(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
2006 年8 月3 日 (03.08.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/080284 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 265/08 (2006.01)	*A61P 25/04* (2006.01)
A61K 31/535 (2006.01)	*A61P 29/00* (2006.01)
A61K 31/5355 (2006.01)	*A61P 37/00* (2006.01)
A61K 31/537 (2006.01)	*A61P 37/02* (2006.01)
A61P 11/08 (2006.01)	*A61P 37/06* (2006.01)
A61P 11/14 (2006.01)	*A61P 37/08* (2006.01)
A61P 17/04 (2006.01)	*A61P 43/00* (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)	*C07D 413/12* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)	*C07D 417/12* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/300997

(22) 国際出願日: 2006 年1 月24 日 (24.01.2006)

(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2005-016692 2005 年1 月25 日 (25.01.2005) JP
特願2005-155386 2005 年5 月27 日 (27.05.2005) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町３丁目１番８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): 甲斐 浩幸 (KAI, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).

岡本 和也 (OKAMOTO, Kazuya) [JP/JP]; 〒5203423 滋賀県甲賀市甲賀町五反田１４０５番地 塩野義製薬株式会社内 Shiga (JP).

(74) 代理人: 高山 裕貢，外(TAKAYAMA, Hirotsugu et al.); 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

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

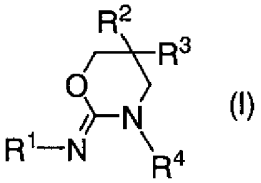
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,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

添付公開書類:
— 国際調査報告書

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

(54) **Title:** 2-SUBSTITUTED IMINO-1,3-OXAZINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ２－置換イミノ－１，３－オキサジン誘導体



(I)

(57) **Abstract:** Disclosed are a 2-substituted imino-1,3-oxazine derivative having a cannabinoid receptor agonist effect, and a pharmaceutical composition containing such a compound as an active constituent. Specifically disclosed is a compound represented by the general formula (I) below, an optically active substance thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate of any one of them. (I) (In the formula, R^1 represents an optionally substituted aryl or the like; R^2 represents a C_1-C_6 alkyl or the like, R^3 represents a C_1-C_6 alkyl or the like, or alternatively R^2 and R^3 may form a 3-8 membered cycloalkane together with an adjacent carbon atom which may be substituted by a C_1-C_4 alkyl; and R^4 represents a group represented by the following formula: -C(=X)-Y-R^5 (wherein R^5 represents an optionally substituted C_1-C_4 alkyl or the like, X represents a sulfur atom or the like, and Y represents a sulfur atom or the like) or the like.)

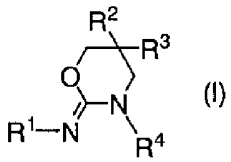
[続葉有]

WO 2006/080284 A1

(57) 要約:

カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する2－置換イミノ－1，3－オキサジン誘導体および該化合物を有効成分として含有する医薬組成物を提供する。

一般式(I):



(I)

(式中、R^1は置換されていてもよいアリール等;R^2はC1－C6アルキル等;R^3はC1－C6アルキル等;又はR^2及びR^3は一緒になって、隣接する炭素原子を含む、C1－C4アルキルで置換されていてもよい3～8員のシクロアルカンを形成してよい等;R^4は式:－C(＝X)－Y－R^5(式中、R^5は置換されていてもよいC1－C4アルキル等)で表わされる基等;Xは硫黄原子等;Yは硫黄原子等)等)で示される化合物、その光学活性体、その製薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物。

明 細 書

2－置換イミノ－1，3－オキサジン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する2－置換イミノ－1，3－オキサジン誘導体及びその医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] カンナビノイドは、1960年にマリファナの活性物質の本体として発見され、その作用は、中枢神経系作用（幻覚、多幸感、時間空間感覚の混乱等）、及び末梢細胞系作用（免疫抑制、抗炎症、鎮痛作用等）であることが見出された。

その後、内在性カンナビノイド受容体アゴニストとして、アラキドン酸含有リン脂質から産生されるアナンダミドや2－アラキドノイルグリセロールが発見された。これら内在性アゴニストは、中枢神経系作用及び末梢細胞系作用を発現することが知られているが、さらに、非特許文献1には、アナンダミドの心血管への作用も報告されている。

カンナビノイド受容体としては、1990年にカンナビノイド1型受容体が発見され、脳などの中枢神経系に分布することがわかり、そのアゴニストは神経伝達物質の放出を抑制し、幻覚などの中枢作用を示すことがわかった。また、1993年にはカンナビノイド2型受容体が発見され、脾臓などの免疫系組織に分布することがわかり、そのアゴニストは免疫系細胞や炎症系細胞の活性化を抑制し、免疫抑制作用、抗炎症作用、鎮痛作用を示すことがわかった（非特許文献2）。また、非特許文献3にはカンナビノイド受容体アゴニストのΔ^9－テトラヒドロカンナビノール等が、気管支拡張作用を有することが開示されている。さらに、カンナビノイド受容体アゴニストが、抗掻痒作用を有すること（特許文献1）、鎮痛作用を有すること（特許文献2）が開示されている。

特許文献3、特許文献4、及び特許文献5には、カンナビノイド受容体アゴニスト活性を有するチアジン誘導体が開示されている。

特許文献1：国際公開第03／035109号パンフレット
特許文献2：国際公開第02／42248号パンフレット
特許文献3：国際公開第01／19807号パンフレット

特許文献4:国際公開第02／072562号パンフレット

特許文献5:国際公開第03／070277号パンフレット

非特許文献1:ハイパーテンション(Hypertension) 1997年、第29巻、p. 1204－1210

非特許文献2:ネイチャー(Nature) 1993年、第365巻、p. 61－65

非特許文献3:ジャーナル オブ カンナビス セラペウティックス(Journal of Cannabis Therapeutics) 2002年、2巻1号、p. 59－71

発明の開示

発明が解決しようとする課題

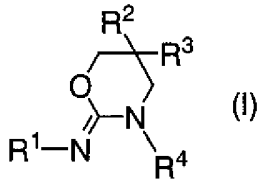
[0003] カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物、特に安定性および体内動態に優れた化合物および該化合物を有効成分として含有する医薬組成物を提供する。

課題を解決するための手段

[0004] 本発明者らは強いカンナビノイド受容体アゴニスト作用を有し、安定性および体内動態に優れた以下に示す2－置換イミノ－1，3－オキサジン誘導体および該化合物を有効成分として含有する医薬組成物を見出した。

すなわち、本発明は、1)一般式(I):

[化1]



(I)

(式中、R^1は置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリール;

R^2はC1－C6アルキル、C2－C4アルケニル、又はC2－C4アルキニル;

R^3はC1－C6アルキル、C2－C4アルケニル、又はC2－C4アルキニル;又は

R^2及びR^3は一緒になって、隣接する炭素原子を含む、C1－C4アルキルで置換され

ていてもよい3～8員のシクロアルカン又は隣接する炭素原子を含む、C1－C4アルキルで置換されていてもよい3～8員の含酸素ヘテロ環を形成してもよい;

R^4は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、又は式:－C(＝X)－Y－R^5(式中、R^5は置換されていてもよいC1－C4アルキル、置換されていてもよいC2－C4アルケニル、又は置換されていてもよいC2－C4アルキニル;Xは酸素原子又は硫黄原子;Yは酸素原子又は硫黄原子)で表される基)で示される化合物、その光学活性体、その製薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物、

2)R^4が式:－C(＝X)－Y－R^5(式中、R^5は置換されていてもよいC1－C4アルキル又は置換されていてもよいC2－C4アルケニル;Xは酸素原子又は硫黄原子;Yは硫黄原子)で表される基である1)記載の化合物、その光学活性体、その製薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物、

3)R^2がC1－C4アルキル、及びR^3がC1－C4アルキルである1)または2)記載の化合物、その光学活性体、その製薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物、

4)R^2がC1－C4アルキル、及びR^3がC1－C4アルキル(ただし、R^2とR^3は同じではない)である1)または2)記載の化合物、その光学活性体、その製薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物、

5)R^2及びR^3は一緒になって隣接する炭素原子を含む、C1－C4アルキルで置換されていてもよい5～7員のシクロアルカンである1)または2)記載の化合物、その光学活性体、その製薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物、

6)R^1が置換されていてもよいナフチル、置換されていてもよいテトラヒドロナフチル、置換されていてもよいインダニル、置換されていてもよいイソオキサゾリル、又は置換されていてもよいピラゾリルである1)～5)のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、その製薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物、

7)R^1が置換されていてもよい1－ナフチル、置換されていてもよい5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1－ナフチル、置換されていてもよい4－インダニル、置換されていてもよい5－イソオキサゾリル、又は置換されていてもよい5－ピラゾリルである1)～5)のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、その製薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物、

8)R^1が置換基群Aから選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい1－ナフチル、置換基群Aから選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい5，6，7，8－テトラヒドロ－1－ナフチル、置換基群Aから選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい4－インダニル、置換基群Aから選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい5－イソオキサゾリル、又は置換基群Aから選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい5－ピラゾリル；

置換基群A：ハロゲン原子、C1－C8アルキル、C2－C6アルケニル、C2－C6アルキニル、ハロC1－C8アルキル、C1－C6アルコキシC1－C8アルキル、C1－C6アルキルチオC1－C8アルキル、C1－C6アルキルアミノC1－C8アルキル、C3－C6シクロアルキル、ヒドロキシ、C1－C6アルコキシ、C2－C6アルケニルオキシ、ハロC1－C6アルコキシ、C1－C6アルキルチオC1－C6アルコキシ、C1－C6アルコキシC1－C6アルコキシ、カルボキシC1－C6アルコキシ、C1－C6アルコキシカルボニルC1－C6アルコキシ、シアノC1－C6アルコキシ、C1－C6アルキルチオ、アミノ、モノ(C1－C6アルキル)アミノ、ジ(C1－C6アルキル)アミノ、N－C1－C6アルキル－アラルキルアミノ、N－C1－C6アルキル－アリールアミノ、C1－C6アルキルカルボニルアミノ、C1－C6アルキルスルホニルアミノ、ニトロ、カルボキシ、C1－C6アルキルカルボニル、C1－C6アルコキシカルボニル、シアノ、C1－C6アルキルスルホニルオキシ、フェニル、2－ピリジル、フェノキシ、及びベンジルオキシ；

である1)～5)のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、その製薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物、

9)1)～8)のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物、

10)鎮痛剤である8)記載の医薬組成物、

11)疼痛治療剤である8)記載の医薬組成物、

12)抗掻痒剤である8)記載の医薬組成物、

13)1)～8)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする痛み、疼痛、および／または掻痒の予防又は治療方法、

14)痛み、疼痛、および／または掻痒の予防剤又は治療剤を製造するための1)～8

)のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、その製薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物の使用、に関する。

[0005] 以下に各用語の意味を説明する。各用語は本明細書中、統一した意味で使用し、単独で用いられる場合も、又は他の用語と組み合わされて用いられる場合も、同一の意味で用いられる。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

「ヘテロ原子」とは、酸素原子、硫黄原子、窒素原子等を包含する。

「アルキル」とは、指定した炭素数の直鎖状又は分枝状の1価の脂肪族炭化水素基を包含し、例えば、メチル、エチル、n－プロピル、イソプロピル、n－ブチル、イソブチル、sec－ブチル、t－ブチル、n－ペンチル、イソペンチル、neo－ペンチル、2－メチル－2－ブチル、n－ヘキシル、n－ヘプチル、n－オクチル、n－ノニル、n－デシル等が挙げられる。炭素数1～8の直鎖又は分枝状のアルキルが好ましく、具体的には、メチル、エチル、n－プロピル、イソプロピル、n－ブチル、イソブチル、sec－ブチル、t－ブチル、n－ペンチル、イソペンチル、neo－ペンチル、2－メチル－2－ブチル、n－ヘキシル、n－ヘプチル、n－オクチル等が挙げられる。さらに、炭素数1～4の直鎖又は分枝状のアルキルがより好ましく、具体的には、メチル、エチル、n－プロピル、イソプロピル、n－ブチル、イソブチル、sec－ブチル、t－ブチルが挙げられる。

「アルコキシアルキル」とは、下記「アルコキシ」で1～3個置換された上記「アルキル」を包含し、例えば、メトキシメチル、2－メトキシエチル、2－エトキシエチル、3－メトキシプロピル等が挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「アルコキシアルキル」を意味する。

「アルキルチオアルキル」とは、下記「アルキルチオ」で1～3個置換された上記「アルキル」を包含し、例えば、メチルチオメチル、2－メチルチオエチル、2－エチルチオエチル、3－メチルチオプロピル等が挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「アルキルチオアルキル」を意味する。

「アルキルアミノアルキル」とは、下記「アルキルアミノ」で1～3個置換された上記「アルキル」を包含し、例えば、メチルアミノメチル、2－ジメチルアミノエチル、2－ジエチ

ルアミノエチル、3－ジメチルアミノプロピル等が挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「アルキルアミノアルキル」を意味する。

「アルキルカルボニルアミノアルキル」とは、下記「アルキルカルボニルアミノ」で1～3個置換された上記「アルキル」を包含し、例えば、メチルカルボニルアミノメチル、2－(エチルカルボニルアミノ)エチル、2－(プロピルカルボニルアミノ)エチル等が挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「アルキルカルボニルアミノアルキル」を意味する。

「アルケニル」とは、1～3個の二重結合を有する指定した炭素数の直鎖状又は分枝状の1価の脂肪族炭化水素基を包含し、例えば、ビニル、1－プロペニル、アリル、イソプロペニル、1－ブテニル、2－ブテニル、3－ブテニル、2－ペンテニル、1，3－ブタジエニル、3－メチル－2－ブテニル、2，3－ジメチル－2－ヘキセニル等が挙げられる。炭素数2～6の直鎖又は分枝状のアルケニルが好ましく、具体的には、ビニル、1－プロペニル、アリル、イソプロペニル、1－ブテニル、2－ブテニル、3－ブテニル、2－ペンテニル、1，3－ブタジエニル、3－メチル－2－ブテニルが挙げられる。さらに、炭素数2～4の直鎖又は分枝状のアルケニルがより好ましく、具体的には、アリル、イソプロペニル、3－ブテニルが挙げられる。

「アルキニル」とは、1～3個の三重結合を有する指定した炭素数の直鎖状又は分枝状の1価の脂肪族炭化水素基を包含し、例えば、エチニル、プロパルギル等が挙げられる。炭素数2～6の直鎖又は分枝状のアルキニルが好ましく、具体的には、プロパルギルが挙げられる。特に、炭素数2～4の直鎖又は分枝状のアルキニルがより好ましく、具体的には、プロパルギルが挙げられる。

「ハロアルキル」とは、上記「アルキル」に上記「ハロゲン原子」が1～5個置換した基を意味し、例えば、クロロメチル、ジクロロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロエチル(例えば、2－クロロエチル等)、ジクロロエチル(例えば、1，2－ジクロロエチル、2，2－ジクロロエチル等)、クロロプロピル(例えば、2－クロロプロピル、3－クロロプロピル等)等が挙げられる。特に炭素数1～6のハロアルキルが好まく、具体的にはクロロメチル、ジクロロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2－クロロエチル、1，2－ジクロロエチル、2，2－ジクロロエチル、2－クロロプロピル、3－ク

ロロプロピルが挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「ハロアルキル」を意味する。

「シクロアルカン」とは、3～10員のシクロアルカンを包含し、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン等が挙げられる。3～8員のシクロアルカンが好ましく、具体的には、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタンが挙げられる。さらに、5～7員のシクロアルカンがより好ましく、具体的には、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタンが挙げられる。特に環を形成炭素数を指定した場合は、その環を形成炭素数の範囲の「シクロアルカン」を意味する。

「シクロアルキル」とは、炭素数3～10のシクロアルキルを包含し、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、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。炭素数3～6のシクロアルキルが好ましく、具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルが挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「シクロアルキル」を意味する。

「アルコキシ」のアルキル部分は、上記「アルキル」と同意義である。「アルコキシ」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、n－プロポキシ、イソプロポキシ、n－ブトキシ、イソブトキシ、sec－ブトキシ、t－ブトキシ、n－ペンチルオキシ、n－ヘキシルオキシ、n－ヘプチルオキシ、n－オクチルオキシ等が挙げられる。特に、炭素数1～6のアルコキシが好ましく、具体的にはメトキシ、エトキシ、n－プロポキシ、イソプロポキシ、n－ブトキシ、イソブトキシ、sec－ブトキシ、t－ブトキシ、n－ペンチルオキシ、n－ヘキシルオキシが挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「アルコキシ」を意味する。

「アルケニルオキシ」のアルケニル部分は、上記「アルケニル」と同意義である。「アルケニルオキシ」としては、例えば、ビニルオキシ、アリルオキシ、2－ブテニルオキシ、3－ブテニルオキシ、2－ペンテニルオキシ、5－ペンテニルオキシ、3－メチル－2－ブテニルオキシ、2，3ジメチル－2－ヘキセニルオキシ等が挙げられる。特に、炭素数1～6のアルケニルオキシが好ましく、具体的にはビニルオキシ、アリルオキシ、2－ブテニルオキシ、3－ブテニルオキシ、2－ペンテニルオキシ、5－ペンテニルオ

キシ、３－メチル－２－ブテニルオキシが挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「アルケニルオキシ」を意味する。

「ハロアルコキシ」とは、上記「アルコキシ」に上記「ハロゲン原子」が１～５個置換した基を意味し、例えば、ジクロロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ（２，２，２－トリフルオロエトキシ等）等が挙げられる。特に、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシが好ましい。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「ハロアルコキシ」を意味する。

「アルコキシアルコキシ」とは、上記「アルコキシ」で１～３個置換された上記「アルコキシ」を包含し、例えば、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、ｎ－プロポキシメトキシ、イソプロポキシメトキシ、１－メトキシエトキシ、２－メトキシエトキシなどが挙げられる。特に、１－メトキシエトキシ、２－メトキシエトキシが好ましい。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「アルコキシアルコキシ」を意味する。

「アルキルチオアルコキシ」とは、下記「アルキルチオ」で１～３個置換された上記「アルコキシ」を包含し、例えば、メチルチオメトキシ、エチルチオメトキシ、ｎ－プロピルチオメトキシ、イソプロピルチオメトキシ、１－メチルチオエトキシ、２－メチルチオエトキシなどが挙げられる。特に、１－メチルチオエトキシ、２－メチルチオエトキシが好ましい。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「アルキルチオアルコキシ」を意味する。

「カルボキシアルコキシ」とは、上記「アルコキシ」にカルボキシが１～３個置換した基を意味し、例えば、２－カルボキシエトキシ、３－カルボキシプロポキシ、４－カルボキシブトキシ等が挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「カルボキシアルコキシ」を意味する。

「シアノアルコキシ」とは、上記「アルコキシ」にシアノが１～３個置換した基を意味し、例えば、２－シアノエトキシ、３－シアノプロポキシ、４－シアノブトキシ等が挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「シアノアルコキシ」を意味する。

「アルコキシカルボニルアルコキシ」とは、上記「アルコキシ」に下記「アルコキシカルボニル」が１～３個置換した基を意味し、例えば、メトキシカルボニルメトキシ、エトキシ

カルボニルメトキシ、n－プロポキシカルボニルメトキシ、イソプロポキシカルボニルメトキシ、n－ブトキシカルボニルメトキシ、イソブトキシカルボニルメトキシ、sec－ブトキシカルボニルメトキシ、t－ブトキシカルボニルメトキシ、2－(t－ブトキシカルボニル)エトキシ、2－(n－ペンチルオキシカルボニル)エトキシ、2－(n－ヘキシルオキシカルボニル)エトキシ、n－ヘプチルオキシカルボニルメトキシ、n－オクチルオキシカルボニルメトキシ等が挙げられる。特に、t－ブトキシカルボニルメトキシ、2－(t－ブトキシカルボニル)エトキシが好ましい。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「アルコキシカルボニルアルコキシ」を意味する。

「アルキルチオ」のアルキル部分は、上記「アルキル」と同意義である。「アルキルチオ」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、n－プロピルチオ、イソプロピルチオ、n－ブチルチオ、イソブチルチオ、sec－ブチルチオ、t－ブチルチオ、n－ペンチルチオ、n－ヘキシルチオ等が挙げられる。特に、炭素数1～4の直鎖又は分枝状のアルキルチオが好ましく、具体的にはメチルチオ、エチルチオ、n－プロピルチオ、イソプロピルチオ、n－ブチルチオ、イソブチルチオ、sec－ブチルチオ、t－ブチルチオが挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「アルキルチオ」を意味する。

「モノ(アルキル)アミノ」のアルキル部分は、上記「アルキル」と同意義である。「モノ(アルキル)アミノ」としては、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、n－プロピルアミノ、イソプロピルアミノ等が挙げられる。特に、メチルアミノ、エチルアミノが好ましい。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「モノ(アルキル)アミノ」を意味する。

「ジ(アルキル)アミノ」のアルキル部分は、同一又は異なって上記「アルキル」と同意義である。「ジ(アルキル)アミノ」としては、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、プロピルメチルアミノ等が挙げられる。特に、ジメチルアミノ、ジエチルアミノが好ましい。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「アルキルアミノ」を意味する。

「N－アルキル－アリールアミノ」のアルキル部分は、上記「アルキル」と同意義であり、アリール部分は、下記「アリール」と同意義である。「N－アルキル－アリールアミノ

」としては、例えば、Ｎ－メチル－フェニルアミノ、Ｎ－エチル－フェニルアミノ、Ｎ－ｎ－プロピル－フェニルアミノ、Ｎ－イソプロピル－フェニルアミノ等が挙げられる。特に、Ｎ－メチル－フェニルアミノ、Ｎ－エチル－フェニルアミノが好ましい。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「Ｎ－アルキル－アリールアミノ」を意味する。

