,5-ジクロロベンジル)-2イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・塩酸塩

2-アミノニコチンアミド(0.18g)のN, N－ジメチルホルムアミド溶液(3ml)に、3,5-ジクロロベンジルクロライド(0.31g)を加え、80℃にて14時間攪拌後、反応液を酢酸エチルにて希釈した。析出物をろ取した後、酢酸エチルで洗浄し、得られた析出物をメタノール－酢酸エチル系にて再結晶し題記化合物(0.10g)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) d ppm 5.62 (2 H, s) 7.12 (1 H, t, J=7.19 Hz) 7.42 (2 H, d, J=1.51 Hz) 7.66 (1 H, s) 8.09 (1 H, s) 8.44 (1 H, d, J=6.06 Hz) 8.55 (1 H, d, J=7.57 Hz) 8.64 (1 H, s) 9.49 (2 H, s).

[0279] 実施例135

5-ブロモ-1-(3-クロロベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素酸塩

2-アミノ-5-ブロモニコチンアミド(0.15g)のN, N－ジメチルホルムアミド溶液(3ml)に、3-クロロベンジルブロマイド(0.17g)を加え、80℃にて4時間攪拌後、反応液を酢酸エチルにて希釈した。析出物をろ取した後、酢酸エチルで洗浄し、得られた析出物をメタノール－酢酸エチル系にて再結晶し題記化合物(0.05g)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) dppm 5.53 (2 H, s) 7.12 - 7.26 (1 H, m) 7.39 - 7.52 (3 H, m) 8.20 (1 H, s) 8.57 (1 H, s) 8.66 (1 H, d, J=2.20 Hz) 8.83 (1 H, d, J=2.20 Hz) 9.41 (2 H, s).

[0280] 実施例136

5-クロロ-1-(3-シアノベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素酸塩

(工程1)2-アミノニコチンアミド(0.5g)の濃塩酸溶液(3ml)に30%過酸化水素水(0.3ml)を滴下した。60℃にて1時間攪拌後、反応液を水にて希釈し、さらに1規定水酸化ナトリウム水溶液を用いて反応液を塩基性にした。酢酸エチル及びTHFの混合溶液で抽出後、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、反応溶媒を減圧

濃縮し、この残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、2-アミノ-5-クロロニコチンアミドを結晶として得た(0.25 g)。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) d ppm 7.36 (2 H, s) 7.46 (1 H, s) 7.99 - 8.07 (2 H, m) 8.10 (1 H, d, J=2.65 Hz).

(工程2)工程1で得られた2-アミノ-5-クロロニコチンアミド(0.14g)のN, N－ジメチルホルムアミド溶液(3ml)に、3-シアノベンジルブロマイド(0.19g)を加え、105℃にて5時間攪拌後、反応液を酢酸エチルにて希釈した。析出物をろ取した後、酢酸エチルで洗浄し、得られた析出物をメタノール－酢酸エチル系にて再結晶し題記化合物(85mg)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) d ppm 5.60 (2 H, s) 7.64 (2 H, d, J=4.92 Hz) 7.79 - 7.90 (2 H, m) 8.21 (1 H, s) 8.60 (1 H, s) 8.65 (1 H, d, J=2.27 Hz) 8.80 (1 H, d, J=2.27 Hz) 9.44 (2 H, s).

[0281] 実施例136の方法に準じて、表2に示す対応するブロマイド137～148を用い、以下に示した実施例137～148の化合物を得た。

[0282] 実施例137

5-クロロ-1-(3-フルオロ-4-メトキシベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素酸塩

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) dppm 3.84 (3 H, s) 5.44 (2 H, s) 7.13-7.34 (3H, m) 8.18 (1 H, s) 8.55 (1 H, s) 8.58 (1 H, dd, J=1.8 Hz) 8.74 (1H, d, J=2.1Hz) 9.38 (2 H, s).

[0283] 実施例138

5-クロロ-1-(5-フルオロ-2-メトキシベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素酸塩

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) d ppm 3.83 (3 H, s) 5.40 (2 H, s) 7.03 (1 H, dd, J=9.09, 3.03 Hz) 7.09 - 7.16 (1 H, m) 7.19 - 7.29 (1 H, m) 8.20 (1 H, s) 8.57 (1 H, s) 8.62 (2 H, dd, J=9.66, 2.08 Hz) 9.38 (2 H, s).

[0284] 実施例139

5-クロロ-2-イミノ-1-(3-メチルベンジル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素酸塩

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d ppm 2.31 (3 H, s) 5.50 (2 H, s) 7.00 - 7.24 (3 H, m) 7.31 (1 H, t, J=7.57 Hz) 8.20 (1 H, s) 8.58 (1 H, s) 8.62 (1 H, d, J=1.89 Hz) 8.76 (1 H, d, J=1.89 Hz) 9.38 (2 H, s).

[0285] 実施例140

5-クロロ-1-[(3-クロロ-2-チエニル)メチル]-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素酸塩

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d ppm 5.67 (2 H, s) 7.20 (1 H, d, J=5.46 Hz) 7.80 (1 H, d, J=5.46 Hz) 8.23 (1 H, s) 8.53 (1 H, d, J=2.26 Hz) 8.55 - 8.62 (2 H, m) 9.59 (2 H, s).

[0286] 実施例141

5-クロロ-1-(2,5-ジメトキシベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・塩酸塩

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d ppm 3.70 (3 H, s) 3.77 (3 H, s) 5.38 (2 H, s) 6.74 - 7.09 (3 H, m) 8.18 (1 H, s) 8.48 - 8.66 (3 H, m) 9.35 (2 H, s).

[0287] 実施例142

5-クロロ-1-(3-エトキシベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素酸塩

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d ppm 1.32 (3 H, t, J=6.97 Hz) 4.02 (2 H, q, J=6.97 Hz) 5.48 (2 H, s) 6.81 (1 H, d, J=8.10 Hz) 6.87 - 6.98 (2 H, m) 7.33 (1 H, t, J=8.01 Hz) 8.19 (1 H, s) 8.56 (1 H, s) 8.60 (1 H, d, J=2.26 Hz) 8.76 (1 H, d, J=2.26 Hz) 9.36 (2 H, s).

[0288] 実施例143

5-クロロ-1-(3,5-ジメトキシベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素酸塩

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) dppm 3.74 (6 H, s) 5.45 (2 H, s) 6.48 (2 H, d, J=1.89 Hz) 6.53 (1 H, t, J=2.08 Hz) 8.20 (1 H, s) 8.58 (1 H, s) 8.61 (1 H, d, J=2.27 Hz) 8.76 (1 H, d, J=2.27 Hz) 9.34 (2 H, s).

[0289] 実施例144

5-クロロ-2-イミノ-1-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カル

ボキサミド・臭化水素酸塩

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) dppm 5.60 (2 H, s) 7.26 (1 H, d, J=7.57 Hz) 7.36 - 7.46 (2 H, m) 7.56 (1 H, t, J=7.76 Hz) 8.21 (1 H, s) 8.59 (1 H, s) 8.64 (1 H, s) 8.83 (1 H, s) 9.44 (2 H, s).

[0290] 実施例145

メチル 3-{[3-(アミノカルボニル)-5-クロロ-2-イミノピリジン-1(2H)-イル]メチル}ベンゾアート・臭化水素酸塩

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) dppm 3.87 (3 H, s) 5.61 (2 H, s) 7.46 - 7.63 (2 H, m) 7.92 - 8.00 (2 H, m) 8.20 (1 H, s) 8.56 (1 H, d) 8.61 (1 H, d, J=1.89 Hz) 8.83 (1 H, d, J=1.89 Hz) 9.42 (2 H, s).

[0291] 実施例146

5-クロロ-1-[3-(ジフルオロメトキシ)ベンジル]-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素酸塩

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) dppm 5.61 (2 H, s) 6.93 - 7.57 (5 H, m) 8.20 (1 H, s) 8.70 (2 H, s) 8.83 (1 H, s) 9.55 (2 H, s).

[0292] 実施例147

5-クロロ-1-(2-フルオロ-5-メトキシベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素酸塩

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) dppm 3.73 (3 H, s) 5.56 (2 H, s) 6.77 (1 H, dd, J=6.12, 2.92 Hz) 6.96 - 7.04 (1 H, m) 7.21 - 7.30 (1 H, m) 8.21 (1 H, s) 8.59 (1 H, s) 8.63 (1 H, d, J=1.88 Hz) 8.68 (1 H, d, J=0.75 Hz) 9.45 (2 H, s).

[0293] 実施例148

1-[3-(アミノカルボニル)ベンジル]-5-クロロ-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素酸塩

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) dppm 5.59 (2 H, s) 7.39 - 7.55 (3 H, m) 7.76 (1 H, s) 7.88 (1 H, d, J=7.95 Hz) 8.03 (1 H, s) 8.20 (1 H, s) 8.59 (1 H, s) 8.64 (1 H, d, J=2.27 Hz) 8.81 (1 H, d, J=2.27 Hz) 9.40 (2 H, s).

[0294] 実施例149

5-クロロ-1-[4-クロロ-2-(メチルスルホニル)ベンジル]-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素酸塩

2-アミノ-5-クロロニコチンアミド(0.15g)のN, N－ジメチルホルムアミド溶液(3ml)に、1-(ブロモメチル)-4-クロロ-2-(メチルスルホニル)ベンゼン(0.37g)を加え、100℃にて14時間攪拌後、反応液を酢酸エチルにて希釈した。析出物をろ取した後、酢酸エチルで洗浄し、得られた析出物をメタノール－酢酸エチル系にて再結晶し題記化合物(50mg)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) dppm 3.46 (3 H, s) 5.82 (2 H, s) 7.04 (1 H, d, J=8.33 Hz) 7.76 (1 H, dd, J=8.33, 2.27 Hz) 8.08 (1 H, d, J=2.27 Hz) 8.24 (1 H, s) 8.63 (1 H, s) 8.67 (2 H, d, J=4.16 Hz) 9.58 (2 H, s).

[0295] 実施例150

5-クロロ-2-イミノ-1-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素酸塩

2-アミノ-5-クロロニコチンアミド(0.15g)のN, N－ジメチルホルムアミド溶液(3ml)に、1-(ブロモメチル)-4-(メチルスルホニル)ベンゼン(0.33g)を加え、100℃にて8時間攪拌後、反応液を酢酸エチルにて希釈した。析出物をろ取した後、酢酸エチルで洗浄し、得られた析出物をメタノール－酢酸エチル系にて再結晶し題記化合物(126mg)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) dppm 3.23 (3 H, s) 5.66 (2 H, s) 7.52 (2 H, d, J=8.33 Hz) 7.96 (2 H, d, J=8.33 Hz) 8.21 (1 H, s) 8.59 (1 H, s) 8.64 (1 H, d, J=1.89 Hz) 8.82 (1 H, d, J=2.27 Hz) 9.42 (2 H, s).

[0296] 実施例151

1-(3-クロロベンジル)-5-シアノ-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素酸塩

2-アミノ-5-シアノニコチンアミド(0.15g)のN, N－ジメチルホルムアミド溶液(3ml)に、3-クロロベンジルブロマイド(0.29g)を加え、100℃にて8時間攪拌後、反応液を酢酸エチルにて希釈した。析出物をろ過した後、酢酸エチルで洗浄し、得られた析出物をメタノール－酢酸エチル系にて再結晶し題記化合物(0.09g)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d ppm 5.56 (2 H, s) 7.28 (1 H, d, J=5.68 Hz) 7.38 - 7.55 (3 H, m) 8.25 (1 H, s) 8.56 (1 H, s) 8.75 (1 H, s) 9.20 (1 H, s) 9.53 (1 H, s) 10.35 (1 H, s).

[0297] 実施例152

5-クロロ-2-イミノ-1-[2-メトキシ-5-(メチルスルホニル)ベンジル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素酸塩

2-アミノ-5-クロロニコチンアミド(0.15g)のN, N－ジメチルホルムアミド溶液(3ml)に、2-(ブロモメチル)-1-メトキシ-4-(メチルスルホニル)ベンゼン(0.29g)を加え、100℃にて4時間攪拌後、反応液を酢酸エチルにて希釈した。析出物をろ取した後、酢酸エチルで洗浄し、得られた析出物をメタノール－酢酸エチル系にて再結晶し題記化合物(110mg)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d ppm 3.17 (3 H, s) 3.92 (3 H, s) 5.47 (2 H, s) 7.74 (1 H, s) 7.98 (1 H, dd, J=8.67, 2.26 Hz) 8.21 (1 H, s) 8.59-8.66 (3 H, m) 9.40 (2 H, s).

[0298] 実施例153

5-クロロ-2-イミノ-1-{[5-(トリフルオロメチル)-2-フリル]メチル}-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・塩酸塩

2-アミノ-5-クロロニコチンアミド(0.15g)のN, N－ジメチルホルムアミド溶液(3ml)に、2-(ブロモメチル)-5-(トリフルオロメチル)フラン(0.30g)を加え、100℃にて4時間攪拌後、反応液を酢酸エチルにて希釈した。析出物をろ取した後、酢酸エチルで洗浄し、得られた析出物をメタノール－酢酸エチル系にて再結晶した。得られた結晶を炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解後、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル100%→酢酸エチル:メタノール=5:1)で処理し黄色固体を得た。得られた固体をメタノールに溶解後、2規定塩酸－メタノール溶液(0.3ml)を加えた。溶媒を減圧濃縮後、メタノール－酢酸エチル系にて結晶化し題記化合物(45mg)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d ppm 5.67 (2 H, s) 6.91 (1 H, d, J=2.65 Hz) 7.28 (1 H, d, J=2.27 Hz) 8.19 (1 H, s) 8.61 (2 H, d, J=1.89 Hz) 8.80 (1 H, d, J=1.89 Hz) 9.65 (2 H, s

).

[0299] 実施例154

5-クロロ-1-[2-クロロ-4-(メチルスルホニル)ベンジル]-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素酸塩

2-アミノ-5-クロロニコチンアミド(0.15g)のN, N－ジメチルホルムアミド溶液(3ml)に、1-(ブロモメチル)-2-クロロ-4-(メチルスルホニル)ベンゼン(0.37g)を加え、100℃にて14時間攪拌後、反応液を酢酸エチルにて希釈した。析出物をろ取した後、酢酸エチルで洗浄し、得られた析出物をメタノール－酢酸エチル系にて再結晶し題記化合物(90mg)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) d ppm 3.31 (3 H, s) 5.61 (2 H, s) 7.04 - 7.21 (1 H, m) 7.73 - 7.89 (1 H, m) 8.10 - 8.18 (1 H, m) 8.20 - 8.30 (1 H, m) 8.59 - 8.65 (1 H, m) 8.66 - 8.74 (2 H, m) 9.59 (2 H, s).

[0300] 実施例155

1-(3-クロロベンジル)-2-イミノ-5-メチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素酸塩

2-アミノ-5-メチルニコチンアミド(0.15g)のN, N－ジメチルホルムアミド溶液(3ml)に、3-クロロベンジルブロマイド(0.31g)を加え、100℃にて6時間攪拌後、反応液を酢酸エチルにて希釈した。析出物をろ取した後、酢酸エチルで洗浄し、得られた析出物をメタノール－酢酸エチル系にて再結晶し題記化合物(0.15g)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) d ppm 2.24 (3 H, s) 5.51 (2 H, s) 7.13 - 7.22 (1 H, m) 7.38 - 7.48 (3 H, m) 8.07 (1 H, s) 8.31 (1 H, s) 8.44 (1 H, s) 8.49 (1 H, s) 9.11 (2 H, s).

[0301] 実施例156

5-クロロ-1-(5-シアノ-2-フルオロベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素酸塩

2-アミノ-5-クロロニコチンアミド(0.15g)のN, N－ジメチルホルムアミド溶液(3ml)に、3-(ブロモメチル)-4-フルオロベンゾニトリル(0.29g)を加え、100℃にて14時間攪拌後、反応液を酢酸エチルにて希釈した。析出物をろ取した後、酢酸エチルで洗浄し、得られた析出物をメタノール－酢酸エチル系にて再結晶し題記化合物(60mg)を得

た。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) dppm 5.59 (2H, s), 7.59 (1H, dd, J= 10.2, 8.7 Hz), 7.71 (1H, dd, J= 7.2, 1.9 Hz), 7.94-8.06 (1H, m), 8.23 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.64-8.70 (2H, m), 9.29-9.77 (2H, m).

[0302] 実施例157

5-クロロ-1-{3-クロロ-5-[(メチルアミノ)カルボニル]ベンジル}-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素酸塩

(工程1)メチル 3-クロロ-5-[(メチルアミノ)カルボニル]ベンゾアート(2.5g)のテトラヒドロフラン:エタノール=10:1混合溶液(110ml)にテトラヒドロほう酸リチウム(0.36g)を室温にて加えた。60℃にて4時間攪拌後、反応溶液を氷にてクエンチし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定塩酸、続いて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)で処理して3-クロロ-5-(ヒドロキシメチル)-N-メチルベンズアミド(1.2g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) d ppm 2.98 (3 H, t, J=5.49 Hz) 3.15 (1 H, s) 4.65 (2 H, s) 6.50 (1 H, s) 7.42 (1 H, s) 7.56 (2 H, d, J=9.84 Hz).

(工程2)トリフェニルホスフィン(1.45g)をアセトニトリル(50ml)に懸濁後、臭素(0.29ml)を加え40℃にて30分攪拌した。反応液に工程1で得られた3-クロロ-5-(ヒドロキシメチル)-N-メチルベンズアミド(1.1g)のアセトニトリル溶液(10ml)を加え、90℃にて5時間攪拌後、反応溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液にてクエンチし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=2:3)で処理して3-(ブロモメチル)-5-クロロ-N-メチルベンズアミド(0.44g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 2.91 - 3.14 (3 H, m) 4.43 (2 H, s) 6.39 (1 H, s) 7.44 - 7.54 (1 H, m) 7.67 (2 H, d, J=1.88 Hz).

(工程3)2-アミノ-5-クロロニコチンアミド(0.15g)のN, N-ジメチルホルムアミド溶液(3ml)に、3-(ブロモメチル)-5-クロロ-N-メチルベンズアミド(0.28g)を加え、100℃

にて12時間攪拌後、反応液を酢酸エチルにて希釈した。溶媒を除去後、得られた析出物をメタノールに溶解し、酢酸エチルを加え結晶化した。得られた結晶をメタノール－酢酸エチル系にて再結晶し題記化合物(0.11g)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) d ppm 2.77 (3 H, d, J=4.52 Hz) 5.57 (2 H, s) 7.60 (1 H, s) 7.66 (1 H, s) 7.89 (1 H, s) 8.21 (1 H, s) 8.52 - 8.69 (3 H, m) 8.81 (1 H, d, J=1.70 Hz) 9.41 (2 H, s).

[0303] 実施例158

5-クロロ-1-[2-クロロ-5-(メチルスルホニル)ベンジル]-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・塩酸塩

2-アミノ-5-クロロニコチンアミド(0.15g)のN, N－ジメチルホルムアミド溶液(3ml)に、2-(ブロモメチル)-1-クロロ-4-(メチルスルホニル)ベンゼン(0.30g)を加え、100℃にて4時間攪拌後、反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液にてクエンチし、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル100%→酢酸エチル:メタノール=4:1)で処理し黄色固体を得た。得られた固体をメタノールに溶解後、2規定塩酸－メタノール溶液(0.1ml)を加えた。溶媒を減圧濃縮後、メタノール－酢酸エチル系にて結晶化し題記化合物(5mg)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) d ppm 3.25 (3 H, s) 5.62 (2 H, s) 7.88 - 7.95 (1 H, m) 7.96 - 8.03 (1 H, m) 8.27 (1 H, s) 8.67 (1 H, d, J=2.07 Hz) 8.75 (2 H, s) 9.62 (2 H, s).

[0304] 実施例159

1-[3-(アミノカルボニル)-5-クロロベンジル]-5-クロロ-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素酸塩

(工程1)メチル 3-(アミノカルボニル)-5-クロロベンゾアート(2.2g)のテトラヒドロフラン:エタノール＝10:1混合溶液(33ml)にテトラヒドロほう酸リチウム(0.34g)を室温にて加えた。60℃にて2時間攪拌後、反応溶液を氷にてクエンチし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定塩酸、続いて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=5:1)で処理して3-クロロ-5-(ヒドロキシメチル)ベンズアミド(0.95g)を得

た。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) d ppm 4.54 (2 H, d, J=5.84 Hz) 5.41 (1 H, t, J=5.75 Hz) 7.48 (1 H, s) 7.51 (1 H, s) 7.78 (2 H, s) 8.06 (1 H, s).

