

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2019-26646

(P2019-26646A)

(43) 公開日 平成31年2月21日 (2019.2.21)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/416 (2006.01)	A 6 1 K 31/416	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
審査請求 未請求 請求項の数 24 O L (全 180 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2018-145568 (P2018-145568)	(71) 出願人	000001926
(22) 出願日	平成30年8月2日 (2018.8.2)		塩野義製薬株式会社
(31) 優先権主張番号	特願2017-150341 (P2017-150341)		大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号
(32) 優先日	平成29年8月3日 (2017.8.3)	(74) 代理人	100113789
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		弁理士 杉田 健一
(特許庁注：以下のものは登録商標)		(74) 代理人	100209598
1. T W E E N			弁理士 渡部 秀昭
		(72) 発明者	行正 顕
			大阪府豊中市二葉町 3 丁目 1 番 1 号 塩野
			義製薬株式会社内
		(72) 発明者	鹿野 一也
			大阪府豊中市二葉町 3 丁目 1 番 1 号 塩野
			義製薬株式会社内
		最終頁に続く	

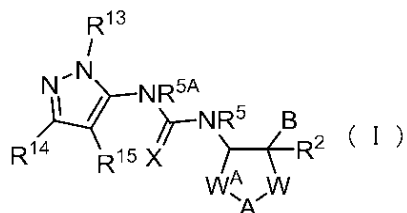
(54) 【発明の名称】 含窒素複素環および炭素環誘導体を含有する、疼痛の治療および／または予防用医薬組成物

(57) 【要約】

【課題】

本発明は、T r k A 阻害活性を有する化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、疼痛の治療および／または予防用医薬組成物を提供する。

【解決手段】 式 (I) :



(式中、= X は = O 等、R⁵ および R^{5A} は水素原子等、- A - は - N R¹ - 等、B は置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基等、R¹ は置換若しくは非置換のアルキル等、R² は水素原子等、- W - は - C H₂ - 等、- W^A - は - C H₂ - 等、R¹³ は置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基等、R¹⁴ は置換若しくは非置換の芳香族複素環式基等、R¹⁵ は置換若しくは非置換のアルキル等) で示される化合物またはその製薬上許容される塩、およびそれらを含有する医薬組成物、特に、疼痛の治療および／または予防用医薬組成物を提供する。

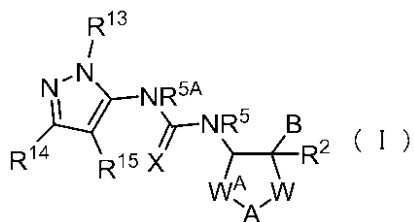
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) :

【化 1】



10

(式中、 $=X$ は、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NR^{10}$ または $=CR^{11}R^{12}$ であり； $-W-$ は、 $-C(R^8R^9)_n-$ であり； $-W^A-$ は、 $-C(R^3R^4)_m-$ であり； n は、0、1 または 2 であり； m は、1 または 2 であり； $m=1$ である場合は、 $n=0$ 、1 または 2 であり、 $m=2$ である場合は、 $n=0$ であり

；

 $-A-$ は、 $-NR^1-$ または $-CR^{1D}R^{1E}-$ であり；

B は、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換のアルキルまたは置換若しくは非置換のアルキルオキシであり；

R^1 は、水素原子、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアシル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であり；

R^{1D} および R^{1E} は、それぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアシル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であり；

または、 R^{1D} および R^{1E} は一緒になって $=CR^{1F}R^{1G}$ 、オキシ、 $=N-O-R^{1H}$ 、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環または置換若しくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

R^{1F} および R^{1G} は、それぞれ独立して、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシまたは置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニルであり；

R^{1H} は、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニルまたは置換若しくは非置換のアルキニルであり；

20

30

40

50

R² は、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、シアノ、カルボキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、ハロゲンまたはヒドロキシであり；

R³ は、それぞれ独立して、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニルまたは置換若しくは非置換のカルバモイルであり；

R⁴ は、それぞれ独立して、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニルまたは置換若しくは非置換のアルキニル、または R³ および R⁴ は一緒になってオキソを形成してもよく；

R⁵ および R^{5A} は、それぞれ独立して、水素原子または置換若しくは非置換のアルキルであり；

10

R⁸ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニルまたは置換若しくは非置換のアルキルオキシであり；

R⁹ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニルまたは置換若しくは非置換のアルキルオキシ、または R⁸ および R⁹ は一緒になってオキソを形成してもよく；

R¹⁰ は、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアシル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、ニトロ、置換若しくは非置換のアルキルオキシまたはヒドロキシであり；

20

R¹¹ は、水素原子、シアノ、置換若しくは非置換のアシル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニルまたはニトロであり；

R¹² は、水素原子またはシアノであり；

R¹³ は、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であり；

R¹⁴ は、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であり；

30

40

R¹⁵ は、水素原子、ハロゲン、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換

50

若しくは非置換の非芳香族複素環式基であり；

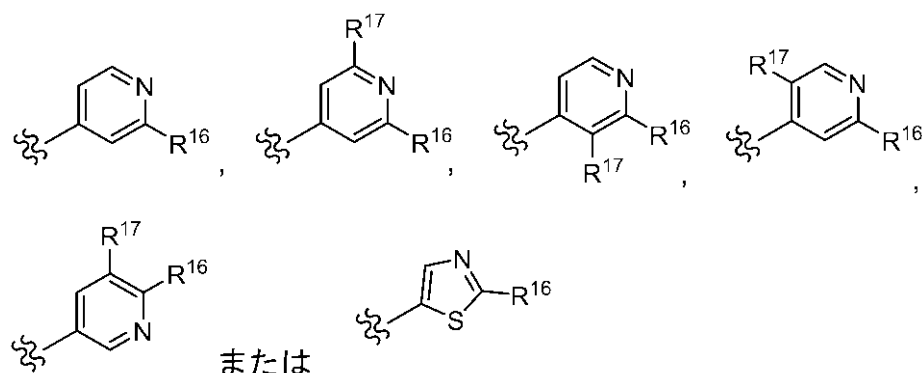
または、 R^{14} および R^{15} は一緒になって置換若しくは非置換の非芳香族炭素環または置換若しくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよい；

ただし、

(α) $-W-$ が $-CH_2-$ であり、 $-W^A-$ が $-CH_2-$ であり、 $=X$ が $=O$ であり、 R^5 が水素原子であり、 R^{5A} が水素原子であり、 $-A-$ が $-NR^1-$ である場合は、

(1) B は式：

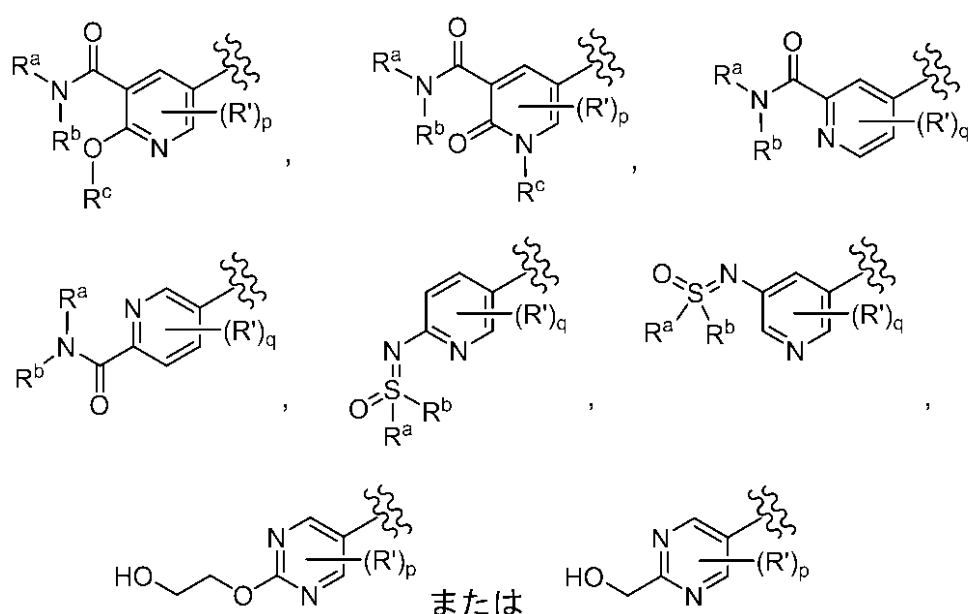
【化 2】



(式中、 R^{16} および R^{17} はそれぞれ独立してハロゲン) で示される基であるか、
または、

(2) R^{14} は、置換若しくは非置換の 9-10 員二環式芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の 9-10 員二環式非芳香族複素環式基、または式：

【化 3】



(式中、 R^a および R^b はそれぞれ独立して、水素原子、シアノ、ヒドロキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であり； R^c は水素原子または置換若しくは非置換のアルキルであり； R' はそれぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のカルバモイルまたは置換若しくは非置換のスルファモイルであり； p は 0、1 または 2 であり； q は 0、1、2 または 3) で示される基であり；

10

20

30

40

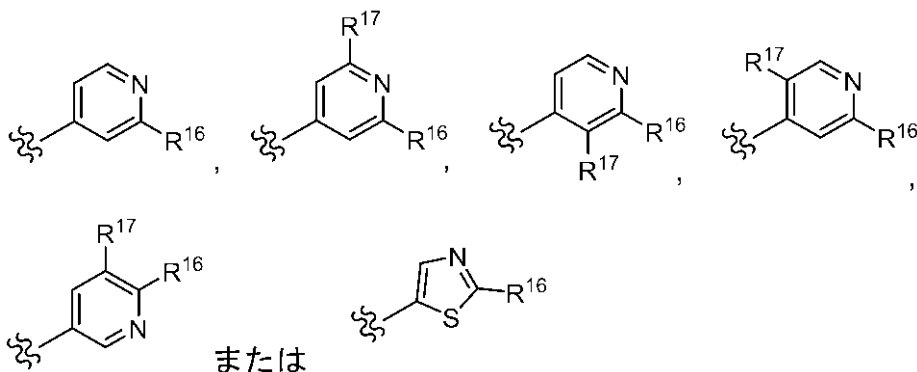
50

(β) $-W^A-$ が $-CH_2-C(R^3R^4)-$ であり、 $-A-$ が $-NR^1-$ であり、 n が 0 である場合、および

(γ) $-W^A-$ が $-CH_2-$ であり、 $-W-$ が $-CH_2-$ であり、 $-A-$ が $-CR^{1D}R^{1E}-$ である場合は、

(1) B は式：

【化 4】



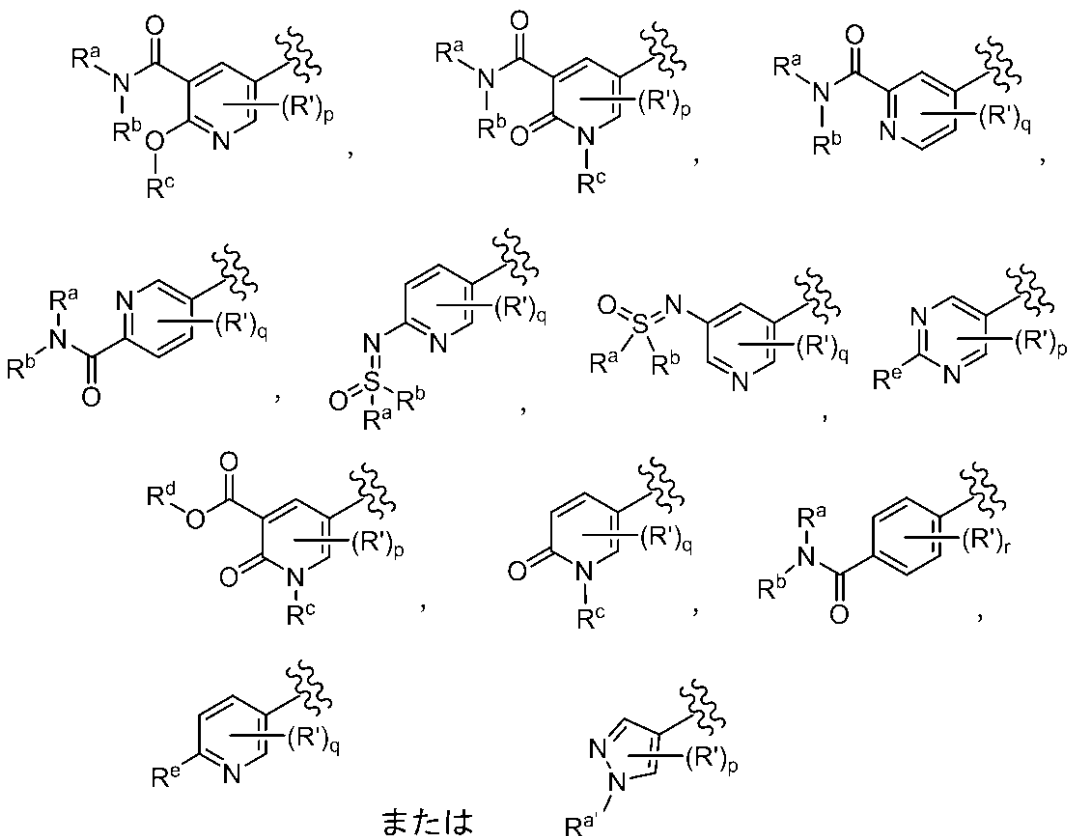
10

(式中、 R^{16} および R^{17} はそれぞれ独立してハロゲン) で示される基であるか、または、

(2) R^{14} は、置換若しくは非置換の 9-10 員二環式芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の 9-10 員二環式非芳香族複素環式基、または式：

20

【化 5】



30

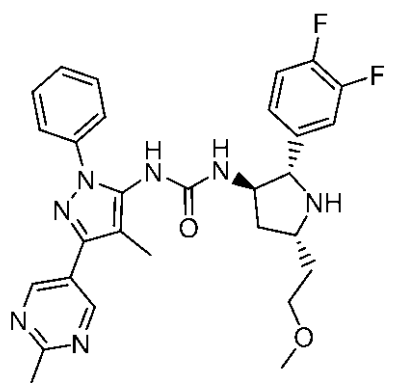
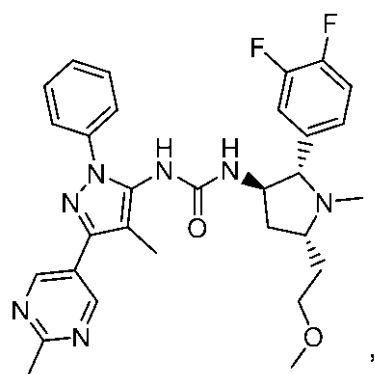
40

(式中、 R^a および R^b はそれぞれ独立して、水素原子、シアノ、ヒドロキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であり； $R^{a'}$ は水素原子、置換若しくは非置換のアルキル (ただ

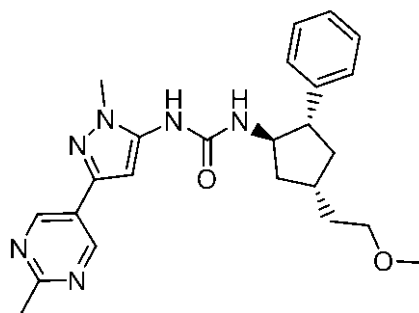
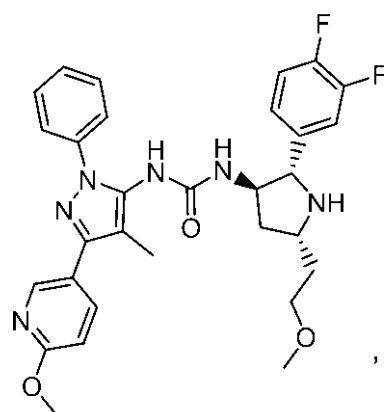
50

し、非置換メチルを除く)、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であり; R^c は水素原子または置換若しくは非置換のアルキルであり; R^d は水素原子または置換若しくは非置換のアルキルであり; R^e は水素原子、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、カルボキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であり; R' はそれぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のカルバモイルまたは置換若しくは非置換のスルファモイルであり; p は 0、1 または 2 であり; q は 0、1、2 または 3 であり; r は 0、1、2、3 または 4) で示される基である) で示される化合物 (ただし、以下に示される化合物:

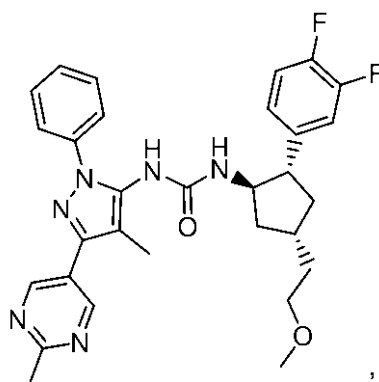
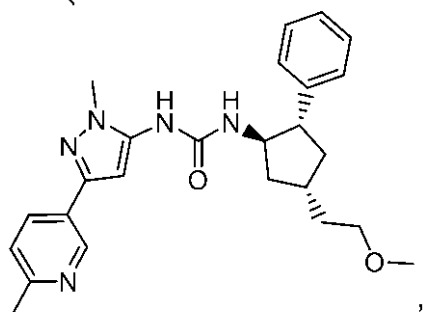
【化 6】



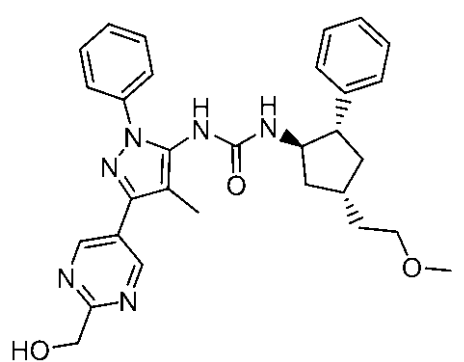
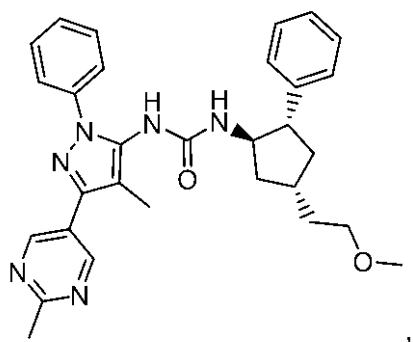
10



20

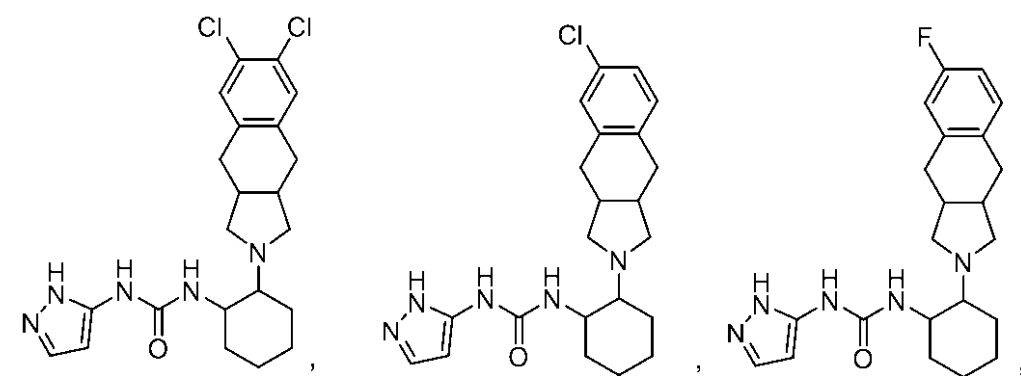


30

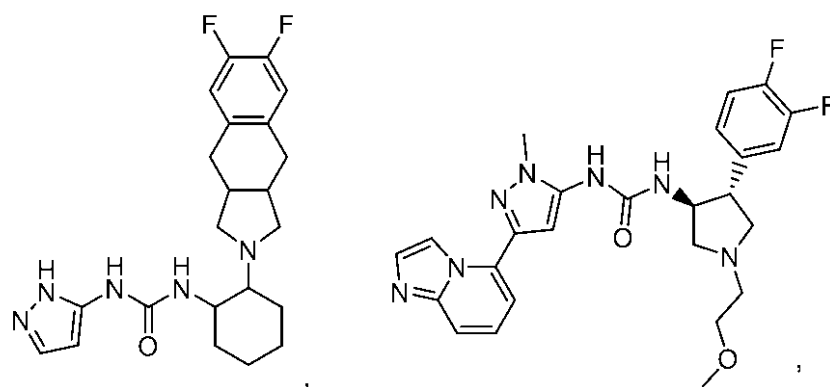


40

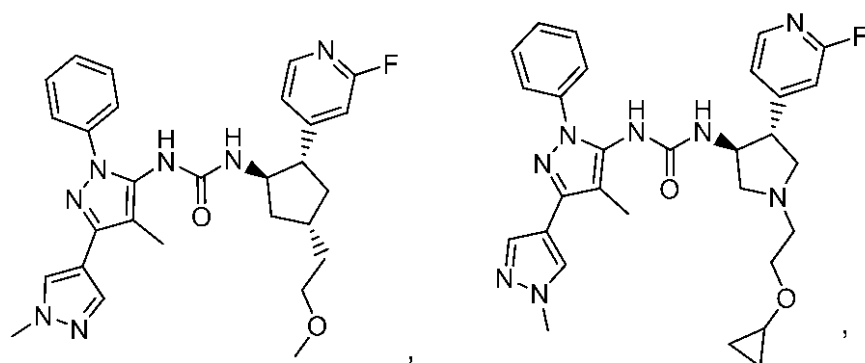
【化 7】



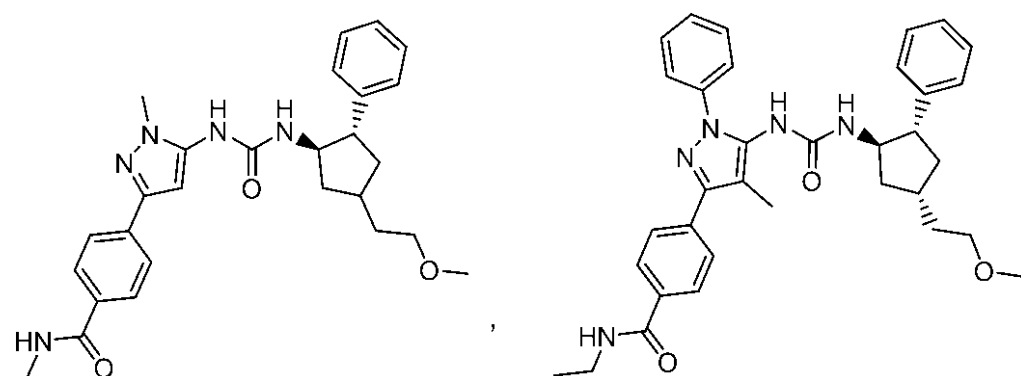
10



20

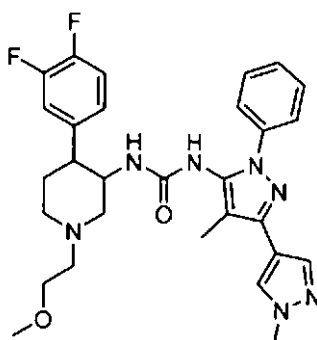
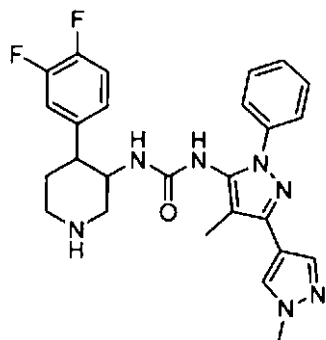


30

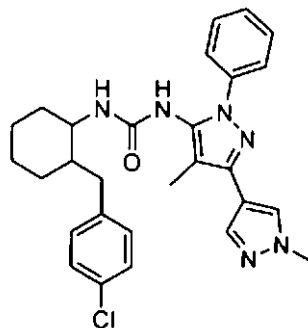
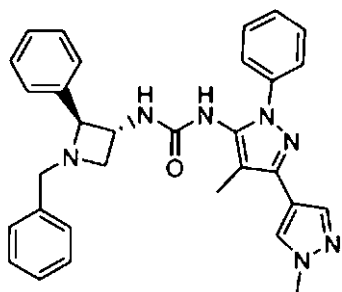


40

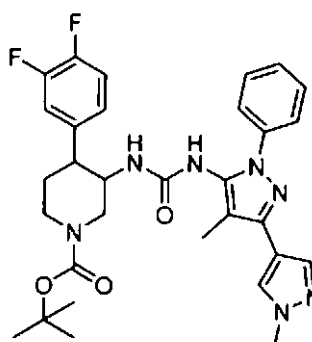
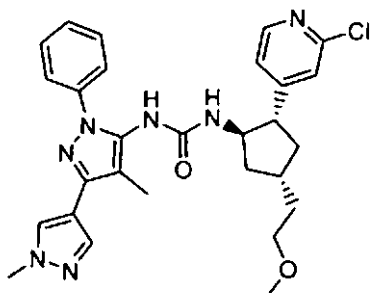
【化 8】



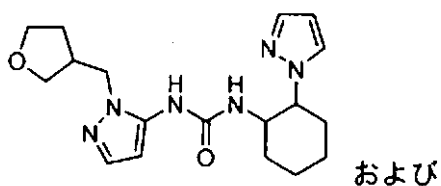
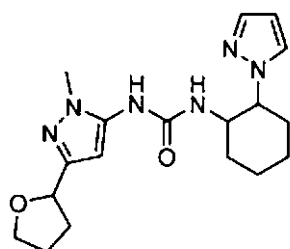
10



20

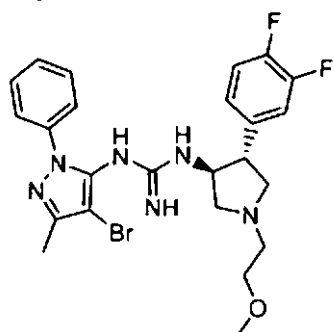


30



および

40



を除く) またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

【請求項 2】

Bが置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基である、請求項 1 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成

50

物。

【請求項 3】

—W^A—が—C(R³R⁴)₂—であり、—A—が—NR¹—である、請求項 2 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

【請求項 4】

—W^A—が—CH₂—C(R³R⁴)—である、請求項 3 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

【請求項 5】

R³が置換若しくは非置換のアルキルであり、R⁴が水素原子である、請求項 4 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

10

【請求項 6】

R¹が水素原子または置換若しくは非置換のアルキルである、請求項 2～5 のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

【請求項 7】

—W^A—が—C(R³R⁴)—であり、—W—が—C(R⁸R⁹)—であり、—A—が—CR^{1D}R^{1E}—である、請求項 2 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

【請求項 8】

—W^A—が—CH₂—であり、—W—が—CH₂—であり、R^{1D}が置換若しくは非置換のアルキルであり、R^{1E}が水素原子である、請求項 7 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

20

【請求項 9】

—W^A—が—C(R³R⁴)—であり、—W—が—C(R⁸R⁹)—であり、—A—が—NR¹—である、請求項 2 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

【請求項 10】

—W^A—が—CH₂—であり、—W—が—CH₂—であり、R¹が置換若しくは非置換のアルキルである、請求項 9 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

【請求項 11】

R⁵およびR^{5A}が水素原子であり、=Xが=Oである、請求項 2 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

30

【請求項 12】

R²が水素原子である、請求項 2 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

【請求項 13】

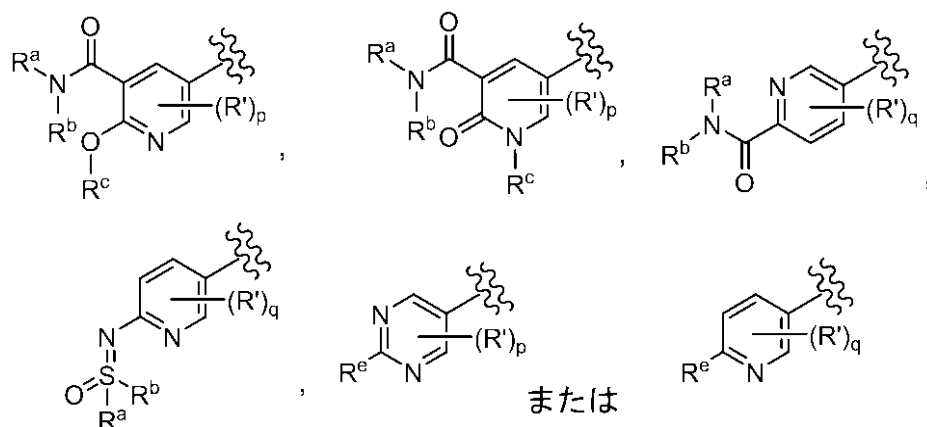
R¹³が置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換のアルキルまたは置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基である、請求項 2 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

【請求項 14】

R¹⁴が置換若しくは非置換の 9—10 員二環式芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の 9—10 員二環式非芳香族複素環式基、または式：

40

【化 9】



10

(式中、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^e 、 R' 、 p および q は請求項1と同義)で示される基である、請求項2記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

【請求項15】

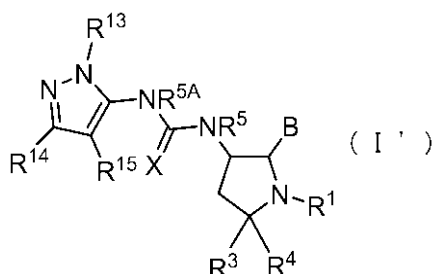
R^{15} が水素原子または置換若しくは非置換のアルキルである、請求項2記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

【請求項16】

一般式(I'):

20

【化10】

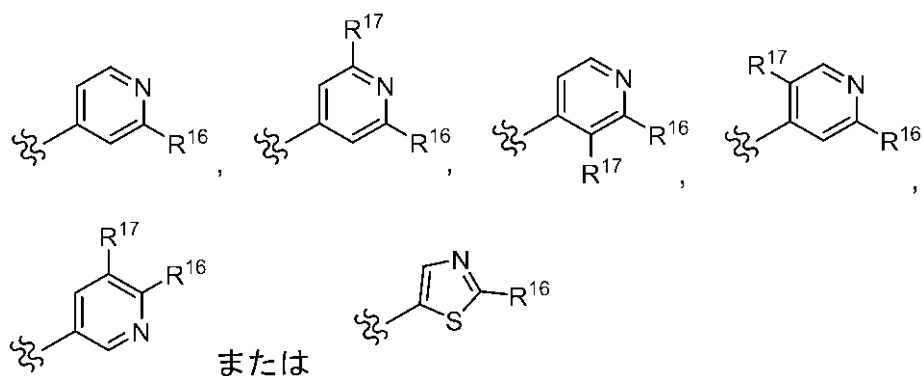


30

(式中、 $=X$ 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{5A} 、 R^{13} および R^{15} は、請求項1と同義であり；

Bは式：

【化11】

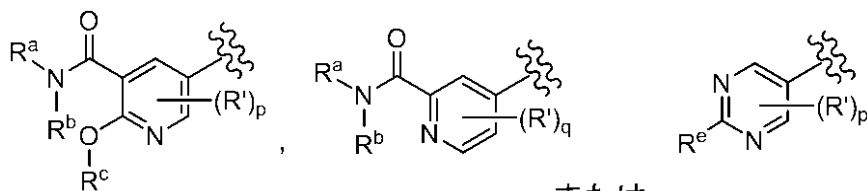


40

(式中、 R^{16} および R^{17} は請求項1と同義)で示される基であり；

R^{14} は、置換若しくは非置換の9-10員二環式芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の9-10員二環式非芳香族複素環式基、または式：

【化 1 2】



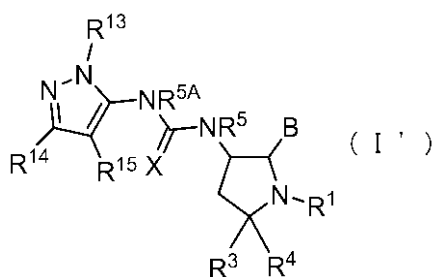
(式中、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^e 、 R' 、 p および q は請求項1と同義)で示される基である)で示される、請求項2記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

10

【請求項 1 7】

一般式 (I') :

【化 1 3】

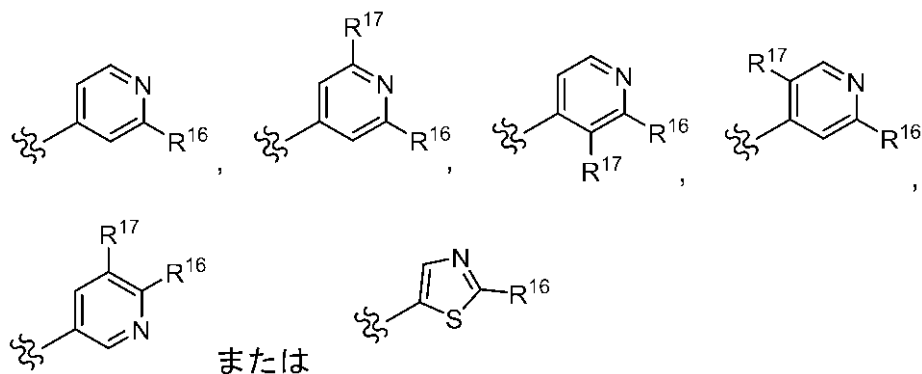


20

(式中、 $=X$ 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{5A} 、 R^{13} および R^{15} は、請求項1と同義であり；

Bは式：

【化 1 4】



30

(式中、 R^{16} および R^{17} は請求項1と同義)で示される基であり；

R^{14} は、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ

40

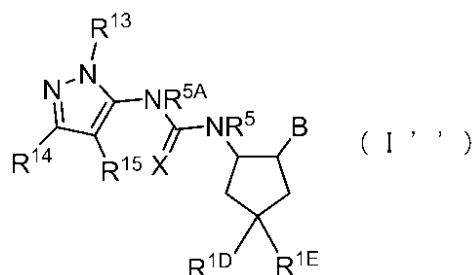
50

カルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基である）で示される、請求項 2 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

【請求項 18】

一般式 (I'') :

【化 15】

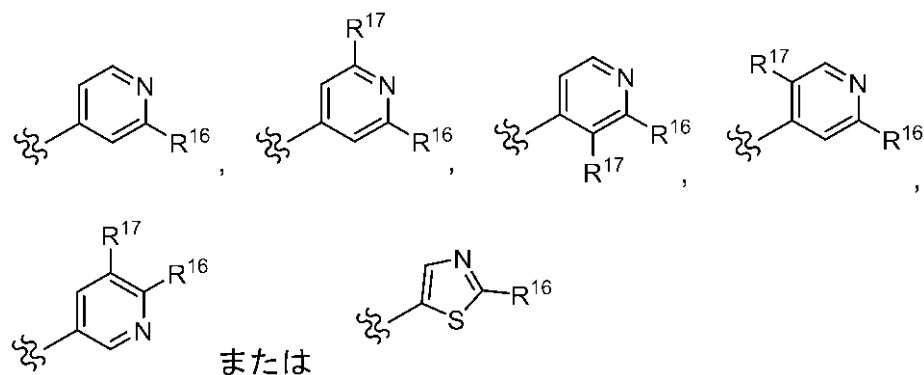


10

(式中、 $=X$ 、 R^{1D} 、 R^{1E} 、 R^5 、 R^{5A} 、 R^{13} および R^{15} は、請求項 1 と同義であり；

B は式：

【化 16】



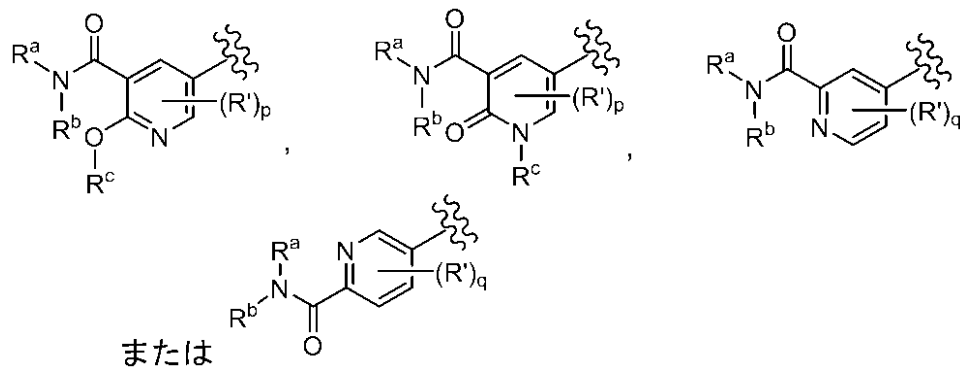
20

30

(式中、 R^{16} および R^{17} は請求項 1 と同義) で示される基であり；

R^{14} は、置換若しくは非置換の 9-10 員二環式芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の 9-10 員二環式非芳香族複素環式基、または式：

【化 17】



40

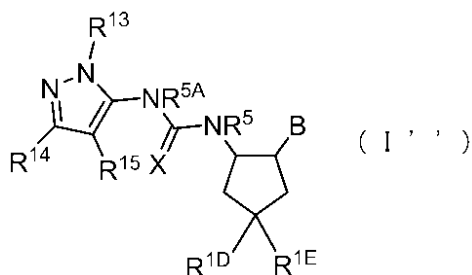
(式中、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R' 、 p および q は請求項 1 と同義) で示される基である) で示される、請求項 2 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

【請求項 19】

50

一般式 (I ' ') :

【化 1 8】

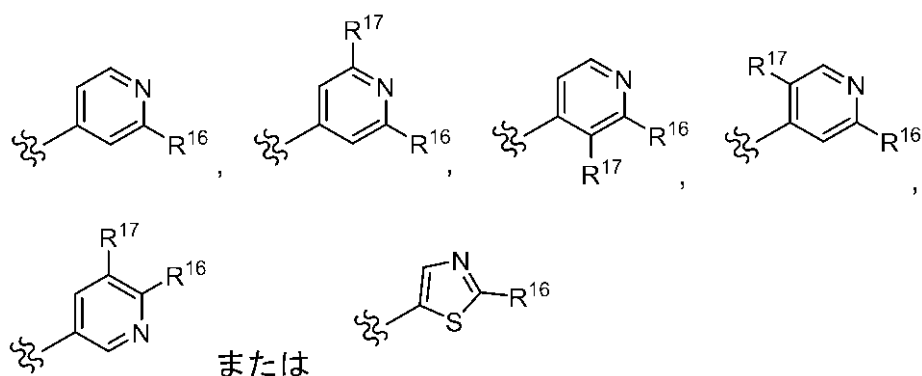


10

(式中、 $=X$ 、 R^{1D} 、 R^{1E} 、 R^5 、 R^{5A} 、 R^{13} および R^{15} は、請求項1と同義であり；

Bは式：

【化 1 9】



20

(式中、 R^{16} および R^{17} は請求項1と同義)で示される基であり；

R^{14} は、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基である)で示される、請求項2記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

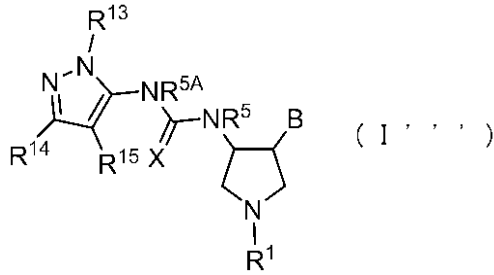
30

40

【請求項 2 0】

一般式 (I ' ' ') :

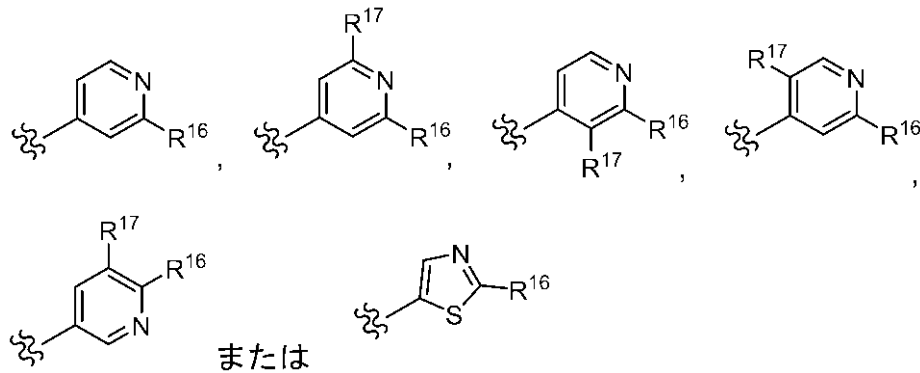
【化 2 0】



10

(式中、 $=X$ 、 R^1 、 R^5 、 R^{5A} 、 R^{13} および R^{15} は、請求項1と同義であり；
Bは式：

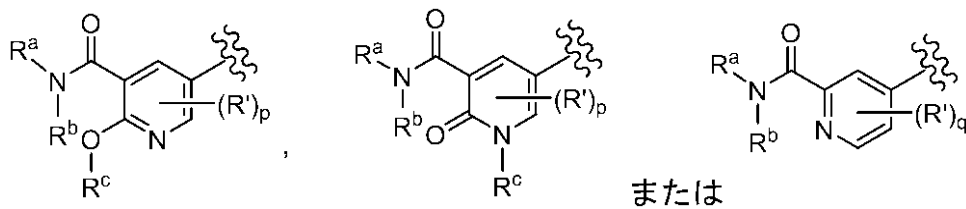
【化 2 1】



20

(式中、 R^{16} および R^{17} は請求項1と同義)で示される基であり；
 R^{14} は、置換若しくは非置換の9-10員二環式芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の9-10員二環式非芳香族複素環式基、または式：

【化 2 2】



30

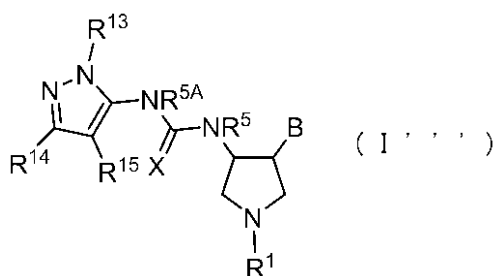
(式中、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R' 、 p および q は請求項1と同義)で示される基である)
で示される、請求項2記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

【請求項 2 1】

一般式 (I ' ' ') :

40

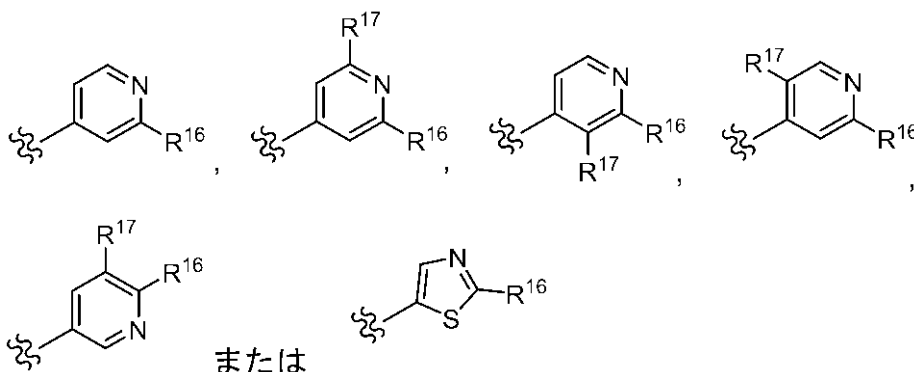
【化 2 3】



50

(式中、 $=X$ 、 R^{1} 、 R^{5} 、 R^{5A} 、 R^{13} および R^{15} は、請求項 1 と同義であり；
B は式：

【化 2 4】



10

20

30

40

50

(式中、 R^{16} および R^{17} は請求項 1 と同義) で示される基であり；
 R^{14} は、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のカルボモイル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基である) で示される、請求項 2 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

【請求項 2 2】

化合物 I-5、I-10、I-20、I-52、I-66、I-67、I-68、I-92、I-93、I-117、I-145、I-159、I-164、I-166 および I-173 からなる群から選択される、請求項 1 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

【請求項 2 3】

TrkA 阻害剤である、請求項 1～22 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

疼痛治療剤および／または予防剤である、請求項 1～22 のいずれかに記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、TrkA の阻害活性を有し、TrkA に起因する疾患の治療および／または予防において有用な化合物またはその製薬上許容される塩、およびそれらを含有する、疼痛の治療および／または予防用医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

Tropomyosin receptor kinase (Trk) ファミリーは、受容体型チロシンキナーゼに属し、神経栄養因子 (ニューロトロフィン；NT) と総称される液性因子の受容体として

機能する。T r kファミリーとしては、神経成長因子（N G F）の高親和性受容体であるT r k A、脳由来栄養因子（B D N F）およびN T - 4 / 5の高親和性受容体であるT r k B、ならびにN T - 3の高親和性受容体であるT r k Cの3つのサブタイプが知られており、生体内で様々な機能を発揮することが知られている。T r k Aは、主に末梢神経や脳の神経細胞に発現し生体内においてニューロンの発生、分化、機能維持に重要な役割を担っていることが知られており、その遺伝的変異は無痛無汗症となることが知られている（特許文献1および2、非特許文献1-3）。N G Fによって末梢神経のT r k Aが活性化されると、痛覚過敏が惹起されることが知られている（非特許文献4-6）。抗N G F抗体を用いた臨床および非臨床試験結果、あるいはT r k阻害剤を用いた非臨床試験の結果より、変形性関節炎、関節リウマチ、骨折、間質性膀胱炎、慢性膵炎および前立腺炎などに伴う痛み；また、慢性腰痛、糖尿病性末梢神経障害痛、術後痛、骨盤痛、癌性疼痛などに代表される侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、急性痛および慢性疼痛の様々な痛みN G F - T r k Aシグナル、またはN T - T r kシグナルが関与していることが報告されている（特許文献1および2、非特許文献7および8）。

また、T r kは神経芽腫、前立腺がん、肺がん、乳がん、胃がん、および膵がんなどの種々のがん細胞に発現し、がん細胞の増殖や遊走に関連していることが報告されている。また、肺がんでは、T r k Aのキナーゼドメインが融合した蛋白ががん細胞の増殖に関与することが報告されている。さらに非臨床癌モデルでは、T r k阻害剤が癌の増殖と転移を抑制することが報告されている（特許文献1および2、非特許文献9-12）。また、T r k Aは、肥満細胞、好酸球、T細胞やB細胞などの免疫担当細胞、ならびにケラチノサイトなどにも発現しており、N G F - T r k Aシグナル、またはN T - T r kシグナルが、潰瘍性大腸炎およびクローン病などの炎症性腸疾患、喘息、鼻炎、などのアレルギー性疾患、ならびに乾癬、アトピー性皮膚炎、掻痒などの皮膚疾患に関与する可能性が報告されている（特許文献1および2）。加えて、N G F - T r k Aシグナル阻害によって膀胱炎による過活動膀胱が改善することが報告されている（特許文献1）。また、N T - T r kシグナルは、シェーグレン症候群（特許文献1）、子宮内膜症（特許文献1）への関与が報告されている。また、T r k Aはクルーズ・トリパノソーマ感染症（シャーガス病）の感染過程に重要であると考えられている（特許文献1）。そのため、T r k Aのキナーゼ活性を阻害する化合物は、侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛などの各種の疼痛や、がん、炎症性疾患、アレルギー性疾患および皮膚疾患などの様々な疾患の治療薬として有用である。

