

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3633895号
(P3633895)

(45) 発行日 平成17年3月30日(2005.3.30)

(24) 登録日 平成17年1月7日(2005.1.7)

(51) Int.Cl.⁷

F I

A 6 1 K 9/32

A 6 1 K 9/32

A 6 1 K 31/343

A 6 1 K 31/343

A 6 1 K 31/352

A 6 1 K 31/352

A 6 1 K 31/357

A 6 1 K 31/357

A 6 1 K 31/36

A 6 1 K 31/36

請求項の数 9 (全 48 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-351013 (P2001-351013)
 (22) 出願日 平成13年11月16日 (2001.11.16)
 (65) 公開番号 特開2002-212063 (P2002-212063A)
 (43) 公開日 平成14年7月31日 (2002.7.31)
 審査請求日 平成16年7月27日 (2004.7.27)
 (31) 優先権主張番号 特願2000-351223 (P2000-351223)
 (32) 優先日 平成12年11月17日 (2000.11.17)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 000002934
 武田薬品工業株式会社
 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100115945
 弁理士 宮川 直之
 (72) 発明者 石田 肇
 大阪府茨木市沢良宜東町4番34号205号
 (72) 発明者 福田 誠人
 奈良県奈良市鶴舞西町2番10-B-508号

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 コポリビドン含有製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

(S) - N - [2 - (1 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 H - インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - イル) エチル] プロピオンアミドをコポリビドン含有被覆剤で被覆した安定製剤。

【請求項2】

被覆剤が水溶性高分子を含有する請求項1記載の製剤。

【請求項3】

被覆剤がさらに遮光剤を含有してなる請求項1記載の製剤。

【請求項4】

(S) - N - [2 - (1 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 H - インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - イル) エチル] プロピオンアミドをコポリビドン含有被覆剤で被覆することを特徴とする製剤の安定化方法。

【請求項5】

(S) - N - [2 - (1 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 H - インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - イル) エチル] プロピオンアミドを安定化するためのコポリビドン含有被覆剤の使用。

【請求項6】

(S) - N - [2 - (1 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 H - インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - イル) エチル] プロピオンアミドを安定化するためのコポリビドンの使用。

10

20

【請求項 7】

(S) - N - [2 - (1 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 H - インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - イル) エチル] プロピオンアミドを安定化するための被覆剤における請求項 6 記載のコポリピドンの使用。

【請求項 8】

(S) - N - [2 - (1 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 H - インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - イル) エチル] プロピオンアミドを、コポリピドンを可塑剤として含有する被覆剤で被覆されたフィルム錠。

【請求項 9】

(S) - N - [2 - (1 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 H - インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - イル) エチル] プロピオンアミドを、コポリピドンを可塑剤として含有する被覆剤で被覆することを特徴とするフィルム錠の安定化方法。

10

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、コポリピドンを含有する被覆剤で被覆してなる、保存安定性に優れた製剤、特に医薬製剤等に関する。

【0002】

【従来の技術】

経口製剤として一般的である錠剤は、希釈剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤等、種々の添加剤を用いて成形される。活性化合物によっては通常の流通、保存状態において、光に対して安定性が懸念されるものがあり、それらに対してはフィルムコーティングにより、遮光効果を付与する被膜を施すことが多い。また、薬物の苦味を防ぐためにも被膜を施すことは有用な手段である。この被膜は水溶性被膜剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、あるいはヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、可塑剤としてポリエチレングリコール (PEG)、遮光剤として酸化チタン、そして必要に応じて三二酸化鉄等の着色剤を含有する組成が一般的である。

20

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

錠剤において、フィルム強度の増強、工程中における展延性向上、外観向上のため、可塑剤の添加が必須であり、水溶性被覆剤の可塑剤としてはポリエチレングリコールが一般的である。

30

しかし、医薬活性成分等の活性化合物によっては、ポリエチレングリコールの添加により、熱や、光に対しての主薬安定性が悪くなり、医療分野での通常の保存状態でも、活性が十分な期間維持できないという製剤上の問題がある。

【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記課題を解決するため、ポリエチレングリコールの代替となる可塑剤について鋭意検討した結果、予想外にもフィルム形成添加剤として知られているコポリピドンが、活性化合物の安定性を低下させない有用な可塑剤であり、ポリエチレングリコールの代わりに使用できることを見出し、この知見に基づいて、本発明を完成した。

40

すなわち、本発明は、

(1) ポリエチレングリコール含有製剤で不安定な薬物を、(ポリエチレングリコールを含まない)コポリピドン含有被覆剤で被覆した安定製剤；

(2) 薬物が、ポリエチレングリコール含有被覆剤で被覆された製剤で不安定な薬物である上記(1)記載の製剤；

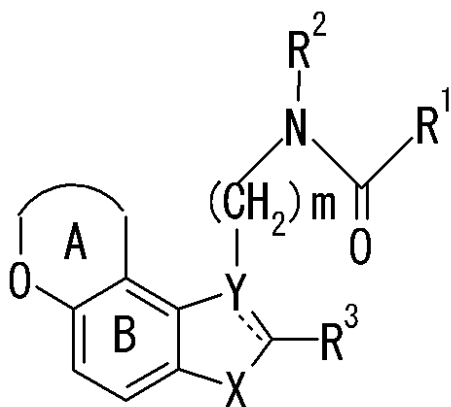
(3) 被覆剤が水溶性高分子を含有する上記(1)記載の製剤；

(4) 被覆剤がさらに遮光剤を含有してなる上記(1)記載の製剤；

(5) ポリエチレングリコール含有製剤で不安定な薬物が式

【化 3】

50



10

〔式中、 R^1 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アミノ基または置換基を有していてもよい複素環基、

R^2 は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基、

R^3 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基、

Xは CHR^4 、 NR^4 、OまたはS (R^4 は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。)、

YはC、CHまたはN (但し、Xが CH_2 を示す場合、YはCまたはCHである)、

20

----- は単結合または二重結合、

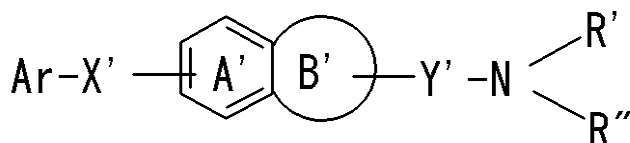
A環は置換基を有していてもよい5ないし7員の酸素原子を含む複素環、

B環は置換基を有していてもよいベンゼン環、および

mは1ないし4の整数を示す。〕で表される化合物またはその塩である上記(1)記載の製剤、

(6) ポリエチレングリコール含有製剤で不安定な薬物が式

【化4】



30

〔式中、Arは置換基を有していてもよい芳香族基を示し、 X' は-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO₂-および-COO-から選ばれる2価の基を1または2個含んでもよい2価の C_{1-6} 脂肪族炭化水素基を示し、 Y' は2価の C_{1-6} 脂肪族炭化水素基を示し、 R' および R'' は、各々、同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルを示し、 A' 環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を、 B' 環はさらに置換基を有していてもよい4ないし8員環を示す。〕で表される化合物またはその塩である上記(1)記載の製剤、

(7) ポリエチレングリコール含有製剤で不安定な薬物が、N-[2-(1,6,7,8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,4-b]フラン-8-イル)エチル]アセチルアミド、N-[2-(1,6,7,8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミド、N-[2-(1,6,7,8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,4-b]フラン-8-イル)エチル]ブチルアミド、6-(4-ピフェニル)メトキシ-2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]テトラリン、6-(4-ピフェニル)メトキシ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリン、6-(4-ピフェニル)メトキシ-2-(N,N-ジプロピルアミノ)メチルテトラリン、2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-(4'-メトキシピフェニル-4-イル)メトキシテトラリン、(+)-6-(4-ピフェニル)メトキシ-2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]テトラリン、(+)-6-(4-ピフェニル)メト

40

50

キシ - 2 - [2 - (N , N - ジエチルアミノ) エチル] テトラリン、(+) - 2 - [2 - (N , N - ジメチルアミノ) エチル] - 6 - (4 ' - メチルピフェニル - 4 - イル) メトキシテトラリン、(+) - 2 - [2 - (N , N - ジメチルアミノ) エチル] - 6 - (4 ' - メトキシピフェニル - 4 - イル) メトキシテトラリン、(+) - 6 - (2 ' , 4 ' - ジメトキシピフェニル - 4 - イル) メトキシ - 2 - [2 - (N , N - ジメチルアミノ) エチル] テトラリン、(+) - 6 - [4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) フェニル] メトキシ - 2 - [2 - (N , N - ジメチルアミノ) エチル] テトラリン、(+) - 6 - (3 ' , 4 ' - ジメトキシピフェニル - 4 - イル) メトキシ - 2 - [2 - (N , N - ジメチルアミノ) エチル] テトラリン、その光学活性体およびその塩から選ばれる上記 (1) 記載の製剤；

10

(8) ポリエチレングリコール含有製剤で不安定となる薬物をコポリピドンを含む被覆剤で被覆することを特徴とする製剤の安定化方法；

(9) ポリエチレングリコール含有製剤で不安定となる薬物を安定化するためのコポリピドン含有被覆剤の使用；

(10) ポリエチレングリコール含有製剤で不安定となる薬物を安定化するため被覆剤におけるコポリピドンの使用；

(11) ポリエチレングリコール含有製剤で不安定となる薬物を安定化するための被覆剤における上記 (10) 記載のコポリピドンの使用；などを提供する。

【 0 0 0 5 】

【 発明の実施の形態 】

20

本発明で用いる「コポリピドン」は、薬添規や、欧薬局方に収載されており、1 - ビニル - 2 - ピロリドンと酢酸ビニルの共重合体であって、その重量比は 3 : 2 である。コポリピドンは市販品にて入手できる〔プラスドン S - 6 3 0 (商品名) I S P 社、コリドン V A 6 4 (商品名) B A S F 社〕。

「コポリピドン」の被覆剤中の含量は、例えば約 5 ~ 約 50 重量 %、好ましくは約 10 ~ 約 30 重量 %、より好ましくは約 10 ~ 約 20 重量 % である。

【 0 0 0 6 】

本発明で用いる「被覆剤」は、「コポリピドン」の他に、コーティング基剤を含む。該コーティング基剤の被覆剤中の含量は、一般製剤の製造に用いられる量である。また、「被覆剤」は、所望により、被覆剤および医薬製剤に悪影響を及ぼさない添加物をさらに含んでいてもよい。

30

さらに、「被覆剤」は、上記各成分を水または有機溶媒に溶解または分散した液であってもよい。該有機溶媒の種類は、特に限定されず、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類；アセトン等のケトン類が使用できる。また、水と有機溶媒との混合液も使用することができる。

【 0 0 0 7 】

上記コーティング基剤としては、例えば糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤などが挙げられる。

糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウなどから選ばれる 1 種または 2 種以上を併用してもよい。

40

水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー E〔オイドラギット E (商品名)、ロームファルマ社〕、ポリビニルピロリドンなどの合成高分子；プルランなどの多糖類などが挙げられる。

腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースなどのセルロース系高分子；メタ

50

アクリル酸コポリマー L〔オイドラギット L (商品名)、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマー LD〔オイドラギット L - 30D55 (商品名)、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマー S〔オイドラギット S (商品名)、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子；セラックなどの天然物などが挙げられる。

徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えばエチルセルロースなどのセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマー RS〔オイドラギット RS (商品名)、ロームファルマ社〕、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギット NE (商品名)、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子などが挙げられる。

上記したコーティング基剤は、その 2 種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

10

被覆剤としては、作業環境等の観点から、被覆剤は水溶性のものが好ましく、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロースなどの水溶性高分子を含有するものが好ましい。

【0008】

上記した添加物としては、例えば遮光剤、着色剤、香料等が挙げられ、その添加量は、一般製剤の製造に用いられる量である。

遮光剤としては、例えば酸化チタン、三二酸化鉄、酸化亜鉛等の無機物の酸化物が挙げられる。遮光剤は、好ましくは金属酸化物であり、さらに好ましくは酸化チタンである。酸化チタンの代わりにタルクや、硫酸バリウムも遮光剤として使用することも好ましい。

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

20

香料としては、例えばレモン油、オレンジ、d l - または l - メントールなどが挙げられる。

【0009】

本発明における「被覆剤」は、例えば上記した「コポリビドン」とコーティング基剤とを、所望により上記添加物を添加した後、混合することにより製造される。

また、「被覆剤」は、上記各成分を水または上記有機溶媒に溶解または分散することによっても製造され、このような製造方法により、均一な被覆を得ることができる。

30

【0010】

本発明の「製剤」は、「ポリエチレングリコール含有製剤で不安定な薬物」を上記被覆剤で被覆することにより得られる製剤、特に医薬製剤である。該「ポリエチレングリコール含有製剤で不安定な薬物」は、「薬物」単独であっても、「薬物」と製剤の製造に用いられる慣用の「製剤成分」との混合物であってもよい。

薬物の剤形としては、例えば錠剤、散剤、顆粒剤、細粒剤および丸剤などが挙げられる。

【0011】

「ポリエチレングリコール含有製剤で不安定な薬物」とは、その不安定化の作用機序は不明であるが、ポリエチレングリコール含有製剤、とりわけ、ポリエチレングリコール含有被覆剤で被覆された製剤中で不安定化される薬剤を意味し、例えば、下記するような薬物のうち、暗所での 60℃、4 週間保存において、薬物含量が製造直後の含量の 0.5 重量% 以上減少する薬物が包含される。より不安定な薬物としては、同条件下の保存で 2 重量% 以上減少する薬物を意味する。あるいは、総類縁物質の 0.2 重量% 以上の増加、または総未知分解物質の 0.2 重量% 以上が出現する薬物がこのような不安定な薬物に包含される。

40

このような薬物としては、例えば滋養強壮保健薬、解熱鎮痛消炎薬、向精神病薬、抗不安薬、抗うつ薬、催眠鎮静薬、鎮痙薬、中枢神経作用薬、脳代謝改善剤、抗てんかん剤、交感神経興奮剤、胃腸薬、制酸剤、抗潰瘍剤、鎮咳去痰剤、鎮吐剤、呼吸促進剤、気管支拡張剤、抗アレルギー薬、歯科口腔用薬、抗ヒスタミン剤、強心剤、不整脈用剤、利尿薬、血圧降下剤、血管収縮薬、冠血管拡張薬、末梢血管拡張薬、高脂血症治療剤、利胆剤、抗

50

生物質、化学療法剤、糖尿病治療剤、骨粗しょう症治療剤、骨格筋弛緩薬、鎮うん剤、ホルモン剤、アルカロイド系麻薬、サルファ剤、痛風治療薬、血液凝固阻止剤、抗悪性腫瘍剤、アルツハイマー治療薬などから選ばれた1種または2種以上の成分が挙げられる。これら「薬物」の「製剤」中の含量は、「薬物」の有効量であればよい。

【0012】

以下、上記した薬物の具体例を述べるが、不安定化の程度は個々の薬物と他の製剤成分の組み合わせによって変動するので、以下の具体例には、安定化の必要ないものも含まれる場合がありうる。

滋養強壮保健薬としては、例えばビタミンA、ビタミンD、ビタミンE（酢酸d-α-トコフェロールなど）、ビタミンB₁（ジベンゾイルチアミン、フルスルチアミン塩酸塩など）、ビタミンB₂（酪酸リボフラビンなど）、ビタミンB₆（塩酸ピリドキシンなど）、ビタミンC（アスコルビン酸、L-アスコルビン酸ナトリウムなど）、ビタミンB₁₂（酢酸ヒドロキソコバラミンなど）のビタミン；カルシウム、マグネシウム、鉄などのミネラル；タンパク、アミノ酸、オリゴ糖、生薬などが挙げられる。