(工程2)トリフェニルホスフィン(1.27g)をアセトニトリル(50ml)に懸濁後、臭素(0.25ml)を加え30分攪拌した。反応液に工程1で得られた3-クロロ-5-(ヒドロキシメチル)ベンズアミド(0.90g)を加え、85℃にて2時間攪拌後、反応溶液を水にてクエンチし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で処理して3-(ブロモメチル)-5-クロロベンズアミド(0.54g)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) d ppm 4.74 (2 H, s) 7.57 (1 H, s) 7.71 (1 H, t, J=1.70 Hz) 7.86 (1 H, t, J=1.70 Hz) 7.91 (1 H, t, J=1.51 Hz) 8.11 (1 H, s).

(工程3)2-アミノ-5-クロロニコチンアミド(0.15g)のN, N－ジメチルホルムアミド溶液(3ml)に、工程2で得た3-(ブロモメチル)-5-クロロベンズアミド(0.26g)を加え、100℃にて3時間攪拌後、反応液を酢酸エチルにて希釈した。析出物をろ取した後、酢酸エチルで洗浄し、得られた析出物をメタノール－酢酸エチル系にて再結晶し題記化合物(110mg)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) d ppm 5.57 (2 H, s) 7.61 (2 H, s) 7.67 (1 H, s) 7.94 (1 H, s) 8.14 (1 H, s) 8.20 (1 H, s) 8.59 (1 H, s) 8.63 (1 H, d, J=1.51 Hz) 8.81 (1 H, d, J=1.14 Hz) 9.42 (2 H, s).

[0305] 実施例160

5-クロロ-2-イミノ-1-(3-メトキシベンジル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・塩酸塩

2-シアノ-2-(3,4-ジクロロ-5-オキソ-2,5-ジヒドロフラン-2-イル)アセトアミド(0.5g)のエタノール(5ml)溶液に3-メトキシベンジルアミン(410 μl)とトリエチルアミン(450 μl)のエタノール溶液(3ml)を0℃で加え、室温で24時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し、残渣を分取HPLCで精製した。得られた黄色油状物に4規定塩酸－酢酸エチル溶液(1ml)を室温で加え、析出した結晶をろ過し、再結晶を行い題記化合物(110

mg)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) dppm 3.76 (3H, s), 5.53 (2H, s), 6.79-6.87 (1H, m), 6.92-7.00 (2H, m), 7.28-7.39 (1H, m), 8.19 (1H, s), 8.66 (2H, d, J= 2.1 Hz), 8.79 (1H, d, J= 2.1 Hz), 9.47 (2H, br-s).

[0306] 実施例161

5-クロロ-2-イミノ-1-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・塩酸塩

実施例160の方法に準じて、2-シアノ-2-(3,4-ジクロロ-5-オキソ-2,5-ジヒドロフラン-2-イル)アセトアミドに対して、1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メタンアミンを反応させ、題記の化合物を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) dppm 5.71 (2H, s), 7.52-7.59 (1H, m), 7.65 (1H, t, J= 7.8 Hz), 7.72-7.79 (1H, m), 7.86 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.73 (2H, d, J= 1.9 Hz), 8.89 (1H, d, J= 1.9 Hz), 9.41-9.81 (2H, m).

[0307] 実施例162

5-クロロ-1-(2,5-ジフルオロベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・塩酸塩

実施例160の方法に準じて、2-シアノ-2-(3,4-ジクロロ-5-オキソ-2,5-ジヒドロフラン-2-イル)アセトアミドに対して、1-(2,5-ジフルオロフェニル)メタンアミンを反応させ、題記の化合物を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) dppm 5.66 (2H, s), 7.05-7.49 (3H, m), 8.22 (1H, s), 8.65-8.84 (3H, m), 9.67 (2H, br-s).

[0308] 実施例163

5-クロロ-2-イミノ-1-(2,4,5-トリフルオロベンジル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・塩酸塩

実施例160の方法に準じて、2-シアノ-2-(3,4-ジクロロ-5-オキソ-2,5-ジヒドロフラン-2-イル)アセトアミドに対して、1-(2,4,5-トリフルオロフェニル)メタンアミンを反応させ、題記の化合物を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) dppm 5.59 (2H, s), 7.44-7.61 (1H, m), 7.64-7.78 (1H, m), 8.2

2 (1H, s), 8.59-8.80 (3H, m), 9.63 (2H, br-s).

[0309] 実施例164

5-クロロ-2-イミノ-1-(3,4,5-トリフルオロベンジル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・塩酸塩

実施例160の方法に準じて、2-シアノ-2-(3,4-ジクロロ-5-オキソ-2,5-ジヒドロフラン-2-イル)アセトアミドに対して、1-(3,4,5-トリフルオロフェニル)メタンアミンを反応させ、題記の化合物を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) dppm 5.67 (2H, s), 7.04-7.21 (1H,m), 7.27-7.43 (1H, m), 8.22 (1H,s), 8.61-8.81 (3H, m), 9.47-9.83 (2H, m).

[0310] 実施例165

5-クロロ-2-イミノ-1-(2,3,6-トリフルオロベンジル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・塩酸塩

実施例160の方法に準じて、2-シアノ-2-(3,4-ジクロロ-5-オキソ-2,5-ジヒドロフラン-2-イル)アセトアミドに対して、1-(2,3,6-トリフルオロフェニル)メタンアミンを反応させ、題記の化合物を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) dppm 5.71 (2H, s), 7.18-7.35 (1H, m), 7.53-7.75 (1H, m), 8.24 (1H, s), 8.62 (1H, d, J= 2.2 Hz), 8.68 (1H, d, J= 2.2 Hz), 8.74 (1H, s), 9.67 (2H, s).

[0311] 実施例166

5-クロロ-1-[(2R)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イルメチル]-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・塩酸塩

実施例160の方法に準じて、2-シアノ-2-(3,4-ジクロロ-5-オキソ-2,5-ジヒドロフラン-2-イル)アセトアミドに対して、1-[(2R)-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル]メタンアミン・塩酸塩を反応させ、題記の化合物を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) dppm 1.62-1.82 (1H, m), 2.17-2.32 (1H, m), 2.69-2.93 (2H, m), 4.29-4.64 (2H, m), 4.68-4.82 (1H, m), 6.63 (1H, d, J= 8.1 Hz), 6.79-6.89 (1H, m), 7.00-7.13 (2H, m), 8.20 (1H, s), 8.57-8.76 (3H, m), 9.53-9.80 (2H, m).

[0312] 実施例167

5-クロロ-1-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イルメチル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・塩酸塩

実施例160の方法に準じて、2-シアノ-2-(3,4-ジクロロ-5-オキソ-2,5-ジヒドロフラン-2-イル)アセトアミドに対して、1-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル) メタンアミンを反応させ、題記の化合物を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) dppm 4.16 (1H, dd, J= 11.4, 5.9 Hz), 4.43-4.91 (4H, m), 6.74-6.99 (4H, m), 8.20 (1H, s), 8.44 (1H, d, J= 2.3 Hz), 8.58-8.76 (2H, m), 9.59-9.93 (2H, m).

[0313] 実施例168

5-クロロ-2-イミノ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・塩酸塩

2-シアノ-2-(3,4-ジクロロ-5-オキソ-2,5-ジヒドロフラン-2-イル)アセトアミド(1.0g)のメタノール(10ml)溶液に(R)-(+)-フェニルエチルアミン(1.6 ml)とトリエチルアミン(1.8 ml)のエタノール溶液(5ml)を室温で加え、50℃で24時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去した後、DMSO(10ml)を加え、80℃で3時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチルと水で分液した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/1-4/1)で精製した。得られた黄色油状物に4規定塩酸－酢酸エチル溶液(1ml)を加え、析出した結晶をろ過し、再結晶を行い題記化合物(260mg)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) dppm 1.90 (3H, d, J= 6.5 Hz), 6.20 (1H, q, J=6.5 Hz), 7.30-7.57 (5H, m), 8.22 (1H, s), 8.37 (1H, d, J= 2.3Hz), 8.54-8.73 (2H, m), 9.80 (2H, s).

$[\alpha]_D^{25}$ = +136.0 (c 1.0, MeOH).

[0314] 実施例169

5-クロロ-1-[(1R)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・塩酸塩

実施例168の方法に準じ、2-シアノ-2-(3,4-ジクロロ-5-オキソ-2,5-ジヒドロフラン-2-イル)アセトアミドに対して、(R)-(-)-アミノインダンを反応させ、題記の化合物を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) dppm 2.15-2.31 (1H, m), 2.67-3.04 (2H, m), 3.08-3.23 (1H, m), 6.20 (1H, t, J= 6.5 Hz), 7.31-7.51 (4H, m), 7.56 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.52-8.59 (1H, m), 8.66 (1H, s), 9.79 (2H, br-s).

[0315] 実施例170

5-クロロ-1-[(1S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・塩酸塩

実施例168の方法に準じ、2-シアノ-2-(3,4-ジクロロ-5-オキソ-2,5-ジヒドロフラン-2-イル)アセトアミドに対して、(S)-(+)-アミノインダンを反応させ、題記の化合物を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) dppm 2.13-2.32 (1H, m), 2.70-3.03 (2H, m), 3.07-3.22 (1H, m), 6.15-6.31 (1H, m), 7.31-7.51 (4H, m), 7.52-7.61 (1H, m), 8.23 (1H, s), 8.59 (1H, d, J= 1.9 Hz), 8.69 (1H, s), 9.64-10.04 (2H, m).

[0316] 実施例171

5-クロロ-1-(4-シアノ-2-フルオロベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・塩酸塩

2-アミノ-5-クロロニコチンアミド(150mg)と4-(ブロモメチル)-3-フルオロベンゾニトリル(282 mg)のDMF(3ml)溶液を100℃で24時間撹拌した。室温に冷却した後、酢酸エチルを加え、析出した結晶をろ過した。得られた結晶をメタノール(3ml)に溶解させ、酢酸エチルと重曹水で分液し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール＝1/0～9/1)で精製した。得られた黄色油状物に4規定塩酸－酢酸エチル溶液を加え、析出した結晶をろ過し、再結晶して掲題化合物(47mg)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) dppm 5.70 (2H, s), 7.27 (1H, t, J= 7.9 Hz), 7.72 (1H, dd, J= 7.9, 1.2 Hz), 8.00 (1H, dd, J= 10.4, 1.2 Hz), 8.23 (1H, s), 8.67-8.77 (3H, m), 9.62 (2H, br-s).

[0317] 実施例172

5-クロロ-1-(3-フルオロ-5-メチルベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素酸塩

2-アミノ-5-クロロニコチンアミド(150 mg)と1-(ブロモメチル)-3-フルオロ-5-メチルベンゼン(270mg)のDMF(3ml)溶液を100℃で24時間撹拌した。室温に冷却した後、酢酸エチルを加え、析出した結晶をろ過し、再結晶して掲題化合物(139mg)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) dppm 2.32 (3H, s), 5.49 (2H, s), 6.90-7.12 (3H, m), 8.20 (1H, s), 8.57 (1H, s), 8.62 (1H, d, J= 2.3 Hz), 8.75 (1H, d, J= 2.3 Hz), 9.19-9.61 (2H, m).

[0318] 実施例173

5-クロロ-1-(2-フルオロ-5-メチルベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素酸塩

実施例172の方法に準じ、2-アミノ-5-クロロニコチンアミドに対して2-(ブロモメチル)-1-フルオロ-4-メチルベンゼンを反応させ、題記の化合物を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) dppm 2.25 (3H, s), 5.54 (2H, s), 6.91 (1H, d, J= 7.2 Hz), 7.13-7.31 (2H, m), 8.23 (1H, s), 8.54-8.71 (3H, m), 9.26-9.65 (2H, m).

[0319] 実施例174

5-クロロ-1-(3,5-ジフルオロ-2-メトキシベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素酸塩

実施例172の方法に準じ、2-アミノ-5-クロロニコチンアミドに対して1-(ブロモメチル)-3,5-ジフルオロ-2-メトキシベンゼンを反応させ、題記の化合物を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) dppm 3.87-3.92 (3H, m), 5.40-5.53 (2H, m), 6.85-6.96 (1H, m), 7.27-7.51 (1H, m), 8.21 (1H, s), 8.52-8.70 (3H, m), 9.17-9.71 (2H, m).

[0320] 実施例175

5-クロロ-1-(3-フルオロ-4-メチルベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素酸塩

実施例172の方法に準じ、2-アミノ-5-クロロニコチンアミドに対して4-(ブロモメチル)-2-フルオロ-1-メチルベンゼンを反応させ、題記の化合物を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) dppm 2.23 (3H, s), 5.49 (2H, s), 6.99-7.07 (1H, m), 7.14-7.22 (1H, m), 7.29-7.38 (1H, m), 8.19 (1H, s), 8.53-8.62 (2H, m), 8.77 (1H, d, J= 2.1 Hz), 9.21-9.58 (2H, m).

[0321] 実施例176

5-クロロ-1-(2,4-ジフルオロベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素酸塩

実施例172の方法に準じ、2-アミノ-5-クロロニコチンアミドに対して1-(ブロモメチル)-2,4-ジフルオロベンゼンを反応させ、題記の化合物を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) dppm 5.54 (2H, s), 7.06-7.29 (2H, m), 7.35-7.47 (1H, m), 8.21 (1H, s), 8.52-8.71 (3H, m), 9.32-9.61 (2H, m).

[0322] 実施例177

5-クロロ-1-(5-フルオロ-2-メチルベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素酸塩

実施例172の方法に準じ、2-アミノ-5-クロロニコチンアミドに対して2-(ブロモメチル)-4-フルオロ-1-メチルベンゼンを反応させ、題記の化合物を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) dppm 2.29 (3H, s), 5.44 (2H, s), 6.47-6.60 (1H, m), 7.05-7.18 (1H, m), 7.30-7.42 (1H, m), 8.22 (1H, s), 8.53-8.70 (3H, m), 9.08-9.74 (2H, m).

[0323] 実施例178

5-クロロ-1-(4-フルオロ-3-メチルベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・塩酸塩

実施例171の方法に準じ、2-アミノ-5-クロロニコチンアミドに対して4-(ブロモメチル)-1-フルオロ-2-メチルベンゼンを反応させ、題記の化合物を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) dppm 2.23 (3H, d, J= 1.5 Hz), 5.48 (2H, s), 7.16-7.22 (2H, m), 7.29 (1H, d, J= 7.2 Hz), 8.19 (1H, s), 8.56-8.66 (2H, m), 8.74 (1H, d, J= 2.3 Hz), 9.22-9.68 (2H, m).

[0324] 実施例179

5-クロロ-2-イミノ-1-[3-(メチルスルホニル)ベンジル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・塩酸塩

2-シアノ-2-(3,4-ジクロロ-5-オキソ-2,5-ジヒドロフラン-2-イル)アセトアミド(0.5g)のメタノール(5ml)溶液に1-[3-(メチルスルホニル)フェニル]メタンアミン塩酸塩(1.4g)とトリエチルアミン(0.9ml)のエタノール溶液(3ml)を室温で加え、24時間攪拌した。反応

溶媒を減圧下留去した後、DMSO(5ml)を加え、80℃で4時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、酢酸エチルと水で分液した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン＝4/1-1/0)で精製した。得られた黄色油状物に2規定塩酸－メタノール溶液(1ml)を室温で加え、析出した結晶をろ過し、再結晶を行い題記化合物(78mg)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) dppm 3.24 (3H, s), 5.66 (2H, s), 7.57 (1H, d, J= 7.9 Hz), 7.69 (1H, t, J= 7.9 Hz), 7.88-8.05 (2H, m), 8.20 (1H, s), 8.55-8.70 (2H, m), 8.85 (1H, d, J= 2.3 Hz), 9.33-9.68 (2H, m).

[0325] 実施例180

5-クロロ-2-イミノ-1-(3-モルホリン-4-イルベンジル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・塩酸塩

実施例179の方法に準じ、2-アミノ-5-クロロニコチンアミドに対して1-(3-モルホリン-4-イルフェニル)メタンアミンを反応させ、題記の化合物を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) dppm 3.08-3.18 (4H, m), 3.70-3.79 (4H, m), 5.49 (2H, s), 6.66 (1H, d, J= 7.2 Hz), 6.93-7.13 (2H, m), 7.26 (1H, t, J= 8.0 Hz), 8.19 (1H, s), 8.60-8.69 (2H, m), 8.73-8.79 (1H, m), 9.48 (2H, br-s).

[0326] 実施例181

5-クロロ-1-(3-シアノ-5-フルオロベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素酸塩

(工程1)3-シアノ-5-フルオロ安息香酸(1.0g)のメタノール溶液(20ml)にTMSジアゾメタン(2Mジエチルエーテル溶液、5ml)を0℃にて加えた後、1時間攪拌した。反応溶液を水にてクエンチ後、酢酸エチルで希釈した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、メチル 3-シアノ-5-フルオロベンゾアート(0.58g)を得た。^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ ppm 3.98 (3 H, s) 7.55 (1 H, d, J=7.57 Hz) 7.97 (1 H, d, J=8.33 Hz) 8.14 (1 H, s).

(工程2)工程1で得たメチル 3-シアノ-5-フルオロベンゾアート(0.55g)のテトラヒドロフラン:エタノール＝10:1混合溶液(22ml)にテトラヒドロほう酸リチウム(0.10g)を0℃にて加えた。55℃にて1時間攪拌後、反応溶液を氷にてクエンチし、酢酸エチルで抽

出した。抽出液を1規定塩酸、続いて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)ベンゾニトリル(0.29g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 1.94 (1 H, s) 4.77 (2 H, s) 7.21 - 7.31 (1 H, m) 7.36 (1 H, dd, J=9.14, 0.85 Hz) 7.47 (1 H, s).

(工程3)トリフェニルホスフィン(1.91g)をアセトニトリル(50ml)に懸濁後、臭素(0.38ml)を加え30分攪拌した。反応液に工程1、2の方法で合成した3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)ベンゾニトリル(1.1g)を加え、85℃にて2時間攪拌後、反応溶液を水にてクエンチし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:5)で処理して3-(ブロモメチル)-5-フルオロベンゾニトリル(0.69g)を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 4.44 (2 H, s) 7.28 - 7.33 (1 H, m) 7.34 - 7.41 (1 H, m) 7.49 (1 H, s).

(工程4)2-アミノ-5-クロロニコチンアミド(0.15g)のN, N－ジメチルホルムアミド溶液(3ml)に、工程3で得られた3-(ブロモメチル)-5-フルオロベンゾニトリル(0.29g)を加え、100℃にて14時間攪拌後、反応液を酢酸エチルにて希釈した。析出物をろ取した後、酢酸エチルで洗浄し、得られた析出物をメタノール－酢酸エチル系にて再結晶し題記化合物(69mg)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) dppm 5.58 (2H, s), 7.60-7.67 (1H, m), 7.69 (1H, s), 7.86-7.95 (1H, m), 8.21 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.64 (1H, d, J= 2.1 Hz), 8.75 (1H, d, J= 2.1 Hz), 9.44 (2H, br-s).

[0327] 実施例182

5-クロロ-1-(3-クロロ-5-シアノベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素酸塩

(工程1)メチル 3-(アミノカルボニル)-5-クロロベンゾアート(2.2g)のN, N－ジメチルホルムアミド溶液(15ml)に塩化チオニル(2ml)を0℃にて加えた。80℃にて1時間攪拌後、反応溶液を氷にてクエンチし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸水素

ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で処理してメチル 3-クロロ-5-シアノベンゾアート(1.15g)を白色固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 3.97 (3 H, s) 7.80 - 7.84 (1 H, m) 8.21 (1 H, t, J=1.41 Hz) 8.23 - 8.26 (1 H, m).

(工程2)工程1で得た3-クロロ-5-シアノベンゾアート(1.13g)のテトラヒドロフラン:エタノール=10:1混合溶液(33ml)にテトラヒドロほう酸リチウム(0.19g)を0℃にて加えた。60℃にて2時間攪拌後、反応溶液を氷にてクエンチし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定塩酸、続いて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で処理して3-クロロ-5-(ヒドロキシメチル)ベンゾニトリル(0.60g)を白色固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 1.97 (1 H, t, J=5.65 Hz) 4.75 (2 H, d, J=5.84 Hz) 7.56 (2 H, s) 7.61 (1 H, s).