T r k A阻害作用を有する化合物が特許文献1-20および非特許文献6、13-14に開示されている。しかしながら、いずれの文献にも、本発明に関連する化合物は記載も示唆もされていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献1】国際公開第2014/078325号明細書

【特許文献2】国際公開第2013/161919号明細書

【特許文献3】国際公開第2012/158413号明細書

【特許文献4】国際公開第2014/078454号明細書

【特許文献5】国際公開第2014/078417号明細書

【特許文献6】国際公開第2014/078408号明細書

【特許文献7】国際公開第2014/078378号明細書

【特許文献8】国際公開第2014/078372号明細書

【特許文献9】国際公開第2014/078331号明細書

【特許文献10】国際公開第2014/078328号明細書

【特許文献11】国際公開第2014/078323号明細書

【特許文献12】国際公開第2014/078322号明細書

【特許文献13】国際公開第2014/053967号明細書

10

20

30

40

50

【特許文献 14】国際公開第 2014/053965 号明細書
 【特許文献 15】国際公開第 2014/053968 号明細書
 【特許文献 16】国際公開第 2015/175788 号明細書
 【特許文献 17】国際公開第 2016/116900 号明細書
 【特許文献 18】国際公開第 2016/021629 号明細書
 【特許文献 19】国際公開第 2017/006953 号明細書
 【特許文献 20】国際公開第 2017/135399 号明細書

【0004】

【非特許文献 1】Clinical Science、第110巻、175-191頁、2006年
 【非特許文献 2】Nature Reviews Neuroscience、第4巻、299-309頁、2003年
 【非特許文献 3】Clinical Genetics、第82巻、341-350頁、2012年
 【非特許文献 4】Anesthesiology、第115巻、189-204頁、2011年
 【非特許文献 5】Journal of Neurochemistry、第124巻、276-289頁、2013年
 【非特許文献 6】Expert Opinion on Therapeutic Patents、第24巻、731-744頁、2014年
 【非特許文献 7】Bone、第48巻、389-398頁、2011年
 【非特許文献 8】Molecular Pain、第6巻、87頁、2010年
 【非特許文献 9】Dermato-Endocrinology、第3巻、32-36頁、2011年
 【非特許文献 10】Leukemia、第21巻、2171-2180頁、2007年
 【非特許文献 11】Cancer Research、第62巻、986-989頁、2002年
 【非特許文献 12】Nature Medicine、第19巻、1469-1472頁、2013年
 【非特許文献 13】Journal of Medicinal Chemistry、第57巻、5800-5816頁、2014年
 【非特許文献 14】Expert Opinion on Therapeutic Patents、第19巻、305-319頁、2009年

10

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明は、T r k A 阻害活性を有する化合物またはその製薬上許容される塩、またはそれらを含む、疼痛の治療および／または予防用医薬組成物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、T r k A 阻害活性を有し、T r k A に起因する疾患の治療および／または予防に有用な化合物またはその製薬上許容される塩を含む医薬組成物に関する。

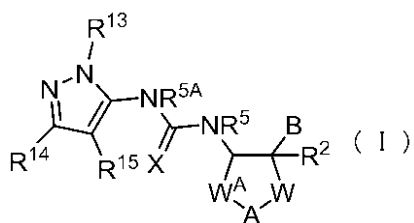
30

【0007】

本発明は、以下の項目 1 ' ') ~ 24 ' ') に関する。

1 ' ') 一般式 (I) :

【化 1】



40

(式中、 $=X$ は、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NR^{10}$ または $=CR^{11}R^{12}$ であり；

$-W-$ は、 $-C(R^8R^9)_n-$ であり；

$-W^A-$ は、 $-C(R^3R^4)_m-$ であり；

n は、0、1 または 2 であり；

m は、1 または 2 であり；

$m=1$ である場合は、 $n=0$ 、1 または 2 であり、 $m=2$ である場合は、 $n=0$ であり

；

50

—A—は、—NR¹—または—CR^{1D}R^{1E}—であり；

Bは、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換のアルキルまたは置換若しくは非置換のアルキルオキシであり；

R¹は、水素原子、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアシル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であり；

R^{1D}およびR^{1E}は、それぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアシル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であり；

または、R^{1D}およびR^{1E}は一緒になって=CR^{1F}R^{1G}、オキソ、=N—O—R^{1H}、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環または置換若しくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

R^{1F}およびR^{1G}は、それぞれ独立して、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシまたは置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニルであり；

R^{1H}は、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニルまたは置換若しくは非置換のアルキニルであり；

R²は、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、シアノ、カルボキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、ハロゲンまたはヒドロキシであり；

R³は、それぞれ独立して、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニルまたは置換若しくは非置換のカルバモイルであり；

R⁴は、それぞれ独立して、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニルまたは置換若しくは非置換のアルキニル、またはR³およびR⁴は一緒になってオキソを形成してもよく；

R⁵およびR^{5A}は、それぞれ独立して、水素原子または置換若しくは非置換のアルキルであり；

R⁸は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニルまたは置換若しくは非置換のアルキルオキシであり；

R⁹は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニルまたは置換若しくは非置換のアルキルオキシ、またはR⁸およびR⁹は一緒になってオキソを形成してもよく；

R^{10} は、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアシル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、ニトロ、置換若しくは非置換のアルキルオキシまたはヒドロキシであり；

R^{11} は、水素原子、シアノ、置換若しくは非置換のアシル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニルまたはニトロであり；

R^{12} は、水素原子またはシアノであり；

R^{13} は、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であり；

R^{14} は、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であり；

R^{15} は、水素原子、ハロゲン、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であり；

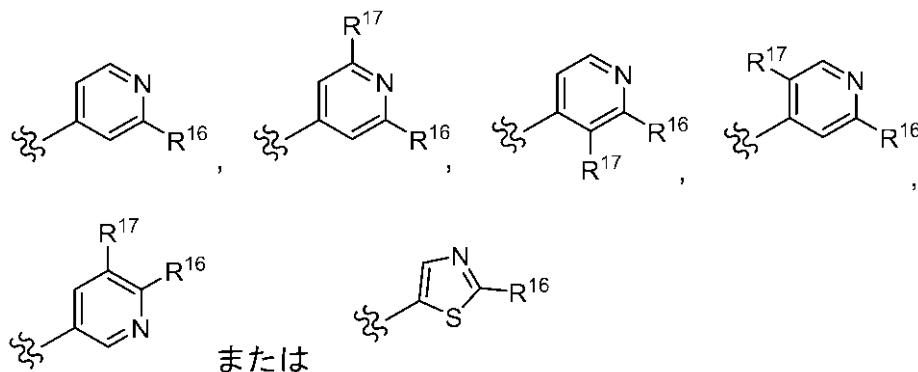
または、 R^{14} および R^{15} は一緒になって置換若しくは非置換の非芳香族炭素環または置換若しくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよい；

ただし、

(α) $-W-$ が $-CH_2-$ であり、 $-W^A-$ が $-CH_2-$ であり、 $=X$ が $=O$ であり、 R^5 が水素原子であり、 R^{5A} が水素原子であり、 $-A-$ が $-NR^1-$ である場合は、

(1) B は式：

【化 2】



10

20

30

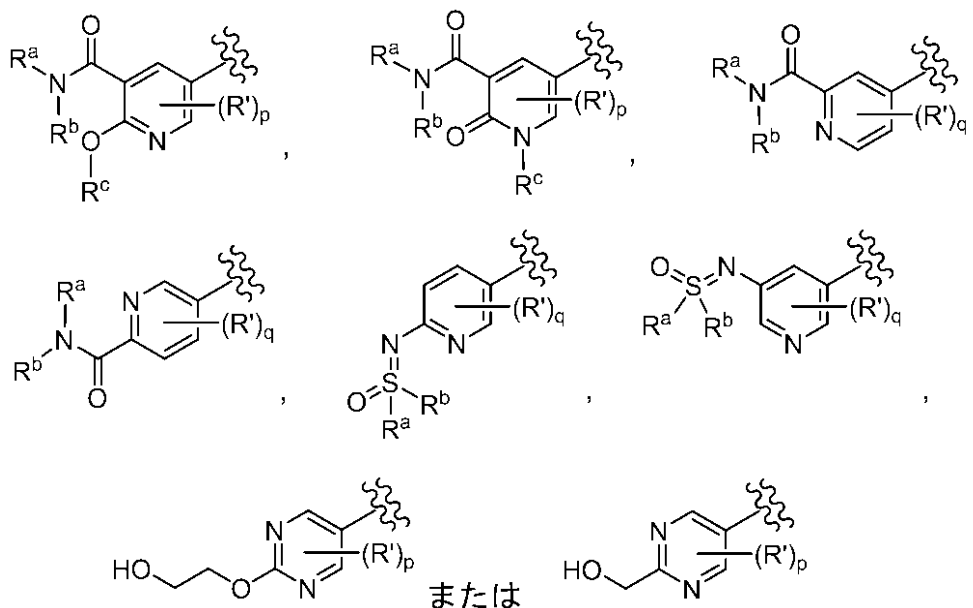
40

50

(式中、 R^{16} および R^{17} はそれぞれ独立してハロゲン) で示される基であるか、
または、

(2) R^{14} は、置換若しくは非置換の 9-10 員二環式芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の 9-10 員二環式非芳香族複素環式基、または式：

【化 3】



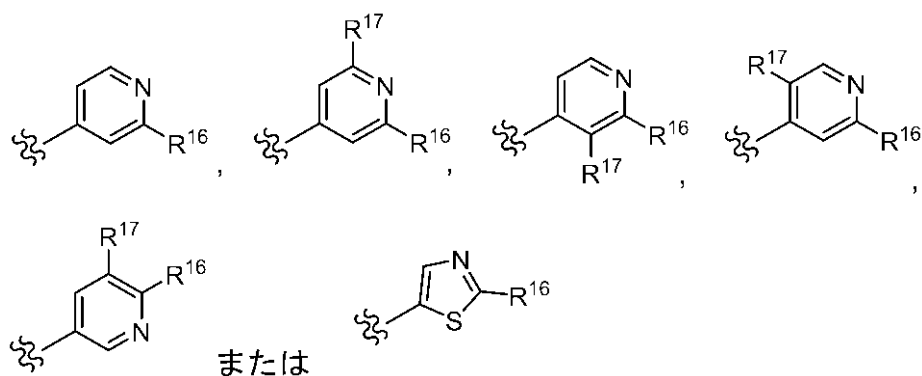
(式中、 R^a および R^b はそれぞれ独立して、水素原子、シアノ、ヒドロキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であり； R^c は水素原子または置換若しくは非置換のアルキルであり； R' はそれぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のカルバモイルまたは置換若しくは非置換のスルファモイルであり； p は 0、1 または 2 であり； q は 0、1、2 または 3) で示される基であり；

(β) $-W^A-$ が $-CH_2-C(R^3R^4)-$ であり、 $-A-$ が $-NR^{1-}$ であり、 n が 0 である場合、および

(γ) $-W^A-$ が $-CH_2-$ であり、 $-W-$ が $-CH_2-$ であり、 $-A-$ が $-CR^{1D}R^{1E}-$ である場合は、

(1) B は式：

【化 4】

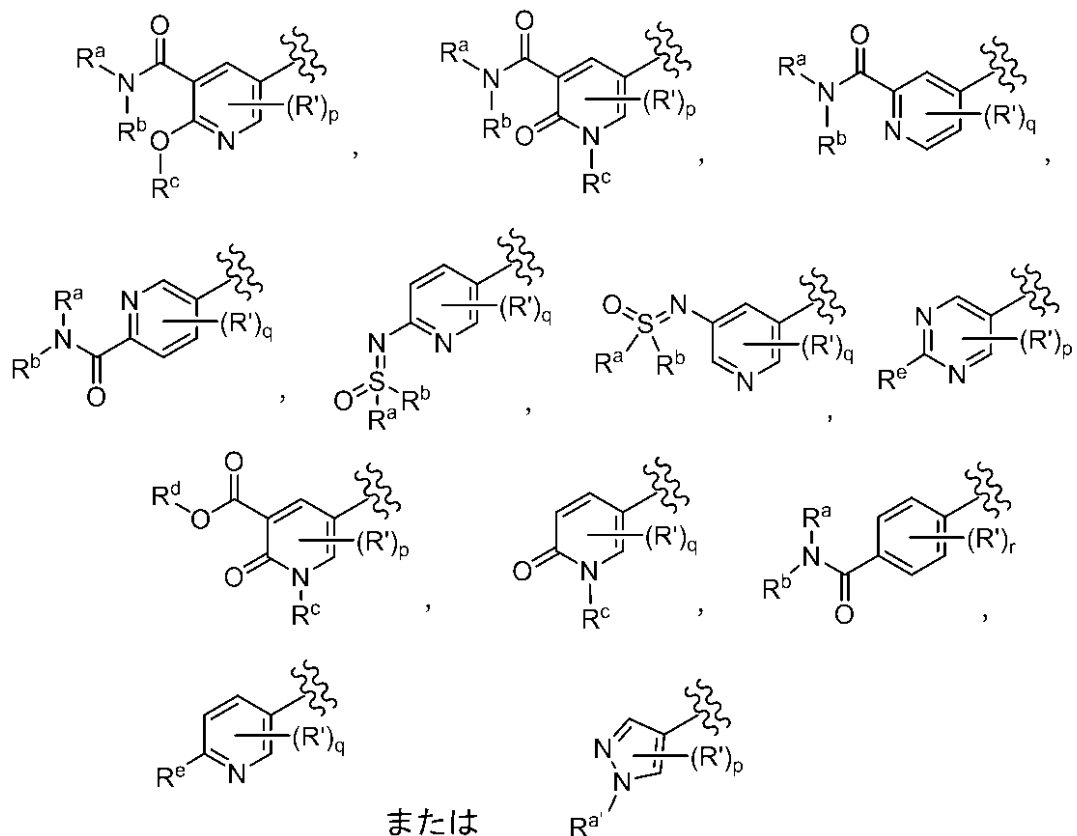


(式中、 R^{16} および R^{17} はそれぞれ独立してハロゲン) で示される基であるか、

または、

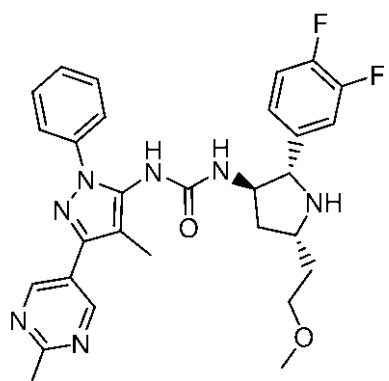
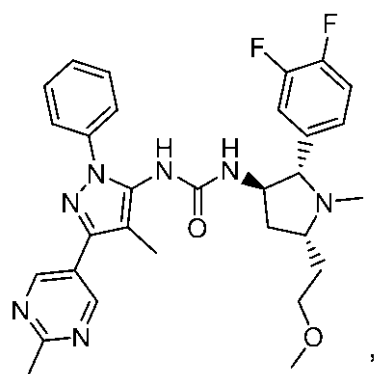
(2) R^{1-4} は、置換若しくは非置換の 9-10 員二環式芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の 9-10 員二環式非芳香族複素環式基、または式：

【化 5】

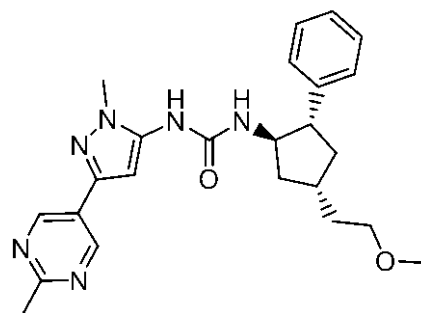
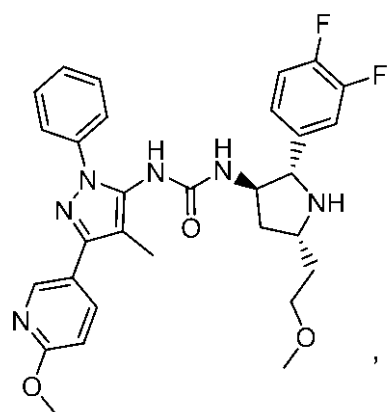


(式中、 R^a および R^b はそれぞれ独立して、水素原子、シアノ、ヒドロキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であり； $R^{a'}$ は水素原子、置換若しくは非置換のアルキル（ただし、非置換メチルを除く）、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であり； R^c は水素原子または置換若しくは非置換のアルキルであり； R^d は水素原子または置換若しくは非置換のアルキルであり； R^e は水素原子、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、カルボキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であり； R' はそれぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のカルバモイルまたは置換若しくは非置換のスルファモイルであり； p は 0、1 または 2 であり； q は 0、1、2 または 3 であり； r は 0、1、2、3 または 4）で示される基である）で示される化合物（ただし、以下に示される化合物）：

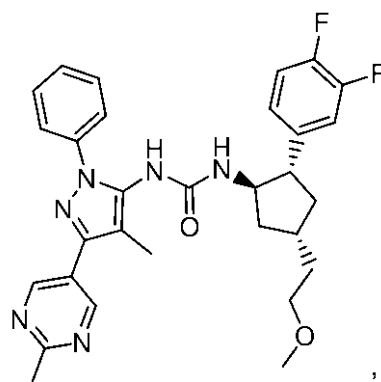
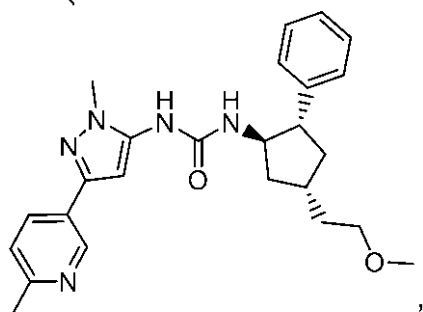
【化 6】



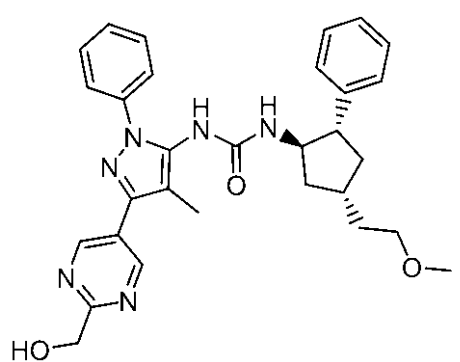
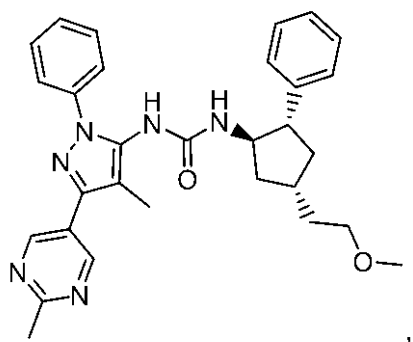
10



20

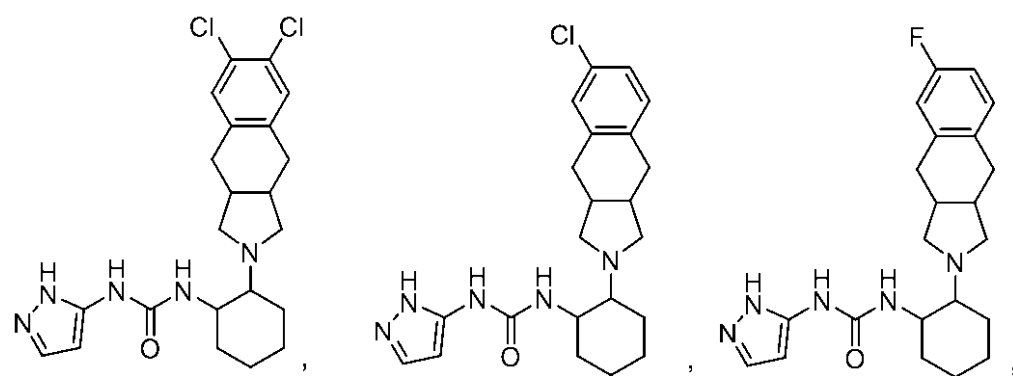


30

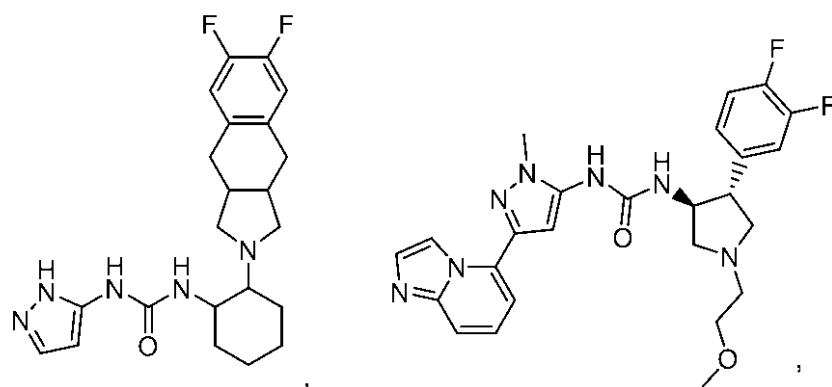


40

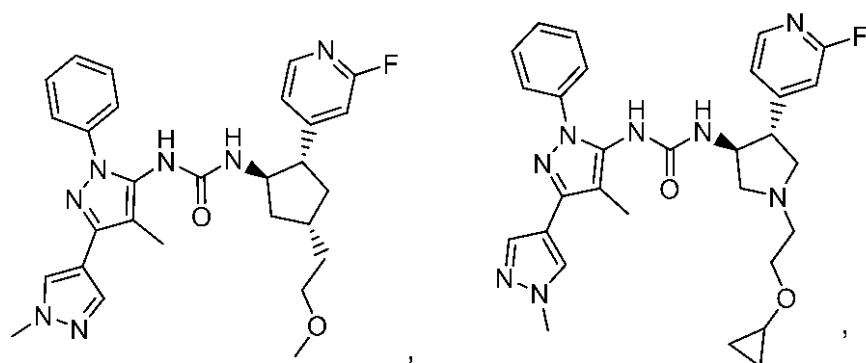
【化 7】



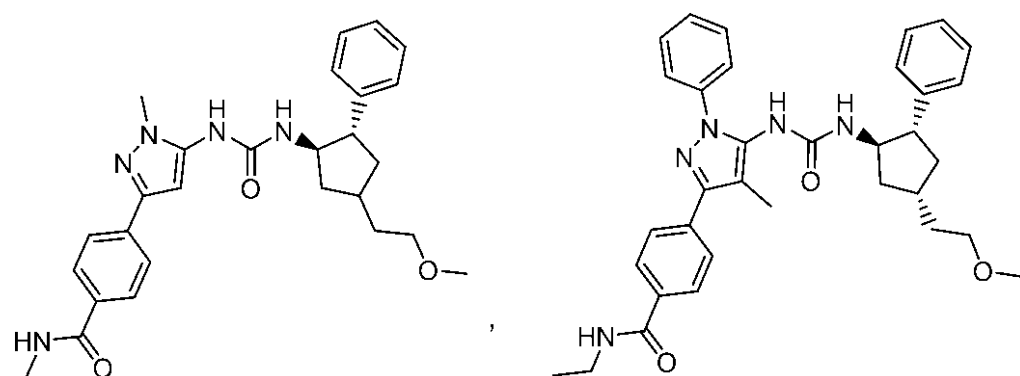
10



20

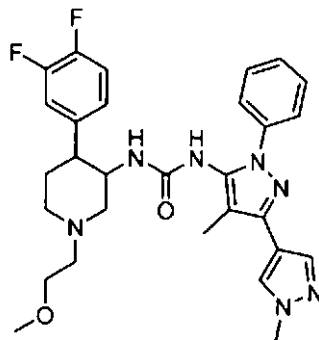
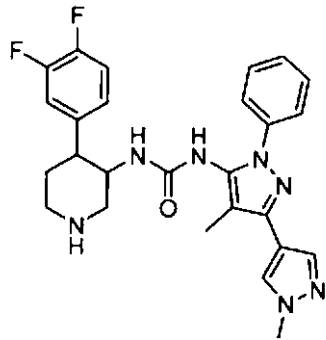


30

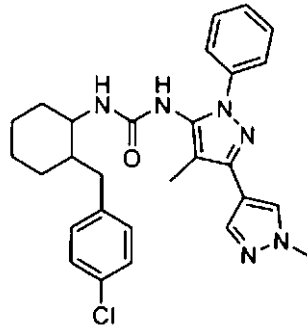
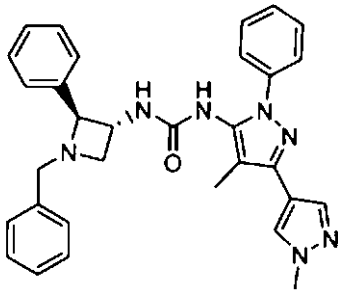


40

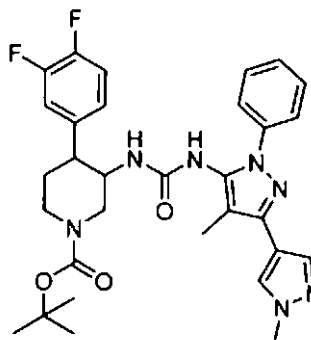
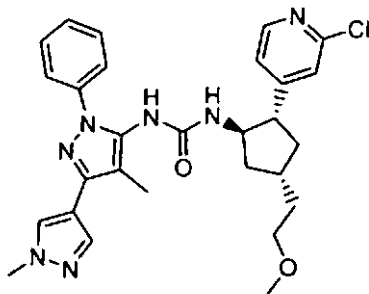
【化 8】



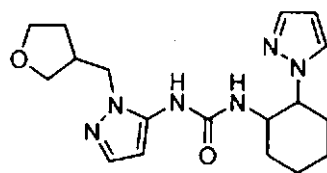
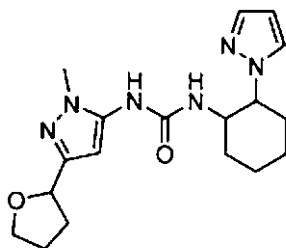
10



20

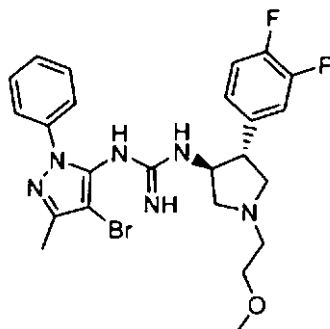


30



および

40



を除く) またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

2'') Bが置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基である、上記項目1'') 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

50

3'') $-W^A-$ が $-C(R^3 R^4)_2-$ であり、 $-A-$ が $-NR^1-$ である、上記項目 2'') 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

4'') $-W^A-$ が $-CH_2-C(R^3 R^4)-$ である、上記項目 3'') 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

5'') R^3 が置換若しくは非置換のアルキルであり、 R^4 が水素原子である、上記項目 4'') 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

6'') R^1 が水素原子または置換若しくは非置換のアルキルである、上記項目 2'') ~ 5'') のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

7'') $-W^A-$ が $-C(R^3 R^4)-$ であり、 $-W-$ が $-C(R^8 R^9)-$ であり、 $-A-$ が $-CR^{1D}R^{1E}-$ である、上記項目 2'') 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

10

8'') $-W^A-$ が $-CH_2-$ であり、 $-W-$ が $-CH_2-$ であり、 R^{1D} が置換若しくは非置換のアルキルであり、 R^{1E} が水素原子である、上記項目 7'') 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

9'') $-W^A-$ が $-C(R^3 R^4)-$ であり、 $-W-$ が $-C(R^8 R^9)-$ であり、 $-A-$ が $-NR^1-$ である、上記項目 2'') 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

10'') $-W^A-$ が $-CH_2-$ であり、 $-W-$ が $-CH_2-$ であり、 R^1 が置換若しくは非置換のアルキルである、上記項目 9'') 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

20

11'') R^5 および R^{5A} が水素原子であり、 $=X$ が $=O$ である、上記項目 2'') 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

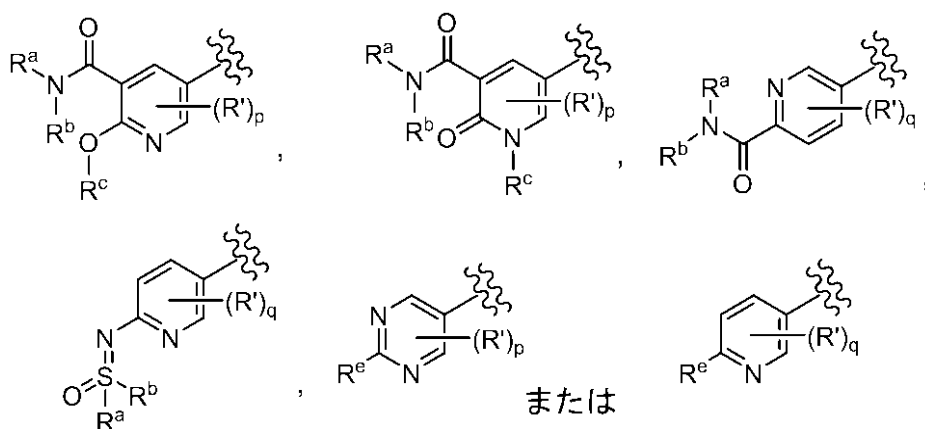
12'') R^2 が水素原子である、上記項目 2'') 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

13'') R^{13} が置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換のアルキルまたは置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基である、上記項目 2'') 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

14'') R^{14} が置換若しくは非置換の 9-10 員二環式芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の 9-10 員二環式非芳香族複素環式基、または式：

30

【化 9】



40

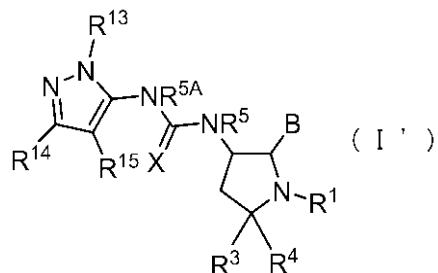
(式中、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^e 、 R' 、 p および q は上記項目 1'') と同義) で示される基である、上記項目 2'') 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

15'') R^{15} が水素原子または置換若しくは非置換のアルキルである、上記項目 2'') 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

16'') 一般式 (I') :

50

【化 1 0】

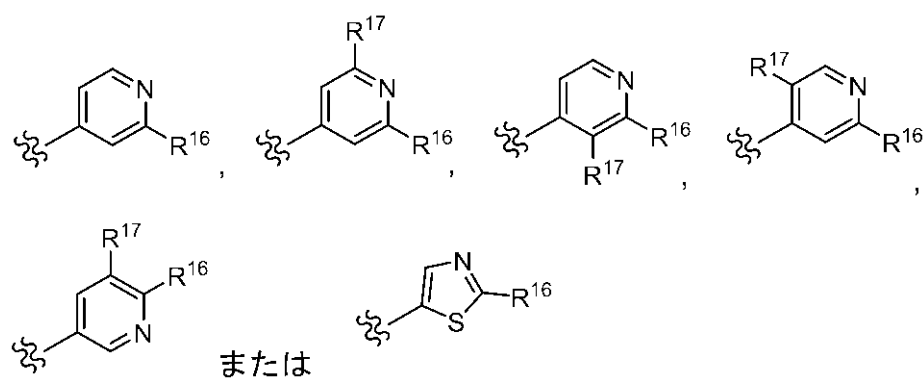


10

(式中、 $=X$ 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{5A} 、 R^{13} および R^{15} は、上記項目 1 ') と同義であり；

B は式：

【化 1 1】

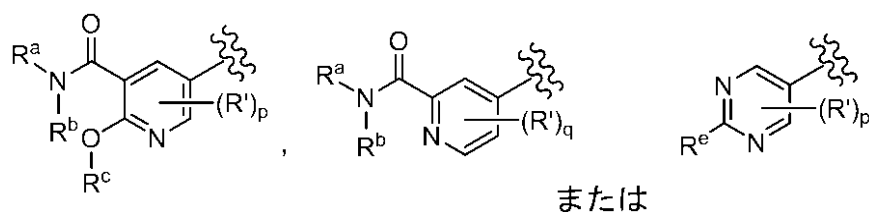


20

(式中、 R^{16} および R^{17} は上記項目 1 ' ') と同義) で示される基であり；

R^{14} は、置換若しくは非置換の 9 - 10 員二環式芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の 9 - 10 員二環式非芳香族複素環式基、または式：

【化 1 2】



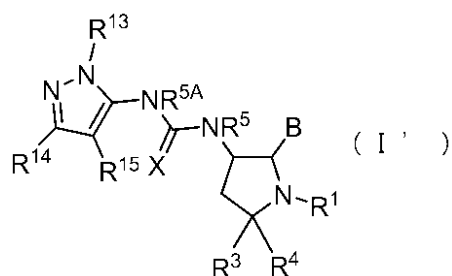
30

(式中、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^e 、 R' 、 p および q は上記項目 1 ' ') と同義) で示される基である) で示される、上記項目 2 ' ') 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

17 ' ') 一般式 (I ') :

40

【化 1 3】

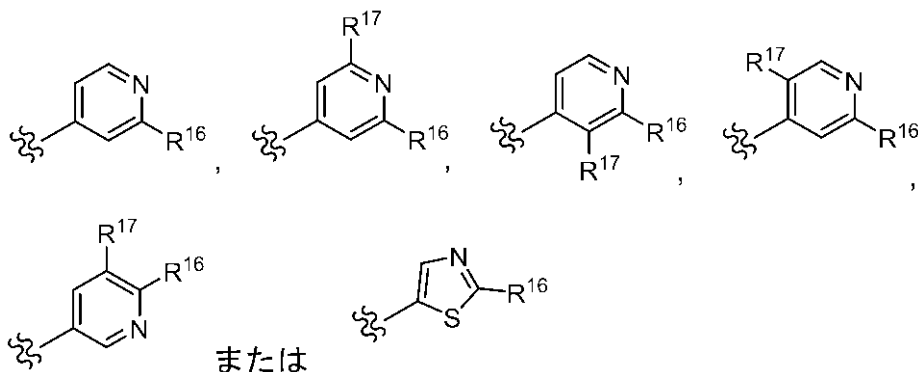


50

(式中、 $=X$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{5A'}$ 、 $R^{13'}$ および $R^{15'}$ は、上記項目 1') と同義であり；

B は式：

【化 1 4】



10

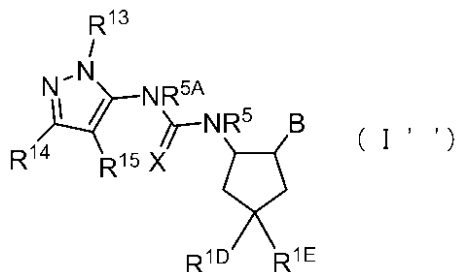
20

30

(式中、 R^{16} および R^{17} は上記項目 1') と同義) で示される基であり；
 R^{14} は、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基である) で示される、上記項目 2') 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

18') 一般式 (I')：

【化 1 5】

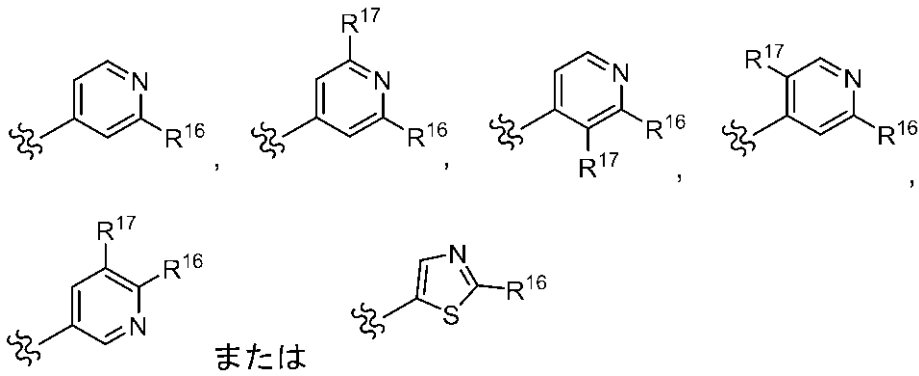


40

(式中、 $=X$ 、 R^{1D} 、 R^{1E} 、 $R^{5'}$ 、 $R^{5A'}$ 、 $R^{13'}$ および $R^{15'}$ は、上記項目 1') と同義であり；

B は式：

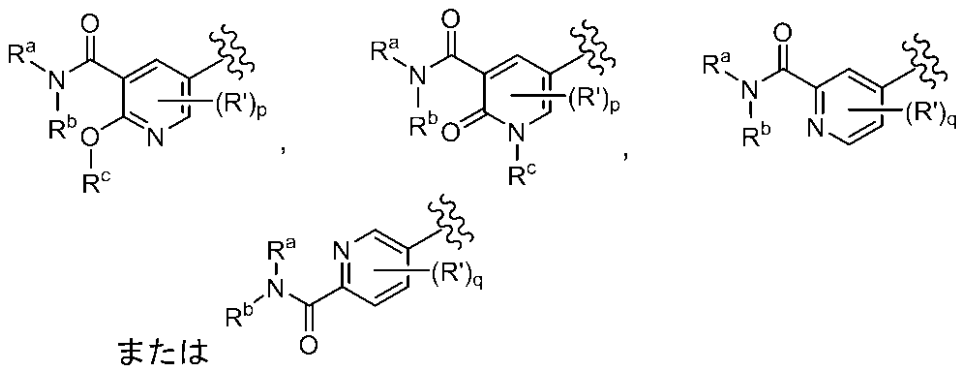
【化 1 6】



10

(式中、 R^{16} および R^{17} は上記項目 1'') と同義) で示される基であり;
 R^{14} は、置換若しくは非置換の 9-10 員二環式芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の 9-10 員二環式非芳香族複素環式基、または式:

【化 1 7】



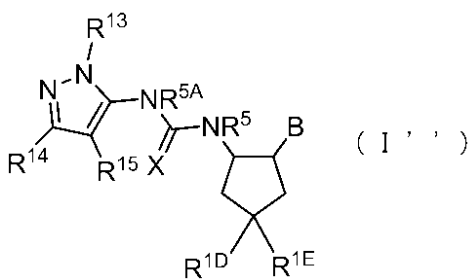
20

(式中、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R' 、 p および q は上記項目 1'') と同義) で示される基である) で示される、上記項目 2'') 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

30

19'') 一般式 (I'') :

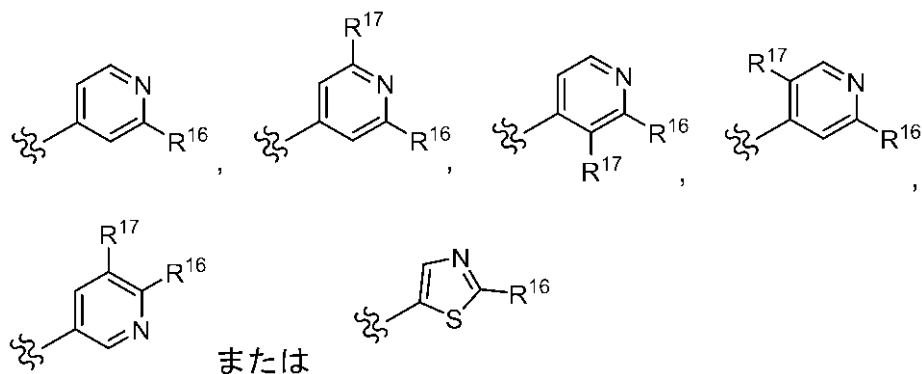
【化 1 8】



40

(式中、 $=X$ 、 R^{1D} 、 R^{1E} 、 R^5 、 R^{5A} 、 R^{13} および R^{15} は、上記項目 1'') と同義であり;
 B は式:

【化 1 9】



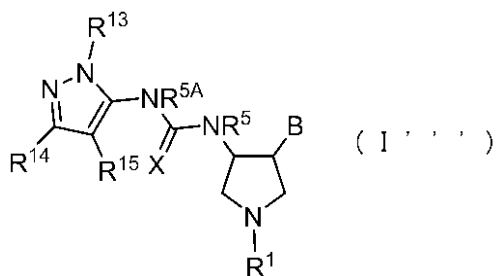
10

(式中、R¹⁶およびR¹⁷は上記項目1'')と同義)で示される基であり；
 R¹⁴は、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基である)で示される、上記項目2'')記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。
 20'')一般式(I'')：

20

30

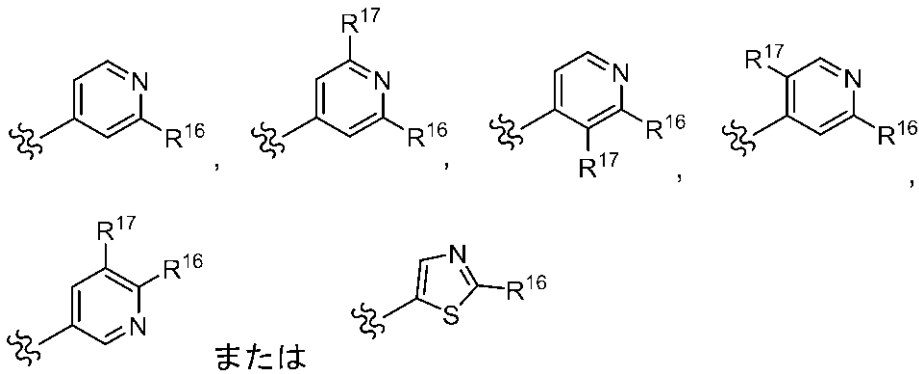
【化 2 0】



(式中、=X、R¹、R⁵、R^{5A}、R¹³およびR¹⁵は、上記項目1'')と同義であり；
 Bは式：

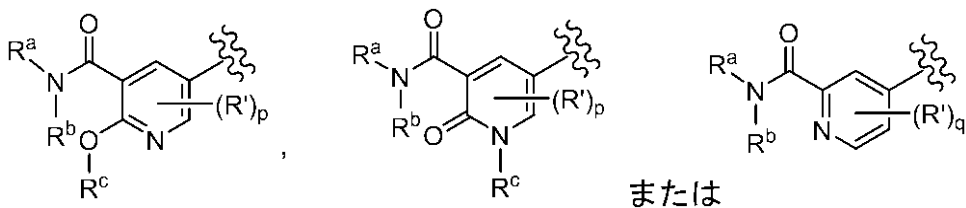
40

【化 2 1】



(式中、 R^{16} および R^{17} は上記項目 1'') と同義) で示される基であり；
 R^{14} は、置換若しくは非置換の 9-10 員二環式芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の 9-10 員二環式非芳香族複素環式基、または式：

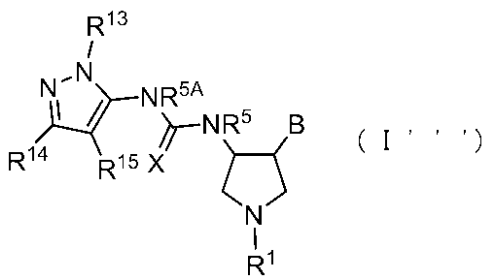
【化 2 2】



(式中、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R' 、 p および q は上記項目 1'') と同義) で示される基である) で示される、上記項目 2'') 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

2 1'') 一般式 (I'') :

【化 2 3】

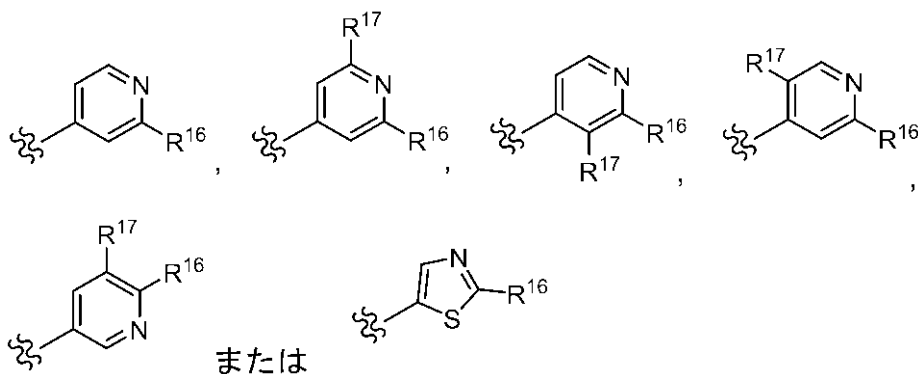


(式中、 $=X$ 、 R^1 、 R^5 、 R^{5A} 、 R^{13} および R^{15} は、上記項目 1'') と同義であり；

B は式：

40

【化 2 4】



10

(式中、 R^{16} および R^{17} は上記項目 1'') と同義) で示される基であり;
 R^{14} は、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基である) で示される、上記項目 2'') 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

20

22'') 化合物 I-5、I-10、I-20、I-52、I-66、I-67、I-68、I-92、I-93、I-117、I-145、I-159、I-164、I-166 および I-173 からなる群から選択される、上記項目 1'') 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

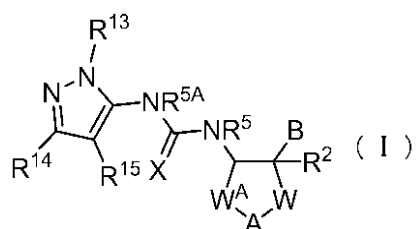
30

23'') TrkA 阻害剤である、上記項目 1'') ~ 22'') のいずれかに記載の医薬組成物。

24'') 疼痛治療剤および／または予防剤である、上記項目 1'') ~ 22'') のいずれかに記載の医薬組成物。

また、本発明は、以下の項目 1') ~ 24')、16'A)、18'A)、20'A)、22'A) および 22'B) に関する。1') 一般式 (I) :

【化 2 5】



40

(式中、 $=X$ は、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NR^{10}$ または $=CR^{11}R^{12}$ であり;

$-W-$ は、 $-C(R^8R^9)_n-$ であり;

$-W^A-$ は、 $-C(R^3R^4)_m-$ であり;

50

n は、0、1 または 2 であり；

m は、1 または 2 であり；

m = 1 である場合は、n = 0、1 または 2 であり、m = 2 である場合は、n = 0 であり

；

—A— は、—NR¹— または —CR^{1D}R^{1E}— であり；

B は、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換のアルキルまたは置換若しくは非置換のアルキルオキシであり；