解熱鎮痛消炎薬としては、例えばアスピリン、アセトアミノフェン、エテンザミド、イブプロフェン、塩酸ジフェンヒドラミン、d,l-マレイン酸クロルフェニラミン、リン酸ジヒドロコデイン、ノスカピン、塩酸メチルエフェドリン、塩酸フェニルプロパノールアミン、カフェイン、無水カフェイン、セラペプターゼ、塩化リゾチーム、トルフェナム酸、メフェナム酸、ジクロフェナクナトリウム、フルフェナム酸、サリチルアミド、アミノピリン、ケトプロフェン、インドメタシン、ブコロール、ペンタゾシンなどが挙げられる。

向精神病薬としては、例えばクロルプロマジン、レセルピンなどが挙げられる。

抗不安薬としては、例えばアルプラゾラム、クロルジアゼポキシド、ジアゼパムなどが挙げられる。

抗うつ薬としては、例えばイミプラミン、マプロチリン、アンフェタミンなどが挙げられる。

【0013】

催眠鎮静薬としては、例えばエスタゾラム、ニトラゼパム、ジアゼパム、ペルラピン、フェノバルビタールナトリウムなどが挙げられる。

鎮痙薬としては、例えば臭化水素酸スコバラミン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸パパペリンなどが挙げられる。

中枢神経作用薬としては、例えばシチコリン、ロチレニンなどが挙げられる。

脳代謝改善剤としては、例えばイデベノン、ピンボセチン、塩酸メクロフェニキセート、8-[1-オキソ-3-[1-(フェニルメチル)ピペリジン-4-イル]プロピル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピンまたはその塩などが挙げられる。

抗てんかん剤としては、例えばフェニトイン、カルバマゼピンなどが挙げられる。

交感神経興奮剤としては、例えば塩酸イソプロテレノールなどが挙げられる。

胃腸薬としては、例えばジアスターゼ、含糖ペプシン、ロートエキス、セルラーゼAP3、リパーゼAP、ケイヒ油などの健胃消化剤；塩酸ペルペリン、耐性乳酸菌、ビフィズス菌などの整腸剤などが挙げられる。

制酸剤としては、例えば炭酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、沈降炭酸カルシウム、酸化マグネシウムなどが挙げられる。

抗潰瘍剤としては、例えばベンツイミダゾール系化合物（例、ランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾール、パントプラゾール）、ファモチジン、シメチジン、塩酸ラニチジンなどが挙げられる。

【0014】

鎮咳去痰剤としては、例えば塩酸クロペラスチン、臭化水素酸デキストロメルトファン、テオフィリン、グアヤコールスルホン酸カリウム、グアイフェネシン、リン酸コデインなどが挙げられる。

10

20

30

40

50

鎮吐剤としては、例えば塩酸ジフェニドール、メトクロプラミドなどが挙げられる。

呼吸促進剤としては、例えば酒石酸レバロルファンなどが挙げられる。

気管支拡張剤としては、例えばテオフィリン、硫酸サルブタノールなどが挙げられる。

抗アレルギー薬としては、例えばアンレキサノクス、セラトロダストなどが挙げられる。

歯科口腔用薬としては、例えばオキシテトラサイクリン、トリアムシノロンアセトニド、塩酸クロルヘキシジン、リドカインなどが挙げられる。

抗ヒスタミン剤としては、例えば塩酸ジフェンヒドラミン、プロメタジン、塩酸イソチペンジル、d 1 - マレイン酸クロルフェニラミンなどが挙げられる。

強心剤としては、例えばカフェイン、ジゴキシンなどが挙げられる。

不整脈用剤としては、例えば塩酸プロカインアミド、塩酸プロプラノロール、ピンドロールなどが挙げられる。 10

利尿薬としては、例えばイソソルピド、フロセミドなどが挙げられる。

血圧降下剤としては、例えば塩酸デラプリル、カプトプリル、臭化ヘキサメトニウム、塩酸ヒドララジン、塩酸ラベタロール、塩酸マニジピン、カンデサルタン シレキセチル、メチルドーパ、ロサルタン、バルサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、テルミサルタン、ポミサルタン、リピサルタン、フォラサルタンなどが挙げられる。

【 0 0 1 5 】

血管収縮剤としては、例えば塩酸フェニレフリンなどが挙げられる。

冠血管拡張剤としては、例えば塩酸カルボクロメン、モルシドミン、塩酸ペラパミルなどが挙げられる。 20

末梢血管拡張薬としては、例えばシンナリジンなどが挙げられる。

高脂血症治療剤としては、例えばセリバスタンチンナトリウム、シンバスタチン、プラバスタチンなどが挙げられる。

利胆剤としては、例えばデヒドロコール酸、トレピプトンなどが挙げられる。

抗生物質としては、例えばセファレキシン、アモキシシリン、塩酸ピプメシリナム、塩酸セフォチアム、塩酸セフォゾプラン、塩酸セフメノキシム、セフスロジンナトリウムなどのセフェム系抗生物質；アンピシリン、シクラシン、スルベニシリンナトリウム、ナリジクス酸、エノキサシンなどの合成抗菌剤；カルモナムナトリウムなどのモノバクタム系抗生物質；ペネム系抗生物質およびカルパペネム系抗生物質などが挙げられる。 30

化学療法剤としては、例えば塩酸スルファメチゾール、チアゾスルホンなどが挙げられる。

糖尿病治療剤としては、例えばトルブタミド、ボグリボース、チアゾリジンジオン誘導体（例、塩酸ピオグリタゾン、トログリタゾン、5 - [[4 - [2 - (メチル - 2 - ピリジニルアミノ) エトキシ] フェニル] メチル] - 2 , 4 - チアゾリンジオン)、アカルボース、ミグリトール、エミグリテートなどが挙げられる。

骨粗しょう症治療剤としては、例えばイプリフラボンなどが挙げられる。

骨格筋弛緩薬としては、例えばメトカルパモールなどが挙げられる。

鎮うん剤としては、例えば塩酸メクリジン、シメンヒドリナートなどが挙げられる。

【 0 0 1 6 】

ホルモン剤としては、例えばリオチニンナトリウム、リン酸デキメタゾンナトリウム、ブレドニゾロン、オキセンドロン、酢酸リユープロレリンなどが挙げられる。

アルカロイド系麻薬としては、例えばアヘン、塩酸モルヒネ、トコン、塩酸オキシコドン、塩酸アヘンアルカロイド、塩酸コカインなどが挙げられる。

サルファ剤としては、例えばスルファミン、スルファメチゾールなどが挙げられる。

痛風治療薬としては、例えばアロプリノール、コルヒチンなどが挙げられる。

血液凝固阻止剤としては、例えばジクマロールが挙げられる。

抗悪性腫瘍剤としては、例えば5 - フルオロウラシル、ウラシル、マイトマイシンなどが挙げられる。

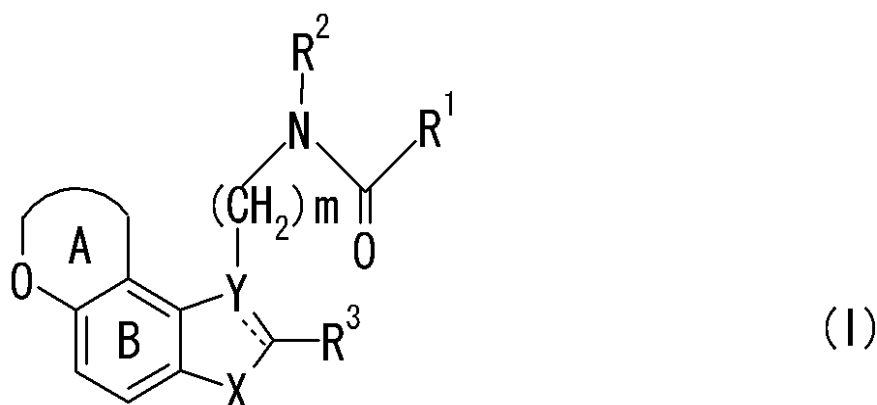
アルツハイマー病治療薬としては、例えばイデベノン、ピンボセチン、8 - [1 - オキシ 50

- 3 - [1 - (フェニルメチル) ピペリジン - 4 - イル] プロピル] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピンまたはその塩などが挙げられる。

【 0 0 1 7 】

「ポリエチレングリコール含有製剤で不安定な薬物」は、さらに好ましくは式

【 化 5 】



10

〔 式中、 R^1 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アミノ基または置換基を有していてもよい複素環基、

R^2 は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基、

20

R^3 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基、

X は CHR^4 、 NR^4 、O または S (R^4 は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。)、

Y は C、CH または N (但し、X が CH_2 を示す場合、Y は C または CH である)、

- - - は単結合または二重結合、

A 環は置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員の酸素原子を含む複素環、

B 環は置換基を有していてもよいベンゼン環、および

m は 1 ないし 4 の整数を示す。〕で表される化合物またはその塩 (以下、単に化合物 (I) と称する場合がある) である。

30

【 0 0 1 8 】

化合物 (I) において、 R^1 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アミノ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 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、脂肪族炭化水素基、単環式飽和炭化水素基および芳香族炭化水素基等が挙げられ、炭素数 1 ないし 16 個のものが好ましい。具体的には、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基およびアリール基等が用いられる。

「アルキル基」は、例えば低級アルキル基等が好ましく、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルおよびtert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等が汎用される。

40

「アルケニル基」は、例えば低級アルケニル基等が好ましく、例えばビニル、1-プロペニル、アリル、イソプロペニル、ブテニルおよびイソブテニル等の C_{2-6} アルケニル基等が汎用される。

「アルキニル基」は、例えば低級アルキニル基等が好ましく、例えばエチニル、プロパルギルおよび 1-プロピニル等の C_{2-6} アルキニル基等が汎用される。

「シクロアルキル基」は、例えば低級シクロアルキル基等が好ましく、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル等の C_{3-6} シクロアルキル基等が汎用される。

「アリール基」は、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニリルおよび 2-アンスリル等の C_{6-14} アリール基等が好ましく、例えばフェニル基等が汎用され

50

る。

【0019】

「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基（例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル等のハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基等）、低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等の C_{1-6} アルコキシ基等）、アミノ基、モノ-低級アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ等のモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基等）、ジ-低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジ- C_{1-6} アルキルアミノ基等）、カルボキシ基、低級アルキルカルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル等の C_{1-6} アルキル-カルボニル基等）、低級アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等の C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基等）、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノ-低級アルキルカルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等のモノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基等）、ジ-低級アルキルカルバモイル基（例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等のジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基等）、アリールカルバモイル基（例えば、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイル等の C_{6-10} アリール-カルバモイル基等）、アリール基（例えば、フェニル、ナフチル等の C_{6-10} アリール基等）、アリールオキシ基（例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等の C_{6-10} アリールオキシ基等）、ハロゲン化されていてもよい低級アルキルカルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ等のハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基等）、オキソ基等が用いられる。該「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」は、上記の置換基を、炭化水素基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合は各置換基は同一または異なってもよい。

【0020】

R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」の好ましいものは、例えばアルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル等の C_{1-6} アルキル基等）、アルケニル基（例えば、ビニル等の C_{2-6} アルケニル基等）、アルキニル基（例えば、エチニル等の C_{2-6} アルキニル基等）、シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の C_{3-6} シクロアルキル基等）およびアリール基（例えば、フェニル等の C_{6-14} アリール基等）等、特にアルキル基（例えば、メチル等の C_{1-6} アルキル基等）およびシクロアルキル基（例えば、シクロプロピル等の C_{3-6} シクロプロピル等）等が汎用される。該「アルキル基」、「アルケニル基」、「アルキニル基」、「シクロアルキル基」、「アリール基」は、例えば上記「炭化水素基」が有していてもよい置換基（好ましくは、フッ素等のハロゲン原子等）等を1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。

【0021】

R^1 で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」は、置換基として例えば上記「置換基を有していてもよい炭化水素基」等を1または2個有していてもよいアミノ基等が挙げられる。この「アミノ基」が有していてもよい置換基の好ましいものとしては、例えば置換基を有していてもよい低級アルキル基および置換基を有していてもよいアリール基等が1または2個用いられ、特に置換基を有していてもよい低級アルキル基等が1個用いら

10

20

30

40

50

れる。該「低級アルキル基」は、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチルおよび*tert*-ブチル等の C_{1-6} アルキル基等が用いられる。該「低級アルキル基」は、例えば上記「炭化水素基」が有していてもよい置換基等を1ないし3個有していてもよい。該「アリール基」は、例えばフェニル基等の C_{6-10} アリール基等が用いられる。該「アリール基」は、例えば上記「炭化水素基」が有していてもよい置換基（好ましくは、フッ素、塩素等のハロゲン原子、メトキシ、エトキシ等の C_{1-6} アルコキシ基等）を1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。該「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、例えば1ないし3個の低級アルコキシ基（例、メトキシ等の C_{1-4} アルコキシ基等）で置換されたフェニルアミノ基、または低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、*tert*-ブチル等の C_{1-4} アルキル基等）で置換されたモノアルキルアミノ基等が汎用される。

10

【0022】

R^1 で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1種または2種の1ないし4個（好ましくは1ないし3個）のヘテロ原子を含む5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の（単環式ないし3環式、好ましくは単環式または2環式）複素環基等が挙げられる。例えば2-または3-チエニル、2-または3-フリル、1-、2-または3-ピロリル、1-、2-または3-ピロリジニル、2-、4-または5-オキサゾリル、3-、4-または5-イソオキサゾリル、2-、4-または5-チアゾリル、3-、4-または5-イソチアゾリル、3-、4-または5-ピラゾリル、2-、3-または4-ピラゾリジニル、2-、4-または5-イミダゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1H-または2H-テトラゾリル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む5員環基、例えば2-、3-または4-ピリジル、N-オキシド-2-、3-または4-ピリジル、2-、4-または5-ピリミジニル、N-オキシド-2-、4-または5-ピリミジニル、チオモルホリニル、モルホリニル、ピペリジノ、2-、3-または4-ピペリジル、チオピラニル、1,4-オキサジニル、1,4-チアジニル、1,3-チアジニル、ピペラジニル、トリアジニル、3-または4-ピリダジニル、ピラジニル、N-オキシド-3-または4-ピリダジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む6員環基、例えばインドリル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、インドリジニル、キノリジニル、1,8-ナフチリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナントリジニル、クロマニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む2環性または3環性縮合環基（好ましくは、上記の5ないし6員環が炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし6員環基1ないし2個と縮合して形成される基）等が用いられる。中でも、炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含む5ないし7員（好ましくは5または6員）の複素環基が好ましい。

20

30

40

R^1 で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」の好ましいものとしては、例えば炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員複素環基等が用いられる。具体的には、例えば1-、2-または3-ピロリジニル、2-または4-イミダゾリニル、2-、3-または4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-、3-または4-ピペリジル、1-または2-ピペラジニル、モルホリニル、2-または3-チエニル、2-、3-または4-ピリジル、2-フリルまたは3-フリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル等が挙げられる。特に好ましくは、6員含窒素複素環基（例、ピリジル等）等が用いられる。