(工程3)トリフェニルホスフィン(0.94g)をアセトニトリル(20ml)に懸濁後、臭素(0.19ml)を加え30分攪拌した。反応液に工程2で得られた3-クロロ-5-(ヒドロキシメチル)ベンゾニトリル(0.60g)のアセトニトリル溶液(10ml)を加え、80℃にて4時間攪拌後、反応溶液を水にてクエンチし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:2)で処理して3-(ブロモメチル)-5-クロロベンゾニトリル(0.31g)を白色固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm 4.42 (2 H, s) 7.58 (2 H, d, J=1.70 Hz) 7.62 (1 H, t, J=1.79 Hz).

(工程4)2-アミノ-5-クロロニコチンアミド(0.15g)のN, N－ジメチルホルムアミド溶液(3ml)に、工程3で得られた3-(ブロモメチル)-5-クロロベンゾニトリル(0.29g)を加え、100℃にて14時間攪拌後、反応液を酢酸エチルにて希釈した。析出物をろ取した後、酢酸エチルで洗浄し、得られた析出物をメタノール－酢酸エチル系にて再結晶

し題記化合物(80mg)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) dppm 5.56 (2H, s), 7.74-7.80 (1H, m), 7.81-7.88 (1H, m), 8.02-8.14 (1H, m), 8.21 (1H, s), 8.53-8.70 (2H, m), 8.71-8.81 (1H, m), 9.21-9.66 (2H, m).

[0328] 実施例183

5-クロロ-1-(3-シアノ-4-フルオロベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素酸塩

2-アミノ-5-クロロニコチンアミド(0.15g)のN, N－ジメチルホルムアミド溶液(3ml)に、5-(ブロモメチル)-2-フルオロベンゾニトリル(0.29g)を加え、100℃にて14時間攪拌後、反応液を酢酸エチルにて希釈した。析出物をろ取した後、酢酸エチルで洗浄し、得られた析出物をメタノール－酢酸エチル系にて再結晶し題記化合物(71mg)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) dppm 5.56 (2H, s), 7.61 (1H, t, J=9.0 Hz), 7.74-7.84 (1H, m), 7.94 (1H, dd, J=2.3, 6.0 Hz), 8.21 (1H, s), 8.56-8.67 (2H, m), 8.78 (1H, d, J=2.3 Hz), 9.44 (2H, br-s).

[0329] 実施例184

5-クロロ-1-(3-クロロ-4-シアノベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素酸塩

2-アミノ-5-クロロニコチンアミド(0.14g)のN, N－ジメチルホルムアミド溶液(3ml)に、4-(ブロモメチル)-2-クロロベンゾニトリル(0.28g)を加え、100℃にて14時間攪拌後、反応液を酢酸エチルにて希釈した。析出物をろ取した後、酢酸エチルで洗浄し、得られた析出物をメタノール－酢酸エチル系にて再結晶し題記化合物(85mg)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) dppm 5.60 (2H, s), 7.39 (1H, dd, J=8.0, 1.6 Hz), 7.75 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.03 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.20 (1H, s), 8.52-8.67 (2H, m), 8.74 (1H, s), 9.24-9.64 (2H, m).

[0330] 実施例185

5-クロロ-1-(4-クロロ-3-シアノベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・臭化水素酸塩

2-アミノ-5-クロロニコチンアミド(0.15g)のN, N－ジメチルホルムアミド溶液(3ml)に、5-(ブロモメチル)-2-クロロベンゾニトリル(0.31g)を加え、100℃にて14時間攪拌後、反応液を酢酸エチルにて希釈した。析出物をろ取した後、酢酸エチルで洗浄し、得られた析出物をメタノール－酢酸エチル系にて再結晶し題記化合物(93mg)を得た。^{1}H-NMR (DMSO-d_6) dppm 5.57 (2H, s), 7.69 (1H, dd, J=8.5, 2.3 Hz), 7.78-7.86 (1H, m), 7.97 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.21 (1H, s), 8.55-8.67 (2H, m), 8.77 (1H, d, J=2.3 Hz), 9.44 (2H, br-s).

[0331] 実施例186

5-クロロ-1-(5-クロロ-2-シアノベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・塩酸塩

2-アミノ-5-クロロニコチンアミド(0.15g)のN, N－ジメチルホルムアミド溶液(3ml)に、2-(ブロモメチル)-4-クロロベンゾニトリル(0.31g)を加え、100℃にて14時間攪拌後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=3:2～4:1)で精製した。得られた黄色油状物に2規定塩酸－メタノール溶液(1ml)を室温で加え、得られた析出物をメタノール－酢酸エチル系にて再結晶し題記化合物(2mg)を得た。^{1}H-NMR (DMSO-d_6) dppm 5.76 (2H, s), 7.04 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.74 (1H, dd, J=8.5, 2.3 Hz), 8.20-8.28 (2H, m), 8.62-8.81 (3H, m), 9.38-9.85 (2H, m).

[0332] 実施例187

5-クロロ-1-(4-クロロ-2-シアノベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・塩酸塩

2-アミノ-5-クロロニコチンアミド(0.16g)のN, N－ジメチルホルムアミド溶液(3ml)に、2-(ブロモメチル)-5-クロロベンゾニトリル(0.32g)を加え、100℃にて14時間攪拌後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=3:2～4:1)で精製した。得られた黄色油状物に2規定塩酸－メタノール溶液(1ml)を室温で加え、得

られた析出物をメタノール－酢酸エチル系にて再結晶し題記化合物(3mg)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) dppm 5.75 (2H, s), 7.24 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.68 (1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz), 8.05 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.23 (1H, s), 8.60-8.78 (3H, m), 9.38-9.81 (2H, m).

[0333] 実施例188

5-クロロ-1-(2-クロロ-5-シアノベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・塩酸塩

(工程1)4-クロロ-3-メチルベンゾニトリル(1g)のt-ブチル酢酸溶液(10ml)に、N-ブロモスクシンイミド(1.5g)とアゾビスイソブチロニトリル(0.05g)を加え、90℃にて12時間撹拌後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン＝0:1～1:9)で精製して、3-(ブロモメチル)-4-クロロベンゾニトリル(1.5g)を白色固体として得た。

(工程2)2-アミノ-5-クロロニコチンアミド(0.15g)のN, N－ジメチルホルムアミド溶液(3ml)に、3-(ブロモメチル)-4-クロロベンゾニトリル(0.31g)を加え、100℃にて14時間攪拌後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=3:2～19:1)で精製した。得られた黄色油状物に2規定塩酸－メタノール溶液(1ml)を室温で加え、得られた析出物をメタノール－酢酸エチル系にて再結晶し題記化合物(43mg)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) dppm 5.65 (2H, s), 7.41 (1H, dd, J=8.2, 1.5 Hz), 7.78 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.02 (1H, d, J= 8.2 Hz), 8.21 (1H, s), 8.61-8.71 (2H, m), 8.78 (1H, d, J= 2.1 Hz), 9.37-9.69 (2H, m).

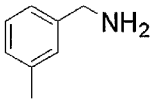
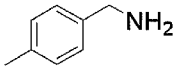
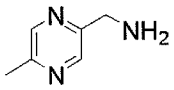
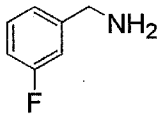
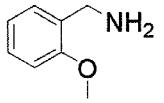
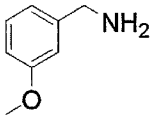
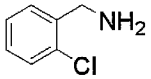
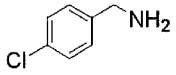
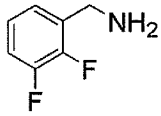
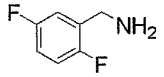
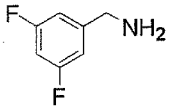
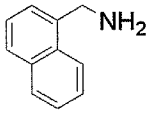
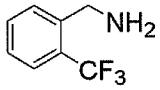
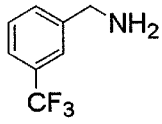
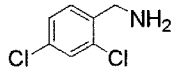
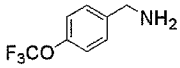
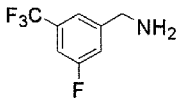
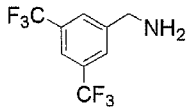
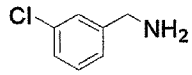
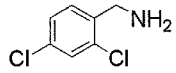
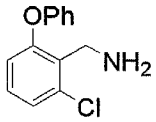
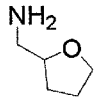
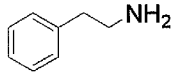
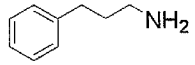
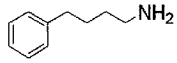
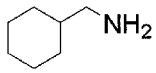
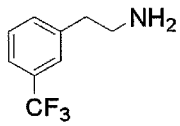
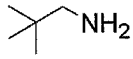
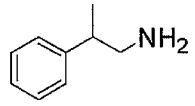
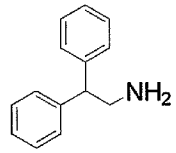
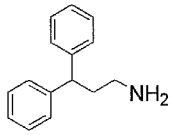
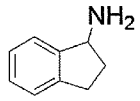
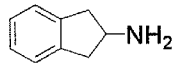
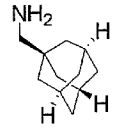
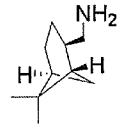
[0334] 実施例189

5-クロロ-1-(2-シアノ-5-フルオロベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド・塩酸塩

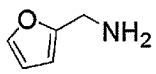
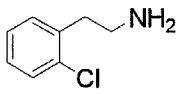
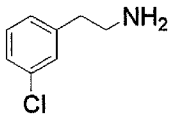
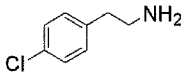
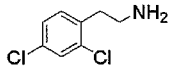
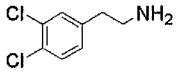
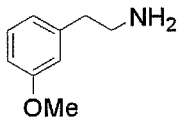
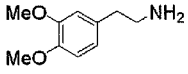
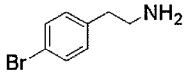
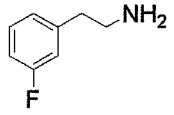
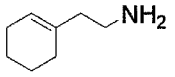
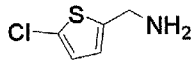
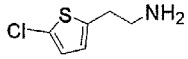
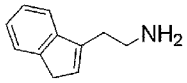
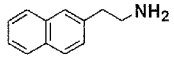
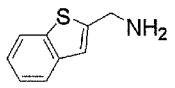
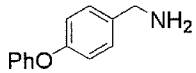
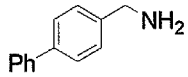
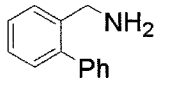
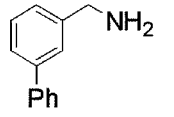
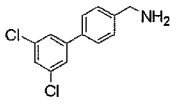
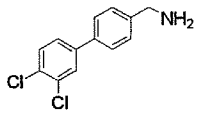
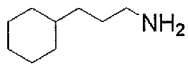
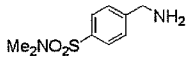
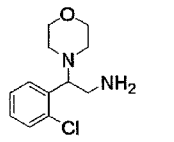
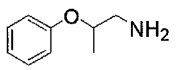
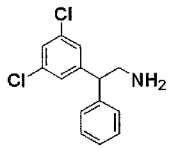
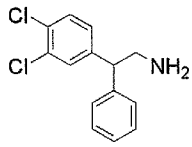
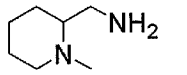
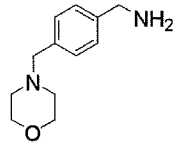
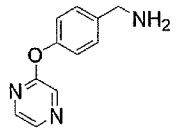
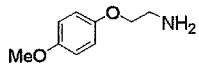
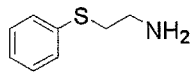
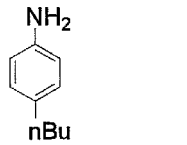
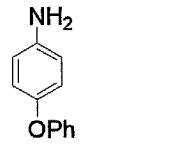
2-アミノ-5-クロロニコチンアミド(0.15g)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(3ml)に、2-(ブロモメチル)-4-フルオロベンゾニトリル(0.29g)を加え、100℃にて14時間攪拌後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=3:2～19:1)で精製した。得られた黄色油状物に2規定塩酸-メタノール溶液(1ml)を室温で加え、得られた析出物をメタノール-酢酸エチル系にて再結晶し題記化合物(34mg)を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_{6}$) dppm 5.76 (2H, s), 7.07 (1H, dd, J=9.6, 2.3 Hz), 7.40-7.51 (1H, m), 8.12 (1H, dd, J=8.7, 5.5 Hz), 8.23 (1H, s), 8.58-8.77 (3H, m), 9.40-9.81 (2H, m).

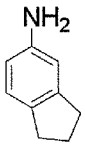
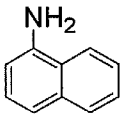
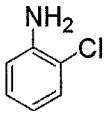
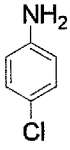
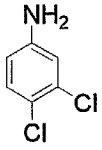
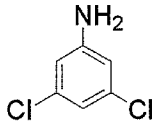
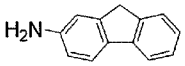
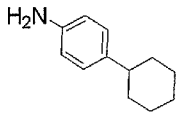
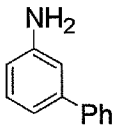
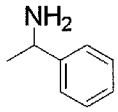
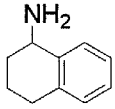
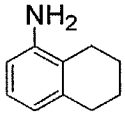
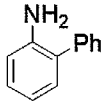
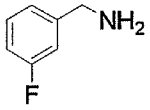
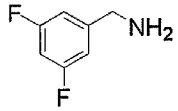
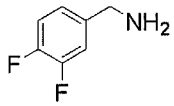
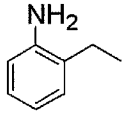
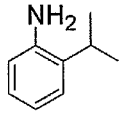
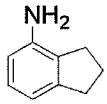
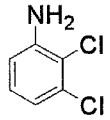
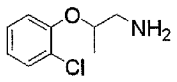
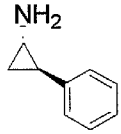
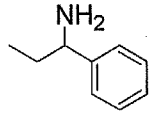
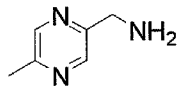
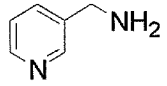
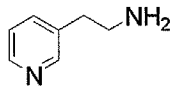
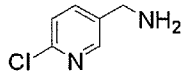
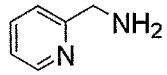
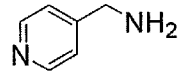
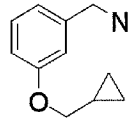
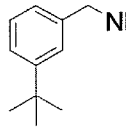
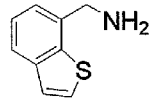
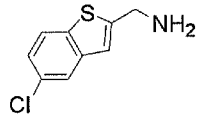
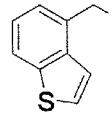
[0335] [表1-1]

アミン1 	アミン2 	アミン3 	アミン4 	アミン5 
アミン6 	アミン7 	アミン8 	アミン9 	アミン10 
アミン11 	アミン12 	アミン13 	アミン14 	アミン15 
アミン16 	アミン17 	アミン18 	アミン19 	アミン20 
アミン21 	アミン22 	アミン23 	アミン24 	アミン25 
アミン26 	アミン27 	アミン28 	アミン29 	アミン30 
アミン31 	アミン32 	アミン33 	アミン34 	アミン35 

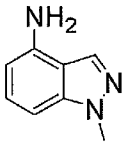
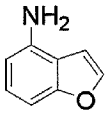
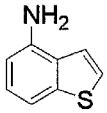
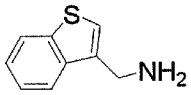
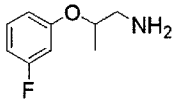
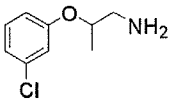
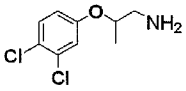
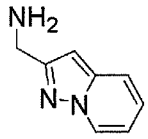
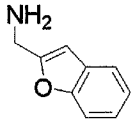
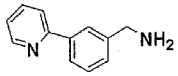
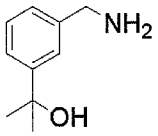
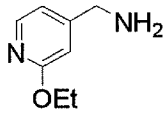
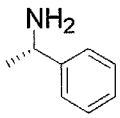
[0336] [表1-2]

アミン３６ 	アミン３７ 	アミン３８ 	アミン３９ 	アミン４０ 
アミン４１ 	アミン４２ 	アミン４３ 	アミン４４ 	アミン４５ 
アミン４６ 	アミン４７  HCl	アミン４８  HCl	アミン４９  HCl	アミン５０  HCl
アミン５１ 	アミン５２ 	アミン５３ 	アミン５４ 	アミン５５ 
アミン５６  HCl	アミン５７  HCl	アミン５８  HCl	アミン５９  HCl	アミン６０ 
アミン６１ 	アミン６２  HCl	アミン６３  HCl	アミン６４ 	アミン６５ 
アミン６６  HCl	アミン６７  HCl	アミン６８  HCl	アミン６９ 	アミン７０ 

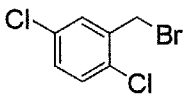
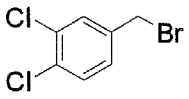
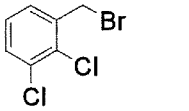
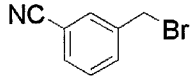
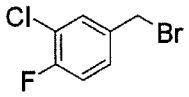
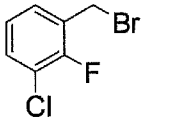
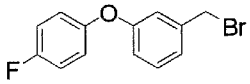
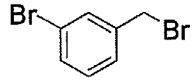
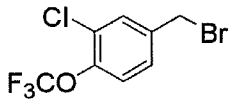
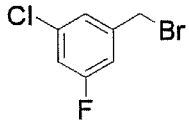
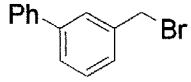
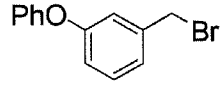
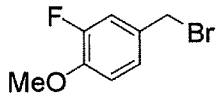
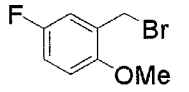
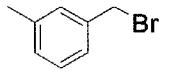
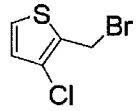
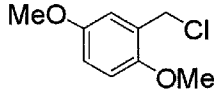
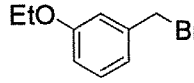
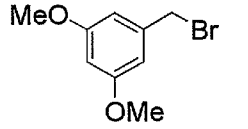
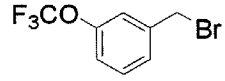
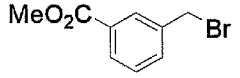
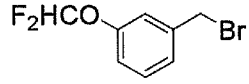
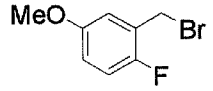
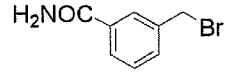
[0337] [表1-3]

アミン７１ 	アミン７２ 	アミン７３ 	アミン７４ 	アミン７５ 
アミン７６ 	アミン７７ 	アミン７８ 	アミン７９ 	アミン８０ 
アミン８１ 	アミン８２ 	アミン８３ 	アミン８４ 	アミン８５ 
アミン８６ 	アミン８７ 	アミン８８ 	アミン８９ 	アミン９０ 
アミン９１  HCl	アミン９２ 	アミン９３ 	アミン９４ 	アミン９５ 
アミン９６ 	アミン９７ 	アミン９８ 	アミン９９ 	アミン１００  HCl
アミン１０１  HCl	アミン１０２  HCl	アミン１０３  HCl	アミン１０４ 	アミン１０５  HCl

[0338] [表1-4]