「Ｎ－アルキル－アラルキルアミノ」のアルキル部分は、上記「アルキル」と同意義であり、アラルキル部分は、下記「アラルキル」と同意義である。「Ｎ－アルキル－アラルキルアミノ」としては、例えば、Ｎ－メチル－ベンジルアミノ、Ｎ－エチル－ベンジルアミノ、Ｎ－ｎ－プロピル－ベンジルアミノ、Ｎ－イソプロピル－ベンジルアミノ等が挙げられる。特に、Ｎ－メチル－ベンジルアミノ、Ｎ－エチル－ベンジルアミノが好ましい。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「Ｎ－アルキル－アラルキルアミノ」を意味する。

「アルキルカルボニルアミノ」とは、下記「アルキルカルボニル」で1～2個置換されたアミノを包含し、例えば、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、プロピルカルボニルアミノ等が挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「アルキルカルボニルアミノ」を意味する。

「アルキルスルホニルアミノ」とは、下記「アルキルスルホニル」で1～2個置換されたアミノを包含し、例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノが挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「アルキルスルホニルアミノ」を意味する。

「アルキルカルボニル」とは、カルボニルに上記「アルキル」が置換した基を意味し、例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ｎ－プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、ｎ－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、ｔ－ブチルカルボニル、ｎ－ペンチルカルボニル、ｎ－ヘキシルカルボニル、ｎ－ヘプチルカルボニル、ｎ－オクチルカルボニル等が挙げられる。特に、メチルカルボニル、エチルカルボニル等が好ましい。特に「アルキル」の炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数の「アルキル」を有する「アルキルカルボニル」を意味する。

「アルコキシカルボニル」とは、カルボニルに上記「アルコキシ」が置換した基を意味し、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n－プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、n－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、t－ブトキシカルボニル、n－ペンチルオキシカルボニル、n－ヘキシルオキシカルボニル、n－ヘプチルオキシカルボニル、n－オクチルオキシカルボニル等が挙げられる。特に、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等が好ましい。特に「アルコキシ」の炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数の「アルコキシ」を有する「アルコキシカルボニル」を意味する。

「アルキルチオカルボニル」とは、カルボニルに上記「アルキルチオ」が置換した基を意味し、例えば、メチルチオカルボニル、エチルチオカルボニル、n－プロピルチオカルボニル、イソプロピルチオカルボニル、n－ブチルチオカルボニル、イソブチルチオカルボニル、sec－ブチルチオカルボニル、t－ブチルチオカルボニル、n－ペンチルチオカルボニル、n－ヘキシルチオカルボニル、n－ヘプチルチオカルボニル、n－オクチルチオカルボニル等が挙げられる。特に、メチルチオカルボニル、エチルチオカルボニル等が好ましい。特に「アルキルチオ」の炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数の「アルキルチオ」を有する「アルキルチオカルボニル」を意味する。

「アルキルスルホニル」のアルキル部分は、上記「アルキル」と同意義である。「アルキルスルホニル」としては、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等が挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「アルキルスルホニル」を意味する。

「アルキルスルホニルオキシ」のアルキルスルホニル部分は、上記「アルキルスルホニル」と同意義である。「アルキルスルホニルオキシ」としては、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等が挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「アルキルスルホニルオキシ」を意味する。

[0006] 「アリール」とは、炭素数6～14のアリールを包含し、例えば、フェニル、ナフチル、4－インダニル、5，6，7，8－テトラヒドロナフチル、アントリル、フェナントリル等が挙げられる。特に、フェニル、ナフチル、4－インダニル、5，6，7，8－テトラヒドロナフチル

が好ましい。

「アラルキル」とは、上記「アルキル」に上記「アリール」が置換した基を包含し、例えば、ベンジル、フェニルエチル(例えば、1－フェニルエチル、2－フェニルエチル)、フェニルプロピル(例えば、1－フェニルプロピル、2－フェニルプロピル、3－フェニルプロピル等)、ナフチルメチル(例えば、1－ナフチルメチル、2－ナフチルメチル等)等が挙げられる。特に、ベンジル、ナフチルメチルが好ましい。

「ヘテロアリール」とは、窒素原子、酸素原子、および／又は硫黄原子を1～4個含む炭素数1～9のヘテロアリールを包含し、例えば、フリル(例えば、2－フリル、3－フリル)、チエニル(例えば、2－チエニル、3－チエニル)、ピロリル(例えば、1－ピロリル、2－ピロリル、3－ピロリル)、イミダゾリル(例えば、1－イミダゾリル、2－イミダゾリル、4－イミダゾリル)、ピラゾリル(例えば、1－ピラゾリル、3－ピラゾリル、4－ピラゾリル、5－ピラゾリル)、トリアゾリル(例えば、1，2，4－トリアゾール－1－イル、1，2，4－トリアゾリール－3－イル、1，2，4－トリアゾール－4－イル)、テトラゾリル(例えば、1－テトラゾリル、2－テトラゾリル、5－テトラゾリル)、オキサゾリル(例えば、2－オキサゾリル、4－オキサゾリル、5－オキサゾリル)、イソキサゾリル(例えば、3－イソキサゾリル、4－イソキサゾリル、5－イソキサゾリル)、チアゾリル(例えば、2－チアゾリル、4－チアゾリル、5－チアゾリル)、チアジアゾリル、イソチアゾリル(例えば、3－イソチアゾリル、4－イソチアゾリル、5－イソチアゾリル)、ピリジル(例えば、2－ピリジル、3－ピリジル、4－ピリジル)、ピリダジニル(例えば、3－ピリダジニル、4－ピリダジニル)、ピリミジニル(例えば、2－ピリミジニル、4－ピリミジニル、5－ピリミジニル)、フラザニル(例えば、3－フラザニル)、ピラジニル(例えば、2－ピラジニル)、オキサジアゾリル(例えば、1，3，4－オキサジアゾール－2－イル)、1，3－ベンゾジオキソリル、1，4－ベンゾジオキサニル、ベンゾフリル(例えば、2－ベンゾ[b]フリル、3－ベンゾ[b]フリル、4－ベンゾ[b]フリル、5－ベンゾ[b]フリル、6－ベンゾ[b]フリル、7－ベンゾ[b]フリル)、ベンゾチエニル(例えば、2－ベンゾ[b]チエニル、3－ベンゾ[b]チエニル、4－ベンゾ[b]チエニル、5－ベンゾ[b]チエニル、6－ベンゾ[b]チエニル、7－ベンゾ[b]チエニル)、ベンズイミダゾリル(例えば、1－ベンゾイミダゾリル、2－ベンゾイミダゾリル、4－ベンゾイミダゾリル、5－ベンゾイミダゾリル)、ジベンゾフリル、ベンゾ

オキサゾリル、キノキサリル（例えば、2－キノキサリニル、5－キノキサリニル、6－キノキサリニル）、シンノリニル（例えば、3－シンノリニル、4－シンノリニル、5－シンノリニル、6－シンノリニル、7－シンノリニル、8－シンノリニル）、キナゾリル（例えば、2－キナゾリニル、4－キナゾリニル、5－キナゾリニル、6－キナゾリニル、7－キナゾリニル、8－キナゾリニル）、キノリル（例えば、2－キノリル、3－キノリル、4－キノリル、5－キノリル、6－キノリル、7－キノリル、8－キノリル）、フタラジニル（例えば、1－フタラジニル、5－フタラジニル、6－フタラジニル）、イソキノリル（例えば、1－イソキノリル、3－イソキノリル、4－イソキノリル、5－イソキノリル、6－イソキノリル、7－イソキノリル、8－イソキノリル）、プリル、プテリジニル（例えば、2－プテリジニル、4－プテリジニル、6－プテリジニル、7－プテリジニル）、カルバゾリル、フェナントリジニル、アクリジニル（例えば、1－アクリジニル、2－アクリジニル、3－アクリジニル、4－アクリジニル、9－アクリジニル）、インドリル（例えば、1－インドリル、2－インドリル、3－インドリル、4－インドリル、5－インドリル、6－インドリル、7－インドリル）、イソインドリル、フェナジニル（例えば、1－フェナジニル、2－フェナジニル）、またはフェノチアジニル（例えば、1－フェノチアジニル、2－フェノチアジニル、3－フェノチアジニル、4－フェノチアジニル）等が挙げられる。

「含酸素ヘテロ環」とは、ヘテロ原子として酸素原子のみを1または2個含んでいる3～8員環の非芳香族複素環を包含し、オキシラン、オキセタン、オキソラン、ジオキソラン、オキサン、ジオキサン、オキセパン、オキソカン等が挙げられる。特に、オキソラン、オキサン、オキセパンが好ましい。

「非芳香族複素環式基」とは、窒素原子、酸素原子、および／又は硫黄原子を1～4個含む炭素数1～9の非芳香環を包含し、例えば、1－ピロリニル、2－ピロリニル、3－ピロリニル、ピロリジノ、2－ピロリジニル、3－ピロリジニル、1－イミダゾリニル、2－イミダゾリニル、4－イミダゾリニル、1－イミダゾリジニル、2－イミダゾリジニル、4－イミダゾリジニル、1－ピラゾリニル、3－ピラゾリニル、4－ピラゾリニル、1－ピラゾリジニル、3－ピラゾリジニル、4－ピラゾリジニル、ピペリジノ、2－ピペリジル、3－ピペリジル、4－ピペリジル、ピペラジノ、2－ピペラジニル、2－モルホリニル、3－モルホリニル、モルホリノ、テトラヒドロピラニル等が挙げられる。特に、モルホリノ、ピロリジノ、

ピペリジノ、ピペラジノが好ましい。

「アリールオキシ」のアリール部分は、上記「アリール」と同意義である。「アリールオキシ」としては、例えば、フェノキシ、ナフトキシ(例えば、1－ナフトキシ、2－ナフトキシ等)、アントリルオキシ(例えば、1－アントリルオキシ、2－アントリルオキシ等)、フェナントリルオキシ(例えば、1－フェナントリルオキシ、2－フェナントリルオキシ等)等が挙げられる。特に、フェノキシ、ナフトキシが好ましい。

「アラルキルオキシ」のアラルキル部分は、上記「アラルキル」と同意義である。「アラルキルオキシ」としては、例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ等があげられる。特に、ベンジルオキシが好ましい。

「アリールカルボニルアミノ」とは、下記「アリールカルボニル」で1～2個置換されたアミノを包含し、例えば、フェニルカルボニルアミノ、ナフチルカルボニルアミノ(例えば、1－ナフチルカルボニルアミノ、2－ナフチルカルボニルアミノ)等が挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「アリールカルボニルアミノ」を意味する。

「アリールスルホニル」のアリール部分は、上記「アリール」と同意義である。「アリールスルホニル」としては、例えば、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル(例えば、1－ナフチルスルホニル、2－ナフチルスルホニル)等が挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「アリールスルホニル」を意味する。

[0007] 「置換されていてもよいアルキル」、「置換されていてもよいアルケニル」、「置換されていてもよいアルキニル」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよい1－ナフチル」、「置換されていてもよい5，6，7，8－テトラヒドロ－1－ナフチル」、「置換されていてもよい4－インダニル」、「置換されていてもよい5－イソオキゾリル」、「置換されていてもよい5－ピラゾリル」、「置換されていてもよい非芳香族複素環式基」、「置換されていてもよいアリールオキシ」が置換基を有する場合、それぞれ同一または異なる1～4個の置換基で任意の位置が置換されていてもよい。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を包含する基を意味する。

置換基としては、例えば、ハロゲン原子(フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、C1－C6アルキル(例えば、メチル、エチル、イソプロピル、t－ブチル等)、C2－C6アルケニル(例えば、ビニル等)、C2－C6アルキニル(例えば、エチニル等)、ハロC1－C6アルキル(例えば、CF_3、CH_2CF_3、CH_2CCl_3等)、C1－C6アルコキシC1－C6アルキル(例えば2－メトキシエチル、2－エトキシエチル等)、C1－C6アルキルチオC1－C6アルキル(例えば2－メチルチオエチル、2－エチルチオエチル等)、C1－C6アルキルアミノC1－C6アルキル(例えば2－ジメチルアミノエチル、2－ジエチルアミノエチル等)、C3－C6シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)、アリール(例えば、フェニル等)、ヘテロアリール(例えば、2－ピリジル等)、ヒドロキシ、C1－C6アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等)、C2－C6アルケニルオキシ(例えば、アリルオキシ等)、ハロC1－C6アルコキシ(例えば、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ等)、C1－C6アルキルチオC1－C6アルコキシ(例えば2－メチルチオエトキシ等)、アラルキルオキシ(例えば、ベンジルオキシ等)、C1－C6アルコキシC1－C6アルコキシ(例えば、2－メトキシエトキシ、2－エトキシエトキシ等)、カルボキシC1－C6アルコキシ(例えば、2－カルボキシエトキシ等)、C1－C6アルコキシカルボニルC1－C6アルコキシ(例えば、2－エトキシカルボニルエトキシ等)、シアノC1－C6アルコキシ(例えば、2－シアノエトキシ等)、アリールオキシ(例えば、フェノキシ)、C1－C6アルキルスルホニルオキシ(例えば、メチルスルホニルオキシ等)、C1－C6アルキルチオ(例えば、メチルチオ、エチルチオ等)、カルボキシ、C1－C6アルキルカルボニル(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル等)、C1－C6アルコキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、t－ブトキシカルボニル等)、アミノ、C1－C6アルキルアミノ(例えば、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、C1－C6アルキルカルボニルアミノ(例えば、メチルカルボニルアミノ等)、C1－C6アルキルスルホニルアミノ(例えば、メチルスルホニルアミノ等)、ニトロ、シアノ、ホルミル、オキソ、アラルキル(例えば、ベンジル等)、非芳香族複素環式基(例えば、モルホリノ、ピペリジノ等)、アリールカルボニルアミノ(例えば、フェニルスルホニルアミノ等)、アジド、C1－C6アルキルカルボニルアミノC1－C6アルキル(例えば、2－メチルカルボニルアミノ

エチル等)、C1－C6アルキルチオカルボニル(例えば、メチルチオカルボニル等)、メルカプト、アルキルスルホニル(例えばメチルスルホニル)等、およびアリールスルホニル(例えば、フェニルスルホニル等)等が挙げられる。

「光学活性体」とは、本発明化合物が不斉炭素を有する場合、特定の光学異性体を包含する。

「ラセミ体」とは、対掌体を等量ずつ有する化合物のことを意味する。

[0008] 式(I)で表わされる化合物の中で、特に以下に示す好ましい置換基を有する化合物が好ましい化合物として挙げられる。

R^1としては、置換されてもよいフェニル、置換されてもよい1－ナフチル、置換されてもよい5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1－ナフチル、置換されてもよい4－インダニル、置換されてもよい5－イソオキサゾリル、または置換されてもよい5－ピラゾリルが好ましい。特に、置換されてもよい1－ナフチルまたは置換されてもよい5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－1－ナフチルがより好ましい。

ここで、それぞれの置換基としては、置換基群Aで表わされる置換基から選択される1～2個の置換基が好ましい。

置換基群A:ハロゲン原子、C1－C8アルキル、C2－C6アルケニル、C2－C6アルキニル、ハロC1－C8アルキル、C1－C6アルコキシC1－C8アルキル、C1－C6アルキルチオC1－C8アルキル、C1－C6アルキルアミノC1－C8アルキル、C3－C6シクロアルキル、ヒドロキシ、C1－C6アルコキシ、C2－C6アルケニルオキシ、ハロC1－C6アルコキシ、C1－C6アルキルチオC1－C6アルコキシ、C1－C6アルコキシC1－C6アルコキシ、カルボキシC1－C6アルコキシ、C1－C6アルコキシカルボニルC1－C6アルコキシ、シアノC1－C6アルコキシ、C1－C6アルキルチオ、アミノ、モノ(C1－C6アルキル)アミノ、ジ(C1－C6アルキル)アミノ、N－C1－C6アルキル－アラルキルアミノ、N－C1－C6アルキル－アリールアミノ、C1－C6アルキルカルボニルアミノ、C1－C6アルキルスルホニルアミノ、ニトロ、カルボキシ、C1－C6アルキルカルボニル、C1－C6アルコキシカルボニル、シアノ、C1－C6アルキルスルホニルオキシ、フェニル、2－ピリジル、フェノキシ、及びベンジルオキシ。

さらに、置換基群Bで表わされる置換基から選択される1～2個の置換基がより好ま

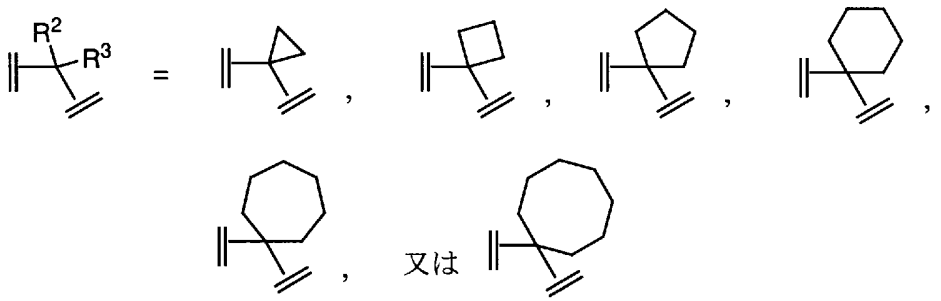
しい。

置換基群B:ハロゲン原子、C1－C8アルキル、ハロC1－C8アルキル、ヒドロキシ、C1－C6アルコキシ、ジ(C1－C6アルキル)アミノ、ニトロ、及びシアノ。

R^2及びR^3は同一で、C2－C3アルキル、または異なって一方がC2－C4アルキル、他方がC1－C4アルキルである場合が好ましい。

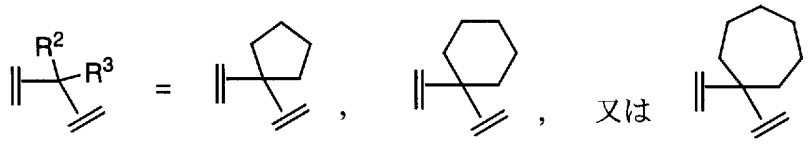
R^2及びR^3が一緒になって隣接する炭素原子を含むC1－C4アルキルが置換されていてもよい3～8員のシクロアルカンの3～8員のシクロアルカンとしては、下記の基が挙げられる。該シクロアルカンにC1－C4アルキルが1～4個置換していてもよく、置換基としては、メチル、エチルが好ましい。

[化2]



特に、以下に示すR^2及びR^3が一緒になって隣接する炭素原子を含む5～7員のシクロアルカンが好ましい。

[化3]



R^4としては、式:－C(=X)－Y－R^5が好ましく、特に－C(=O)－S－CH_3、－C(=S)－S－CH_3、－C(=O)－S－C_2H_5、－C(=S)－S－C_2H_5、－C(=O)－S－$CH_2CH=CH_2$、または－C(=S)－S－$CH_2CH=CH_2$が好ましい。

R^4の置換されていてもよいアリールとしては、置換されていてもよいフェニルが好ましく、該置換基としては、トリフルオロメチルまたはニトロが好ましい。

R^4の置換されていてもよいヘテロアリールとしては、置換されていてもよいピリジル

が好ましく、該置換基としては、トリフルオロメチルまたはニトロが好ましい。

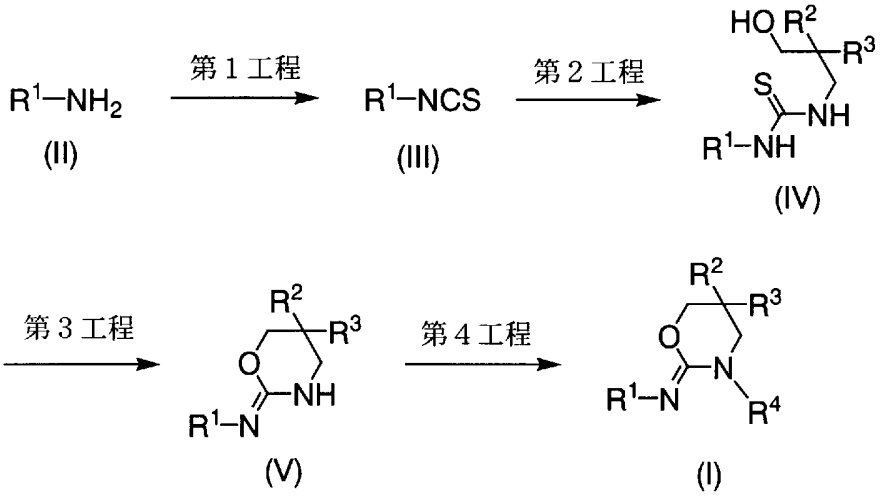
発明の効果

[0009] カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物、特に活性、安定性および体内動態に優れた2－置換イミノ－1，3－オキサジン誘導体は、安全性も高いことから、医薬品として有用である。

発明を実施するための最良の形態

[0010] 本発明に係る化合物は、WO01／19807およびWO02／072562を参考にして、以下に示す工程によって製造することができる。なお、式(I)～(V)の構造式は、ラセミ体または光学活性体を示している。

[化4]



(式中、R^1は置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリール;

R^2はC1－C6アルキル、C2－C4アルケニル、又はC2－C4アルキニル;