【0023】

50

該「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等）、シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の C_{3-6} シクロアルキル基等）、低級アルキニル基（例えば、エチニル、1-プロピニル、プロパルギル等の C_{2-6} アルキニル基等）、低級アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル等の C_{2-6} アルケニル基等）、アラルキル基（例えばベンジル、*p*-メチルベンジル、フェネチル等の C_{7-11} アラルキル基等）、アリール基（例えば、フェニル、ナフチル等の C_{6-10} アリール基等、好ましくはフェニル基等）、低級アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ等の C_{1-6} アルコキシ基等）、アリールオキシ基（例えば、フェノキシ等の C_{6-10} アリールオキシ基等）、低級アルカノイル基（例えば、ホルミル；アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル等の C_{1-6} アルキル-カルボニル基等）、アリールカルボニル（例えば、ベンゾイル基、ナフトイル基等の C_{6-10} アリール-カルボニル基等）、低級アルカノイルオキシ基（例えば、ホルミルオキシ；アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ等の C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基等）、アリールカルボニルオキシ基（例えば、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ等の C_{6-10} アリール-カルボニルオキシ基等）、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、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、*tert*-ブトキシカルボニル等の C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基等）、アラルキルオキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル等の C_{7-11} アラルキルオキシカルボニル基等）、カルバモイル基、モノ-、ジ-またはトリ-ハロゲノ-低級アルキル基（例えば、クロロメチル、ジクロロメチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル等のモノ-、ジ-またはトリ-ハロゲノ- C_{1-4} アルキル基等）、オキシ基、アミジノ基、イミノ基、アミノ基、モノ-低級アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ等のモノ- C_{1-4} アルキルアミノ基等）、ジ-低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、メチルエチルアミノ等のジ- C_{1-4} アルキルアミノ基等）、炭素原子と1個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし3個含んでもよい3ないし6員の環状アミノ基（例えば、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イミダゾリジニル、ピペリジル、モルホリニル、ジヒドロピリジル、ピリジル、*N*-メチルピペラジニル、*N*-エチルピペラジニル等の3ないし6員の環状アミノ基等）、アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等の C_{1-3} アルキレンジオキシ基等）、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、スルホ基、スルフィノ基、ホスホノ基、スルファモイル基、モノアルキルスルファモイル基（例えば、*N*-メチルスルファモイル、*N*-エチルスルファモイル、*N*-プロピルスルファモイル、*N*-イソプロピルスルファモイル、*N*-ブチルスルファモイル等のモノ- C_{1-6} アルキルスルファモイル基等）、ジアルキルスルファモイル基（例えば、*N,N*-ジメチルスルファモイル、*N,N*-ジエチルスルファモイル、*N,N*-ジプロピルスルファモイル、*N,N*-ジブチルスルファモイル等のジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル基等）、アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオ等の C_{1-6} アルキルチオ基等）、アリールチオ基（例えば、フェニルチオ、ナフチルチオ等の C_{6-10} アリールチオ基等）、低級アルキルスルフィニル基（例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル等の C_{1-6} アルキルスルフィニル基等）、アリールスルフィニル基（例えば、フェニルスルフィニル、ナフチ

10

20

30

40

50

ルスルフィニル等の C_{6-10} アリールスルフィニル基等)、低級アルキルスルホニル基 (例えば、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、ブチルスルホニル等の C_{1-6} アルキルスルホニル基等)、アリールスルホニル基 (例えば、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等の C_{6-10} アリールスルホニル基等) 等が用いられる。

該「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」は、上記の置換基を、複素環基の置換可能な位置に 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個有していてもよく、置換基数が 2 個以上の場合は各置換基は同一または異なっているもよい。

【0024】

R^1 で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の置換基の好ましいものとしては、例えばハロゲン原子 (例えば塩素、フッ素等)、 C_{1-6} アルキル基 (例えばメチル、エチル等)、 C_{1-6} アルコキシ基 (例えばメトキシ、エトキシ等)、アラルキルオキシカルボニル基 (例えばベンジルオキシカルボニル等の C_{7-12} アラルキルオキシ-カルボニル等) 等が用いられる。

【0025】

R^1 は、例えば (i) 置換基を有していてもよい低級アルキル基、(ii) 置換基を有していてもよい低級シクロアルキル基、(iii) 置換基を有していてもよい低級アルケニル基、(iv) 置換基を有していてもよいアリール基、(v) 置換基を有していてもよいモノまたはジ低級アルキルアミノ基、(vi) 置換基を有していてもよいアリールアミノ基または (vii) 置換基を有していてもよい 5 または 6 員含窒素複素環基等が好ましい。

【0026】

上記「低級アルキル基」は、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等が好ましい。「低級シクロアルキル基」は、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の C_{3-6} シクロアルキル基等が好ましい。「低級アルケニル基」は、例えばビニル、1-プロペニル、ブテニル等の C_{2-6} アルケニル基等が好ましい。「アリール基」は、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の C_{6-10} アリール基等が好ましい。「低級アルキルアミノ基」は、例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノ等のモノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基等が好ましい。「アリールアミノ基」は、例えばフェニルアミノ等の C_{6-10} アリールアミノ基等が好ましい。「5 または 6 員含窒素複素環基」は、例えば 2-、3-または 4-ピリジル等の 5 または 6 員含窒素複素環基等が好ましい。これらの基が有していてもよい置換基としては、例えば上記「炭化水素基」が有していてもよい置換基等が 1 ないし 5 個用いられる。

【0027】

R^1 のさらに好ましい例は、i) ハロゲンまたは C_{1-6} アルコキシ基でそれぞれ 1 ないし 4 個置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ii) C_{3-6} シクロアルキル基、iii) C_{2-6} アルケニル基、iv) C_{1-6} アルコキシ、ニトロ、ハロゲン C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノまたはハロゲン原子でそれぞれ 1 ないし 4 個置換されていてもよい C_{6-10} アリール基、v) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、vi) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{6-10} アリールアミノ基または vii) C_{7-11} アラルキルオキシカルボニル基で 1 ないし 2 個置換されていてもよい 6 員含窒素複素環基等である。特に、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-プロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6,6,6-トリフルオロヘキシル等)、 C_{3-6} シクロアルキル基 (例えば、シクロプロ

ピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)またはモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ等)等が汎用され、中でも、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基またはモノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、特にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、とりわけ C_{1-3} アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル等)が好ましい。

【0028】

化合物(I)における R^2 は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。

R^2 としては水素原子または置換基を有していてもよい低級(C_{1-6})アルキル基が好ましく用いられ、より好ましくは、水素原子または低級(C_{1-6})アルキル基、特に水素原子が汎用される。該「置換基を有していてもよい低級(C_{1-6})アルキル基」の「置換基」は例えば、上記「炭化水素基」が有していてもよい置換基を示す。

【0029】

化合物(I)における R^3 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。

R^3 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」の好ましいものとしては、例えばアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル等の C_{1-6} アルキル基等)、アルケニル基(例えば、ビニル等の C_{2-6} アルケニル基等)、アルキニル基(例えば、エチニル等の C_{2-6} アルキニル基等)、シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の C_{3-6} シクロアルキル基等)およびアリール基(例えば、フェニル等の C_{6-14} アリール基等)等、特にアルキル基(例えば、メチル等の C_{1-6} アルキル基等)およびアリール基(例えば、フェニル等の C_{6-14} アリール基等)等が汎用される。該「アルキル基」、「アルケニル基」、「アルキニル基」、「シクロアルキル基」、「アリール基」は、例えば上記「炭化水素基」が有していてもよい置換基(好ましくは、フッ素等のハロゲン原子等)等を1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。

【0030】

R^3 で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」の好ましいものとしては、例えば炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1ないし3個のヘテロ原子を含む5または6員複素環基等が用いられる。具体的には、例えば1-、2-または3-ピロリジニル、2-または4-イミダゾリニル、2-、3-または4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-、3-または4-ピペリジル、1-または2-ピペラジニル、モルホリニル、2-または3-チエニル、2-、3-または4-ピリジル、2-または3-フリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル等が挙げられる。特に好ましくは、6員含窒素複素環基(例、ピリジル等)等が用いられる。

【0031】

R^3 で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の置換基の好ましいものとしては、例えばハロゲン原子(例えば塩素、フッ素等)、 C_{1-6} アルキル基(例えばメチル、エチル等)、 C_{1-6} アルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ等)、アラルキルオキシカルボニル基(例えばベンジルオキシカルボニル等の C_{7-12} アラルキルオキシ-カルボニル等)、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基(例えばメチルアミノ、エチルアミノ等)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基(例えばジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)等々が用いられる。

【0032】

R^3 は、例えば(i)水素原子、(ii)置換基を有していてもよい低級アルキル基、(iii)置換基を有していてもよいアリール基、(iv)置換基を有していてもよい5または6員複素環基等が好ましく、さらに例えば(i)水素原子、(ii)低級アルキル基、(iii)置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、(iv)置換基を有して

いてもよい6員含窒素複素環基等が好ましい。該置換基としてはハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基等が挙げられる。さらに好ましくは、 R^3 は水素原子、フェニル基、2-、3-または4-ピリジル基である。特に好ましくは水素原子である。

【0033】

化合物(I)におけるXは CHR^4 、 NR^4 、OまたはS(R^4 は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)を示す。

R^4 としてはそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい低級(C_{1-6})アルキル基が好ましく、水素原子が汎用される。

Xは好ましくは、 CHR^4 (R^4 は上記と同意義を示す)、OまたはSである。あるいは、Xは CHR^4 または NR^4 (R^4 は上記と同意義を示す)が好ましい。 10

【0034】

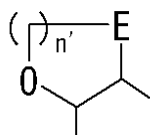
化合物(I)におけるYはC、CHまたはNを示す。好ましくはCまたはCHである。

【0035】

化合物(I)におけるA環は置換基を有していてもよい5ないし7員の酸素原子を含む複素環を示す。

該「5ないし7員の酸素原子を含む複素環」とは、炭素原子および酸素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1種または2種を1ないし3個(好ましくは1または2個)含んでいてもよい5ないし7員(好ましくは5または6員)の複素環等が挙げられる。該環としては、式 20

【化6】



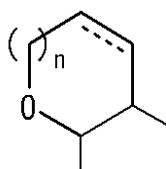
〔式中、Eは(i) CH_2CH_2 、(ii) $CH=CH$ 、(iii) CH_2O 、(iv) OCH_2 、(v) $CH_2S(O)q'$ (q' は0ないし2の整数)、(vi) $S(O)q'CH_2$ (q' は上記と同意義)、(vii) CH_2NH 、(viii) $NHCH_2$ 、(ix) $N=N$ 、(x) $CH=N$ 、(xi) $N=CH$ または(xii) $CONH$ を示し、 n' は0ないし2の整数を示す。〕で表わされる環が好ましい。 30

Eは(i) CH_2CH_2 、(ii) $CH=CH$ 、(iii) CH_2O 、(iv) OCH_2 、(v) CH_2NH 、(vi) $NHCH_2$ 、(vii) $N=N$ 、(viii) $CH=N$ または(ix) $N=CH$ が好ましく、特に(i) CH_2CH_2 または(ii) $CH=CH$ が好ましい。

具体的には、例えば2,3-ジヒドロフラン、フラン、1,3-ジオキサソール、オキサゾリン、イソオキサゾール、1,2,3-オキサジアソール、オキサゾール等の酸素原子を含む5員複素環、例えば2H-3,4-ジヒドロピラン、2H-ピラン、2,3-デヒドロ-1,4-ジオキサン、2,3-デヒドロモルホリン等の酸素原子を含む6員複素環等が好ましい。 40

さらに好ましくは、式

【化7】



〔式中、nは0ないし2の整数を示し、 は単結合または二重結合を示す。〕で表わされる環である。 50

具体的には、例えば、2, 3 - ジヒドロフラン、フラン、2 H - 3, 4 - ジヒドロピラン、2 H - ピランが汎用される。

【0036】

A 環の置換基としては、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、置換基を有していてもよい低級アルキル基、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低級アルキニル基、置換基を有していてもよい低級アルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基、低級アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec - ブトキシ、tert - ブトキシ等の C_{1-6} アルコキシ基等）、アリールオキシ基（例えば、フェノキシ等の C_{6-10} アリールオキシ基等）、低級アルカノイル基（例えば、ホルミル；アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル等の C_{1-6} アルキル - カルボニル基等）、アリールカルボニル基（例えば、ベンゾイル基、ナフトイル基等の C_{6-10} アリール - カルボニル基等）、低級アルカノイルオキシ基（例えば、ホルミルオキシ；アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ等の C_{1-6} アルキル - カルボニルオキシ基等）、アリールカルボニルオキシ基（例えば、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ等の C_{6-10} アリール - カルボニルオキシ基等）、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、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、tert - ブトキシカルボニル等の C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基等）、アラキルオキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル等の C_{7-11} アラキルオキシ - カルボニル基等）、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノ -、ジ - またはトリ - ハロゲノ - 低級アルキル基（例えば、クロロメチル、ジクロロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル等のモノ -、ジ - またはトリ - ハロゲノ - C_{1-4} アルキル基等）、オキシ基、アミジノ基、イミノ基、アミノ基、モノ - 低級アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ等のモノ - C_{1-4} アルキルアミノ基等）、ジ - 低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、メチルエチルアミノ等のジ - C_{1-4} アルキルアミノ基等）、炭素原子と1個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし3個含んでもよい3ないし6員の環状アミノ基（例えば、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イミダゾリジニル、ピペリジル、モルホリニル、ジヒドロピリジル、ピリジル、N - メチルピペラジニル、N - エチルピペラジニル等の3ないし6員の環状アミノ基等）、アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等の C_{1-3} アルキレンジオキシ基等）、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、スルホ基、スルフィノ基、ホスホノ基、スルファモイル基、モノアルキルスルファモイル基（例えば、N - メチルスルファモイル、N - エチルスルファモイル、N - プロピルスルファモイル、N - イソプロピルスルファモイル、N - ブチルスルファモイル等のモノ - C_{1-6} アルキルスルファモイル基等）、ジアルキルスルファモイル基（例えば、N, N - ジメチルスルファモイル、N, N - ジエチルスルファモイル、N, N - ジプロピルスルファモイル、N, N - ジブチルスルファモイル等のジ - C_{1-6} アルキルスルファモイル基等）、アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec - ブチルチオ、tert - ブチルチオ等の C_{1-6} アルキルチオ基等）、アリールチオ基（例えば、フェニルチオ、ナフチルチオ等の C_{6-10} アリールチオ基等）、低級アルキルスルフィニル基（例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル等の C_{1-6} アルキルスルフィニル基等）、アリールスルフィニル基（例えば、フェニルスルフィニル、ナフチルスルフィニル等の C_{6-10} アリールスルフィニル基等）、低級アルキルスルホニル基（例えば、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、ブチルスルホニル等の C_{1-6} アルキルスルホニル基等）、アリールスルホニル基（例えば、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等

10

20

30

40

50

の C_{6-10} アリールスルホニル基等)等が用いられる。

該「低級アルキル基」、「低級アルケニル基」、「低級アルキニル基」、「低級シクロアルキル基」、「アリール基」は、例えば、上記「炭化水素基」が有していてもよい置換基等を 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個有していてもよい。

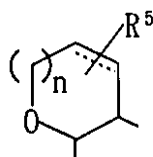
A 環の置換基として好ましくは、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、置換基を有していてもよいアミノ基、オキソ基等が挙げられる。該「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基」、「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基」、「置換基を有していてもよいアミノ基」の「置換基」は例えば、上記「炭化水素基」が有していてもよい置換基を示す。