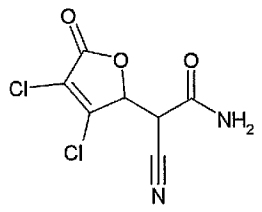
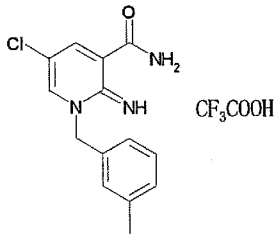
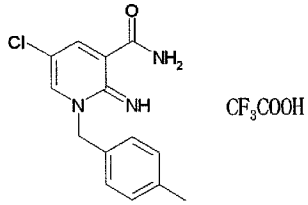
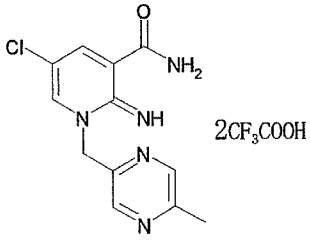
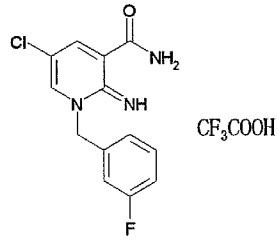
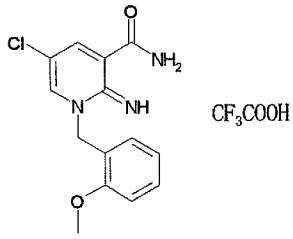
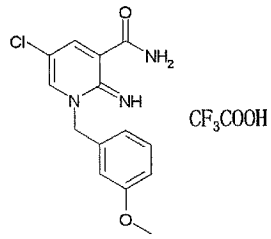
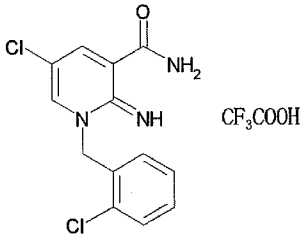
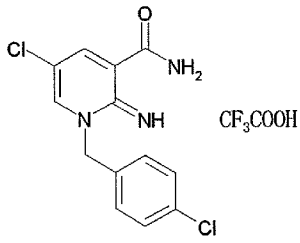
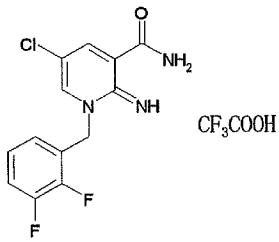
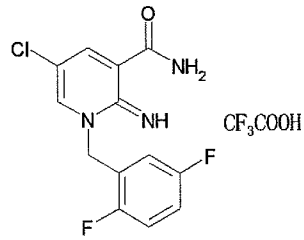
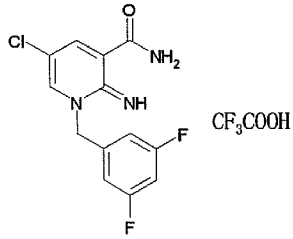
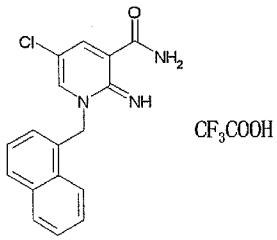
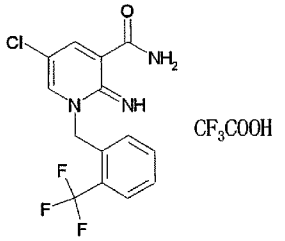
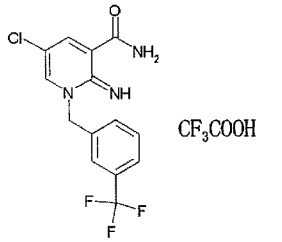
アミン１０６ 	アミン１０７  HCl	アミン１０８  HCl	アミン１０９  HCl	アミン１１０  HCl
アミン１１１  HCl	アミン１１２  HCl	アミン１１３ 	アミン１１４  HCl	アミン１１５  2HCl
アミン１１６ 	アミン１１７  HCl	アミン１１８ 		

[0339] [表2]

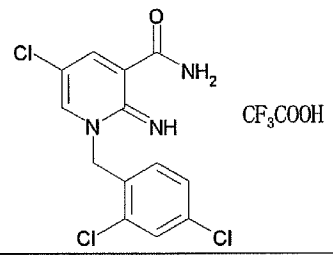
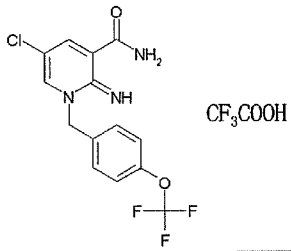
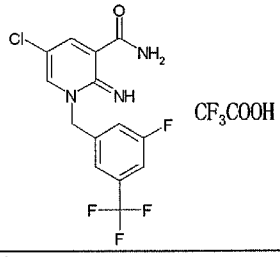
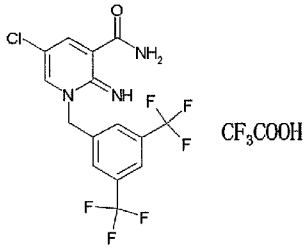
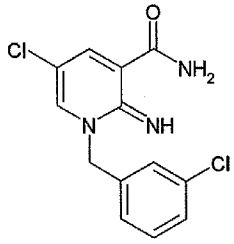
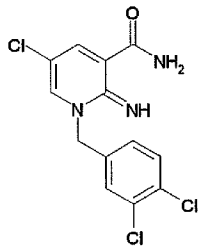
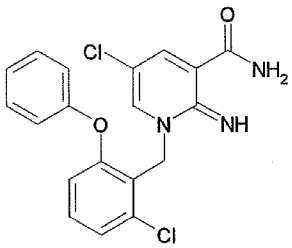
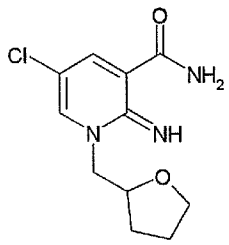
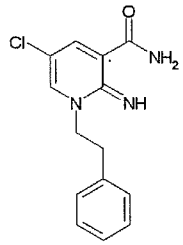
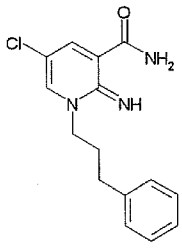
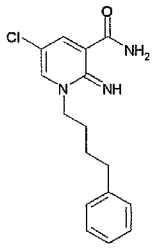
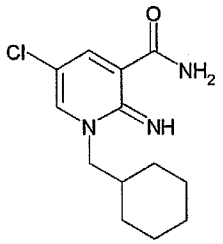
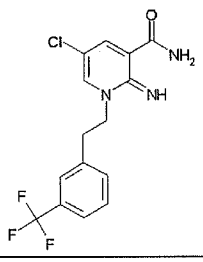
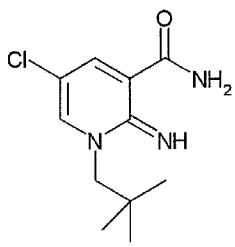
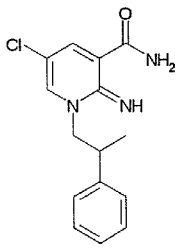
ブロマイド１２２ 	ブロマイド１２３ 	ブロマイド１２４ 	ブロマイド１２５ 
ブロマイド１２６ 	ブロマイド１２７ 	ブロマイド１２８ 	ブロマイド１２９ 
ブロマイド１３０ 	ブロマイド１３１ 	ブロマイド１３２ 	ブロマイド１３３ 
ブロマイド１３７ 	ブロマイド１３８ 	ブロマイド１３９ 	ブロマイド１４０ 
ブロマイド１４１ 	ブロマイド１４２ 	ブロマイド１４３ 	ブロマイド１４４ 
ブロマイド１４５ 	ブロマイド１４６ 	ブロマイド１４７ 	ブロマイド１４８ 

[0340] 以下、参考例1及び実施例1～189の化合物の構造式を表3－1～表3－13に示す。

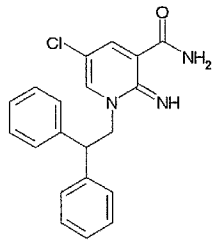
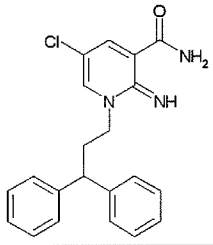
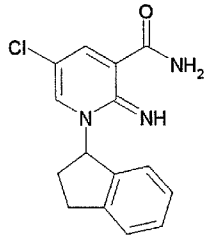
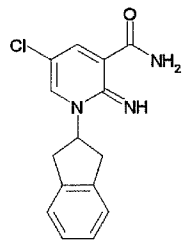
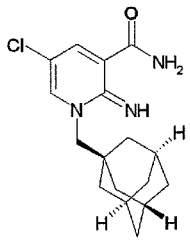
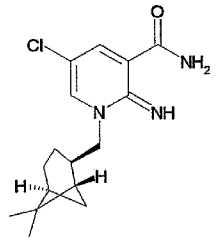
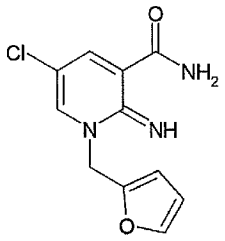
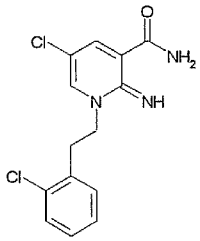
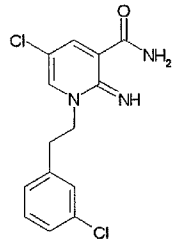
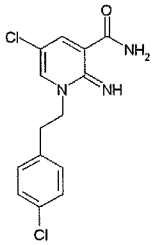
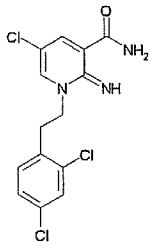
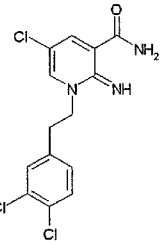
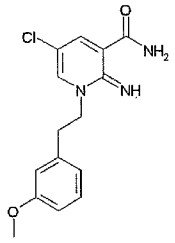
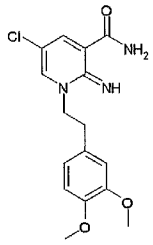
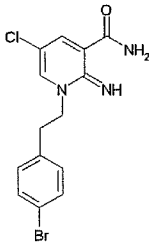
[0341] [表3-1]

参考例１	実施例１	実施例２
		
実施例３	実施例４	実施例５
		
実施例６	実施例７	実施例８
		
実施例９	実施例１０	実施例１１
		
実施例１２	実施例１３	実施例１４
		

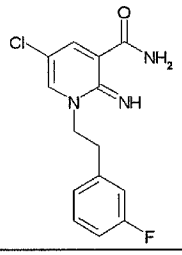
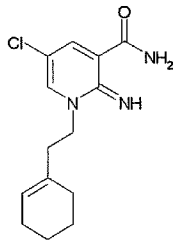
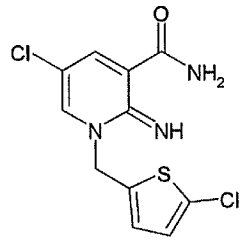
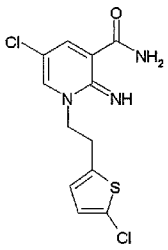
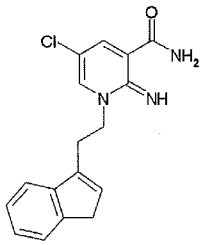
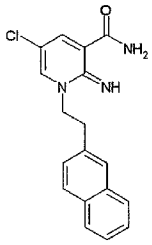
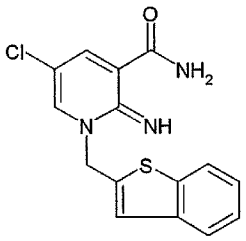
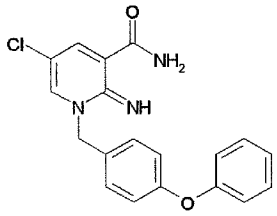
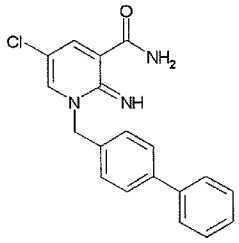
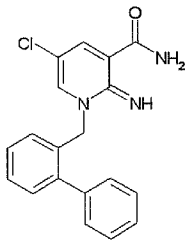
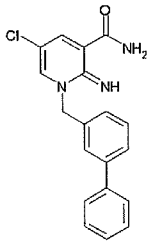
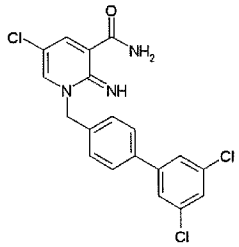
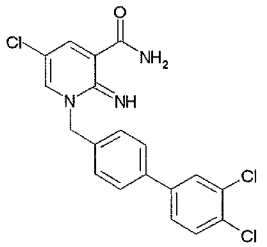
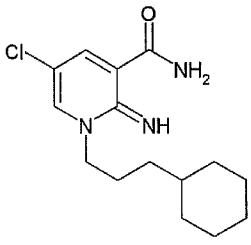
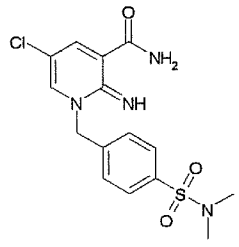
[0342] [表3-2]

実施例１５	実施例１６	実施例１７
		
実施例１８	実施例１９	実施例２０
		
実施例２１	実施例２２	実施例２３
		
実施例２４	実施例２５	実施例２６
		
実施例２７	実施例２８	実施例２９
		

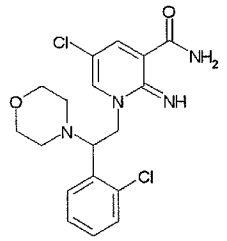
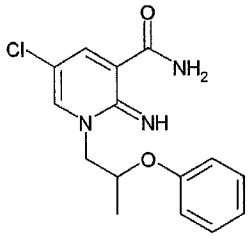
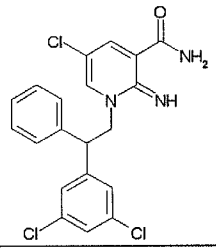
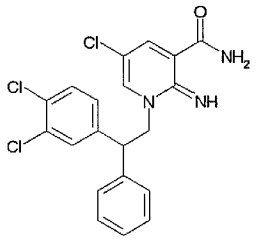
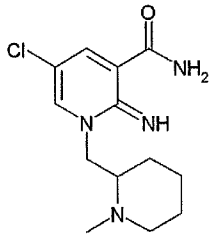
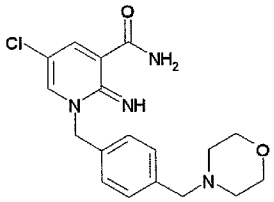
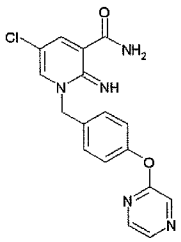
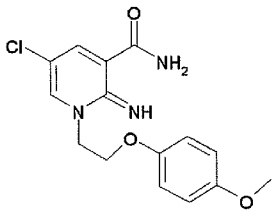
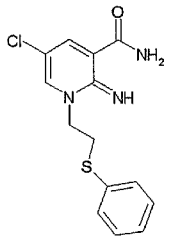
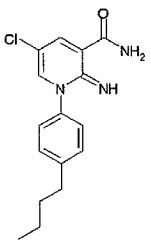
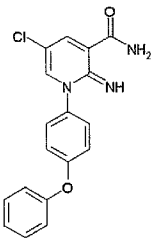
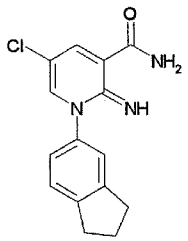
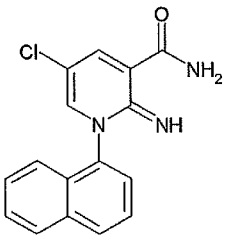
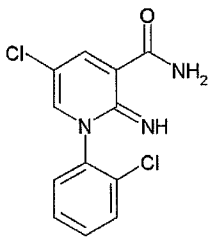
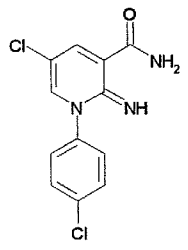
[0343] [表3-3]

実施例３０	実施例３１	実施例３２
		
実施例３３	実施例３４	実施例３５
		
実施例３６	実施例３７	実施例３８
		
実施例３９	実施例４０	実施例４１
		
実施例４２	実施例４３	実施例４４
		

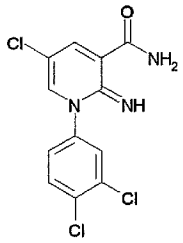
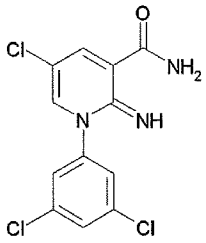
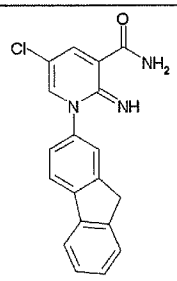
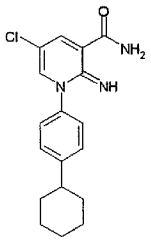
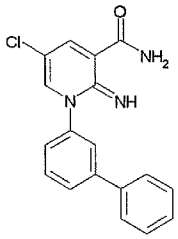
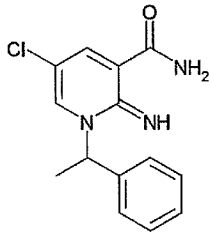
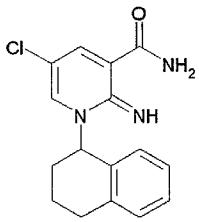
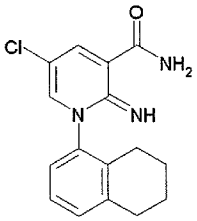
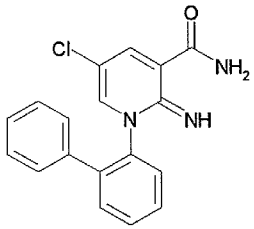
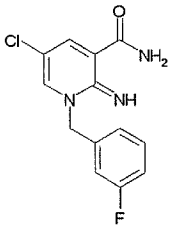
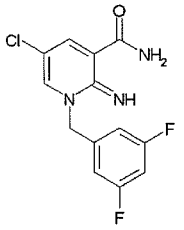
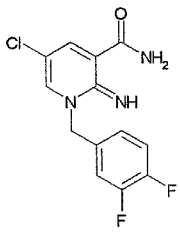
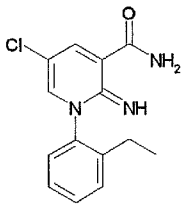
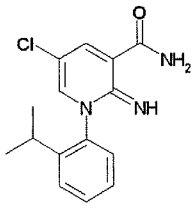
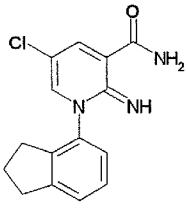
[0344] [表3-4]

実施例４５	実施例４６	実施例４７
		
実施例４８	実施例４９	実施例５０
		
実施例５１	実施例５２	実施例５３
		
実施例５４	実施例５５	実施例５６
		
実施例５７	実施例５８	実施例５９
		

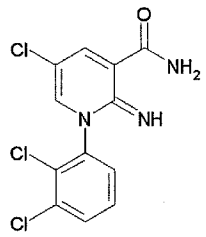
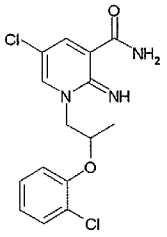
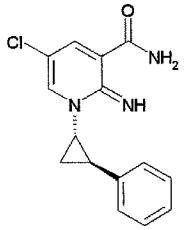
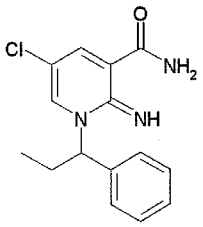
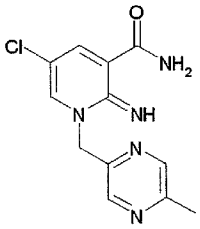
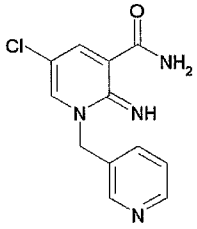
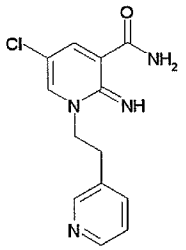
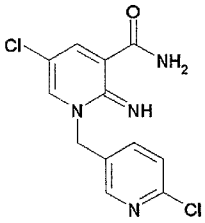
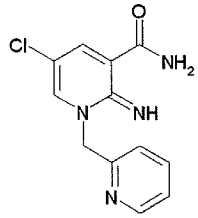
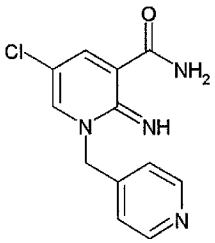
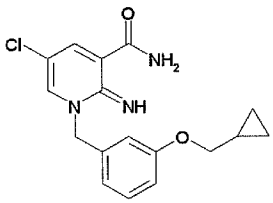
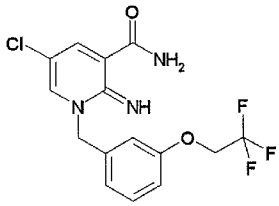
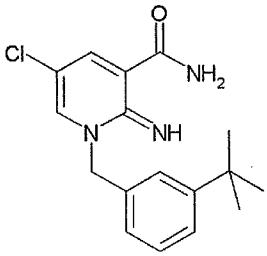
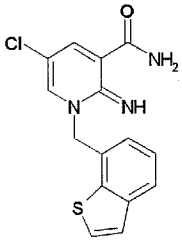
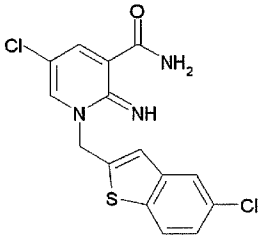
[0345] [表3-5]