R¹ は、水素原子、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアシル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であり；

R^{1D} および R^{1E} は、それぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアシル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であり；

または、R^{1D} および R^{1E} は一緒になって =CR^{1F}R^{1G}、オキソ、=N—O—R^{1H}、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環または置換若しくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

R^{1F} および R^{1G} は、それぞれ独立して、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシまたは置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニルであり；

R^{1H} は、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニルまたは置換若しくは非置換のアルキニルであり；

R² は、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、シアノ、カルボキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、ハロゲンまたはヒドロキシであり；

R³ は、それぞれ独立して、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニルまたは置換若しくは非置換のカルバモイルであり；

R⁴ は、それぞれ独立して、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニルまたは置換若しくは非置換のアルキニル、または R³ および R⁴ は一緒になってオキソを形成してもよく；

R⁵ および R^{5A} は、それぞれ独立して、水素原子または置換若しくは非置換のアルキルであり；

R⁸ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニルまたは置換若しくは非置換のアルキルオキシであり；

10

20

30

40

50

R^9 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニルまたは置換若しくは非置換のアルキルオキシ、または R^8 および R^9 は一緒になってオキシを形成してもよく；

R^{10} は、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアシル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、ニトロ、置換若しくは非置換のアルキルオキシまたはヒドロキシであり；

R^{11} は、水素原子、シアノ、置換若しくは非置換のアシル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニルまたはニトロであり；

R^{12} は、水素原子またはシアノであり；

R^{13} は、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であり；

R^{14} は、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であり；

R^{15} は、水素原子、ハロゲン、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であり、

または、 R^{14} および R^{15} は一緒になって置換若しくは非置換の非芳香族炭素環または置換若しくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよい；

ただし、

(α) $-W-$ が $-CH_2-$ であり、 $-W^A-$ が $-CH_2-$ であり、 $=X$ が $=O$ であり、 R^5 が水素原子であり、 R^{5A} が水素原子であり、 $-A-$ が $-NR^1-$ である場合は、以下の (1) または (2) の少なくとも一方を満たす。

(1) B は式：

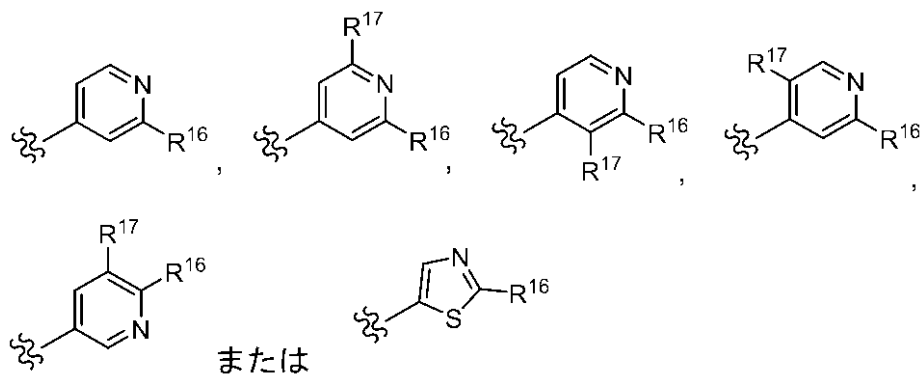
10

20

30

40

【化 2 6】

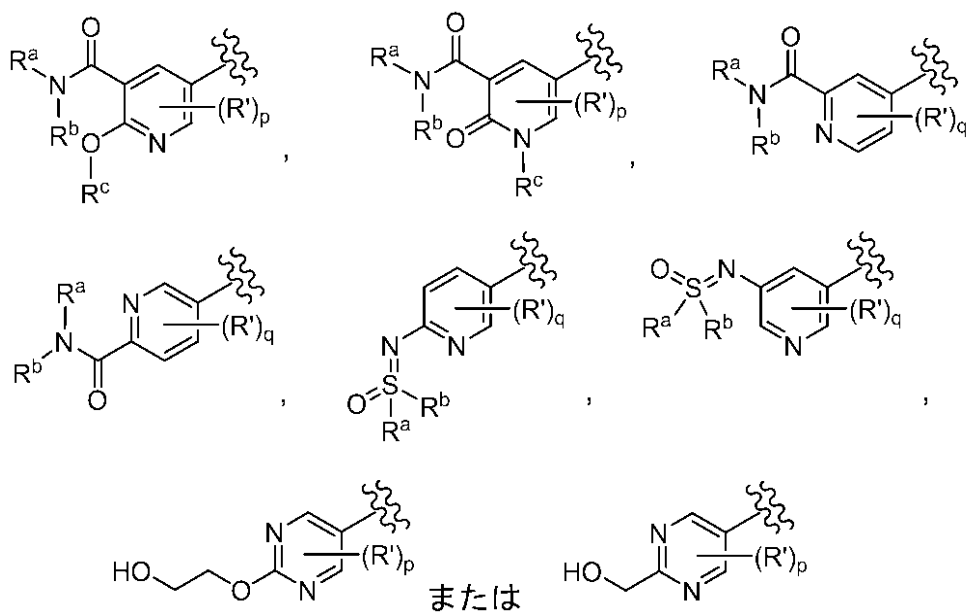


10

(式中、 R^{16} および R^{17} はそれぞれ独立してハロゲン) で示される基であるか、
または、

(2) R^{14} は、置換若しくは非置換の 9-10 員二環式芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の 9-10 員二環式非芳香族複素環式基、または式：

【化 2 7】



20

30

40

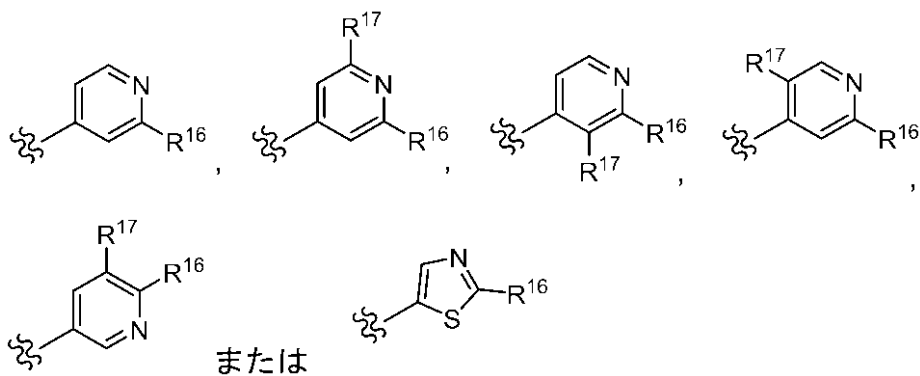
(式中、 R^a および R^b はそれぞれ独立して、水素原子、シアノ、ヒドロキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であり； R^c は水素原子または置換若しくは非置換のアルキルであり； R' はそれぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のカルバモイルまたは置換若しくは非置換のスルファモイルであり； p は 0、1 または 2 であり； q は 0、1、2 または 3) で示される基であり；

(β) $-W^A-$ が $-CH_2-C(R^3R^4)-$ であり、 $-A-$ が $-NR^1-$ であり、 n が 0 である場合、および

(γ) $-W^A-$ が $-CH_2-$ であり、 $-W-$ が $-CH_2-$ であり、 $-A-$ が $-CR^{1D}R^{1E}-$ である場合は、以下の (1) または (2) の少なくとも一方を満たす。

(1) B は式：

【化 2 8】

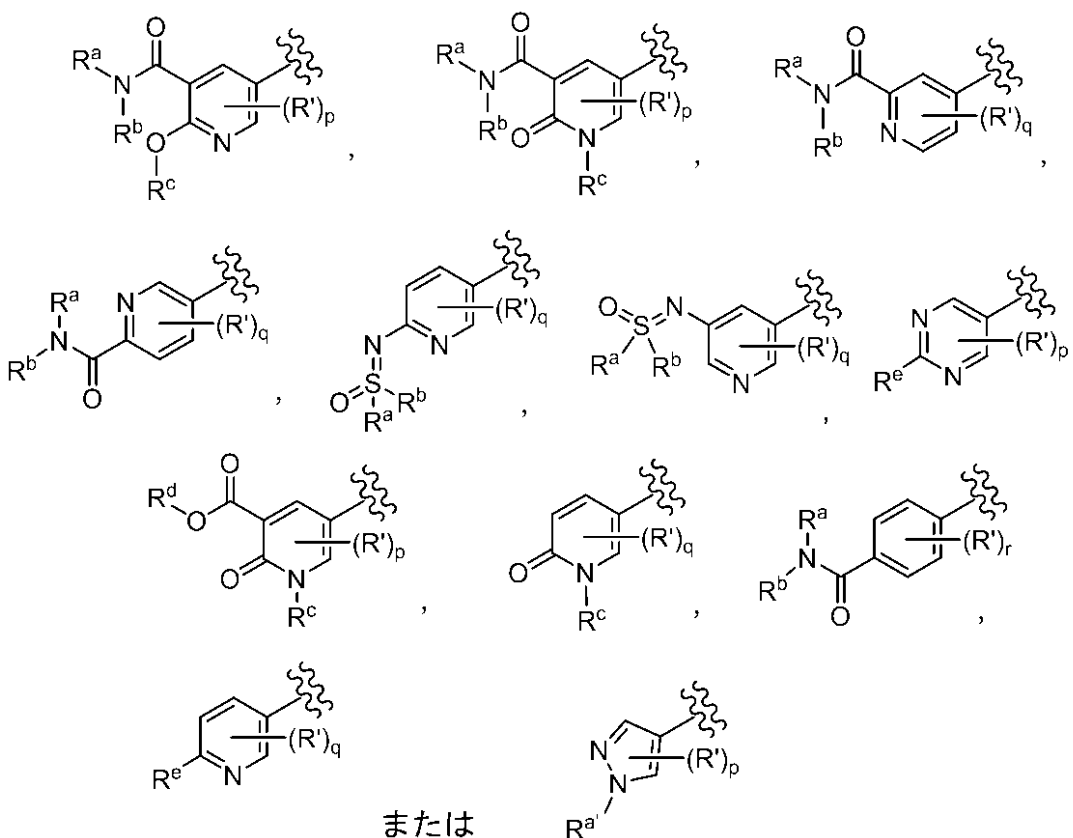


10

(式中、 R^{16} および R^{17} はそれぞれ独立してハロゲン) で示される基であるか、
または、

(2) R^{14} は、置換若しくは非置換の 9-10 員二環式芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の 9-10 員二環式非芳香族複素環式基、または式：

【化 2 9】



20

30

40

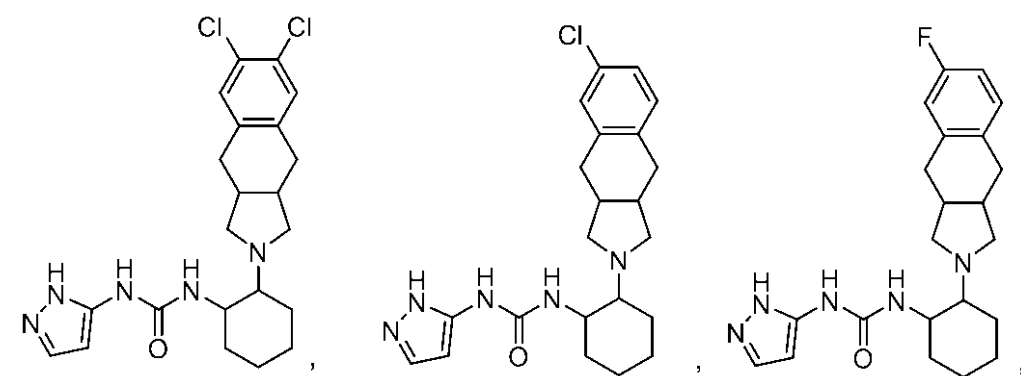
(式中、 R^a および R^b はそれぞれ独立して、水素原子、シアノ、ヒドロキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であり； R^a は水素原子、置換若しくは非置換のアルキル（ただし、非置換メチルを除く）、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であり； R^c は水素原子または置換若しくは非置換のアルキルであり； R^d は水素原子または置換若しくは非置換のアルキルであり； R^e は水素原子、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、カルボキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換の

50

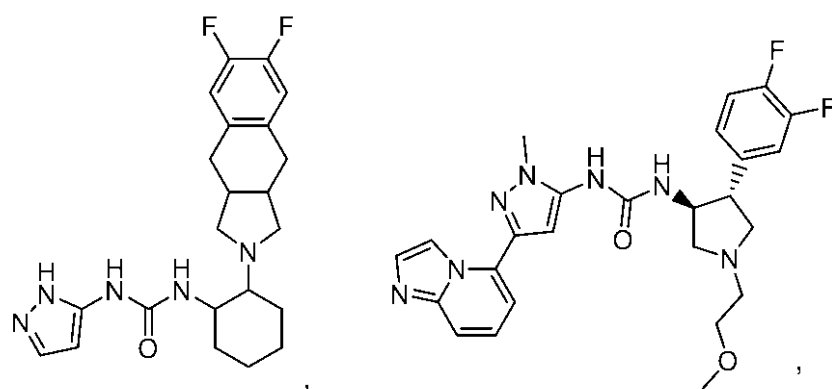
【化 3 0】



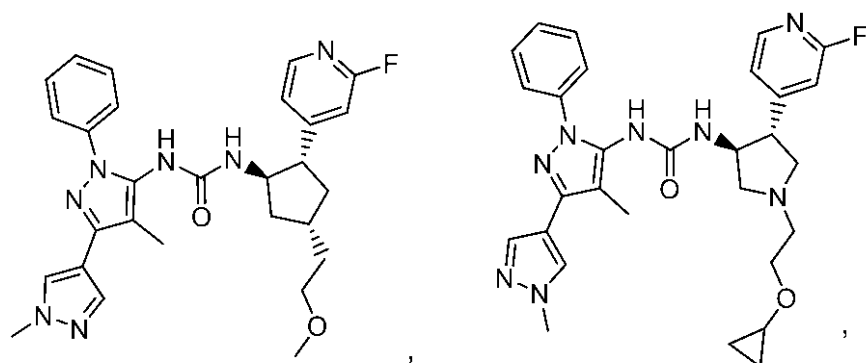
【化 3 1】



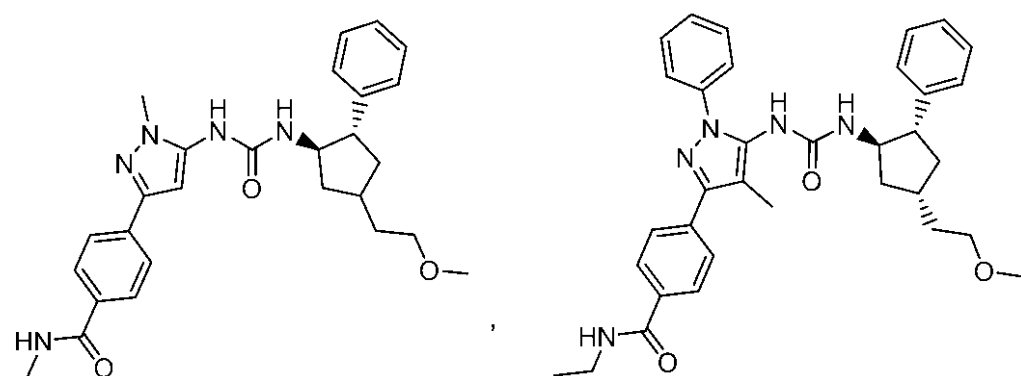
10



20

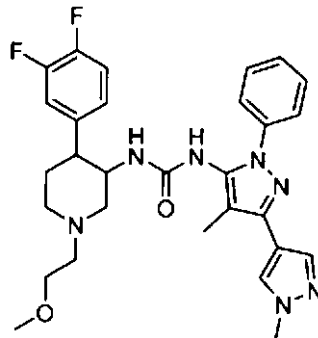
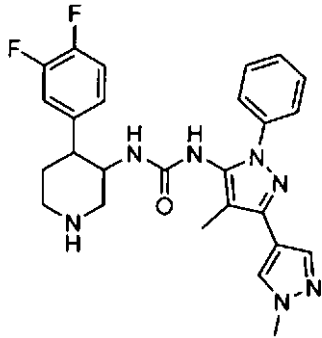


30

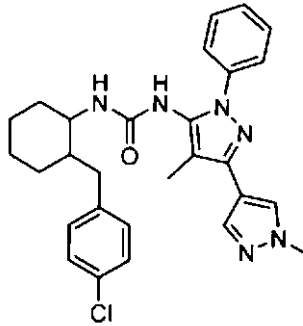
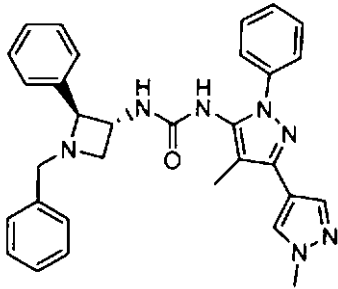


40

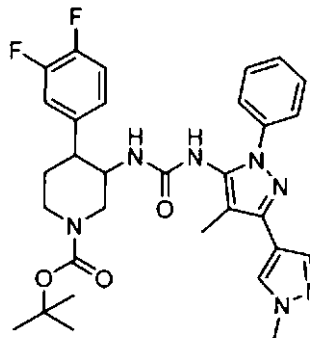
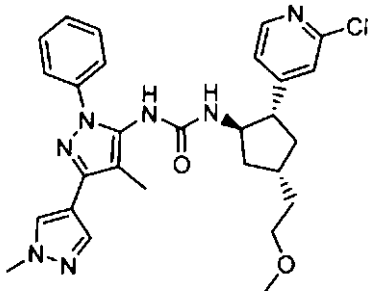
【化 3 2】



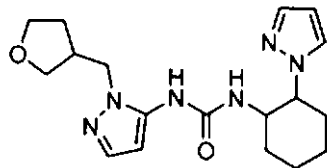
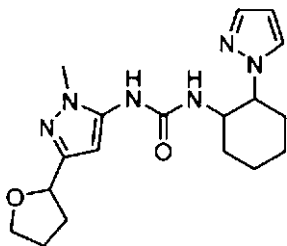
10



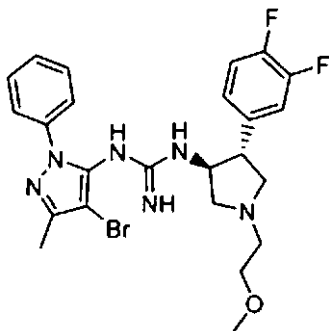
20



30



および



40

を除く) またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

2') Bが置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基である、上記項目1')記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有す

50

る医薬組成物。

3') $-W^A-$ が $-C(R^3 R^4)_2-$ であり、 $-A-$ が $-NR^1-$ である、上記項目 1' または 2') 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

4') $-W^A-$ が $-CH_2-C(R^3 R^4)-$ である、上記項目 1') ~ 3') のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

5') R^3 が置換若しくは非置換のアルキルであり、 R^4 が水素原子である、上記項目 4') に記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

10

6') R^1 が水素原子または置換若しくは非置換のアルキルである、上記項目 1') ~ 5') のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

7') $-W^A-$ が $-C(R^3 R^4)-$ であり、 $-W-$ が $-C(R^8 R^9)-$ であり、 $-A-$ が $-CR^{1D}R^{1E}-$ である、上記項目 1') または 2') 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

8') $-W^A-$ が $-CH_2-$ であり、 $-W-$ が $-CH_2-$ であり、 R^{1D} が置換若しくは非置換のアルキルであり、 R^{1E} が水素原子である、上記項目 7') 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

20

9') $-W^A-$ が $-C(R^3 R^4)-$ であり、 $-W-$ が $-C(R^8 R^9)-$ であり、 $-A-$ が $-NR^1-$ である、上記項目 1') または 2') 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

10') $-W^A-$ が $-CH_2-$ であり、 $-W-$ が $-CH_2-$ であり、 R^1 が置換若しくは非置換のアルキルである、上記項目 9') 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

30

11') R^5 および R^{5A} が水素原子であり、 $=X$ が $=O$ である、上記項目 1') ~ 10') のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

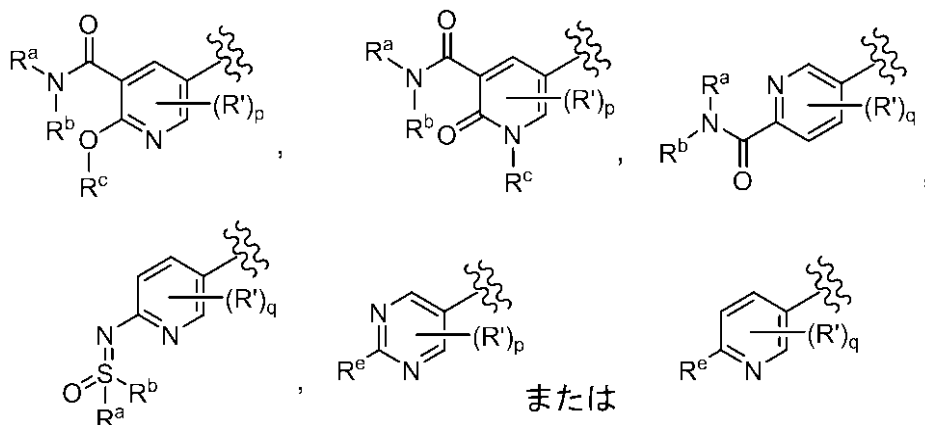
12') R^2 が水素原子である、上記項目 1') ~ 11') のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

13') R^{13} が置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換のアルキルまたは置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基である、上記項目 1') ~ 12') のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

40

14') R^{14} が置換若しくは非置換の 9-10 員二環式芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の 9-10 員二環式非芳香族複素環式基、または式：

【化 3 3】



10

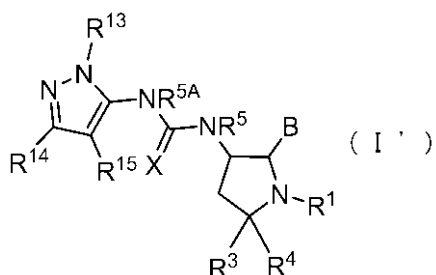
(式中、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^e 、 R' 、 p および q は上記項目1')と同義)で示される基である、上記項目2')記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

15') R^{15} が水素原子または置換若しくは非置換のアルキルである、上記項目1')~13')のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

20

16') A) 一般式(I'):

【化 3 4】

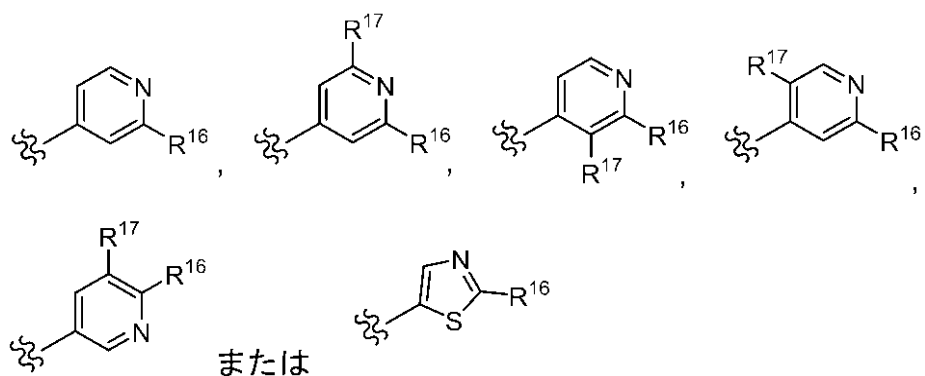


30

(式中、 $=X$ 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{5A} 、 R^{13} および R^{15} は、上記項目1')と同義であり；

Bは式：

【化 3 5】



40

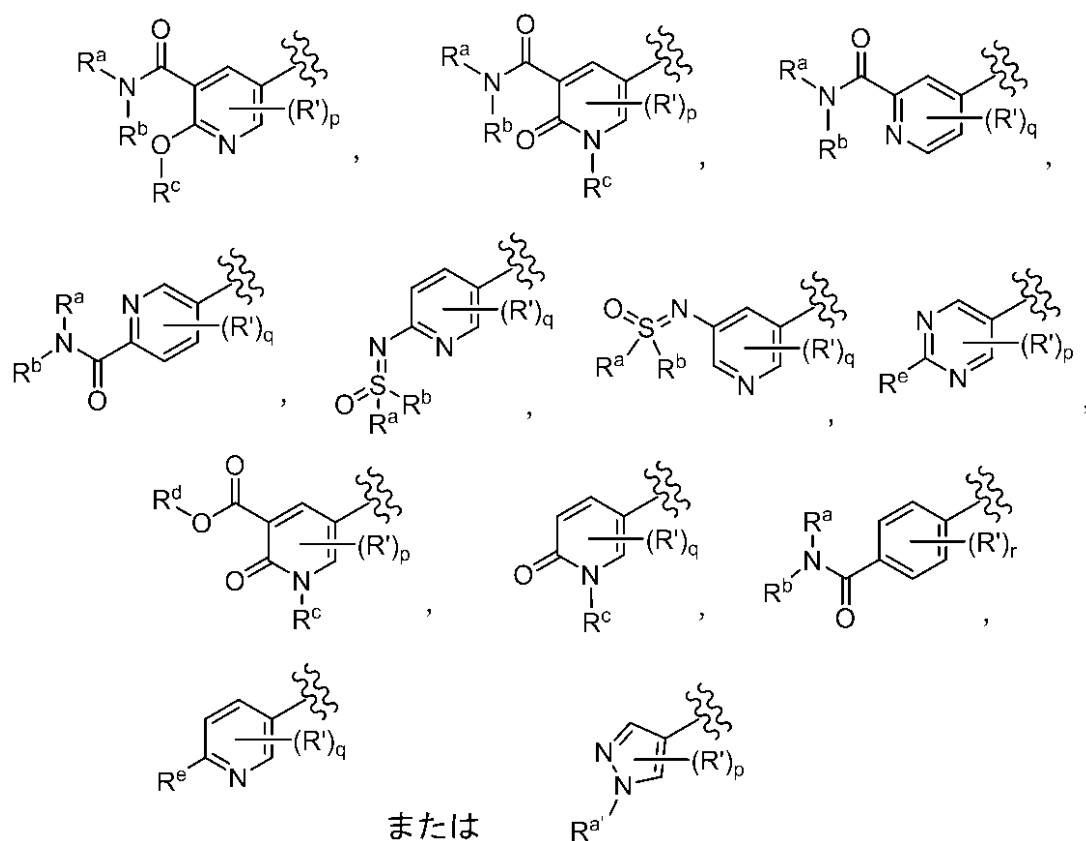
(式中、 R^{16} および R^{17} は上記項目1')と同義)で示される基であり；

R^{14} は、置換若しくは非置換の9-10員二環式芳香族複素環式基、置換若しくは非置

50

換の 9-10 員二環式非芳香族複素環式基、または式：

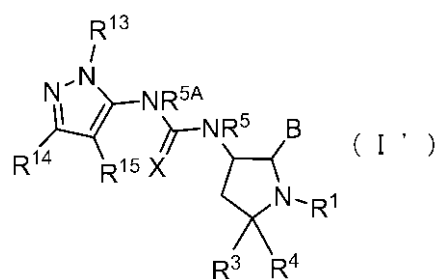
【化 36】



(式中、 R^a 、 $R^{a'}$ 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R' 、 p 、 q および r は上記項目 1') と同義)で示される基である)で示される、上記項目 1') または 2') 記載の化合物 またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

16') 一般式 (I') :

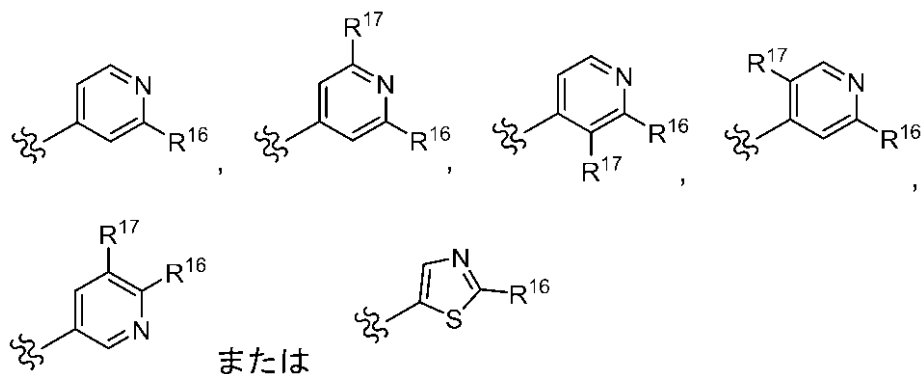
【化 37】



(式中、 $=X$ 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{5A} 、 R^{13} および R^{15} は、上記項目 1') と同義であり；

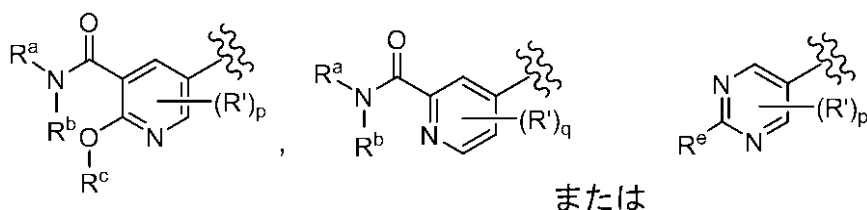
Bは式：

【化 3 8】



(式中、 R^{16} および R^{17} は上記項目 1') と同義) で示される基であり；
 R^{14} は、置換若しくは非置換の 9-10 員二環式芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の 9-10 員二環式非芳香族複素環式基、または式：

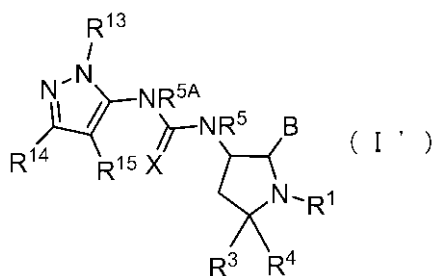
【化 3 9】



(式中、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^e 、 R' 、 p および q は上記項目 1') と同義) で示される基である) で示される、上記項目 1') または 2') 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

17') 一般式 (I') :

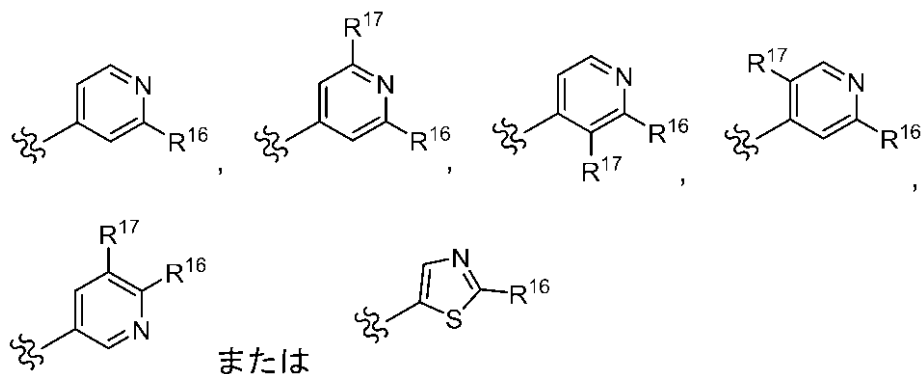
【化 4 0】



(式中、 $=X$ 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{5A} 、 R^{13} および R^{15} は、上記項目 1') と同義であり；
 B は式：

40

【化 4 1】



10

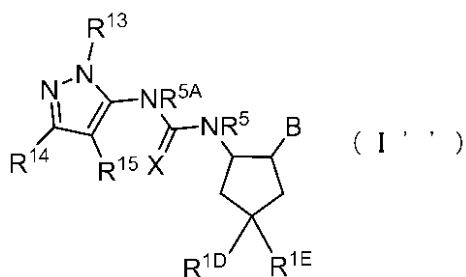
(式中、R¹⁶ および R¹⁷ は上記項目 1') と同義) で示される基であり；
 R¹⁴ は、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基である) で示される、上記項目 1') または 2') 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

20

30

18' A) 一般式：

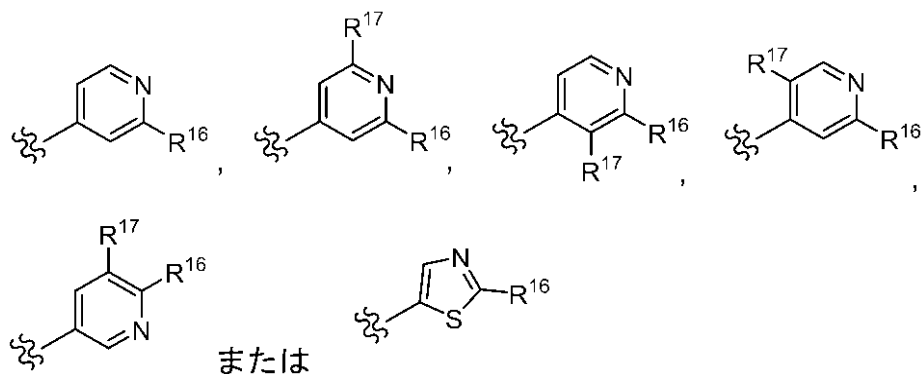
【化 4 2】



40

(式中、=X、R^{1D}、R^{1E}、R⁵、R^{5A}、R¹³ および R¹⁵ は、上記項目 1') と同義であり；
 B は式：

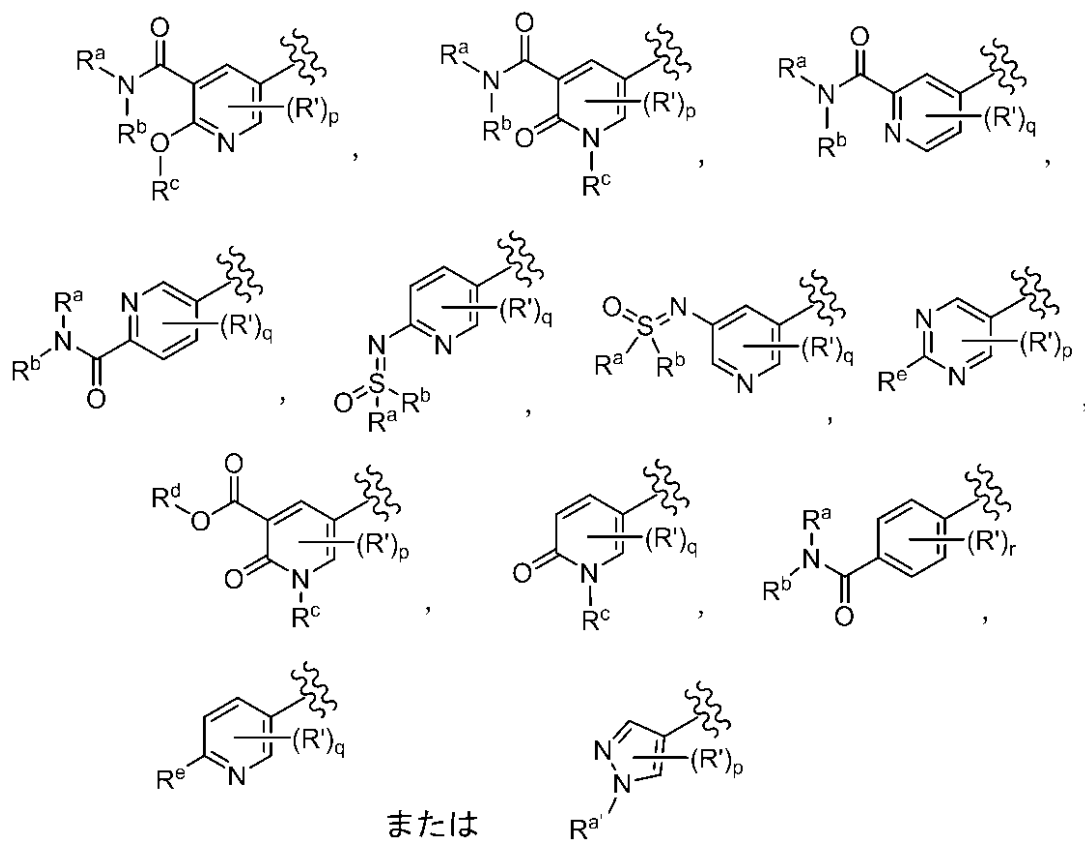
【化 4 3】



10

(式中、 R^{16} および R^{17} は上記項目 1') と同義) で示される基であり;
 R^{14} は、置換若しくは非置換の 9-10 員二環式芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の 9-10 員二環式非芳香族複素環式基、または式:

【化 4 4】



20

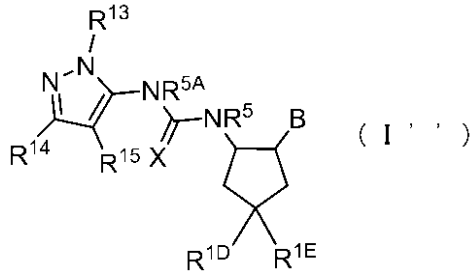
30

(式中、 R^a 、 $R^{a'}$ 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R' 、 p 、 q および r は上記項目 1') と同義) で示される基である) で示される、上記項目 1') または 2') 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

40

18') 一般式 (I'') :

【化 4 5】

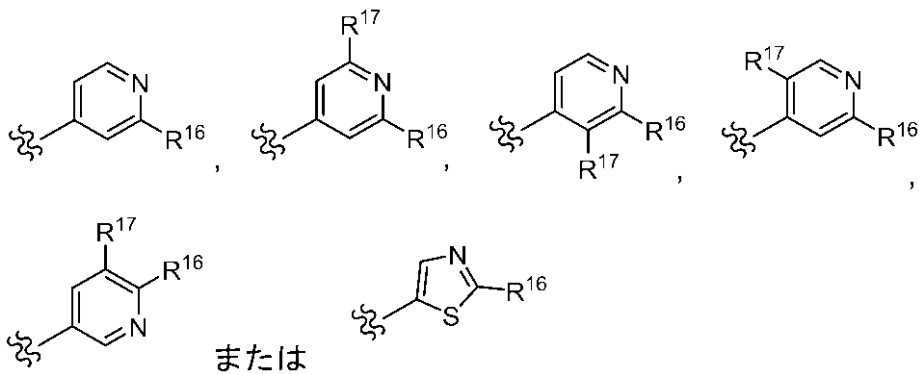


10

(式中、 $=X$ 、 R^{1D} 、 R^{1E} 、 R^5 、 R^{5A} 、 R^{13} および R^{15} は、上記項目1')
と同義であり；

Bは式：

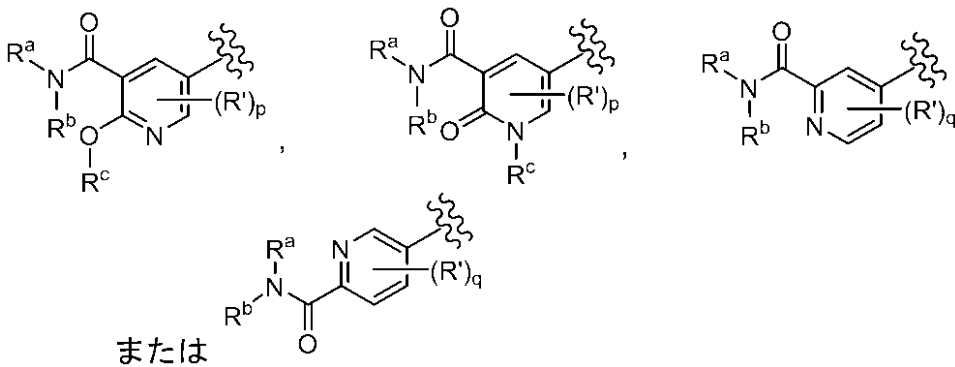
【化 4 6】



20

(式中、 R^{16} および R^{17} は上記項目1')と同義)で示される基であり；
 R^{14} は、置換若しくは非置換の9-10員二環式芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の9-10員二環式非芳香族複素環式基、または式：

【化 4 7】



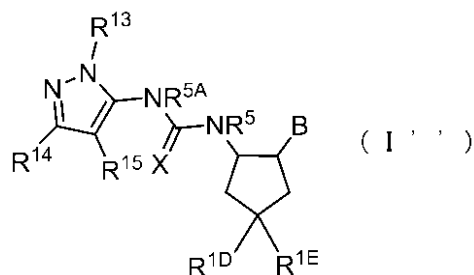
30

(式中、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R' 、 p および q は上記項目1')と同義)で示される基である)で示される、上記項目1')または2')記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

40

19')一般式(I')：

【化 4 8】

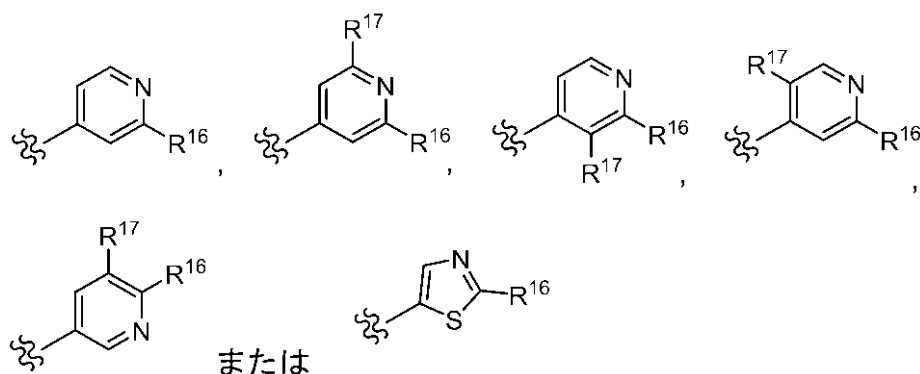


10

(式中、 $=X$ 、 R^{1D} 、 R^{1E} 、 R^5 、 R^{5A} 、 R^{13} および R^{15} は、上記項目1')と同義であり；

Bは式：

【化 4 9】



20

(式中、 R^{16} および R^{17} は上記項目1')と同義)で示される基であり；

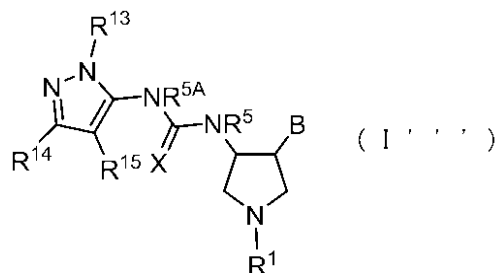
R^{14} は、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基である)で示される、上記項目1')または2')記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

30

40

20'A) 一般式 (I'') :

【化 5 0】

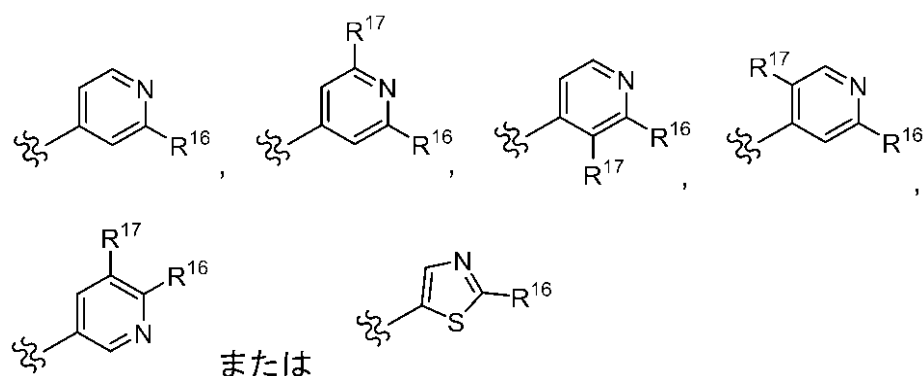


10

(式中、 $=X$ 、 R^1 、 R^5 、 R^{5A} 、 R^{13} および R^{15} は、上記項目1')と同義であり；

Bは式：

【化 5 1】

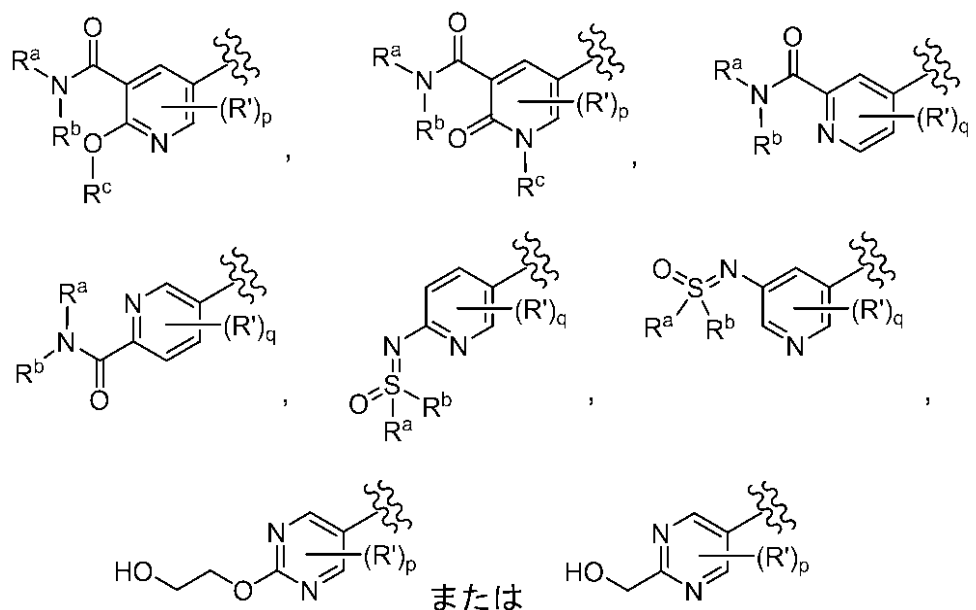


20

(式中、 R^{16} および R^{17} は上記項目1')と同義)で示される基であり；

R^{14} は、置換若しくは非置換の9-10員二環式芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の9-10員二環式非芳香族複素環式基、または式：

【化 5 2】



30

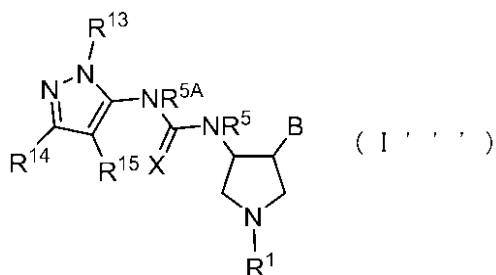
40

(式中、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R' 、 p および q は上記項目1')と同義)で示される基である)で示される、上記項目1')または2')記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

50

20') 一般式 (I''') :