10

該 A 環は、上記の置換基を、環の大きさに応じて、置換可能な位置に 1 ないし 4 個、好ましくは 1 ないし 2 個有していてもよく、置換基数が 2 個以上の場合は各置換基は同一または異なってもよい。

A 環としては、例えば、

【化 8】



20

〔 n は上記と同意義を示し、 R^5 は水素原子または上記「A 環の好ましい置換基」で表された置換基 1 または 2 個を示す。〕等が挙げられる。中でも、 R^5 が水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基であるもの、特に R^5 が水素原子であるもの（無置換 A 環）が汎用される。

化合物 (I) における B 環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。

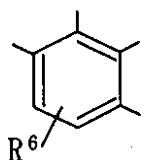
B 環の置換基としては、例えば上記「置換基を有していてもよいベンゼン環」の「置換基」が挙げられる。中でも、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい低級 (C_{1-6}) アルキル基が好ましく、特にハロゲン原子または低級 (C_{1-6}) アルキル基（好ましくはメチル）が汎用される。該「置換基を有していてもよい低級 (C_{1-6}) アルキル基」の「置換基」は例えば、上記「炭化水素基」が有していてもよい置換基を示す。

30

B 環は該置換基を置換可能な位置に 1 または 2 個、好ましくは 1 個有していてもよく、置換基数が 2 個の場合は各置換基は同一または異なってもよい。

B 環としては、例えば、

【化 9】



40

〔 R^6 は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級 (C_{1-6}) アルキル基または置換基を有していてもよい低級 (C_{1-6}) アルコキシ基を示す。〕等が好ましい。 R^6 は、例えば水素原子、ハロゲン原子または低級 (C_{1-6}) アルキル基（好ましくはメチル）が好ましい。さらに好ましくは水素原子である。

化合物 (I) における m は 1 ないし 4 の整数を示す。 m は 1 ないし 3 の整数が好ましい。

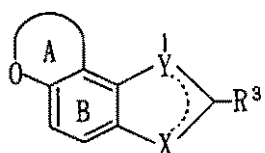
さらに、 m は 2 または 3 が好ましく、特に、 m は 2 のときが好ましい。

上記式中、 n は 0 ないし 2 の整数を示す。 n は 0 または 1 の整数が好ましい。

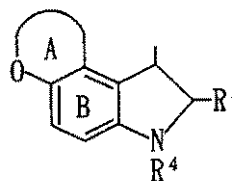
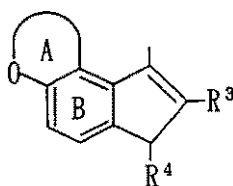
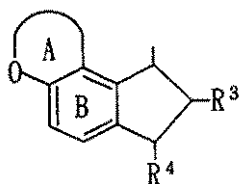
特に、 n は 0 のときが好ましい。

【化 10】

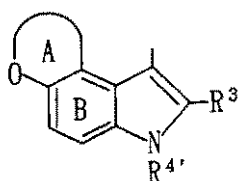
50



の例としては、



10

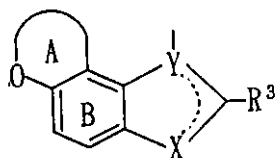


20

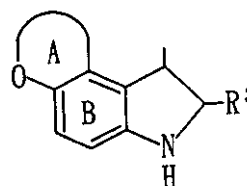
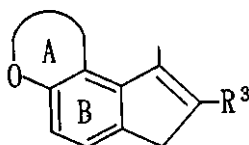
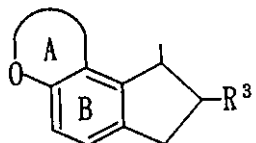
〔式中、 $R^{4'}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、その他の各記号は上記と同意義を示す。〕等が挙げられる。

$R^{4'}$ は好ましくは置換基を有していてもよい低級 (C_{1-3}) アルキルである。

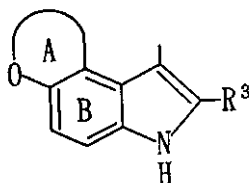
【化 1 1】



の好ましい例としては、



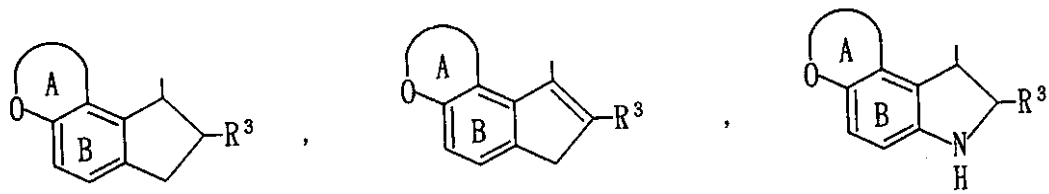
30



40

〔式中、各記号は上記と同意義を示す。〕等が示される。中でも、

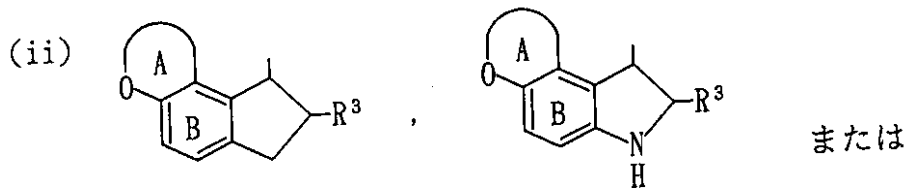
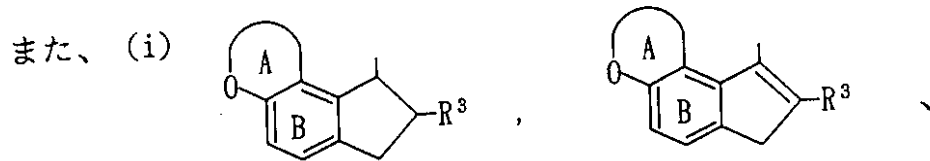
【化 1 2】



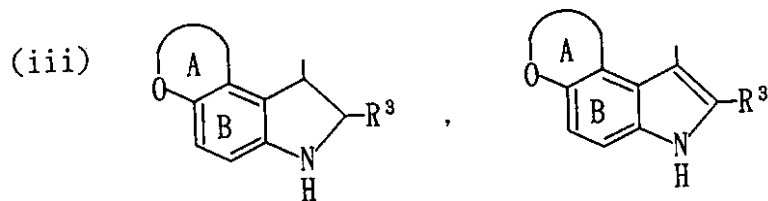
〔式中、各記号は上記と同意義を示す。〕等が好ましい。

【化 1 3】

10



20



30

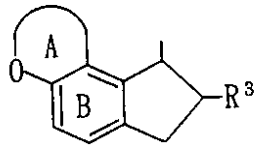
〔式中、各記号は上記と同意義を示す。〕等が好ましく用いられる。
このうち、

【化 1 4】



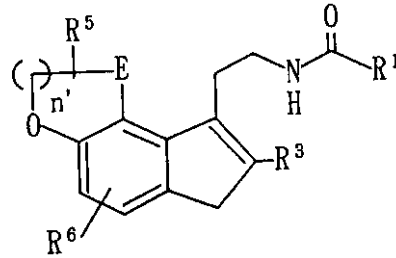
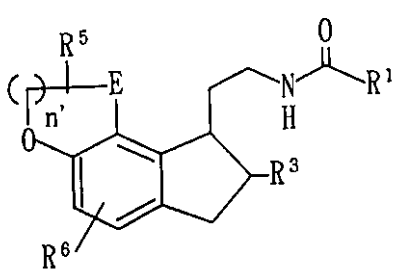
40

〔式中、各記号は上記と同意義を示す。〕等が好ましい。特に好ましくは
【化 1 5】

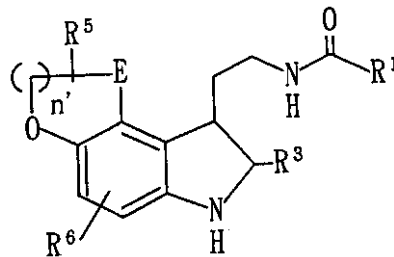
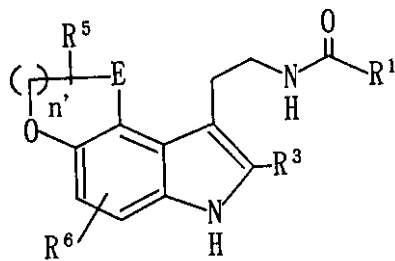


〔式中、各記号は上記と同意義を示す。〕である。
 化合物（Ⅰ）としては、例えば以下の構造式を有するもの等が特に汎用される。
 【化１６】

10

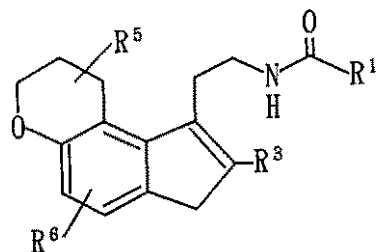
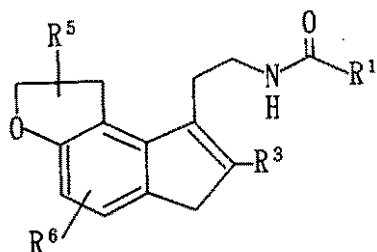
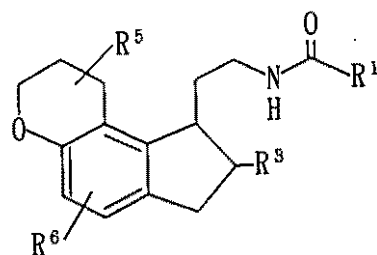
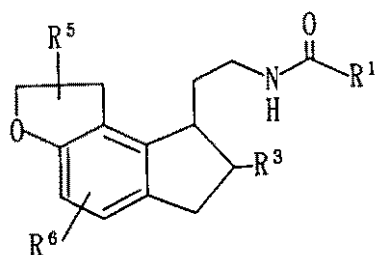


20

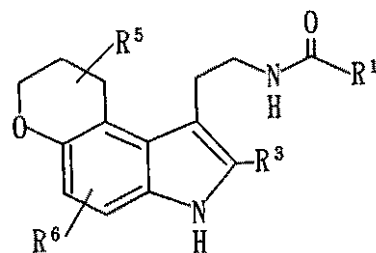
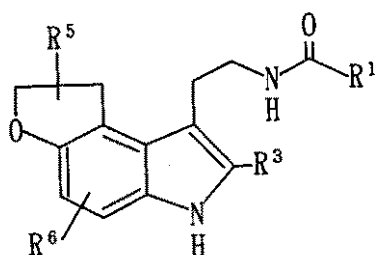


〔式中、各記号は上記と同意義を示す。〕
 化合物（Ⅰ）の好ましい例として、式
 【化１７】

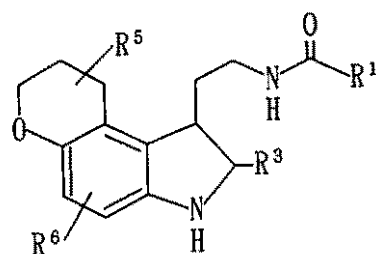
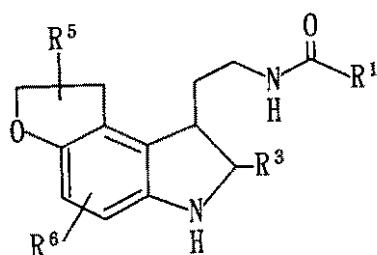
30



10



20



30

〔式中、各記号は上記と同意義を示す。〕で表される化合物等が挙げられる。

また、化合物（Ⅰ）の好ましい例としては、

R^1 が（i）置換基を有していてもよい低級アルキル基、（ii）置換基を有していてもよい低級シクロアルキル基、（iii）置換基を有していてもよい低級アルケニル基、（iv）置換基を有していてもよいアリール基、（v）置換基を有していてもよいモノまたはジ低級アルキルアミノ基、（vi）置換基を有していてもよいアリールアミノ基または（vii）置換基を有していてもよい5または6員含窒素複素環基、

40

R^2 が水素原子または置換基を有していてもよい低級（ C_{1-6} ）アルキル基、

R^3 が（i）水素原子、（ii）置換基を有していてもよい低級アルキル基または（iii）置換基を有していてもよいアリール基、

Xが CHR^4 または NR^4 （ R^4 は水素原子またはオキシ基で置換されていてもよい低級（ C_{1-6} ）アルキル基を示す）、

YはC、CHまたはN（但し、Xが CH_2 を示す場合、YはCまたはCHである）、

- - - は単結合または二重結合を示し、

A環が置換基を有していてもよい5ないし7員の酸素原子を含む複素環、

B環が置換基を有していてもよいベンゼン環、および

mが1または2である化合物等が挙げられる。

50

【 0 0 3 7 】

さらに好ましくは、

R^1 が、i) ハロゲンまたは C_{1-6} アルコキシ基でそれぞれ 1 ないし 4 個置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ii) C_{3-6} シクロアルキル基、iii) C_{2-6} アルケニル基、iv) C_{1-6} アルコキシ、ニトロ、ハロゲン C_{1-6} アルキル - カルボニルアミノまたはハロゲン原子でそれぞれ 1 ないし 4 個置換されていてもよい C_{6-10} アリール基、v) モノ - またはジ - C_{1-6} アルキルアミノ基、vi) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{6-10} アリールアミノ基または vii) C_{7-11} アラルキルオキシ - カルボニル基で 1 ないし 2 個置換されていてもよい 6 員含窒素複素環基、 R^2 が水素原子または低級 (C_{1-6}) アルキル基、

10

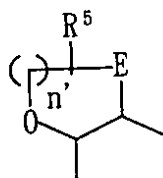
R^3 が、(i) 水素原子、(ii) 低級 (C_{1-6}) アルキル基または (iii) C_{6-14} アリール基、
X が $CH R^4$ または NR^4 (R^4 は水素原子またはオキシ基で置換されていてもよい低級 (C_{1-6}) アルキル基を示す)、

Y は C、CH または N (但し、X が CH_2 を示す場合、Y は C または CH である)、

- - - - は単結合または二重結合を示し、

A 環が

【化 1 8】

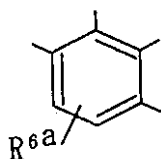


20

[各記号は上記と同意義を示す。]