R^3はC1－C6アルキル、C2－C4アルケニル、又はC2－C4アルキニル;又は

R^2及びR^3は一緒になって、隣接する炭素原子を含む、C1－C4アルキルで置換されていてもよい3～8員のシクロアルカン又は隣接する炭素原子を含む、C1－C4アルキルで置換されていてもよい3～8員の含酸素ヘテロ環を形成してもよい;

R^4は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、又は式:－C(＝X)－Y－R^5(式中、R^5は置換されていてもよいC1－C4アルキル、置換され

ていてもよいC2－C4アルケニル、又は置換されていてもよいC2－C4アルキニル;Xは酸素原子又は硫黄原子;Yは酸素原子又は硫黄原子)で表される基)

第1工程

式(II)で示される化合物のアミノ基をイソチオシアン酸エステル(イソチオシアネート)に変換し、式(III)で示される化合物を製造する工程である。

アミノ基からイソチオシアン酸エステル(イソチオシアネート)への変換法としては、(1)アンモニア(NH_3、NH_4OH)やトリエチルアミン(Et_3N)などの塩基の存在下に二硫化炭素(CS_2)を作用させて得られるジチオカルバミド酸塩を、クロロ炭酸エチル($ClCO_2Et$)、トリエチルアミン(Et_3N)で処理する方法、(2)前記ジチオカルバミド酸塩を、硝酸鉛等の金属塩で処理する方法、(3)チオホスゲン($CSCl_2$)を作用させる方法、(4)チオカルボニルジイミダゾールを作用させる方法等が挙げられる。

(1)の場合、塩基(1．0～1．5当量)及び二硫化炭素(1．0～1．5当量)を化合物(II)に加え、非プロトン性溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等)中で0．5時間～10時間攪拌する。その後、クロロ炭酸エチル(1．0～1．5当量)及びトリエチルアミン(1．0～1．5当量)を加え、非プロトン性溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等)中で0．5時間～10時間攪拌する。反応温度としては0℃～100℃が好ましく、特に0℃～室温が好ましい。

(3)の場合、チオホスゲン(1．0～1．5当量)を化合物(II)に加え、非プロトン性溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等)中で0．5時間～10時間攪拌する。反応温度としては0℃～100℃が好ましく、特に0℃～室温が好ましい。

(4)の場合、チオカルボニルジイミダゾール(1．0～1．5当量)を化合物(II)に加え、非プロトン性溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等)中で0．5時間～10時間攪拌する。反応温度としては0℃～100℃が好ましく、特に0℃～室温が好ましい。

式(II)で示される化合物として、アニリン、2－トリフルオロメチルアニリン、3－トリフ

ルオロメチルアニリン、o－アニシジン、3－ジメチルアミノ－2－メチルアミノベンゼン、1－アミノ－3－フルオロナフタレン、1－アミノ－4－フルオロナフタレン、1－アミノ－5－フルオロナフタレン、1－アミノ－6－フルオロナフタレン、1－アミノ－7－フルオロナフタレン、1－アミノ－3－クロロナフタレン、1－アミノ－4－クロロナフタレン、1－アミノ－5－クロロナフタレン、1－アミノ－6－クロロナフタレン、1－アミノ－7－クロロナフタレン、1－アミノ－3－ブロモナフタレン、1－アミノ－4－ブロモナフタレン、1－アミノ－5－ブロモナフタレン、1－アミノ－6－ブロモナフタレン、1－アミノ－7－ブロモナフタレン、1－アミノ－3－メチルナフタレン、1－アミノ－4－メチルナフタレン、1－アミノ－5－メチルナフタレン、1－アミノ－6－メチルナフタレン、1－アミノ－7－メチルナフタレン、1－アミノ－3－メトキシナフタレン、1－アミノ－4－メトキシナフタレン、1－アミノ－5－メトキシナフタレン、1－アミノ－6－メトキシナフタレン、1－アミノ－7－メトキシナフタレン、1－アミノ－3－シアノナフタレン、1－アミノ－4－シアノナフタレン、1－アミノ－5－シアノナフタレン、1－アミノ－6－シアノナフタレン、1－アミノ－7－シアノナフタレン、1－アミノ－3－N, N－ジメチルアミノナフタレン、1－アミノ－4－N, N－ジメチルアミノナフタレン、1－アミノ－5－(ジメチルアミノ)ナフタレン、1－アミノ－6－(ジメチルアミノ)ナフタレン、1－アミノ－7－(ジメチルアミノ)ナフタレン、1－アミノ－3－ニトロナフタレン、1－アミノ－4－ニトロナフタレン、1－アミノ－5－ニトロナフタレン、1－アミノ－6－ニトロナフタレン、1－アミノ－7－ニトロナフタレン、1－アミノ－3－ベンジルオキシナフタレン、1－アミノ－4－ベンジルオキシナフタレン、1－アミノ－5－ベンジルオキシナフタレン、1－アミノ－6－ベンジルオキシナフタレン、1－アミノ－7－ベンジルオキシナフタレン、1－アミノ－4－(2－ピリジル)ナフタレン、1－アミノ－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン、1－アミノ－7－ヒドロキシ－5, 6, 7, 8－テトラヒドロナフタレン、4－アミノ－ベンゾジオキソール、5－アミノ－1, 4－ベンゾジオキサン、5－アミノ－3－イソプロピルイソオキサゾール、5－アミノ－3－t－ブチルイソオキサゾール、5－アミノ－3－(2－メチルブチル－2－イル)イソオキサゾール、2－アミノ－4－t－ブチルチアゾール、5－アミノ－3－t－ブチル－1－メチルピラゾール、5－アミノ－3－(2－メチルブチル－2－イル)－1－メチルピラゾール等が挙げられる。

第2工程

式(III)で示される化合物のイソチオシアン酸エステル(イソチオシアネート)に、$NH_2-CH_2C(R^2R^3)CH_2-OH$($R^2$及び$R^3$は前記と同意語)を反応させ、式(IV)で示される化合物を製造する工程である。

本工程は、非プロトン性溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等)中で行うことができる。

反応温度としては、0℃～100℃が好ましく、特に0℃～室温が好ましく、反応時間としては、0．5時間～10時間が好ましい。

$NH_2-CH_2C(R^2R^3)CH_2-OH$は、化合物(III)に対して1．0～1．5当量用いればよい。

$NH_2-CH_2C(R^2R^3)CH_2-OH$としては、3－アミノ－2－メチル－2－n－プロピルプロパノール、3－アミノ－2－イソプロピル－2－メチルプロパノール、3－アミノ－2－エチル－2－n－プロピルプロパノール、3－アミノ－2－エチル－2－イソプロピルプロパノール、3－アミノ－2－イソプロピル－2－n－プロピルプロパノール、3－アミノ－2，2－ジ－n－プロピルプロパノール、3－アミノ－2，2－ジイソプロピルプロパノール、3－アミノ－2，2－エチレンプロパノール、3－アミノ－2，2－トリメチレンプロパノール、3－アミノ－2，2－テトラメチレンプロパノール、3－アミノ－2，2－ペンタメチレンプロパノール、3－アミノ－2，2－ヘキサメチレンプロパノール、3－アミノ－2，2－ヘプタメチレンプロパノール等が挙げられる。

なお、R^2とR^3が異なる場合はR^2とR^3が置換した炭素原子は不斉炭素であり、光学異性体が存在する。光学異性体の製造法の一例として、i)$NC-C(R^2R^3)-COOH$であるシアノ酢酸誘導体と光学活性なアミン誘導体(例えば、(1R，2R)－(－)－2－アミノ－1－フェニル－1，3－プロパンジオール、(1S，2S)－(＋)－2－アミノ－1－フェニル－1，3－プロパンジオール等)の塩を、再結晶等の方法で精製する工程、ii)ヒドリド試薬(例えば、$LiAlH_4$等)等による還元反応の工程による方法を用いることができる。

第3工程

式(IV)で示される化合物を閉環させ、式(V)で示される化合物を製造する工程である。

閉環方法としては、(1)アルコール中、アルキルハライドで処理する方法、(2)アルコール中、アルキルハライドで処理後、塩基で処理する方法等が挙げられる。

(1)の場合は、アルコールとしてメタノール、エタノール等を用い、0℃～溶媒の還流温度で0．5時間～72時間行えばよい。アルキルハライドとして、メチルヨーダイド、エチルヨーダイド等を用い、化合物(IV)に対して0．5～3当量用いればよい。

(2)の場合は、アルキルハライドとして、ヨードメタン、ヨードエタン等を用い、化合物(IV)に対して0．5～3当量用いればよい。アルコールとしてメタノール、エタノール等を用い、0℃～溶媒の還流温度で0．5時間～72時間反応後、塩基として水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等を用いて、アルコールとしてメタノール、エタノール等を用い、0℃～溶媒の還流温度で0．5時間～24時間反応を行うことができる。

第4工程

式(V)で示される化合物に、Hal－R^4(式中、R^4は前記と同意義、Halはハロゲン原子)を導入し、式(I)で示される化合物を製造する工程である。

本工程は、(1)R^4が置換されていてもよいアリール又置換されていてもよいアリールの場合は、塩基(例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等)の存在下、Hal－R^4(式中、R^4は置換されていてもよいアリール又置換されていてもよいアリール)で示される化合物を反応させることにより行うことができる。溶媒として非プロトン性溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等)等を使用し、0℃～溶媒の還流温度で0．5時間～72時間反応を行うことができる。

(2)R^4が式:－C(＝X)－Y－R^5(式中、R^5、X及びYは前記と同意義)である場合は、塩基(例えば、トリエチルアミン、ピリジン、N，N－ジメチルアミノピリジン等)の存在下、式:Hal－C(＝X)－Y－R^5(式中、R^5、X及びYは前記と同意義、Halはハロゲン原子)で示される化合物を反応させることにより行うことができる。通常のN－アシル化の条件に従って行えばよく、例えば、溶媒として非プロトン性溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、ジクロロメ

タン、クロロホルム等）等を使用し、0℃～100℃で、0．5時間～10時間、反応を行うことができる。

また、塩基（例えば、水素化ナトリウム等）の存在下、二硫化炭素（CS_2）を反応させ、次いで、アルキルハライド（例えば、ヨードメタン、ヨードエタン等）又はアルコキシアルキルハライド（例えば、クロロメチルメチルエーテル等）を反応させることによっても得ることができる。この場合、溶媒としては、非プロトン性溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等）を用いることができ、0℃～室温で反応は進行する。

なお、R^1、R^4及びR^5が保護基で保護されている基を有する場合、a）脱保護またはb）脱保護後、アルキル化を行うことができる。

脱保護は、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons)等に記載の方法で除去することができる。

アルキル化は、塩基（例えば、水素化ナトリウム等）の存在下、アルキルハライド（例えば、ヨードメタン、ヨードエタン等）又は（アルコキシカルボニル）アルキルハライド（例えば、t－ブトキシカルボニルメチルブロミド等）を反応させることによって得ることができる。この場合、溶媒としては、非プロトン性溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等）を用いることができ、0℃～室温で反応を行うことができる。

なお、各工程で得られた化合物は、そのまま次の工程に用いることができるが、必要であれば蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等で精製することができる。

[0011] 製薬上許容される塩としては、塩基性塩として、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；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ブロカイン塩等の脂肪族アミン塩；N,N−ジベンジルエチレンジアミン等のアラルキルアミン塩；ピリジン塩、ピコリン塩、キノリン塩、イソキノリン塩等のヘテロ環芳香族アミン塩；テトラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウ

ム塩、テトラブチルアンモニウム塩等の第4級アンモニウム塩;アルギニン塩、リジン塩等の塩基性アミノ酸塩等が挙げられる。酸性塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩;酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマール酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩;メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩;アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸等が挙げられる。

溶媒和物は、任意の数の有機溶媒分子を配位する有機溶媒和物および任意の数の水分子を配位する水和物を包含する。溶媒和物としては、式(I)で示される化合物又はその製薬上許容される塩の溶媒和物を意味し、例えば、一溶媒和物、二溶媒和物、一水和物、二水和物等が挙げられる。

[0012] 本発明化合物は、安定性および体内動態(hHERG、CL、$T_{1/2}$、BA、AUC等)に優れ、毒性が低くカンナビノイド受容体アゴニストが関与する疾患に対して治療又は予防の目的で使用することができる。例えば、ネーチャー(Nature) 1993年、第365巻、p. 61－65には、カンナビノイド受容体アゴニストが抗炎症作用、鎮痛作用を有する旨、ジャーナルオブカンナビスセラペウティックス(Journal of Cannabis Therapeutics) 2002年、2巻1号、p. 59－71には、カンナビノイド受容体アゴニストが気管支拡張作用を有する旨、および国際公開第03／035109号パンフレットには抗掻痒作用を有する旨が記載されている。

すなわち、本発明化合物は、抗炎症剤、抗アレルギー剤、鎮痛剤、疼痛治療剤(侵害性疼痛治療剤、神経因性疼痛治療剤、心因性疼痛治療剤、急性疼痛治療剤、慢性疼痛治療剤等)、免疫不全治療剤、免疫抑制剤、免疫調節剤、自己免疫疾患治療剤、慢性関節リューマチ治療剤、多発性硬化症治療剤、気道炎症性細胞浸潤抑制剤、気道過敏性亢進抑制剤、気管支拡張剤、粘液分泌抑制剤、抗掻痒剤等として用いることができる。

本発明化合物を治療に用いるには、通常の経口又は非経口投与用の製剤として製剤化する。本発明化合物を含有する医薬組成物は、経口及び非経口投与のための剤形をとることができる。即ち、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などの

経口投与製剤、あるいは、静脈注射、筋肉注射、皮下注射などの注射用溶液又は懸濁液、吸入薬、点眼薬、点鼻薬、坐剤、もしくは軟膏剤などの経皮投与用製剤などの非経口投与製剤とすることもできる。

これらの製剤は当業者既知の適当な担体、賦形剤、溶媒、基剤等を用いて製造することができる。例えば、錠剤の場合、活性成分と補助成分を一緒に圧縮又は成型する。補助成分としては、製剤的に許容される賦形剤、例えば結合剤(例えば、トウモロコシでん粉等)、充填剤(例えば、ラクトース、微結晶性セルロース等)、崩壊剤(例えば、でん粉グリコール酸ナトリウム等)又は滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム等)などが用いられる。錠剤は、適宜、コーティングしてもよい。シロップ剤、液剤、懸濁剤などの液体製剤の場合、例えば、懸濁化剤(例えば、メチルセルロース等)、乳化剤(例えば、レシチン等)、保存剤などを用いる。注射用製剤の場合、溶液、懸濁液又は油性もしくは水性乳濁液の形態のいずれでもよく、これらは懸濁安定剤又は分散剤などを含有していてもよい。吸入剤として使用する場合は吸入器に適応可能な液剤として、点眼剤として使用する場合も液剤又は懸濁化剤として用いる。

本発明化合物の投与量は、投与形態、患者の症状、年令、体重、性別、あるいは併用される薬物(あるとすれば)などにより異なり、最終的には医師の判断に委ねられるが、経口投与の場合、体重1kgあたり、1日0.01～100mg、好ましくは0.01～10mg、より好ましくは0.1～10mg、非経口投与の場合、体重1kgあたり、1日0.001～100mg、好ましくは0.001～1mg、より好ましくは0.01～1mgを投与する。これを1～4回に分割して投与すればよい。

[0013] 以下に実施例を挙げて本発明を詳しく説明するが、これらは単なる例示であり本発明はこれらに限定されるものではない。

なお、各略号は以下に示す意味を有する。

Me:メチル、

Et:エチル、

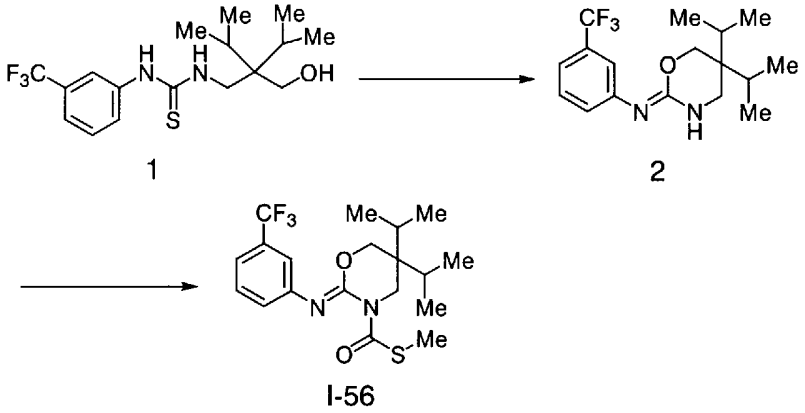
DMF:N, N－ジメチルホルムアミド

実施例

[0014] 実施例1 5, 5－ジイソプロピル－3－[(メチルチオ)カルボニル]－2－(3－トリフル

オロメチルフェニルイミノ)ペルヒドロ－1，3－オキサジン(I－56)の合成

[化5]



1)5，5－ジイソプロピル－2－(3－トリフルオロメチルフェニルイミノ)ペルヒドロ－1，3－オキサジン(1)の合成

1－(3－ヒドロキシ－2，2－ジイソプロピルプロピル)－3－(3－トリフルオロメチルフェニル)チオウレア(1;0．65g)のメタノール(6 mL)溶液にヨウ化メチル(0．56 mL)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をメタノール(6 mL)で溶解し、氷冷化で水酸化カリウム(0．50 g)のメタノール(4 mL)溶液を加え、室温で3時間攪拌した。反応後、水(150 mL)を加え、ジクロロメタン(50 mL)で2回抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた結晶を再結晶(酢酸エチル／n－ヘキサン)して5，5－ジイソプロピル－2－(3－トリフルオロメチルフェニルイミノ)ペルヒドロ－1，3－オキサジン(2;0．49 g、収率83%)を無色結晶として得た。

融点:103～104℃、

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ ppm:0.97 (6H, d, J=6.9), 0.99 (6H, d, J=6.9), 1.90 (2H, sept, J=6.9), 3.23 (2H, s), 4.07 (2H, s), 7.13-7.50 (4H, m).

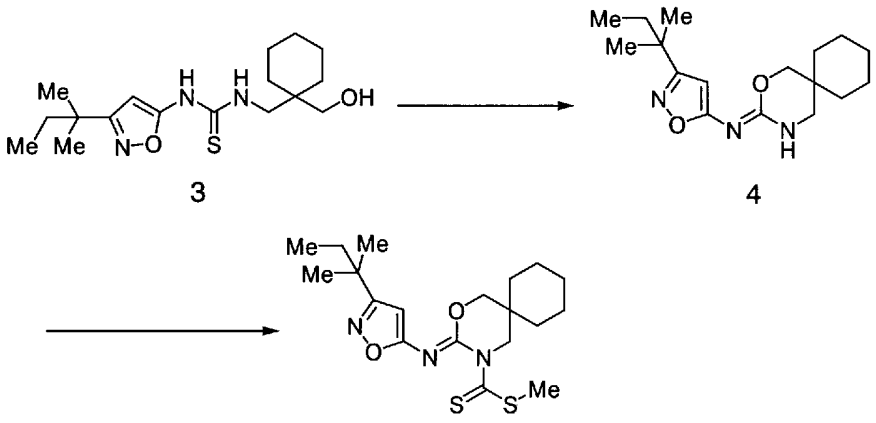
2)5，5－ジイソプロピル－3－[(メチルチオ)カルボニル]－2－(3－トリフルオロメチルフェニルイミノ)ペルヒドロ－1，3－オキサジン(I－56)の合成

5，5－ジイソプロピル－2－(3－トリフルオロメチルフェニルイミノ)ペルヒドロ－1，3－オキサジン(2;0．23 g)とトリエチルアミン(0．11 g)のジクロロメタン(2 mL)溶

液に、氷冷下でメチルクロロチオールホーメート(0．09 mL)を加え、0℃で1時間攪拌した。反応後、水(80 mL)を加え、ジエチルエーテル(100 mL)で抽出した。抽出液を食塩水(80 mL)で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して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:n－ヘキサン:トリエチルアミン＝7:92:1)で精製を行ない5，5－ジイソプロピル－3－[(メチルチオ)カルボニル]－2－(3－トリフルオロメチルフェニルイミノ)ペルヒドロ－1，3－オキサジン(I－56;0．24 g、収率85%)を無色油状物として得た。

[0015] 実施例2 2－[3－(1，1－ジメチルプロピル)－5－イソオキサゾリルイミノ]－3－[(メチルチオ)チオカルボニル]－5，5－ペンタメチレンペルヒドロ－1，3－オキサジン(I－52)の合成

[化6]



1)2－[3－(1，1－ジメチルプロピル)－5－イソオキサゾリルイミノ]－5，5－ペンタメチレンペルヒドロ－1，3－オキサジン(4)の合成

1－[3－(1，1－ジメチルプロピル)－5－イソオキサゾリル]－3－(3－ヒドロキシ－2，2－ペンタメチレンプロピル)チオウレア(3;1．02 g) のメタノール(18 mL)溶液にヨウ化メチル(1．03 mL)を加え、室温で3日間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(60 mL)を加え、酢酸エチル(100 mL)で抽出した。抽出液を食塩水(80 mL)で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた結晶を洗浄(ジイソプロピルエーテル:n－ヘキサン

＝2:1)して2－[3－(1, 1－ジメチルプロピル)－5－イソオキサゾリルイミノ]－5, 5－ペンタメチレンペルヒドロ－1, 3－オキサジン(4;0. 55 g、収率60%)を淡褐色結晶として得た。

融点:196. 5～198℃、

^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ ppm:0.81 (3H, t, J=7.6), 1.26 (6H, s), 1.49-1.65 (12H, m), 3.32 (2H, m), 4.12 (2H, s), 5.43 (1H, s).