【化53】

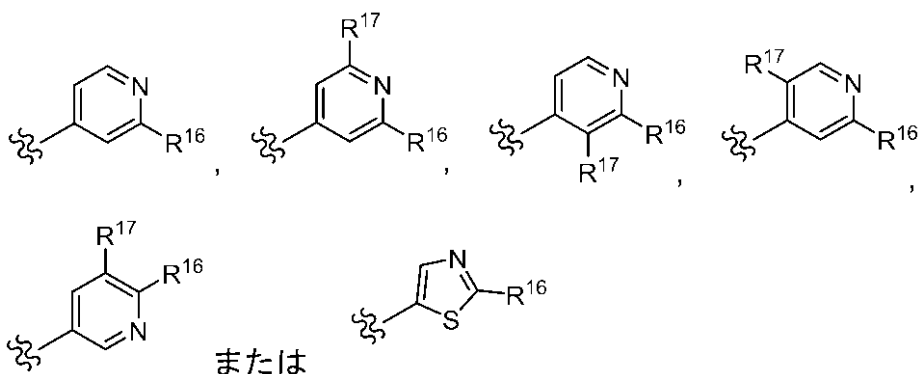


10

(式中、 X 、 R^1 、 R^5 、 R^{5A} 、 R^{13} および R^{15} は、上記項目1')と同義であり；

Bは式：

【化54】

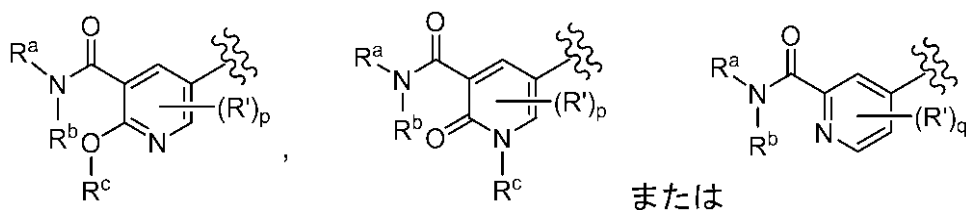


20

(式中、 R^{16} および R^{17} は上記項目1')と同義)で示される基であり；

R^{14} は、置換若しくは非置換の9-10員二環式芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の9-10員二環式非芳香族複素環式基、または式：

【化55】



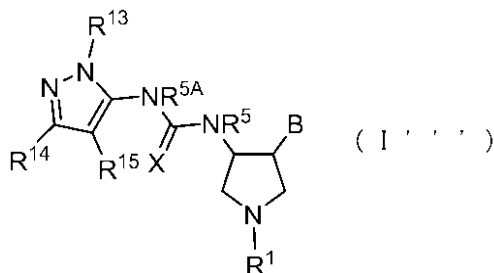
30

(式中、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R' 、 p および q は上記項目1')と同義)で示される基である)で示される、上記項目1')または2')記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

40

21') 一般式 (I''') :

【化 5 6】

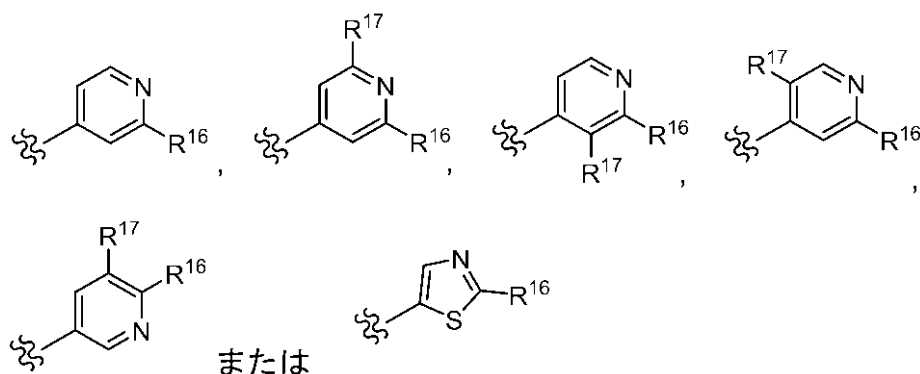


10

(式中、 $=X$ 、 R^1 、 R^5 、 R^{5A} 、 R^{13} および R^{15} は、上記項目1')と同義であり；

Bは式：

【化 5 7】



20

(式中、 R^{16} および R^{17} は上記項目1')と同義)で示される基であり；

R^{14} は、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基である)で示される、上記項目1')または2')記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

30

40

22')化合物I-5、I-10、I-20、I-52、I-66、I-67、I-68、I-92、I-93、I-117、I-145、I-159、I-164、I-166およびI-173からなる群から選択される、上記項目1')記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

22'A)化合物I-5、I-10、I-20、I-52、I-66、I-67、I-68、I-92、I-93、I-117、I-145およびI-159からなる群から選択

50

される、上記項目 1') 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

22' B) 化合物 I-164、I-166 および I-173 からなる群から選択される、上記項目 1') 記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

23') TrkA 阻害作用を有する上記項目 1') ~ 22')、16' A)、18' A)、20' A)、22' A) および 22' B) のいずれかに記載の医薬組成物。

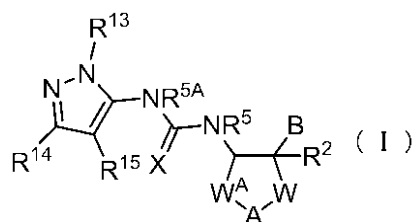
24') TrkA の関与する疾患を治療または予防するための、上記項目 1') ~ 22')、16' A)、18' A)、20' A)、22' A) および 22' B) のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩、を含有する医薬組成物。

10

さらには、1) ~ 23) および 16 A) ~ 18 A) に関する。

1) 一般式 (I) :

【化 58】



20

(式中、 $=X$ は、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NR^{10}$ または $=CR^{11}R^{12}$ であり；

$-W-$ は、 $-C(R^8R^9)_n-$ であり；

$-W^A-$ は、 $-C(R^3R^4)_m-$ であり；

n は、0、1 または 2 であり；

m は、1 または 2 であり；

$m=1$ である場合は、 $n=0$ 、1 または 2 であり、 $m=2$ である場合は、 $n=0$ であり

30

；
 $-A-$ は、 $-NR^{1D}-$ または $-CR^{1D}R^{1E}-$ であり；

B は、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換のアルキルまたは置換若しくは非置換のアルキルオキシであり；

R^{1D} は、水素原子、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアシル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であり；

40

R^{1D} および R^{1E} は、それぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアシル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳

50

香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であり；

または、 R^{1D} および R^{1E} は一緒になって $=C R^{1F} R^{1G}$ 、オキソ、 $=N-O-R^{1H}$ 、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環または置換若しくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

R^{1F} および R^{1G} は、それぞれ独立して、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシまたは置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニルであり；

R^{1H} は、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニルまたは置換若しくは非置換のアルキニルであり；

R^2 は、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、シアノ、カルボキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、ハロゲンまたはヒドロキシであり；

R^3 は、それぞれ独立して、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニルまたは置換若しくは非置換のカルバモイルであり；

R^4 は、それぞれ独立して、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニルまたは置換若しくは非置換のアルキニル、または R^3 および R^4 は一緒になってオキソを形成してもよく；

R^5 および R^{5A} は、それぞれ独立して、水素原子または置換若しくは非置換のアルキルであり；

R^8 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニルまたは置換若しくは非置換のアルキルオキシであり；

R^9 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニルまたは置換若しくは非置換のアルキルオキシ、または R^8 および R^9 は一緒になってオキソを形成してもよく；

R^{10} は、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアシル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、ニトロ、置換若しくは非置換のアルキルオキシまたはヒドロキシであり；

R^{11} は、水素原子、シアノ、置換若しくは非置換のアシル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニルまたはニトロであり；

R^{12} は、水素原子またはシアノであり；

R^{13} は、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であり；

R^{14} は、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニルオキシ、

10

20

30

40

50

置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であり；

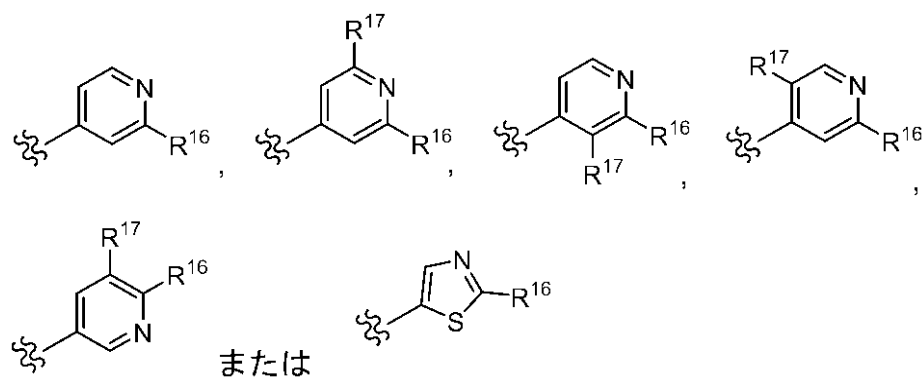
R^{15} は、水素原子、ハロゲン、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であり；

ただし、

(α) $-W-$ が $-CH_2-$ であり、 $-W^A-$ が $-CH_2-$ であり、 $=X$ が $=O$ であり、 R^5 が水素原子であり、 R^{5A} が水素原子であり、 $-A-$ が $-NR^1-$ である場合は、

(1) B は式：

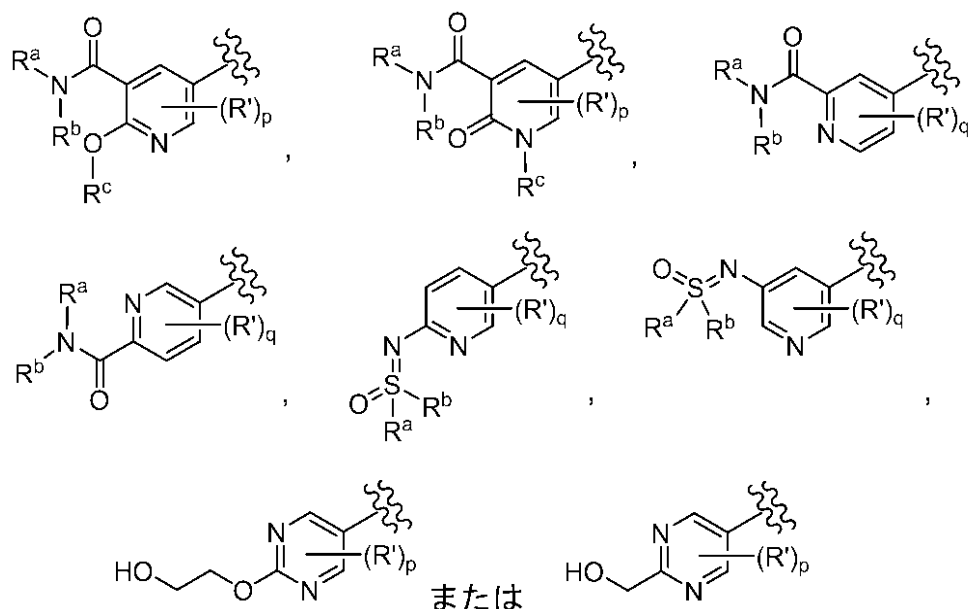
【化 59】



(式中、 R^{16} および R^{17} はそれぞれ独立してハロゲン) で示される基であるか、または、

(2) R^{14} は、置換若しくは非置換の 9-10 員二環式芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の 9-10 員二環式非芳香族複素環式基、または式：

【化 60】



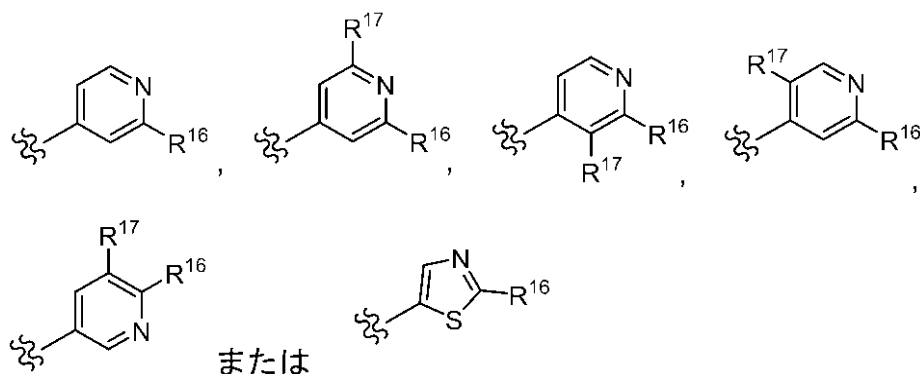
(式中、 R^a および R^b はそれぞれ独立して、水素原子、シアノ、ヒドロキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であり、 R^c は水素原子または置換若しくは非置換のアルキルであり、 R' はそれぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のカルバモイルまたは置換若しくは非置換のスルファモイルであり、 p は 0、1 または 2 であり、 q は 0、1、2 または 3) で示される基であり；

(β) $-W^A-$ が $-CH_2-C(R^3 R^4)-$ であり、 $-A-$ が $-NR^{1-}$ である場合、および

(γ) $-W^A-$ が $-CH_2-$ であり、 $-W-$ が $-CH_2-$ であり、 $-A-$ が $-CR^{1D}R^{1E}-$ である場合は、

(1) B は式：

【化 61】



(式中、 R^{16} および R^{17} はそれぞれ独立してハロゲン) で示される基であるか、または、

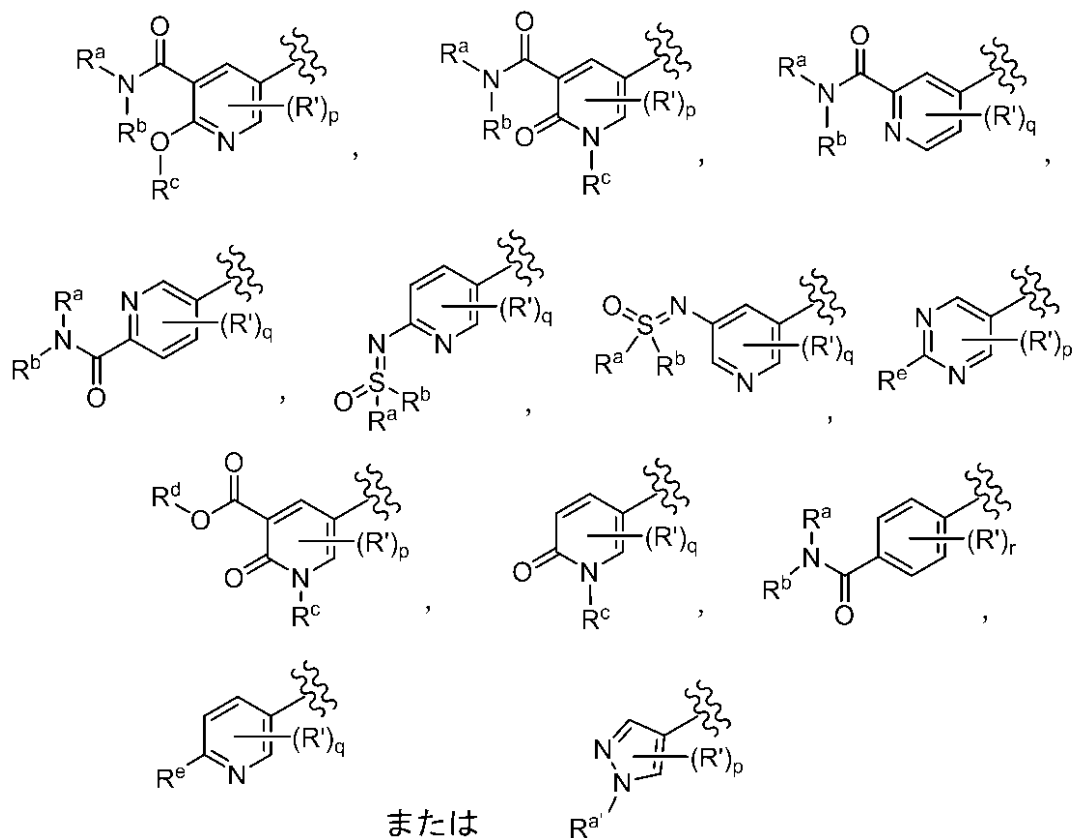
(2) R^{14} は、置換若しくは非置換の 9-10 員二環式芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の 9-10 員二環式非芳香族複素環式基、または式：

10

20

30

【化 6 2】



10

20

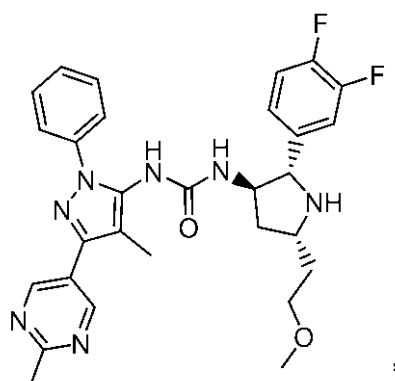
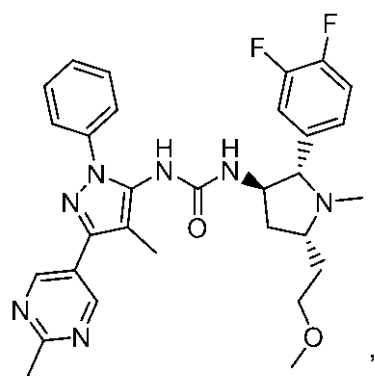
または

(式中、 R^a および R^b はそれぞれ独立して、水素原子、シアノ、ヒドロキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であり、 R^a は水素原子、置換若しくは非置換のアルキル（ただし、非置換メチルを除く）、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であり、 R^c は水素原子または置換若しくは非置換のアルキルであり、 R^d は水素原子または置換若しくは非置換のアルキルであり、 R^e は水素原子、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、カルボキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であり、 R' はそれぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のカルバモイルまたは置換若しくは非置換のスルファモイルであり、 p は 0、1 または 2 であり、 q は 0、1、2 または 3 であり、 r は 0、1、2、3 または 4) で示される基) である) で示される化合物（ただし、以下に示される化合物：

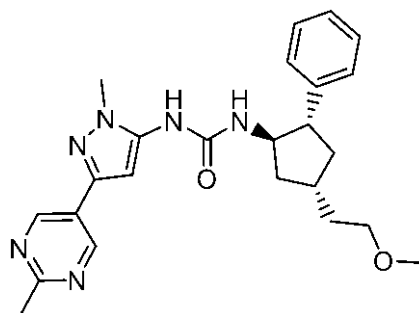
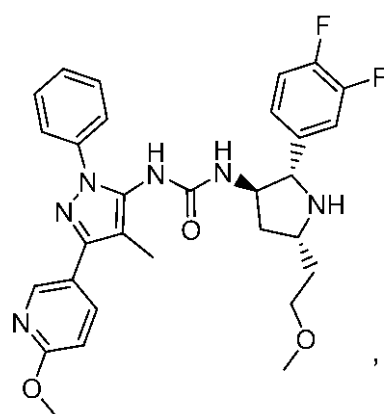
30

40

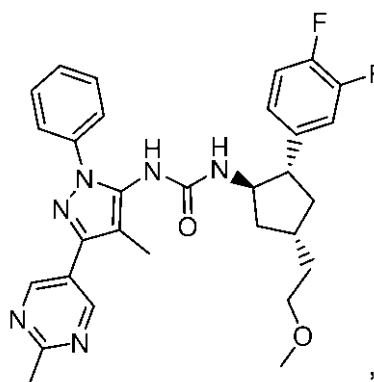
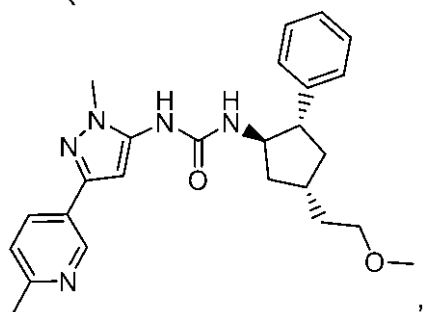
【化 6 3】



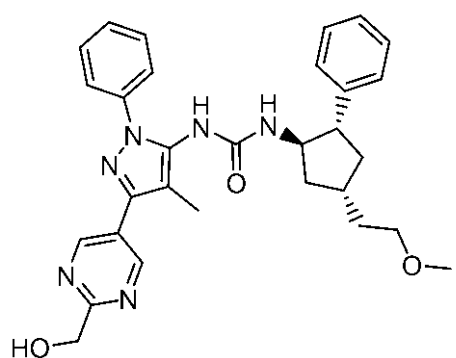
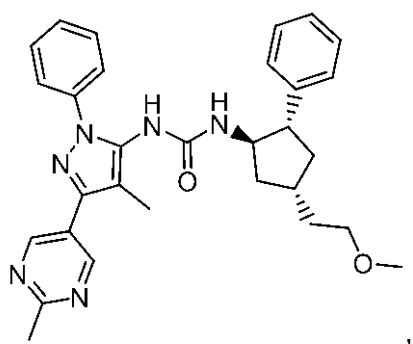
10



20

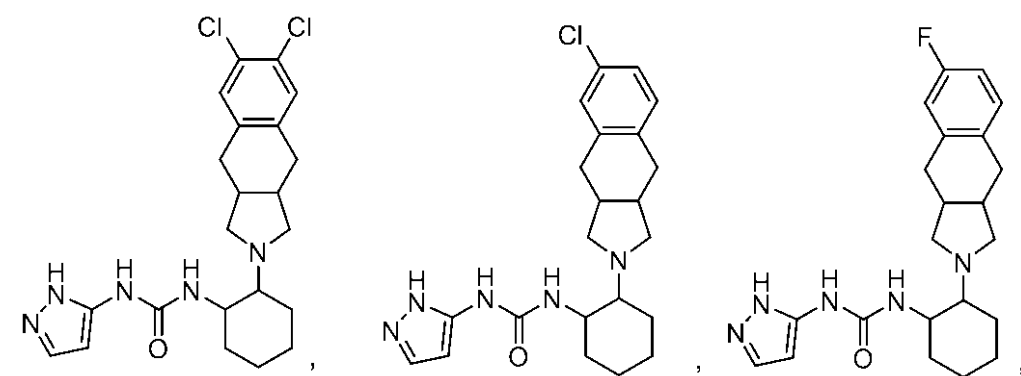


30

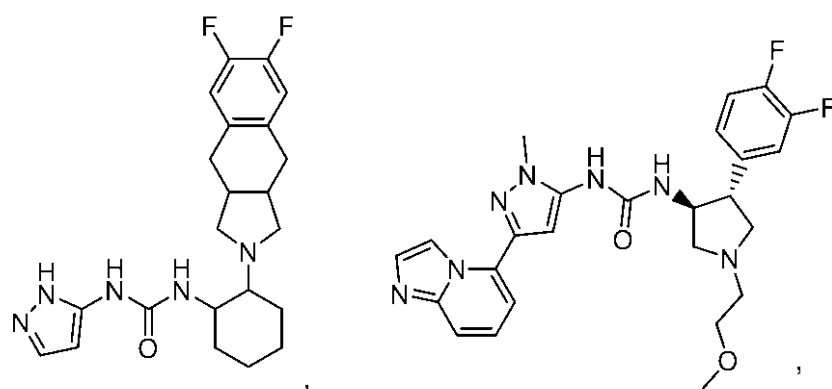


40

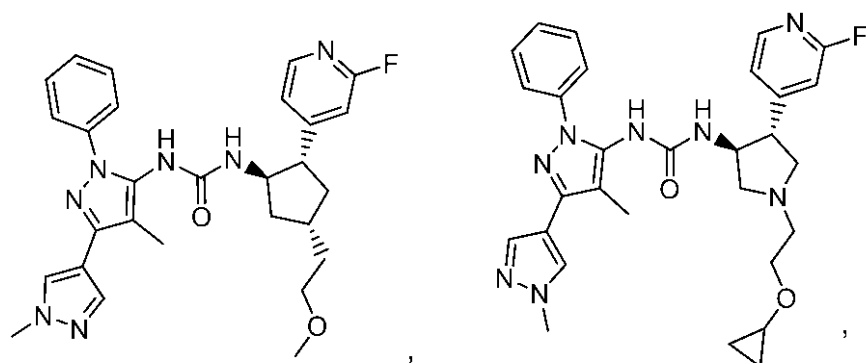
【化 6 4】



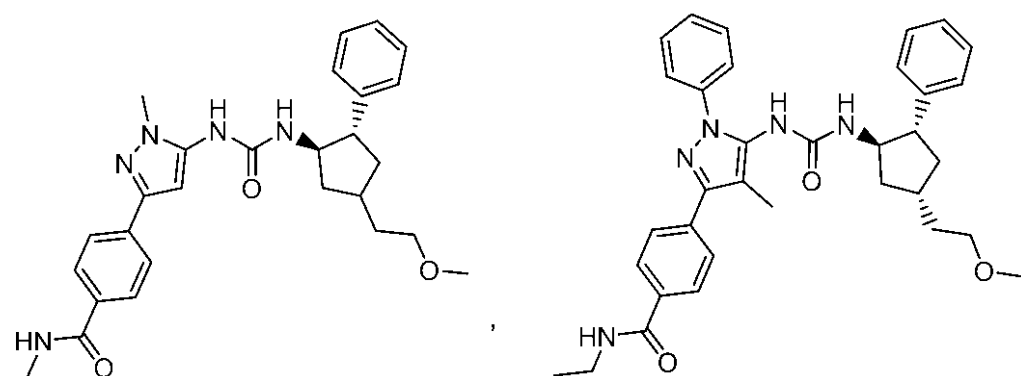
10



20

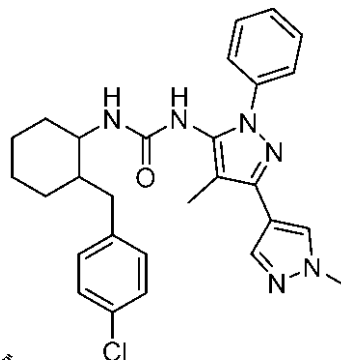
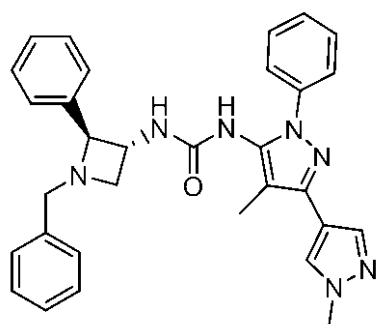
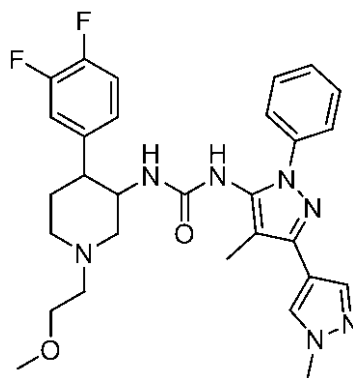
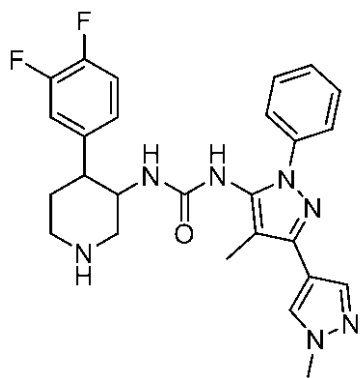


30



40

【化 6 5】



および

10

20

を除く) またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

2) Bが置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基である、上記項目1)記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

3) $-W^A-$ が $-C(R^3 R^4)_2-$ であり、 $-A-$ が $-NR^1-$ である、上記項目1)または2)記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

30

4) $-W^A-$ が $-CH_2-C(R^3 R^4)-$ である、上記項目1)～3)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

5) R^3 が置換若しくは非置換のアルキルであり、 R^4 が水素原子である、上記項目4)に記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

6) R^1 が水素原子または置換若しくは非置換のアルキルである、上記項目1)～5)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

7) $-W^A-$ が $-C(R^3 R^4)-$ であり、 $-W-$ が $-C(R^8 R^9)-$ であり、 $-A-$ が $-CR^{1D}R^{1E}-$ である、上記項目1)または2)に記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

8) $-W^A-$ が $-CH_2-$ であり、 $-W-$ が $-CH_2-$ であり、 R^{1D} が置換若しくは非置換のアルキルであり、 R^{1E} が水素原子である、上記項目7)に記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

40

9) $-W^A-$ が $-C(R^3 R^4)-$ であり、 $-W-$ が $-C(R^8 R^9)-$ であり、 $-A-$ が $-NR^1-$ である、上記項目1)または2)に記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

10) $-W^A-$ が $-CH_2-$ であり、 $-W-$ が $-CH_2-$ であり、 R^1 が置換若しくは非置換のアルキルである、上記項目9)に記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

11) R^5 および R^{5A} が水素原子であり、 $=X$ が $=O$ である、上記項目1)～10)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

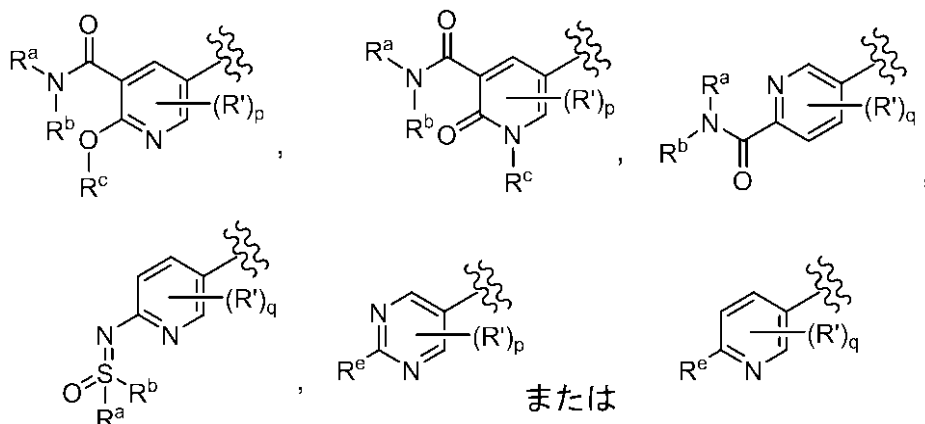
50

1 2) R^2 が水素原子である、上記項目 1) ~ 1 1) のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

1 3) $R^{1\ 3}$ が置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換のアルキルまたは置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基である、上記項目 1) ~ 1 2) のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

1 4) $R^{1\ 4}$ が置換若しくは非置換の 9 - 1 0 員二環式芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の 9 - 1 0 員二環式非芳香族複素環式基、または式：

【化 6 6】



10

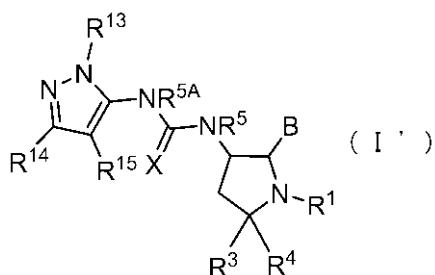
20

(式中、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^e 、 R' 、 p および q は上記項目 1) と同義) で示される基である、上記項目 1) ~ 1 3) のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

1 5) $R^{1\ 5}$ が水素原子または置換若しくは非置換のアルキルである、上記項目 1) ~ 4) のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

1 6 A) 一般式 (I') :

【化 6 7】



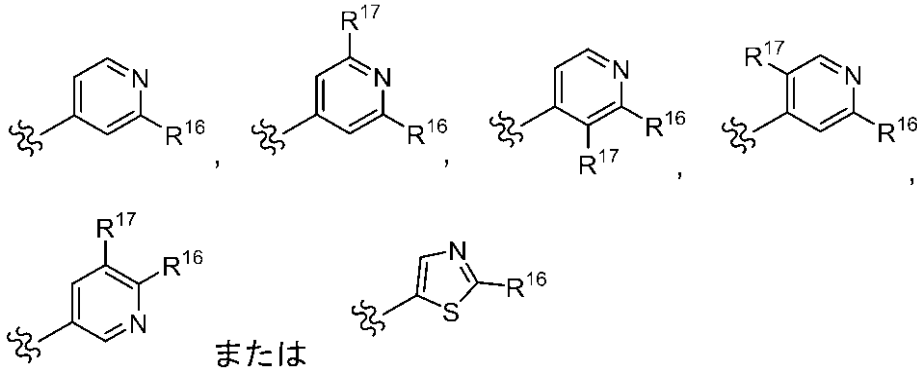
30

(式中、 $=X$ 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 $R^{5\ A}$ 、 $R^{1\ 3}$ および $R^{1\ 5}$ は、上記項目 1) と同義であり；

Bは式：

40

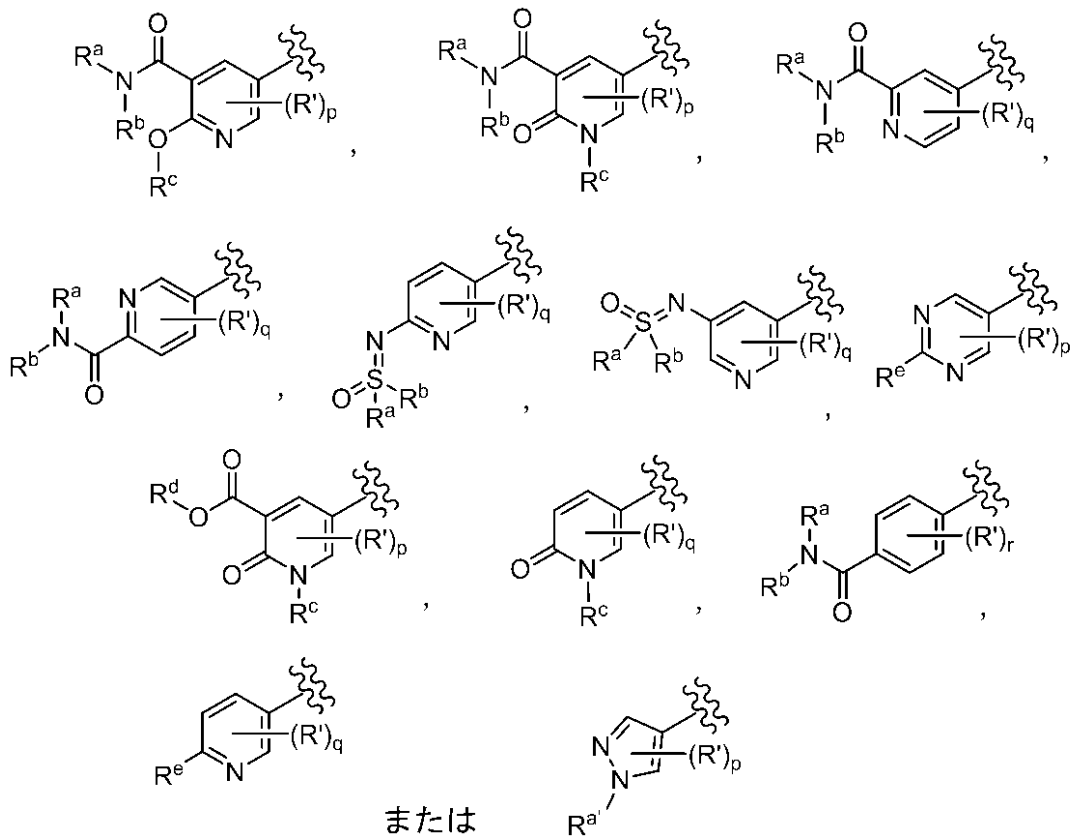
【化 6 8】



10

(式中、 R^{16} および R^{17} は上記項目 1) と同義) で示される基であり;
 R^{14} は、置換若しくは非置換の 9-10 員二環式芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の 9-10 員二環式非芳香族複素環式基、または式:

【化 6 9】



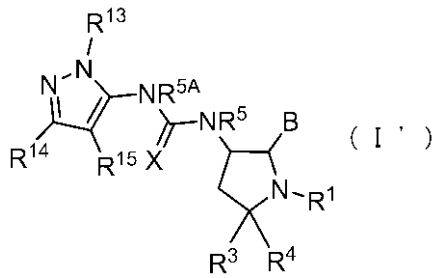
20

30

(式中、 R^a 、 $R^{a'}$ 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R' 、 p 、 q および r は上記項目 1) と同義) で示される基である) で示される、上記項目 1) ~ 15) のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。
 16) 一般式 (I') :

40

【化 7 0】

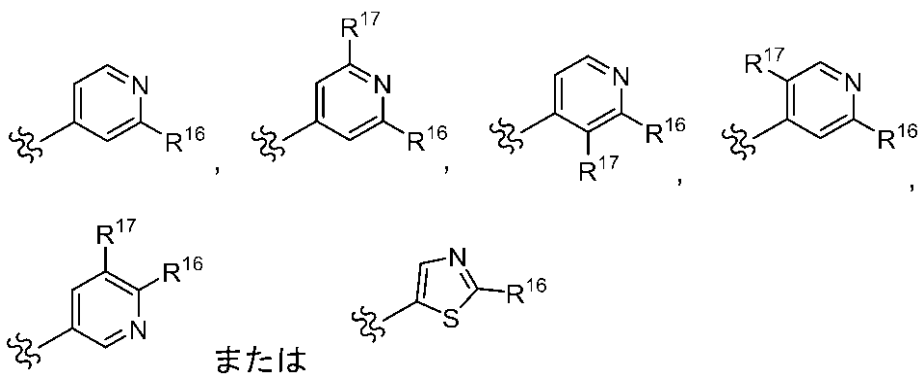


10

(式中、 $=X$ 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{5A} 、 R^{13} および R^{15} は、上記項目 1)
と同義であり；

B は式：

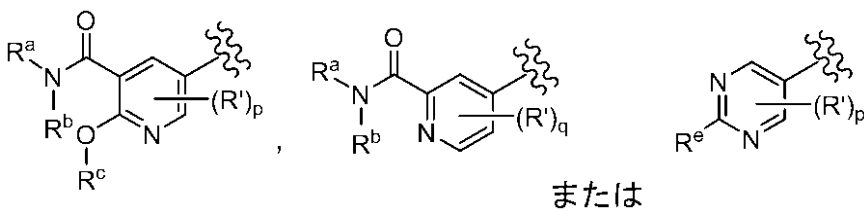
【化 7 1】



20

(式中、 R^{16} および R^{17} は上記項目 1) と同義) で示される基であり；
 R^{14} は、置換若しくは非置換の 9 - 10 員二環式芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の 9 - 10 員二環式非芳香族複素環式基、または式：

【化 7 2】



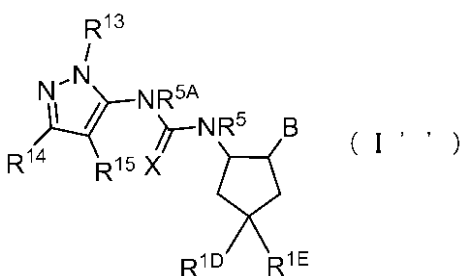
30

(式中、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^e 、 R' 、 p および q は上記項目 1) と同義) で示される
基である) で示される、上記項目 1) ~ 1 5) のいずれかに記載の化合物またはその製薬
上許容される塩を含有する医薬組成物。

1 7 A) 一般式 (I ' ') :

40

【化 7 3】

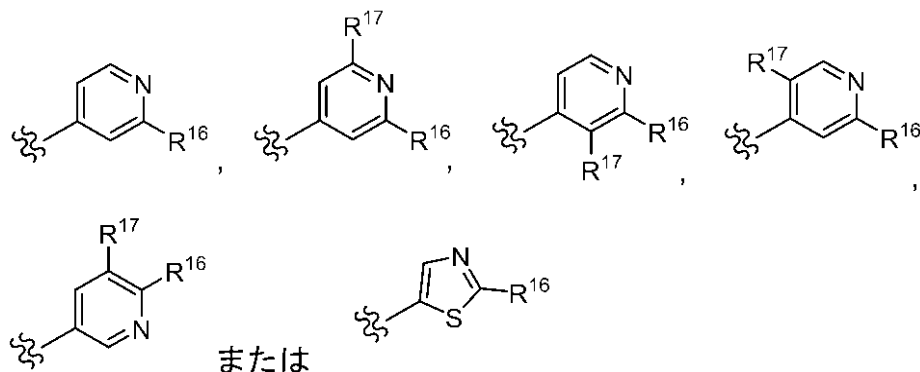


50

(式中、 $=X$ 、 R^{1D} 、 R^{1E} 、 R^5 、 R^{5A} 、 R^{13} および R^{15} は、上記項目 1) と同義であり；

B は式：

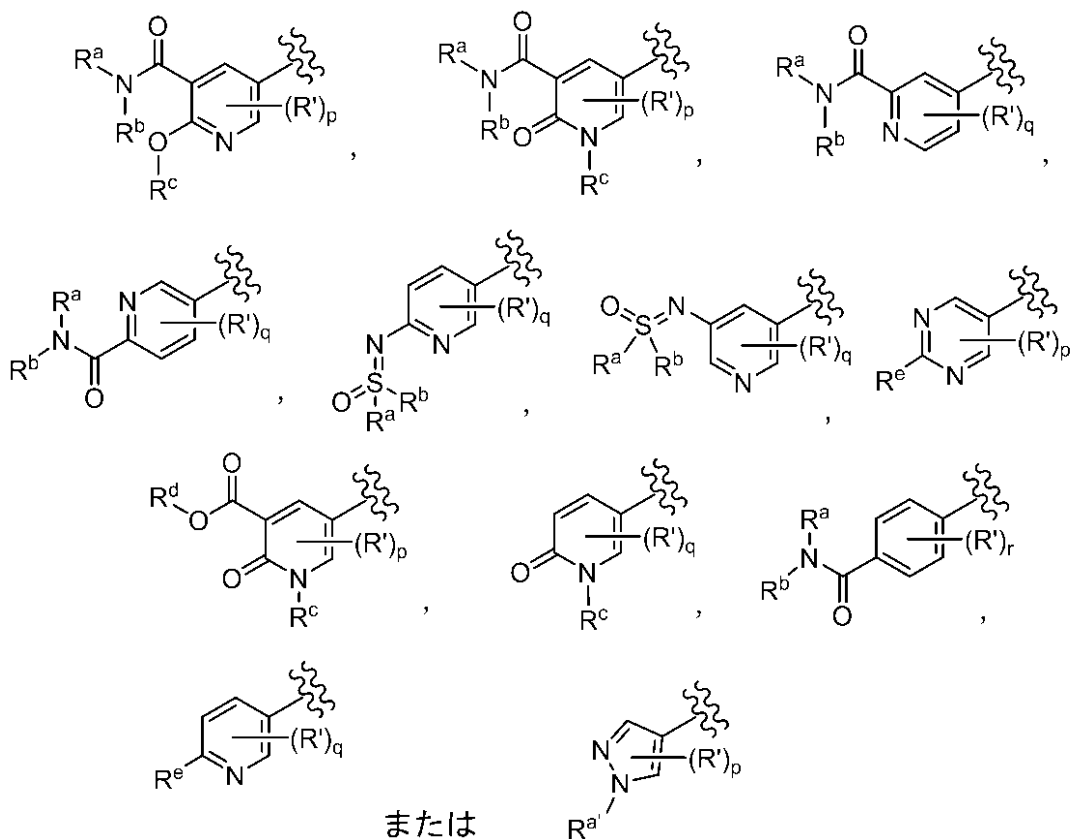
【化 7 4】



10

(式中、 R^{16} および R^{17} は上記項目 1) と同義) で示される基であり；
 R^{14} は、置換若しくは非置換の 9-10 員二環式芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の 9-10 員二環式非芳香族複素環式基、または式：

【化 7 5】



20

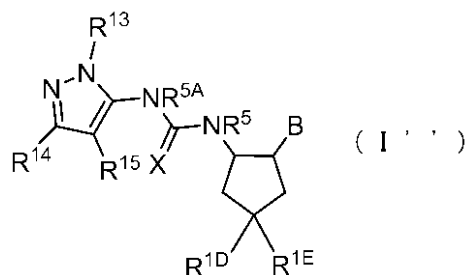
30

40

(式中、 R^a 、 $R^{a'}$ 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R' 、 p 、 q および r は上記項目 1) と同義) で示される基である) で示される、上記項目 1) ~ 15) のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

17) 一般式 (I'') :

【化 7 6】

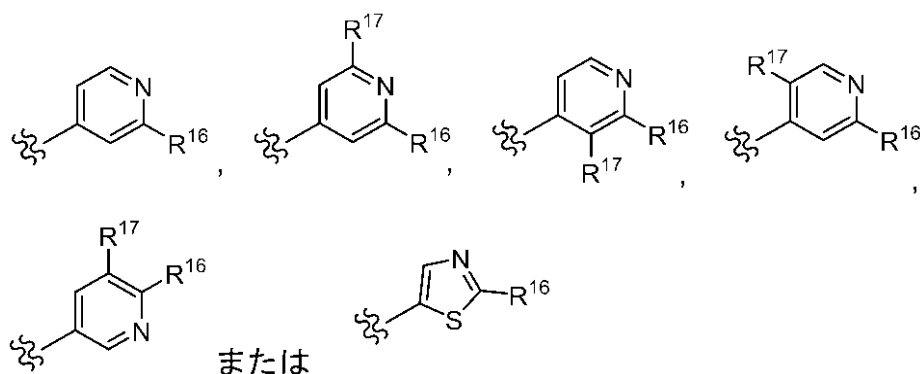


10

(式中、 $=X$ 、 R^{1D} 、 R^{1E} 、 R^5 、 R^{5A} 、 R^{13} および R^{15} は、上記項目 1) と同義であり；

B は式：

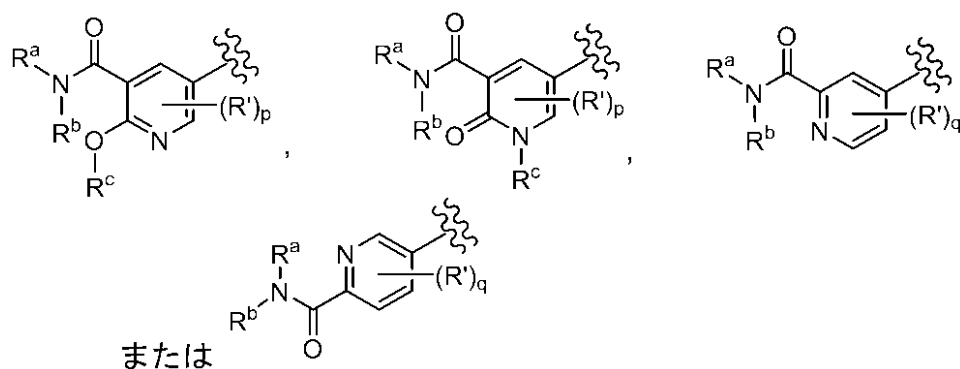
【化 7 7】



20

(式中、 R^{16} および R^{17} は上記項目 1) と同義) で示される基であり；
 R^{14} は、置換若しくは非置換の 9-10 員二環式芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の 9-10 員二環式非芳香族複素環式基、または式：