B 環が

【化 1 9】



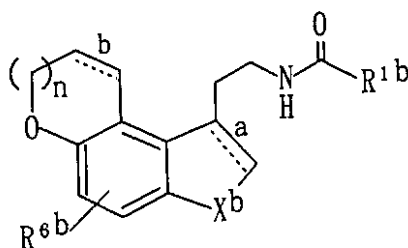
30

[R^6a は水素原子、ハロゲン原子または低級 (C_{1-6}) アルキル基を示す。]、および

m が 1 または 2 である化合物等が挙げられる。

このうち、式

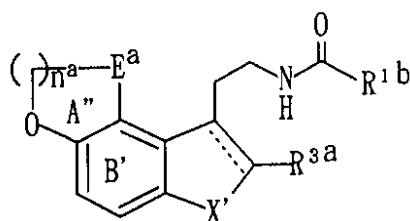
【化 2 0】



40

また、式

【化 2 1】



化合物 (I) としては、例えば、N - [2 - (1 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 H - インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - イル) エチル] アセトアミド、
 N - [2 - (1 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 H - インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - イル) エチル] ブチルアミド、
 N - [2 - (1 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 H - インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - イル) エチル] プロピオンアミド、
 N - [2 - (3 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピラノ [3 , 2 - e] インドール - 1 - イル) エチル] プロピオンアミド、
 N - [2 - (5 - フルオロ - 3 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロシクロペンタ [f] [1] ベンゾピラン - 9 - イル) エチル] プロピオンアミド、
 N - [2 - (3 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロピラノ [3 , 2 - e] インドール - 1 - イル) エチル] ブチルアミド、
 N - [2 - (1 , 2 , 3 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロピラノ [3 , 2 - e] インドール - 1 - イル) エチル] プロピオンアミド、
 N - [2 - (1 , 2 , 3 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロピラノ [3 , 2 - e] インドール - 1 - イル) エチル] ブチルアミド、
 N - [2 - (4 - フルオロ - 1 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 H - インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - イル) エチル] ブチルアミド、
 N - [2 - (4 - フルオロ - 1 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 H - インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - イル) エチル] プロピオンアミド、
 (S) - N - [2 - (1 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 H - インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - イル) エチル] プロピオンアミド、
 (R) - N - [2 - (1 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 H - インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - イル) エチル] プロピオンアミド、
 N - [2 - (1 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 H - インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - イル) エチル] ブチルアミド、
 N - [2 - (1 , 6 - ジヒドロ - 2 H - インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - イル) エチル] アセトアミド、
 N - [2 - (1 , 6 - ジヒドロ - 2 H - インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - イル) エチル] プロピオンアミド、
 N - [2 - (1 , 6 - ジヒドロ - 2 H - インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - イル) エチル] ブチルアミド、
 N - [2 - (7 , 8 - ジヒドロ - 6 H - インデノ [4 , 5 - d] - 1 , 3 - ジオキソール - 8 - イル) エチル] プロピオンアミド、
 N - [2 - (7 , 8 - ジヒドロ - 6 H - インデノ [4 , 5 - d] - 1 , 3 - ジオキソール - 8 - イル) エチル] ブチルアミド、
 N - [2 - (2 , 3 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 7 H - インデノ [4 , 5 - b] - 1 , 4 - ジオキシン - 9 - イル) エチル] プロピオンアミド、
 N - [2 - (2 , 3 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 7 H - インデノ [4 , 5 - b] - 1 , 4 - ジオキシン - 9 - イル) エチル] ブチルアミド、
 N - [2 - (1 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - e] インドール - 8 - イル) エチル] プロピオンアミド、

10

20

30

40

50

N - [2 - (1 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - e] インドール - 8 - イル) エチル] ブチルアミド、

N - [2 - (7 - フェニル - 1 , 6 - ジヒドロ - 2 H - インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - イル) エチル] プロピオンアミド、

N - [2 - (7 - フェニル - 1 , 6 - ジヒドロ - 2 H - インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - イル) エチル] ブチルアミド等が好ましいものとして挙げられる。

さらに好ましくは、N - [2 - (1 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 H - インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - イル) エチル] アセトアミド、

N - [2 - (1 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 H - インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - イル) エチル] プロピオンアミド、

10

N - [2 - (5 - フルオロ - 3 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロシクロペンタ [f] [1] ベンゾピラン - 9 - イル) エチル] プロピオンアミド、

N - [2 - (5 - フルオロ - 1 , 2 , 3 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロシクロペンタ [f] [1] ベンゾピラン - 9 - イル) エチル] プロピオンアミド、

(S) - N - [2 - (1 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 H - インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - イル) エチル] プロピオンアミド、

(R) - N - [2 - (1 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 H - インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - イル) エチル] プロピオンアミド、

N - [2 - (1 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 H - インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - イル) エチル] ブチルアミド、

20

N - [2 - (1 , 6 - ジヒドロ - 2 H - インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - イル) エチル] アセトアミド、

N - [2 - (1 , 6 - ジヒドロ - 2 H - インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - イル) エチル] プロピオンアミド、

N - [2 - (1 , 6 - ジヒドロ - 2 H - インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - イル) エチル] ブチルアミド、

N - [2 - (1 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - e] インドール - 8 - イル) エチル] プロピオンアミド、

N - [2 - (1 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - e] インドール - 8 - イル) エチル] ブチルアミド、

30

N - [2 - (7 - フェニル - 1 , 6 - ジヒドロ - 2 H - インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - イル) エチル] プロピオンアミド、

N - [2 - (7 - フェニル - 1 , 6 - ジヒドロ - 2 H - インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - イル) エチル] ブチルアミドである。

特に好ましくは、(S) - N - [2 - (1 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 H - インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - イル) エチル] プロピオンアミド、

N - [2 - (1 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - e] インドール - 8 - イル) エチル] プロピオンアミド、

N - [2 - (1 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 H - フロ [3 , 2 - e] インドール - 8 - イル) エチル] ブチルアミド、

40

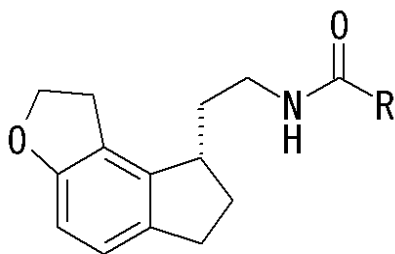
N - [2 - (7 - フェニル - 1 , 6 - ジヒドロ - 2 H - インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - イル) エチル] プロピオンアミド、

N - [2 - (7 - フェニル - 1 , 6 - ジヒドロ - 2 H - インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - イル) エチル] ブチルアミド、

N - [2 - (1 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 H - インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - イル) エチル] アセトアミドである。

化合物 (I) としては、式

【化 2 2】



〔式中、RはC₁ - 6 アルキル基（メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）を示す。〕で表される化合物がとりわけ好ましく、具体的には、(S)-N-[2-(1,6,7,8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオンアミド（以下、化合物Aという）または(S)-N-[2-(1,6,7,8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,4-b]フラン-8-イル)エチル]アセトアミド（以下、化合物Bという）が好ましい。

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

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

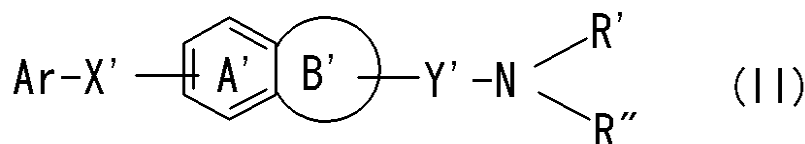
また、化合物(I)は、水和物であっても、非水和物であってもよい。

化合物(I)は、例えばWO97/32871（日本特許第2884153号）に記載の方法またはこれに準じた方法等により得ることができる。

【0038】

本発明における「ポリエチレングリコール含有製剤で不安定な薬物」として好適な他の例として、式

【化23】



〔式中、Arは置換基を有していてもよい芳香族基を示し、X'は-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO₂-および-COO-から選ばれる2価の基を1または2個含ん

10

20

30

40

50

でいてもよい2価の C_{1-6} 脂肪族炭化水素基を示し、 Y' は2価の C_{1-6} 脂肪族炭化水素基を示し、 R' および R'' は、各々、同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルを示し、 A' 環はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を、 B' 環はさらに置換基を有していてもよい4ないし8員環を示す。)で表される化合物またはその塩(以下、化合物(II)と称する場合がある)が挙げられる。

【0039】

化合物(II)における A_r は置換基を有していてもよい芳香族基を示す。

A_r で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「芳香族基」としては、例えば、単環式芳香族基、環集合芳香族基、縮合芳香族基などが用いられる。

該「単環式芳香族基」としては、例えば、ベンゼン環または5または6員芳香族複素環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基が用いられる。 10

該「5または6員芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上(例えば1~3個、好ましくは1~2個)を含む5または6員芳香族複素環などが用いられる。具体的には、チオフエン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン環などが用いられる。

上記の単環式芳香族基の具体例としては、フェニル、2-または3-チエニル、2-または3-フリル、1-, 2-または3-ピロリル、2-または4-イミダゾリル、3-または4-ピラゾリル、2-, 4-または5-チアゾリル、2-, 4-または5-オキサゾリル、2-, 3-または4-ピリジル、2-ピラジニル、2-, 4-または5-ピリミジニル、3-または4-ピリダジニルなどが用いられ、なかでもフェニルなどが好ましい。 20

該「環集合芳香族基」としては、例えば、2個以上(好ましくは2または3個)の芳香環が単結合で直結して、環を直結している結合の数が環系の数より1個少ない芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基などが用いられる。該「芳香環」としては、芳香族炭化水素、芳香族複素環などが用いられる。

該「芳香族炭化水素」としては、例えば、炭素数6ないし14個の単環式または縮合多環式(例えば、2または3環式)芳香族炭化水素(例、ベンゼン、ナフタレン、インデン、アントラセンなど)などが用いられる。

該「芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上(例えば1~4個、好ましくは1~2個)を含む5ないし14員、好ましくは5ないし10員の芳香族複素環などが用いられる。具体的には、チオフエン、ベンゾチオフエン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフエン、フラン、フェノキサチン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、-カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、フラザン、フェノキサジン、フタルイミド、2-, 3-または4-ピリドン、2-, 3または4-キノロンなどの芳香族複素環、またはこれらの環(好ましくは単環)が1ないし複数個(好ましくは1または2個)の芳香環(例、ベンゼン環等)と縮合して形成された環などが用いられる。 30

これらの芳香環が単結合で直結した芳香環集合体としては、例えば、ベンゼン環、ナフタレン環および5ないし10員(好ましくは5または6員)芳香族複素環から選ばれる2または3個(好ましくは2個)で形成される芳香環集合体などが用いられる。この芳香環集合体の好ましい例としては、ベンゼン、ナフタレン、ピリジン、ピリミジン、チオフエン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、キノリン、イソキノリン、インドール、ベンゾチオフエン、ベンズオキサゾール 40 50

、ベンゾチアゾールおよびベンゾフランから選ばれる2または3個の芳香環からなる芳香環集合体などが挙げられる。より具体例には、例えば、2 - , 3 - または4 - ビフェニリル、3 - (1 - ナフチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル、3 - (2 - ナフチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル、3 - (2 - ベンゾフラニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル、3 - フェニル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル、3 - (2 - ベンズオキサゾリル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル、3 - (3 - インドリル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル、3 - (2 - インドリル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル、4 - フェニルチアゾール - 2 - イル、4 - (2 - ベンゾフラニル) チアゾール - 2 - イル、4 - フェニル - 1, 3 - オキサゾール - 5 - イル、5 - フェニルイソチアゾール - 4 - イル、5 - フェニルオキサゾール - 2 - イル、4 - (2 - チエニル) フェニル、4 - (3 - チエニル) フェニル、3 - (3 - ピリジル) フェニル、4 - (3 - ピリジル) フェニル、6 - フェニル - 3 - ピリジル、5 - フェニル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル、4 - (2 - ナフチル) フェニル、4 - (2 - ベンゾフラニル) フェニル、4, 4' - テルフェニルなどが用いられ、特にビフェニリル(2 - , 3 - または4 - ビフェニリル)が好ましい。

【0040】

該「縮合芳香族基」としては、縮合多環式(好ましくは2ないし4環式、好ましくは2または3環式)芳香環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基などが用いられる。該「縮合多環式芳香環」としては、縮合多環式芳香族炭化水素、縮合多環式芳香族複素環などが用いられる。

該「縮合多環式芳香族炭化水素」としては、例えば、炭素数9ないし14個の縮合多環式(2または3環式)芳香族炭化水素(例、ナフタレン、インデン、アントラセンなど)などが用いられる。

該「縮合多環式芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上(例えば1~4個)を含む9ないし14員、好ましくは9または10員の縮合多環式芳香族複素環などが用いられる。具体的には、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2, 3 - b]チオフェン、イソキノリン、キノリン、インドール、キノキサリン、フェナントリジン、フェノチアジン、フェノキサジン、フタルイミドなどの芳香族複素環などが用いられる。

上記した縮合芳香族基の具体例としては、例えば、1 - ナフチル、2 - ナフチル、2 - キノリル、3 - キノリル、4 - キノリル、2 - ベンゾフラニル、2 - ベンゾチアゾリル、2 - ベンズイミダゾリル、1 - インドリル、2 - インドリル、3 - インドリルなどが挙げられ、なかでも1 - ナフチル、2 - ナフチルなどが好ましい。

【0041】

Arで示される芳香族基の置換基としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁ - 3 アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC₁ - 6 アルキル、C₆ - 10 アリールオキシ - C₁ - 6 アルキル(例、フェノキシメチルなど)、C₁ - 6 アルキル - C₆ - 10 アリール - C₂ - 6 アルケニル(例、メチルフェニルエテニルなど)、ハロゲン化されていてもよいC₃ - 6 シクロアルキル、置換基を有していてもよいC₇ - 16 アラルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁ - 6 アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁ - 6 アルキルチオ、ヒドロキシ、置換基を有していてもよいC₆ - 10 アリールオキシ、C₆ - 10 アリール - C₇ - 16 アラルキルオキシ(例、フェニルベンジルオキシなど)、アミノ、モノ - C₁ - 6 アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ - C₁ - 6 アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシなどが用いられる。該「芳香族基」は、例えば上記置換基を、芳香族基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよ

10

20

30

40

50

く、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっているもよい。

これらArで示される芳香族基の置換基のうち、「置換基を有しているもよいC₇₋₁₆アラルキル」の「C₇₋₁₆アラルキル」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチルなどが用いられる。

【0042】

「置換基を有しているもよいC₆₋₁₀アリアルオキシ」の「C₆₋₁₀アリアルオキシ」としては、例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシなどが用いられる。これら「置換基を有しているもよいC₇₋₁₆アラルキル」および「置換基を有しているもよいC₆₋₁₀アリアルオキシ」の「置換基」としては、それぞれ、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C₁₋₃アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されているもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されているもよいC₃₋₆シクロアルキル、ハロゲン化されているもよいC₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化されているもよいC₁₋₆アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど）、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど）、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されているもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど）、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど）、ハロゲン化されているもよいC₁₋₆アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されているもよいC₁₋₆アルキル-カルボキサミド、C₁₋₆アルコキシ-カルボキサミド（例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど）、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど）、C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ（例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど）、C₁₋₆アルコキシ-カルボニルオキシ（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど）、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど）、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ（例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど）などが1ないし5個用いられる。

【0043】

Arで示される芳香族基の置換基のうち、「置換基を有しているもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「5ないし7員飽和環状アミノ」としては、例えば、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジン-1-イル、ピペリジノ、ピロリジン-1-イル、ヘキサメチレン-1-イルなどが用いられる。これら「置換基を有しているもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「置換基」としては、例えば、ハロゲン化されているもよいC₁₋₆アルキル、置換基を有しているもよいC₆₋₁₄アリアル、置換基を有しているもよいC₇₋₁₉アラルキル、置換基を有しているもよい5ないし10員芳香族複素環基、置換基を有しているもよいC₆₋₁₀アリアル-カルボニル、ハロゲン化されているもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル、ハロゲン化されているもよいC₁₋₆アルキルスルホニルなどが1ないし3個用いられる。

ここで、「置換基を有しているもよいC₆₋₁₄アリアル」の「C₆₋₁₄アリアル」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アンズリルなどが用いられる。好ましくはフェニルなどである。「置換基を有しているもよいC₇₋₁₉アラルキル」の「C₇₋₁₉アラルキル」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェ

10

20

30

40

50

ニルペンチルなどが用いられ、好ましくはベンジルなどである。「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」の「5ないし10員芳香族複素環基」としては、例えば、2-, 3-または4-ピリジル、1-, 2-または3-インドリル、2-または3-チエニルなどが用いられ、好ましくは、2-, 3-または4-ピリジルなどである。「置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール-カルボニル」の「 C_{6-10} アリール-カルボニル」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなどである。これら「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」、「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」および「置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール-カルボニル」がそれぞれ有していてもよい「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 C_{1-3} アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど）、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど）、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど）、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド（例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど）、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど）、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ（例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど）、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど）、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ（例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど）などが1ないし5個用いられる。