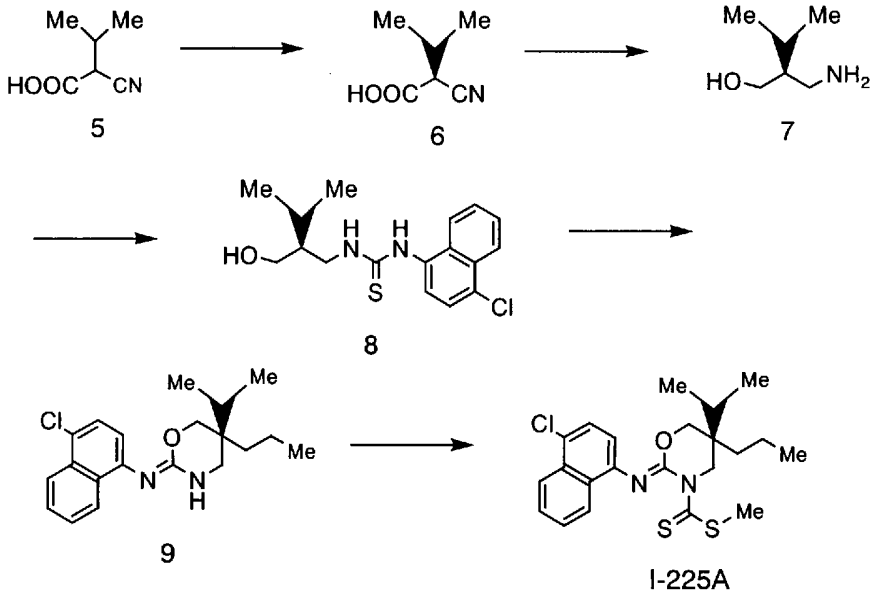
2)2－[3－(1, 1－ジメチルプロピル)－5－イソオキサゾリルイミノ]－3－[(メチルチオ)チオカルボニル]－5, 5－ペンタメチレンペルヒドロ－1, 3－オキサジン(I－52)の合成

2－[3－(1, 1－ジメチルプロピル)－5－イソオキサゾリルイミノ]－5, 5－ペンタメチレンペルヒドロ－1, 3－オキサジン(4;0. 21 g)と二硫化炭素(0. 065 mL)およびDMF(2. 1 mL)の混合液に60%水素化ナトリウム(0. 042 g)を氷冷化で加え、0℃で30分間攪拌した後、ヨウ化メチル(0. 065 mL)を氷冷下で加え、0℃で1時間攪拌した。反応液を氷水(80 mL)に加え、ジエチルエーテル(100 mL)で抽出した。抽出液を食塩水(80 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して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:n－ヘキサン:トリエチルアミン＝7:92:1)で精製して得られた結晶を再結晶(酢酸エチル／n－ヘキサン)して2－[3－(1, 1－ジメチルプロピル)－5－イソオキサゾリルイミノ]－3－[(メチルチオ)チオカルボニル]－5, 5－ペンタメチレンペルヒドロ－1, 3－オキサジン(I－52;0. 17 g、収率60%)を黄色結晶として得た。

融点:117～118℃。

[0016] 実施例3 (S)－2－(4－クロロナフチルイミノ)－5－イソプロピル－5－プロピル－3－(メチルチオ)カルボニル－1, 3－オキサジン(I－225A)の合成

[化7]



1)(S)－2－シアノ－2－イソプロピル吉草酸の合成

2－シアノ－2－イソプロピル吉草酸(5;7.61 g、45 mmol)のエタノール(20 mL)溶液に(1R, 2R)－(－)－2－アミノ－1－フェニル－1, 3－プロパンジオール(7.52 g、45 mmol)のエタノール(50 mL)の溶液を加えた。混合液を減圧濃縮し、得られた塩を水(60 mL)から再結晶を行ない、(S)－2－シアノ－2－イソプロピル吉草酸の(1R, 2R)－(－)－2－アミノ－1－フェニル－1, 3－プロパン塩(4.30 g)を無色結晶として得た。

得られたS体の塩(4.04 g、12 mmol)を水(150 mL)に溶解し、濃塩酸(6 mL)で中和後、クロロホルム(100ml)で2回抽出した。抽出液を0.5%塩酸(100ml)で水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して(S)－2－シアノ－2－イソプロピル吉草酸(6;2.00 g)を無色結晶として得た。

融点:72－78℃、$[\alpha]_D$ +3.5±0.4°

2)(S)－2－アミノメチル－2－イソプロピル－1－ペンタノール(7)の合成

リチウムアルミニウムヒドリド(0.73 g、19 mmol)のテトラヒドロフラン(11 mL)懸濁液に(S)－2－シアノ－2－イソプロピル吉草酸(6;1.86 g、11 mmol)のテトラヒドロフラン(11 mL)溶液を氷冷下で25分間で滴下した。室温で1時間攪拌後、55℃で3時間攪拌した。反応液に水(5ml)を氷冷下で15分間で滴下した。析出した不

溶物を除去し、減圧濃縮して得られた残渣にエタノール(40 mL)を加え、再び析出した不溶物を除去した。減圧濃縮して得られた残渣をエーテル(40 mL)で抽出し、抽出液を減圧濃縮して(S)－2－アミノメチル－2－イソプロピル－1－ペンタノール(7;1.15 g、収率:66%)を無色油状物として得た。

3)(S)－N－(4－クロロ－1－ナフチル)－N'－(2－ヒドロキシメチル－2－イソプロピルペンチル)チオウレア(8)の合成

(S)－2－アミノメチル－2－イソプロピル－1－ペンタノール(7;1.11 g、7 mmol)のジクロロメタン(7 mL)溶液に4－クロロ－1－ナフチルイソチオシアネート(1.54 g、7 mmol)のジクロロメタン(7 mL)溶液を氷冷下で加え、室温で4時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル／n-ヘキサン)で精製し、(S)－N－(4－クロロ－1－ナフチル)－N'－(2－ヒドロキシメチル－2－イソプロピルペンチル)チオウレア(8;1.66 g、収率:63%)を無色結晶として得た。

4)(S)－2－(4－クロロ－1－ナフチル)イミノ－5－イソプロピル－5－プロピルペルヒドロ－1,3－オキサジン(9)の合成

(S)－N－(4－クロロナフチル)－N'－(2－ヒドロキシメチル－2－イソプロピルペンチル)チオウレア(8;0.76 g、2 mmol)のメタノール(8 mL)溶液にヨウ化メチル(0.62 mL、10 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をメタノール(6mL)で溶解し、氷冷化で水酸化カリウム(0.56g, 10mmol)のメタノール(6mL)溶液を加え、室温で一夜攪拌した。反応後に水(150mL)を加え、クロロホルム(80 mL)で2回抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた結晶を再結晶(酢酸エチル／n－ヘキサン)して(S)－2－(4－クロロ－1－ナフチル)イミノ－5－イソプロピル－5－プロピルペルヒドロ－1,3－オキサジン(9;0.34 g、収率:49%、光学純度:99%ee)を無色結晶として得た。

5)(S)-3－[(メチルチオ)チオカルボニル]－2－(4－クロロ－1－ナフチル)イミノ－5－イソプロピル－5－プロピルペルヒドロー1,3－オキサジン(I－225A)の合成

(S)－2－(4－クロロ－1－ナフチル)イミノ－5－イソプロピル－5－プロピルペルヒドロ－1,3－オキサジン(9;0.24 g、0.7 mmol)および二硫化炭素(0.08 mL

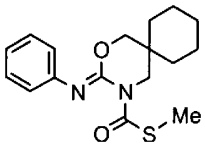
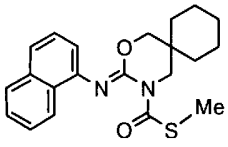
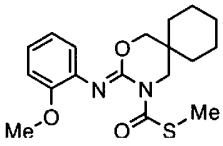
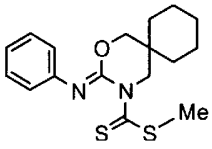
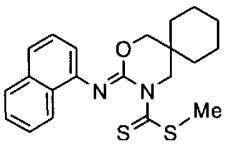
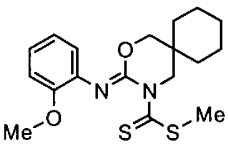
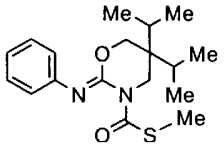
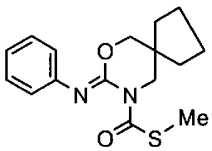
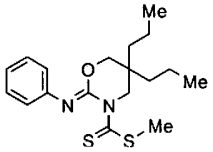
、1．4 mmol)のDMF(3 mL)の溶液に60%水素化ナトリウム(0．06 g、1．4 mmol)を氷冷化で加え、0℃で30分間攪拌した後、ヨウ化メチル(0．09 mL、1．4 mmol)を氷冷下で加え、0℃で1時間攪拌した。反応液を氷水(80mL)に加え、ジエチルエーテル(100 mL)で抽出した。抽出液を食塩水(80 ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n－ヘキサン:トリエチルアミン＝7:92:1)で精製し、得られた結晶を再結晶(n－ヘキサン)して(S)-3－[(メチルチオ)チオカルボニル]－2－(4－クロロ－1－ナフチル)イミノ－5－イソプロピル－5－プロピルペルヒドロー1，3－オキサジン(I－225A;0．12g、収率:39%)を無色結晶として得た。

融点:103－105℃、$[\alpha]_D$＋23．5±1．0°

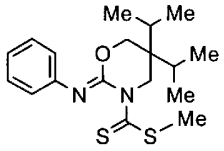
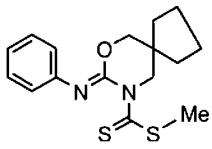
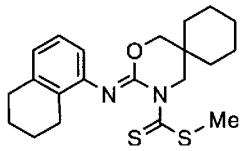
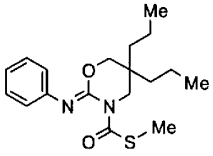
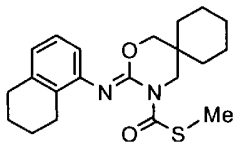
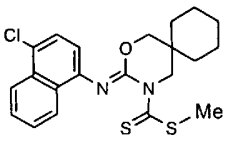
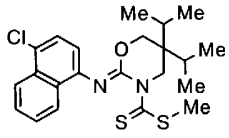
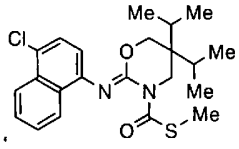
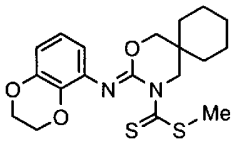
^{1}H－NMR($CDCl_3$) δ ppm:0.88-0.99 (9H, m), 1.25-1.50 (4H, m), 1.87 (1H, sept, J=6.9), 2.65 (3H, s), 3.86 (1H, d, J=11.2), 3.99 (1H, d, J=11.2), 4.32 (1H, d, J=13.5), 4.43 (1H, d, J=13.5), 7.08 (1H, d, J=7.9), 7.48-7.62 (3H, m), 8.19-8.26 (2H, m)

上記と同様な方法を用いて、化合物I－1～I－51、I－53～I－55、I－57～I－81、I－84、I－85、I－94～I－I－105、I－113～I－115、I－118～I－225およびI－225Bを合成した。化合物I－82、I－83、I－86～I－93、I－106～I－112、I－116、I－117、およびI－A1～I－B9は、上記実施例と同様に合成することができる。構造式および物性は表1～26に示した。

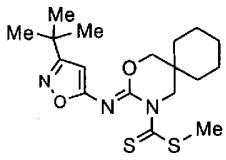
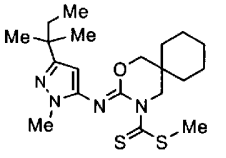
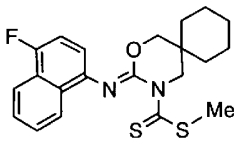
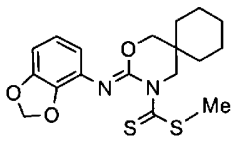
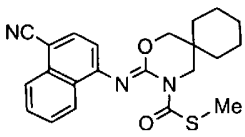
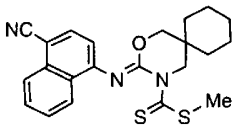
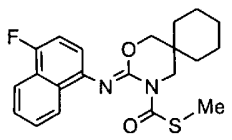
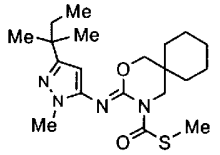
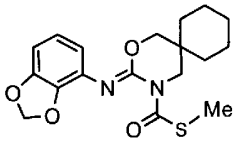
[0017] [表1]

化合物番号	構造式	融点 ℃	NMR
I-1			1.24-1.75 (10H, m), 2.28 (3H, s), 3.70 (2H, s), 3.90 (2H, s), 7.00-7.09 (2H, m), 7.20-7.33 (2H, m)
I-2			1.11-1.72 (10H, m), 2.31 (3H, s), 3.77 (2H, s), 3.84 (2H, s), 7.07(1H, d, J= 7.29), 7.35-7.53 (3H, m), 7.57(1H, d, J= 8.10), 7.77-7.87 (1H, m), 8.13-8.24 (1H, m)
I-3		132-134	1.35-1.69 (10H, m), 2.27 (3H, s), 3.69 (2H, s), 3.81 (3H, s), 3.87 (2H, s), 6.85-7.09 (4H, m)
I-4		83-86	1.33-1.79 (10H, m), 2.59 (3H, s), 3.93 (2H, s), 4.27 (2H, s), 7.00-7.20 (3H, m), 7.23-7.42 (2H, m)
I-5		87-89	1.34-1.70 (10H, m), 2.63 (3H, s), 3.89 (2H, s), 4.36 (2H, s), 7.16(1H, d, J= 6.21), 7.40-7.51 (3H, m), 7.61(1H, d, J= 8.37), 7.77-7.87 (1H, m), 8.14-8.24 (1H, m)
I-6		126-127	1.35-1.70 (10H, m), 2.58 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.89 (2H, s), 4.28 (2H, s), 6.85-7.11 (4H, m)
I-7		83-85	0.90-1.02 (12H, m), 1.92 (2H, sept, J=6.75), 2.30 (3H, s), 3.76 (2H, s), 3.96 (2H, s), 6.97-7.11 (3H, m), 7.23-7.39 (2H, m)
I-8		59-62	1.51-1.88 (8H, m), 2.27 (3H, s), 3.70 (2H, s), 3.92 (2H, s), 7.01-7.18 (3H, m), 7.22-7.48 (2H, m)
I-9		67-69	0.91-1.02 (6H, m), 1.21-1.50 (8H, m), 2.59 (3H, s), 3.89 (2H, s), 4.21 (2H, s), 7.03-7.20 (3H, m), 7.25-7.45 (2H, m)

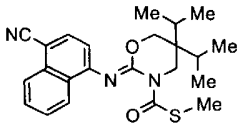
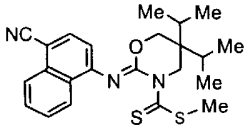
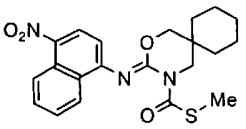
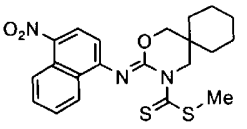
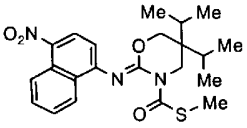
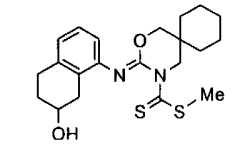
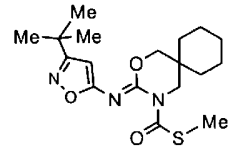
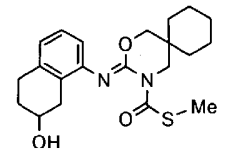
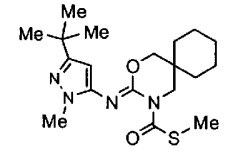
[表2]

化合物番号	構造式	融点 ℃	NMR
I-10		79-82	0.97 (6H, d, J=6.75), 0.98 (6H, d, J=6.75), 1.94 (2H, sept, J=6.75), 2.62 (3H, s), 4.01 (2H, s), 4.39 (2H, s), 7.12-7.18 (3H, m), 7.24-7.40 (2H, m)
I-11		74-76	1.51-1.89 (8H, m), 2.58 (3H, s), 3.96 (2H, s), 4.19 (2H, s), 7.10-7.20 (3H, m), 7.25-7.40 (2H, m)
I-12		99-101	1.32-1.69 (10H, m), 1.72-1.89 (4H, m), 2.58 (3H, s), 2.58-2.72 (2H, m), 2.75-2.91 (2H, m), 3.89 (2H, s), 4.29 (2H, s), 6.77 (1H, d, J=7.02), 6.83 (1H, d, J=7.56), 7.06 (1H, dd, J=7.02, 7.56)
I-13			0.93 (6H, t, J=6.75), 1.21-1.51 (8H, m), 2.28 (3H, s), 3.64 (2H, s), 3.86 (2H, s), 6.98-7.42 (5H, m)
I-14			1.30-1.63 (10H, m), 1.80-1.91 (4H, m), 2.26 (3H, s), 2.56-2.70 (2H, m), 2.71-2.88 (2H, m), 3.70 (2H, s), 3.86 (2H, s), 6.71 (1H, d, J=7.83), 6.80 (1H, d, J=7.56), 7.04 (1H, dd, J=7.83, 7.56)
I-15		118-119	1.30-1.70 (10H, m), 2.62 (3H, s), 3.90 (2H, s), 4.34 (2H, s), 7.10 (1H, d, J=8.2), 7.50-7.62 (3H, m), 8.21-8.26 (2H, m)
I-16		100-101	0.94 (6H, d, J=6.9), 0.98 (6H, d, J=6.9), 1.94 (2H, sept, J=6.9), 2.66 (3H, s), 3.97 (2H, s), 4.45 (2H, s), 7.07 (1H, d, J=7.9), 7.49-7.61 (3H, m), 8.20-8.25 (2H, m)
I-17		158-159	0.96 (6H, d, J=6.9), 0.97 (6H, d, J=6.9), 1.93 (2H, sept, J=6.9), 2.36 (3H, s), 3.83 (2H, s), 3.91 (2H, s), 7.00 (1H, d, J=7.9), 7.47-7.62 (3H, m), 8.21-8.24 (2H, m)
I-18		150-153	1.35-1.68 (10H, m), 2.58 (3H, s), 3.92 (2H, s), 4.26 (4H, s), 4.27 (2H, s), 6.55-6.68 (2H, m), 6.78(1H, dd, J=7.56, 8.64)

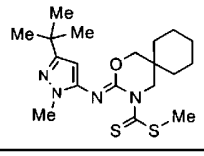
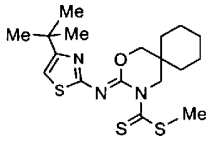
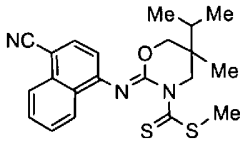
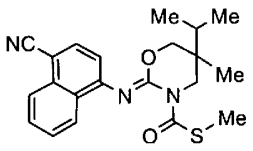
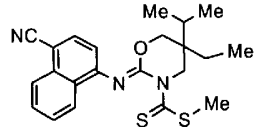
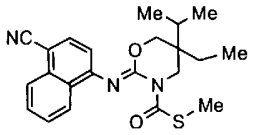
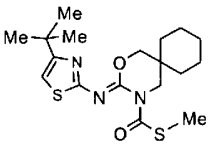
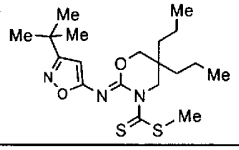
[表3]

化合物番号	構造式	融点 ℃	NMR
I-19		102-105	1.34 (9H, s), 1.40-1.65 (10H, m), 2.58 (3H, s), 4.14 (2H, s), 4.22 (2H, s), 5.89 (1H, s)
I-20		120-122	0.81 (3H, t, J=7.56), 1.26 (6H, s), 1.35-1.69 (12H, m), 2.58 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.09 (2H, s), 4.27 (2H, s), 6.06 (1H, s)
I-21		94-96	1.32-1.75 (10H, m), 2.62 (3H, s), 3.91 (2H, s), 4.35 (2H, s), 7.06-7.17 (2H, m), 7.47-7.61 (2H, m), 8.08 (1H, d, J=9.18), 8.21 (1H, d, J=7.29)
I-22		107-109	1.35-1.75 (10H, m), 2.58 (3H, s), 3.97 (2H, s), 4.27 (2H, s), 5.96 (2H, s), 6.55-6.86 (3H, m)
I-23		132-133	1.34-1.61 (10H, m), 2.32 (3H, s), 3.78 (2H, s), 3.89 (2H, s), 7.08 (1H, d, J=7.8), 7.54-7.70 (2H, m), 7.84 (1H, d, J=7.8), 8.20 (1H, d, J=8.1), 8.27 (1H, d, J=8.6)
I-24		131-132	1.34-1.58 (10H, m), 2.62 (3H, s), 3.92 (2H, s), 4.33 (2H, s), 7.15 (1H, d, J=8.1), 7.54-7.71 (2H, m), 7.87 (1H, d, J=7.8), 8.22 (1H, d, J=8.9), 8.25 (1H, d, J=8.6)
I-25		153-155	1.32-1.65 (10H, m), 2.32 (3H, s), 3.77 (2H, s), 3.87 (2H, s), 6.98-7.15 (2H, m), 7.46-7.58 (2H, m), 8.02-8.13 (1H, m), 8.14-8.25 (1H, m)
I-26		104-106	0.80 (3H, t, J=7.56), 1.25 (6H, s), 1.35-1.78 (12H, m), 2.29 (3H, s), 3.70 (2H, s), 3.88 (3H, s), 4.08 (2H, s), 5.96 (1H, s)
I-27		109-111	1.35-1.75 (10H, m), 2.27 (3H, s), 3.69 (2H, s), 3.95 (2H, s), 5.95 (2H, s), 6.55-6.80 (3H, m)