【化 7 8】



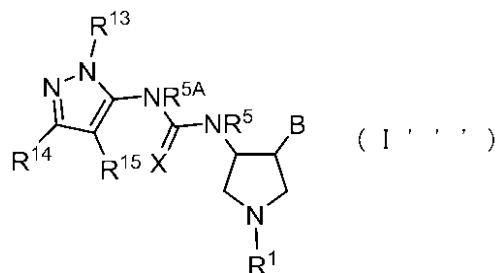
30

(式中、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R' 、 p および q は上記項目 1) と同義) で示される基である) で示される、上記項目 1) ~ 15) のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

40

18A) 一般式 (I''')：

【化 7 9】

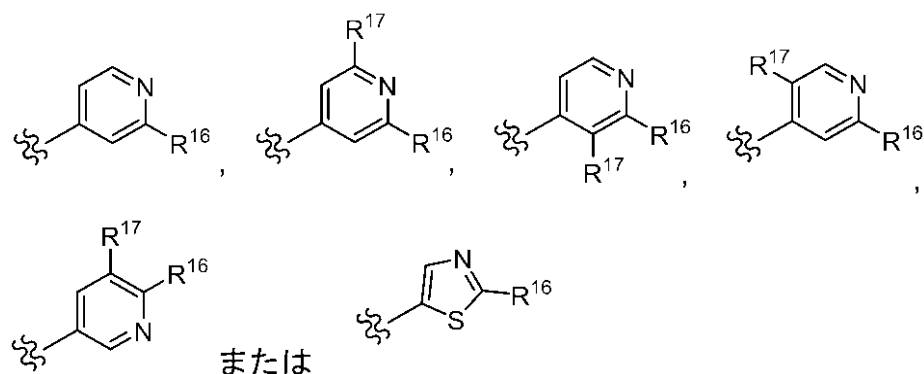


10

(式中、 X 、 R^1 、 R^5 、 R^{5A} 、 R^{13} および R^{15} は、上記項目1)と同義であり；

Bは式：

【化 8 0】

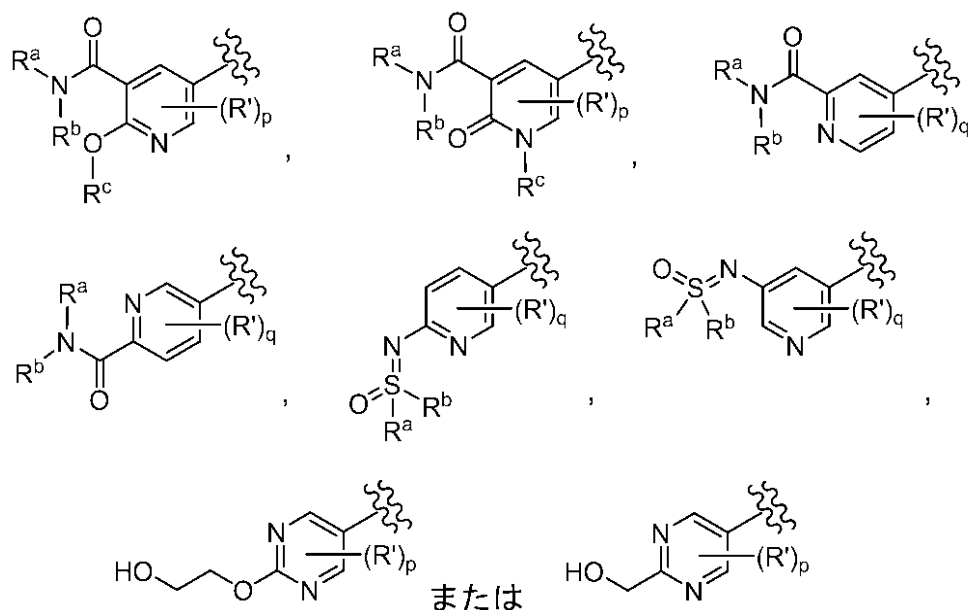


20

(式中、 R^{16} および R^{17} は上記項目1)と同義)で示される基であり；

R^{14} は、置換若しくは非置換の9-10員二環式芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の9-10員二環式非芳香族複素環式基、または式：

【化 8 1】



30

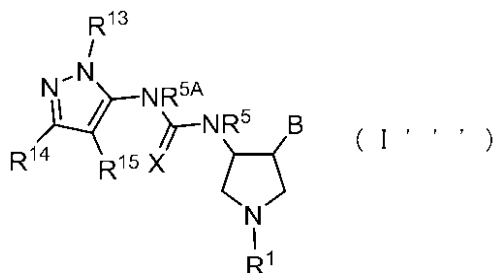
40

(式中、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R' 、 p および q は上記項目1)と同義)で示される基である)で示される、上記項目1)～15)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

18) 一般式 (I''')：

50

【化 8 2】

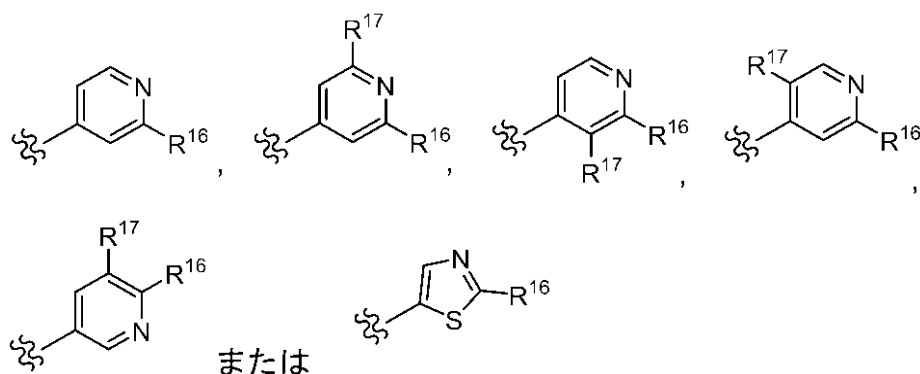


10

(式中、 $=X$ 、 R^1 、 R^5 、 R^{5A} 、 R^{13} および R^{15} は、上記項目1)と同義であり；

Bは式：

【化 8 3】

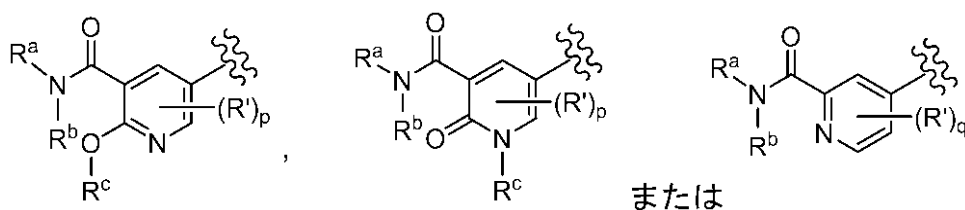


20

(式中、 R^{16} および R^{17} は上記項目1)と同義)で示される基であり；

R^{14} は、置換若しくは非置換の9-10員二環式芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の9-10員二環式非芳香族複素環式基、または式：

【化 8 4】



30

(式中、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R' 、 p および q は上記項目1)と同義)で示される基である)で示される、上記項目1)～15)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

20) TrkA阻害作用を有する上記項目1)～18)および16A)～18A)のいずれかに記載の医薬組成物。

40

22) TrkAの関与する疾患を治療または予防するための、上記項目1)～18)および16A)～18A)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

【発明の効果】

【0008】

本発明は、TrkA依存性疾患の治療および／または予防において有用な化合物またはその製薬上許容される塩を提供する。本発明の化合物は後述する試験例の記載の通り、優れたTrkAのキナーゼ活性阻害作用を示す。したがって、本発明の医薬組成物は、変形性関節炎、関節リウマチ、骨折、間質性膀胱炎、慢性膵炎および前立腺炎に伴う痛み；ま

50

た、慢性腰痛、糖尿病性末梢神経障害痛、術後痛、骨盤痛、癌性疼痛などに代表される侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、急性痛および慢性疼痛；並びに、がん、炎症性疾患、アレルギー性疾患および皮膚疾患などの治療剤および／または予防剤として使用しうる。

【0009】

本発明の化合物は、医薬としての有用性を備えた化合物である。ここで、医薬としての有用性としては、溶解性がよい点、代謝安定性がよい点、薬物代謝酵素の誘導が少ない点、他の薬剤を代謝する薬物代謝酵素の阻害が小さい点、経口吸収性の高い化合物である点、hERG阻害が小さい点、クリアランスが小さい点、および／または、半減期が薬効を発現するために十分長い点などが含まれる。

【発明を実施するための形態】

10

【0010】

以下、本発明について実施形態を示しながら説明する。本明細書の全体にわたり、単数形の表現は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。従って、単数形の冠詞（例えば、英語の場合は「a」、「an」、「the」など）は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。また、本明細書において使用される用語は、特に言及しない限り、当上記分野で通常用いられる意味で用いられることが理解されるべきである。したがって、他に定義されない限り、本明細書中で使用される全ての専門用語および科学技術用語は、本発明の属する分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。矛盾する場合、本明細書（定義を含めて）が優先する。

20

【0011】

以下に本明細書において用いられる各用語の意味を説明する。各用語は特に断りのない限り、単独で用いられる場合も、または他の用語と組み合わせて用いられる場合も、同一の意味で用いられる。

「からなる」という用語は、構成要件のみを有することを意味する。

「含む」という用語は、構成要件に限定されず、記載されていない要素を排除しないことを意味する。

【0012】

「ハロゲン」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子を包含する。特にフッ素原子、および塩素原子が好ましい。

30

【0013】

「アルキル」とは、炭素数1～15、好ましくは炭素数1～10、より好ましくは炭素数1～6、さらに好ましくは炭素数1～4の直鎖又は分枝状の炭化水素基を包含する。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、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、イソヘプチル、n-オクチル、イソオクチル、n-ノニル、n-デシル等が挙げられる。

「アルキル」の好ましい態様として、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、tert-ブチル、n-ペンチルが挙げられる。さらに好ましい態様として、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、tert-ブチルが挙げられる。

40

【0014】

「アルケニル」とは、任意の位置に1以上の二重結合を有する、炭素数2～15、好ましくは炭素数2～10、より好ましくは炭素数2～6、さらに好ましくは炭素数2～4の直鎖又は分枝状の炭化水素基を包含する。例えば、ビニル、アリル、n-プロペニル、イソプロペニル、n-ブテニル、イソブテニル、プレニル、n-ブタジエニル、n-ペンテニル、イソペンテニル、n-ペンタジエニル、n-ヘキセニル、イソヘキセニル、n-ヘキサジエニル、n-ヘプテニル、n-オクテニル、n-ノネニル、n-デセニル、n-ウンデセニル、n-ドデセニル、n-トリデセニル、n-テトラデセニル、n-ペンタデセニル等が挙げられる。

50

「アルケニル」の好ましい態様として、ビニル、アリル、*n*-プロペニル、イソプロペニル、ブテニルが挙げられる。

【0015】

「アルキニル」とは、任意の位置に1以上の三重結合を有する、炭素数2～10、好ましくは炭素数2～8、さらに好ましくは炭素数2～6、さらに好ましくは炭素数2～4の直鎖又は分枝状の炭化水素基を包含する。さらに任意の位置に二重結合を有していてもよい。例えば、エチニル、*n*-プロピニル、*n*-ブチニル、*n*-ペンチニル、*n*-ヘキシニル、*n*-ヘプチニル、*n*-オクチニル、*n*-ノニル、*n*-デシニル等を包含する。

「アルキニル」の好ましい態様として、エチニル、*n*-プロピニル、*n*-ブチニル、*n*-ペンチニルが挙げられる。

10

【0016】

「アルキレン」とは、炭素数1～15、好ましくは炭素数1～10、より好ましくは炭素数1～6、さらに好ましくは炭素数1～4の直鎖又は分枝状の2価の炭化水素基を包含する。例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン等が挙げられる。

【0017】

「芳香族炭素環式基」とは、単環または2環以上の、環状芳香族炭化水素基を意味する。例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル等が挙げられる。

「芳香族炭素環式基」の好ましい態様として、フェニルが挙げられる。

20

【0018】

「芳香族炭素環」とは、単環または2環以上の、環状芳香族炭化水素環を意味する。例えば、ベンゼン環、ナフタレン環、アントラセン環、フェナントレン環等が挙げられる。

「芳香族炭素環」の好ましい態様として、ベンゼン環、ナフタレン環が挙げられる。

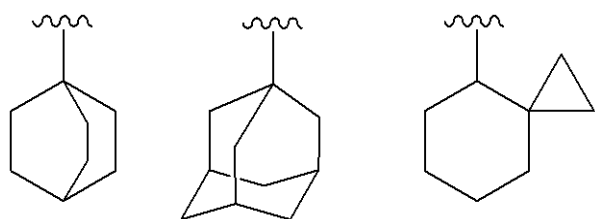
【0019】

「非芳香族炭素環式基」とは、単環または2環以上の、環状飽和炭化水素基または環状非芳香族不飽和炭化水素基を意味する。2環以上の「非芳香族炭素環式基」は、単環または2環以上の非芳香族炭素環式基に、上記「芳香族炭素環式基」における環が縮合したものも包含する。

さらに、「非芳香族炭素環式基」は、以下のように架橋している基、またはスピロ環を形成する基も包含する。

30

【化85】



単環の非芳香族炭素環式基としては、炭素数3～16が好ましく、より好ましくは炭素数3～12、さらに好ましくは炭素数4～8である。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、シクロノニル、シクロデシル、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロヘキサジエニル等が挙げられる。

40

2環以上の非芳香族炭素環式基としては、例えば、インダニル、インデニル、アセナフチル、テトラヒドロナフチル、フルオレニル等が挙げられる。

【0020】

「非芳香族炭素環」とは、単環または2環以上の、環状飽和炭化水素環または環状非芳香族不飽和炭化水素環を意味する。2環以上の非芳香族炭素環は、単環または2環以上の非芳香族炭素環に、上記「芳香族炭素環」における環が縮合したものも包含する。

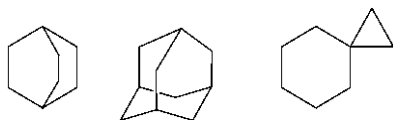
さらに、「非芳香族炭素環」は、以下のように架橋している環、またはスピロ環も包含

50

する。

【0021】

【化86】



単環の非芳香族炭素環としては、炭素数3～16が好ましく、より好ましくは炭素数3～12、さらに好ましくは炭素数4～8である。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、シクロノナン、シクロデカン、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロヘキサジエン等が挙げられる。

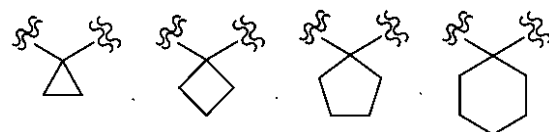
10

2環以上の非芳香族炭素環としては、例えば、インダン、インデン、アセナフタレン、テトラヒドロナフタレン、フルオレン等が挙げられる。

【0022】

R^{1D}およびR^{1E}が一緒になって形成する非芳香族炭素環としては、例えば以下の環が挙げられる。

【化87】



20

【0023】

「芳香族複素環式基」とは、O、SおよびNから任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に1以上有する、単環または2環以上の、芳香族環式基を意味する。2環以上の芳香族複素環式基は、単環または2環以上の芳香族複素環式基に、上記「芳香族炭素環式基」における環が縮合したものも包含する。

単環の芳香族複素環式基としては、5～8員が好ましく、より好ましくは5員または6員である。例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル等が挙げられる。

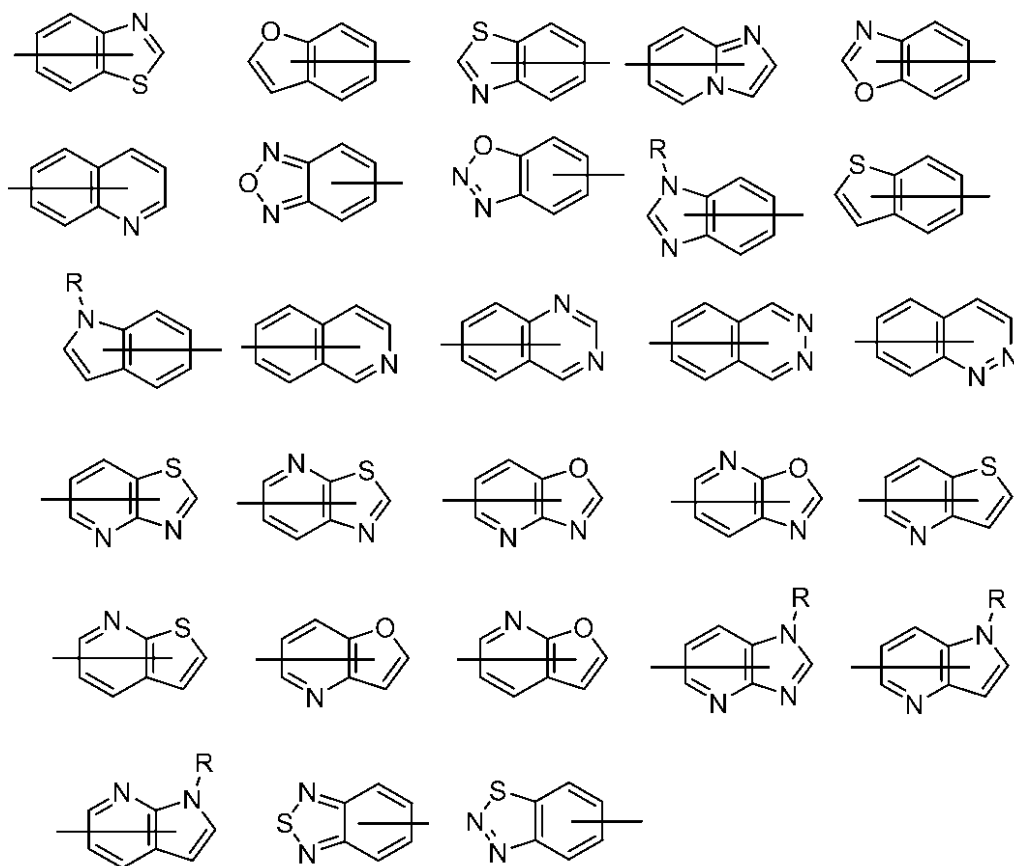
30

二環式芳香族複素環式基としては、例えば、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、プリニル、プテリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズチアジアゾリル、ベンズフリル、イソベンズフリル、ベンズチエニル、ベンズトリアゾリル、イミダゾピリジル、トリアゾロピリジル、イミダゾチアゾリル、ピラジノピリダジニル、オキサゾロピリジル、チアゾロピリジル等が挙げられる。

40

例えば、以下の基が挙げられる。

【化 8 8】



10

20

(式中、Rは水素原子、 CH_3 、 CH_2CF_3 を表し、結合手の一方が一つの環に結合している場合は、該環の結合可能ないずれの環構成原子に結合手を有していてもよいことを表し、結合手の一方が2つの環に結合している場合は、該2つの環の結合可能ないずれの環構成原子に結合手を有していてもよいことを表す。)

3環以上の芳香族複素環式基としては、例えば、カルバゾリル、アクリジニル、キサンテニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、ジベンゾフリル等が挙げられる。

30

【0024】

「芳香族複素環」とは、O、SおよびNから任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に1以上有する、単環または2環以上の、芳香族環を意味する。

2環以上の芳香族複素環は、単環または2環以上の芳香族複素環に、上記「芳香族炭素環」における環が縮合したものも包含する。

単環の芳香族複素環としては、5～8員が好ましく、より好ましくは5員または6員である。例えば、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアゾール、トリアジン、テトラゾール、フラン、チオフェン、イソオキサゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、イソチアゾール、チアゾール、チアジアゾール等が挙げられる。

40

2環の芳香族複素環としては、例えば、インドール、イソインドール、インダゾール、インドリジン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、ナフチリジン、キノキサリン、プリン、プテリジン、ベンズイミダゾール、ベンズイソオキサゾール、ベンズオキサゾール、ベンズオキサジアゾール、ベンズイソチアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾチアジアゾール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチフォフェン、ベンゾトリアゾール、イミダゾピリジン、トリアゾロピリジン、イミダゾチアゾール、ピラジノピリダジン、オキサゾロピリジン、チアゾロピリジン等が挙げられる。

3環以上の芳香族複素環としては、例えば、カルバゾール、アクリジン、キサンテン、

50

フェノチアジン、フェノキサチイン、フェノキサジン、ジベンゾフラン等が挙げられる。

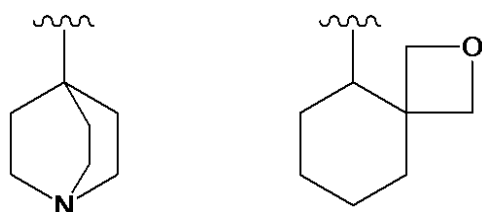
【0025】

「非芳香族複素環式基」とは、O、SおよびNから任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に1以上有する、単環または2環以上の、環状非芳香族環式基を意味する。2環以上の非芳香族複素環式基は、単環または2環以上の非芳香族複素環式基に、上記「芳香族炭素環式基」、「非芳香族炭素環式基」、および／または「芳香族複素環式基」におけるそれぞれの環が縮合したものも包含する。さらに、2環以上の非芳香族複素環式基は、単環または2環以上の芳香族複素環式基に、上記「非芳香族炭素環式基」および／または「非芳香族複素環式基」におけるそれぞれの環が縮合したものも包含する。

さらに、「非芳香族複素環式基」は、以下のように架橋している基、またはスピロ環を形成する基も包含する。

10

【化89】



単環の非芳香族複素環式基としては、3～8員が好ましく、より好ましくは5員または6員である。例えば、ジオキサニル、チイラニル、オキシラニル、オキセタニル、オキサチオラニル、アゼチジニル、チアニル、チアゾリジニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ペペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロチアゾリル、テトラヒドロチアゾリル、テトラヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジニル、ヘキサヒドロアゼピニル、テトラヒドロジアゼピニル、テトラヒドロピリダジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ジオキサラニル、ジオキサジニル、アジリジニル、ジオキソリニル、オキセパニル、チオラニル、チイニル、チアジニル等が挙げられる。

20

2環以上の非芳香族複素環式基としては、例えば、インドリニル、イソインドリニル、クロマニル、イソクロマニル等が挙げられる。

30

【0026】

「非芳香族複素環」とは、O、SおよびNから任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に1以上有する、単環または2環以上の、環状非芳香族環を意味する。

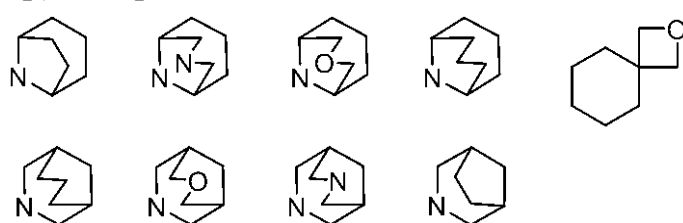
2環以上の非芳香族複素環は、単環または2環以上の非芳香族複素環に、上記「芳香族炭素環」、「非芳香族炭素環」、および／または「芳香族複素環」におけるそれぞれの環が縮合したものも包含する。

さらに、「非芳香族複素環」は、以下のように架橋している環、またはスピロ環も包含する。

【0027】

40

【化90】



非架橋の非芳香族複素環としては、3～8員が好ましく、4～8員がより好ましく、さらに好ましくは5員または6員である。

50

架橋した非芳香族複素環としては、6～10員が好ましく、より好ましくは8員または9員である。ここで示される員数は、架橋した非芳香族複素環の全ての環構成原子数を意味する。

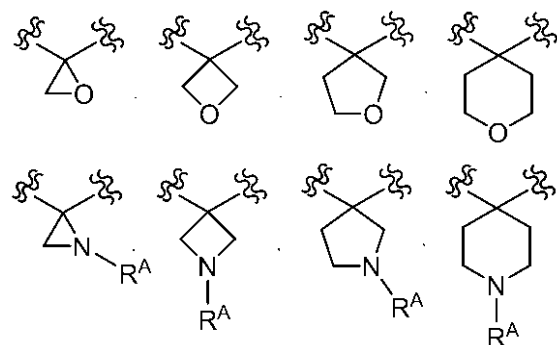
単環の非芳香族複素環としては、3～8員が好ましく、より好ましくは5員または6員である。例えば、ジオキサシラン、チイラン、オキシラン、オキセタン、オキサチオラン、アゼチジン、チアン、チアゾリジン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、ピリドン、モルホリン、チオモルホリン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、ジヒドロオキサジン、ヘキサヒドロアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、テトラヒドロピリダジン、ヘキサヒドロピリミジン、ジオキサソラン、ジオキサジン、アジリジン、ジオキサソリン、オキセパン、チオラン、チイン、チアジン等が挙げられる。

2環以上の非芳香族複素環としては、例えば、インドリン、イソインドリン、クロマン、イソクロマン等が挙げられる。

【0028】

R^{1D} および R^{1E} が一緒になって形成する非芳香族複素環としては、例えば以下の環が挙げられる。

【化91】



(ここで、 R^A としては、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニルまたは置換若しくは非置換のアルキルカルボニルが挙げられる。)

【0029】

「ヒドロキシアルキル」とは、1以上のヒドロキシ基が、上記「アルキル」の炭素原子に結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシ-n-プロピル、2-ヒドロキシ-n-プロピル、1, 2-ヒドロキシエチル等が挙げられる。

「ヒドロキシアルキル」の好ましい態様として、ヒドロキシメチルが挙げられる。

【0030】

「アルキルオキシ」とは、上記「アルキル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、n-ブチルオキシ、tert-ブチルオキシ、イソブチルオキシ、sec-ブチルオキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ等が挙げられる。

「アルキルオキシ」の好ましい態様として、メトキシ、エトキシ、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、tert-ブチルオキシが挙げられる。

【0031】

「アルケニルオキシ」とは、上記「アルケニル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、ビニルオキシ、アリルオキシ、1-n-プロペニルオキシ、2-n-ブテニルオキシ、2-n-ペンテニルオキシ、2-n-ヘキセニルオキシ、2-n-ヘプテニルオキシ、2-n-オクテニルオキシ等が挙げられる。

【0032】

「アルキニルオキシ」とは、上記「アルキニル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、エチニルオキシ、1-n-プロピニルオキシ、2-n-プロピニルオキシ、2-n-ブチニルオキシ、2-n-ペンチニルオキシ、2-n-ヘキシニルオキシ、2-n-ヘプチニルオキシ、2-n-オクチニルオキシ等が挙げられる。

【0033】

「ハロアルキル」とは、1以上の上記「ハロゲン」が上記「アルキル」に結合した基を意味する。例えば、モノフルオロメチル、モノフルオロエチル、モノフルオロ-n-プロピル、2, 2, 3, 3, 3-n-ペンタフルオロプロピル、モノクロロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、1, 2-ジブロモエチル、1, 1, 1-トリフルオロ-n-プロパン-2-イル等が挙げられる。

「ハロアルキル」の好ましい態様として、トリフルオロメチル、トリクロロメチルが挙げられる。

【0034】

「ハロアルキルオキシ」とは、上記「ハロアルキル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、モノフルオロメトキシ、モノフルオロエトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、トリフルオロエトキシ、トリクロロエトキシ等が挙げられる。

「ハロアルキルオキシ」の好ましい態様として、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシが挙げられる。

【0035】

「アルキルオキシアルキル」とは、上記「アルキルオキシ」が上記「アルキル」に結合した基を意味する。例えば、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシメチル等が挙げられる。

【0036】

「アルキルオキシアルキルオキシ」とは、上記「アルキルオキシ」が上記「アルキルオキシ」に結合した基を意味する。例えば、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシメトキシ、エトキシエトキシ等が挙げられる。

【0037】

「アルキルカルボニル」とは、上記「アルキル」がカルボニル基に結合した基を意味する。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、tert-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、n-ペンチルカルボニル、イソペンチルカルボニル、n-ヘキシルカルボニル等が挙げられる。

「アルキルカルボニル」の好ましい態様として、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が挙げられる。

【0038】

「アルケニルカルボニル」とは、上記「アルケニル」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、ビニルカルボニル、アリルカルボニル、n-プロペニルカルボニル等が挙げられる。

【0039】

「アルキニルカルボニル」とは、上記「アルキニル」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、エチニルカルボニル、n-プロピニルカルボニル等が挙げられる。

【0040】

「アルキルアミノ」とは、上記「アルキル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子1個または2個と置き換わった基を意味する。例えば、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、イソプロピルアミノ、N, N-ジイソプロピルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ等が挙げられる。

「アルキルアミノ」の好ましい態様として、メチルアミノ、エチルアミノが挙げられる。

【0041】

。

「アルキルスルホニル」とは、上記「アルキル」がスルホニル基に結合した基を意味する。例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、*n*-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、*n*-ブチルスルホニル、*tert*-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、*sec*-ブチルスルホニル等が挙げられる。

「アルキルスルホニル」の好ましい態様として、メチルスルホニル、エチルスルホニルが挙げられる。

【0042】

「アルケニルスルホニル」とは、上記「アルケニル」がスルホニル基に結合した基を意味する。例えば、ビニルスルホニル、アリルスルホニル、*n*-プロペニルスルホニル等が挙げられる。

10

【0043】

「アルキニルスルホニル」とは、上記「アルキニル」がスルホニル基に結合した基を意味する。例えば、エチニルスルホニル、*n*-プロピニルスルホニル等が挙げられる。

【0044】

「アルキルカルボニルアミノ」とは、上記「アルキルカルボニル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子1個または2個と置き換わった基を意味する。例えば、メチルカルボニルアミノ、ジメチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、ジエチルカルボニルアミノ、*n*-プロピルカルボニルアミノ、イソプロピルカルボニルアミノ、*N*，*N*-ジイソプロピルカルボニルアミノ、*n*-ブチルカルボニルアミノ、*tert*-ブチルカルボニルアミノ、イソブチルカルボニルアミノ、*sec*-ブチルカルボニルアミノ等が挙げられる。

20

【0045】

「アルキルスルホニルアミノ」とは、上記「アルキルスルホニル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子1個または2個と置き換わった基を意味する。例えば、メチルスルホニルアミノ、ジメチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、ジエチルスルホニルアミノ、*n*-プロピルスルホニルアミノ、イソプロピルスルホニルアミノ、*N*，*N*-ジイソプロピルスルホニルアミノ、*n*-ブチルスルホニルアミノ、*tert*-ブチルスルホニルアミノ、イソブチルスルホニルアミノ、*sec*-ブチルスルホニルアミノ等が挙げられる。

「アルキルスルホニルアミノ」の好ましい態様としては、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。

30

【0046】

「アルキルイミノ」とは、上記「アルキル」がイミノ基の窒素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、メチルイミノ、エチルイミノ、*n*-プロピルイミノ、イソプロピルイミノ等が挙げられる。

【0047】

「アルケニルイミノ」とは、上記「アルケニル」がイミノ基の窒素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、エチレニルイミノ、*n*-プロペニルイミノ等が挙げられる。

【0048】

「アルキニルイミノ」とは、上記「アルキニル」がイミノ基の窒素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、エチニルイミノ、*n*-プロピニルイミノ等が挙げられる。

40

【0049】

「アルキルカルボニルイミノ」とは、上記「アルキルカルボニル」がイミノ基の窒素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、メチルカルボニルイミノ、エチルカルボニルイミノ、*n*-プロピルカルボニルイミノ、イソプロピルカルボニルイミノ等が挙げられる。

【0050】

「アルケニルカルボニルイミノ」とは、上記「アルケニルカルボニル」がイミノ基の窒

50

素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、エチレニルカルボニルイミノ、*n*-プロペニルカルボニルイミノ等が挙げられる。

【0051】

「アルキニルカルボニルイミノ」とは、上記「アルキニルカルボニル」がイミノ基の窒素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、エチニルカルボニルイミノ、*n*-プロピニルカルボニルイミノ等が挙げられる。

【0052】

「アルキルオキシイミノ」とは、上記「アルキルオキシ」がイミノ基の窒素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、メチルオキシイミノ、エチルオキシイミノ、*n*-プロピルオキシイミノ、イソプロピルオキシイミノ等が挙げられる。

10

【0053】

「アルケニルオキシイミノ」とは、上記「アルケニルオキシ」がイミノ基の窒素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、エチレニルオキシイミノ、*n*-プロペニルオキシイミノ等が挙げられる。

【0054】

「アルキニルオキシイミノ」とは、上記「アルキニルオキシ」がイミノ基の窒素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、エチニルオキシイミノ、*n*-プロピニルオキシイミノ等が挙げられる。

【0055】

「アルキルカルボニルオキシ」とは、上記「アルキルカルボニル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、*n*-プロピルカルボニルオキシ、イソプロピルカルボニルオキシ、*tert*-ブチルカルボニルオキシ、イソブチルカルボニルオキシ、*sec*-ブチルカルボニルオキシ等が挙げられる。

20

「アルキルカルボニルオキシ」の好ましい態様としては、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシが挙げられる。

【0056】

「アルケニルカルボニルオキシ」とは、上記「アルケニルカルボニル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、エチレニルカルボニルオキシ、*n*-プロペニルカルボニルオキシ等が挙げられる。

【0057】

「アルキニルカルボニルオキシ」とは、上記「アルキニルカルボニル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、エチニルカルボニルオキシ、*n*-プロピニルカルボニルオキシ等が挙げられる。

30

【0058】

「アルキルオキシカルボニル」とは、上記「アルキルオキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、*n*-プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、*n*-ブチルオキシカルボニル、*tert*-ブチルオキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル、*sec*-ブチルオキシカルボニル、*n*-ペンチルオキシカルボニル、イソ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等が挙げられる。

40

「アルキルオキシカルボニル」の好ましい態様としては、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、*n*-プロピルオキシカルボニルが挙げられる。

【0059】

「アルケニルオキシカルボニル」とは、上記「アルケニルオキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、エチレニルオキシカルボニル、*n*-プロペニルオキシカルボニル等が挙げられる。

【0060】

「アルキニルオキシカルボニル」とは、上記「アルキニルオキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、エチニルオキシカルボニル、*n*-プロピニルオキシカルボニル等が挙げられる。

50

【0061】

「アルキルスルファニル」とは、上記「アルキル」がスルファニル基の硫黄原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、メチルスルファニル、エチルスルファニル、*n*-プロピルスルファニル、イソプロピルスルファニル等が挙げられる。

【0062】

「アルケニルスルファニル」とは、上記「アルケニル」がスルファニル基の硫黄原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、エチレニルスルファニル、*n*-プロペニルスルファニル等が挙げられる。

【0063】

「アルキニルスルファニル」とは、上記「アルキニル」がスルファニル基の硫黄原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、エチニルスルファニル、*n*-プロピニルスルファニル等が挙げられる。

【0064】

「アルキルスルフィニル」とは、上記「アルキル」がスルフィニル基に結合した基を意味する。例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、*n*-プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル等が挙げられる。

【0065】

「アルケニルスルフィニル」とは、上記「アルケニル」がスルフィニル基に結合した基を意味する。例えば、エチレニルスルフィニル、*n*-プロペニルスルフィニル等が挙げられる。

【0066】

「アルキニルスルフィニル」とは、上記「アルキニル」がスルフィニル基に結合した基を意味する。例えば、エチニルスルフィニル、*n*-プロピニルスルフィニル等が挙げられる。

【0067】

「アルキルカルバモイル」とは、上記「アルキル」がカルバモイル基の窒素原子と結合している水素原子1個または2個と置き換わった基を意味する。例えば、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等が挙げられる。

【0068】

「アルキルスルファモイル」とは、上記「アルキル」がスルファモイル基の窒素原子と結合している水素原子1個または2個と置き換わった基を意味する。例えば、メチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル等が挙げられる。

【0069】

「トリアルキルシリル」とは、上記「アルキル」3個がケイ素原子に結合している基を意味する。3個のアルキル基は同一でも異なってもよい。例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル等が挙げられる。

【0070】

「芳香族炭素環アルキル」、「非芳香族炭素環アルキル」、「芳香族複素環アルキル」、および「非芳香族複素環アルキル」、

「芳香族炭素環アルキルオキシ」、「非芳香族炭素環アルキルオキシ」、「芳香族複素環アルキルオキシ」、および「非芳香族複素環アルキルオキシ」、

「芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル」、「非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル」、「芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」、および「非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」、

「芳香族炭素環アルキルオキシアルキル」、「非芳香族炭素環アルキルオキシアルキル」、「芳香族複素環アルキルオキシアルキル」、および「非芳香族複素環アルキルオキシアルキル」、ならびに

「芳香族炭素環アルキルアミノ」、「非芳香族炭素環アルキルアミノ」、「芳香族複素環

10

20

30

40

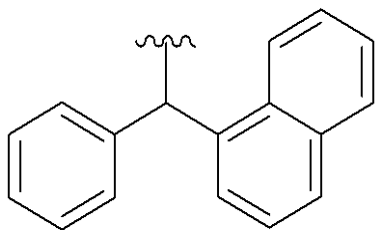
50

アルキルアミノ」、および「非芳香族複素環アルキルアミノ」のアルキル部分も、上記「アルキル」と同様である。

【0071】

「芳香族炭素環アルキル」とは、1以上の上記「芳香族炭素環式基」で置換されているアルキルを意味する。例えば、ベンジル、フェネチル、フェニル-n-プロピル、ベンズヒドリル、トリチル、ナフチルメチル、以下に示される基

【化92】



10

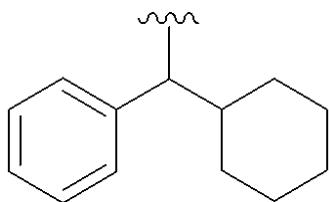
等が挙げられる。

「芳香族炭素環アルキル」の好ましい態様としては、ベンジル、フェネチル、ベンズヒドリルが挙げられる。

【0072】

「非芳香族炭素環アルキル」とは、1以上の上記「非芳香族炭素環式基」で置換されているアルキルを意味する。また、「非芳香族炭素環アルキル」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」で置換されている「非芳香族炭素環アルキル」も包含する。例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、以下に示される基

【化93】



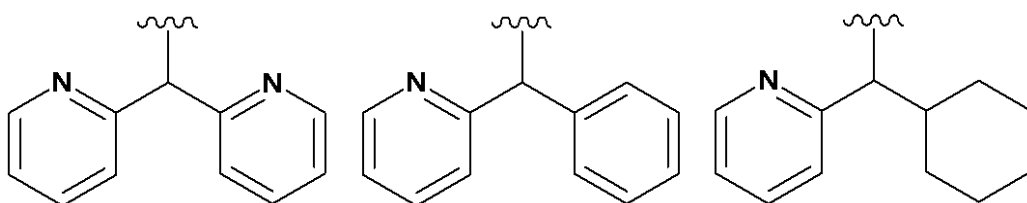
30

等が挙げられる。

【0073】

「芳香族複素環アルキル」とは、1以上の上記「芳香族複素環式基」で置換されているアルキルを意味する。また、「芳香族複素環アルキル」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」および／または「非芳香族炭素環式基」で置換されている「芳香族複素環アルキル」も包含する。例えば、ピリジルメチル、フラニルメチル、イミダゾリルメチル、インドリルメチル、ベンゾチオフェニルメチル、オキサゾリルメチル、イソキサゾリルメチル、チアゾリルメチル、イソチアゾリルメチル、ピラゾリルメチル、イソピラゾリルメチル、ピロリジニルメチル、ベンズオキサゾリルメチル、以下に示される基

【化94】



40

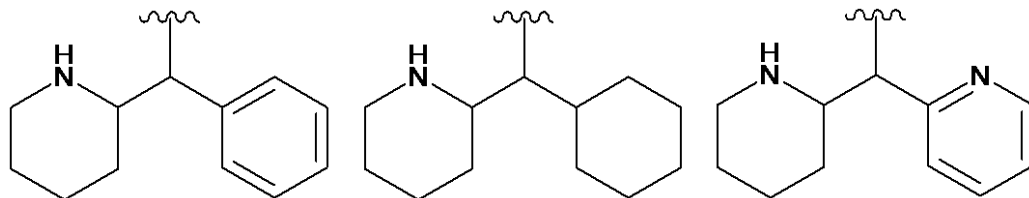
等が挙げられる。

50

【0074】

「非芳香族複素環アルキル」とは、1以上の上記「非芳香族複素環式基」で置換されているアルキルを意味する。また、「非芳香族複素環アルキル」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」、「非芳香族炭素環式基」および／または「芳香族複素環式基」で置換されている「非芳香族複素環アルキル」も包含する。例えば、テトラヒドロピラニルメチル、モルホリニルエチル、ピペリジニルメチル、ピペラジニルメチル、以下に示される基

【化95】



10

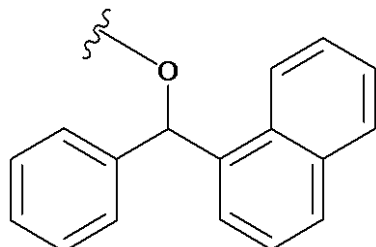
等が挙げられる。

【0075】

「芳香族炭素環アルキルオキシ」とは、1以上の上記「芳香族炭素環式基」で置換されているアルキルオキシを意味する。例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、フェニル-*n*-プロピルオキシ、ベンズヒドリルオキシ、トリチルオキシ、ナフチルメチルオキシ、以下に示される基

20

【化96】



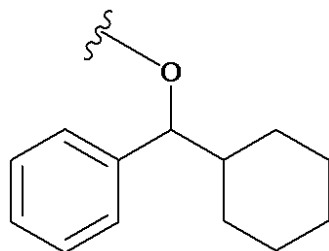
30

等が挙げられる。

【0076】

「非芳香族炭素環アルキルオキシ」とは、1以上の上記「非芳香族炭素環式基」で置換されているアルキルオキシを意味する。また、「非芳香族炭素環アルキルオキシ」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」で置換されている「非芳香族炭素環アルキルオキシ」も包含する。例えば、シクロプロピルメチルオキシ、シクロブチルメチルオキシ、シクロペンチルメチルオキシ、シクロヘキシルメチルオキシ、以下に示される基

【化97】



40

等が挙げられる。

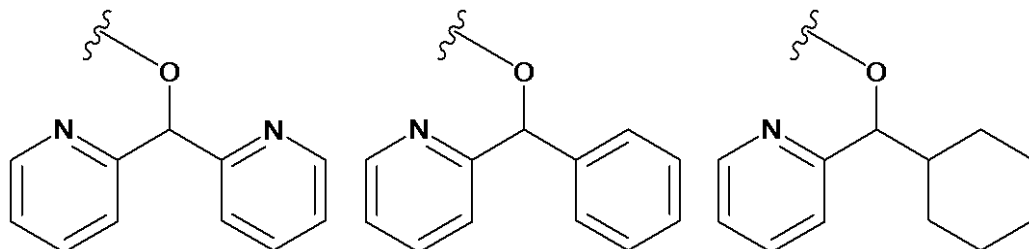
【0077】

「芳香族複素環アルキルオキシ」とは、1以上の上記「芳香族複素環式基」で置換されているアルキルオキシを意味する。また、「芳香族複素環アルキルオキシ」は、アルキル

50

部分が上記「芳香族炭素環式基」および／または「非芳香族炭素環式基」で置換されている「芳香族複素環アルキルオキシ」も包含する。例えば、ピリジルメチルオキシ、フラニルメチルオキシ、イミダゾリルメチルオキシ、インドリルメチルオキシ、ベンゾチオフェニルメチルオキシ、オキサゾリルメチルオキシ、イソキサゾリルメチルオキシ、チアゾリルメチルオキシ、イソチアゾリルメチルオキシ、ピラゾリルメチルオキシ、イソピラゾリルメチルオキシ、ピロリジニルメチルオキシ、ベンゾオキサゾリルメチルオキシ、以下に示される基

【化 98】



10

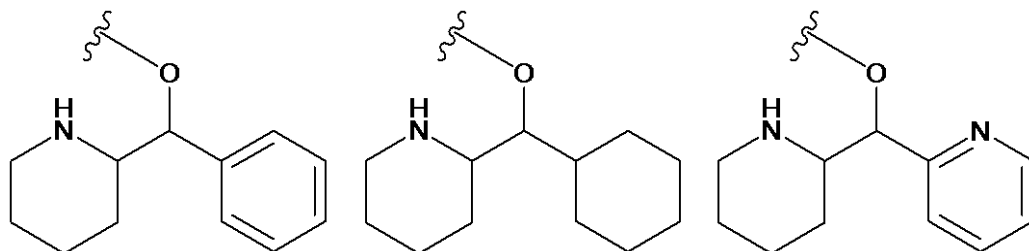
等が挙げられる。

【0078】

「非芳香族複素環アルキルオキシ」とは、1 以上の上記「非芳香族複素環式基」で置換されているアルキルオキシを意味する。また、「非芳香族複素環アルキルオキシ」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」、「非芳香族炭素環式基」および／または「芳香族複素環式基」で置換されている「非芳香族複素環アルキルオキシ」も包含する。例えば、テトラヒドロピラニルメチルオキシ、モルホリニルエチルオキシ、ピペリジニルメチルオキシ、ピペラジニルメチルオキシ、以下に示される基

20

【化 99】



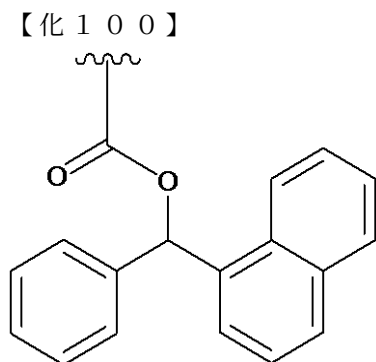
30

等が挙げられる。

【0079】

「芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル」とは、1 以上の上記「芳香族炭素環式基」で置換されているアルキルオキシカルボニルを意味する。例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、フェニル-n-プロピルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、トリチルオキシカルボニル、ナフチルメチルオキシカルボニル、以下に示される基

40



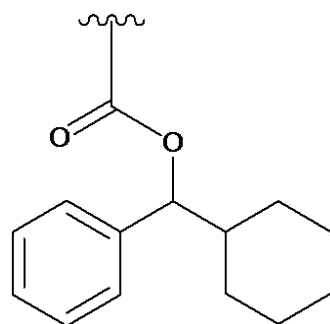
50

等が挙げられる。

【0080】

「非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル」とは、1以上の上記「非芳香族炭素環式基」で置換されているアルキルオキシカルボニルを意味する。また、「非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」で置換されている「非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル」も包含する。例えば、シクロプロピルメチルオキシカルボニル、シクロブチルメチルオキシカルボニル、シクロペンチルメチルオキシカルボニル、シクロヘキシルメチルオキシカルボニル、以下に示される基