【0044】

Arで示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としての「アシル」、「アシルアミノ」および「アシルオキシ」における「アシル」としては、例えば、式： $-CO-R^a$ 、 $-CO-OR^a$ 、 $-CO-NR^aR^a$ 、 $-CS-NHR^a$ 、 $-SO_2-R^a$ または $-SO-R^a$

〔式中、 R^a は(i)水素原子、

(ii)置換基を有していてもよい炭化水素基、具体的には、置換基として、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、置換基を有していてもよい5ないし7員環状アミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-10} アリール-カルボニル、 C_{6-10} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-10} アリール-カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-10} アリールスルホニル、ホルミルアミ

10

20

30

40

50

ノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{6-10} アリール-カルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{6-10} アリール-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、 C_{6-10} アリール-カルバモイルオキシ、ニコチノイルオキシおよび C_{6-10} アリールオキシから選ばれる置換基1ないし5個を有していてもよい炭化水素基、または

(iii) 置換基を有していてもよい複素環基、具体的には、置換基として、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、置換基を有していてもよい5ないし7員環状アミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-10} アリール-カルボニル、 C_{6-10} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラキルオキシ-カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-10} アリール-カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-10} アリールスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{6-10} アリール-カルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{6-10} アリール-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、 C_{6-10} アリール-カルバモイルオキシ、ニコチノイルオキシおよび C_{6-10} アリールオキシから選ばれる置換基1ないし5個を有していてもよい複素環基を示し、

$R^{a,a}$ は (i) 置換基を有していてもよい炭化水素基、具体的には、置換基として、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、置換基を有していてもよい5ないし7員環状アミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-10} アリール-カルボニル、 C_{6-10} アリールオキシ-カルボニル、 C_{7-16} アラキルオキシ-カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、 C_{6-10} アリール-カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-10} アリールスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{6-10} アリール-カルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、 C_{6-10} アリール-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、 C_{6-10} アリール-カルバモイルオキシ、ニコチノイルオキシおよび C_{6-10} アリールオキシから選ばれる置換基1ないし5個を有していてもよいから選ばれる置換基1ないし5個を有していてもよい炭化水素基、または

(ii) 置換基を有していてもよい複素環基、具体的には、置換基として、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、置換基を有していてもよい5ないし7員環状アミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロ

10

20

30

40

50

ゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル - カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル、 C_{6-10} アリール - カルボニル、 C_{6-10} アリールオキシ - カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ - カルボニル、モノ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル、ジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル、 C_{6-10} アリール - カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-10} アリールスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル - カルボキサミド、 C_{6-10} アリール - カルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシ - カルボキサミド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキル - カルボニルオキシ、 C_{6-10} アリール - カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニルオキシ、モノ - C_{1-6} アルキル - カルバモイルオキシ、ジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイルオキシ、 C_{6-10} アリール - カルバモイルオキシ、ニコチノイルオキシおよび C_{6-10} アリールオキシから選ばれる置換基 1 ないし 5 個を有していてもよいから選ばれる置換基 1 ないし 5 個を有していてもよい複素環基を示し、

R^b は水素原子または C_{1-6} アルキルを示すか、あるいは R^a と R^b は隣接する窒素原子と共に含窒素複素環を形成していてもよい。〕で表されるアシルなどが用いられる。

【0045】

R^a および $R^{a,a}$ の置換基としての「置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員飽和環状アミノ」としては、上記と同様のものが用いられる。

R^a および $R^{a,a}$ で示される炭化水素基としては、炭化水素化合物から水素原子を 1 個取り除いた基が用いられ、例えば、鎖状または環状炭化水素基（例、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキルなど）などが用いられる。このうち、以下のような炭素数 1 ないし 19 個の鎖状または環状炭化水素基などが好ましい。

a) C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、ペンチル、ヘキシルなど）、

b) C_{2-6} アルケニル（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2 - ブテニルなど）、

c) C_{2-6} アルキニル（例えば、エチニル、プロパルギル、2 - ブチニルなど）、

d) C_{3-6} シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど）、該 C_{3-6} シクロアルキルは、1 個のベンゼン環と縮合していてもよい、

e) C_{6-14} アリール（例えば、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、2 - インデニル、2 - アンスリルなど）、好ましくはフェニル、

f) C_{7-19} アラルキル（例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1 - ナフチルメチル、2 - ナフチルメチル、2, 2 - ジフェニルエチル、3 - フェニルプロピル、4 - フェニルブチル、5 - フェニルペンチルなど）、好ましくはベンジル。

【0046】

R^a および $R^{a,a}$ で示される複素環基としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 または 2 種、1 ないし 4 個（好ましくは 1 ないし 3 個）のヘテロ原子を含む 5 ないし 14 員（単環、2 環または 3 環式）複素環、好ましくは (i) 5 ないし 14 員（好ましくは 5 ないし 10 員）芳香族複素環、(ii) 5 ないし 10 員非芳香族複素環または (iii) 7 ないし 10 員複素架橋環から任意の 1 個の水素原子を除いてできる 1 価基などが用いられる。

上記「5 ないし 14 員（好ましくは 5 ないし 10 員）の芳香族複素環」としては、例えば、チオフェン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2, 3 - b]チオフェン、フラン、フェノキサチン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、1, 2, 4 - オキサジアゾール、1, 3, 4 - オキサジアゾール、1, 2, 4 - チアジアゾール、1, 3, 4 - チアジアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H - インダゾール、プリン、4H - キノリジン、イソキノリン

10

20

30

40

50

、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 β -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジン、フタルイミドなどの芳香族複素環、またはこれらの環（好ましくは単環）が1ないし複数個（好ましくは1または2個）の芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成された環などが用いられる。

上記「5ないし10員非芳香族複素環」としては、例えば、ピロリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリンなどが用いられる。

上記「7ないし10員複素架橋環」としては、例えば、キヌクリジン、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンなどが用いられる。 10

【0047】

該「複素環基」として好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の（単環式または2環式）複素環基である。具体的には、例えば、2-または3-チエニル、2-、3-または4-ピリジル、2-または3-フリル、2-、3-、4-、5-または8-キノリル、4-イソキノリル、ピラジニル、2-または4-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-インドリル、2-イソインドリニルなどの芳香族複素環基、例えば1-、2-または3-ピロリジニル、2-または4-イミダゾリニル、2-、3-または4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-、3-または4-ピペリジル、1-または2-ピペラジニル、モルホリノなどの非芳香族複素環基などである。なかでも、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし6員の複素環基等が好ましく、具体的には、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-フリル、3-フリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-、2-または3-ピロリジニル、2-または4-イミダゾリニル、2-、3-または4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-、3-または4-ピペリジル、1-または2-ピペラジニル、モルホリノなどが用いられる。 20

【0048】

R^b で示される「 C_{1-6} アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが用いられる。 30

R^a と R^b が隣接する窒素原子と共に形成する「含窒素複素環」としては、例えば、炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし7員含窒素複素環などが用いられ、例えば、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ピロリジンなどが挙げられる。

【0049】

Ar で示される「芳香族基」の「置換基」としての「アシル」の好ましい例としては、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール-カルボニル、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールオキシ-カルボニル、置換基を有していてもよい C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、置換基を有していてもよい5~6員複素環カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど）、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール-カルバモイル、置換基を有していてもよい5~6員複素環カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、置換基を有していてもよいC 40 50

C_{6-10} アリールスルホニルなどである。

これらのうち、「置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール - カルボニル」の「 C_{6-10} アリール - カルボニル」としては、例えば、ベンゾイル、1 - ナフトイル、2 - ナフトイルなどが用いられる。「置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールオキシ - カルボニル」の「 C_{6-10} アリールオキシ - カルボニル」としては、例えば、フェノキシカルボニルなどが用いられる。「置換基を有していてもよい C_{7-16} アラルキルオキシ - カルボニル」の「 C_{7-16} アラルキルオキシ - カルボニル」としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルなどが用いられる。「置換基を有していてもよい5～6員複素環カルボニル」の「5～6員複素環カルボニル」としては、例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、2 - テノイル、3 - テノイル、2 - フロイル、3 - フロイル、モルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、1 - ピロリジニルカルボニルなどが用いられる。「置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール - カルバモイル」の「 C_{6-10} アリール - カルバモイル」としては、例えば、フェニルカルバモイル、1 - ナフチルカルバモイル、2 - ナフチルカルバモイルなどが用いられる。「置換基を有していてもよい5～6員複素環カルバモイル」の「5～6員複素環カルバモイル」としては、例えば、2 - ピリジルカルバモイル、3 - ピリジルカルバモイル、4 - ピリジルカルバモイル、2 - チエニルカルバモイル、3 - チエニルカルバモイルなどが用いられる。「置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニル」の「 C_{6-10} アリールスルホニル」としては、例えば、ベンゼンスルホニル、1 - ナフトレンスルホニル、2 - ナフトレンスルホニルなどが用いられる。

【0050】

これら「置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール - カルボニル」、「置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールオキシ - カルボニル」、「置換基を有していてもよい C_{7-16} アラルキルオキシ - カルボニル」、「置換基を有していてもよい5～6員複素環カルボニル」、「置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール - カルバモイル」、「置換基を有していてもよい5～6員複素環カルバモイル」および「置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニル」の「置換基」としては、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ - C_{1-6} アルキルアミノ、ジ - C_{1-6} アルキルアミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル - カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル、モノ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル、ジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル - カルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシ - カルボキサミド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキル - カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニルオキシ、モノ - C_{1-6} アルキル - カルバモイルオキシおよびジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイルオキシから選ばれる置換基 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個が用いられる。

【0051】

上記の Ar で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としての「アシルアミノ」としては、例えば、Ar で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」において詳述した「アシル」で 1 ないし 2 個置換されたアミノなどが用いられ、好ましくは、

式： $-NR^c - COR^d$ 、 $-NR^c - COOR^{da}$ 、 $-NR^c - SO_2RR^{da}$ または $-NR^c - CONR^{da}R^{db}$

〔式中、 R^c は水素原子または C_{1-6} アルキル、 R^d は上記 R^a と同意義、 R^{da} は上記 R^a と同意義、 R^{db} は R^b と同意義を示す〕で表されるアシルアミノなどが用いられる。

R^c および R^{db} で示される「 C_{1-6} アルキル」は、 R^b で示される「 C_{1-6} アルキル」と同様のものが用いられる。

10

20

30

40

50

A_rで示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としての「アシルアミノ」として、好ましくは、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよいC₁ - 6 アルキル - カルボキサミド、置換基を有していてもよいC₆ - 10 アリール - カルボキサミド（例、フェニルカルボキサミド、ナフチルカルボキサミドなど）、C₁ - 6 アルコキシ - カルボキサミド（例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど）、C₁ - 6 アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど）などが用いられる。

上記のA_rで示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としての「アシルオキシ」としては、例えば、上記した「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」において詳述した「アシル」1個で置換されたオキシなどが用いられ、好ましくは、式： $-O-COR^e$ 、 $-O-COOR^e$ または $-O-CONHR^e$

10

〔式中、R^eは上記R^aと同意義を示す〕で表されるアシルオキシなどが用いられる。

A_rで示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としての「アシルオキシ」として、好ましくは、C₁ - 6 アルキル - カルボニルオキシ（例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど）、置換基を有していてもよいC₆ - 10 アリール - カルボニルオキシ（例、ベンゾイルオキシ、1 - ナフトイルオキシ、2 - ナフトイルオキシなど）、C₁ - 6 アルコキシ - カルボニルオキシ（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど）、モノ - C₁ - 6 アルキル - カルバモイルオキシ（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど）、ジ - C₁ - 6 アルキル - カルバモイルオキシ（例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど）、置換基を有していてもよいC₆ - 10 アリール - カルバモイルオキシ（例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなど）、ニコチノイルオキシなどが用いられる。これら「置換基を有していてもよいC₆ - 10 アリール - カルボキサミド」、「置換基を有していてもよいC₆ - 10 アリール - カルボニルオキシ」、および「置換基を有していてもよいC₆ - 10 アリール - カルバモイルオキシ」の「置換基」およびその「好ましい例」としては、上記した「置換基を有していてもよいC₆ - 10 アリール - カルボニル」の「置換基」と同様のものが用いられる。

20

上記した中でも、A_rとしては、置換基を有していてもよい環集合芳香族基（特に、2 - , 3 - または 4 - ビフェニルなどのビフェニルなど）が好ましい。

30

【0052】

化合物（II）におけるX'は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ および $-COO-$ から選ばれる2価の基を1または2個含んでもよい2価のC₁ - 6 脂肪族炭化水素基を、Y'は2価のC₁ - 6 脂肪族炭化水素基を示す。

該C₁ - 6 脂肪族炭化水素基としては、C₁ - 6 アルキレン、C₂ - 6 アルケニレン、C₂ - 6 アルキニレンなどが用いられる。

該C₁ - 6 アルキレンとしては、例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ などの直鎖状C₁ - 6 アルキレンのほか、1ないし3個のC₁ - 3 アルキルを有していてもよいC₁ - 3 アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ など）などが用いられる。

40

該C₂ - 6 アルケニレンとしては、例えば、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ などの直鎖状C₂ - 6 アルケニレンのほか、1ないし3個のC₁ - 3 アルキルを有していてもよいC₂ - 3 アルケニレン（例えば、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ など）などが用いられる。

該C₂ - 6 アルキニレンとしては、例えば、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-C\equiv C-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-C\equiv C-CH_2-$ などの直鎖状C₂ - 6 アルキニレンのほか、1ないし3個のC₁ - 3 アルキルを有していてもよいC₂ - 3 アルキニレン（例えば、 $-C$

50

C -、-CH₂-C C -、-C C -CH₂-、-C C -CH₂CH₂-、-CH₂CH₂-C C - など) が用いられる。

該C₁-₆ 脂肪族炭化水素基としては、特に、C₁-₃ アルキレン、C₂-₃ アルケニレン、C₂-₆ アルキニレンなどのC₁-₃ 脂肪族炭化水素基などが好ましい。

特に、X' が -O- を1個含むC₁-₃ アルキレン、Y' がC₁-₃ のアルキレンが好ましい。

【0053】

化合物(II)におけるR'およびR''は、各々、同一または異なって、置換基を置換基を有していてもよいC₁-₆ アルキルを示す。

R'およびR''における「置換基を有していてもよいC₁-₆ アルキル」の「C₁-₆ アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが用いられ、なかでもメチル、エチル、プロピルなどが好ましい。

R'またはR''で示される「置換基を有していてもよいC₁-₆ アルキル」の「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁-₃ アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC₁-₆ アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₃-₆ シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁-₆ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁-₆ アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-C₁-₆ アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ-C₁-₆ アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC₁-₆ アルキル-カルボニル、C₁-₆ アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、モノ-C₁-₆ アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ-C₁-₆ アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよいC₁-₆ アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよいC₁-₆ アルキル-カルボキサミド、C₁-₆ アルコキシ-カルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、C₁-₆ アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、C₁-₆ アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、C₁-₆ アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ-C₁-₆ アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ-C₁-₆ アルキル-カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、置換基を有していてもよい芳香族基などが1ないし5個、好ましくは1ないし3個用いられる。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