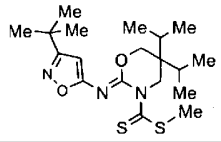
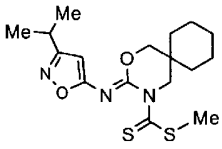
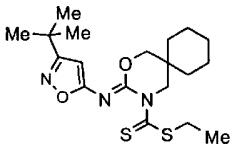
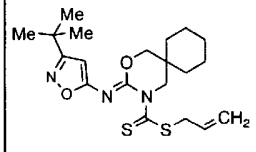
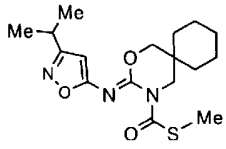
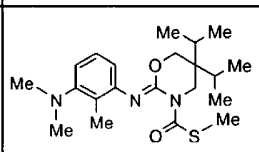
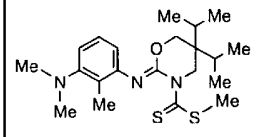
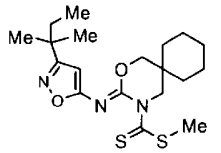
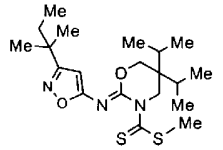
[表4]

化合物番号	構造式	融点 ℃	NMR
I-28		142-143	0.93 (6H, d, J=6.9), 0.97 (6H, d, J=6.9), 1.93 (2H, sept, J=6.9), 2.36 (3H, s), 3.83 (2H, s), 3.93 (2H, s), 7.06 (1H, d, J=7.7), 7.54-7.69 (2H, m), 7.84 (1H, d, J=7.7), 8.20 (1H, d, J=8.4), 8.25 (1H, d, J=8.1)
I-29		152-153	0.94 (6H, d, J=6.8), 0.98 (6H, d, J=6.8), 1.95 (2H, sept, J=6.8), 2.67 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.43 (2H, s), 7.12 (1H, d, J=7.8), 7.54-7.70 (2H, m), 7.85 (1H, d, J=7.8), 8.22 (2H, t, J=7.4)
I-30		141-142	1.38-1.59 (10H, m), 2.33 (3H, s), 3.78 (2H, s), 3.90 (2H, s), 7.06 (1H, d, J=8.5), 7.54-7.74 (2H, m), 8.31-8.35 (2H, m), 8.75 (1H, d, J=8.5)
I-31		138-139	1.35-1.64 (10H, m), 2.63 (3H, s), 3.93 (2H, s), 4.32 (2H, s), 7.13 (1H, d, J=8.1), 7.54-7.75 (2H, m), 8.29 (1H, d, J=8.4), 8.34 (1H, d, J=8.6), 8.75 (1H, d, J=8.6)
I-32		146-147	0.93 (6H, d, J=6.8), 0.98 (6H, d, J=6.8), 1.94 (2H, sept, J=6.8), 2.37 (3H, s), 3.83 (2H, s), 3.95 (2H, s), 7.06 (1H, d, J=8.5), 7.55 (2H, m), 8.29-8.34 (2H, m), 8.75 (1H, d, J=8.5)
I-33			1.35-1.72 (10H, m), 1.73-1.92 (1H, m), 1.97-2.13 (1H, m), 2.50-2.65 (1H, m), 2.58 (3H, s), 2.78-3.18 (3H, m), 3.90 (2H, s), 4.08-4.21 (1H, m), 4.29 (2H, s), 6.81 (1H, d, J=7.56), 6.87 (1H, d, J=7.56), 7.10 (1H, t, J=7.56)
I-34		128-130	1.32 (9H, s), 1.40-1.65 (10H, m), 2.28 (3H, s), 3.69 (2H, s), 4.12 (2H, s), 5.76 (1H, s)
I-35			1.35-1.57 (10H, m), 1.73-1.89 (1H, m), 1.97-2.13 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.54 (1H, dd, J=8.10, 17.01), 2.78-3.18 (3H, m), 3.70 (2H, s), 3.87 (2H, s), 4.08-4.21 (1H, m), 6.75 (1H, d, J=7.56), 6.83 (1H, d, J=7.56), 7.08 (1H, t, J=7.56)
I-36		126-128	1.30 (9H, s), 1.43-1.63 (10H, m), 2.28 (3H, s), 3.70 (2H, s), 3.88 (3H, s), 4.08 (2H, s), 5.99 (1H, s)

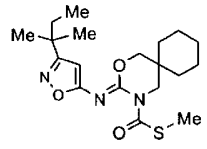
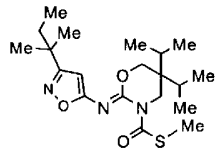
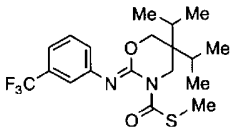
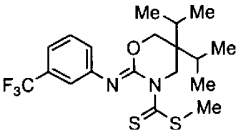
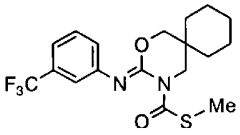
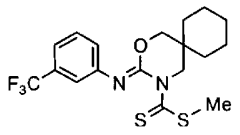
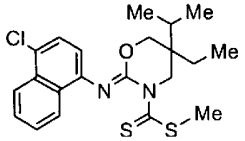
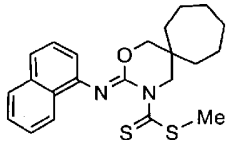
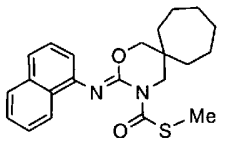
[表5]

化合物番号	構造式	融点 ℃	NMR
I-37		122-124	1.32 (9H, s), 1.43-1.58 (10H, m), 2.58 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.10 (2H, s), 4.26 (2H, s), 6.10 (1H, s),
I-38		132-133	1.35 (9H, s), 1.43-1.64 (10H, m), 2.60 (3H, s), 4.17 (2H, s), 4.23 (2H, s), 6.74 (1H, s),
I-39		103-105	0.88 (3H, d, J=6.9), 1.00 (3H, d, J=6.9), 1.03 (3H, s), 1.78 (1H, sept, J=6.9), 2.63 (3H, s), 3.84 (1H, d, J=10.6), 3.97 (1H, d, J=10.6), 4.21 (1H, d, J=13.2), 4.37 (1H, d, J=13.2), 7.14 (1H, d, J=7.9), 7.57 (1H, t, J=7.9), 7.68 (1H, t, J=7.9), 7.86 (1H, d, J=7.9), 8.23 (2H, t, J=8.2)
I-40		107-108	0.88 (3H, d, J=6.9), 0.97 (3H, d, J=6.9), 1.00 (3H, s), 1.74 (1H, sept, J=6.9), 2.33 (3H, s), 3.71 (1H, d, J=12.5), 3.77 (1H, d, J=12.5), 3.82 (1H, d, J=10.6), 3.94 (1H, d, J=10.6), 7.08 (1H, d, J=7.6), 7.57 (1H, t, J=7.6), 7.67 (1H, t, J=7.6), 7.84 (1H, d, J=7.6), 8.20 (1H, d, J=8.2), 8.27 (1H, d, J=8.2)
I-41		132-134	0.86-0.97 (9H, m), 1.51-1.61 (2H, m), 1.88 (1H, sept, J=6.9), 2.65 (3H, s), 3.88 (1H, d, J=10.9), 3.91 (1H, d, J=10.9), 4.35 (1H, d, J=13.2), 4.37 (1H, d, J=13.2), 7.14 (1H, d, J=7.6), 7.57 (1H, ddd, J=7.9, 7.6, 1.2), 7.68 (1H, ddd, J=7.9, 7.6, 1.2), 7.86 (1H, d, J=7.9), 8.23 (2H, t, J=8.2)
I-42		147-149	0.86-0.95 (9H, m), 1.49-1.58 (2H, m), 1.85 (1H, sept, J=6.9), 2.34 (3H, s), 3.74 (1H, d, J=12.9), 3.82 (1H, d, J=12.9), 3.86 (1H, d, J=10.6), 3.98 (1H, d, J=10.6), 7.07 (1H, d, J=7.9), 7.57 (1H, ddd, J=7.9, 7.6, 1.2), 7.67 (1H, ddd, J=7.9, 7.6, 1.2), 7.84 (1H, d, J=7.6), 8.21 (1H, d, J=8.2), 8.26 (1H, d, J=8.2)
I-43		99-100	1.33 (9H, s), 1.43-1.89 (10H, m), 2.30 (3H, s), 3.70 (2H, s), 4.14 (2H, s), 6.64 (1H, s),
I-44		89-91	0.92-0.99 (6H, m), 1.34 (9H, s), 1.24-1.48 (8H, m), 2.59 (3H, s), 4.10 (2H, s), 4.17 (2H, s), 5.88 (1H, s)

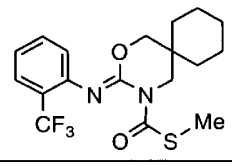
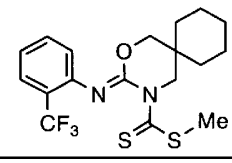
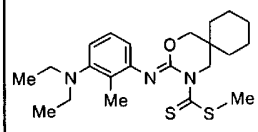
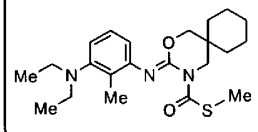
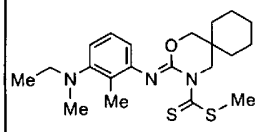
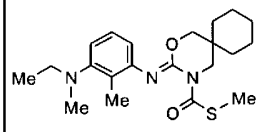
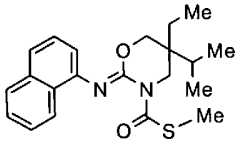
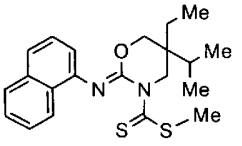
[表6]

化合物番号	構造式	融点 ℃	NMR
I-45		87-90	0.97 (6H, d, J=7.02), 0.98 (6H, d, J=7.02), 1.97 (2H, sept, J=7.02), 2.62 (3H, s), 4.21 (2H, s), 4.31 (2H, s), 5.89 (1H, s)
I-46		100-103	1.29 (6H, d, J=6.21), 1.01-2.18 (10H, m), 2.59 (3H, s), 2.92-3.13(1H, m), 4.14 (2H, s), 4.22 (2H, s), 5.87 (1H, s)
I-47		137-138	1.33 (3H, t, J=7.3), 1.34 (9H, s), 1.42-1.65 (10H, m), 3.18 (2H, q, J=7.3), 4.13 (2H, s), 4.20 (2H, s), 5.90 (1H, s)
I-48		116-118	1.33 (9H, s), 1.43-1.62 (10H, m), 3.86 (2H, d, J=6.75), 4.14 (2H, s), 4.18 (2H, s), 5.17 (1H, d, J=11.61), 5.31 (1H, dd, J=1.35, 17.01), 5.89 (1H, s), 5.84-5.98 (1H, m)
I-49		94-96	1.28 (6H, d, J=7.02), 1.41-1.63 (10H, m), 2.29 (3H, s), 3.00 (1H, sept, J=7.02), 3.70 (2H, s), 4.12 (2H, s), 5.73 (1H, s)
I-50			0.92 (6H, d, J=6.9), 0.95 (6H, d, J=6.9), 1.91 (2H, sept, J=6.9), 2.19 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.69 (6H, s), 3.77 (2H, s), 3.91 (2H, s), 6.62 (1H, d, J=7.9), 6.79 (1H, d, J=7.9), 7.08 (1H, t, J=7.9),
I-51			0.95 (6H, d, J=6.9), 0.97 (6H, d, J=6.9), 1.93 (2H, sept, J=6.9), 2.19 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.69 (6H, s), 3.96 (2H, s), 4.42 (2H, s), 6.65 (1H, d, J=7.9), 6.80 (1H, d, J=7.9), 7.09 (1H, t, J=7.9),
I-52		117-118	0.83 (3H, t, J=7.6), 1.29 (6H, s), 1.33-1.59 (10H, m), 1.64 (2H, q, J=7.6), 2.59 (3H, s), 4.14 (3H, s), 4.22 (2H, s), 5.85 (1H, s)
I-53			0.83 (3H, t, J=7.6), 0.97 (6H, d, J=6.9), 0.98 (6H, d, J=6.9), 1.29 (6H, s), 1.62 (2H, q, J=7.6), 1.93(2H, sept, J=6.9), 2.62 (3H, s), 4.21 (2H, s), 4.31 (2H, s), 5.84 (1H, s)

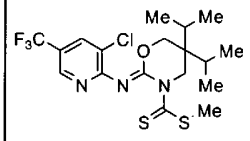
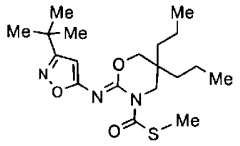
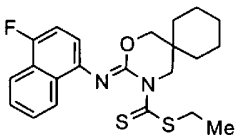
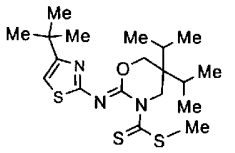
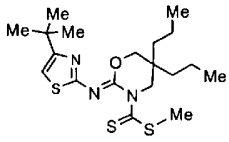
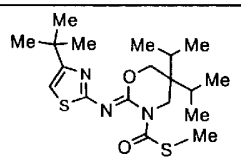
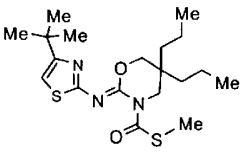
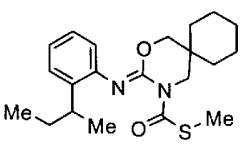
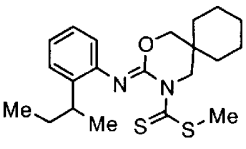
[表7]

化合物番号	構造式	融点 ℃	NMR
I-54		78.5-80	0.82 (3H, t, J=7.6), 1.28 (6H, s), 1.40-1.67 (12H, m), 2.28 (3H, s), 3.69 (2H, s), 4.11 (2H, s), 5.71 (1H, s)
I-55			0.82 (3H, t, J=7.6), 0.97 (6H, d, J=6.9), 0.98 (6H, d, J=6.9), 1.28 (6H, s), 1.62 (2H, q, J=7.6), 1.95(2H, sept, J=6.9), 2.31 (3H, s), 3.74 (2H, s), 4.17 (2H, s), 5.73 (1H, s)
I-56			0.95 (6H, d, J=6.9), 0.97 (6H, d, J=6.9), 1.93 (2H, sept, J=6.9), 2.32 (3H, s), 3.76 (2H, s), 3.99 (2H, s), 7.22 (1H, d, J=7.9), 7.30-7.42 (3H, m)
I-57			0.97 (6H, d, J=6.9), 0.99 (6H, d, J=6.9), 1.95 (2H, sept, J=6.9), 2.63 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.37 (2H, s), 7.24-7.44 (4H, m)
I-58			1.36-1.55 (10H, m), 2.29 (3H, s), 3.37 (2H, s), 3.93 (2H, s), 7.21-7.42 (4H, m)
I-59			1.35-1.67 (10H, m), 2.60 (3H, s), 3.96 (2H, s), 4.26 (2H, s), 7.26-7.45 (4H, m)
I-60		100-102	0.86-0.96 (9H, m), 1.50-1.61 (2H, m), 1.87 (1H, sept, J=6.9), 2.64 (3H, s), 3.86 (1H, d, J=10.9), 3.99 (1H, d, J=10.9), 4.35 (1H, d, J=13.2), 4.42 (1H, d, J=13.2), 7.09 (1H, d, J=7.9), 7.48-7.62 (3H, m), 8.20-8.26 (2H, m)
I-61		121-123	1.42-1.76 (12H, m), 2.67 (3H, s), 3.81 (2H, s), 4.29 (2H, s), 7.16 (1H, d, J=7.9), 7.39-7.51 (3H, m), 7.61 (1H, d, J=7.9), 7.78-7.86 (1H, m), 8.12-8.19 (1H, m)
I-62		145-147	1.42-1.63 (12H, m), 2.31 (3H, s), 3.69 (2H, s), 3.78 (2H, s), 7.06 (1H, dd, J=7.9, 1.3), 7.37-7.48 (3H, m), 7.56 (1H, d, J=8.2), 7.79-7.84 (1H, m), 8.13-8.18 (1H, m)

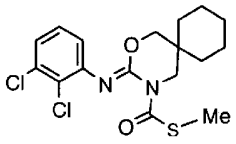
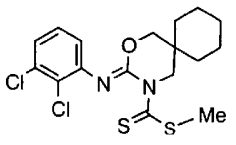
[表8]

化合物番号	構造式	融点 ℃	NMR
I-63		163-164	1.31-1.60 (10H, m), 2.27 (3H, s), 3.70 (2H, s), 3.86 (2H, s), 6.97 (1H, d, J=7.9), 7.11 (1H, t, J=7.3), 7.43 (1H, t, J=7.3), 7.60 (1H, d, J=7.9)
I-64		134.5-135.5	1.33-1.66 (10H, m), 2.59 (3H, s), 3.89 (2H, s), 4.39 (2H, s), 7.04 (1H, d, J=7.9), 7.15 (1H, t, J=7.3), 7.46 (1H, t, J=7.3), 7.62 (1H, d, J=7.9)
I-65			0.99 (6H, t, J=6.9), 1.37-1.65 (10H, m), 2.18 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.97 (4H, q, J=6.9), 3.88 (2H, s), 4.31 (2H, s), 6.70 (1H, d, J=7.9), 6.83 (1H, d, J=7.9), 7.08 (1H, t, J=7.9)
I-66		77-78.5	0.99 (6H, t, J=6.9), 1.36-1.59 (10H, m), 2.17 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.97 (4H, q, J=6.9), 3.71 (2H, s), 3.86 (2H, s), 6.64 (1H, d, J=7.9), 6.80 (1H, d, J=7.9), 7.06 (1H, t, J=7.9)
I-67			1.11 (3H, t, J=6.9), 1.36-1.65 (10H, m), 2.18 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.89 (2H, q, J=6.9), 3.88 (2H, s), 4.30 (2H, s), 6.68 (1H, d, J=7.9), 6.81 (1H, d, J=7.9), 7.09 (1H, t, J=7.9)
I-68			1.11 (3H, t, J=6.9), 1.34-1.59 (10H, m), 2.17 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.66 (3H, s), 2.89 (2H, q, J=6.9), 3.70 (2H, s), 3.86 (2H, s), 6.62 (1H, d, J=7.9), 6.78 (1H, d, J=7.9), 7.07 (1H, t, J=7.9)
I-69		100.5-103.5	0.88 (3H, t, J=7.6), 0.93 (6H, d, J=6.9), 1.54 (2H, q, J=7.6), 1.85 (1H, sept., J=6.9), 2.34 (3H, s), 3.72 (1H, d, J=12.9), 3.81 (1H, d, J=10.9), 3.83 (1H, d, J=12.9), 3.94 (1H, d, J=10.9), 7.07 (1H, d, J=7.2), 7.37-7.48 (3H, m), 7.57 (1H, d, J=7.9), 7.80-7.84 (1H, m), 8.14-8.18 (1H, m)
I-70		73.5-76.5	0.89 (3H, t, J=7.6), 0.93 (3H, d, J=6.9), 0.95 (3H, d, J=6.9), 1.54 (2H, q, J=7.6), 1.88 (1H, sept., J=6.9), 2.65 (3H, s), 3.84 (1H, d, J=11.2), 3.98 (1H, d, J=11.2), 4.37 (1H, d, J=13.2), 4.44 (1H, d, J=13.2), 7.15 (1H, d, J=7.2), 7.39-7.50 (3H, m), 7.60 (1H, d, J=8.2), 7.80-7.86 (1H, m), 8.14-8.19 (1H, m)