【化101】

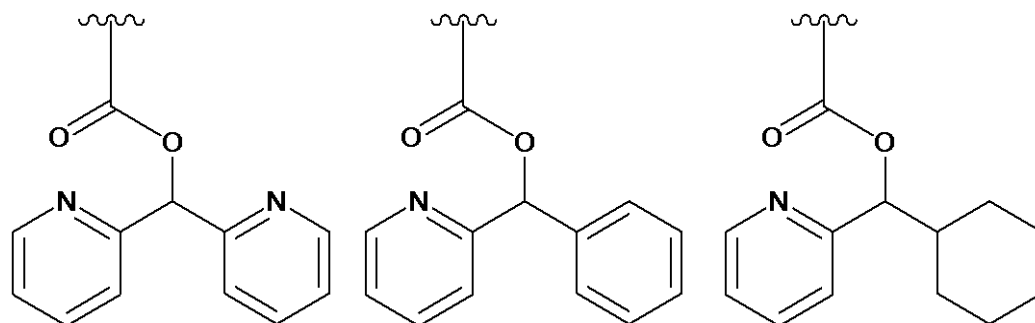


等が挙げられる。

【0081】

「芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」とは、1以上の上記「芳香族複素環式基」で置換されているアルキルオキシカルボニルを意味する。また、「芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」および／または「非芳香族炭素環式基」で置換されている「芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」も包含する。例えば、ピリジルメチルオキシカルボニル、フラニルメチルオキシカルボニル、イミダゾリルメチルオキシカルボニル、インドリルメチルオキシカルボニル、ベンゾチオフェニルメチルオキシカルボニル、オキサゾリルメチルオキシカルボニル、イソキサゾリルメチルオキシカルボニル、チアゾリルメチルオキシカルボニル、イソチアゾリルメチルオキシカルボニル、ピラゾリルメチルオキシカルボニル、イソピラゾリルメチルオキシカルボニル、ピロリジニルメチルオキシカルボニル、ベンゾオキサゾリルメチルオキシカルボニル、以下に示される基

【化102】



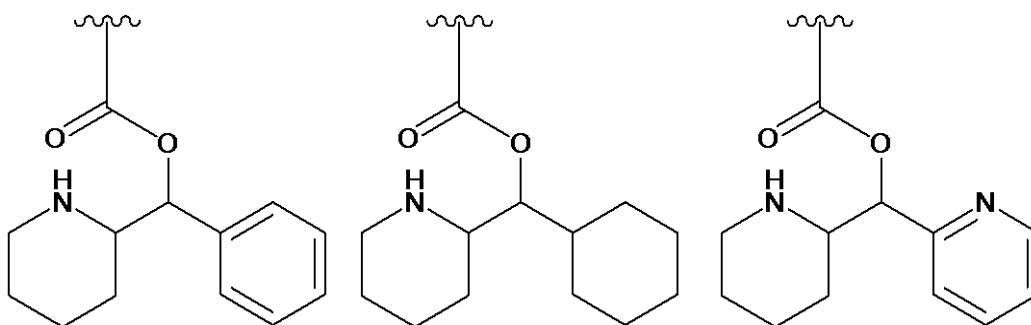
等が挙げられる。

【0082】

「非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」とは、1以上の上記「非芳香族複素環式基」で置換されているアルキルオキシカルボニルを意味する。また、「非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」、「非芳香族炭

素環式基」および／または「芳香族複素環式基」で置換されている「非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」も包含する。例えば、テトラヒドロピラニルメチルオキシカルボニル、モルホリニルエチルオキシカルボニル、ピペリジニルメチルオキシカルボニル、ピペラジニルメチルオキシカルボニル、以下に示される基

【化103】



10

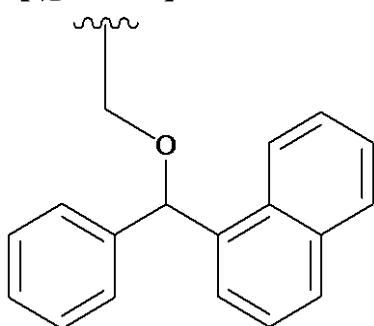
等が挙げられる。

【0083】

「芳香族炭素環アルキルオキシアルキル」とは、1以上の上記「芳香族炭素環式基」で置換されているアルキルオキシアルキルを意味する。例えば、ベンジルオキシメチル、フェネチルオキシメチル、フェニルプロピルオキシメチル、ベンズヒドリルオキシメチル、トリチルオキシメチル、ナフチルメチルオキシメチル、以下に示される基

20

【化104】



30

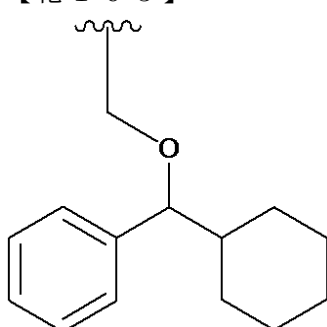
等が挙げられる。

【0084】

「非芳香族炭素環アルキルオキシアルキル」とは、1以上の上記「非芳香族炭素環式基」で置換されているアルキルオキシアルキルを意味する。また、「非芳香族炭素環アルキルオキシアルキル」は、非芳香族炭素環が結合しているアルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」で置換されている「非芳香族炭素環アルキルオキシアルキル」も包含する。例えば、シクロプロピルメチルオキシメチル、シクロブチルメチルオキシメチル、シクロペンチルメチルオキシメチル、シクロヘキシルメチルオキシメチル、以下に示される基

40

【化105】



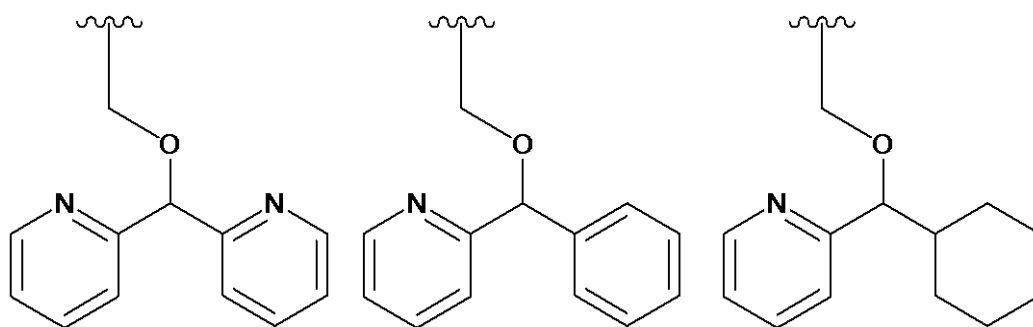
50

等が挙げられる。

【0085】

「芳香族複素環アルキルオキシアルキル」とは、1以上の上記「芳香族複素環式基」で置換されているアルキルオキシアルキルを意味する。また、「芳香族複素環アルキルオキシアルキル」は、芳香族複素環が結合しているアルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」および／または「非芳香族炭素環式基」で置換されている「芳香族複素環アルキルオキシアルキル」も包含する。例えば、ピリジルメチルオキシメチル、フラニルメチルオキシメチル、イミダゾリルメチルオキシメチル、インドリルメチルオキシメチル、ベンゾチオフェニルメチルオキシメチル、オキサゾリルメチルオキシメチル、イソキサゾリルメチルオキシメチル、チアゾリルメチルオキシメチル、イソチアゾリルメチルオキシメチル、ピラゾリルメチルオキシメチル、イソピラゾリルメチルオキシメチル、ピロリジニルメチルオキシメチル、ベンゾオキサゾリルメチルオキシメチル、以下に示される基

【化106】

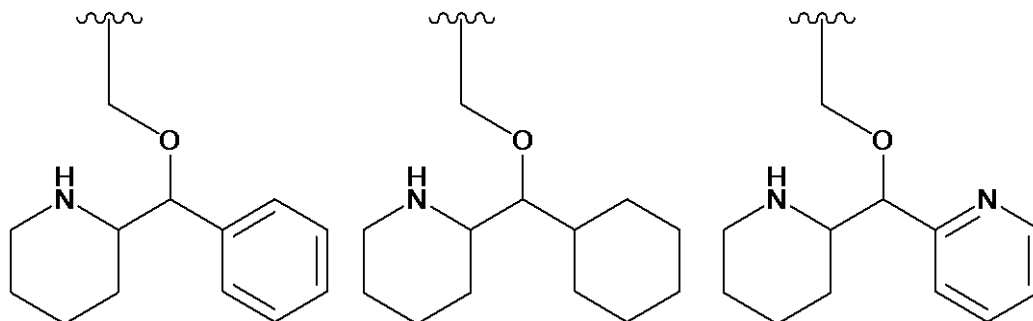


等が挙げられる。

【0086】

「非芳香族複素環アルキルオキシアルキル」とは、1以上の上記「非芳香族複素環式基」で置換されているアルキルオキシアルキルを意味する。また、「非芳香族複素環アルキルオキシアルキル」は、非芳香族複素環が結合しているアルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」、「非芳香族炭素環式基」および／または「芳香族複素環式基」で置換されている「非芳香族複素環アルキルオキシアルキル」も包含する。例えば、テトラヒドロピラニルメチルオキシメチル、モルホリニルエチルオキシメチル、ピペリジニルメチルオキシメチル、以下に示される基

【化107】



等が挙げられる。

【0087】

「芳香族炭素環アルキルアミノ」とは、上記「芳香族炭素環アルキル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子1個または2個と置き換わった基を意味する。例えば、ベンジルアミノ、フェネチルアミノ、フェニルプロピルアミノ、ベンズヒドリルアミノ、トリチルアミノ、ナフチルメチルアミノ、ジベンジルアミノ等が挙げられる。

【0088】

「非芳香族炭素環アルキルアミノ」とは、上記「非芳香族炭素環アルキル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子1個または2個と置き換わった基を意味する。例えば、シクロプロピルメチルアミノ、シクロブチルメチルアミノ、シクロペンチルメチルアミノ、シクロヘキシルメチルアミノ等が挙げられる。

【0089】

「芳香族複素環アルキルアミノ」とは、上記「芳香族複素環アルキル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子1個または2個と置き換わった基を意味する。例えば、ピリジルメチルアミノ、フラニルメチルアミノ、イミダゾリルメチルアミノ、インドリルメチルアミノ、ベンゾチオフェニルメチルアミノ、オキサゾリルメチルアミノ、イソキサゾリルメチルアミノ、チアゾリルメチルアミノ、イソチアゾリルメチルアミノ、ピラゾリルメチルアミノ、イソピラゾリルメチルアミノ、ピロリルメチルアミノ、ベンズオキサゾリルメチルアミノ等が挙げられる。

10

【0090】

「非芳香族複素環アルキルアミノ」とは、上記「非芳香族複素環アルキル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子1個または2個と置き換わった基を意味する。例えば、テトラヒドロピラニルメチルアミノ、モルホリニルエチルアミノ、ピペリジニルメチルアミノ、ピペラジニルメチルアミノ等が挙げられる。

【0091】

「芳香族炭素環オキシ」、「芳香族炭素環カルボニル」、「芳香族炭素環オキシカルボニル」、「芳香族炭素環カルボニルオキシ」、「芳香族炭素環スルファニル」、および「芳香族炭素環スルホニル」の「芳香族炭素環」部分も、上記「芳香族炭素環式基」と同様である。

20

「芳香族炭素環オキシ」とは、「芳香族炭素環」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等が挙げられる。

「芳香族炭素環カルボニル」とは、「芳香族炭素環」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、フェニルカルボニル、ナフチルカルボニル等が挙げられる。

「芳香族炭素環オキシカルボニル」とは、「芳香族炭素環オキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル等が挙げられる。

30

「芳香族炭素環カルボニルオキシ」とは、「芳香族炭素環カルボニル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、フェニルカルボニルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ等が挙げられる。

「芳香族炭素環スルファニル」とは、「芳香族炭素環」がスルファニル基の硫黄原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、フェニルスルファニル、ナフチルスルファニル等が挙げられる。

「芳香族炭素環スルホニル」とは、「芳香族炭素環」がスルホニル基に結合した基を意味する。例えば、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等が挙げられる。

【0092】

「非芳香族炭素環オキシ」、「非芳香族炭素環カルボニル」、「非芳香族炭素環オキシカルボニル」、「非芳香族炭素環カルボニルオキシ」、「非芳香族炭素環スルファニル」、および「非芳香族炭素環スルホニル」の「非芳香族炭素環」部分も、上記「非芳香族炭素環式基」と同様である。

40

「非芳香族炭素環オキシ」とは、「非芳香族炭素環」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、シクロプロピルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘキセニルオキシ等が挙げられる。

「非芳香族炭素環カルボニル」とは、「非芳香族炭素環」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキセニルカルボニル等が挙げられる。

「非芳香族炭素環オキシカルボニル」とは、「非芳香族炭素環オキシ」がカルボニル基

50

に結合した基を意味する。例えば、シクロプロピルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、シクロヘキセニルオキシカルボニル等が挙げられる。

「非芳香族炭素環カルボニルオキシ」とは、「非芳香族炭素環カルボニル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、シクロプロピルカルボニルオキシ、シクロヘキシルカルボニルオキシ、シクロヘキセニルカルボニルオキシ等が挙げられる。

「非芳香族炭素環スルファニル」とは、「非芳香族炭素環」がスルファニル基の硫黄原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、シクロプロピルスルファニル、シクロヘキシルスルファニル、シクロヘキセニルスルファニル等が挙げられる。

「非芳香族炭素環スルホニル」とは、「非芳香族炭素環」がスルホニル基に結合した基を意味する。例えば、シクロプロピルスルホニル、シクロヘキシルスルホニル、シクロヘキセニルスルホニル等が挙げられる。

10

【0093】

「芳香族複素環オキシ」、「芳香族複素環カルボニル」、「芳香族複素環オキシカルボニル」、「芳香族複素環カルボニルオキシ」、「芳香族複素環スルファニル」、および「芳香族複素環スルホニル」の「芳香族複素環」部分も、上記「芳香族複素環式基」と同様である。

「芳香族複素環オキシ」とは、「芳香族複素環」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、ピリジルオキシ、オキサゾリルオキシ等が挙げられる。

「芳香族複素環カルボニル」とは、「芳香族複素環」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、ピリジルカルボニル、オキサゾリルカルボニル等が挙げられる。

20

「芳香族複素環オキシカルボニル」とは、「芳香族複素環オキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、ピリジルオキシカルボニル、オキサゾリルオキシカルボニル等が挙げられる。

「芳香族複素環カルボニルオキシ」とは、「芳香族複素環カルボニル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、ピリジルカルボニルオキシ、オキサゾリルカルボニルオキシ等が挙げられる。

「芳香族複素環スルファニル」とは、「芳香族複素環」がスルファニル基の硫黄原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、ピリジルスルファニル、オキサゾリルスルファニル等が挙げられる。

「芳香族複素環スルホニル」とは、「芳香族複素環」がスルホニル基に結合した基を意味する。例えば、ピリジルスルホニル、オキサゾリルスルホニル等が挙げられる。

30

【0094】

「非芳香族複素環オキシ」、「非芳香族複素環カルボニル」、「非芳香族複素環オキシカルボニル」、「非芳香族複素環カルボニルオキシ」、「非芳香族複素環スルファニル」、および「非芳香族複素環スルホニル」の「非芳香族複素環」部分も、上記「非芳香族複素環式基」と同様である。

「非芳香族複素環オキシ」とは、「非芳香族複素環」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、ピペリジニルオキシ、テトラヒドロフリルオキシ等が挙げられる。

「非芳香族複素環カルボニル」とは、「非芳香族複素環」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、ピペリジニルカルボニル、テトラヒドロフリルカルボニル等が挙げられる。

40

「非芳香族複素環オキシカルボニル」とは、「非芳香族複素環オキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、ピペリジニルオキシカルボニル、テトラヒドロフリルオキシカルボニル等が挙げられる。

「非芳香族複素環カルボニルオキシ」とは、「非芳香族複素環カルボニル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、ピペリジニルカルボニルオキシ、テトラヒドロフリルカルボニルオキシ等が挙げられる。

「非芳香族複素環スルファニル」とは、「非芳香族複素環」がスルファニル基の硫黄原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、ピペリジニルスルファニル、テトラヒドロフリルスルファニル等が挙げられる。

50

「非芳香族複素環スルホニル」とは、「非芳香族複素環」がスルホニル基に結合した基を意味する。例えば、ピペリジニルスルホニル、テトラヒドロフリルスルホニル等が挙げられる。

【0095】

「アシル」とは、「ホルミル」、「アルキルカルボニル」、「アルケニルカルボニル」、「アルキニルカルボニル」、「芳香族複素環カルボニル」、「非芳香族複素環カルボニル」、「芳香族炭素環カルボニル」および「非芳香族炭素環カルボニル」を包含する。

【0096】

「置換若しくは非置換のアルキル」、「置換若しくは非置換のアルケニル」、「置換若しくは非置換のアルキニル」、「置換若しくは非置換のアルキルオキシ」、「置換若しくは非置換のアルケニルオキシ」、「置換若しくは非置換のアルキニルオキシ」、「置換若しくは非置換のアルキルカルボニル」、「置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル」、「置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル」、「置換若しくは非置換のアルキルアミノ」、「置換若しくは非置換のアルケニルアミノ」、「置換若しくは非置換のアルキニルアミノ」、「置換若しくは非置換のアルキルスルホニル」、「置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル」、「置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル」、「置換若しくは非置換のアルキルカルボニルアミノ」、「置換若しくは非置換のアルケニルカルボニルアミノ」、「置換若しくは非置換のアルキニルカルボニルアミノ」、「置換若しくは非置換のアルキルスルホニルアミノ」、「置換若しくは非置換のアルケニルスルホニルアミノ」、「置換若しくは非置換のアルキニルスルホニルアミノ」、「置換若しくは非置換のアルキルイミノ」、「置換若しくは非置換のアルケニルイミノ」、「置換若しくは非置換のアルキニルイミノ」、「置換若しくは非置換のアルキルカルボニルイミノ」、「置換若しくは非置換のアルケニルカルボニルイミノ」、「置換若しくは非置換のアルキニルカルボニルイミノ」、「置換若しくは非置換のアルキルオキシイミノ」、「置換若しくは非置換のアルケニルオキシイミノ」、「置換若しくは非置換のアルキニルオキシイミノ」、「置換若しくは非置換のアルキルカルボニルオキシ」、「置換若しくは非置換のアルケニルカルボニルオキシ」、「置換若しくは非置換のアルキニルカルボニルオキシ」、「置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル」、「置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル」、「置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル」、「置換若しくは非置換のアルキルスルファニル」、「置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル」、「置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル」、「置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル」、「置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル」、「置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル」、「置換若しくは非置換のカルバモイル」、「置換若しくは非置換のアルキルカルバモイル」、「置換若しくは非置換のアルケニルカルバモイル」、「置換若しくは非置換のアルキニルカルバモイル」、「置換若しくは非置換のスルファモイル」、「置換若しくは非置換のアルキルスルファモイル」、「置換若しくは非置換のアルケニルスルファモイル」および「置換若しくは非置換のアルキニルスルファモイル」の置換基としては、次の置換基が挙げられる。任意の位置の炭素原子が次の置換基から選択される1以上の基と結合していてもよい。

置換基：ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、イミノ、ヒドロキシアミノ、ヒドロキシイミノ、ホルミル、ホルミルオキシ、カルバモイル、スルファモイル、スルファニル、スルフィノ、スルホ、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、シアノ、ニトロ、ニトロソ、アジド、ヒドラジノ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、トリアルキルシリル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルキルオキシ、アルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルキニルカルボニル、アルキルアミノ、アルケニルアミノ、アルキニルアミノ、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、アルキニルスルホニル、アルキルカルボニルアミノ、アルケニルカルボニルアミノ、アルキニルカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルケニルスルホニルアミノ、アルキニルスルホニルアミノ、アルキルイミノ、アルケニルイミノ、アルキニルイミノ、アルキルカルボニルイミノ、アルケニルカルボニルイミノ、アルキニ

ルカルボニルイミノ、アルキルオキシイミノ、アルケニルオキシイミノ、アルキニルオキシイミノ、アルキルカルボニルオキシ、アルケニルカルボニルオキシ、アルキニルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アルキルスルファニル、アルケニルスルファニル、アルキニルスルファニル、アルキルスルフィニル、アルケニルスルフィニル、アルキニルスルフィニル、アルキルカルバモイル、アルケニルカルバモイル、アルキニルカルバモイル、アルキルスルファモイル、アルケニルスルファモイル、アルキニルスルファモイル、芳香族炭素環式基、非芳香族炭素環式基、芳香族複素環式基、非芳香族複素環式基、芳香族炭素環オキシ、非芳香族炭素環オキシ、芳香族複素環オキシ、非芳香族複素環オキシ、芳香族炭素環カルボニル、非芳香族炭素環カルボニル、芳香族複素環カルボニル、非芳香族複素環カルボニル、芳香族炭素環オキシカルボニル、非芳香族炭素環オキシカルボニル、芳香族複素環オキシカルボニル、非芳香族複素環オキシカルボニル、芳香族炭素環アルキルオキシ、非芳香族炭素環アルキルオキシ、芳香族複素環アルキルオキシ、非芳香族複素環アルキルオキシ、芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、芳香族炭素環アルキルアミノ、非芳香族炭素環アルキルアミノ、芳香族複素環アルキルアミノ、非芳香族複素環アルキルアミノ、芳香族炭素環スルファニル、非芳香族炭素環スルファニル、芳香族複素環スルファニル、非芳香族複素環スルファニル、非芳香族炭素環スルホニル、芳香族炭素環スルホニル、芳香族複素環スルホニル、および非芳香族複素環スルホニル。

10

20

【0097】

「置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基」、「置換若しくは非置換の芳香族複素環式基」、「置換若しくは非置換の9-10員二環式芳香族複素環式基」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基」および「置換若しくは非置換の9-10員二環式非芳香族複素環式基」、

「置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ」、「置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ」、および「置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ」、

「置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル」、「置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル」、および「置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル」、

30

「置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル」、「置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル」、および「置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル」、

「置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル」、「置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル」、および「置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル」、ならびに

「置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル」、「置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル」、および「置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル」の「芳香族炭素環」、「非芳香族炭素環」、「芳香族複素環」、および「非芳香族複素環」の環上の置換基としては、次の置換基が挙げられる。環上の任意の位置の原子が次の置換基から選択される1以上の基と結合していてもよい。

40

置換基：ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、イミノ、ヒドロキシアミノ、ヒドロキシイミノ、ホルミル、ホルミルオキシ、カルバモイル、スルファモイル、スルファニル、スルフィノ、スルホ、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、シアノ、ニトロ、ニトロソ、アジド、ヒドラジノ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、トリアルキルシリル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルキルオキシ、アルキルオキシアルキル、アルキルオキシアルキルオキシ、アルキルカルボニル、アルケニルカルボ

50

ニル、アルキニルカルボニル、アルキルアミノ、アルケニルアミノ、アルキニルアミノ、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、アルキニルスルホニル、アルキルカルボニルアミノ、アルケニルカルボニルアミノ、アルキニルカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アルケニルスルホニルアミノ、アルキニルスルホニルアミノ、アルキルイミノ、アルケニルイミノ、アルキニルイミノ、アルキルカルボニルイミノ、アルケニルカルボニルイミノ、アルキニルカルボニルイミノ、アルキルオキシイミノ、アルケニルオキシイミノ、アルキニルオキシイミノ、アルキルカルボニルオキシ、アルケニルカルボニルオキシ、アルキニルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アルキルスルファニル、アルケニルスルファニル、アルキニルスルファニル、アルキルスルフィニル、アルケニルスルフィニル、アルキニルスルフィニル、アルキルカルバモイル、アルケニルカルバモイル、アルキニルカルバモイル、アルキルスルファモイル、アルケニルスルファモイル、アルキニルスルファモイル、芳香族炭素環式基、非芳香族炭素環式基、芳香族複素環式基、非芳香族複素環式基、芳香族炭素環オキシ、非芳香族炭素環オキシ、芳香族複素環オキシ、非芳香族複素環オキシ、芳香族炭素環カルボニル、非芳香族炭素環カルボニル、芳香族複素環カルボニル、非芳香族複素環カルボニル、芳香族炭素環オキシカルボニル、非芳香族炭素環オキシカルボニル、芳香族複素環オキシカルボニル、非芳香族複素環オキシカルボニル、芳香族炭素環アルキル、非芳香族炭素環アルキル、芳香族複素環アルキル、非芳香族複素環アルキル、芳香族炭素環アルキルオキシ、非芳香族炭素環アルキルオキシ、芳香族複素環アルキルオキシ、非芳香族複素環アルキルオキシ、芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、芳香族炭素環アルキルオキシアルキル、非芳香族炭素環アルキルオキシアルキル、芳香族複素環アルキルオキシアルキル、非芳香族複素環アルキルオキシアルキル、芳香族炭素環アルキルアミノ、非芳香族炭素環アルキルアミノ、芳香族複素環アルキルアミノ、非芳香族複素環アルキルアミノ、芳香族炭素環スルファニル、非芳香族炭素環スルファニル、芳香族複素環スルファニル、非芳香族複素環スルファニル、非芳香族炭素環スルホニル、芳香族炭素環スルホニル、芳香族複素環スルホニル、および非芳香族複素環スルホニル。

10

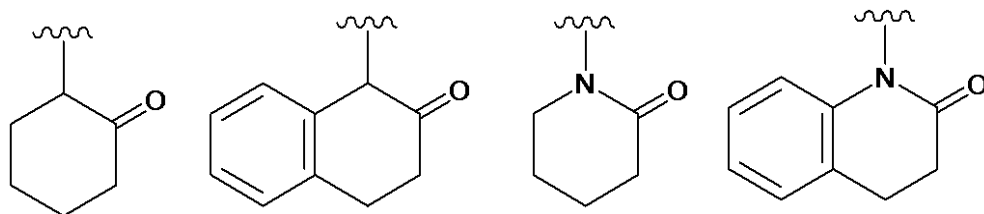
20

【0098】

また、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基」および「置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基」は「オキソ」で置換されていてもよい。この場合、以下のように炭素原子上の2個の水素原子が置換されている基を意味する。

30

【化108】



【0099】

40

上記、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル」、および「置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル」の非芳香族炭素環、および非芳香族複素環部分も上記と同様に「オキソ」で置換されていてもよい。

【0100】

R¹における「置換若しくは非置換のアルキル」の置換基としては、例えば、

50

非置換アルキルオキシまたは置換アルキルオキシ（置換基：ハロゲン）が挙げられる。

例えば、メトキシエチルが挙げられる。

【0101】

Bにおける「置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基」の置換基としては、例えば、ハロゲンが挙げられる。

Bにおける「置換若しくは非置換の芳香族複素環式基」の置換基としては、例えば、ハロゲンが挙げられる。

【0102】

R¹⁴における「置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基」の置換基としては、例えば、

ヒドロキシ；

カルボキシ；

ハロゲン；

アルキル；

アルキルオキシ；

シアノ；

非置換カルバモイルまたは置換カルバモイル（置換基：非芳香族複素環式基、アルキル、ベンジル）；

が挙げられる。

【0103】

R¹⁴における「置換若しくは非置換の芳香族複素環式基」の置換基としては、例えば、

カルボキシ；

ハロゲン；

シアノ；

ヒドロキシ；

非置換アルキルまたは置換アルキル（置換基：ヒドロキシ、ハロゲン）；

非置換カルバモイルまたは置換カルバモイル（置換基：ハロアルキル、アルキル、非芳香族複素環式基、非芳香族炭素環式基、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、アルキルオキシ、シアノ、アルキルスルホニル、アルキルオキシカルボニル、アルキルカルバモイル、カルバモイル）；

非置換アルキルオキシまたは置換アルキルオキシ（置換基：フェニル、ヒドロキシ、アルキルオキシ、ハロゲン）；

非置換アルキルオキシカルボニルまたは置換アルキルオキシカルボニル（置換基：ハロゲン）；

置換スルフィニルイミノ（置換基：アルキル）；

非置換非芳香族複素環式基または置換非芳香族複素環式基（置換基：ヒドロキシ）；

が挙げられる。

【0104】

R¹⁴における「置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基」の置換基としては、例えば、

ハロゲン；

ヒドロキシ；

アルキルオキシ；

オキソ；

カルボキシ；

シアノ；

非置換カルバモイルまたは置換カルバモイル（置換基：アルキル、ヒドロキシアルキル、アルキルオキシ、ベンジルオキシ、ヒドロキシ、非芳香族複素環式基、非芳香族炭素環式基）；

非置換アルキルまたは置換アルキル（置換基：アルキルオキシ）；
 非置換アルキルオキシカルボニルまたは置換アルキルオキシカルボニル（置換基：ハロゲン）
 非置換スルファモイルまたは置換スルファモイル（置換基：アルキル）；
 が挙げられる。

【0105】

R^{1-4} における「置換若しくは非置換の9-10員二環式芳香族複素環式基」の置換基としては、例えば、
 アルキル；
 アルキルオキシカルボニル；
 ヒドロキシアルキル；
 アルキルオキシ；
 アルキルスルフィニルイミノ；
 ヒドロキシ；
 ハロゲン；
 シアノ；
 カルボキシ；
 が挙げられる。

10

R^{1-4} における「置換若しくは非置換の9-10員二環式芳香族複素環式基」の置換基としては、例えば、
 オキシ；
 アルキル；
 ヒドロキシ；
 ハロゲン；
 シアノ；
 カルボキシ；
 アルキルオキシ；
 が挙げられる。

20

R^{1-4} における「置換若しくは非置換のアルキルオキシ」の置換基としては、例えば、
 ヒドロキシ；
 が挙げられる。

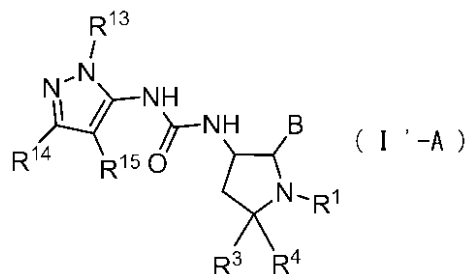
30

【0106】

本発明の具体的実施形態を、以下に例示する。

一般式（I'-A）：

【化109】

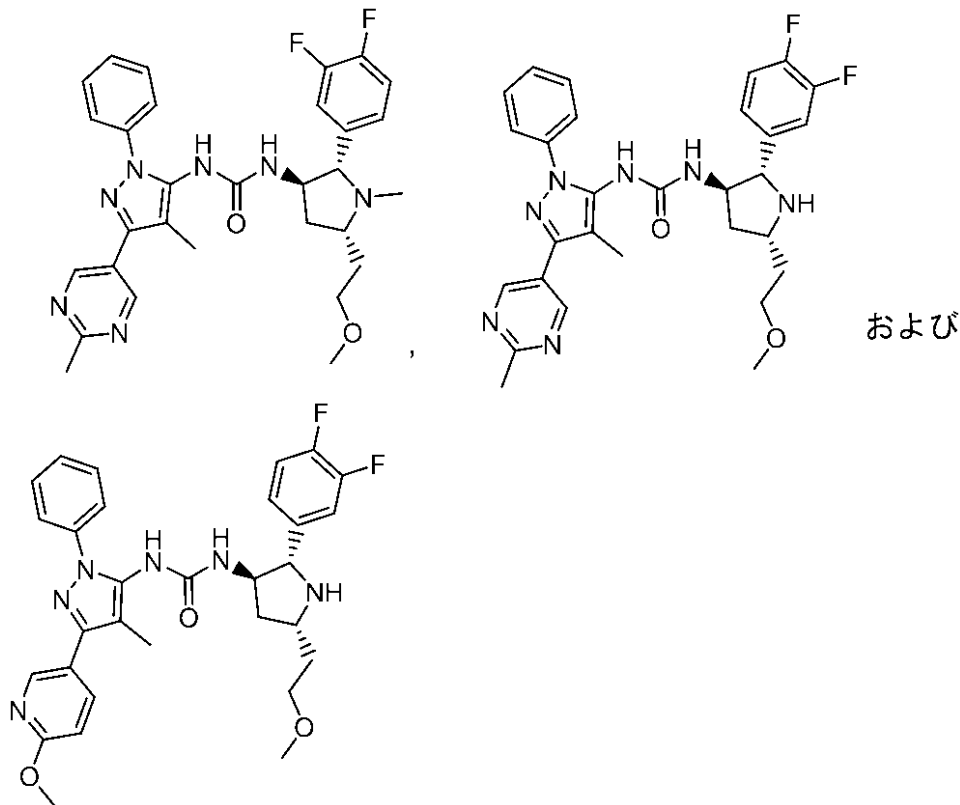


40

で示される化合物またはその製薬上許容される塩。

以下に、各記号の具体例を示す。式（I'-A）で示される化合物としては、これら具体例の全ての組み合わせが例示される。ただし、BがD-4、D-5、D-6またはD-7のいずれかである場合は、 R^{1-4} はE-1、E-2、E-3、E-4およびE-11のいずれかから選択される。また、以下の化合物：

【化 1 1 0】



を除く。

R^1 としては、水素原子または置換若しくは非置換のアルキルが挙げられる。(以下、A-1とする)

R^1 としては、置換若しくは非置換のアルキルが挙げられる。(以下、A-2とする)

R^1 としては、置換若しくは非置換の C1-C3 アルキルが挙げられる。(以下、A-3とする)

R^1 としては、置換若しくは非置換のメチルが挙げられる。(以下、A-4とする)

30

R^1 としては、非置換のメチルが挙げられる。(以下、A-5とする)

R^3 としては、アルキルオキシで置換されたアルキルが挙げられる。(以下、B-1とする)

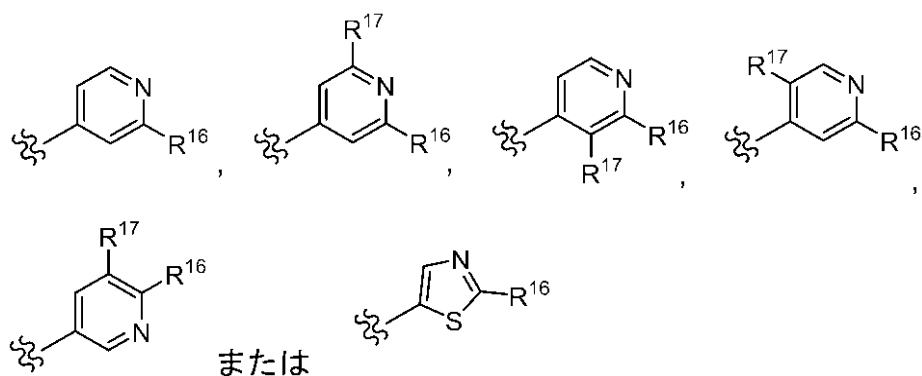
R^3 としては、メチルオキシで置換されたエチルが挙げられる。(以下、B-2とする)

R^4 としては、水素原子または置換若しくは非置換のアルキルが挙げられる。(以下、C-1とする)

R^4 としては、水素原子が挙げられる。(以下、C-2とする)

Bとしては、式：

【化 1 1 1】

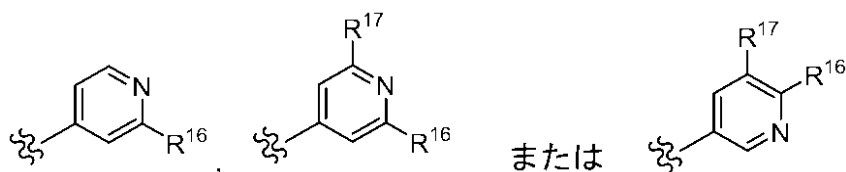


(式中、 R^{16} および R^{17} はそれぞれ独立してハロゲン) で示される基が挙げられる。

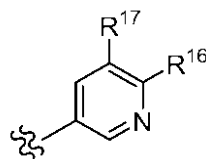
(以下、D-1 とする)

B としては、式：

【化 1 1 2】



または



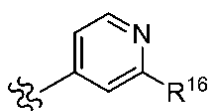
10

(式中、 R^{16} および R^{17} はそれぞれ独立してハロゲン) で示される基が挙げられる。

(以下、D-2 とする)

B としては、式：

【化 1 1 3】



(式中、 R^{16} はハロゲン) で示される基が挙げられる。(以下、D-3 とする)

20

B としては、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基が挙げられる。(以下、D-4 とする)

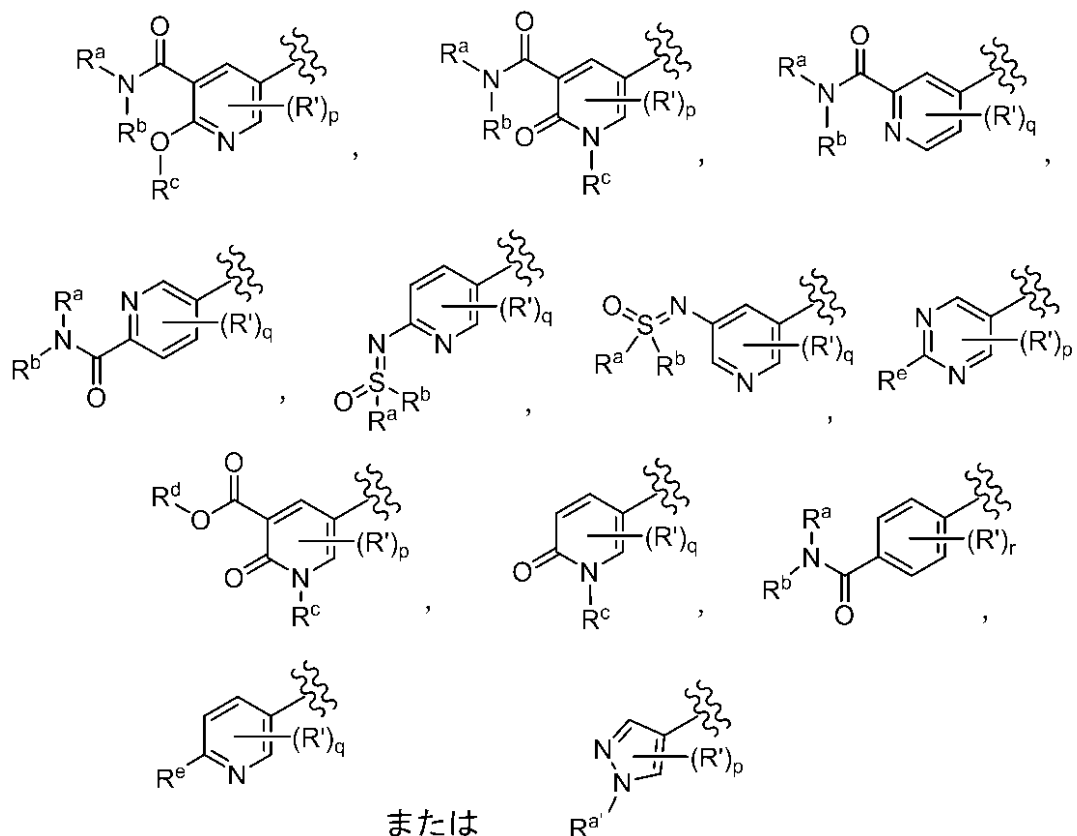
B としては、ハロゲンで置換された芳香族炭素環式基または非置換の芳香族炭素環式基が挙げられる。(以下、D-5 とする)

B としては、ハロゲンで置換された芳香族炭素環式基が挙げられる。(以下、D-6 とする)

B としては、非置換の芳香族炭素環式基が挙げられる。(以下、D-7 とする)

R^{14} としては、置換若しくは非置換の 9-10 員二環式芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の 9-10 員二環式非芳香族複素環式基、または式：

【化 1 1 4】



10

20

で示される基が挙げられる。(以下、E-1とする)

ここで、 R^a 、 $R^{a'}$ 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R' 、 p 、 q および r としては、以下の具体例が例示される。

R^a および R^b としては、それぞれ独立して水素原子、ヒドロキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基が挙げられる。(以下、E-1-1とする)

30

R^a および R^b としては、それぞれ独立して水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基が挙げられる。(以下、E-1-2とする)

R^a および R^b としては、それぞれ独立して水素原子または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基が挙げられる。(以下、E-1-3とする)

R^a および R^b としては、それぞれ独立して水素原子またはアルキルで置換された非芳香族複素環式基が挙げられる。(以下、E-1-4とする)

$R^{a'}$ としては、置換若しくは非置換のアルキル(ただし、非置換メチルを除く)、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基が挙げられる。(以下、E-2とする)

40

R^c としては、置換若しくは非置換のアルキルが挙げられる。(以下、E-3とする)

R^d としては、水素原子または置換若しくは非置換のアルキルが挙げられる。(以下、E-4とする)

R^e としては、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基が挙げられる。(以下、E-5-1とする)

R^e としては、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシまたは置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基が挙げられる。(以下、E-5-2とする)

50

R'としては、それぞれ独立してハロゲンまたは置換若しくは非置換のアルキルが挙げられる。(以下、e-6とする)

pとしては、0または1が挙げられる。(以下、e-7とする)

qとしては、0または1が挙げられる。(以下、e-8とする)

rとしては、0または1が挙げられる。(以下、e-9とする)

R¹⁻⁴としては、置換若しくは非置換の9-10員二環式芳香族複素環式基が挙げられる。(以下、E-2とする)

R¹⁻⁴としては、置換若しくは非置換の9-10員二環式非芳香族複素環式基が挙げられる。(以下、E-3とする)

R¹⁻⁴としては、置換若しくは非置換のテトラヒドロピリジニル；

10

置換若しくは非置換のトリアゾロピリミジニル；

置換若しくは非置換のトリアゾロピリジニル；

置換若しくは非置換のピラゾロピリジニル；

置換若しくは非置換のオキサゾロピリジニル；

置換若しくは非置換のイソオキサゾロピリジニル；

置換若しくは非置換のイミダゾピリジニル；

置換若しくは非置換のジヒドロピリジニル；

置換若しくは非置換のジヒドロピラゾロピリジニル；

置換若しくは非置換のピリドピラジニル；

20

置換若しくは非置換のナフチリジニル；

置換若しくは非置換のピロロピラゾリル；

置換若しくは非置換のフロピリジニル；

置換若しくは非置換のジヒドロベンゾイソチアゾールジオキシドール；

置換若しくは非置換のピリドオキサジニル；

置換若しくは非置換のピロロピリジニル；

置換若しくは非置換のジヒドロピリダジニル；

置換若しくは非置換のジヒドロイミダゾピリジニル；

置換若しくは非置換のジヒドロオキサゾロピリジニル；

置換若しくは非置換のジヒドロナフチリジニル；

30

置換若しくは非置換のテトラヒドロピロロピラゾリル；

置換若しくは非置換のジヒドロフロピリジニル；

置換若しくは非置換のジヒドロイソキサゾロピリジニル；

置換若しくは非置換のジヒドロピリドオキサジニル；または

置換若しくは非置換のジヒドロピロロピリジニルが挙げられる。(以下、E-4とする)

R¹⁻⁴としては、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基が挙げられる。(以下、E-5とする)

R¹⁻⁴としては、置換若しくは非置換のピラゾリルが挙げられる。(以下、E-6とする)

R¹⁻⁴としては、アルキルで置換されたピラゾリルが挙げられる。(以下、E-7とする)

40

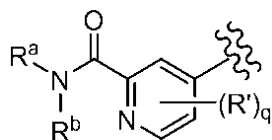
R¹⁻⁴としては、置換若しくは非置換のピリミジルが挙げられる。(以下、E-8とする)

R¹⁻⁴としては、アルキルで置換されたピリミジルが挙げられる。(以下、E-9とする)

R¹⁻⁴としては、アルキルオキシで置換されたピリミジルが挙げられる。(以下、E-10とする)

R¹⁻⁴としては、式：

【化 1 1 5】



で示される基が挙げられる。(以下、E-11とする)

ここで、 R^a 、 R^b 、 R' および q としては、以下の具体例が例示される。

R^a および R^b としては、それぞれ独立して水素原子または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基が挙げられる。(以下、e-10-1とする)

R^a および R^b としては、それぞれ独立して水素原子またはアルキルで置換された非芳香族複素環式基が挙げられる。(以下、e-10-2とする)

R' としては、それぞれ独立してハロゲンまたは置換若しくは非置換のアルキルが挙げられる。(以下、e-11とする)

q としては、0 または 1 が挙げられる。(以下、e-12とする)

R^{13} としては、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基が挙げられる。(以下、F-1とする)

R^{13} としては、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基が挙げられる。(以下、F-2とする)

R^{13} としては、置換若しくは非置換のフェニルが挙げられる。(以下、F-3とする)

R^{15} としては、水素原子または置換若しくは非置換のアルキルが挙げられる。(以下、G-1とする)

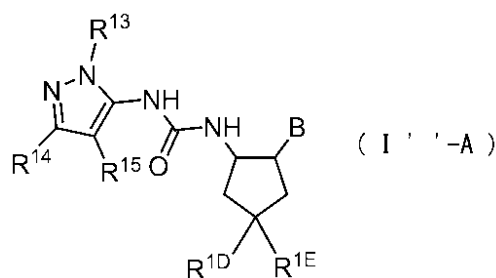
R^{15} としては、置換若しくは非置換のアルキルが挙げられる。(以下、G-2とする)

R^{15} としては、置換若しくは非置換のメチルが挙げられる。(以下、G-3とする)

【0107】

一般式 (I'-A) :

【化 1 1 6】



で示される化合物またはその製薬上許容される塩。

以下に、各記号の具体例を示す。式 (I'-A) で示される化合物としては、これら具体例の全ての組み合わせが例示される。

ただし、 B が DD-4、DD-5、DD-6 または DD-7 のいずれかである場合は、 R^{14} は EE-1、EE-2、EE-3、EE-4 または EE-12 のいずれかから選択される。また、以下の化合物：

10

20

30

40

10



および

を除く。

R^{1D}としては、アルキルオキシで置換されたアルキルが挙げられる。(以下、AA-

1 とする)