【0054】

化合物(II)におけるA'環は、さらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。すなわち、A'環は置換可能な位置で、式 Ar-X' で表される基の他に置換基をさらに有していてもよい。このような置換基としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ハロゲン化されていてもよいC₁-₆ アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁-₆ アルコキシ、ヒドロキシ、アミノなどが用いられる。該「ハロゲン化されていてもよいC₁-₆ アルキル」および「ハロゲン化されていてもよいC₁-₆ アルコキシ」は、上記Arにおいて詳述した「ハロゲン化されていてもよいC₁-₆ アルキル」および「ハロゲン化されていてもよいC₁-₆ アルコキシ」と同様のものがそれぞれ用いられる。A環の置換基としては、特に、ハロゲン原子(例、塩素など)、

10

20

30

40

50

C₁ - 6 アルコキシ（例、メトキシなど）などが好ましい。これらの置換基は、A' 環の置換可能な位置に 1 ないし 3 個置換されていてもよく、置換基数が 2 個以上の場合には各置換基は同一または異なっているがよい。A' 環は、式 Ar - X' - で表わされる基で表わされる基のみで置換されている場合が特に好ましい。

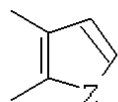
【0055】

化合物（I I）における B' 環はさらに置換基を有していてもよい 4 ないし 8 員環を示す。

B' 環で示される 4 ないし 8 員環としては、A' 環と縮合している部分以外に二重結合を 1 個含んでいてもよく、炭素原子以外に酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 4 ないし 8 員同素または複素環が挙げられ

10

【化 2 4】

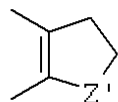


〔式中、- - - は単結合または二重結合、Z' は（i）結合手、（i i）C₁ - 4 アルキレンまたは（i i i）C₂ - 4 アルケニレンを示す〕で表される環が挙げられる。Z' は、好ましくは、C₁ - 3 アルキレン、さらに好ましくは、エチレンである。

20

該「4 ないし 8 員環」として好ましくは、式

【化 2 5】



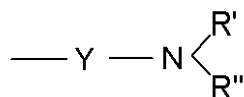
〔式中、Z' は上記と同意義を示す〕で表される環である。好ましくは、A' 環と縮合している部分以外には二重結合を含まず、炭素原子以外に、1 個の酸素原子またはイミノを含んでいてもよい 6 員同素または複素環である。

B' 環で示される「置換基を有していてもよい 4 ないし 8 員環」の「置換基」としては、例えば、オキシ、C₁ - 6 アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど）、ヒドロキシなどが挙げられる。該置換基は置換可能な位置に 1 ないし 3 個置換されていてもよく、置換基数が 2 個以上の場合には各置換基は同一または異なっているがよい。

30

B' 環は、好ましくは、式

【化 2 6】



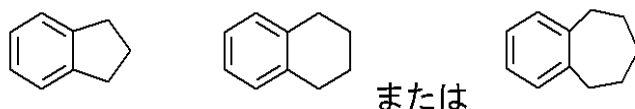
40

で表わされる基以外に置換基を有しない 6 員同素または複素環である。

【0056】

A' 環と B' 環とで形成される縮合環としては、好ましくは、式

【化 2 7】



または

で表される環である。特にテトラリンが好ましい。

化合物（I）としては特に、6 - （4 - ビフェニル）メトキシ - 2 - [2 - （N, N -

50

ジメチルアミノ)エチル]テトラリン、6-(4-ビフェニル)メトキシ-2-(N,N-ジプロピルアミノ)メチルテトラリン、その塩およびその光学活性体など、とりわけ、(R)-(+) - 6-(4-ビフェニル)メトキシ-2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]テトラリン((R)-6-[(1,1'-ビフェニル)-4-イルメトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロ-N,N-ジメチル-2-ナフタレンエタナミンとも称する)塩酸塩1水和物(化合物C)が好適である。

【0057】

化合物(II)の塩としては、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などが用いられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩などが用いられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、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などとの塩が用いられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が用いられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、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などとの塩が用いられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が用いられる。

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。例えば、化合物(II)内に酸性官能基を有する場合には、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩など)などの無機塩、アンモニウム塩などが用いられ、また、化合物(II)内に塩基性官能基を有する場合には、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩などの無機塩または、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩などの有機塩が用いられる。

さらに、化合物(II)は、無水物、水和物のいずれであってもよい。水和物の場合、1ないし3個のH₂O分子を有していてもよい。

化合物(II)は、上記化合物(I)について説明したと同様な、そのプロドラッグであってもよい。

化合物(II)は同位元素(例、²H、³H、¹⁴C、³⁵S、¹²⁵Iなど)などで標識されていてもよい。

化合物(II)は、特開平11-80098号公報に記載の製造法に従って製造できる。あるいはその改良法として、アミド結合とエーテル結合が同一分子内に存在する場合には、メタンスルホン酸とメチオニンの存在下でエーテル結合のみを選択的に切断し、次いで、アルキル化反応に付し、そしてアミド部分を還元することによって製造することもできる。

【0058】

上記した「製剤成分」としては、例えば賦形剤〔例、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン(トウモロコシデンプン、パレイショデンプンなど)、化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、デキストラン、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなど〕、結合剤(例、化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム粉末、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、結晶セルロース、デキストリン、プルランなど)、滑沢剤(例、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなど)、崩壊剤〔例、乳糖、白糖、カルボキシメ

10

20

30

40

50

チルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン（トウモロコシデンプン、バレイショデンプンなど）、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスポリビニルピロリドンなど）、着色剤、香料、矯味剤、吸着剤、防腐剤、湿潤剤、帯電防止剤、崩壊延長剤等が挙げられる。上記した製剤成分の添加量は、一般製剤の製造に用いられる量を用いてもよい。

【0059】

本発明の「製剤」の剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、丸剤などが挙げられる。顆粒剤は、例えば粒径約500～約1410 μm の粒子を約90重量%以上、粒径約177 μm 以下の粒子を約5重量%以下含有する。また、細粒剤は、例えば粒径約10～約500 μm の粒子を約75重量%以上、粒径約500 μm 以上の粒子を約5重量%以下、粒径約10 μm 以下の粒子を約10重量%以下含有する。好ましい細粒剤は、粒径約150～約500 μm の粒子を約75重量%以上、粒径約500 μm 以上の粒子を約5重量%以下、粒径約74 μm 以下の粒子を約10重量%以下含有する。

10

【0060】

本発明の「製剤」は、上記した「薬物」および「製剤成分」を常法により混合して得られる「薬物含有組成物」を「被覆剤」で被覆することにより製造される。

被覆剤の使用量は、製剤の剤形に応じて選択すればよい。製剤に対する被覆剤（乾燥重量）の使用量は、例えば錠剤では約0.1～約30重量%、好ましくは約0.5～約10重量%程度であり；顆粒剤および丸剤では約0.1～約50重量%、好ましくは約1～約20重量%程度であり；細粒剤では約0.1～約100重量%、好ましくは約1～約50重量%程度である。

20

【0061】

被覆方法としては、自体公知の方法、例えばパンコーティング法、流動コーティング法、転動コーティング法さらにはそれらを組み合わせた方法などが採用できる。また、被覆剤が、水または有機溶媒を含む溶液または分散液である場合、被覆方法としてスプレーコーティング法も採用できる。

被覆の際の温度は、通常約25～約60℃、好ましくは約25～約40℃である。

また、被覆に要する時間は、被覆方法、被覆剤の特性や使用量、医薬製剤の特性などを考慮して適宜選択できる。

30

【0062】

上記した化合物（I）は優れたメラトニン作用を有し、かつ毒性が低く、副作用もなく安全であるので、本発明の製剤に好適に用いることができる。

本発明の「製剤」は、例えば薬物として該化合物（I）またはその塩を用いる場合、生体リズム調節障害等のメラトニンにより影響される可能性のある疾患、例えば睡眠覚醒リズム障害、時差ボケ（jet lag）、三交替勤務等による体調の変調、季節的憂鬱病、生殖および神経内分泌疾患、老人性痴呆、アルツハイマー病、老化に伴う各種障害（例えば、老化防止等）、脳循環障害（脳卒中等）、頭部外傷、骨髄損傷、ストレス、てんかん、痙攣、不安、うつ病、パーキンソン病、高血圧、緑内障、癌、不眠症、糖尿病等の予防・治療に使用でき、さらに、免疫調節、向知能、精神安定または排卵調整（例えば、避妊）に対しても有効である。従って、本発明の医薬製剤において化合物（I）またはその塩を用いる場合は、例えば生体リズム調節剤、好ましくは睡眠障害治療剤（例えば、睡眠導入剤等）、睡眠覚醒リズム調節剤（睡眠覚醒リズム調整作用も含む）、時間帯域変化症候群、いわゆる時差ボケ（jet lag）の予防治療剤等として用いられる。

40

本発明の「医薬製剤」の投与量は、薬物の種類、対象疾患の種類、症状、剤形などを考慮して、薬物としての投与量が該薬物の有効量となるように選択すればよい。例えば薬物として化合物（I）またはその塩を用いる場合、「医薬製剤」は、化合物（I）またはその塩の投与量が、成人（体重60kg）において一日あたり約0.01mg～約100mg、好ましくは約0.1～約30mg、より好ましくは約0.3～約10mgとなる範囲で、1回または2～3回に分けて投与される。とりわけ、上記化合物AおよびBの場合は、

50

1日用量として約0.3mg～64mgの範囲で投与される。

【0063】

また、上記した化合物(II)は、優れたアミロイド 蛋白産生・分泌阻害作用および優れた分泌型APPの分泌促進作用を有し、また、 α -セクレターゼ阻害作用を有するため、神経変性疾患；アミロイドアンジオパシー；脳血管障害（例、脳梗塞、脳出血など）による、頭部外傷による、または脊髄損傷による神経障害などの予防・治療に有効である。

また、化合物(II)は毒性も低く、脳内移行性も優れている。

従って、化合物(II)は、本発明の製剤に好適に用いられ、安全に、ヒトなどの哺乳動物の神経変性疾患；アミロイドアンジオパシー；脳血管障害（例、脳梗塞、脳内出血など）による、頭部外傷による、または脊髄損傷による神経障害の予防・治療剤として、さらに、神経変性および神経障害によって惹起される種々の精神障害（例、うつ、不安、脅迫神経症、睡眠障害など）の改善剤としても有用である。化合物(II)は、好ましくは、神経変性疾患（例、アルツハイマー病、ダウン症、老年性痴呆、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、糖尿病性ニューロパシー、ハンチントン舞蹈病、多発性硬化症等）の予防・治療剤として、さらに好ましくは、アミロイド 蛋白に起因する神経変性疾患（例、アルツハイマー病、ダウン病等）などの予防・治療用製剤として用いることができる。特に好ましくはアルツハイマー病の予防・治療剤として有用である。

化合物(II)の製剤は、他の抗痴呆薬（例、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤など）と併用してもよい。

本発明の製剤中、化合物(II)の含有量は、剤全体の0.1～100重量%である。投与量は、投与対象、投与ルート、疾患などにより異なるが、例えばアルツハイマー病治療薬として、成人（約60kg）に対し、経口剤として、1回当たり、有効成分（化合物(II)）として約0.1～500mg、好ましくは約1～100mg、さらに好ましくは5～100mgであり、1日1～数回に分けて投与することができる。

【0064】

【実施例】

以下、参考例、実施例、比較例および試験例により、本発明をより具体的に説明する。

参考例1 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-カルバルデヒドの合成

2, 3-ジヒドロベンゾフラン100.0g (832.3mmol), N, N-ジメチルホルムアミド 133.8g (1830.6mmol)を混合して加熱し、オキシ塩化リン255.2g (1643.0mmol)を内温 70～80 で2時間かけて滴下した。混合物を内温80～90 で加熱し7.5時間攪拌した後冷却下、水 1000g中に滴下し室温で5時間攪拌した。トルエンを用いて抽出し、水、飽和重曹水、水を用いて順次洗浄後、有機層を減圧下濃縮し表題化合物のトルエン溶液（収量340g, 見掛け収率100%）を得た。

【0065】

参考例2 (E)-3-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)プロペン酸エチルの合成

参考例1で得られた2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-カルバルデヒド (832.3mmol) / トルエン溶液340gに冷却下でトリエチルホスホノアセタート205.3g (915.7mmol)を滴下した。続いて、t-ブトキシナトリウム88.0g (1187.3mmol)をトルエン 530gに懸濁した液を滴下し1時間攪拌した後、さらに酢酸20g, 水500gを滴下した。室温に昇温してから分液し、有機層を飽和重曹水、水の順に洗浄後、有機層を300mL以下まで減圧下濃縮し、メタノール396gを加え加熱溶解した。室温で水 500gを滴下して攪拌し結晶を析出させ、ろ取後減圧乾燥して表題化合物 (収量161.3g 収率88.1%)を得た。

【0066】

参考例3 3-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)プロピオン酸エチルの合成
(E)-3-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)プロピオン酸エチル (50

． 0 g 227.3 mmol) を酢酸 312.0 g に溶解させ系内を窒素置換後、5 % Pd / C 4.96 g (as Dry) を添加し水素で 196 ~ 294 kPa ま

で加圧する。50 , 圧力 196 ~ 294 kPa で 1 時間反応させ触媒を濾過し酢酸 208 g で洗浄して表題化合物 (収量 569.3 g , 見掛け収率 100 %) の酢酸溶液を得た。

【 0067 】

参考例 4 3 - (6 , 7 - ジブromo - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) プロピオン酸の合成

参考例 3 の工程からの PPE / 酢酸溶液 (569.3 g , 227.3 mmol) に無水酢酸ナトリウム 18.6 g を加え、攪拌冷却下に臭素 221.6 g を 2 時間かけて滴下後室温で 4 時間反応し、冷却した 15 % 無水亜硫酸ナトリウム水溶液 670 ml に滴下し、30 分攪拌した。アセトニトリル 118 g を加え、2 時間加熱還流下反応後、徐冷し 1 時間攪拌して晶出させ濾過し水で洗浄後減圧乾燥を行い、表題化合物 (収量 63.3 g , 収率 73.2 %) を得た。

【 0068 】

参考例 5 4 , 5 - ジブromo - 1 , 2 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 8 H インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - オンの合成

3 - (6 , 7 - ジブromo - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) プロピオン酸 40.0 g 114.3 mmol) , - ジクロロベンゼン 182 g , N , N - ジメチルホルムアミド 0.1 g を混合し、内温 42 で塩化チオニル 17.7 g (148.8 mmol) を滴下し 30 ~ 40 分攪拌し酸クロリド溶液を得た。

次に、氷冷下で無水塩化アルミニウム 17.5 g (131.5 mmol) を数回に分けて添加し 30 分攪拌した。別途メタノール 475 g を準備し、このメタノール中に反応液を滴下して晶出させた。晶出液に冷却下水 76 g を滴下し 30 分攪拌した後濾過し、湿結晶をメタノール、水、飽和重曹水、水、メタノールで洗浄後減圧乾燥を行い、表題化合物 31.6 g (収率 92.2 %) を得た。

【 0069 】

参考例 6 1 , 2 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 8 H - インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - オンの合成