実施例６０	実施例６１	実施例６２
		
実施例６３	実施例６４	実施例６５
		
実施例６６	実施例６７	実施例６８
		
実施例６９	実施例７０	実施例７１
		
実施例７２	実施例７３	実施例７４
		

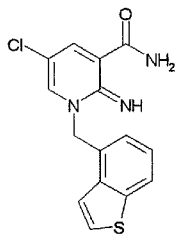
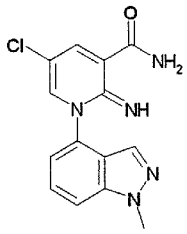
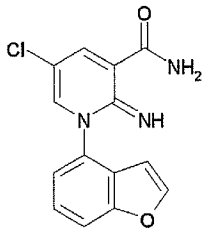
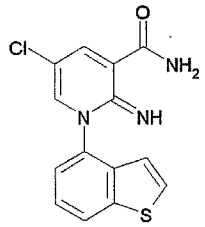
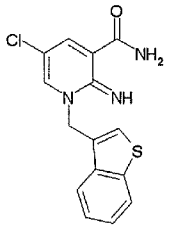
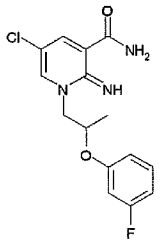
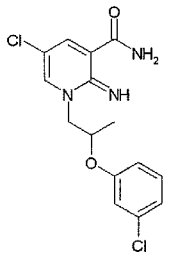
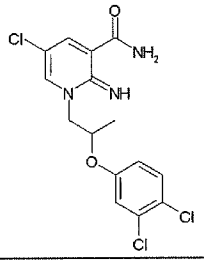
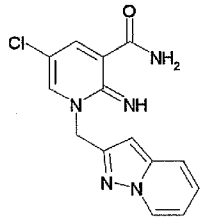
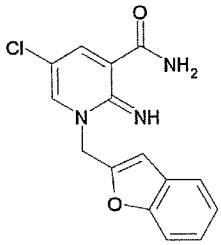
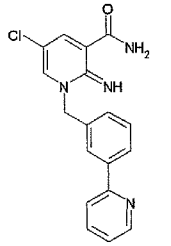
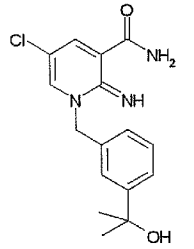
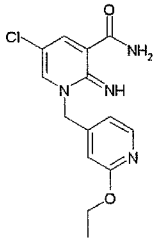
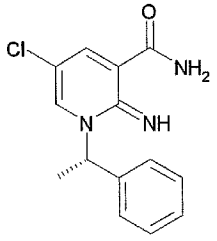
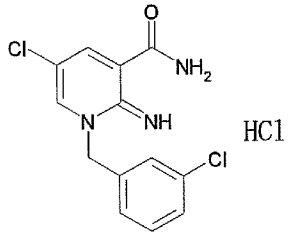
[0346] [表3-6]

実施例７５	実施例７６	実施例７７
		
実施例７８	実施例７９	実施例８０
		
実施例８１	実施例８２	実施例８３
		
実施例８４	実施例８５	実施例８６
		
実施例８７	実施例８８	実施例８９
		

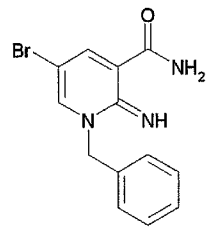
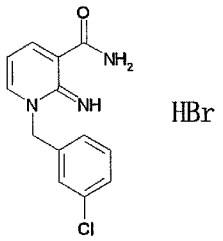
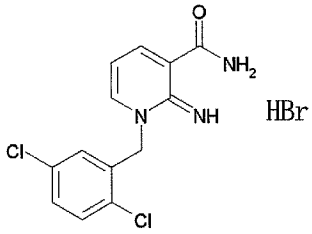
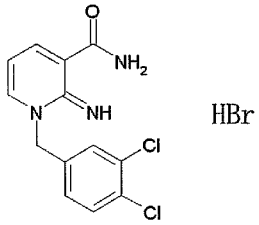
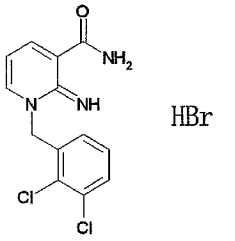
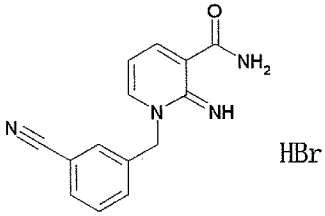
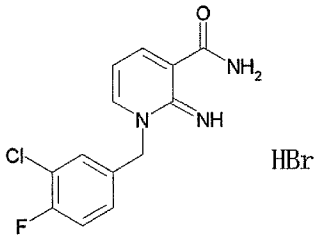
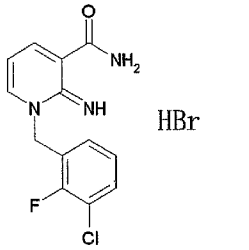
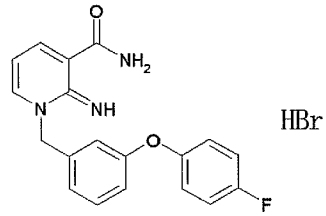
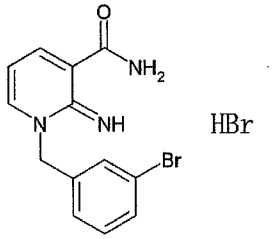
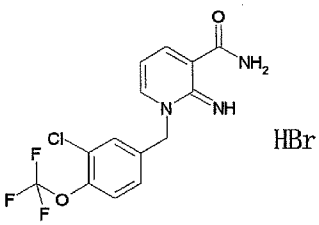
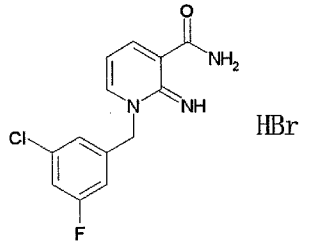
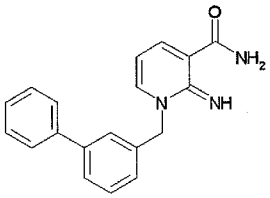
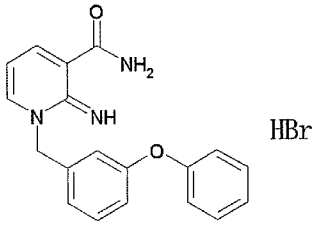
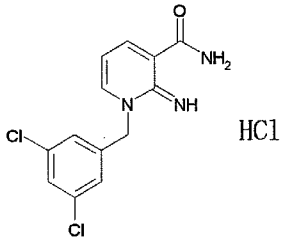
[0347] [表3-7]

実施例９０	実施例９１	実施例９２
		
実施例９３	実施例９４	実施例９５
		
実施例９６	実施例９７	実施例９８
		
実施例９９	実施例１００	実施例１０１
		
実施例１０２	実施例１０３	実施例１０４
		

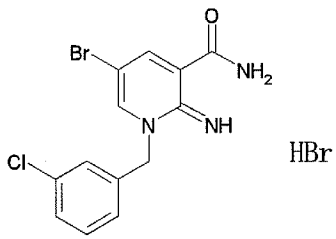
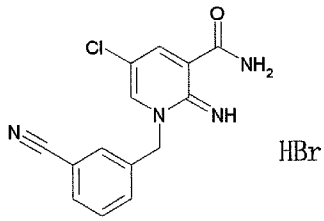
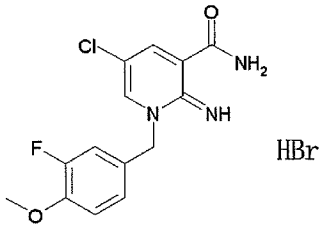
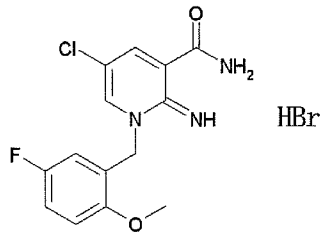
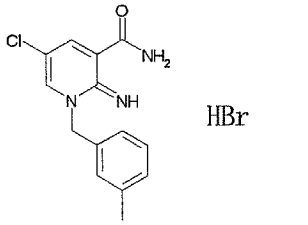
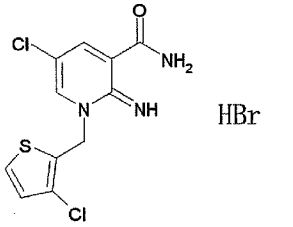
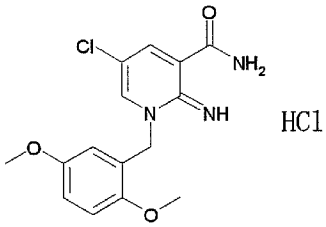
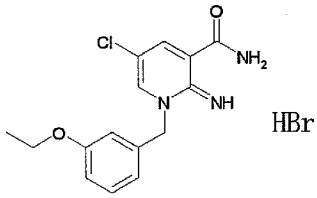
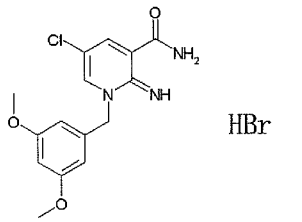
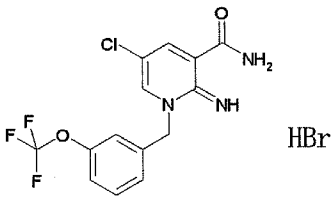
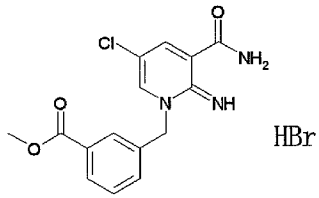
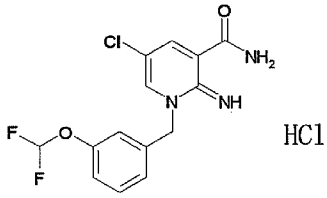
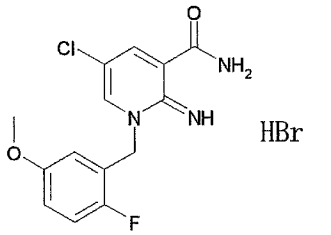
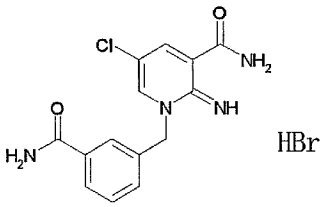
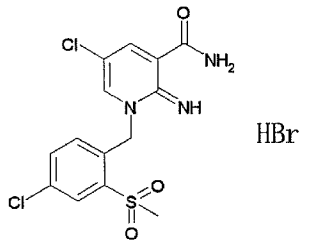
[0348] [表3-8]

実施例１０５	実施例１０６	実施例１０７
		
実施例１０８	実施例１０９	実施例１１０
		
実施例１１１	実施例１１２	実施例１１３
		
実施例１１４	実施例１１５	実施例１１６
		
実施例１１７	実施例１１８	実施例１１９
		

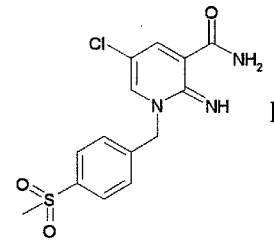
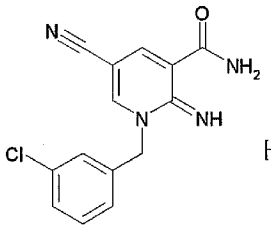
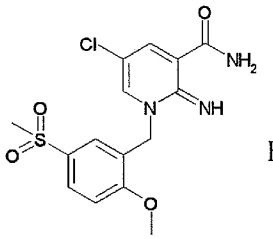
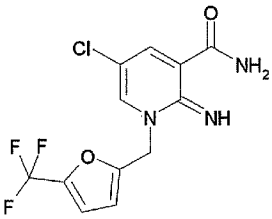
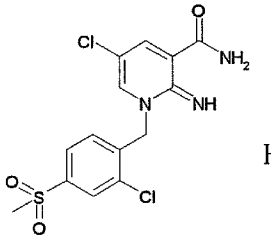
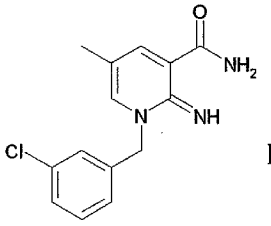
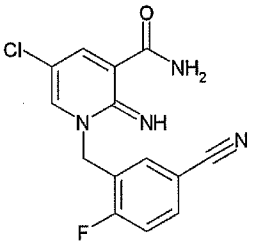
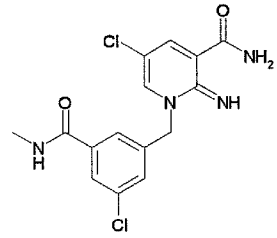
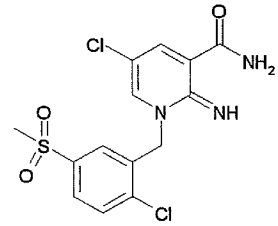
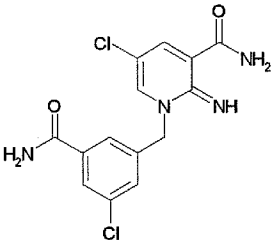
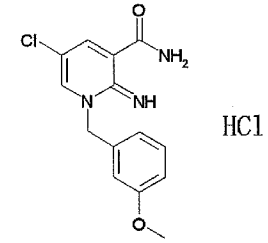
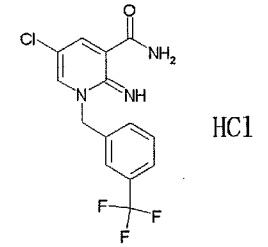
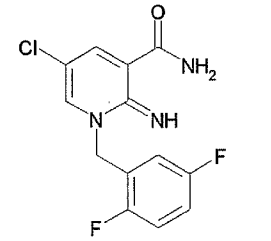
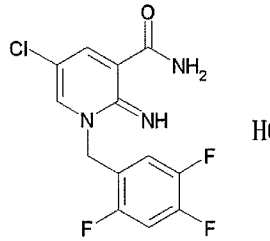
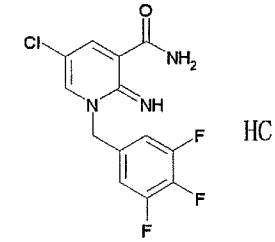
[0349] [表3-9]

実施例１２０	実施例１２１	実施例１２２
		
実施例１２３	実施例１２４	実施例１２５
		
実施例１２６	実施例１２７	実施例１２８
		
実施例１２９	実施例１３０	実施例１３１
		
実施例１３２	実施例１３３	実施例１３４
		

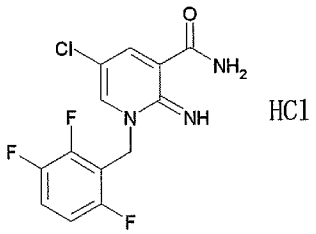
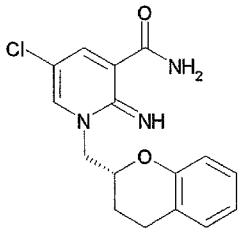
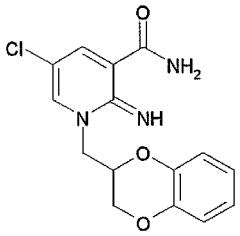
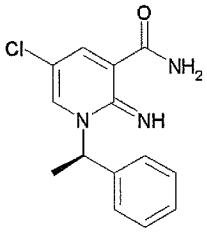
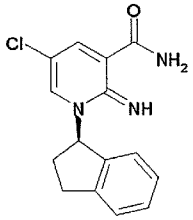
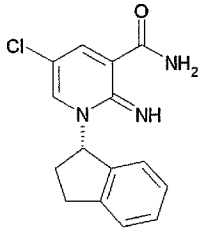
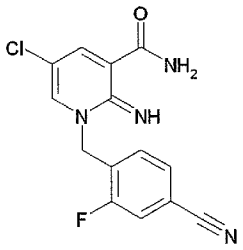
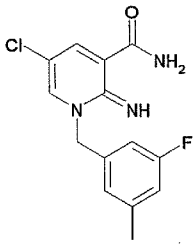
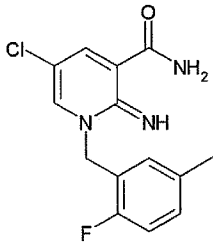
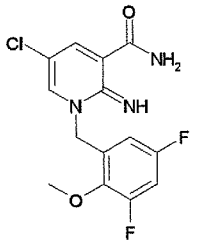
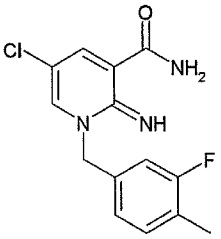
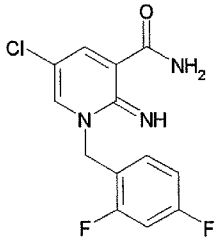
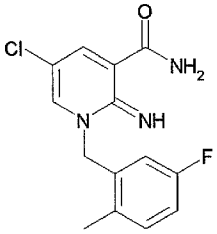
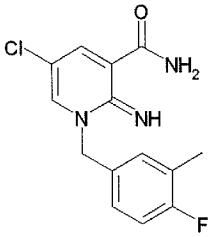
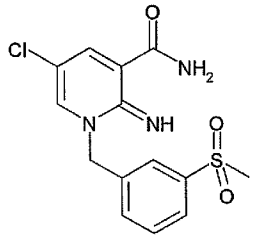
[0350] [表3-10]

実施例１３５	実施例１３６	実施例１３７
 HBr	 HBr	 HBr
実施例１３８	実施例１３９	実施例１４０
 HBr	 HBr	 HBr
実施例１４１	実施例１４２	実施例１４３
 HCl	 HBr	 HBr
実施例１４４	実施例１４５	実施例１４６
 HBr	 HBr	 HCl
実施例１４７	実施例１４８	実施例１４９
 HBr	 HBr	 HBr

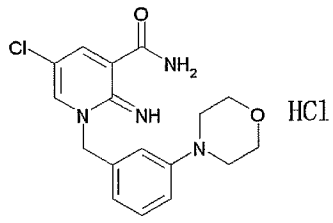
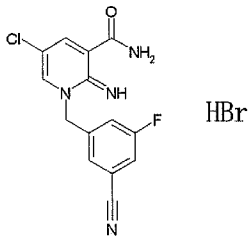
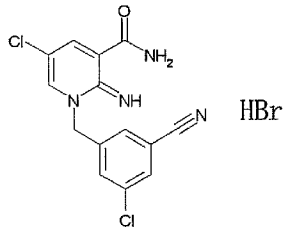
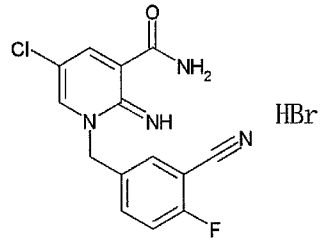
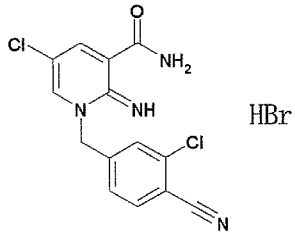
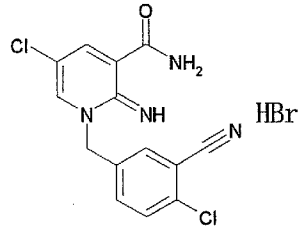
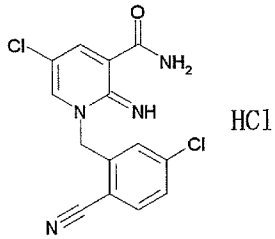
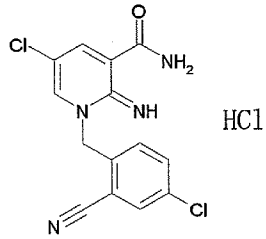
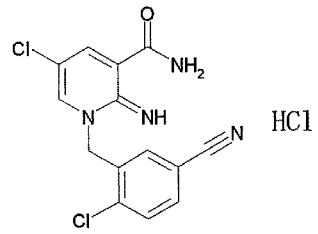
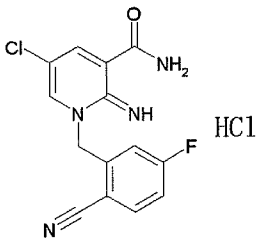
[0351] [表3-11]