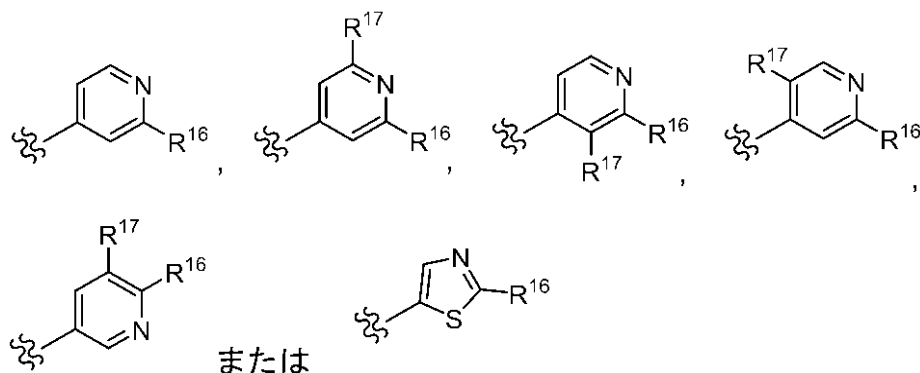
R^{1D} としては、メチルオキシで置換されたエチルが挙げられる。(以下、AA-2とする)

R^{1E} としては、水素原子または置換若しくは非置換のアルキルが挙げられる。(以下、BB-1とする)

R^{1E} としては、水素原子が挙げられる。(以下、BB-2とする)

Bとしては、式：

【化118】

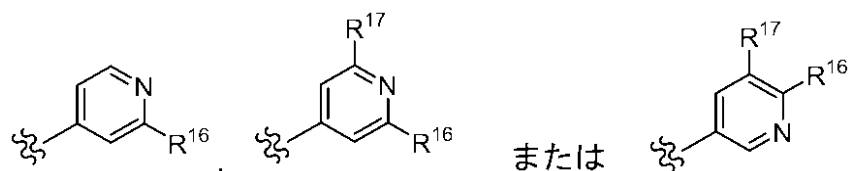


(式中、 R^{16} および R^{17} はそれぞれ独立してハロゲン) で示される基が挙げられる。

(以下、DD-1とする)

Bとしては、式：

【化119】

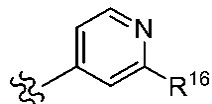


(式中、 R^{16} および R^{17} はそれぞれ独立してハロゲン) で示される基が挙げられる。

(以下、DD-2とする)

Bとしては、式：

【化120】



(式中、 R^{16} はハロゲン) で示される基が挙げられる。(以下、DD-3とする)

Bとしては、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基が挙げられる。(以下、DD-4とする)

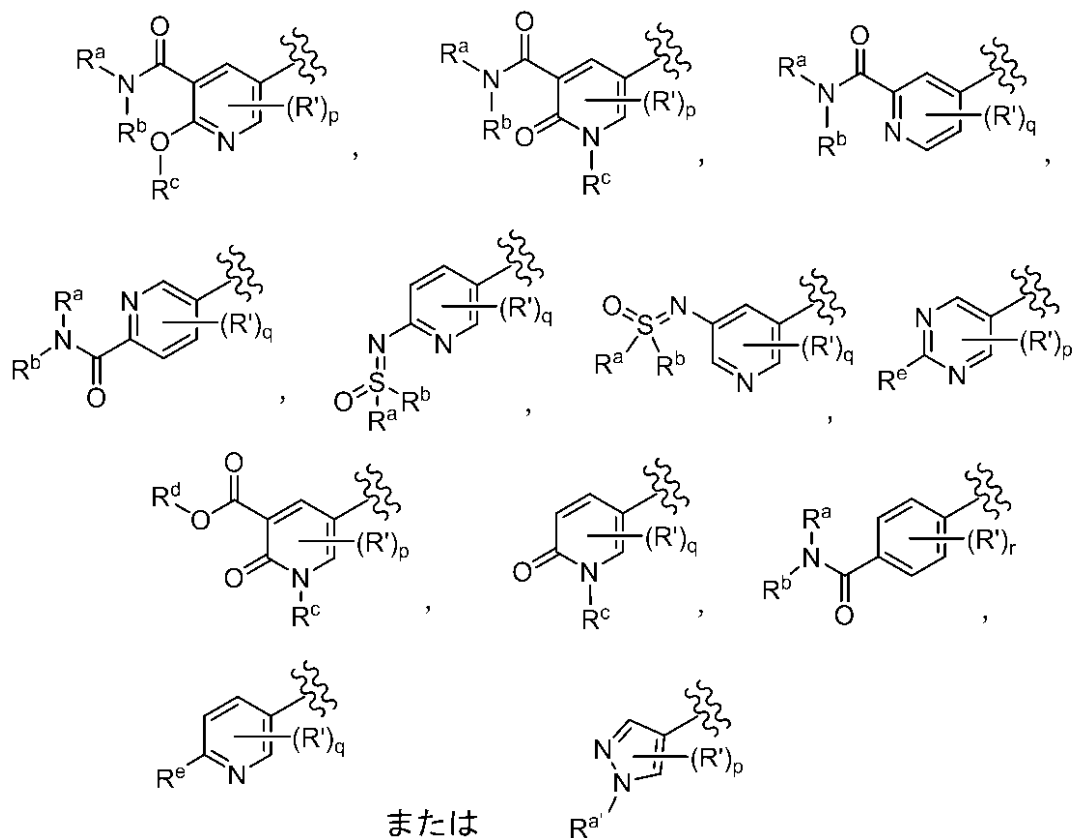
Bとしては、ハロゲンで置換された芳香族炭素環式基または非置換の芳香族炭素環式基が挙げられる。(以下、DD-5とする)

Bとしては、ハロゲンで置換された芳香族炭素環式基が挙げられる。(以下、DD-6とする)

Bとしては、非置換の芳香族炭素環式基が挙げられる。(以下、DD-7とする)

R^{14} としては、置換若しくは非置換の9-10員二環式芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の9-10員二環式非芳香族複素環式基、または式：

【化 1 2 1】



10

20

で示される基が挙げられる。(以下、E E - 1 とする)

ここで、 R^a 、 $R^{a'}$ 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R' 、 p 、 q および r としては、以下の具体例が例示される。

R^a および R^b としては、それぞれ独立して水素原子、ヒドロキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基が挙げられる。(以下、e e - 1 とする)

30

R^a および R^b としては、それぞれ独立して水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基が挙げられる。(以下、e e - 1 - 2 とする)

R^a および R^b としては、それぞれ独立して水素原子または置換若しくは非置換のアルキルが挙げられる。(以下、e e - 1 - 3 とする)

R^a および R^b としては、それぞれ独立して水素原子または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基が挙げられる。(以下、e e - 1 - 4 とする)

R^a および R^b としては、それぞれ独立して水素原子またはアルキルで置換された非芳香族複素環式基が挙げられる。(以下、e e - 1 - 5 とする)

40

$R^{a'}$ としては、置換若しくは非置換のアルキル(ただし、非置換メチルを除く)、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基が挙げられる。(以下、e e - 2 とする)

R^c としては、置換若しくは非置換のアルキルが挙げられる。(以下、e e - 3 とする)

R^d としては、水素原子または置換若しくは非置換のアルキルが挙げられる。(以下、e e - 4 とする)

R^e としては、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基が挙げられる。(以下、e e - 5 - 1 とする)

50

R^eとしては、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシまたは置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基が挙げられる。(以下、e e-5-2とする)

R'としては、それぞれ独立してハロゲンまたは置換若しくは非置換のアルキルが挙げられる。(以下、e e-6とする)

pとしては、0または1が挙げられる。(以下、e e-7とする)

qとしては、0または1が挙げられる。(以下、e e-8とする)

rとしては、0または1が挙げられる。(以下、e e-9とする)

R¹⁴としては、置換若しくは非置換の9-10員二環式芳香族複素環式基が挙げられる。(以下、E E-2とする)

10

R¹⁴としては、置換若しくは非置換の9-10員二環式非芳香族複素環式基が挙げられる。(以下、E E-3とする)

R¹⁴としては、置換若しくは非置換のテトラヒドロピリジニル；

置換若しくは非置換のトリアゾロピリミジニル；

置換若しくは非置換のトリアゾロピリジニル；

置換若しくは非置換のピラゾロピリジニル；

置換若しくは非置換のオキサゾロピリジニル；

置換若しくは非置換のイソオキサゾロピリジニル；

置換若しくは非置換のイミダゾピリジニル；

置換若しくは非置換のジヒドロピリジニル；

20

置換若しくは非置換のジヒドロピラゾロピリジニル；

置換若しくは非置換のピリドピラジニル；

置換若しくは非置換のナフチリジニル；

置換若しくは非置換のピロロピラゾリル；

置換若しくは非置換のフロピリジニル；

置換若しくは非置換のジヒドロベンゾイソチアゾールジオキシドール；

置換若しくは非置換のピリドオキサジニル；

置換若しくは非置換のピロロピリジニル；

置換若しくは非置換のジヒドロピリダジニル；

置換若しくは非置換のジヒドロイミダゾピリジニル；

30

置換若しくは非置換のジヒドロオキサゾロピリジニル；

置換若しくは非置換のジヒドロナフチリジニル；

置換若しくは非置換のテトラヒドロピロロピラゾリル；

置換若しくは非置換のジヒドロフロピリジニル；

置換若しくは非置換のジヒドロイソキサゾロピリジニル；

置換若しくは非置換のジヒドロピリドオキサジニル；または

置換若しくは非置換のジヒドロピロロピリジニルが挙げられる。(以下、E E-4とする)

R¹⁴としては、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基が挙げられる。(以下、E E-5とする)

40

R¹⁴としては、置換若しくは非置換のピラゾリルが挙げられる。(以下、E E-6とする)

R¹⁴としては、アルキルで置換されたピラゾリルが挙げられる。(以下、E E-7とする)

R¹⁴としては、置換若しくは非置換のピリジルが挙げられる。(以下、E E-8とする)

R¹⁴としては、置換若しくは非置換のピリミジルが挙げられる。(以下、E E-9とする)

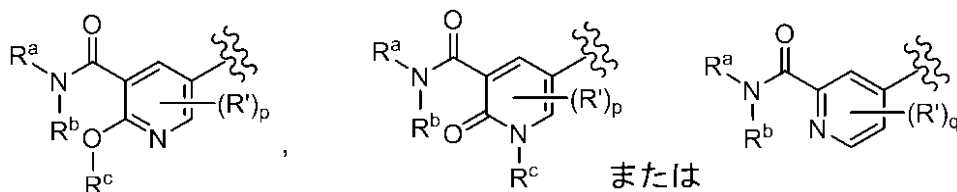
R¹⁴としては、アルキルで置換されたピリミジルが挙げられる。(以下、E E-10とする)

50

R^{14} としては、置換非芳香族複素環式基（置換基：ヒドロキシ）で置換されたピリミジルが挙げられる。（以下、EE-11とする）

R^{14} としては、式：

【化122】



10

で示される基が挙げられる。（以下、EE-12とする）

ここで、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R' 、 p および q としては、以下の具体例が例示される。

R^a および R^b としては、それぞれ独立して水素原子または置換若しくは非置換のアルキルが挙げられる。（以下、ee-10-1とする）

R^a および R^b としては、それぞれ独立して水素原子または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基が挙げられる。（以下、ee-10-2とする）

R^a および R^b としては、それぞれ独立して水素原子またはアルキルで置換された非芳香族複素環式基が挙げられる。（以下、ee-10-3とする）

R^c としては、置換若しくは非置換のアルキルが挙げられる。（以下、ee-11とする）

20

R' としては、それぞれ独立してハロゲンまたは置換若しくは非置換のアルキルが挙げられる。（以下、ee-12とする）

p としては、0または1が挙げられる。（以下、ee-13とする）

q としては、0または1が挙げられる。（以下、ee-14とする）

R^{13} としては、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基が挙げられる。（以下、FF-1とする）

R^{13} としては、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基が挙げられる。（以下、FF-2とする）

R^{13} としては、置換若しくは非置換のフェニルが挙げられる。（以下、FF-3とする）

30

R^{15} としては、水素原子または置換若しくは非置換のアルキルが挙げられる。（以下、GG-1とする）

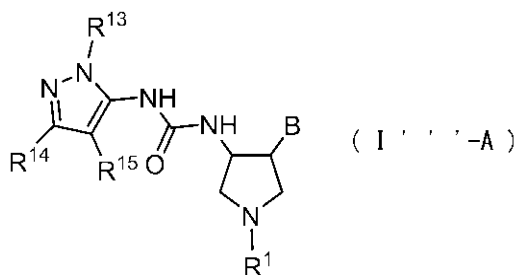
R^{15} としては、置換若しくは非置換のアルキルが挙げられる。（以下、GG-2とする）

R^{15} としては、置換若しくは非置換のメチルが挙げられる。（以下、GG-3とする）

【0108】

一般式（I' - A）：

【化123】



40

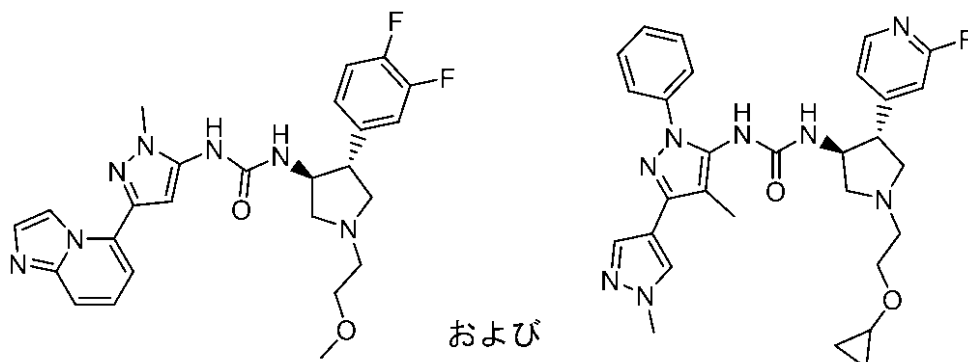
で示される化合物またはその製薬上許容される塩。

50

以下に、各記号の具体例を示す。式 (I' - A) で示される化合物としては、これら具体例の全ての組み合わせが例示される。

ただし、BがDDD-4、DDD-5、DDD-6またはDDD-7のいずれかである場合は、R¹⁻⁴はEEE-1、EEE-2、EEE-3、EEE-4またはEEE-10のいずれかから選択される。また、以下の化合物：

【化124】



10

を除く。

R¹としては、アルキルオキシで置換されたアルキルが挙げられる。(以下、AAA-1とする)

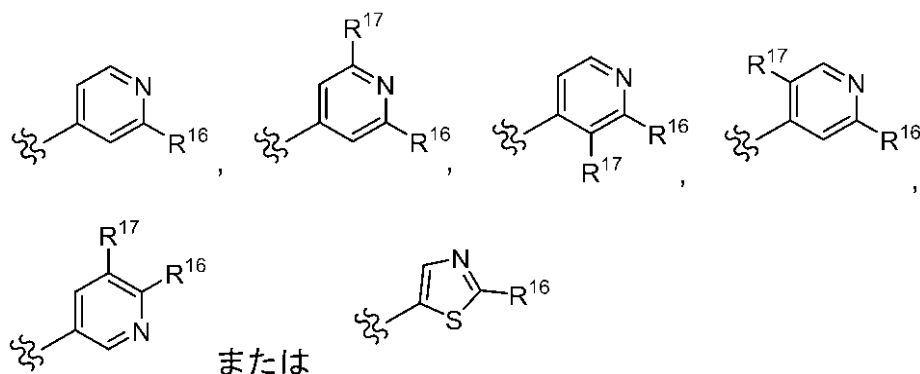
20

R¹としては、メチルオキシで置換されたエチルが挙げられる。(以下、AAA-2とする)

R¹としては、トリフルオロメチルオキシで置換されたエチルが挙げられる。(以下、AAA-3とする)

Bとしては、式：

【化125】



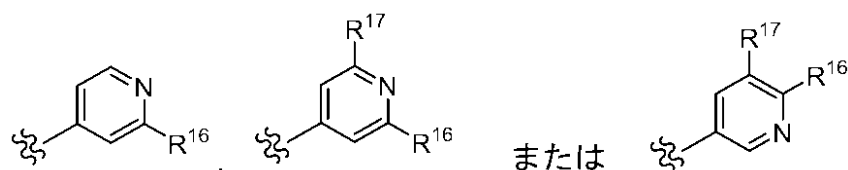
30

(式中、R¹⁶およびR¹⁷はそれぞれ独立してハロゲン)が挙げられる。(以下、DDD-1とする)

Bとしては、式：

40

【化126】

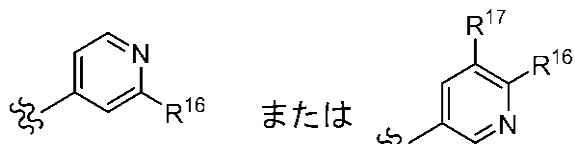


(式中、R¹⁶およびR¹⁷はそれぞれ独立してハロゲン)で示される基が挙げられる。(以下、DDD-2とする)

Bとしては、式：

50

【化 1 2 7】



(式中、 R^{16} および R^{17} はそれぞれ独立してハロゲン) で示される基が挙げられる。
(以下、D D D - 3 とする)

B としては、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基が挙げられる。(以下、D D D - 4 とする) 10

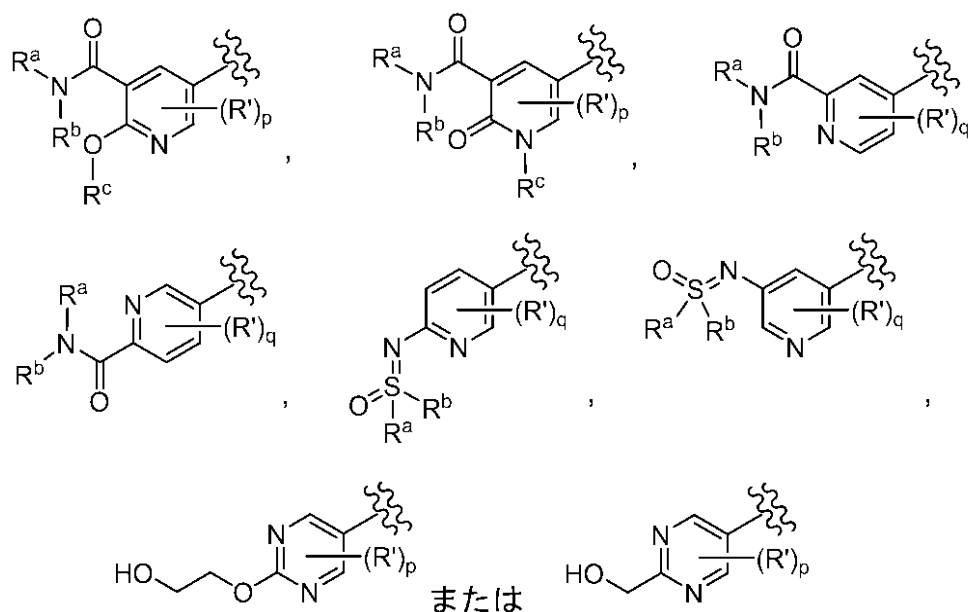
B としては、ハロゲンで置換された芳香族炭素環式基または非置換の芳香族炭素環式基が挙げられる。(以下、D D D - 5 とする)

B としては、ハロゲンで置換された芳香族炭素環式基が挙げられる。(以下、D D D - 6 とする)

B としては、非置換の芳香族炭素環式基が挙げられる。(以下、D D D - 7 とする)

R^{14} としては、置換若しくは非置換の 9 - 10 員二環式芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の 9 - 10 員二環式非芳香族複素環式基、または式：

【化 1 2 8】



で示される基が挙げられる。(以下、E E E - 1 とする)

ここで、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R' 、 p および q としては、以下の具体例が例示される。

R^a および R^b としては、それぞれ独立して水素原子、ヒドロキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基が挙げられる。(以下、e e e - 1 - 1 とする) 40

R^a および R^b としては、それぞれ独立して水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基が挙げられる。(以下、e e e - 1 - 2 とする)

R^a および R^b としては、それぞれ独立して水素原子または置換若しくは非置換のアルキルが挙げられる。(以下、e e e - 1 - 3 とする)

R^c としては、置換若しくは非置換のアルキルが挙げられる。(以下、e e e - 3 とする)

R' としては、それぞれ独立してハロゲンまたは置換若しくは非置換のアルキルが挙げ 50

られる。(以下、e e e-6とする)

pとしては、0または1が挙げられる。(以下、e e e-7とする)

qとしては、0または1が挙げられる。(以下、e e e-8とする)

rとしては、0または1が挙げられる。(以下、e e e-9とする)

R^{1-4} としては、置換若しくは非置換の9-10員二環式芳香族複素環式基が挙げられる。(以下、E E E-2とする)

R^{1-4} としては、置換若しくは非置換の9-10員二環式非芳香族複素環式基が挙げられる。(以下、E E E-3とする)

R^{1-4} としては、置換若しくは非置換のテトラヒドロピリジニル；

置換若しくは非置換のトリアゾロピリミジニル；

10

置換若しくは非置換のトリアゾロピリジニル；

置換若しくは非置換のピラゾロピリジニル；

置換若しくは非置換のオキサゾロピリジニル；

置換若しくは非置換のイソオキサゾロピリジニル；

置換若しくは非置換のイミダゾピリジニル；

置換若しくは非置換のジヒドロピリジニル；

置換若しくは非置換のジヒドロピラゾロピリジニル；

置換若しくは非置換のピリドピラジニル；

置換若しくは非置換のナフチリジニル；

20

置換若しくは非置換のピロロピラゾリル；

置換若しくは非置換のフロピリジニル；

置換若しくは非置換のジヒドロベンゾイソチアゾールジオキシドール；

置換若しくは非置換のピリドオキサジニル；

置換若しくは非置換のピロロピリジニル；

置換若しくは非置換のジヒドロピリダジニル；

置換若しくは非置換のジヒドロイミダゾピリジニル；

置換若しくは非置換のジヒドロオキサゾロピリジニル；

置換若しくは非置換のジヒドロナフチリジニル；

置換若しくは非置換のテトラヒドロピロロピラゾリル；

置換若しくは非置換のジヒドロフロピリジニル；

30

置換若しくは非置換のジヒドロイソキサゾロピリジニル；

置換若しくは非置換のジヒドロピリドオキサジニル；または

置換若しくは非置換のジヒドロピロロピリジニルが挙げられる。(以下、E E E-4とする)

R^{1-4} としては、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基が挙げられる。(以下、E E E-5とする)

R^{1-4} としては、置換若しくは非置換のピラゾリルが挙げられる。(以下、E E E-6とする)

R^{1-4} としては、アルキルで置換されたピラゾリルが挙げられる。(以下、E E E-7とする)

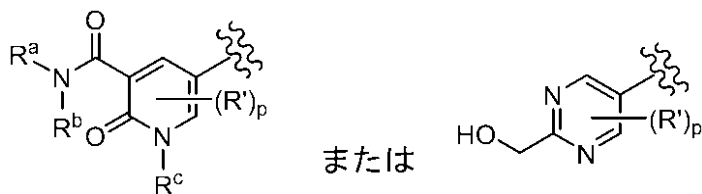
40

R^{1-4} としては、置換若しくは非置換のピリミジルが挙げられる。(以下、E E E-8とする)

R^{1-4} としては、アルキルで置換されたピラゾロピリジニルが挙げられる。(以下、E E E-9とする)

R^{1-4} としては、式：

【化 1 2 9】



または

で示される基が挙げられる。(以下、E E E-10とする)

ここで、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R' および p としては、以下の具体例が例示される。

R^a および R^b としては、それぞれ独立して水素原子または置換若しくは非置換のアルキルが挙げられる。(以下、e e e-10とする)

R^c としては、置換若しくは非置換のアルキルが挙げられる。(以下、e e e-11とする)

R' としては、それぞれ独立してハロゲンまたは置換若しくは非置換のアルキルが挙げられる。(以下、e e e-12とする)

p としては、0 または 1 が挙げられる。(以下、e e e-13とする)

R^{13} としては、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基が挙げられる。(以下、F F F-1とする)

R^{13} としては、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基が挙げられる。(以下、F F F-2とする)

R^{13} としては、置換若しくは非置換のフェニルが挙げられる。(以下、F F F-3とする)

R^{15} としては、水素原子または置換若しくは非置換のアルキルが挙げられる。(以下、G G G-1とする)

R^{15} としては、置換若しくは非置換のアルキルが挙げられる。(以下、G G G-2とする)

R^{15} としては、置換若しくは非置換のメチルが挙げられる。(以下、G G G-3とする)

【0109】

式 (I)、式 (I')、式 (I'') または式 (I''') で示される化合物は、特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体 (例えば、ケト-エノール異性体、イミン-エナミン異性体、ジアステレオ異性体、光学異性体、回転異性体等)、ラセミ体またはそれらの混合物を含む。

式 (I)、式 (I')、式 (I'') または式 (I''') で示される化合物の一つ以上の水素、炭素および/または他の原子は、それぞれ水素、炭素および/または他の原子の同位体で置換され得る。そのような同位体の例としては、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I および ^{36}Cl のように、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、ヨウ素および塩素が包含される。式 (I)、式 (I')、式 (I'') または式 (I''') で示される化合物は、そのような同位体で置換された化合物も包含する。該同位体で置換された化合物は、医薬品としても有用であり、式 (I)、式 (I')、式 (I'') または式 (I''') で示される化合物のすべての放射性標識体を包含する。また該「放射性標識体」を製造するための「放射性標識化方法」も本発明に包含され、該「放射性標識体」は、代謝薬物動態研究、結合アッセイにおける研究および/または診断のツールとして有用である。

【0110】

式 (I)、式 (I')、式 (I'') または式 (I''') で示される化合物の放射性標識体は、当該技術分野で周知の方法で調製できる。例えば、式 (I)、式 (I')、式 (I'') または式 (I''') で示されるトリチウム標識化合物は、トリチウムを用い

10

20

30

40

50

た触媒的脱ハロゲン化反応によって、式(I)、式(I')、式(I'')または式(I''')で示される特定の化合物にトリチウムを導入することで調製できる。この方法は、適切な触媒、例えばPd/Cの存在下、塩基の存在下または非存在下で、式(I)、式(I')、式(I'')または式(I''')で示される化合物が適切にハロゲン置換された前駆体とトリチウムガスとを反応させることを包含する。トリチウム標識化合物を調製するための他の適切な方法は、“Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A), Chapter 6 (1987年)”を参照することができる。¹⁴C-標識化合物は、¹⁴C炭素有する原料を用いることによって調製できる。

10

【0111】

式(I)、式(I')、式(I'')または式(I''')で示される化合物の製薬上許容される塩としては、例えば、式(I)、式(I')、式(I'')または式(I''')で示される化合物と、アルカリ金属（例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等）、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム、バリウム等）、マグネシウム、遷移金属（例えば、亜鉛、鉄等）、アンモニア、有機塩基（例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、メグルミン、エチレンジアミン、ピリジン、ピコリン、キノリン等）およびアミノ酸との塩、または無機酸（例えば、塩酸、硫酸、硝酸、炭酸、臭化水素酸、リン酸、ヨウ化水素酸等）、および有機酸（例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、マンデル酸、グルタル酸、リンゴ酸、安息香酸、フタル酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等）との塩が挙げられる。特に塩酸、硫酸、リン酸、酒石酸、メタンスルホン酸との塩等が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。

20

【0112】

式(I)、式(I')、式(I'')または式(I''')で示される化合物またはその製薬上許容される塩は、溶媒和物（例えば、水和物等）、共結晶および／または結晶多形を形成する場合があります。本発明はそのような各種の溶媒和物、共結晶および結晶多形も包含する。「溶媒和物」は、式(I)、式(I')、式(I'')または式(I''')で示される化合物に対し、任意の数の溶媒分子（例えば、水分子等）と配位していてもよい。式(I)、式(I')、式(I'')または式(I''')で示される化合物またはその製薬上許容される塩を、大気中に放置することにより、水分を吸収し、吸着水が付着する場合や、水和物を形成する場合があります。また、式(I)、式(I')、式(I'')または式(I''')で示される化合物またはその製薬上許容される塩を、再結晶することで結晶多形を形成する場合があります。「共結晶」は、式(I)、式(I')、式(I'')または式(I''')で示される化合物または塩とカウンター分子が同一結晶格子内に存在することを意味し、任意の数のカウンター分子と形成していてもよい。

30

【0113】

本発明の式(I)、式(I')、式(I'')または式(I''')で示される化合物またはその製薬上許容される塩は、プロドラッグを形成する場合があります。本発明はそのような各種のプロドラッグも包含する。プロドラッグは、化学的又は代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解により又は生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。プロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素的に酸化、還元、加水分解等を受けて式(I)、式(I')、式(I'')または式(I''')で示される化合物に変換される化合物、胃酸等により加水分解されて式(I)、式(I')、式(I'')または式(I''')で示される化合物に変換される化合物等を包含する。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えば“Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam, 1985”に記載されている。プロドラッグは、それ自身が活

40

50

性を有する場合がある。

【0114】

式(I)、式(I')、式(I'')または式(I''')で示される化合物またはその製薬上許容される塩がヒドロキシル基を有する場合は、例えば、ヒドロキシル基を有する化合物と適当なアシルハライド、適当な酸無水物、適当なスルホニルクロライド、適当なスルホニルアンハイドライド及びミックスドアンハイドライドとを反応させることにより或いは縮合剤を用いて反応させることにより製造されるアシルオキシ誘導体やスルホニルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。例えば、 $\text{CH}_3\text{COO}-$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{COO}-$ 、 $\text{tert-BuCOO}-$ 、 $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COO}-$ 、 $\text{PhCOO}-$ 、 $(\text{m-NaOOCPh})\text{COO}-$ 、 $\text{NaOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{COO}-$ 、 CH_3SO_3- 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$ 、 CF_3SO_3- 、 CH_2FSO_3- 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$ 、 $\text{p-CH}_3\text{O-PhSO}_3-$ 、 PhSO_3- 、 $\text{p-CH}_3\text{PhSO}_3-$ が挙げられる。

10

【0115】

本発明化合物の一般的合成方法を以下に示す。これら合成に用いる出発物質および反応試薬はいずれも、商業的に入手可能であるか、または商業的に入手可能な化合物を用いて当分野で周知の方法にしたがって製造することができる。また、抽出、精製等は、有機化学の実験で行う通常の実行を行えばよい。

下記の工程において、反応の障害となる置換基（例えば、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、ホルミル、カルボニル、カルボキシル等）を有する場合には、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Greene(John Wiley & Sons（以下、文献Aとする）等に記載の方法で予め保護し、望ましい段階でその保護基を除去してもよい。また、下記すべての工程について、実施する工程の順序を適宜変更することができ、各中間体を単離して次の工程に用いてもよい。反応時間、反応温度、溶媒、試薬、保護基等は全て単なる例示であり、反応に支障が無い限り、特に限定されない。

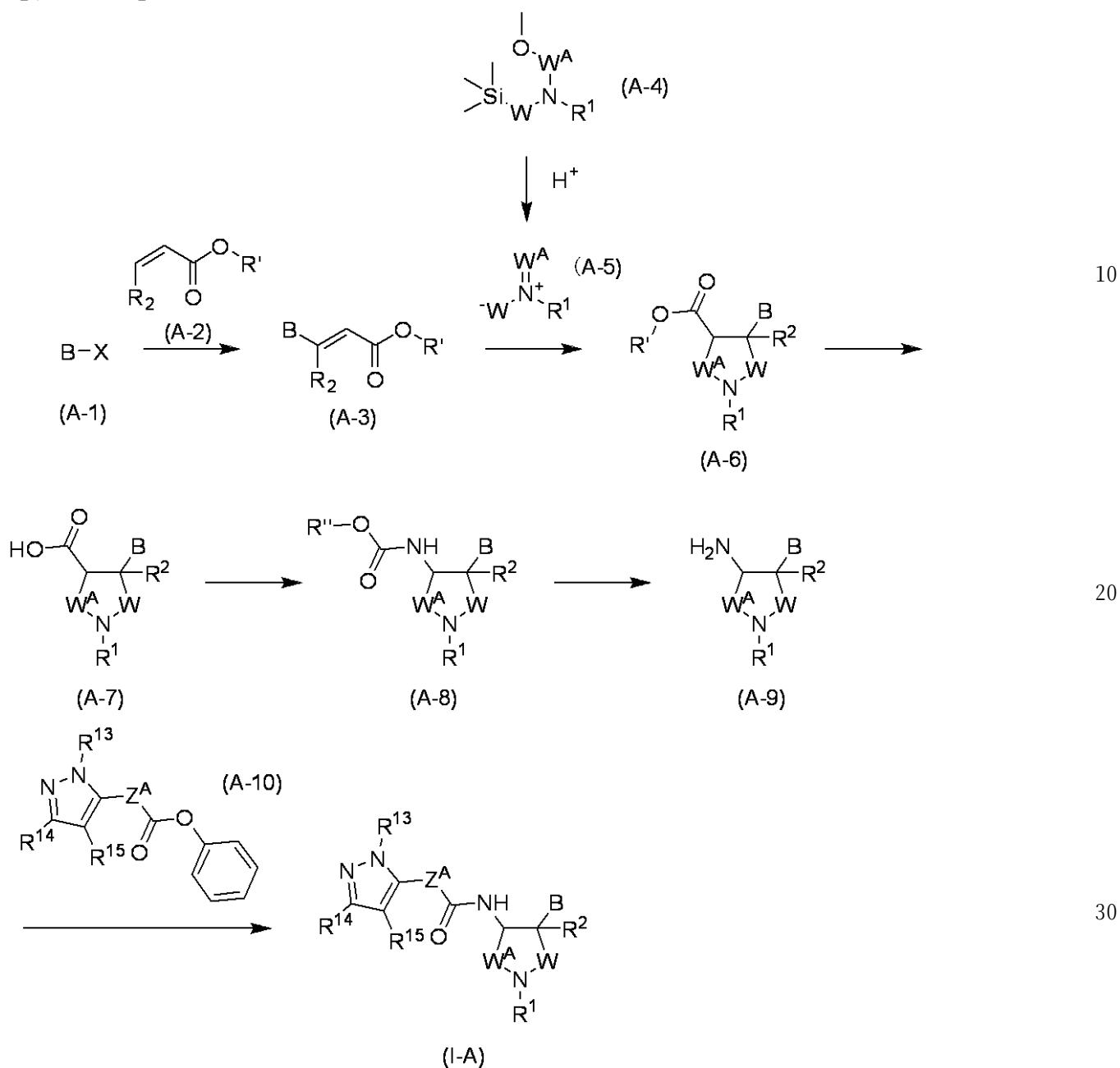
20

【0116】

本発明の一般式(I)で表される化合物は、例えば、以下に示す合成ルートによって製造することができる。

【0117】

【化 1 3 0】



(式中、各記号は上記と同義であり、 R' はC1-C4アルキルであり、 R'' は置換若しくは非置換のアルキルである。)

(A法)

(工程1)

塩基、パラジウム触媒およびホスフィン触媒存在下で、化合物(A-1)を化合物(A-2)と反応させることにより、化合物(A-3)を得ることができる。

化合物(A-1)は、市販または既知の方法で合成することができる。

化合物(A-2)は、市販または既知の方法で合成することができ、化合物(A-1)に対して、1-2モル等量用いることができる。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミンなどが挙げられ、化合物(A-1)に対して、1-3モル当量用いることができる。

パラジウム触媒としては、酢酸パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウムなどが挙げられ、化合物(A-1)に対して、0.01-0.1モル当量用いることができる。

ホスフィン触媒としては、トリス（２－メチルフェニル）ホスフィン、トリフェニルホスフィンなどが挙げられ、化合物（Ａ－１）に対して、０．０１～０．１モル当量用いることができる。

反応温度は、－２０℃～溶媒の還流温度、好ましくは室温～１００℃である。

反応時間は、０．１～２４時間、好ましくは０．５～１２時間である。

反応溶媒としては、ジメチルアセトアミド、ＮＭＰ等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

（工程２）

化合物（Ａ－３）と化合物（Ａ－５）との１，３－双極子付加環化反応により、化合物（Ａ－６）を得ることができる。

10

化合物（Ａ－４）は、市販または既知の方法で合成することができる。

化合物（Ａ－５）は、化合物（Ａ－４）を酸で処理することにより合成できる。

酸としては、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられ、化合物（Ａ－４）に対して、０．１～０．５モル当量用いることができる。

反応温度は、－２０℃～溶媒の還流温度、好ましくは０～６０℃である。

反応時間は、０．１～２４時間、好ましくは０．５～１２時間である。

反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、トルエン等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

（工程３）

上記工程２で得られた化合物（Ａ－６）のカルボン酸保護基を脱保護することにより、化合物（Ａ－７）を得ることができる。例えば、上記文献Ａ等に記載の方法を用いることができる。

20

（工程４）

上記工程３で得られた化合物（Ａ－７）のカルボキシル基をＣｕｒｔｉｕｓ転位により、アミノ基へ変換する工程である。

Ｃｕｒｔｉｕｓ転位に用いる試薬としては、ＤＰＰＡ等が挙げられ、化合物（Ａ－７）に対して、１～５モル当量用いることができる。

反応温度は、室温～溶媒の還流温度、好ましくは５０～１００℃である。

反応時間は、０．１～２４時間、好ましくは０．５～１２時間である。

反応溶媒としては、２－（トリメチルシリル）エタノール、ｔ－ＢｕＯＨ、ベンジルアルコール等を用いることができる。

30

反応溶媒としてトルエン、ベンゼン等を用いることもできる。この場合イソシアネートを合成した後に、上記アルコールを加えることでカルバメートを得ることができる。

上記アルコールは、化合物（Ａ－７）に対して、１～５モル当量用いることができる。

（工程５）

上記工程４で得られた化合物（Ａ－８）のアミン保護基を脱保護することにより、化合物（Ａ－９）を得ることができる。例えば、上記文献Ａ等に記載の方法を用いることができる。

（工程６）

塩基存在下、化合物（Ａ－９）と化合物（Ａ－１０）を反応させることで、化合物（Ｉ－Ａ）を得ることができる。

40

化合物（Ａ－１０）は、ＷＯ２０１２１５８４１３に記載の方法により合成することができる。化合物（Ａ－９）に対して、１～１．５モル当量用いることができる。

塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン等が挙げられ、化合物（Ａ－９）に対して、１～５モル当量用いることができる。

反応温度は、０℃～溶媒の還流温度、好ましくは室温～５０℃である。

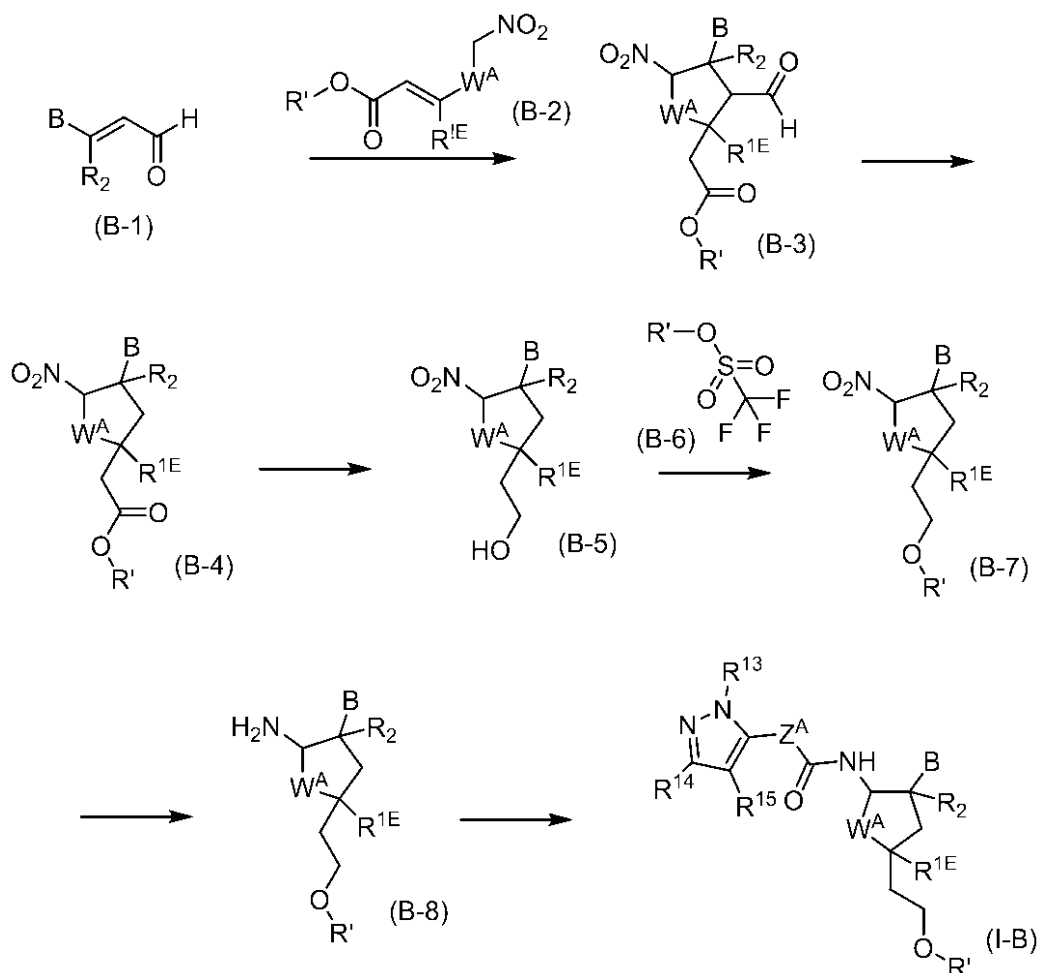
反応時間は、０．１～２４時間、好ましくは０．５～１２時間である。

反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、ＴＨＦ、トルエン、ＤＭＦ、ＤＭＳＯ、ＮＭＰ、ジオキサン等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

50

【 0 1 1 8 】

【 化 1 3 1 】



10

20

(式中、各記号は上記と同義であり、R'はC1-C3アルキルである)

30

(B法)

(工程1)

触媒および添加剤存在下で、化合物(B-1)を化合物(B-2)と反応させることにより、化合物(B-3)を得ることができる。

化合物(B-1)は、市販または既知の方法で合成することができる。

化合物(B-2)は、市販または既知の方法で合成することができ、化合物(B-1)に対して、1-2モル等量用いることができる。

触媒としては、プロリン、(S)-(-)-α、α-ジフェニル-2-ピロリジンメタノールトリメチルシリルエーテルなどが挙げられ、(B-1)に対して、0.1~0.5モル当量用いることができる。

40

添加剤としては、1、4-ジアザビシクロ[2、2、2]オクタン、トリエチルアミン、酢酸ナトリウムなどが挙げられ、化合物(B-1)に対して、0.1~0.5モル当量用いることができる。

反応温度は、-20℃~溶媒の還流温度、好ましくは室温~50℃である。

反応時間は、12~96時間、好ましくは24~48時間である。

反応溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン、トルエン等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

(工程2)

化合物(B-3)をクロロトリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)と反応させることにより、化合物(B-4)を得ることができる。

50

クロロトリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム（I）は、化合物（B-3）に対して、1-2モル等量用いることができる。

反応温度は、-20℃～溶媒の還流温度、好ましくは60℃～溶媒の還流温度である。

反応時間は、0.5～24時間、好ましくは1～6時間である。

反応溶媒としては、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、トルエン等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

（工程3）

化合物（B-4）を水素化ジイソブチルアルミニウムと反応させることにより、化合物（B-5）を得ることができる。

水素化ジイソブチルアルミニウムは、化合物（B-4）に対して、2-4モル等量用いることができる。

10

反応温度は、-78℃～40℃、好ましくは-78℃～室温である。

反応時間は、0.5～24時間、好ましくは1～3時間である。

反応溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

（工程4）

2, 6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジン存在下、化合物（B-5）を化合物（B-6）と反応させることにより、化合物（B-7）を得ることができる。

化合物（B-6）は、市販または既知の方法で合成することができ、化合物（B-5）に対して、1-5モル等量用いることができる。

20

2, 6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジンは、化合物（B-5）に対して、1-5モル等量用いることができる。