4 , 5 - ジブromo - 1 , 2 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 8 H インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - オン 23.3 g (70.3 mmol) , 無水酢酸ナトリウム 14.4 g (175.5 mmol) , メタノール 373 g を混合し、系内を窒素置換後 10 % Pd / C 1.28 g (as Dry) を添加し、水素で 490 kPa まで加圧、攪拌し 40 にて、圧力 294 ~ 490 kPa で 2 時間接触還元した。触媒を濾過し濾過液を減圧下濃縮し、更に水を加え減圧下濃縮して溶媒置換を行い、冷却し 1 時間攪拌し熟成させた。晶出液を濾過し、表題化合物の湿結晶 (収量 14.4 g 収率 86.5 %) を得た。

〔 精製工程 〕

湿結晶 13.2 g (55.7 mmol) , 活性炭白鷺 A - 1 0.5 g 、メタノール 320 g を混合し、還流下 1 時間攪拌後濾過した。濾洗液を減圧下濃縮後 1 時間還流し冷却した。冷却下水 24 g を滴下し、1 時間熟成後析出物を濾過し減圧乾燥を行い表題化合物 (収量 9.4 g , 収率 96.0 %) を得た。

【 0070 】

参考例 7 (E) - (1 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 2 H - インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - イリデン) アセトニトリルの合成

トルエン 184 g 、 1 , 2 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 8 H - インデノ [5 , 4 - b] フラン - 8 - オン 8.5 g (48.9 mmol) およびシアノメチルホスホン酸ジエチル 10.4 g (58.7 mmol) 溶液に氷冷下で 28 % ナトリウムメトキシドメタノール溶液 11.3 g を 1 時間かけて滴下し 4 時間反応した。反応液に水 85 g を滴下後加温し分液後、有機層を水で洗浄し有機層を加圧下除塵ろ過を行った。有機層を減圧下で濃縮しメタノールを加え減圧下濃縮して溶媒置換を行った。加熱還流下 1 時間攪拌した後、冷却

10

20

30

40

50

して1時間熟成した。晶出液を濾過し減圧下乾燥を行い表題化合物（収量8.1g、収率84.4%）を得た。

【0071】

参考例8 (E)-2-(1,6,7,8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,4-b]フラン-8-イリデン)エチルアミン塩酸塩の合成

(E)-2-(1,6,7,8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,4-b]フラン-8-イリデン)アセトニトリル(10.0g, 50.7mmol)のトルエン(37.5ml)及びメタノール(12.5ml)混合懸濁液に展開コバルト(7.22g)及び14.4%水酸化カリウム水溶液(1.4g)を加えて、水素雰囲気下(0.2MPa)、34-50℃で6.5時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液にトルエン(170ml)及びメタノール(35ml)を加えて分液した。有機層に0.5N塩酸(101ml)を加えて25-30℃で30分間攪拌した後分液し、水層に活性炭(1g)を加えて攪拌した。活性炭をろ過し、表題化合物の水溶液(246g, Net 12.0g, 収率99.6%)を得た。

【0072】

参考例9 (S)-2-(1,6,7,8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,4-b]フラン-8-イル)エチルアミン塩酸塩の合成

(E)-2-(1,6,7,8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,4-b]フラン-8-イリデン)エチルアミン塩酸塩の水溶液246g(Net 12.0g, 50.5mmol)にトルエン(44.4ml)及び5%水酸化ナトリウム水溶液(40.2g)を加えて22-26℃で1時間攪拌した。分液し、有機層にメタノール(7ml)及び[RuCl(benzene)(R)-BINAP]Cl(0.0922g)を窒素雰囲気下で加えて、水素雰囲気下(4.9MPa)、70℃で15時間攪拌した。反応液を冷却し、0-10℃で水(17.6)及び1N塩酸38.7mlを加え30分間攪拌後、分液した。水層にPd-C(50% wet, 1.9)を加えて、水素雰囲気下(4.9MPa)、50℃で3時間攪拌した。ろ過後、有機層を減圧下で濃縮し、残留物(10.2g)をノルマルブタノール及び水の混合液から再結晶して、表題化合物(8.44g, 収率69.7%)を得た。この塩酸塩の光学純度を高速液体クロマトグラフィーを用いて測定したところ100% eeであった。

【0073】

参考例10 (S)-N-[2-(1,6,7,8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,4-b]フラン-8-イル)エチル]アセトアミド(化合物B)の合成

(S)-2-(1,6,7,8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,4-b]フラン-8-イル)エチルアミン塩酸塩20.0g, 83.4mmol)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液に、2N水酸化ナトリウム水溶液(96ml)及び無水酢酸(4.5ml)を加えて、室温下で1時間攪拌した。反応液に純水(200ml)及び種結晶(10mg)を加えて冷却した。析出結晶をろ取後、減圧下で乾燥して、表題化合物(9.71g, 収率94.8%)を得た。

〔精製工程〕

上記結晶9.00g(36.7mmol)をエタノール28mlに溶解し、活性炭90mgを加えて5分間攪拌後ろ過した。加温下でろ液に水72mlを加えて冷却し、析出結晶をろ取後、減圧下で乾燥して、表題化合物(8.64g, 収率96.0%)を得た。

【0074】

参考例11

(R)-(+)-6-(4-ピフェニル)メトキシ-2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]テトラリン塩酸塩1水和物(化合物C)の合成

(+)-N,N-ジメチル-(6-(4-ピフェニル)メトキシ-2-テトラリン)アセトアミド(特開平11-310561号に記載の方法に従って入手) 695gをト

10

20

30

40

50

ルエン 3475 mL に懸濁し、窒素気流下、内温 20 以下でジヒドロ - ビス (2 - メトキシエトキシ) アルミン酸ナトリウム (70% トルエン溶液) 562 g を滴下した。室温で 1.5 時間攪拌後、20 以下で 4 N 水酸化ナトリウム水溶液 695 mL を滴下し室温で 30 分間攪拌後、分液した。さらに有機層を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 695 mL で 2 回、水 1390 mL で 2 回で洗浄した。有機層にトルエン 348 mL を加えて 60 に加熱し、濃塩酸 175 mL (含量: 36%) を滴下した。氷冷下、1 時間攪拌後、析出結晶をろ取し、トルエン 695 mL、50% メタノール水溶液 1390 mL で洗浄した。40 で減圧乾燥すると表題化合物が淡黄色結晶として 723 g (収率: 94.4%) 得られた。

¹H - NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 1.32 - 1.40 (10
1H, m), 1.62 - 1.74 (3H, m), 1.82 - 1.90 (1H, m), 2.28 - 2.38 (1H, m), 2.74 (6H, s), 2.76 - 2.82 (3H, br), 3.08 - 3.16 (2H, m), 5.09 (2H, s), 6.72 - 6.80 (2H, m), 6.96 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.32 - 7.38 (1H, m), 7.44 - 7.54 (4H, m), 7.64 - 7.72 (4H, m), 10.4 (1H, br).

【0075】

実施例 1

流動層造粒乾燥機中で化合物 A 160 g、乳糖 4064 g、およびトウモロコシデンプン 640 g を均一に混合後、機内でヒドロキシプロピルセルロース 160 g を溶解した水溶液噴霧して造粒し、ついで同機で乾燥した。得られた造粒物をパワーミルを用い、1.5 mm パンチングスクリーンで解砕して整粒末とした。この整粒末を 3894 g とり、これにトウモロコシデンプン 124 g とステアリン酸マグネシウム 12.4 g を加え、混合して打錠用顆粒とする。この顆粒を打錠機で 7.0 mm の杵を用いて重量 130 mg に打錠し素錠とした。得られた素錠はフィルムコーティング機中で酸化チタン、黄色三二酸化鉄を分散したヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910、コポリビドン溶液を噴霧し、1 錠当たり化合物 A を 4 mg 含有する表 1 に示す処方 of フィルム錠、約 25000 錠を得た。

【0076】

【表 1】

組成	配合量(mg)
化合物A	4.0
乳糖	101.6
トウモロコシデンプン	20.0
ヒドロキシプロピルセルロース	4.0
ステアリン酸マグネシウム	0.4
素錠	130.0
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	3.74
コポリビドン	0.75
酸化チタン	0.5
黄色三二酸化鉄	0.01
合計	135.0

10

20

【0077】

実施例 2

流動層造粒乾燥機中で化合物 B 2.5 g、乳糖 228.8 g、およびトウモロコシデンプン 65 g を均一に混合後、機内でヒドロキシプロピルセルロース 10 g を溶解した水溶液噴霧して造粒し、ついで同機で乾燥した。得られた造粒物をパワーミルを用い、1.5 mm パンチングスクリーンで解砕して整粒末とした。この整粒末を 245 g とり、これにトウモロコシデンプン 13 g とステアリン酸マグネシウム 2.0 g を加え、混合して打錠用顆粒とする。この顆粒を打錠機で 7.0 mm の杵を用いて重量 130 mg に打錠し素錠とした。得られた素錠はフィルムコーティング機中で酸化チタン、黄色三二酸化鉄を分散したヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910、コポリビドン溶液を噴霧し、1錠当たり化合物 B を 1 mg 含有する表 2 に示す処方フィルム錠、約 1200 錠を得た。

30

【0078】

【表 2】

組成	配合量(mg)	
化合物B	1.0	
乳糖	91.5	
トウモロコシデンプン	32.5	
ヒドロキシプロピルセルロース	4.0	
ステアリン酸マグネシウム	1.0	10
素錠	130.0	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	3.74	
コポリビドン	0.75	
酸化チタン	0.5	
黄色三二酸化鉄	0.01	
合計	135.0	20

【0079】

比較例 1

コポリビドン 0.75 mg の代わりにポリエチレングリコール 6000 0.75 mg を用いる以外は実施例 1 と同様にして、フィルム錠を製造した。

【0080】

比較例 2

比較例 1 のポリエチレングリコール 6000 を用いない以外は実施例 1 と同様にして、フィルム錠を製造した。

30

【0081】

試験例 1

実施例 1、比較例 1 および比較例 2 のフィルム錠を 60 で 4 週間保存し、錠剤中の化合物 A の安定性を、化合物 A の含量（残存率）および総未知分解物質量を HPLC 測定することにより確認した。結果を表 3 に示す。

【0082】

【表 3】

試料	測定時	残存率 (%)	総未知分解物質 (%)
実施例 1	保存開始時	100	0.03
	4 週間後	101.3	0.07
比較例 1	保存開始時	100	—
	4 週間後	98.3	2.12
比較例 2	保存開始時	100	—
	4 週間後	99.5	0.06

10

表中の単位は対表示量 (%) を示す。 - は定量限界未満 (< 0.02%) を示す。

【0083】

表 3 の結果から、被膜中にポリエチレングリコールを含む場合には不安定である製剤が、被膜中にポリエチレングリコールの代わりにコポリビドンを含んだ場合には、被膜中にポ

20

【0084】

実施例 3

表 4 に本発明の実施処方を示した。

流動層造粒乾燥機中で化合物 C 2.3 g、乳糖 222.2 g、およびトウモロコシデンプン 50 g を均一に混合後、機内でヒドロキシプロピルセルロース 9 g を溶解した水溶液を噴霧して造粒し、ついで同機で乾燥した。得られた造粒物をパワーミルを用い、1.5 mm パンチングスクリーンで解砕して整粒末とした。この整粒末を 226.8 g とり、これにクロスカルメロースナトリウム 12 g とステアリン酸マグネシウム 1.2 g を加え、混合して打錠用顆粒とする。この顆粒を打錠機で 7.5 mm の杵を用いて重量 150

30

【表 4】

実施処方

組成	配合量(mg)	
化合物C	1.15	
乳糖	111.1	
トウモロコシデンプン	25.0	
ヒドロキシプロピルセルロース	4.5	
クロスカルメロースナトリウム	7.5	
ステアリン酸マグネシウム	0.75	10
素錠	150.0	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2 9 1 0	4.464	
コポリビドン	0.9	
酸化チタン	0.6	
三二酸化鉄	0.036	
合計	156.0	20

【 0 0 8 5 】

比較例 3

コポリビドン 0 . 9 m g の代わりにポリエチレングリコール 6 0 0 0 0 . 9 m g を用いる以外は実施例 3 と同様にして、フィルム錠を製造した。

【 0 0 8 6 】

比較例 4

比較例 3 のポリエチレングリコール 6 0 0 0 を用いない以外は実施例 3 と同様にして、フィルム錠を製造した。 30

【 0 0 8 7 】

試験例 2

試験例 1 と同様にして、保存試験を結果を表 5 に示す。

【表 5】

含量および類縁物質測定結果

試料	保存条件	残存率 (%)	総類縁物質 (%)
実施例 3	保存開始時	100	0.4
	60℃ 1 ヶ月	99.8	0.4
比較例 3	保存開始時	100	0.4
	60℃ 1 ヶ月	96.0	1.7
比較例 4	保存開始時	100	0.4
	60℃ 1 ヶ月	99.3	0.5

10

表 5 の結果から、化合物 C についても被膜中にポリエチレングリコールを含む場合には不安定である製剤が、被膜中にポリエチレングリコールの代わりにコポリビドンを含んだ場合には、被膜中にポリエチレングリコールを含まない場合と同等に安定であることが分かる。

20

【 0 0 8 8 】

【 発 明 の 効 果 】

本発明の製剤は、光、とりわけ紫外線や熱に対して安定であり、保存安定性に優れる。また、本発明によれば、薬物を不安定化することなく、フィルムコーティングをはじめ種々の被覆が可能となり、このような本発明の被覆した安定製剤は表面が均一であるため、例えば刻印等の処理も容易であり、その仕上がりも美しい。さらに、該医薬製剤は薬物が苦い場合苦味の防止にも役立ち、投与時に食道粘膜への癒着が見られない。

本発明の被覆剤は、上記のように保存安定性に優れた製剤を製造するための、ポリエチレングリコールを含まない原料として有用である。また、該被覆剤は、強度および展延性に優れるため、操作性に優れ、均一な被覆が可能である。

30

フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁷

F I

A 6 1 K 31/4045	A 6 1 K 31/4045	
A 6 1 K 31/407	A 6 1 K 31/407	
A 6 1 P 1/00	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 1/02	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 1/04	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 1/06	A 6 1 P 1/06	
A 6 1 P 1/08	A 6 1 P 1/08	
A 6 1 P 1/14	A 6 1 P 1/14	
A 6 1 P 1/16	A 6 1 P 1/16	1 0 1
A 6 1 P 3/02	A 6 1 P 3/02	
A 6 1 P 3/06	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 5/00	A 6 1 P 5/00	
A 6 1 P 7/02	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/06	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/12	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/08	A 6 1 P 11/08	
A 6 1 P 11/10	A 6 1 P 11/10	
A 6 1 P 13/02	A 6 1 P 13/02	
A 6 1 P 19/06	A 6 1 P 19/06	
A 6 1 P 19/10	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 21/02	A 6 1 P 21/02	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/02	A 6 1 P 25/02	1 0 4
A 6 1 P 25/04	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/08	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/18	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/20	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/22	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/04	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/08	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 3
// C 0 7 D 307/77	C 0 7 D 307/77	
C 0 7 D 311/94	C 0 7 D 311/94	
C 0 7 D 317/70	C 0 7 D 317/70	
C 0 7 D 319/14	C 0 7 D 319/14	
C 0 7 D 491/048	C 0 7 D 491/048	
C 0 7 D 491/052	C 0 7 D 491/052	

(56)参考文献 特公昭45-006558(JP,B1)
米国特許第05595762(US,A)
特開平10-287665(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷,DB名)

A61K 9/32
A61K 31/343
A61K 31/352
A61K 31/357
A61K 31/36
A61K 31/4045
A61K 31/407
MEDLINE(STN)
PubMed
BIOSIS/WPI(DIALOG)
CA(STN)