実施例１５０	実施例１５１	実施例１５２
 HBr	 HBr	 HBr
実施例１５３	実施例１５４	実施例１５５
 HCl	 HBr	 HBr
実施例１５６	実施例１５７	実施例１５８
 HBr	 HBr	 HCl
実施例１５９	実施例１６０	実施例１６１
 HBr	 HCl	 HCl
実施例１６２	実施例１６３	実施例１６４
 HCl	 HCl	 HCl

[0352] [表3-12]

実施例１６５	実施例１６６	実施例１６７
 HCl	 HCl	 HCl
実施例１６８	実施例１６９	実施例１７０
 HCl	 HCl	 HCl
実施例１７１	実施例１７２	実施例１７３
 HCl	 HBr	 HBr
実施例１７４	実施例１７５	実施例１７６
 HBr	 HBr	 HBr
実施例１７７	実施例１７８	実施例１７９
 HBr	 HCl	 HCl

[0353] [表3-13]

実施例１８０	実施例１８１	実施例１８２
 HCl	 HBr	 HBr
実施例１８３	実施例１８４	実施例１８５
 HBr	 HBr	 HBr
実施例１８６	実施例１８７	実施例１８８
 HCl	 HCl	 HCl
実施例１８９		
 HCl		

[0354] 試験例1

α_{1D}受容体結合阻害活性の測定

以下に記載の遺伝子操作法は、成書(Maniatisら、モレキュラー・クローニング、Cold Spring Harbor Laboratory、1989年)に記載されている方法もしくは試薬の添付プロトコールに記載されている方法などに従った。

(i)ヒトアドレナリンα_{1D}受容体の発現プラスミド作製

ヒト肝臓cDNAから、PCR法でアドレナリンα_{1D}受容体遺伝子のクローニングを行った。200ngのヒト脳海馬cDNAライブラリー(宝酒造)を鋳型とし、DEBRA A.ら(J.Phar

amacol.Exp.Ter., 272, 134-142 (1995))が報告しているアドレナリンα_{1D}受容体遺伝子塩基配列を参考に作製したプライマーセット 5'－CCGACGGCCGCTAGCGAGATGACTTTCCGCGATCTCCTGAGCGTC－3'〔配列番号1〕と5'－GCTCTGGGTACCTTAAATATCGGTCTCCCGTAGGTTGC－3'〔配列番号2〕を各50pmolずつ添加し、TaKaRa LA－TaqDNA Polymerase(宝酒造)を使用して、PCR反応をGene Amp PCR System 9700(Applied Biosystems)にて行った(反応条件:94℃で15秒間、68℃で3分30秒間を45サイクル)。

上記で得られたPCR断片を制限酵素NheI(宝酒造)とKpn I(宝酒造)で消化した後、アガロースゲル電気泳動してDNA断片を回収した。そのDNA断片とNheIとKpn Iで消化した動物細胞用発現プラスミドpcDNA3. 1／Zeo(Invitrogen)を混合し、DNA Ligation Kit Ver. 2(宝酒造)で連結して、大腸菌JM109のコンピテントセルを形質転換することでプラスミドpcDNA3. 1／Zeo－Adreα_{1D}を得た。

[0355] (ii)ヒトアドレナリンα_{1D}受容体発現用プラスミドのCHO－K1細胞への導入と膜画分の調製

10%ウシ胎児血清(TRACE SCIENCETIFIC)を含むハムF12培地(Invitrogen)を用いて150cm^{2}培養フラスコ(Corning Coaster)で継代培養しておいたCHO－K1細胞を0. 5g／L トリプシン－0. 2g／L EDTA(Invitrogen)で剥がした後、細胞をD－PBS(－)(Invitrogen)で洗浄して遠心(1000rpm, 5分)した。次に、ジーンパルサーII(BioRad)を用いて、下記の条件に従って、DNAを細胞に導入した。即ち、0. 4cmギャップのキュベット(BioRad)にD－PBS(－)700μlで懸濁した1x10^{7}個の細胞と10μgのpcDNA3. 1／Zeo－Adreα_{1D}を加え、電圧0. 25kV、キャパシタンス960μF下でエレクトロポレーションを実施した。10%ウシ胎児血清および250μg／mL Zeocin(Invitrogen)を含むハムF12培地で培養することにより、Zeocin耐性株を選択した。

このようにして得られたZeocin耐性株を複数株選択し、各株をセルカルチャーフラスコ150cm^{2}にセミコンフルエントになるまで培養し、細胞膜画分を次の要領で調製した。

セミコンフルエントになった細胞を0. 02%EDTA含有D－PBS(－)で剥がし、遠

心分離で細胞を回収し、膜調製用バッファー(10 mM $NaHCO_3$ pH 7.4、プロテアーゼインヒビターカクテル(ロシュ))に懸濁し、ポリトロンホモジナイザー(モデルPT－3100, KINEMATICA AG)にて20000rpmで20秒間を3回処理することで細胞を破砕した。細胞破砕後、2000rpmで10分間遠心分離して、膜画分を含む上清を得た。その上清を超遠心機(モデルL8－70M, ローター70Ti, ベックマン)にて30000rpmで1時間遠心分離して、膜画分を含む沈殿物を得た。得られた各クローンの膜画分を次に示す結合実験に供した。

96ウェルマイクロプレートに結合アッセイバッファー(50 mM Tris-HCl, 10 mM $MgCl_2$, 0.5% BSA, プロテアーゼインヒビターカクテル pH7.5)で希釈した膜画分(20μg／ウェル)およびリガンドである[^{3}H]プラゾシン(2．5nM, パーキンエルマーライフサイエンス)を添加し、室温で1時間反応させた。非特異的な結合の測定には、さらにフェントールアミン(Sigma)を10μMになるように添加した。次に、セルハーベスター(パーキンエルマーライフサイエンス)を使用して反応液を濾過することで膜画分をユニフィルターGF／C(パーキンエルマーライフサイエンス)に移し、氷冷した50mM Trisバッファー(pH7．5)で3回洗浄した。フィルターを乾燥後、マイクロシンチ0(パーキンエルマーライフサイエンス)をフィルターに加え、トップカウント(パーキンエルマーライフサイエンス)で放射活性を計測した。膜画分を用いた結合測定で最も優れたS／B値(全結合放射活性／非特異的結合放射活性)を示した株を用いて、次に示す化合物評価用の膜画分を上記と同様の方法にて調製し、以下の化合物評価に用いた。

[0356] (iii)実施例化合物の評価

96ウェルマイクロプレートに結合アッセイバッファーで希釈した膜画分(20μg／well)、化合物および[^{3}H]－プラゾシン(2．5nM, パーキンエルマーライフサイエンス)を添加し、室温で1時間反応させた。非特異的な結合の測定には、さらにcoldのリガンドであるフェントールアミン(Sigma)を10μMになるように添加した。次に、セルハーベスター(パーキンエルマーライフサイエンス)を使用して反応液を濾過することで膜画分をユニフィルターGF／C(パーキンエルマーライフサイエンス)に移し、冷却した50mM Trisバッファー(pH7．5)で3回洗浄した。フィルターを乾燥後、マイクロシ

ンチ0(パーキンエルマーライフサイエンス)をフィルターに加え、トップカウント(パーキンエルマーライフサイエンス)で放射活性を計測した。

[^{3}H]－プラゾシンの膜画分への結合量を50%にまで減少させるのに必要な化合物の濃度(IC_{50})をGlaphPadPrism Ver3. 2(GlaphPad Software)にて算出した。

上記の方法で測定した結果(1μMにおけるα_{1D}受容体結合阻害率)を表4に示す。

[0357] [表4]

試験化合物(実施例番号)	結合阻害率(%)
19	99. 1
20	100. 5
23	81. 8
26	75. 7
32	93. 9
149	96. 0
151	69. 5
156	91. 8
168	94. 7
169	100. 3
181	95. 4
182	99. 2

[0358] 試験例2 膀胱出口部閉塞(BOO)モデルラットの摘出膀胱筋におけるα_1受容体刺激誘発収縮

(i)7週齢のWistar系雄性ラット(日本クレア、東京)を使用した。BOOラットの作製は既報に従い行った(Hashimoto T, Nagabukuro H and Doi T: Effects of the selective acetylcholinesterase inhibitor TAK-802 on the voiding behavior and bladder mass increase in rats with partial bladder outlet obstruction. J Urol. 174: 1137-41., 2005.)。ペントバルビタール(50 mg/kg i.p.、大日本住友製薬、大阪)麻酔後、下腹部を正

中切開し膀胱を露出した。前立腺を剥離した後、外径1.2 mmのガラス棒を添えて尿道を結紮し、ガラス棒を取り除いて尿道の部分閉塞を作製した。結紮の手技のみ施さなかった動物を偽手術ラットとした。手術後、腹部を縫合し、ペニシリン(2000 IU/rat、ペニシリンGカリウム、明治製菓、東京)を皮下投与した。閉塞手術後2週間から4週間経過した動物を使用した。

(ii)摘出膀胱筋の収縮反応

(1)膀胱筋標本の作製

BOOモデルラットまたは偽手術ラットを断頭屠殺し、膀胱を摘出した。膀胱三角部を除く膀胱体部より縦方向に長さ7-10 mm、幅約3 mmの筋条片を、各膀胱から4-6標本作製した。

(2)張力の測定

作製した膀胱筋標本を、95% O_2 - 5% CO_2 ガスを通気したmodified Krebs液を満たしたマグヌス槽内に懸垂した。収縮張力は等尺性ひずみトランスデューサー(TSD125C、Biopac systems、Santa Barbara、CA、USA)にて測定し、アンプ(DA100C、Biopac systems)および多チャンネルデータ解析装置(MP100A-CE、Biopac systems)を介してPC(ThinkCentre、IBM、USA)のハードディスクに記録した。データの取り込みは、専用ソフトウエア(Acqknowledge 3.8.1.、Biopac systems)を用い、サンプリング間隔は0.2秒(5 Hz)とした。標本を約1 gの負荷をかけて懸垂し、1時間以上の平衡期間の後、以下の実験を行った。

フェニレフリン(10^{-8} - 10^{-4} mol/L)は3倍公比で累積的に処置し、張力の変化を観察した。試験終了後に100 mmol/L KCl-modified Krebs液にて収縮を誘発した。

(3)データの解析

フェニレフリン刺激による張力変化は、以下に示す2方法[%KCl法および標準偏差(Stddev)法]により評価した。

(3-1)%KCl法

フェニレフリンを累積的に処置した各濃度の観察時間終了直前1分間の最大張力を測定した。また、フェニレフリン処置直前1分間および100 mmol/L KCl処置直前1分間における最大張力と、100 mmol/L KCl誘発収縮の最大張力を測定した。フェニ

レフリンの各濃度における張力変化(各濃度処置後の最大張力－薬物処置前の最大張力)を算出し、100 mmol/L KCl誘発収縮張力(100 mmol/L KCl処置後の最大張力－処置前の最大張力)により標準化した。

(3－2)Stddev法

フェニレフリン処置直前3分間、ならびに累積的に処置した各濃度の観察時間終了直前3分間の標準偏差を測定し、その差(各濃度処置後の標準偏差－薬物処置前の標準偏差)を算出することにより、持続的かつ律動的な振動を伴う収縮反応の大きさを数値化した。

(iii)BOOモデルラットの摘出膀胱筋におけるα_1受容体刺激誘発収縮

摘出膀胱筋標本にフェニレフリンを累積的に処置したところ、BOOモデルラットにおいて、偽手術ラットに比べ顕著に大きな持続的かつ律動的な振動を伴う収縮反応が濃度依存的に認められた(図1および2を参照)。

[0359] 試験例3 膀胱出口部閉塞(BOO)モデルラットの摘出膀胱筋におけるα_1受容体刺激誘発収縮に対するSNAP-8719の作用

(i)7週齢のWistar系雄性ラット(日本クレア、東京)を使用した。BOOラットの作製は既報に従い行った(Hashimoto T, Nagabukuro H and Doi T: Effects of the selective acetylcholinesterase inhibitor TAK-802 on the voiding behavior and bladder mass in crease in rats with partial bladder outlet obstruction. J Urol. 174: 1137-41., 2005.)。ペントバルビタール(50 mg/kg i.p.、大日本住友製薬、大阪)麻酔後、下腹部を正中切開し膀胱を露出した。前立腺を剥離した後、外径1.2 mmのガラス棒を添えて尿道を結紮し、ガラス棒を取り除いて尿道の部分閉塞を作製した。手術後、腹部を縫合し、ペニシリン(2000 IU/rat、ペニシリンGカリウム、明治製菓、東京)を皮下投与した。閉塞手術後2週間から4週間経過した動物を使用した。

(ii)摘出膀胱筋の収縮反応

(1)膀胱筋標本の作製

BOOモデルラットを断頭屠殺し、膀胱を摘出した。膀胱三角部を除く膀胱体部より縦方向に長さ7-10 mm、幅約3 mmの筋条片を、各膀胱から4-6標本作製した。

(2)張力の測定

作製した膀胱筋標本を、95% O_2 - 5% CO_2 ガスを通気したmodified Krebs液を満たしたマグヌス槽内に懸垂した。収縮張力は等尺性ひずみトランスデューサー(TSD125C、Biopac systems、Santa Barbara、CA、USA)にて測定し、アンプ(DA100C、Biopac systems)および多チャンネルデータ解析装置(MP100A-CE、Biopac systems)を介してPC(ThinkCentre、IBM、USA)のハードディスクに記録した。データの取り込みは、専用ソフトウエア(Acqknowledge 3.8.1.、Biopac systems)を用い、サンプリング間隔は0.2秒(5 Hz)とした。標本を約1 gの負荷をかけて懸垂し、1時間以上の平衡期間の後、以下の実験を行った。

フェニレフリン(3 μmol/L)を処置し、収縮を誘発した。収縮反応が安定した後(>20分)、溶媒を30分間隔で0～4回処置した後にSNAP-8719(1 μmol/L)を処置し、30分間張力を観察した。

(3)データの解析

フェニレフリン処置直前及び処置後に収縮が安定した後(約20分間の観察時間終了直前)の5分間の標準偏差をそれぞれ測定し、その差を100%とした。SNAP-8719処置後観察時間(30分間)終了直前5分間の標準偏差を測定し、抑制率を算出した。溶媒処置群において溶媒を繰り返し処置するごとにフェニレフリン誘発収縮の変動率を算出し、SNAP-8719の抑制率を対応する溶媒処置群の変動率により補正した。

(iii)BOOモデルラットの摘出膀胱筋におけるα_1受容体刺激誘発収縮に対するSNAP-8719の作用

フェニレフリン誘発収縮が安定した後、溶媒を30分間隔で0-4回処置した後、SNAP-8719(1 μmol/L)を処置し、30分間の収縮張力の変化を観察した。その結果、SNAP-8719による抑制率は51.2 ± 12.4、47.4 ± 9.1、66.6 ± 8.7、36.3 ± 9.4及び8.7 ± 32.3%(それぞれ溶媒を0～4回処置後の溶媒補正値、平均値±標準誤差、要素数N=5-8)であった。このことより、薬物を累積処置する場合、4および5回目の処置は抑制作用を正確に評価できない可能性が示唆された。したがって、薬物の累積処置による評価は30分間隔で3濃度までとした。

[0360] 試験例4 膀胱出口部閉塞(BOO)モデルラットの摘出膀胱筋におけるα_1受容体刺激誘発収縮に対する各種薬物の効果

(i)7週齢のWistar系雄性ラット(日本クレア、東京)を使用した。BOOラットの作製は既報に従い行った(Hashimoto T, Nagabukuro H and Doi T: Effects of the selective acetylcholinesterase inhibitor TAK-802 on the voiding behavior and bladder mass in crease in rats with partial bladder outlet obstruction. J Urol. 174: 1137-41., 2005.)。ペントバルビタール(50 mg/kg i.p.、大日本住友製薬、大阪)麻酔後、下腹部を正中切開し膀胱を露出した。前立腺を剥離した後、外径1.2 mmのガラス棒を添えて尿道を結紮し、ガラス棒を取り除いて尿道の部分閉塞を作製した。手術後、腹部を縫合し、ペニシリン(2000 IU/rat、ペニシリンGカリウム、明治製菓、東京)を皮下投与した。閉塞手術後2週間から4週間経過した動物を使用した。

(ii)摘出膀胱筋の収縮反応

(1)膀胱筋標本の作製

BOOモデルラットを断頭屠殺し、膀胱を摘出した。膀胱三角部を除く膀胱体部より縦方向に長さ7-10 mm、幅約3 mmの筋条片を、各膀胱から4-6標本作製した。

(2)張力の測定

作製した膀胱筋標本を、95% O_2 - 5% CO_2ガスを通気したmodified Krebs液を満たしたマグヌス槽内に懸垂した。収縮張力は等尺性ひずみトランスデューサー(TSD125C、Biopac systems、Santa Barbara、CA、USA)にて測定し、アンプ(DA100C、Biopac systems)および多チャンネルデータ解析装置(MP100A-CE、Biopac systems)を介してPC(ThinkCentre、IBM、USA)のハードディスクに記録した。データの取り込みは、専用ソフトウエア(Acqknowledge 3.8.1.、Biopac systems)を用い、サンプリング間隔は0.2秒(5 Hz)とした。標本を約1 gの負荷をかけて懸垂し、1時間以上の平衡期間の後、以下の実験を行った。

フェニレフリン(3 μmol/L)を処置し、収縮を誘発した。収縮反応が安定した後(>20分)、薬物を10倍公比、30分間隔で累積的に3回処置して張力の変化を観察した。

(3)データの解析

α_1受容体刺激による張力変化は、以下に示す2方法[平均法および標準偏差(Std dev)法]により評価した。

(3-1)平均法

フェニレフリン処置直前及び処置後に収縮が安定した後(約20分間の観察時間終了直前)の1分間の平均張力をそれぞれ測定し、その差を100%とした。薬物の各濃度の処置後観察時間(30分間)終了直前1分間の平均張力を測定し、各濃度における薬物の抑制率を算出した。溶媒処置群において溶媒を3回処置するごとにフェニレフリン誘発収縮の変動率を算出し、各濃度における薬物の抑制率を対応する溶媒処置群の変動率により補正した。各濃度の抑制率に基づき、前臨床パッケージ(SASインスティチュートジャパン、Ver. 5.0)から平均張力を50%抑制する濃度(IC_{50}値)を算出した。

(3－2)Stddev法

フェニレフリン処置直前及び処置後に収縮が安定した後(約20分間の観察時間終了直前)の5分間の標準偏差をそれぞれ測定し、その差を100%とした。薬物の各濃度の処置後観察時間(30分間)終了直前5分間の標準偏差を測定し、各濃度における薬物の抑制率を算出した。溶媒処置群において溶媒を3回処置するごとにフェニレフリン誘発収縮の変動率を算出し、各濃度における薬物の抑制率を対応する溶媒処置群の変動率により補正した。各濃度の抑制率に基づき、前臨床パッケージ(SASインスティチュートジャパン、Ver. 5.0)にて持続的かつ律動的な振動を伴う収縮反応を30%抑制する濃度(IC_{30}値)を算出した。

(iii) α_{1D}受容体拮抗作用を有する既知化合物のフェニレフリン誘発収縮抑制効果

フェニレフリン(3 μmol/L)添加により誘発される律動的な収縮反応に対する各種α_{1D}受容体拮抗作用を有する既知化合物の作用を、平均法およびStddev法で評価した。その結果、BPH治療薬として使用されているタムスロシンおよびナフトピジルは、いずれもフェニレフリン誘発収縮反応を抑制した。また選択的α_{1D}拮抗薬であるSNAP-8719およびBMY7378は、いずれもフェニレフリン誘発収縮反応を抑制した(図3および表5を参照)。以上の成績より、フェニレフリン誘発収縮抑制効果はα_{1D}受容体を介して作用したと考察される。

[0361] [表5]

BOO モデルラットの摘出膀胱筋におけるα_1受容体刺激誘発収縮に対する各種薬物の効果

化合物	フェニレフリン誘発収縮に対する抑制作用	
	IC_{30} (stddev 法)	IC_{50} (平均法)
	nmol/L	nmol/L
タムスロシン	9.4	34
ナフトピジル	3800	1500
SNAP-8719	180	360
BMY 7378	89	270

[0362] なお、タムスロシン[1)]、ナフトピジル[1)]、SNAP-8719[2)]およびBMY 7378[3)]のα_{1D}受容体拮抗作用については、以下の参考文献を参照されたい。