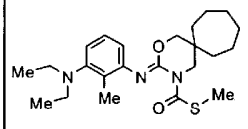
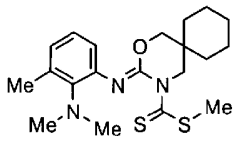
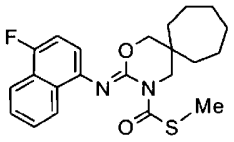
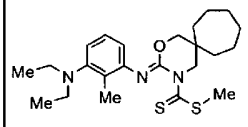
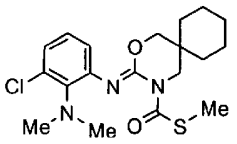
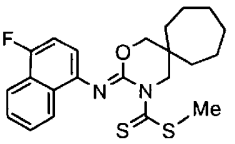
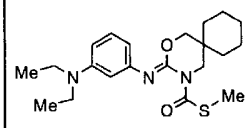
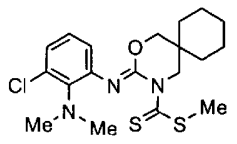
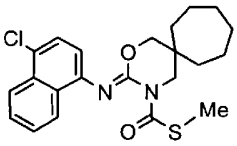
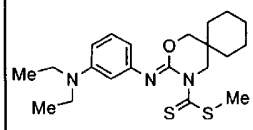
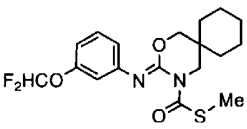
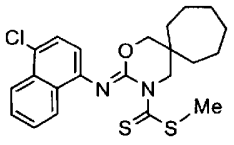
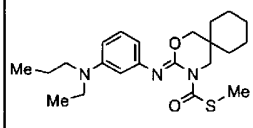
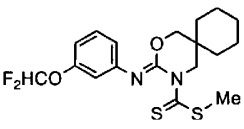
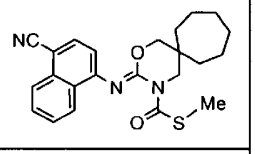
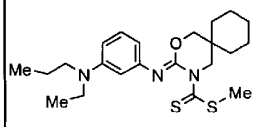
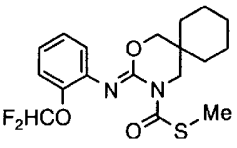
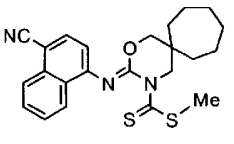
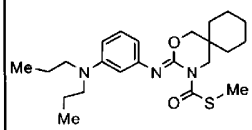
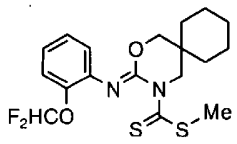
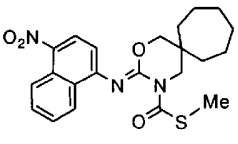
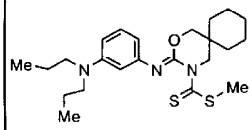
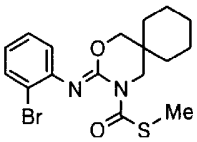
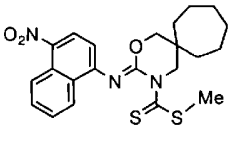
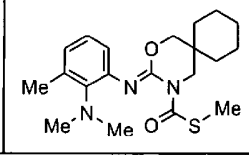
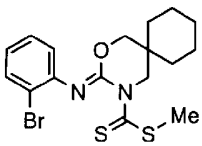
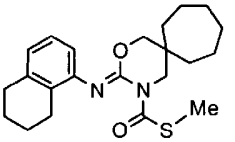
[表9]

化合物番号	構造式	融点 ℃	NMR
I-71		98-99	
I-72		80-82	0.90-0.97 (6H, m), 1.32 (9H, s), 1.24-1.48 (8H, m), 2.28 (3H, s), 3.64 (2H, s), 4.08 (2H, s), 5.74 (1H, s)
I-73		76-78	1.35 (3H, t, J=7.29),1.32-1.72 (10H, m) 3.24 (2H, q, J=7.29), 3.89 (2H, s), 4.33 (1H, s), 7.05-7.18 (2H, m), 7.49-7.62 (2H, m), 8.05-8.12 (1H, m), 8.19-8.28 (1H, m)
I-74		145-147	0.97 (6H,d, J=7.02), 0.98 (6H, d, J=7.02), 1.34 (9H, s,), 1.96 (2H, sept., J=7.02), 2.62 (3H, s), 4.24 (2H, s), 4.32 (2H, s), 6.73 (1H, s)
I-75		94-96	0.93 (6H, t, J=6.75), 1.35 (9H, s), 1.24-1.48 (8H, m), 2.60 (3H, s), 4.13 (2H, s), 4.17 (2H, s), 6.74 (1H, s)
I-76		146-148	0.96 (12H, d, J=7.02), 1.33 (9H, s,), 1.95 (2H, sept., J=7.02), 2.33 (3H, s), 3.74 (2H, s), 4.19 (2H, s), 6.65 (1H, s)
I-77		79-81	0.89-0.95 (6H, m), 1.34 (9H, s), 1.24-1.48 (8H, m), 2.30 (3H, s), 3.65 (2H, s), 4.10 (2H, s), 6.64 (1H, s)
I-78		98.5-99.5	0.83 (3H, t, J=7.3), 1.17 (3H, d, J=6.9), 1.35-1.74 (12H, m), 2.26 (3H, s), 2.98 (1H, sixt, J=6.9), 3.70 (2H, s), 3.85 (2H, s), 6.86 (1H, dd, J=7.6, 1.6), 7.01-7.14 (2H, m), 7.21 (1H, dd, J=7.6, 1.6)
I-79			0.83 (3H, t, J=7.3), 1.16 (3H, d, J=6.6), 1.35-1.70 (12H, m), 2.58 (3H, s), 2.98 (1H, sixt, J=6.9), 3.88 (2H, s), 4.25 (1H, d, J=13.2), 4.34 (1H, d, J=13.2), 6.94 (1H, dd, J=7.6, 1.6), 7.04-7.17 (2H, m), 7.23 (1H, dd, J=7.6, 1.6)

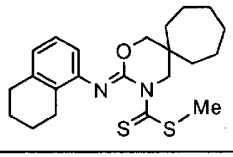
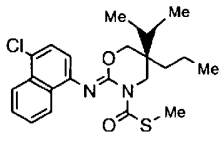
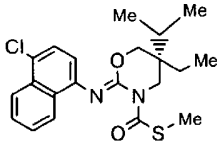
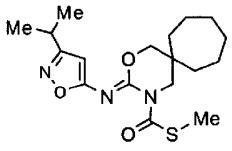
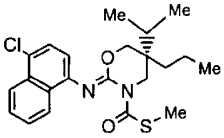
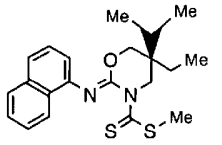
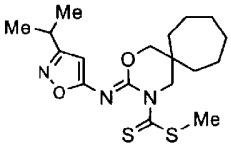
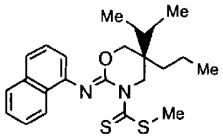
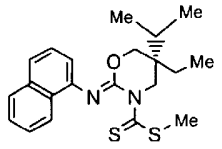
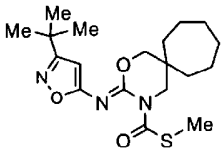
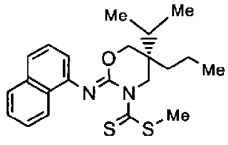
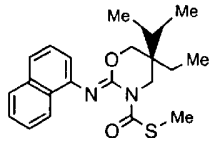
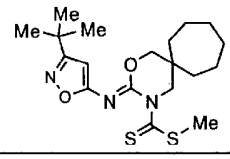
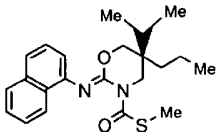
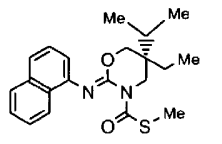
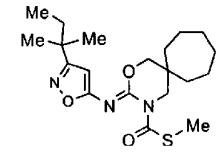
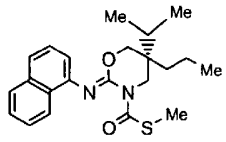
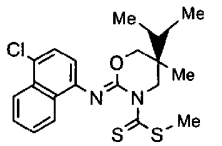
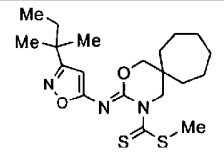
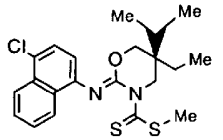
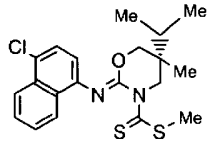
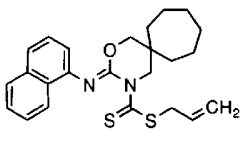
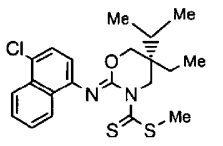
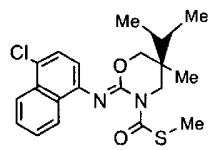
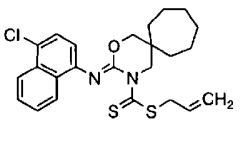
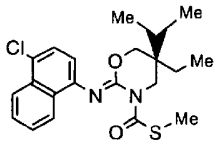
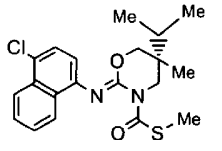
[表10]

化合物番号	構造式	融点 ℃	NMR
I-80		159.5-160.5	1.36-1.61 (10H, m), 2.28 (3H, s), 3.71 (2H, s), 3.91 (2H, s), 6.91 (1H, dd, J=7.3, 2.0), 7.08-7.17 (2H, m)
I-81		139.5-140	1.37-1.69 (10H, m), 2.60 (3H, s), 3.93 (2H, s), 4.29 (2H, s), 6.95 (1H, dd, J=7.6, 2.0), 7.10-7.20 (2H, m)

[表11]

化合物番号	構造式	化合物番号	構造式	化合物番号	構造式
I-82		I-91		I-100	
I-83		I-92		I-101	
I-84		I-93		I-102	
I-85		I-94		I-103	
I-86		I-95		I-104	
I-87		I-96		I-105	
I-88		I-97		I-106	
I-89		I-98		I-107	
I-90		I-99		I-108	

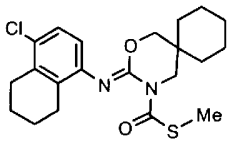
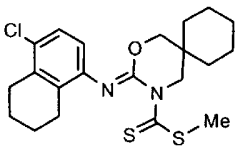
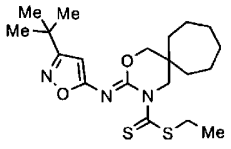
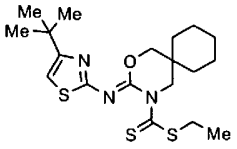
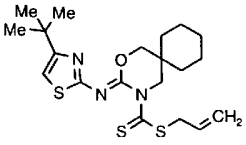
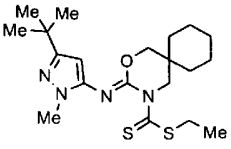
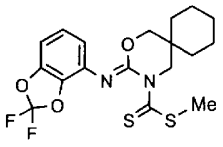
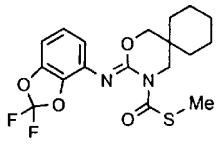
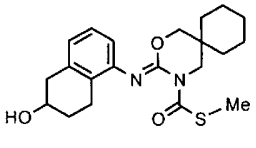
[表12]

化合物番号	構造式	化合物番号	構造式	化合物番号	構造式
I-109		I-A1		I-B5	
I-110		I-B1		I-A6	
I-111		I-A2		I-B6	
I-112		I-B2		I-A7	
I-113		I-A3		I-B7	
I-114		I-B3		I-A8	
I-115		I-A4		I-B8	
I-116		I-B4		I-A9	
I-117		I-A5		I-B9	

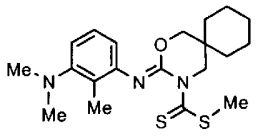
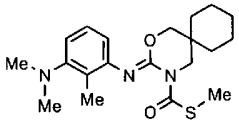
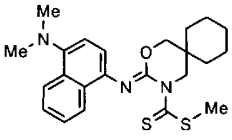
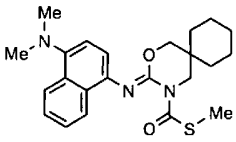
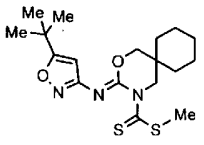
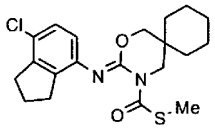
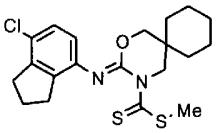
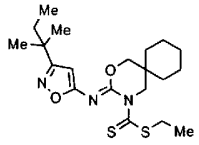
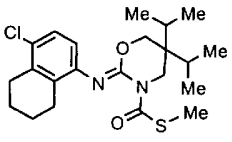
[表13]

化合物番号	融点 ℃	NMR
I-84	63.5-64.5	
I-85	100-101	
I-94		1.50 (10H, m), 2.28 (3H, s), 3.69 (2H, s), 3.93 (2H, s), 6.51 (1H, t, J=74.2), 6.78-6.86 (2H, m), 6.92 (1H, m), 7.27 (1H, t, J=7.9)
I-95		1.37-1.67 (10H, m), 2.59 (3H, s), 3.95 (2H, s), 4.25 (2H, s), 6.52 (1H, t, J=74.2), 6.84-6.91 (2H, m), 6.97 (1H, m), 7.30 (1H, t, J=7.9)
I-96	91-92	7.07 (1H, d, J = 8.4), 6.77 (1H, d, J = 8.4), 4.39 (2H, s), 3.99 (2H, s), 2.98 (2H, t, J = 7.6), 2.91 (2H, t, J = 7.6), 2.61 (3H, s), 2.13-2.02 (2H, m), 1.98-1.88 (2H, m), 0.98 (6H, d, J = 4.3), 0.95 (6H, d, J = 4.3).
I-97	96-97	
I-98	161.5-162.5	1.49 (10H, m), 2.28 (3H, s), 3.71 (2H, s), 3.91 (2H, s), 6.91 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J=7.9, 1.6), 7.22 (1H, dd, J=7.9, 1.3), 7.54 (1H, dd, J=7.9, 1.3)
I-99	146-147	1.50 (10H, m), 2.60 (3H, s), 3.94 (2H, s), 4.31 (2H, s), 6.94 (1H, td, J=7.9, 1.6), 7.03 (1H, dd, J=7.9, 1.6), 7.26 (1H, m), 7.57 (1H, dd, J=7.9, 1.3)
I-100	137-139	
I-101	105-107	
I-102	146-149	
I-103	125-127	
I-104		8.27 (1H, d, J = 7.9), 8.20 (1H, d, J = 8.2), 7.85 (1H, d, J = 7.9), 7.69-7.65 (1H, m), 7.58-7.56 (1H, m), 7.07 (1H, d, J = 7.6), 3.83 (2H, s), 3.70 (2H, s), 2.32 (3H, s), 1.57-1.54 (12H, m).
I-105	161.2-161.8	8.23 (2H, t, J = 7.4), 7.87 (1H, d, J = 7.6), 7.69-7.67 (1H, m), 7.59-7.56 (1H, m), 7.14 (1H, d, J = 7.9), 4.24 (2H, s), 3.86 (2H, s), 2.62 (3H, s), 1.65-1.52 (12H, m).
I-113	136-138	
I-114	119-121	
I-115	105-107	

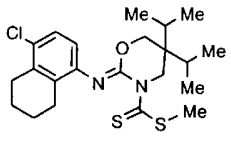
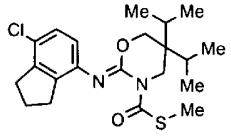
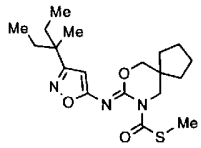
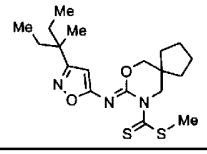
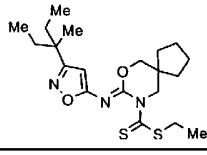
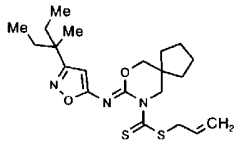
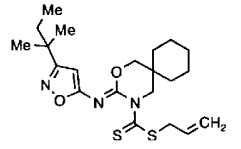
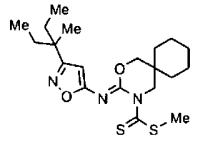
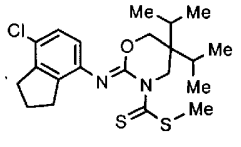
[0018] [表14]

化合物番号	構造式	融点 ℃	NMR
I-118		130.2-131.1	7.12 (1H, d, J = 8.2), 6.68 (1H, d, J = 8.2), 3.87 (2H, s), 3.70 (2H, s), 2.76 (2H, t, J = 5.9), 2.63 (2H, t, J = 5.9), 2.27 (3H, s), 1.77-1.76 (4H, m), 1.53-1.50 (10H, m).
I-119		152.6-153.8	7.14 (1H, d, J = 8.6), 6.75 (1H, d, J = 8.6), 4.28 (2H, s), 3.89 (2H, s), 2.77 (2H, t, J = 6.0), 2.64 (2H, t, J = 6.0), 2.58 (3H, s), 1.83-1.72 (4H, m), 1.60-1.40 (10H, m).
I-120		133-135	
I-121		117-118	
I-122		106-110	
I-123		118-120	
I-124		97-98	
I-125		115-116	
I-126			1.31-1.71 (10H, m), 1.78-1.88 (1H, m), 2.01-2.12 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.59-2.99 (3H, m), 3.10 (1H, dd, J=4.86, 15.93), 3.70 (2H, s), 3.86 (2H, s), 4.08-4.21 (1H, m), 6.75 (1H, d, J=7.56), 6.82 (1H, d, J=7.56), 7.08 (1H, t, J=7.56)

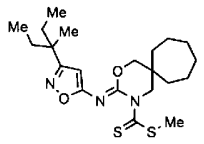
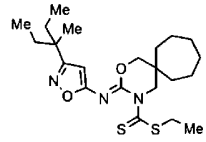
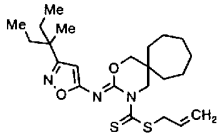
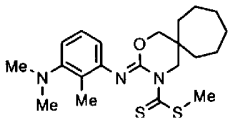
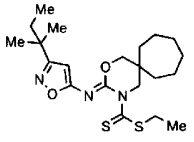
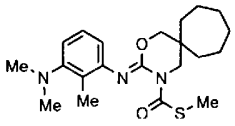
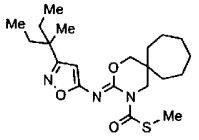
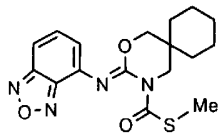
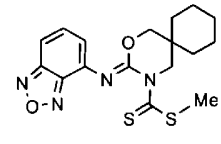
[表15]

化合物番号	構造式	融点 ℃	NMR
I-127		80.5-82.5	
I-128		65.5-67.5	
I-129		94-95.5	
I-130			1.35-1.58 (10H, m), 2.30 (3H, s), 2.87 (6H, s), 3.76 (2H, s), 3.86 (2H, s), 7.01-7.08 (2H, m), 7.41-7.51 (2H, m), 8.18-8.25 (2H, m)
I-131		146-148	
I-132		142.3-142.9	7.07 (1H, d, J = 8.4), 6.75 (1H, d, J = 8.4), 3.89 (2H, s), 3.69 (2H, s), 2.97 (2H, t, J = 7.5), 2.90 (2H, t, J = 7.5), 2.27 (3H, s), 2.13-2.01 (2H, m), 1.52-1.42 (10H, m).
I-133		119	7.09 (1H, d, J = 8.2), 6.80 (1H, d, J = 8.2), 4.27 (2H, s), 3.92 (2H, s), 2.99 (2H, t, J = 7.5), 2.92 (2H, t, J = 7.5), 2.59 (3H, s), 2.14-2.02 (2H, m), 1.57-1.45 (10H, m).
I-134		134-135	
I-135		123.7-126.2	7.11 (1H, d, J = 8.4), 6.66 (1H, d, J = 8.4), 3.91 (2H, s), 3.75 (2H, s), 2.76 (2H, t, J = 5.9), 2.62 (2H, t, J = 5.9), 2.30 (3H, s), 1.96-1.86 (2H, m), 1.80-1.73 (4H, m), 0.95-0.92 (12H, m).

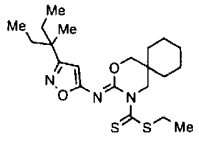
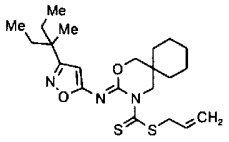
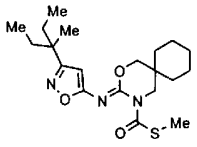
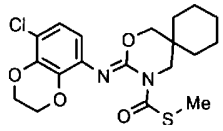
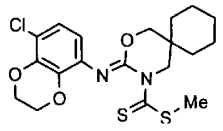
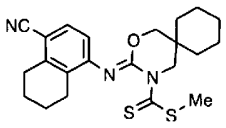
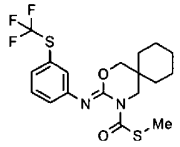
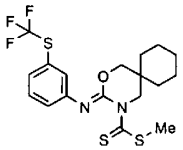
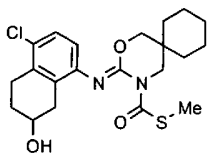
[表16]

化合物番号	構造式	融点 ℃	NMR
I-136		110.4-111.7	7.13 (1H, d, J = 8.4), 6.71 (1H, d, J = 8.4), 4.39 (2H, s), 3.96 (2H, s), 2.76 (2H, t, J = 6.3), 2.64-2.62 (5H, m), 1.98-1.87 (2H, m), 1.81-1.71 (4H, m), 0.97-0.94 (12H, m).
I-137		145.8-146.9	7.06 (1H, d, J = 8.4), 6.74 (1H, d, J = 8.4), 3.93 (2H, s), 3.75 (2H, s), 2.97 (2H, t, J = 7.6), 2.90 (2H, t, J = 7.6), 2.30 (3H, s), 2.13-2.02 (2H, m), 1.96-1.86 (2H, m), 0.95 (6H, d, J = 4.3), 0.92 (6H, d, J = 4.3).
I-138		48.5-50	
I-139		118-119	
I-140		145-146	
I-141		131-132	
I-142		117-118	
I-143		110.5-111.5	
I-144		103.1-104.0	7.07 (1H, d, J = 8.4), 6.77 (1H, d, J = 8.4), 4.39 (2H, s), 3.99 (2H, s), 2.98 (2H, t, J = 7.6), 2.91 (2H, t, J = 7.6), 2.61 (3H, s), 2.13-2.02 (2H, m), 1.98-1.88 (2H, m), 0.98 (6H, d, J = 4.3), 0.95 (6H, d, J = 4.3).