1) Takei, R., Ikegaki, I., Shibata, K. et al.: Naftopidil, a novel alpha1-adrenoceptor antagonist, displays selective inhibition of canine prostatic pressure and high affinity binding to cloned human alpha1-adrenoceptors. Jpn. J. Pharmacol., 79: 447, 1999

2) Konkel, M. J., Wetzel, J. M., Cahir, M. et al.: Synthesis and structure-activity relationship of fluoro analogues of 8-{2-[4-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]ethyl}-8-azaspiro[4.5]decane-7,9-dione as selective alpha(1d)-adrenergic receptor antagonists. J. Med. Chem., 48: 3076, 2005

3) Leonardi, A., Barlocco, D., Montesano, F. et al.: Synthesis, screening, and molecular modeling of new potent and selective antagonists at the alpha 1d adrenergic receptor. J. Med. Chem., 47: 1900, 2004

[0363] 製剤例1

(1)実施例1の化合物 10mg

(2)乳糖 60mg

(3)コーンスターチ 35mg

(4)ヒドロキシプロピルメチルセルロース 3mg

(5)ステアリン酸マグネシウム 2mg

実施例1で得られた化合物10mg、乳糖60mgおよびコーンスターチ35mgの混合物を、10重量%ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液0．03mL（ヒドロキシプロピルメチルセルロースとして3mg）を用いて顆粒化した後、40℃で乾燥し、篩過する。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム2mgと混合し、圧縮する。得られる素錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸濁液による糖衣でコーティングする。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る。

[0364] 製剤例2

(1)実施例1の化合物 10mg

(2)乳糖 70mg

(3)コーンスターチ 50mg

(4)可溶性デンプン 7mg

(5)ステアリン酸マグネシウム 3mg

実施例1で得られた化合物10mgとステアリン酸マグネシウム3mgを可溶性デンプンの水溶液0．07mL（可溶性デンプンとして7mg）で顆粒化した後、乾燥し、乳糖70mgおよびコーンスターチ50mgと混合する。混合物を圧縮して錠剤を得る。

産業上の利用可能性

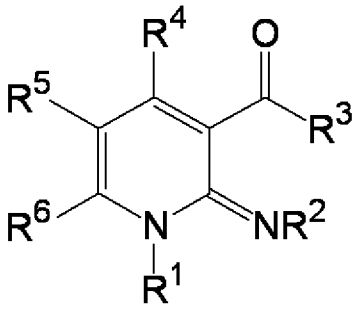
[0365] 本発明の化合物(I)は、優れた選択的α_{1D}受容体拮抗作用を有し、下部尿路疾患等の予防・治療剤として有用である。また、本発明のスクリーニング方法によれば、α_{1D}アドレナリン受容体を拮抗する下部尿路疾患の予防・治療剤のスクリーニングを迅速かつ簡便に行うことができる。

本出願は、日本で出願された特願2006－287957を基礎としておりその内容は本明細書に全て包含される。

請求の範囲

[1] 式

[化1]



〔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、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基;

R^2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;

R^3は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;

R^4は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;

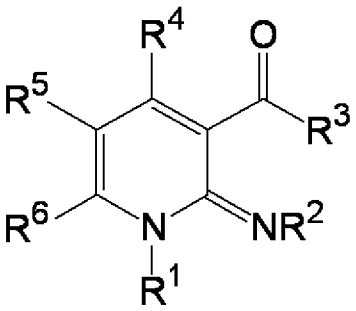
R^5は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;および

R^6は水素原子、ハロゲン原子、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複素環基を示す。〕で表される化合物またはその塩を含有してなるα_{1D}アドレナリン受容体拮抗剤。

[2] 下部尿路疾患予防・治療剤である請求項1記載のα_{1D}アドレナリン受容体拮抗剤。

[3] 哺乳動物に式

[化2]



〔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、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基;

R^2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;

R^3は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;

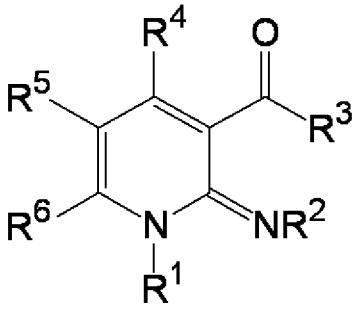
R^4は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;

R^5は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;および

R^6は水素原子、ハロゲン原子、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複素環基を示す。〕で表され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下部尿路疾患予防・治療方法。

[4] 下部尿路疾患予防・治療剤を製造するための式

[化3]



〔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、アシル基または置換基を有していてもよい複素環基;

R^2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;

R^3は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;

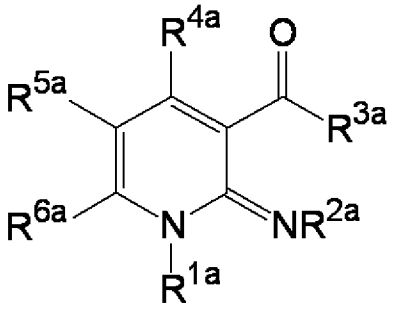
R^4は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよい炭化水素基、アシル基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;

R^5は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;および

R^6は水素原子、ハロゲン原子、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複素環基を示す。〕で表される化合物またはその塩の使用。

[5] 式

[化4]



〔式中、

R^{1a}は置換基を有していてもよいベンジル基;

R^{2a}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;

R^{3a}は置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;

R^{4a}は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;

R^{5a}は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;および

R^{6a}は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基を示す。〕で表される化合物(但し、

5-クロロ-1,2-ジヒドロ-2-イミノ-1-フェニルメチル-3-ピリジンカルボキサミド、

5-ブロモ-1,2-ジヒドロ-2-イミノ-1-フェニルメチル-3-ピリジンカルボキサミド、

5-アミノカルボニル-3-クロロ-1,6-ジヒドロ-6-イミノ-1-フェニルメチル-2-ピリジンカルボン酸および

5-アミノカルボニル-3-ブロモ-1,6-ジヒドロ-6-イミノ-1-フェニルメチル-2-ピリジンカ

ルボン酸を除く)またはその塩。

[6] R^{1a}が、(i)ハロゲン原子、(ii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、(iii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、(iv)アミノスルホニル基、(v)ジ-N,N-C_{1-6}アルキルアミノスルホニル基、(vi)C_{1-3}アルキル基で置換されていてもよいスルホニル基、(vii)シアノ基、および(viii)アミノ基、水酸基およびC_{1-3}アルキル基から選ばれる置換基で置換されていてもよいアシル基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいベンジル基;

R^{2a}が、水素原子;

R^{3a}が、アミノ基;

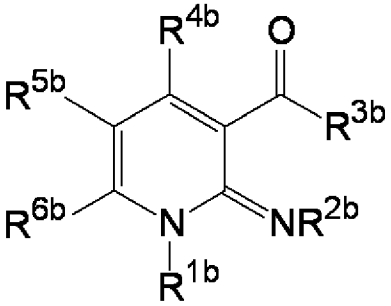
R^{4a}が、水素原子;

R^{5a}が、ハロゲン原子、水素原子、メチル基、シアノ基またはメトキシ基;および

R^{6a}が水素原子である請求項5記載の化合物。

[7] 式

[化5]



〔式中、

R^{1b}はC_{1-6}アルキル;

R^{2b}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;

R^{3b}は置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基または置換基を有していてもよいチオール基;

R^{4b}は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アシル基、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;

R^{5b}は水素原子、ハロゲン原子、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、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;および

R^{6b}は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アシル基、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基を示す。]で表される化合物(但し、

5-(アミノカルボニル)-3-クロロ-1,6-ジヒドロ-6-イミノ-1-メチル-2-ピリジンカルボン酸、

5-(アミノカルボニル)-3-ブロモ-1,6-ジヒドロ-6-イミノ-1-メチル-2-ピリジンカルボン酸、

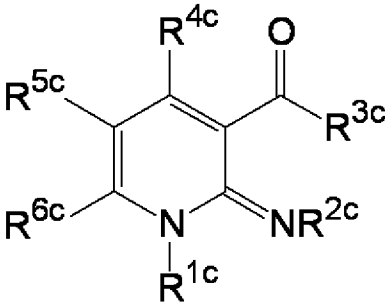
5-(アミノカルボニル)-1-ブチル-3-クロロ-1,6-ジヒドロ-6-イミノ-2-ピリジンカルボン酸、

5-(アミノカルボニル)-3-ブロモ-1-ブチル-1,6-ジヒドロ-6-イミノ-2-ピリジンカルボン酸および

5-クロロ-1,2-ジヒドロ-2-イミノ-1-メチル-3-ピリジンカルボキサミドを除く)またはその塩。

[8] 式

[化6]



〔式中、

R^{1c}は置換基を有していてもよいフェニル基;

R^{2c}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;

R^{3c}は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよ

い複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;

R^{4c}は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;

R^{5c}は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;および

R^{6c}は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基を示す。]で表される化合物(但し、

ジエチル 1,1'-(1,4-フェニレン)ビス[2-イミノ-4,6-ジメチル-5-(フェニルジアゼニル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキシラート]、

ジエチル 1,1'-(1,4-フェニレン)ビス{5-[(4-クロロフェニル)ジアゼニル]-2-イミノ-4,6-ジメチル-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボンキシラート}、

5-(アミノカルボニル)-3-ブロモ-1,6-ジヒドロ-6-イミノ-1-フェニル-2-ピリジンカルボン酸、

5-ブロモ-1,2-ジヒドロ-2-イミノ-1-フェニル-3-ピリジンカルボン酸アミド、

5-アセチル-1,2-ジヒドロ-2-イミノ-4-メチル-1-フェニル-3-ピリジンカルボン酸エチル、

5-アセチル-1,2-ジヒドロ-2-イミノ-1-フェニル-4-(2-フェニルエテニル)-3-ピリジンカルボン酸エチル、

5-アセチル-1,2-ジヒドロ-2-イミノ-1-フェニル-4-[(フェニルヒドラゾノ)メチル]-3-ピリジンカルボン酸エチル、

5-クロロ-1,2-ジヒドロ-2-イミノ-1-フェニル-3-ピリジンカルボン酸アミド、

5-クロロ-1,2-ジヒドロ-2-イミノ-1-(2-メチルフェニル)-3-ピリジンカルボン酸アミド、

5-クロロ-1,2-ジヒドロ-2-イミノ-1-(3-メチルフェニル)-3-ピリジンカルボン酸アミド、

5-クロロ-1,2-ジヒドロ-2-イミノ-1-(4-メチルフェニル)-3-ピリジンカルボン酸アミド、

5-(アミノカルボニル)-3-クロロ-1,6-ジヒドロ-6-イミノ-1-(2-メチルフェニル)-2-ピリジンカルボン酸、

5-(アミノカルボニル)-3-クロロ-1,6-ジヒドロ-6-イミノ-1-(3-メチルフェニル)-2-ピリジンカルボン酸、

5-(アミノカルボニル)-3-クロロ-1,6-ジヒドロ-6-イミノ-1-(4-メチルフェニル)-2-ピリジンカルボン酸、

5-(アミノカルボニル)-3-クロロ-1,6-ジヒドロ-6-イミノ-1-フェニル-2-ピリジンカルボン酸、

1,2-ジヒドロ-1,4,6-トリフェニル-2-(フェニルイミノ)-3,5-ピリジンカルボン酸ジメチルおよび

4,6-ビス(ジエチルアミノ)-1,2-ジヒドロ-1-フェニル-2-(フェニルイミノ)-3,5-ピリジンカルボン酸ジエチルは除く)またはその塩。

[9] R^{1c}が、(i)ハロゲン原子、(ii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、(iii)ハロゲン原子で置換されたC_{1-6}アルキル基、(iv)C_{3-8}シクロアルキル基、(v)C_{6-14}アリール基、および(vi)C_{6-14}アリールオキシ基から選ばれる置換基を1ないし3個有するフェニル基;

R^{2c}が、水素原子;

R^{3c}が、アミノ基;

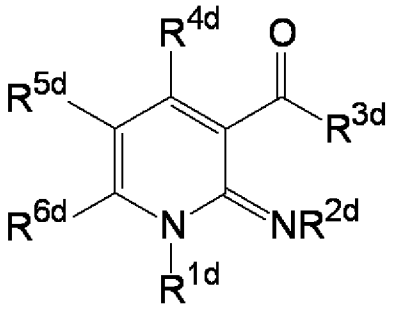
R^{4c}が、水素原子;

R^{5c}が、ハロゲン原子;および

R^{6c}が、水素原子である請求項8記載の化合物。

[10] 式

[化7]



〔式中、

R^{1d}は

(1)置換基を有していてもよい複素環基、

(2)置換基を有していてもよいシクロアルキル基、

(3)式－$CR^{1da}R^{1db}R^{1dc}$(式中、R^{1da}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置換基を有していてもよいアリール基;R^{1db}は、置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基;R^{1dc}は、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。)、

(4)式－CH_2R^{1dd}(式中、R^{1dd}は、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルケニル基、置換基を有していてもよいナフチル基、置換基を有していてもよいアリールスルホニル基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。)、

(5)式－$(CH_2)_n$－R^{1de}(式中、nは2ないし5の整数、R^{1de}は置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基、アシル基、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チオール基または置換基を有していてもよい水酸基を示す。また、$(CH_2)_n$は置換基を有していてもよい。)、

(6)置換基を有していてもよいインデニル基、

(7)置換基を有していてもよいナフチル基または

(8)置換基を有していてもよいフルオレニル基;

R^{2d}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;

R^{3d}は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよ

い複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;

R^{4d}は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;

R^{5d}は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基;および

R^{6d}は水素原子、ハロゲン原子、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、置換基を有していてもよい複素環基、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水酸基または置換基を有していてもよいチオール基を示す。]で表される化合物(但し、

1,6-ジヒドロ-1-(2-ヒドロキシエチル)-6-イミノ-[3,4'-ビピリジン]-5-カルボン酸アミド、

1,6-ジヒドロ-6-イミノ-1-(2-メトキシエチル)-[3,4'-ビピリジン]-5-カルボン酸アミド、

1-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-1,6-ジヒドロ-6-イミノ-[3,4'-ビピリジン]-5-カルボン酸アミドおよび

7-[[(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)(メトキシイミノ)アセチル]アミノ]-3-[(3-カルボキシ-2-イミノ-1(2H)-ピリジニル)メチル]-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクト-2-エン-2-カルボン酸は除く)またはその塩。

[11] R^{1d}が、

(1)ハロゲン原子およびC_{6-14}アリール基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよく、また、ベンゼン環と縮合していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし8員の芳香族複素環基、

(2)ベンゼン環と縮合していてもよいC_{3-8}シクロアルキル基、

(3)式$-CR^{1da'}R^{1db'}R^{1dc'}$(式中、$R^{1da'}$は、水素原子;$R^{1db'}$は、$C_{1-3}$アルキル基;$R^{1dc'}$

は、(i)ハロゲン原子、(ii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、(iii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、(iv)アミノスルホニル基、(v)ジ-N,N-C_{1-6}アルキルアミノスルホニル基、(vi)C_{1-3}アルキル基で置換されていてもよいスルホニル基、(vii)シアノ基、および(viii)アシル基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいアリール基を示す。)、

(4)式$-CH_2R^{1dd'}$(式中、$R^{1dd'}$は、(1)水酸基で置換されていてもよいシクロアルキル基、または(2)(i)ハロゲン原子、(ii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、(iii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、(iv)アミノスルホニル基、(v)ジ-N,N-C_{1-6}アルキルアミノスルホニル基、(vi)C_{1-3}アルキル基を有していてもよいスルホニル基、(vii)シアノ基、および(viii)アシル基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいナフチル基を示す。)、

(5)式$-(CH_2)_n-R^{1de'}$(式中、nは2ないし5の整数、$R^{1de'}$は、

1)水酸基で置換されていてもよいシクロアルキル基、

2)水酸基で置換されていてもよいシクロアルケニル基、

3)(i)ハロゲン原子、(ii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、(iii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、(iv)アミノスルホニル基、(v)ジ-N,N-C_{1-6}アルキルアミノスルホニル基、(vi)C_{1-3}アルキル基で置換されていてもよいスルホニル基、(vii)シアノ基、および(viii)アシル基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいアリール基、

4)(i)ハロゲン原子、(ii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、(iii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、(iv)アミノスルホニル基、(v)ジ-N,N-C_{1-6}アルキルアミノスルホニル基、(vi)C_{1-3}アルキル基で置換されていてもよいスルホニル基、(vii)シアノ基、および(viii)アシル基から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいアリールオキシ基、または

5)(i)ハロゲン原子、(ii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、(iii)ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、(iv)アミノスルホニル基、(v)ジ-N,N-C_{1-6}アルキルアミノスルホニル基、(vi)C_{1-3}アルキル基で置換されていてもよいスルホニル基、(vii)シアノ基、および(viii)アシル基から選ばれる置換基を1な

いし3個有していてもよいアリール基で置換されていてもよいチオール基を示し、

（CH_2）$_n$はC$_{1-3}$アルキル基を有していてもよい。）、

(6)ハロゲン原子、シアノ基、メチルスルホニル基およびアシル基から選ばれる置換基を有していてもよいインデニル基、

(7)ハロゲン原子、シアノ基、メチルスルホニル基およびアシル基から選ばれる置換基を有していてもよいナフチル基、または

(8)ハロゲン原子、シアノ基、メチルスルホニル基およびアシル基から選ばれる置換基を有していてもよいフルオレニル基;

R^{2d}が水素原子;

R^{3d}がアミノ基;

R^{4d}が水素原子;

R^{5d}がハロゲン原子、水素原子、メチル基、シアノ基またはメトキシ基;および

R^{6d}が水素原子である請求項10記載の化合物。

[12] 5-クロロ-1-(3-クロロベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

5-クロロ-1-(3,4-ジクロロベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

5-クロロ-1-[(5-クロロ-2-チエニル)メチル]-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

5-クロロ-2-イミノ-1-(1-ナフチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

5-クロロ-1-[(1R)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

5-クロロ-2-イミノ-1-[(1R)-1-フェニルエチル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

5-クロロ-1-[4-クロロ-2-(メチルスルホニル)ベンジル]-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

1-(3-クロロベンジル)-5-シアノ-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

5-クロロ-1-(3-クロロ-5-シアノベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

5-クロロ-1-(5-シアノ-2-フルオロベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

5-クロロ-1-(3-シアノ-5-フルオロベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

5-クロロ-2-イミノ-1-(2,4,5-トリフルオロベンジル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、

5-クロロ-2-イミノ-1-[3-(メチルスルホニル)ベンジル]-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドおよび

5-クロロ-1-(3-シアノベンジル)-2-イミノ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド

からなる群より選択される化合物またはその塩。

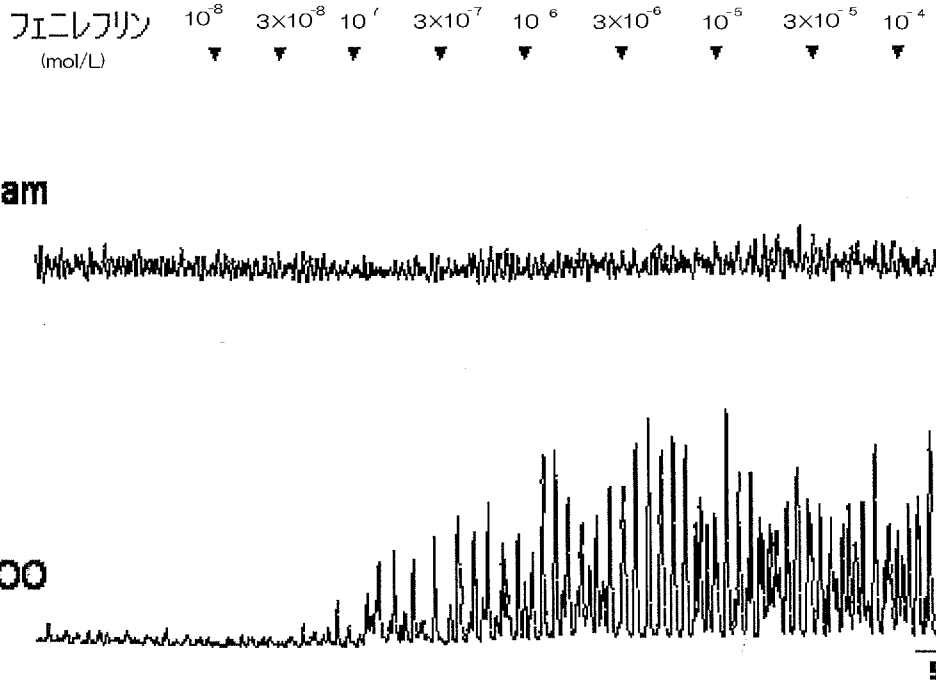
[13] 請求項5ないし12のいずれかに記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬。