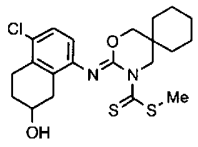
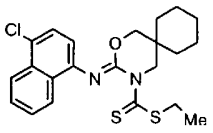
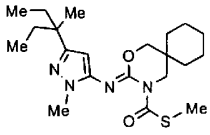
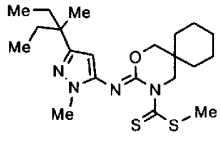
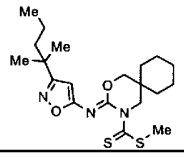
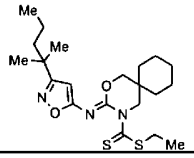
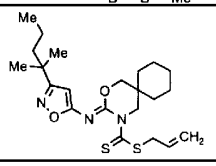
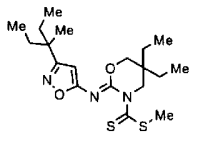
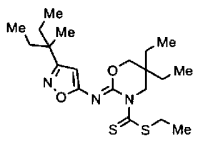
[表17]

化合物番号	構造式	融点 ℃	NMR
I-145		78-80	
I-146		111-113	
I-147		106-108	
I-148		79-81	
I-149		132-135	
I-150		98-100	
I-151		51-54	
I-152		166-167	
I-153		120-121	

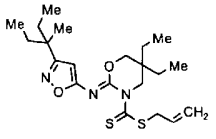
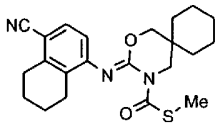
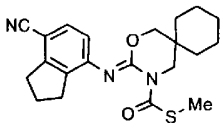
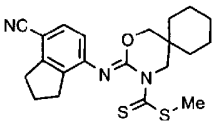
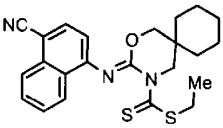
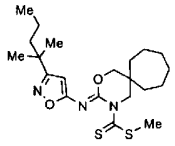
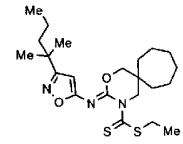
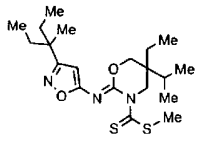
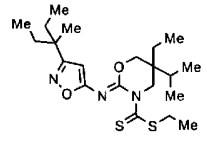
[表18]

化合物番号	構造式	融点 ℃	NMR
I-154		134-135	
I-155		130-131	
I-156		95-96.5	
I-157		156	6.86 (1H, d, J = 8.6), 6.52 (1H, d, J = 8.6), 4.36-4.35 (2H, m), 4.27-4.25 (2H, m), 3.89 (2H, s), 3.68 (2H, s), 2.26 (3H, s), 1.55-1.44 (10H, m).
I-158		142.9-143.4	6.89 (1H, d, J = 8.6), 6.58 (1H, d, J = 8.6), 4.38-4.35 (2H, m), 4.29-4.26 (4H, m), 3.92 (2H, s), 2.58 (3H, s), 1.61-1.46 (12H, m).
I-159		156.3-156.8	7.40 (1.0H, d, J = 8.2), 6.81 (1.0H, d, J = 8.2), 4.27 (2.0H, s), 3.91 (2.0H, s), 2.96-2.94 (2.0H, m), 2.62 (5.0H, q, J = 5.4), 1.84-1.78 (4.0H, m), 1.53-1.48 (10.0H, m).
I-160			1.35-1.60 (10H, m), 2.29 (3H, s), 3.70 (2H, s), 3.93 (2H, s), 7.19 (1H, m), 7.29-7.34 (2H, m), 7.37 (1H, s)
I-161			1.35-1.67 (10H, m), 2.60 (3H, s), 3.95 (2H, s), 4.26 (2H, s), 7.23 (1H, m), 7.33-7.40 (2H, m), 7.42 (1H, s)
I-162			1.32-1.66 (10H, m), 1.71-1.92 (1H, m), 2.02-2.12 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.56 (1H, dd, J=7.56, 17.01), 2.71-2.88 (1H, m), 2.95-3.12 (2H, m), 3.70 (2H, s), 3.88 (2H, s), 4.05-4.21 (1H, m), 6.72 (1H, d, J=8.37), 7.15 (1H, d, J=8.37)

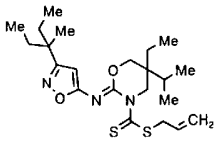
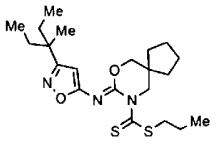
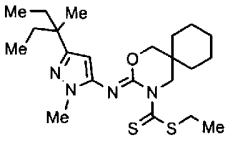
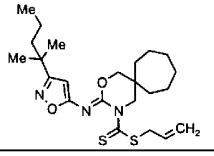
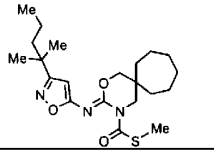
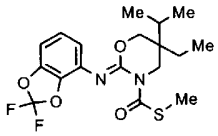
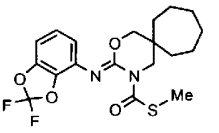
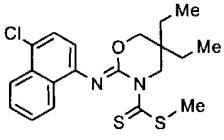
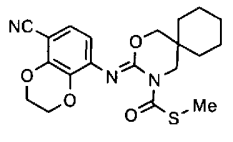
[表19]

化合物番号	構造式	融点 ℃	NMR
I-163		139-141	
I-164		81-83	
I-165		91-94	
I-166			0.78 (6H, t, J=7.3), 1.21 (3H, s), 1.42-1.82 (14H, m), 2.59 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.09 (2H, s), 4.28 (2H, s), 6.64 (1H, s)
I-167		89.5-90.5	
I-168		114-115	
I-169		101.5-103.0	
I-170		65-66	
I-171		55.5-56.5	

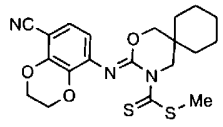
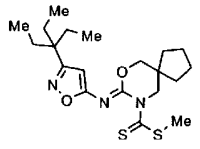
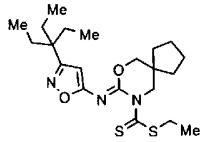
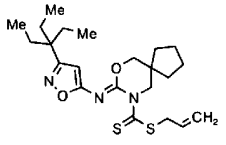
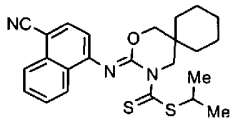
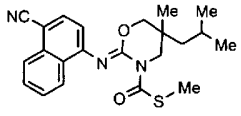
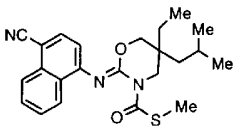
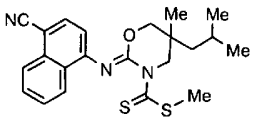
[表20]

化合物番号	構造式	融点 ℃	NMR
I-172		64-65	
I-173		147.4-148.3	7.39 (1.0H, d, J = 8.2), 6.75 (1.0H, d, J = 8.2), 3.88 (2.0H, s), 3.71 (2.0H, s), 2.95 (2.0H, s), 2.62 (2.0H, s), 2.28 (3.0H, s), 1.82-1.79 (4.0H, m), 1.53-1.44 (10.0H, m).
I-174		117.6-118.5	7.37 (1H, d, J = 8.2), 6.83 (1H, d, J = 8.2), 3.91 (2H, s), 3.70 (2H, s), 3.12 (2H, t, J = 7.4), 2.87 (2H, t, J = 7.4), 2.28 (3H, s), 2.18-2.07 (2H, m), 1.56-1.44 (10H, m).
I-175		134.1-135.0	7.39 (1H, d, J = 8.1), 6.87 (1H, d, J = 8.1), 4.26 (2H, s), 3.93 (2H, s), 3.13 (2H, t, J = 7.5), 2.89 (2H, t, J = 7.5), 2.59 (3H, s), 2.17-2.10 (2H, m), 1.56-1.43 (10H, m).
I-176		105.2-105.9	1.34 (3H, t, J = 7.3), 1.44-1.61 (10H, m), 3.23 (2H, q, J = 7.3), 3.91 (2H, s), 4.31 (2H, s), 7.15 (1H, d, J = 7.9), 7.57 (1H, t, J = 6.9), 7.68 (1H, t, J = 6.9), 7.87 (1H, d, J = 7.6), 8.24 (2H, dd, J = 11.7, 8.4).
I-177			0.88 (3H, t, J=7.3), 1.18-1.70 (22H, m), 2.59 (3H, s), 4.08 (2H, s), 4.15 (2H, s), 5.84 (1H, s)
I-178		116-118	
I-179		102-103	
I-180		80-81	

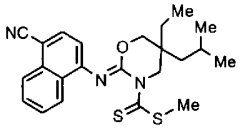
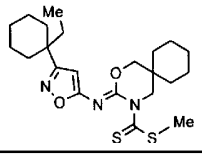
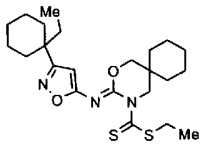
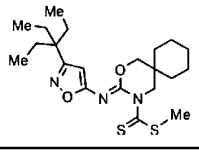
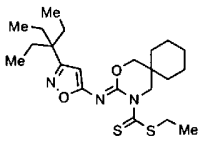
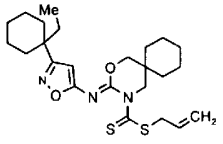
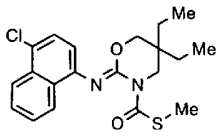
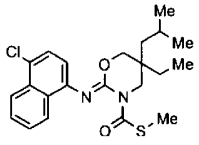
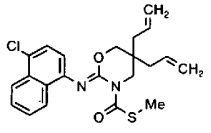
[表21]

化合物番号	構造式	融点 ℃	NMR
I-181		47-52	
I-182		136-137	
I-183			0.78 (6H, t, J=7.6), 1.21 (3H, s), 1.32 (3H, t, J=7.6), 1.40-1.75 (10H, m), 3.20 (2H, q, J=7.6), 3.87 (3H, s), 4.08 (2H, s), 4.26 (2H, s), 6.04 (1H, s)
I-184		120-121	
I-185		73-76	
I-186		71-73	
I-187		105-108	
I-188		119-121	
I-189		88.4-93	7.07 (1H, d, J = 8.2), 6.59 (1H, d, J = 8.2), 4.40-4.37 (2H, m), 4.31-4.27 (2H, m), 3.92 (2H, s), 3.68 (2H, s), 2.27 (3H, s), 1.57-1.48 (10H, m).

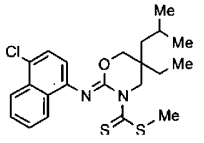
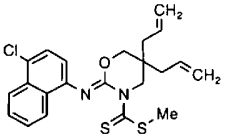
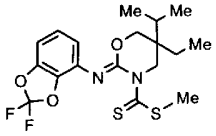
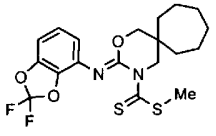
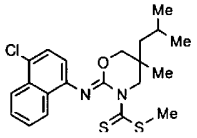
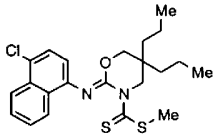
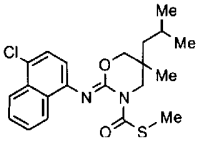
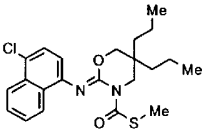
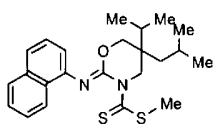
[表22]

化合物番号	構造式	融点 ℃	NMR
I-190		161-162	7.09 (1H, d, J = 8.2), 6.63 (1H, d, J = 8.2), 4.40-4.39 (2H, m), 4.30-4.29 (2H, m), 4.24 (2H, s), 3.94 (2H, s), 2.58 (3H, s), 1.60-1.43 (10H, m).
I-191		92-93	
I-192		132-133	
I-193		132-133	
I-194		97-99	8.27 (1H, d, J = 8.2), 8.21 (1H, d, J = 8.2), 7.87 (1H, d, J = 7.6), 7.69-7.67 (1H, m), 7.58-7.55 (1H, m), 7.15 (1H, d, J = 7.6), 4.29 (2H, s), 4.06-3.96 (1H, m), 3.90 (2H, s), 1.56-1.41 (16H, m).
I-195			0.93 (6H, d, J = 6.6), 0.98 (6H, d, J = 6.6), 1.13 (3H, s), 1.34 (2H, d, J = 5.9), 1.70-1.80 (1H, m), 2.32 (3H, s), 3.72 (2H, s), 3.85 (2H, dd, J = 22.9, 10.7), 7.07 (1H, d, J = 7.9), 7.55-7.58 (1H, m), 7.66-7.69 (1H, m), 7.85 (1H, d, J = 7.9), 8.20 (1H,
I-196			0.87-0.98 (9H, m), 1.34 (2H, d, J = 5.6), 1.56 (2H, br s), 1.66-1.76 (1H, m), 2.32 (3H, s), 3.74 (2H, q, J = 12.6), 3.87 (2H, s), 7.07 (1H, d, J = 7.6), 7.57 (1H, t, J = 7.6), 7.67 (1H, t, J = 7.6), 7.85 (1H, d, J = 7.6), 8.20 (1H, d, J = 8.6), 8.25 (1H,
I-197			0.91 (3H, d, J = 6.6), 0.98 (3H, d, J = 6.6), 1.16 (3H, s), 1.37-1.39 (2H, m), 1.71-1.80 (1H, m), 2.62 (3H, s), 3.88 (2H, dd, J = 22.8, 10.2), 4.23 (2H, q, J = 12.9), 7.14 (1H, d, J = 7.9), 7.57 (1H, t, J = 7.3), 7.68 (1H, t, J = 7.1), 7.87 (1H, d, J = 7.

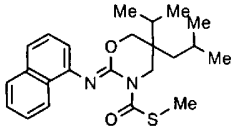
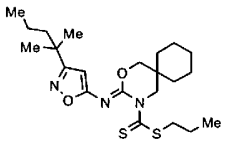
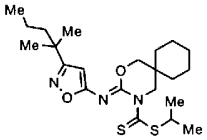
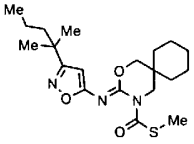
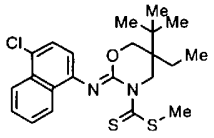
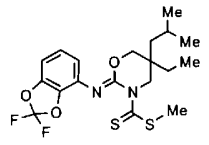
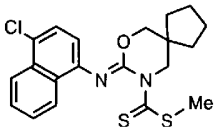
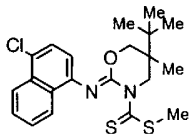
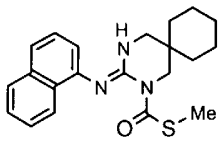
[表23]

化合物番号	構造式	融点 ℃	NMR
I-198			0.87-0.99 (9H, m), 1.38 (2H, d, J = 5.6), 1.56-1.59 (2H, m), 1.67-1.76 (1H, m), 2.62 (3H, s), 3.91 (2H, s), 4.27 (2H, dd, J = 21.6, 13.4), 7.13 (1H, d, J = 7.6), 7.56-7.58 (1H, m), 7.67-7.70 (1H, m), 7.87 (1H, d, J = 7.9), 8.21-8.24 (2H, m)
I-199		124-125	
I-200		150.5-151.5	
I-201		102-103	
I-202		130.5-131.5	
I-203		154-155	
I-204		98-100	
I-205			0.88-1.82 (14H, m), 2.32 (3H, s), 3.69 (1H, d, J = 12.69), 3.77 (1H, d, J = 12.69), 3.84 (2H, s), 6.99 (1H, d, J=7.83), 7.45-7.66 (3H, m), 8.12-8.28 (2H, m)
I-206			2.19 (4H, d, J = 7.02), 2.32 (3H, s), 3.76 (2H, s), 3.85 (2H, s), 5.07-5.24 (4H, m), 5.65-5.85 (2H, m), 7.00 (1H, d, J=5.40), 7.42-7.62 (3H, m), 8.15-8.23 (2H, m)

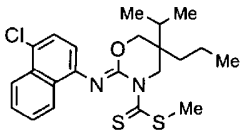
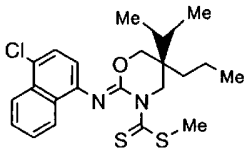
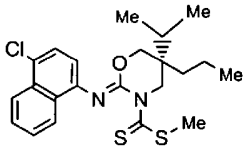
[表24]

化合物番号	構造式	融点 ℃	NMR
I-207			0.83-1.85 (14H, m), 2.62 (3H, s), 3.89 (2H, s) 4.25 (1H, d, J = 13.23), 4.32 (1H, d, J = 13.23), 7.08 (1H, d, J=8.37), 7.46-7.67 (3H, m), 8.16-8.28 (2H, m)
I-208		64-66	
I-209		67-71	
I-210		90-93	
I-211			0.91 (3H, d, J = 6.75), 0.98 (3H, d, J = 6.75), 1.16(3H, s), 1.36-1.40 (2H, m), 1.75 (1H, sept. J = 6.75), 2.61 (3H, s), 3.82 (1H, d, J = 10.53), 3.91 (1H, d, J = 10.53) 4.19 (1H, d, J = 13.23), 4.30 (1H, d, J = 13.23), 7.08 (1H, d, J=7.83), 7.42-7.61
I-212		70-71	
I-213			0.92 (3H, d, J = 6.75), 0.97 (3H, d, J = 6.75), 1.12 (3H, s), 1.29-1.35 (2H, m), 1.74 (1H, sept. J = 6.75), 2.31 (3H, s), 3.63-3.92 (4H, m), 6.99 (1H, d, J=8.10), 7.44-7.62 (3H, m), 8.14-8.26 (2H, m)
I-214		93-95	
I-215		102-104	

[表25]

化合物番号	構造式	融点 ℃	NMR
I-216		67-69	
I-217		109.5-110.5	
I-218		151-152	
I-219			0.87 (3H, t, J=7.3), 1.17-1.32 (2H, m), 1.29 (6H, s), 1.50-1.61 (12H, m), 2.29 (3H, s), 3.69 (2H, s), 4.12 (2H, s), 5.72 (1H, s)
I-220		124-125	
I-221			0.89-0.99 (9H, m), 1.36-1.80 (5H, m), 2.60 (3H, s), 3.98 (2H, s), 4.19 (1H, d, J=13.2), 4.27 (1H, d, J=13.2), 6.78-6.98 (2H, m), 7.01 (1H, m)
I-222		160.5-161.5	
I-223		127-129	
I-224		124-127	

[表26]

化合物番号	構造式	融点 ℃	旋光度およびNMR
I-225		108-110	0.88-0.99 (9H, m), 1.25-1.50 (4H, m), 1.87 (1H, sept, J=6.9), 2.65 (3H, s), 3.86 (1H, d, J=11.2), 3.99 (1H, d, J=11.2), 4.32 (1H, d, J=13.5), 4.43 (1H, d, J=13.5), 7.08 (1H, d, J=7.9), 7.48-7.62 (3H, m), 8.19-8.26 (2H, m)
I-225A		103-105	[α]D+23. 5±1. 0°0.88-0.99 (9H, m), 1.25-1.50 (4H, m), 1.87 (1H, sept, J=6.9), 2.65 (3H, s), 3.86 (1H, d, J=11.2), 3.99 (1H, d, J=11.2), 4.32 (1H, d, J=13.5), 4.43 (1H, d, J=13.5), 7.08 (1H, d, J=7.9), 7.48-7.62 (3H, m), 8.19-8.26 (2H, m)
I-225B		72-76	[α]D−43. 1±0. 8° 0.88-0.99 (9H, m), 1.25-1.50 (4H, m), 1.87 (1H, sept, J=6.9), 2.65 (3H, s), 3.86 (1H, d, J=11.2), 3.99 (1H, d, J=11.2), 4.32 (1H, d, J=13.5), 4.43 (1H, d, J=13.5), 7.08 (1H, d, J=7.9), 7.48-7.62 (3H, m), 8.19-8.26 (2H, m)

[0019] 上記の本発明化合物の試験例を以下に示す。

試験例1 ヒトカンナビノイド受容体結合阻害実験

ヒトカンナビノイド受容体は、CB1又はCB2受容体を安定発現させたCHO細胞の膜画分を用いた。調製した膜標品と披検化合物、及び38,000 dpmの[^{3}H]CP55940(終濃度0.5 nM:PerkinElmer Life & Analytical Sciences 社製)をアッセイ緩衝液(0.5% 牛血清アルブミンを含む50 mM Tris-HCl緩衝液(pH 7.4)、1 mM EDTA、3 mM $MgCl_2$)中で、25℃、2時間のインキュベーションを行なった。インキュベーションの後、1 % ポリエチレンイミン処理したグラスフィルターにて濾過、0.1% BSAを含む50 mM Tris -HCl緩衝液(pH 7.4)にて洗浄後、液体シンチレーションカウンターにてグラスフィルター上の放射活性を求めた。非特異的結合は10μMの WIN55212−2(US5081122記載のカンナビノイド受容体アゴニスト、Sigma社製)存在下で測定し、特異的結合に対する被検化合物の50%阻害濃度(IC_{50}値)を求めた。披検化合物のKi値は、得られたIC_{50}値と[^{3}H]CP55940のKd値から算出した。

試験例2 カンナビノイド受容体を介するcAMP生成阻害実験

ヒトCB1又はCB2受容体を発現させたCHO細胞に、被検化合物を添加し15分間インキュベーションの後、フォルスコリン(終濃度4 μM、SIGMA社)を加えて20分間インキュベーションした。1N HClを添加して反応を停止させた後、上清中のcAMP量を

Cyclic AMP kit (CIS bio international社製)を用いて測定した。フォルスコリン刺激によるcAMP生成をフォルスコリン無刺激に対して100%とし、50%の抑制作用を示す被検化合物の濃度(IC_{50}値)を求めた。

試験例3　ICR系マウスにおけるホルマリン侵害刺激に対する抑制効果

実験にはICR系雄性マウス(5週齢)を使用し、ホルマリン侵害刺激に対する本発明化合物の抑制効果を調べた。被検化合物をゴマ油に溶解し、ホルマリン投与の2時間前にマウスに経口投与した後に、右後肢にホルマリン(2%、20μL)を皮下投与した。この実験ではホルマリン投与後30分間測定し、ホルマリン投与直後の5分間(第1相)と10から30分までの20分間(第2相)に分けた。痛みの強度は右後肢に対するlicking及びbiting行動の合計時間を指標にして被検化合物の抑制効果を測定し、ED_{50}値を算出した。

[0020]　試験例1～3の結果を表27～32に示した。

[表27]

化合物番号	h-CB2 (Ki nM)	h-CB1 (Ki nM)	cAMP (CB2 IC50)	cAMP (CB1 IC50)	m-Formalin (po) ED50 第2相
I-2	5.8	31		11	
I-3	8.6	270		158	
I-4	11	515			
I-5	0.9	9.3		4	0.79
I-6	0.9	52		5	
I-9	21	2010	79	2000	
I-10	28	1718			
I-11	43	739			
I-12	1	14		3	
I-14	1.2	69		34	
I-15	0.9	3.4		8	0.64
I-16	7.7	51		36	
I-17	23	87		78	
I-18	1.1	9.4		4.4	
I-19	1	0.9		2	4.48
I-20	1.3	1		2	
I-21	0.8	4.9		2	1.5
I-22	1	25		2	
I-23	12	35		20	
I-24	1.8	9.2		2	3.72
I-25	8.2	49		7.9	
I-26	1	3.5		2	
I-27	64	481			
I-28	19	103			
I-29	3.4	42		72	
I-30	8.7	15		50	
I-31	2.4	14		15	3.42
I-32	27	64		389	
I-33	1	10		3.8	
I-34	2.2	1.5		8.3	
I-35	3	83			
I-36	1	5.7		6	
I-37	1	0.8		1	10.07
I-38	1	1		0.5	3.62
I-39	2.4	32		24	
I-40	22	156			
I-41	1	12		6	
I-42	2.6	32		16	

[表28]

化合物番号	h-CB2 (Ki nM)	h-CB1 (Ki nM)	cAMP (CB2 IC50)	cAMP (CB1 IC50)	m-Formalin (po) ED50 第2相
I-43	4.2	3.1		83	
I-44	1.6	151			
I-45	4.2	88			
I-46	3.8	5.8		8	
I-47	3	1		0.2	
I-48	6.9	0.8		1.4	
I-49	25	20		79	
I-50	22	114			
I-51	5	101			
I-52	1	0.7			
I-53	5.3	41			
I-54	1.8	3.7			
I-55	15	144			
I-56	45	251			
I-57	13	176			
I-58	17	90			
I-59	1.7	31		46	
I-60	1.3	11		16	
I-61	0.9	1.1		1	
I-62	1	2.3		3	
I-63	90	1470			
I-64	17	431	21	321	
I-65	1	4.4			
I-66	1.1	32			
I-67	0.9	11			
I-68	5.1	47			
I-69	5	40			
I-70	2.7	14			

[表29]

化合物番号	h-CB2 (Ki nM)	h-CB1 (Ki nM)	cAMP (CB2 IC50)	cAMP (CB1 IC50)	m-Formalin (po) ED50 第2相
I-84	2.3	43		29	
I-85	1	8.6		13	
I-94	20	84			
I-95	4.2	20		14	
I-96	42	143			
I-97	5.2	65		73	
I-98	270	1279			
I-99	33	246			
I-100	6.8	7.5		14	
I-101	1	1.6		1.8	
I-102	7.8	10		21	
I-103	0.6	2		1.1	1.92
I-104	3.4	5.1		14	
I-105	1	1.1		2	
I-113	1.1	6.6		8.7	
I-114	3.5	11		16	
I-115	0.9	1.3		2.6	
I-118	10	224			
I-119	5.8	76			
I-120	9.4	1.6		8.2	
I-121	2.4	2.2		4.3	
I-122	4.8	3.4		8.3	
I-123	1	1		1.8	
I-124	1.4	24		42	
I-125	23.5	256			
I-126	63	623			
I-127	2	10		13	
I-128	13	53		54	
I-129	6.6	4.9		4.2	
I-130	14	13		19	
I-131	4.7	18		37	
I-132	20	297			
I-133	1.6	59		87	
I-134	1.1	1		0.3	
I-135	32	352			
I-136	3.8	276			
I-137	18	225			

[表30]

化合物番号	h-CB2 (Ki nM)	h-CB1 (Ki nM)	cAMP (CB2 IC50)	cAMP (CB1 IC50)	m-Formalin (po) ED50 第2相
I-138	1.8	22		12	
I-139	1	0.8		2.1	
I-140	0.6	1		1	
I-141	1	1		1.2	
I-142	3.8	1		0.8	
I-143	1	1		0.2	3.28
I-144	5.5	323			
I-145	1	1		0.6	8.91
I-146	2.7	1		2.4	6.27
I-147	5.5	1.1		1.5	
I-148	2.1	2.8		3.5	
I-149	7.3	1		4.8	
I-150	9.9	26		31	
I-151	3.8	11		8.8	
I-152	80	795			
I-153	6.8	152			
I-154	0.7	1		0.2	
I-155	1.9	1		0.5	3.04
I-156	1.2	3.3		1.6	
I-157	5.3	79			
I-158	1	13		4.2	
I-159	1.9	101			
I-160	20	32		87	
I-161	10	16		36	
I-162	19	87			
I-163	2.7	28		17	
I-164	11	13		18	
I-165	1	1.3		0.4	
I-166	1	1		0.3	
I-167	1	1		0.5	
I-168	1.5	1		0.2	2.68
I-169	2.6	1		0.4	
I-170	1	6.9		2.2	
I-171	0.8	2.5		2.1	
I-172	1.3	5		5.1	
I-173	14	272			
I-174	18	254			

[表31]

化合物番号	h-CB2 (Ki nM)	h-CB1 (Ki nM)	cAMP (CB2 IC50)	cAMP (CB1 IC50)	m-Formalin (po) ED50 第2相
I-175	1.9	81		82	
I-176	4.8	19		28	
I-177	1	1		1.8	
I-178	2.1	1		0.6	9.2
I-179	1	2.7		3.3	
I-180	0.9	1.8		7.2	
I-181	0.9	1.6		4.6	
I-182	1.8	2.4		2.8	
I-183	1	1		0.2	
I-184	13	0.9		3.5	
I-185	9.4	11		12	
I-186	42	252			
I-187	38	64		75	
I-188	7.3	34		25	5.14
I-189	7.5	83			
I-190	1	9.6		10	
I-191	1	1.2		0.5	
I-192	1.2	0.9		0.9	
I-193	1.5	1		1.7	
I-194	11	30		41	
I-195	4.1	23		30	
I-196	1.2	13		23	
I-197	0.7	5.5		2.7	
I-198	0.6	1.1		2.3	
I-199	1	0.9		1	
I-200	1.4	1		0.4	
I-201	1	1		0.2	
I-202	1.1	1		0.2	
I-203	1	1		0.5	
I-204	8.4	49		40	
I-205	2.4	6.8		2.9	
I-206	2.4	30		13	
I-207	0.8	2.9		1.2	
I-208	1	12		6.9	5.93
I-209	1.1	12		29	
I-210	1.6	5.6		3.8	9.15
I-211	0.8	2.4		1.3	

[表32]

化合物番号	h-CB2 (Ki nM)	h-CB1 (Ki nM)	cAMP (CB2 IC50)	cAMP (CB1 IC50)	m-Formalin (po) ED50 第2相
I-212	0.9	15		9.4	
I-213	5.4	12		11	
I-214	2.4	38		36	
I-215	13	25		45	
I-216	12	15		17	
I-217	2.3	1		2.1	
I-218	1.2	3.4		7.4	
I-219	1	1		0.8	
I-220	1.9	8		4.1	
I-221	2.3	1.8		36	
I-224	115	624			
I-225	1.6	32		28	
225A	1.8	18		19	
225B	1.1	30		14	

[0021] 製剤例

以下に示す製剤例1～10は例示にすぎないものであり、発明の範囲を何ら限定することを意図するものではない。「活性成分」なる用語は、本発明化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、それらの製薬的に許容される塩またはそれらの溶媒和物を意味する。

製剤例1

硬質ゼラチンカプセルは次の成分を用いて製造する:

	用量 (mg／カプセル)
活性成分	250
デンプン(乾燥)	200
ステアリン酸マグネシウム	10
合計	460mg

製剤例2

錠剤は下記の成分を用いて製造する:

	用量 (mg／錠剤)
活性成分	250
セルロース(微結晶)	400
二酸化ケイ素(ヒューム)	10
ステアリン酸	5
合計	665mg

成分を混合し、圧縮して各重量665mgの錠剤にする。

製剤例3

以下の成分を含有するエアロゾル溶液を製造する:

	重量
活性成分	0. 25
エタノール	25. 75
プロペラント22(クロロジフルオロメタン)	74. 00
合計	100. 00

活性成分とエタノールを混合し、この混合物をプロペラント22の一部に加え、－30℃に冷却し、充填装置に移す。ついで必要量をステンレススチール容器へ供給し、残りのプロペラントで希釈する。バブルユニットを容器に取り付ける。

製剤例4

活性成分60mgを含む錠剤は次のように製造する:

活性成分	60mg
デンプン	45mg
微結晶性セルロース	35mg
ポリビニルピロリドン(水中10%溶液)	4mg
ナトリウムカルボキシメチルデンプン	4. 5mg
ステアリン酸マグネシウム	0. 5mg
滑石	1mg

合計 150mg

活性成分、デンプン、およびセルロースはNo. 45メッシュU. S. のふるいにかけて、十分に混合する。ポリビニルピロリドンを含む水溶液を得られた粉末と混合し、ついで混合物をNo. 14メッシュU. S. ふるいに通す。このようにして得た顆粒を50℃で乾燥してNo. 18メッシュU. S. ふるいに通す。あらかじめNo. 60メッシュU. S. ふるいに通したナトリウムカルボキシメチルデンプン、ステアリン酸マグネシウム、および滑石をこの顆粒に加え、混合した後、打錠機で圧縮して各重量150mgの錠剤を得る。

製剤例5

活性成分80mgを含むカプセル剤は次のように製造する:

活性成分	80mg
デンプン	59mg
微結晶性セルロース	59mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
合計	200mg

活性成分、デンプン、セルロース、およびステアリン酸マグネシウムを混合し、No. 45メッシュU. S. のふるいに通して硬質ゼラチンカプセルに200mgずつ充填する。

製剤例6

活性成分225mgを含む坐剤は次のように製造する:

活性成分	225mg
飽和脂肪酸グリセリド	2000mg
合計	2225mg

活性成分をNo. 60メッシュU. S. のふるいに通し、あらかじめ必要最小限に加熱して融解させた飽和脂肪酸グリセリドに懸濁する。ついでこの混合物を、みかけ2gの型に入れて冷却する。

製剤例7

活性成分50mgを含む懸濁剤は次のように製造する:

活性成分	50mg
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	50mg

シロップ	1．25ml
安息香酸溶液	0．10ml
香料	q．v．
色素	q．v．
精製水を加え合計	5ml

活性成分をNo．45メッシュU．S．のふるいにかけ、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびシロップと混合して滑らかなペーストにする。安息香酸溶液および香料を水の一部で希釈して加え、攪拌する。ついで水を十分量加えて必要な体積にする。

製剤例8

静脈用製剤は次のように製造する：

活性成分	100mg
飽和脂肪酸グリセリド	1000ml

上記成分の溶液は通常、1分間に1mlの速度で患者に静脈内投与される。

製剤例9 ゲル剤は次の様に製造する：

活性成分	100mg
イソプロパノール	500mg
部分疎水化ヒドロキシメチルセルロース	150mg
精製水を加え合計	10000mg

活性成分をイソプロパノールに溶解させ、均一に分散させた部分疎水化ヒドロキシメチルセルロースに加え、さらに水を加えた後、攪拌機で均一に混和して全成分を溶解する。

製剤例10 液滴分散型軟膏剤は次の様に製造する：

活性成分	100mg
ベンジルアルコール	400mg
セスキステアリン酸ソルビタン	400mg
流動パラフィン	500mg
白色ワセリン	8600mg

合計 10000mg

活性成分をベンジルアルコールに溶解し、セスキステアリン酸ソルビタン、流動パラフィン、白色ワセリンを混合したした中に加え、攪拌機で混合して調整する。

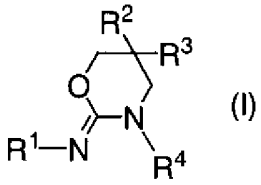
産業上の利用可能性

[0022] 強いカンナビノイド受容体アゴニスト作用を有し、安定性および体内動態に優れた2－置換イミノ－1，3－オキサジン誘導体および該化合物を有効成分として含有する医薬組成物を見出した。

請求の範囲

[1] 一般式(I):

[化1]



(I)

(式中、R^1は置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリール;

R^2はC1－C6アルキル、C2－C4アルケニル、又はC2－C4アルキニル;

R^3はC1－C6アルキル、C2－C4アルケニル、又はC2－C4アルキニル;又は

R^2及びR^3は一緒になって、隣接する炭素原子を含む、C1－C4アルキルで置換されていてもよい3～8員のシクロアルカン又は隣接する炭素原子を含む、C1－C4アルキルで置換されていてもよい3～8員の含酸素ヘテロ環を形成してもよい;

R^4は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、又は式:－C(=X)－Y－R^5(式中、R^5は置換されていてもよいC1－C4アルキル、置換されていてもよいC2－C4アルケニル、又は置換されていてもよいC2－C4アルキニル;Xは酸素原子又は硫黄原子;Yは酸素原子又は硫黄原子)で表される基)で示される化合物、その光学活性体、その製薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物。

[2] R^4が式:－C(=X)－Y－R^5(式中、R^5は置換されていてもよいC1－C4アルキル又は置換されていてもよいC2－C4アルケニル;Xは酸素原子又は硫黄原子;Yは硫黄原子)で表される基である請求項1記載の化合物、その光学活性体、その製薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物。

[3] R^2がC1－C4アルキル、及びR^3がC1－C4アルキルである請求項1記載の化合物、その光学活性体、その製薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物。

[4] R^2がC1－C4アルキル、及びR^3がC1－C4アルキル(ただし、R^2とR^3は同じではない)である請求項1記載の化合物、その光学活性体、その製薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物。

[5] R^2及びR^3は一緒になって隣接する炭素原子を含む、C1－C4アルキルで置換されていてもよい5～7員のシクロアルカンである請求項1記載の化合物、その光学活性体、その製薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物。

[6] R^1が置換されていてもよい1－ナフチル、置換されていてもよい5，6，7，8－テトラヒドロ－1－ナフチル、置換されていてもよい4－インダニル、置換されていてもよい5－イソオキサゾリル、又は置換されていてもよい5－ピラゾリルである請求項1記載の化合物、その光学活性体、その製薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物。

[7] R^1が置換基群Aから選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい1－ナフチル、置換基群Aから選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい5，6，7，8－テトラヒドロ－1－ナフチル、置換基群Aから選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい4－インダニル、置換基群Aから選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい5－イソオキサゾリル、又は置換基群Aから選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい5－ピラゾリル；

置換基群A：ハロゲン原子、C1－C8アルキル、C2－C6アルケニル、C2－C6アルキニル、ハロC1－C8アルキル、C1－C6アルコキシC1－C8アルキル、C1－C6アルキルチオC1－C8アルキル、C1－C6アルキルアミノC1－C8アルキル、C3－C6シクロアルキル、ヒドロキシ、C1－C6アルコキシ、C2－C6アルケニルオキシ、ハロC1－C6アルコキシ、C1－C6アルキルチオC1－C6アルコキシ、C1－C6アルコキシC1－C6アルコキシ、カルボキシC1－C6アルコキシ、C1－C6アルコキシカルボニルC1－C6アルコキシ、シアノC1－C6アルコキシ、C1－C6アルキルチオ、アミノ、モノ(C1－C6アルキル)アミノ、ジ(C1－C6アルキル)アミノ、N－C1－C6アルキル－アラルキルアミノ、N－C1－C6アルキル－アリールアミノ、C1－C6アルキルカルボニルアミノ、C1－C6アルキルスルホニルアミノ、ニトロ、カルボキシ、C1－C6アルキルカルボニル、C1－C6アルコキシカルボニル、シアノ、C1－C6アルキルスルホニルオキシ、フェニル、2－ピリジル、フェノキシ及びベンジルオキシ；

である請求項1～5のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、その製薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物。

[8] 請求項1～7のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

[9] 疼痛治療剤である請求項8記載の医薬組成物。

[10] 請求項1～7のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、その製薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする痛みまたは疼痛の予防又は治療方法。

[11] 痛みまたは疼痛の予防剤又は治療剤を製造するための請求項1～7のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、その製薬上許容される塩、又はそれらの溶媒和物の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/300997

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D265/08(2006.01), ***A61K31/535***(2006.01), ***A61K31/5355***(2006.01), ***A61K31/537***(2006.01), ***A61P11/08***(2006.01), ***A61P11/14***(2006.01), ***A61P17/04***(2006.01), ***A61P19/02***(2006.01), ***A61P25/00***(2006.01), ***A61P25/04***(2006.01),
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K31/535, A61K31/5355, A61K31/537, A61P11/08, A61P11/14, A61P17/04, A61P19/02, A61P25/00, A61P25/04, A61P29/00, A61P37/00, A61P37/02, A61P37/06, A61P37/08, A61P43/00, C07D265/08, C07D413/12, C07D417/12

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 1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FUJIWARA, M. et al., The cycloaddition of heterocumulenes to oxetanes in the presence of catalytic amounts of tetraphenylstibonium iodide, Journal of Heterocyclic Chemistry, 1989, 26(6), 1659-63	1-9,11
A	WO 2002/36590 A1 (AMRAD OPERATIONS PTY LTD., AU), 10 May, 2002 (10.05.02), Full text & EP 1339710 A1 & US 2004/034073 A1 & JP 2004-517822 A	1-9,11

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

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"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
10 April, 2006 (10.04.06)	18 April, 2006 (18.04.06)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/300997

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2002/72562 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 19 September, 2002 (19.09.02), Full text & EP 1375489 A1 & US 2004/116326 A1 & JP 2002-571478 A	1-9,11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/300997

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61P29/00(2006.01), ***A61P37/00***(2006.01), ***A61P37/02***(2006.01), ***A61P37/06***(2006.01), ***A61P37/08***(2006.01), ***A61P43/00***(2006.01), ***C07D413/12***(2006.01), ***C07D417/12***(2006.01)

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/300997

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. [X] Claims Nos.: 10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 10 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

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

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box 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. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

the

[ ] 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.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００６／３００９９７

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　*C07D265/08* (2006.01), *A61K31/535* (2006.01), *A61K31/5355* (2006.01), *A61K31/537* (2006.01), *A61P11/08* (2006.01), *A61P11/14* (2006.01), *A61P17/04* (2006.01), *A61P19/02* (2006.01), *A61P25/00* (2006.01), *A61P25/04* (2006.01), *A61P29/00* (2006.01), *A61P37/00* (2006.01),　続きあり

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.　A61K 31/535, A61K 31/5355, A61K 31/537, A61P 11/08, A61P 11/14, A61P 17/04, A61P 19/02, A61P 25/00, A61P 25/04, A61P 29/00, A61P 37/00, A61P 37/02, A61P 37/06, A61P 37/08, A61P 43/00, C07D 265/08, C07D 413/12, C07D 417/12

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	１９７１－２００６年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００６年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００６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）

REGISTRY / CAPLUS (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
A	FUJIWARA, M et al., The cycloaddition of heterocumulenes to oxetanes in the presence of catalytic amounts of tetraphenylstibonium iodide, Journal of Heterocyclic Chemistry, 1989, 26(6), 1659-63	1-9,11
A	WO 2002/36590 A1 (AMRAD OPERATIONS PTY LTD,AU) 2002.05.10, 全文 & EP 1339710 A1 & US 2004/034073 A1 & JP 2004-517822 A	1-9,11

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

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的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
１０．０４．２００６	１８．０４．２００６

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）	４Ｃ	９８２９
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	川口　裕美子 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２		

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
A	WO 2002/72562 A1 (塩野義製薬株式会社) 2002.09.19, 全文 & EP 1375489 A1 & US 2004/116326 A1 & JP 2002-571478 A	1-9,11

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））の続き

A61P37/02（2006.01），*A61P37/06*（2006.01），*A61P37/08*（2006.01），*A61P43/00*（2006.01），*C07D413/12*（2006.01），*C07D417/12*（2006.01）

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００６／３００９９７

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 10 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10は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。

２．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

３．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿ は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第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．☐ 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を伴う異議申立てがなかった。