[14] 膀胱出口部閉塞ラットの膀胱平滑筋張力を測定することを特徴とする、α_{1D}アドレナリン受容体拮抗作用を有する下部尿路疾患の予防・治療剤のスクリーニング方法。

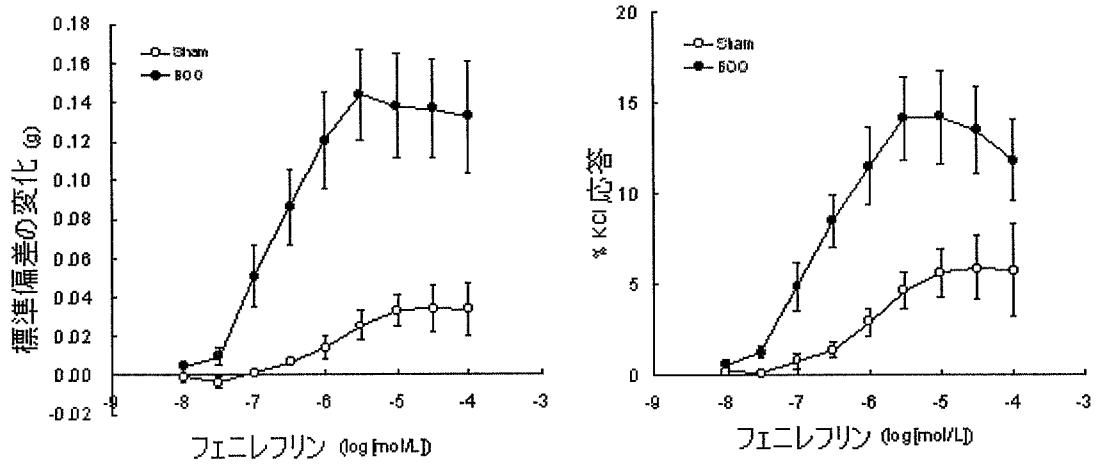
[15] α_1アドレナリン受容体作動活性を有する薬物の添加により膀胱出口部閉塞ラットの膀胱平滑筋における律動性収縮反応を誘発あるいは増強し、α_{1D}アドレナリン受容体拮抗作用を有する下部尿路疾患の予防・治療剤を所定の時間間隔で投与し、各投与について一定時間における収縮張力の変化を測定し、得られた収縮張力の変化の大きさのバラツキに基づいて、該膀胱平滑筋における律動性収縮反応に対する該予防・治療剤の抑制効果を評価することを特徴とする請求項14記載のスクリーニング方法。

[16] α_1アドレナリン受容体作動活性を有する薬物を添加してから収縮張力の変化の測定を開始するまでの時間を規定するか、またはα_{1D}アドレナリン受容体拮抗作用を有する下部尿路疾患の予防・治療剤の投与回数を制限し、該薬物の添加後に時間の経過とともに増加するα_{1D}アドレナリン受容体が関与しない収縮成分を排除することを特徴とする請求項15記載のスクリーニング方法。

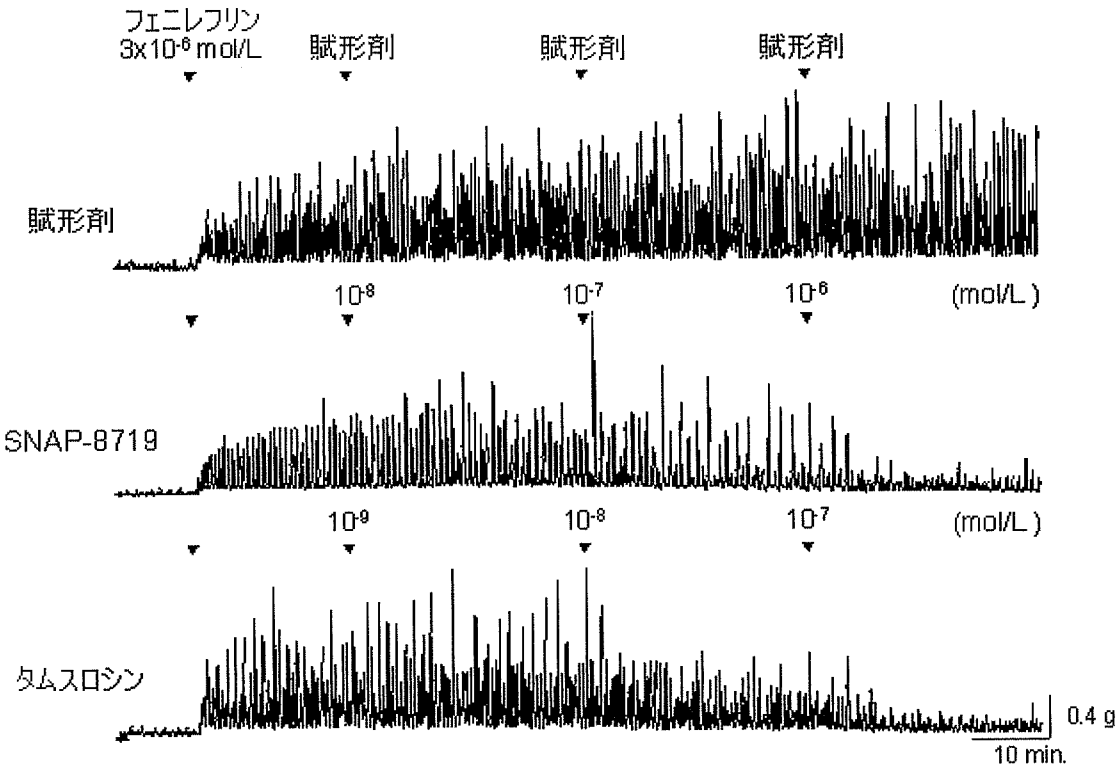
[図1]


フェニレフリン
(mol/L)
10-8
3×10-8
10-7
3×10-7
10-6
3×10-6
10-5
3×10-5
10-4
Sham
BOO
0.4 g
5 min.

[図2]


標準偏差の変化 (g)
Sham
BOO
フェニレフリン (log [mol/L])
% KCl 応答
Sham
BOO
フェニレフリン (log [mol/L])

[図3]


フェニレフリン
3x10-6 mol/L
賦形剤
賦形剤
賦形剤
賦形剤
10-8
10-7
10-6
(mol/L)
SNAP-8719
10-9
10-8
10-7
(mol/L)
タムスロシン
0.4 g
10 min.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/070581

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D213/82(2006.01)i, *A61K31/4545*(2006.01)i, *A61K31/455*(2006.01)i, *A61K31/497*(2006.01)i, *A61K31/5377*(2006.01)i, *A61P1/00*(2006.01)i, *A61P1/02*(2006.01)i, *A61P1/08*(2006.01)i, *A61P1/12*(2006.01)i, *A61P1/14*(2006.01)i,
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D213/82, A61K31/4545, A61K31/455, A61K31/497, A61K31/5377, A61P1/00, A61P1/02, A61P1/08, A61P1/12, A61P1/14, A61P1/16, A61P1/18, A61P3/00, A61P3/02, A61P3/04, A61P3/10, A61P5/00, A61P5/24, A61P5/40, A61P5/42,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS(STN), CAOLD(STN), REGISTRY(STN), MEDLINE(STN), BIOSIS(STN), EMBASE(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 8-208614 A (F. Hoffmann-LA Roche AG.), 13 August, 1996 (13.08.96), Full text; particularly, Claims; examples 21, 30 to 35, 39 & EP 711757 A1 & US 5688795 A & AU 9534599 A & NO 9504453 A & FI 9505376 A & CA 2162089 A & ZA 9509268 A & NZ 280396 A & BR 9505107 A & CN 1136039 A	1,2,4 14-16

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

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
07 December, 2007 (07.12.07)	25 December, 2007 (25.12.07)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/070581

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2002-503724 A (Ortho-Mcneil Pharmaceutical Inc.), 05 February, 2002 (05.02.02), Full text; particularly, Claims, compounds 11, 31 & WO 99/042448 A1 & EP 1054868 A1 & US 6218396 B1 & AU 9933025 A & NO 200004141 A & BR 9909647 A & ZA 9901315 A & CN 1291188 A & KR 2001041115 A & NZ 506462 A & TW 565555 A & IL 137954 A	1,2,4
X	RUAN, Hongmei et al., Effects of Cl^--channel blockers on Ca^{2+} influx induced by α1-adrenoceptor subtypes, Chinese Pharmacological Bulletin, 2001, Vol.17, No.2, pp.147-150	1,2,4
Y	SZELL E A et al., Smooth muscle and parasympathetic nerve terminals in the rat urinary bladder have different subtypes of α1 adrenoceptors, British Journal of Pharmacology, 2000, Vol.130, No.7, pp.1685-1691	14-16
A	PLUKSE, I. et al., Γα,β-Butenolides. XII. Syntheses based on 2,4-pentadienoic acid derivatives, Latvijas PSR Zinatnu Akademijas Vestis, Kimijas Serija, 1986, No.4, pp.471-478	1,2,4-16
A	PLUKSE, I. et al., Γα,β-Butenolides. X. Reactions of halobutenolides with aliphatic amines, Latvijas PSR Zinatnu Akademijas Vestis, Kimijas Serija, 1985, No.3, pp.351-358	1,2,4-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/070581

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61P1/16(2006.01)i, *A61P1/18*(2006.01)i, *A61P3/00*(2006.01)i, *A61P3/02*(2006.01)i, *A61P3/04*(2006.01)i, *A61P3/10*(2006.01)i, *A61P5/00*(2006.01)i, *A61P5/24*(2006.01)i, *A61P5/40*(2006.01)i, *A61P5/42*(2006.01)i, *A61P7/00*(2006.01)i, *A61P7/02*(2006.01)i, *A61P7/06*(2006.01)i, *A61P9/00*(2006.01)i, *A61P9/02*(2006.01)i, *A61P9/04*(2006.01)i, *A61P9/06*(2006.01)i, *A61P9/08*(2006.01)i, *A61P9/10*(2006.01)i, *A61P9/12*(2006.01)i, *A61P11/00*(2006.01)i, *A61P11/02*(2006.01)i, *A61P11/04*(2006.01)i, *A61P11/06*(2006.01)i, *A61P11/10*(2006.01)i, *A61P11/14*(2006.01)i, *A61P13/00*(2006.01)i, *A61P13/08*(2006.01)i, *A61P13/10*(2006.01)i, *A61P13/12*(2006.01)i, *A61P15/00*(2006.01)i, *A61P15/10*(2006.01)i, *A61P15/12*(2006.01)i, *A61P17/00*(2006.01)i, *A61P17/04*(2006.01)i, *A61P17/06*(2006.01)i, *A61P19/00*(2006.01)i, *A61P19/02*(2006.01)i, *A61P19/10*(2006.01)i, *A61P21/04*(2006.01)i, *A61P25/00*(2006.01)i, *A61P25/02*(2006.01)i, *A61P25/08*(2006.01)i, *A61P25/14*(2006.01)i, *A61P25/16*(2006.01)i, *A61P25/18*(2006.01)i, *A61P25/22*(2006.01)i, *A61P25/24*(2006.01)i, *A61P25/28*(2006.01)i, *A61P25/32*(2006.01)i, *A61P25/36*(2006.01)i, *A61P27/02*(2006.01)i, *A61P27/06*(2006.01)i, *A61P27/14*(2006.01)i, *A61P27/16*(2006.01)i, *A61P29/00*(2006.01)i, *A61P31/00*(2006.01)i, *A61P31/04*(2006.01)i, *A61P31/06*(2006.01)i, *A61P31/10*(2006.01)i, *A61P31/16*(2006.01)i, *A61P31/18*(2006.01)i, *A61P31/22*(2006.01)i, *A61P33/02*(2006.01)i, *A61P35/00*(2006.01)i, *A61P35/02*(2006.01)i, *A61P37/02*(2006.01)i, *A61P37/06*(2006.01)i, *A61P37/08*(2006.01)i, *A61P43/00*(2006.01)i, *C07D401/06*(2006.01)i, *C07D401/12*(2006.01)i, *C07D405/06*(2006.01)i, *C07D409/06*(2006.01)i

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

A61P7/00, A61P7/02, A61P7/06, A61P9/00, A61P9/02, A61P9/04, A61P9/06, A61P9/08, A61P9/10, A61P9/12, A61P11/00, A61P11/02, A61P11/04, A61P11/06, A61P11/10, A61P11/14, A61P13/00, A61P13/08, A61P13/10, A61P13/12, A61P15/00, A61P15/10, A61P15/12, A61P17/00, A61P17/04, A61P17/06, A61P19/00, A61P19/02, A61P19/10, A61P21/04, A61P25/00, A61P25/02, A61P25/08, A61P25/14, A61P25/16, A61P25/18, A61P25/22, A61P25/24, A61P25/28, A61P25/32, A61P25/36, A61P27/02, A61P27/06, A61P27/14, A61P27/16, A61P29/00, A61P31/00, A61P31/04, A61P31/06, A61P31/10, A61P31/16, A61P31/18, A61P31/22, A61P33/02, A61P35/00, A61P35/02, A61P37/02, A61P37/06, A61P37/08, A61P43/00, C07D401/06, C07D401/12, C07D405/06, C07D409/06

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/070581

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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.: 3
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 3 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 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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
(1) The inventions of claims 1, 2 and 4-13 relate to an iminopyridine derivative.
(2) The inventions of claims 14-16 relate to a method for the screening of a prophylactic/therapeutic agent for lower urinary tract disease which has an antagonistic activity on an α_{1D} adrenergic receptor.
There is no technical relationship which involves one or more of the same or corresponding special technical features between these two groups of inventions, and therefore these inventions are not considered to be so linked as to form a single general inventive concept.

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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００７／０７０５８１

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　特別ページ参照

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　特別ページ参照

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２００７年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００７年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００７年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAPLUS(STN), CAOLD(STN), REGISTRY(STN), MEDLINE(STN), BIOSIS(STN), EMBASE(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 Y	JP 8-208614 A (エフ・ホフマン－ラ　ロシュ　アーゲー) 1996.08.13, 全文、特に、特許請求の範囲、実施例21, 30-35, 39 & EP 711757 A1 & US 5688795 A & AU 9534599 A & NO 9504453 A & FI 9505376 A & CA 2162089 A & ZA 9509268 A & NZ 280396 A & BR 9505107 A & CN 1136039 A	1, 2, 4 14-16

☑　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	国際調査報告の発送日
０７．１２．２００７	２５．１２．２００７

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）　４Ｐ　２９３９
新留　素子
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
X	JP 2002-503724 A (オーソーマクニール・フアーマシユーチカル・インコーポレーテツド) 2002.02.05, 全文、特に、特許請求の範囲、化合物 11, 31 & WO 99/042448 A1 & EP 1054868 A1 & US 6218396 B1 & AU 9933025 A & NO 200004141 A & BR 9909647 A & ZA 9901315 A & CN 1291188 A & KR 2001041115 A & NZ 506462 A & TW 565555 A & IL 137954 A	1, 2, 4
X	RUAN, Hongmei et al., Effects of Cl^--channel blockers on Ca^{2+} influx induced by α1-adrenoceptor subtypes, Chinese Pharmacological Bulletin, 2001, Vol.17, No.2, pp.147-150	1, 2, 4
Y	SZELL E A et al., Smooth muscle and parasympathetic nerve terminals in the rat urinary bladder have different subtypes of α_1 adrenoceptors, British Journal of Pharmacology, 2000, Vol.130, No.7, pp.1685-1691	14-16
A	PLUKSE, I. et al., Γα,β-Butenolides. XII. Syntheses based on 2,4-pentadienoic acid derivatives, Latvijas PSR Zinatnu Akademijas Vestis, Kimijas Serija, 1986, No.4, pp.471-478	1, 2, 4-16
A	PLUKSE, I. et al., Γα,β-Butenolides. X. Reactions of halobutenolides with aliphatic amines, Latvijas PSR Zinatnu Akademijas Vestis, Kimijas Serija, 1985, No.3, pp.351-358	1, 2, 4-16

発明の属する分野の分類
C07D213/82(2006.01)i, A61K31/4545(2006.01)i, A61K31/455(2006.01)i,
A61K31/497(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61P1/00(2006.01)i, A61P1/02(2006.01)i,
A61P1/08(2006.01)i, A61P1/12(2006.01)i, A61P1/14(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i,
A61P1/18(2006.01)i, A61P3/00(2006.01)i, A61P3/02(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i,
A61P3/10(2006.01)i, A61P5/00(2006.01)i, A61P5/24(2006.01)i, A61P5/40(2006.01)i,
A61P5/42(2006.01)i, A61P7/00(2006.01)i, A61P7/02(2006.01)i, A61P7/06(2006.01)i,
A61P9/00(2006.01)i, A61P9/02(2006.01)i, A61P9/04(2006.01)i, A61P9/06(2006.01)i,
A61P9/08(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i,
A61P11/02(2006.01)i, A61P11/04(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i, A61P11/10(2006.01)i,
A61P11/14(2006.01)i, A61P13/00(2006.01)i, A61P13/08(2006.01)i, A61P13/10(2006.01)i,
A61P13/12(2006.01)i, A61P15/00(2006.01)i, A61P15/10(2006.01)i, A61P15/12(2006.01)i,
A61P17/00(2006.01)i, A61P17/04(2006.01)i, A61P17/06(2006.01)i, A61P19/00(2006.01)i,
A61P19/02(2006.01)i, A61P19/10(2006.01)i, A61P21/04(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i,
A61P25/02(2006.01)i, A61P25/08(2006.01)i, A61P25/14(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i,
A61P25/18(2006.01)i, A61P25/22(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i,
A61P25/32(2006.01)i, A61P25/36(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P27/06(2006.01)i,
A61P27/14(2006.01)i, A61P27/16(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P31/00(2006.01)i,
A61P31/04(2006.01)i, A61P31/06(2006.01)i, A61P31/10(2006.01)i, A61P31/16(2006.01)i,
A61P31/18(2006.01)i, A61P31/22(2006.01)i, A61P33/02(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i,
A61P35/02(2006.01)i, A61P37/02(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i, C07D401/06(2006.01)i, C07D401/12(2006.01)i,
C07D405/06(2006.01)i, C07D409/06(2006.01)i

調査を行った最小限資料
C07D213/82, A61K31/4545, A61K31/455, A61K31/497, A61K31/5377, A61P1/00, A61P1/02, A61P1/08, A61P1/12, A61P1/14, A61P1/16, A61P1/18, A61P3/00, A61P3/02, A61P3/04, A61P3/10, A61P5/00, A61P5/24, A61P5/40, A61P5/42, A61P7/00, A61P7/02, A61P7/06, A61P9/00, A61P9/02, A61P9/04, A61P9/06, A61P9/08, A61P9/10, A61P9/12, A61P11/00, A61P11/02, A61P11/04, A61P11/06, A61P11/10, A61P11/14, A61P13/00, A61P13/08, A61P13/10, A61P13/12, A61P15/00, A61P15/10, A61P15/12, A61P17/00, A61P17/04, A61P17/06, A61P19/00, A61P19/02, A61P19/10, A61P21/04, A61P25/00, A61P25/02, A61P25/08, A61P25/14, A61P25/16, A61P25/18, A61P25/22, A61P25/24, A61P25/28, A61P25/32, A61P25/36, A61P27/02, A61P27/06, A61P27/14, A61P27/16, A61P29/00, A61P31/00, A61P31/04, A61P31/06, A61P31/10, A61P31/16, A61P31/18, A61P31/22, A61P33/02, A61P35/00, A61P35/02, A61P37/02, A61P37/06, A61P37/08, A61P43/00, C07D401/06, C07D401/12, C07D405/06, C07D409/06

第Ⅱ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＿＿３＿＿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３は、治療による人体の処置方法に関するものであって、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。

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Ⅲ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）請求の範囲１，２，４－１３に係る発明は、イミノピリジン誘導体に関するものである。

（２）請求の範囲１４－１６に係る発明は、α_{1D}アドレナリン受容体拮抗作用を有する下部尿路疾患の予防・治療剤のスクリーニング方法に関するものである。

そして、これら２つの発明は、一又は二以上の同一又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的な関係にないから、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとは認められない。

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ので、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ので、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

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立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あったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。