反応温度は、-20℃～溶媒の還流温度、好ましくは室温～溶媒の還流温度である。

反応時間は、0.5～24時間、好ましくは1～6時間である。

反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

（工程5）

酸存在下、化合物（B-7）を亜鉛と反応させることにより、化合物（B-8）を得ることができる。

亜鉛は、化合物（B-7）に対して、5-20モル等量用いることができる。

30

酸としては、濃塩酸または濃硫酸が挙げられ、化合物（B-7）に対して、10-100モル等量用いることができる。

反応温度は、-20℃～溶媒の還流温度、好ましくは室温～溶媒の還流温度である。

反応時間は、0.5～24時間、好ましくは0.5～6時間である。

反応溶媒としては、メタノール、エタノール、水等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

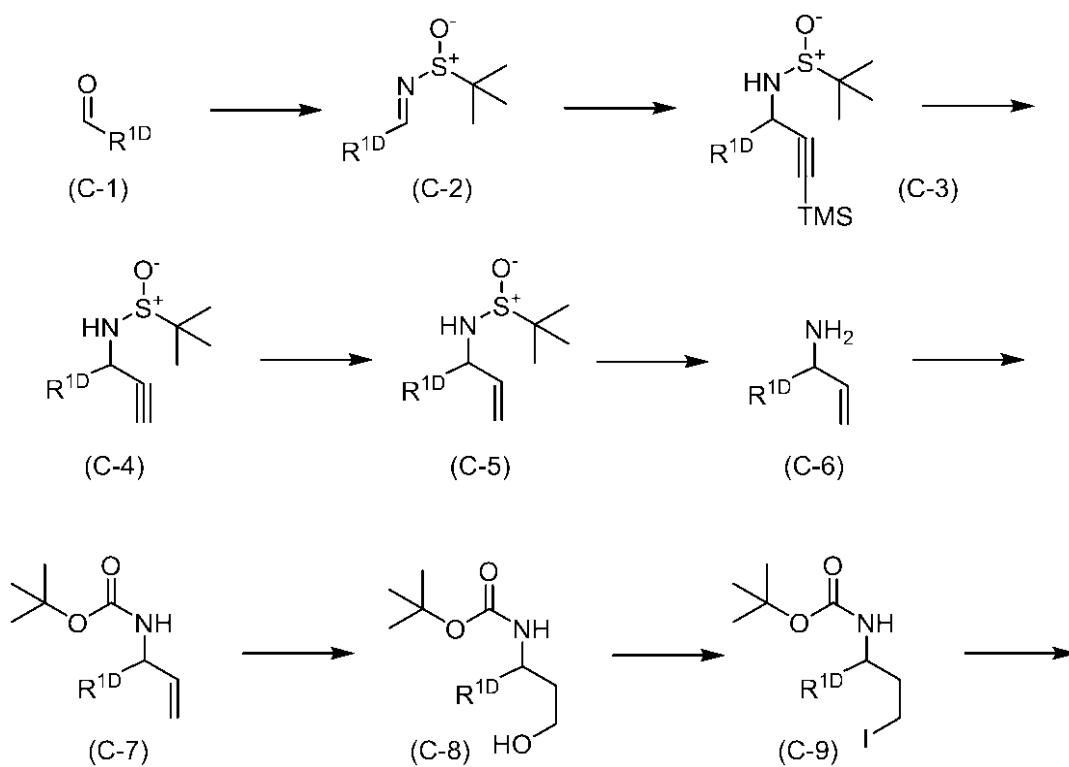
（工程6）

上記工程5で得られた化合物（B-8）から、上記A法の工程6に従い、化合物（I-B）を得ることができる。

【0119】

40

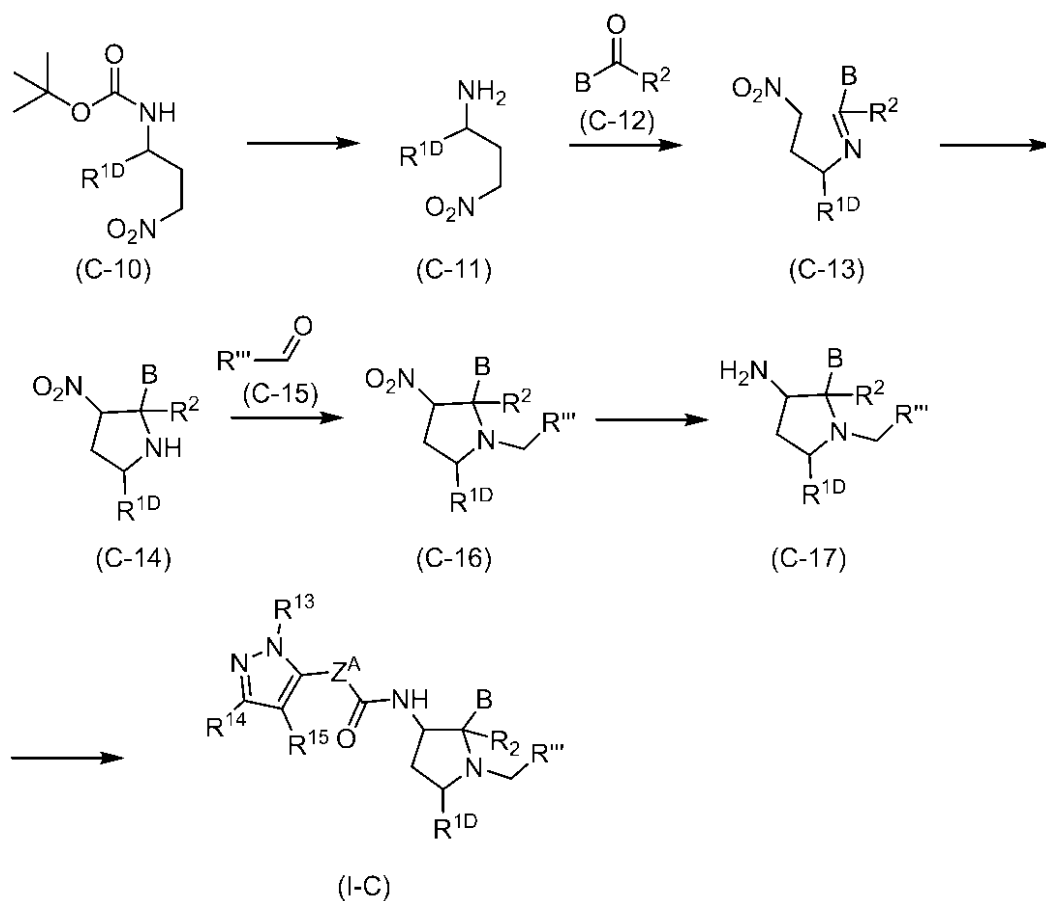
【化 1 3 2】



10

20

【化 1 3 3】



30

40

(式中、各記号は上記と同義であり、R' ' 'は水素原子、置換または非置換のアルキルである。)

50

(C法)

(工程1)

脱水剤存在下で、化合物(C-1)を2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドと反応させることにより、化合物(C-2)を得ることができる。

2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドは、化合物(C-1)に対して、1-1.5モル等量用いることができる。

脱水剤としては、硫酸マグネシウム、硫酸銅などが挙げられ、(C-1)に対して、1~3モル当量用いることができる。

反応温度は、-20℃~溶媒の還流温度、好ましくは室温~50℃である。

反応時間は、12~96時間、好ましくは24~48時間である。

反応溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン、トルエン等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

(工程2)

塩基存在下、化合物(C-2)をエチニルトリメチルシランと反応させることにより、化合物(C-3)を得ることができる。

エチニルトリメチルシランは、(C-2)に対して、1~3モル当量用いることができる。

塩基としては、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムジイソプロピルアミドなどが挙げられ、(C-2)に対して、1~3モル当量用いることができる。

反応温度は、-78℃~40℃、好ましくは-78℃~室温である。

反応時間は、0.5~24時間、好ましくは0.5~6時間である。

反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、ヘキサン、トルエン等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

(工程3)

化合物(C-3)をTBFAFと反応させることにより、化合物(C-4)を得ることができる。

TBFAFは、(C-3)に対して、1~3モル当量用いることができる。

反応温度は、-20℃~溶媒の還流温度、好ましくは室温~50℃である。

反応時間は、0.5~24時間、好ましくは0.5~6時間である。

反応溶媒としては、テトラヒドロフラン等が挙げられる。

(工程4)

キノリンおよびリンドライ触媒存在下、化合物(C-4)を接触水素化反応に付すことにより、化合物(C-5)を得ることができる。

キノリンは、(C-4)に対して、0.01~0.1モル当量用いることができる。

リンドライ触媒は、(C-4)に対して、0.01~0.1モル当量用いることができる。

反応温度は、-20℃~溶媒の還流温度、好ましくは室温~50℃である。

反応時間は、0.5~72時間、好ましくは0.5~24時間である。

反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、メタノール、酢酸エチル等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

(工程5)

化合物(C-5)を酸と反応させることにより、化合物(C-6)を得ることができる。

酸としては、塩酸(ジオキサン溶液)、トリフルオロ酢酸等が挙げられ、(C-5)に対して、3~20モル当量用いることができる。

反応温度は、-20℃~溶媒の還流温度、好ましくは室温~50℃である。

反応時間は、0.5~72時間、好ましくは0.5~6時間である。

反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、メタノール、酢酸エチル等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

10

20

30

40

50

(工程 6)

塩基存在下、化合物 (C-6) を二炭酸ジ-tert-ブチルと反応させることにより、化合物 (C-7) を得ることができる。

二炭酸ジ-tert-ブチルは、(C-6) に対して、1~2 モル当量用いることができる。

塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどが挙げられ、(C-6) に対して、1~10 モル当量用いることができる。

反応温度は、-20℃~溶媒の還流温度、好ましくは室温~50℃である。

反応時間は、0.5~24 時間、好ましくは 0.5~12 時間である。

反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、メタノール、水等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

10

(工程 7)

化合物 (C-7) を 9-ボラビシクロ [3.3.1] ノナンと反応させた後に、水酸化ナトリウムおよび過酸化水素水で処理することにより、化合物 (C-8) を得ることができる。

9-ボラビシクロ [3.3.1] ノナンは、(C-7) に対して、1~3 モル当量用いることができる。

水酸化ナトリウムは (C-7) に対して、5~10 モル当量用いることができる。

過酸化水素水は (C-7) に対して、5~150 モル当量用いることができる。

反応温度は、-20℃~溶媒の還流温度、好ましくは -20℃~室温である。

20

反応時間は、0.5~24 時間、好ましくは 0.5~12 時間である。

反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、水等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

(工程 8)

イミダゾール存在下、化合物 (C-8) をトリフェニルホスフィンおよびヨウ素と反応させることにより、化合物 (C-9) を得ることができる。

トリフェニルホスフィンは、(C-8) に対して、1~2 モル当量用いることができる。

。

ヨウ素は、(C-8) に対して、1~2 モル当量用いることができる。

イミダゾールは (C-8) に対して、1~3 モル当量用いることができる。

30

反応温度は、-20℃~溶媒の還流温度、好ましくは -20℃~室温である。

反応時間は、0.5~24 時間、好ましくは 0.5~12 時間である。

反応溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、トルエン等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

(工程 9)

化合物 (C-9) を亜硝酸ナトリウムと反応させることにより、化合物 (C-10) を得ることができる。

亜硝酸ナトリウムは、(C-9) に対して、1~10 モル当量用いることができる。

反応温度は、-20℃~溶媒の還流温度、好ましくは -20℃~室温である。

反応時間は、0.5~24 時間、好ましくは 0.5~12 時間である。

40

反応溶媒としては、DMF、NMP 等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

(工程 10)

上記工程 9 で得られた化合物 (C-10) のアミン保護基を脱保護することにより、化合物 (C-11) を得ることができる。例えば、上記文献 A 等に記載の方法を用いることができる。

(工程 11)

脱水剤存在下、化合物 (C-11) を化合物 (C-12) と反応させることにより、化合物 (C-13) を得ることができる。

化合物 (C-12) は、市販または既知の方法で合成することができ、化合物 (C-1

50

1) に対して、1-2モル等量用いることができる。

脱水剤としては、硫酸マグネシウム、硫酸ナトリウム等が挙げられ、化合物(C-11)に対して、1-3モル等量用いることができる。

反応温度は、-20℃～溶媒の還流温度、好ましくは室温～溶媒の還流温度である。

反応時間は、0.5～96時間、好ましくは0.5～24時間である。

反応溶媒としては、ジクロロメタン、トルエン等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

(工程12)

化合物(C-13)を塩基と反応させることにより、化合物(C-14)を得ることができる。

10

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられ、化合物(C-11)に対して、0.1-1モル等量用いることができる。

反応温度は、-20℃～溶媒の還流温度、好ましくは-20℃～室温である。

反応時間は、0.5～96時間、好ましくは0.5～24時間である。

反応溶媒としては、アセトニトリル、トルエン、ジクロロメタン等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

(工程13)

酸存在下、化合物(C-14)を化合物(C-15)および還元剤と反応させることにより、化合物(C-16)を得ることができる。

20

化合物(C-15)は、市販または既知の方法で合成することができ、化合物(C-14)に対して、1-30モル等量用いることができる。

還元剤としては、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムが挙げられ、化合物(C-14)に対して、0.1-10モル等量用いることができる。

酸としては、酢酸等が挙げられ、化合物(C-14)に対して、0.1-1モル等量用いることができる。

反応温度は、-20℃～溶媒の還流温度、好ましくは-20℃～室温である。

反応時間は、0.5～24時間、好ましくは0.5～5時間である。

反応溶媒としては、トルエン、ジクロロメタン等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

30

(工程14)

塩化アンモニウム存在下、化合物(C-16)を亜鉛と反応させることにより、化合物(C-17)を得ることができる。

亜鉛は、化合物(C-16)に対して、5-20モル等量用いることができる。塩化アンモニウムは、化合物(C-16)に対して、10-100モル等量用いることができる。

反応温度は、-20℃～溶媒の還流温度、好ましくは室温～溶媒の還流温度である。

反応時間は、0.5～24時間、好ましくは0.5～6時間である。

反応溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

40

(工程15)

上記工程14で得られた化合物(C-17)から、上記A法の工程6に従い、化合物(I-C)を得ることができる。

【0120】

上記一般合成法により、得られた一般式(I)で示される化合物は、公知の手段(例えば、クロマトグラフィー、再結晶など)によって単離精製することができる。

【0121】

本発明に係る化合物は、TrkA阻害作用を有するため、変形性関節炎、関節リウマチ、骨折、間質性膀胱炎、慢性膵炎および前立腺炎に伴う痛み；また、慢性腰痛、糖尿病性末梢神経障害痛、術後痛、骨盤痛、癌性疼痛などに代表される侵害受容性疼痛、神経障害

50

性疼痛、急性痛および慢性疼痛；並びに、がん、炎症性疾患、アレルギー性疾患および皮膚疾患などの治療剤及び／又は予防剤として有用である。

本発明化合物は、T r k A阻害作用のみならず、医薬としての有用性を備えており、下記いずれか、あるいは全ての優れた特徴を有している。

a) C Y P酵素（例えば、C Y P 1 A 2、C Y P 2 C 9、C Y P 2 C 1 9、C Y P 2 D 6、C Y P 3 A 4等）に対する阻害作用が弱い。

b) 高いバイオアベイラビリティ、適度なクリアランス等良好な薬物動態を示す。

c) 代謝安定性が高い。

d) C Y P酵素（例えば、C Y P 3 A 4）に対し、本明細書に記載する測定条件の濃度範囲内で不可逆的阻害作用を示さない。

e) 変異原性を有さない。

f) 心血管系のリスクが低い。

g) 高い溶解性を示す。

h) 高いT r k A受容体選択性を有している。

【0122】

本発明の医薬組成物は、経口的、非経口的のいずれの方法でも投与することができる。非経口投与の方法としては、経皮、皮下、静脈内、動脈内、筋肉内、腹腔内、経粘膜、吸入、経鼻、点眼、点耳、腔内投与等が挙げられる。

【0123】

経口投与の場合は常法に従って、内用固形製剤（例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、フィルム剤等）、内用液剤（例えば、懸濁剤、乳剤、エリキシル剤、シロップ剤、リモナーデ剤、酒精剤、芳香水剤、エキス剤、煎剤、チンキ剤等）等の通常用いられるいずれの剤型に調製して投与すればよい。錠剤は、糖衣錠、フィルムコーティング錠、腸溶性コーティング錠、徐放錠、トローチ錠、舌下錠、バッカル錠、チュアブル錠または口腔内崩壊錠であってもよく、散剤および顆粒剤はドライシロップであってもよく、カプセル剤は、ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤または徐放性カプセル剤であってもよい。

【0124】

非経口投与の場合は、注射剤、点滴剤、外用剤（例えば、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、エアゾール剤、吸入剤、ローション剤、注入剤、塗布剤、含嗽剤、浣腸剤、軟膏剤、硬膏剤、ゼリー剤、クリーム剤、貼付剤、パップ剤、外用散剤、坐剤等）等の通常用いられるいずれの剤型でも好適に投与することができる。注射剤は、O/W、W/O、O/W/O、W/O/W型等のエマルジョンであってもよい。

【0125】

本発明化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等の各種医薬用添加剤を必要に応じて混合し、医薬組成物とすることができる。さらに、該医薬組成物は、本発明化合物の有効量、剤型および／または各種医薬用添加剤を適宜変更することにより、小児用、高齢者用、重症患者用または手術用の医薬組成物とすることもできる。小児用医薬組成物は、12歳または15歳未満の患者に投与するのが好ましい。また、小児用医薬組成物は、出生後27日未満、出生後28日～23か月、2歳～11歳または12歳～16歳若しくは18歳の患者に投与されうる。高齢者用医薬組成物は、65歳以上の患者に投与するのが好ましい。

【0126】

本発明の医薬組成物の投与量は、患者の年齢、体重、疾病の種類や程度、投与経路等を考慮した上で設定することが望ましいが、経口投与する場合、通常0.05～100mg/kg/日であり、好ましくは0.1～10mg/kg/日の範囲内である。非経口投与の場合には投与経路により大きく異なるが、通常0.005～10mg/kg/日であり、好ましくは0.01～2mg/kg/日の範囲内である。これを1日1回～数回に分けて投与すれば良い。

【0127】

10

20

30

40

50

本発明化合物は、該化合物の作用の増強または該化合物の投与量の低減等を目的として、疼痛治療剤、抗炎症剤、抗がん剤等（以下、併用薬剤と称する）と組み合わせて用いることができる。この際、本発明化合物と併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。さらに、本発明化合物と併用薬剤とは、それぞれの活性成分を含む２種類の製剤として投与されてもよいし、両方の活性成分を含む単一の製剤として投与されてもよい。

【０１２８】

併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、本発明化合物１重量部に対し、併用薬剤を０．０１～１００重量部用いればよい。

10

【０１２９】

疼痛治療剤としては、例えば、シクロオキシゲナーゼ阻害剤（例、ケトプロフェン、セレコキシブ）、神経障害治療剤（例、プレガバリン）、抗うつ剤（例、デュロキセチン、アミトリプチリン）、オピオイド受容体作動剤（例、モルヒネ、トラマドール）、局所麻酔剤（例、リドカイン）、ケタミン、アセタミノフェン等が挙げられる。

抗炎症剤としては、例えば、ステロイド剤（例、プレドニゾロン）、抗ヒスタミン剤（例、ロラタジン）等が挙げられる。

【０１３０】

抗がん剤としては、例えば、分子標的剤（例、ラパチニブ、リツキシマブ）、アルキル化剤（例、シクロホスファミド）、代謝拮抗剤（例、メトトレキサート）、アルカロイド剤（例、パクリタキセル）、プラチナ剤（例、オキサリプラチン）、ホルモン剤（例、タモキシフェン、リュープロレリン）等が挙げられる。

20

【実施例】

【０１３１】

以下に実施例および参考例、ならびに試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

【０１３２】

また、本明細書中で用いる略語は以下の意味を表す。

９－ＢＢＮ：９－ボラビシクロ〔３．３．１〕ノナン

30

B o c : t e r t -ブトキシカルボニル

C D C l ₃ : 重クロロホルム

C D ₃ O D : 重メタノール

D I B A L : 水素化ジイソブチルアルミニウム

D M F : N , N -ジメチルホルムアミド

D P P A : ジフェニルリン酸アジド

L H M D S : リチウムビス(トリメチルシリル)アミド

M e : メチル

M e O H : メタノール

N H ₄ C l : 塩化アンモニウム

40

N M P : N -メチル-２-ピロリドン

N O ₂ : ニトロ

T B A F : フッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム

T H F : テトラヒドロフラン

T M S : トリメチルシリル

T F A : トリフルオロ酢酸

【０１３３】

各実施例で得られたNMR分析は４００MHzで行い、DMSO-*d*₆、CDCl₃を用いて測定した。また、NMRデータを示す場合は、測定した全てのピークを記載していない場合が存在する。

50

明細書中にRTとあるのは、LC/MS：液体クロマトグラフィー／質量分析でのリテンションタイムを表し、以下の条件で測定した。

(測定条件1)

カラム：Shim-pack XR-ODS (2.2 μ m, i. d. 50 x 3.0 mm) (Shimadzu)

流速：1.6 mL/分

UV検出波長：254 nm

移動相：[A]は0.1%ギ酸含有水溶液、[B]は0.1%ギ酸含有アセトニトリル溶液

グラジエント：3分間で10%－100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行い、0.5分間、100%溶媒[B]を維持した。 10

(測定条件2)

カラム：ACQUITY UPLC (登録商標) BEH C18 (1.7 μ m i. d. 2.1 x 50 mm) (Waters)

流速：0.8 mL/分

UV検出波長：254 nm

移動相：[A]は0.1%ギ酸含有水溶液 [B]は0.1%ギ酸含有アセトニトリル溶液

グラジエント：3.5分間で5%－100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行った後、0.5分間、100%溶媒[B]を維持した。 20

(測定条件3)

カラム：ACQUITY UPLC (登録商標) BEH C18 (1.7 μ m i. d. 2.1 x 50 mm) (Waters)

流速：0.8 mL/分

UV検出波長：254 nm

移動相：[A]は10 mM炭酸アンモニウム含有水溶液、[B]はアセトニトリル

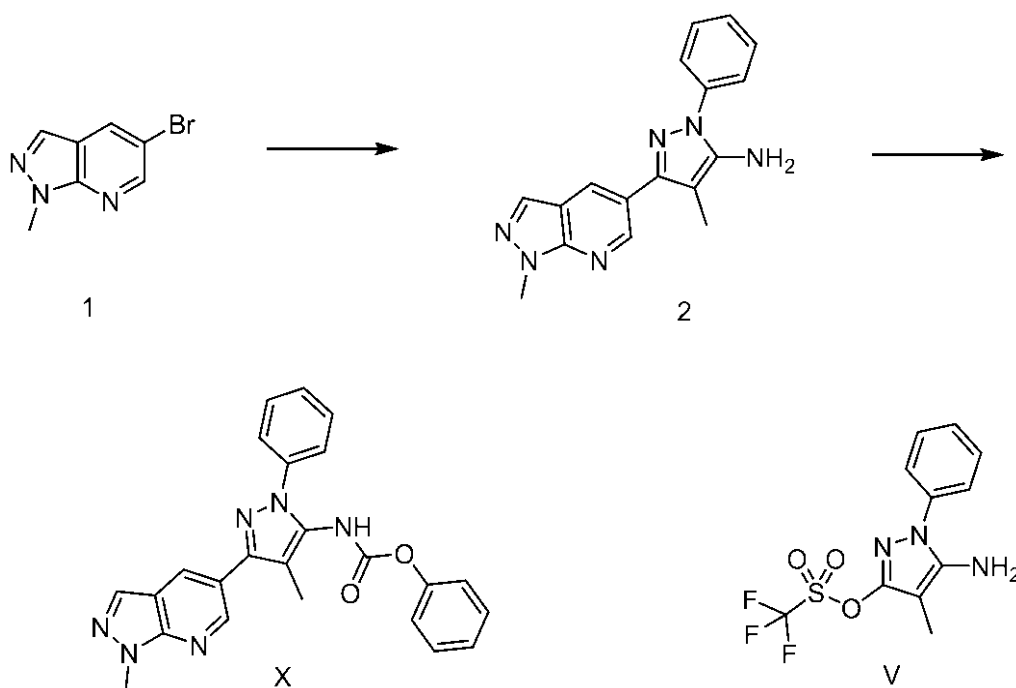
グラジエント：3.5分間で5%－100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行った後、0.5分間、100%溶媒[B]を維持した。

なお、明細書中、MS (m/z) との記載は、質量分析で観測された値を示す。

【0134】

(参考例1) 化合物Xの合成 30

【化134】



工程 1 化合物 2 の合成

窒素雰囲気下、化合物 1 (1.72 g、8.11 mmol) を DMF (20 mL) に溶解し、ビス(ピナコラト)ジボロン (4.12 g、16.2 mmol)、酢酸カリウム (2.39 g、24.3 mmol)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物 (0.331 g、0.406 mmol) を加え、90 °C で 12 時間撹拌した。

放冷後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を水で 2 回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。

得られた残渣を 1, 4-ジオキサン/水 (2/1) (30 mL) に溶解し、化合物 V (合成法は WO 2012/158413 に記載) (2.60 g、8.10 mmol)、リン酸三カリウム (3.44 g、16.2 mmol)、クロロ (2, 4, 6-トリイソプロピル-2'-ジシクロヘキシルホスフィノ-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II) (0.128 g、0.162 mmol) を加え、90 °C で 4 時間撹拌した。

放冷後、反応溶液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して化合物 2 (1.50 g、収率 61%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.15 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.51 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.35 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 1.6 Hz, 1H).

工程 2 化合物 X の合成

化合物 2 (500 mg、1.643 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、氷冷下、ピリジン (0.199 mL、2.464 mmol) 及びクロロ炭酸フェニル (0.227 mL、1.807 mmol) を加え、室温で 1 時間撹拌した。

水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製することにより、化合物 X (550 mg、78.9%) を得た。

LC/MS (メソッド 1) RT = 1.97、MS (m/z) = 425

【実施例 1】

【0135】

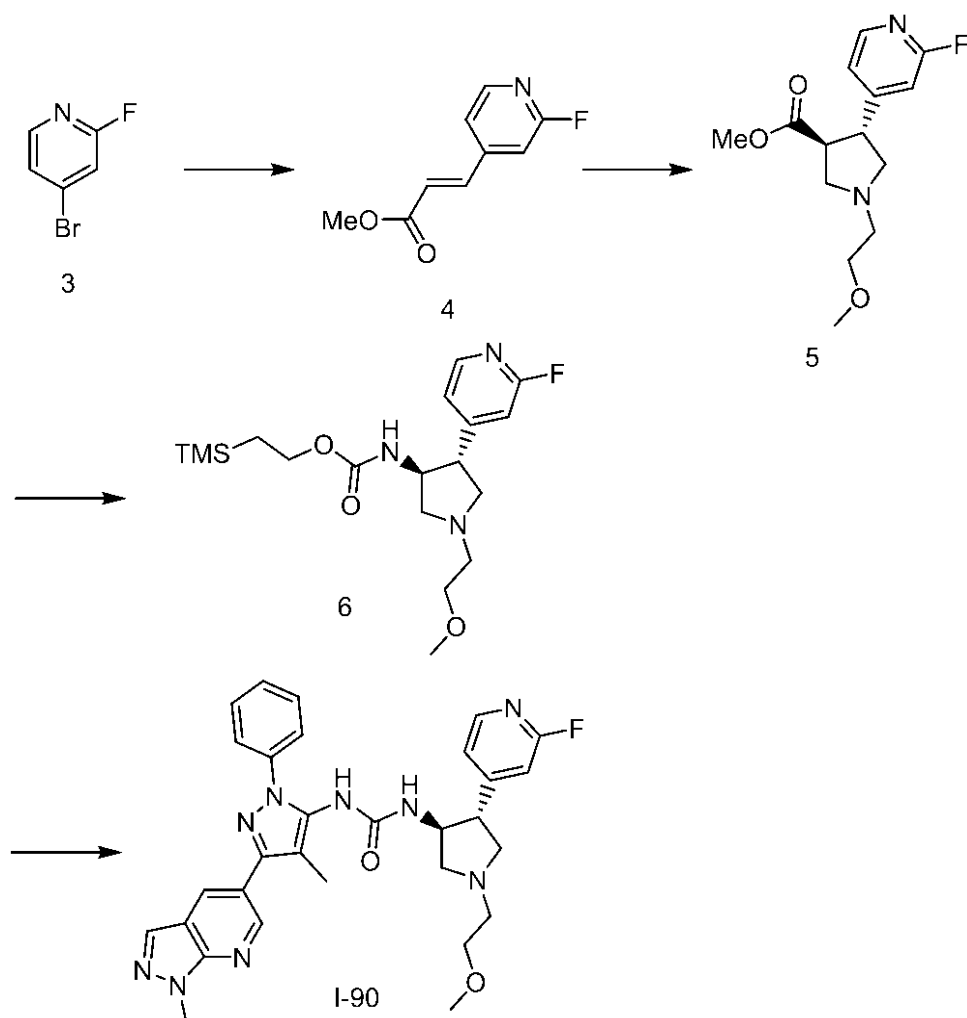
化合物 (I-90) の合成

10

20

30

【化 1 3 5】



10

20

30

工程 1 化合物 4 の合成

化合物 3 (1.00 g、5.68 mmol) を NMP (5.7 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.945 mL、6.82 mmol) とアクリル酸メチル (0.618 mL、6.82 mmol) を加えた。窒素雰囲気下、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム (5.81 mg、0.011 mmol) を加え、100℃で一晩撹拌した。

反応液を室温に戻し、水 (15 mL) を加えた。生じた固体をろ取り、水で洗浄し、乾燥して化合物 4 (854 mg、83%) を得た。

LC/MS (メソッド 1) RT = 1.40、MS (m/z) = 182.20

40

工程 2 化合物 5 の合成

化合物 4 (499 mg、2.75 mmol) をトルエン (9.2 mL) に溶解し、TFA (21 μL、0.275 mmol) および 2-メトキシ-N-メトキシメチル-N-((トリメチルシリル)メチル)エタン-1-アミン (合成法は WO 2012/158413 に記載) (735 mg、3.58 mmol) を加え、室温で一晩撹拌した。

反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して化合物 5 (605 mg、収率 78%) を得た。

LC/MS (メソッド 1) RT = 0.54、MS (m/z) = 283.20

50

工程 3 化合物 6 の合成

化合物 5 (605 mg、2.14 mmol) を THF (2.1 mL) に溶解した。2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (1.29 mL、2.57 mmol) を加え、室温で終夜撹拌した。2 mol/L 塩酸 (1.29 mL、2.57 mmol) を加え、溶媒を減圧留去した後、トルエンで 2 回共沸して水を除いた。

得られた残渣を DMF (7.1 mL) に溶解した。トリエチルアミン (0.594 mL、4.29 mmol) と DPPA (0.553 mL、2.57 mmol) を加え、室温で 30 分撹拌した。80 °C に昇温して 30 分撹拌した後、2-トリメチルシリルエタノール (0.916 mL、6.43 mmol) を加え、80 °C で一晩撹拌した。

反応液を室温に戻し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順に洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して化合物 6 (457 mg、収率 56%) を得た。

LC/MS (メソッド 1) RT = 1.24、MS (m/z) = 384.20

工程 4 化合物 (I-90) の合成

化合物 6 (39.3 mg、0.102 mmol) をジクロロメタン (1.0 mL) に溶解し、TFA (0.5 mL) を加えて一晩撹拌した。反応液を濃縮後、得られた残渣を THF (1.0 mL) に溶解した。N-エチルジイソプロピルアミン (0.178 mL、1.02 mmol) と化合物 X (43.3 mg、0.102 mmol) を加えて一晩撹拌した。

反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) により精製して化合物 (I-90) (racemate、48.9 mg、収率 84%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.23 (s, 3H), 2.32 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.54-2.69 (m, 2H), 2.71-2.83 (m, 2H), 3.04 (br s, 1H), 3.20-3.34 (m, 4H), 3.38-3.47 (m, 2H), 4.20 (s, 3H), 4.35 (br s, 1H), 5.44 (br s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.98 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.55-7.61 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.09 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

【実施例 2】

【0136】

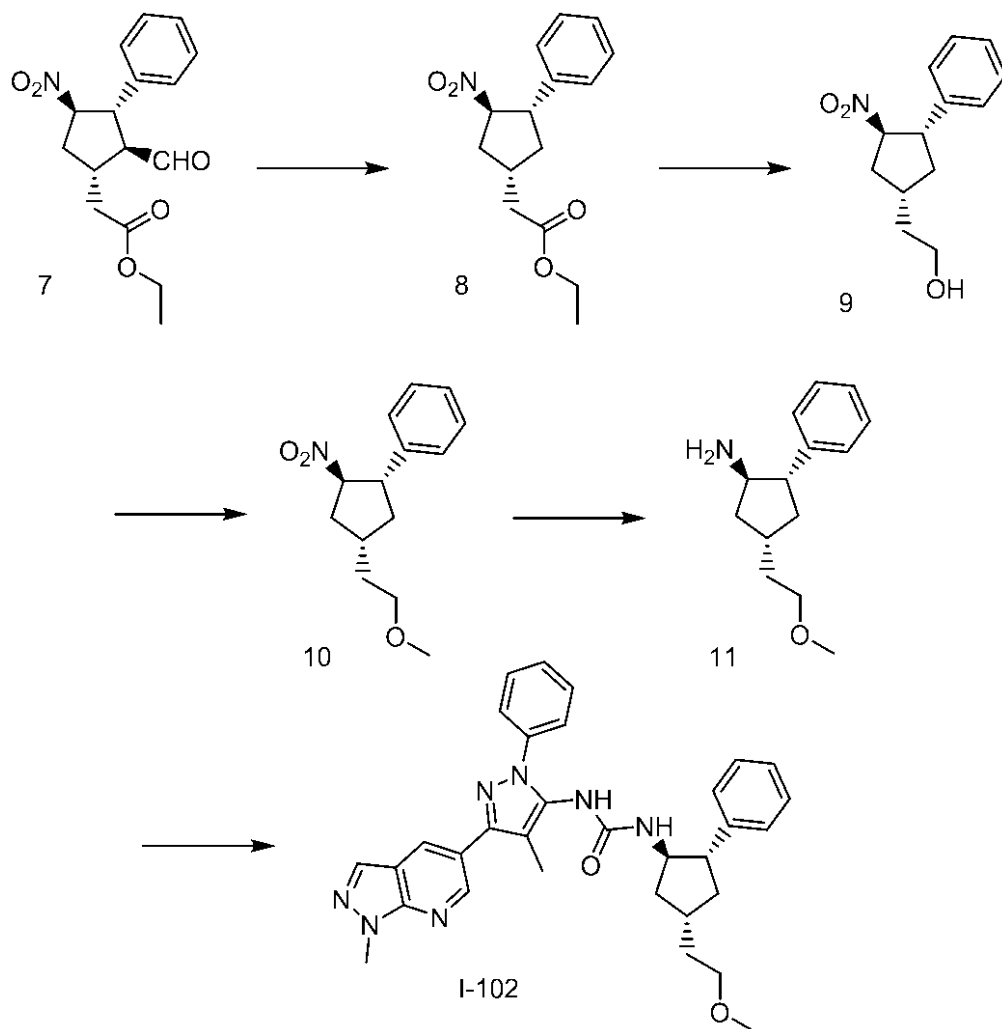
化合物 (I-102) の合成

10

20

30

【化 1 3 6】



工程 1 化合物 8 の合成

化合物 7 (合成法は Chem. Eur. J. 2008, 14, 10007-10011 に記載) (23.54 g、77 mmol) をテトラヒドロフラン (330 mL) 及びアセトニトリル (33 mL) に溶解し、クロトリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (I) (86 g、93 mmol) を加え、加熱還流しながら 4 時間攪拌した。

不溶物をろ過した後、残渣を酢酸エチルで洗浄した。ろ液を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して化合物 8 (13.74 g、収率 64.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.60 (q, J = 12.2 Hz, 1H), 2.04 (dt, J = 7.2, 17.6 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.81 (s, 1H), 3.78 (dt, J = 6.2, 13.7 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.95 (m, 1H), 7.21-7.35 (m, 5H).

工程 2 化合物 9 の合成

化合物 8 (13.74 g、49.5 mmol) をテトラフドロフラン (200 mL) に溶解し、 -78°C に冷却下、1.0 mol/L DIBAL-tert-ブレン溶液 (149 mL、149 mmol) を 40 分かけて滴下した後、 -78°C で 30 分、さらに室温で 1 時間攪拌した。

メタノール (50 mL) を加え 5 分攪拌した後、酢酸エチル (100 mL)、飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液 (100 mL) 及び水 (100 mL) を加え、さらに室温で 1 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで抽出した後、有機層を水洗し、硫酸ナトリウムで

乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル）により精製することにより化合物 9（14.13 g、99.4%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (brs, 1H), 1.54 (q, $J = 12.2\text{Hz}$, 1H), 1.73 (q, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H), 1.98 (dt, $J = 6.6, 16.9\text{Hz}$, 1H), 2.40-2.61 (m, 3H), 3.71-3.79 (m, 3H), 4.93 (m, 1H), 7.21-7.35 (m, 5H).

工程 3 化合物 10 の合成

化合物 9（14.13 g、49.2 mmol）をジクロロメタン（180 mL）に溶解し、2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジン（36.4 g、177 mmol）及びトリフルオロメタンスルホン酸メチル（24.24 g、148 mmol）を加え、加熱還流しながら 1.5 時間撹拌した。

水を加え、クロロホルムで抽出した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル）により精製し、化合物 10（10.50 g、収率 85.5%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (q, $J = 12.2\text{Hz}$, 1H), 1.72 (dq, $J = 1.7, 6.6\text{Hz}$, 2H), 1.98 (dt, $J = 6.6, 16.9\text{Hz}$, 1H), 2.39-2.59 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.43 (t, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H), 3.75 (dt, $J = 6.1, 13.6\text{Hz}$, 1H), 4.93 (m, 1H), 7.21-7.35 (m, 5H).

工程 4 化合物 11 の合成

化合物 10（10.50 g、42.1 mmol）をメタノール（200 mL）に溶解し、氷冷下、濃塩酸（53 mL）及び垂鉛粉末（27.5 g、421 mmol）を加え、室温で 0.5 時間撹拌した。

不溶物をろ過した後、残渣をメタノールで洗浄した。ろ液に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和した後、クロロホルムで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル）により精製し、化合物 11（10.84 g、収率 100%）を得た。

LC/MS（メソッド 2） RT = 1.15、MS (m/z) = 220

工程 6 化合物 (I-102) の合成

化合物 11（15 mg、0.068 mmol）をテトラヒドロフラン（1 mL）に溶解し、トリエチルアミン（0.019 mL、0.137 mmol）及び化合物 X（29 mg、0.068 mmol）を加え、室温で 2 時間撹拌した。

溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルムーメタノール）により精製し、化合物 (I-102)（35 mg、93.1%）を得た。

LC/MS（メソッド 1） RT = 2.05、MS (m/z) = 550

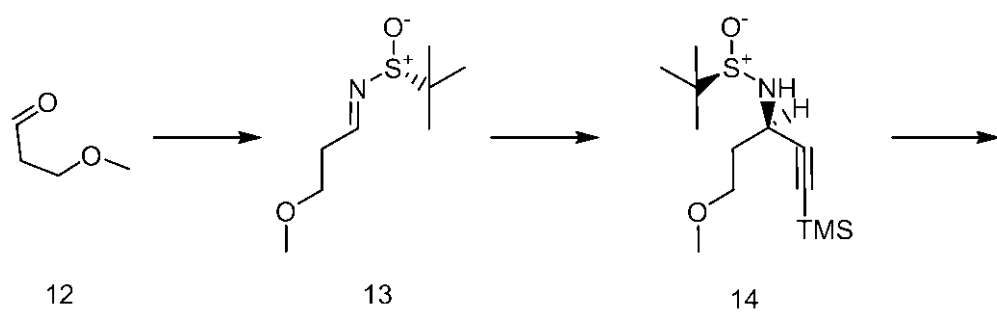
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (q, $J = 12.7\text{Hz}$, 1H), 1.68 (m, 3H), 1.98 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.37 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 4.20 (s, 3H), 4.26 (m, 1H), 4.77 (brs, 1H), 6.21 (brs, 1H), 7.16-7.44 (m, 10H), 8.05 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.95 (m, 1H).

【実施例 3】

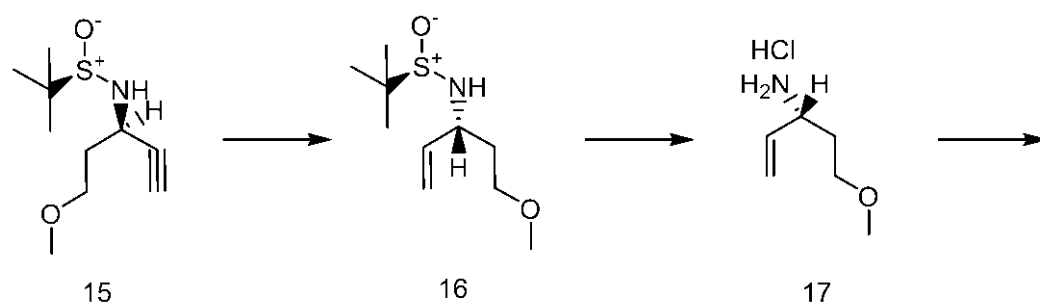
【0137】

化合物 (I-94) の合成

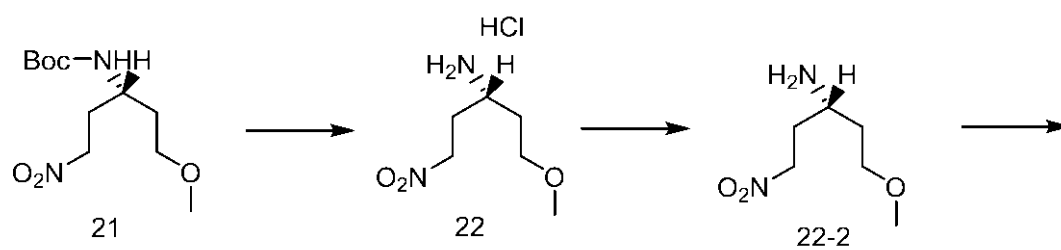
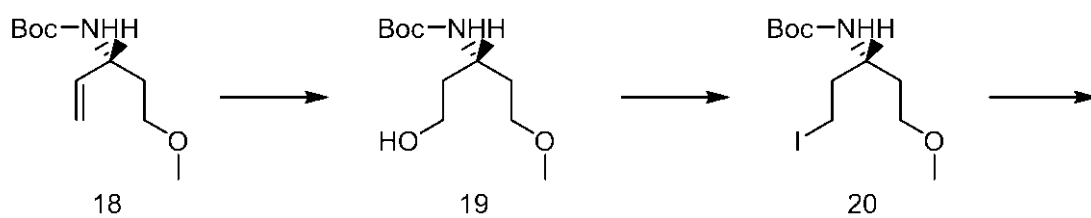
【化 1 3 7】



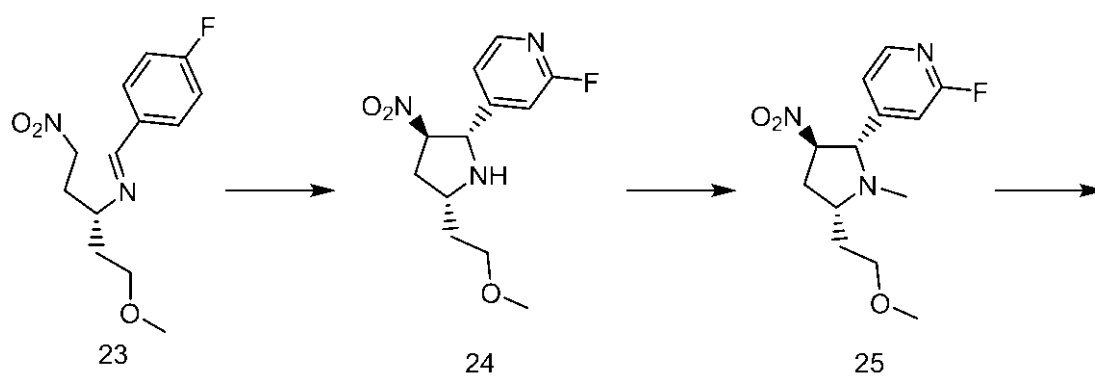
10



20

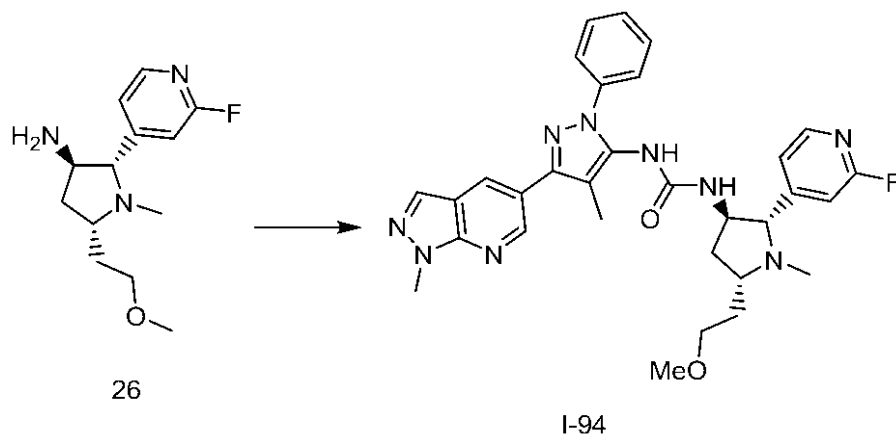


30



40

【化 1 3 8】



10

工程 1 化合物 1 3 の合成

窒素雰囲気下、化合物 1 2 (5 g, 56.7 mmol) をジクロロメタン (125 mL) に溶解し、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (6.88 g, 56.7 mmol)、無水硫酸銅 (19.9 g, 125 mmol) を加え、室温で 2 日間撹拌した。

混合物をセライトで濾過し、ろ液を濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して化合物 1 3 (10.9 g、収率 92%) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (s, 9H), 2.78 (q, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.69 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 8.07-8.11 (br m, 1H).

LC/MS (メソッド 1) RT = 1.21、MS (m/z) = 192.00

工程 2 化合物 1 4 の合成

LHMDS (1 mol/L、THF 溶液、52.3 mL、52.3 mmol) を無水ヘキサン (250 mL) の混合溶液とし、その混合液に対してエチニルトリメチルシラン (5.13 g, 52.3 mmol) を -78°C で滴下した。滴下終了後、室温まで反応液温度を上昇させさらに 10 分間撹拌後、再び、反応温度を -78°C まで低下させた。その反応液に、化合物 1 3 (5 g, 26.1 mmol) のヘキサン (50 mL) / THF (10 mL) 溶液 (温度 0°C) を滴下した。滴下終了後、室温まで昇温させさらに終夜で撹拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム溶液で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル-10% トリエチルアミン含) により精製し、化合物 1 4 (5.67 g、収率 75%) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.00 (s, 9H), 1.04 (s, 9H), 1.77-1.82 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.35 (dt, $J = 10.9, 4.9$ Hz, 1H), 3.45 (dt, $J = 11.4, 4.9$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.07 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H).

40

LC/MS (メソッド 1) RT = 2.07、MS (m/z) = 289.90

工程 3 化合物 1 5 の合成

化合物 1 4 (5.67 g, 19.6 mmol) の THF (28 mL) 溶液に TBAF (1 mol/L, 19.6 mL) を加えて、室温で 3 時間撹拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム溶液で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層をさらに、飽和塩化アンモニウム溶液次いで飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し化合物 1 5 (4.26 g、収率 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (s, 9H), 1.90-2.05 (m, 2H), 2.44 (br s, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.50-3.58 (m, 1H), 3.61-3.69 (m, 1H), 3.78 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.23 (q, $J =$

50

6.8 Hz, 1H).

工程 4 化合物 16 の合成

化合物 15 (4.26 g, 19.60 mmol) の THF (80 mL) 溶液に対してキノリン (0.116 mL, 0.980 mmol) とリンドラ触媒 (2.09 g, 0.980 mmol) を加えて、接触水素添加反応をした。反応終了後、反応液をセライト濾過し、その母液を濃縮して化合物 16 (4.12 g、収率 96%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.14 (s, 9H), 1.68 (br s, 1H), 1.79 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.34-3.46 (m, 2H), 3.82-3.89 (m, 1H), 5.12 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.78-5.87 (m, 1H).

10

工程 5 化合物 17 の合成

化合物 16 (801 mg, 3.65 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に塩酸 5 mL (4 mol/L, 1, 4-ジオキサン溶液) を加えて室温で攪拌した。反応液を濃縮して化合物 17 (421 mg、収率 100%) を得た。

工程 6 化合物 18 の合成

化合物 17 (5.11 g, 33.7 mmol) と炭酸ナトリウム (17.86 g, 169 mmol) を THF (20 mL) および水 (20 mL) に溶解し、その溶液に氷冷下二炭酸ジ-tert-ブチル (8.61 mL, 37.1 mmol) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して化合物 18 (6.51 g、収率 90%) を得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.46 (br s, 10H), 1.63-1.76 (m, 1H), 1.83-1.95 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.41-3.51 (m, 2H), 4.25 (br s, 1H), 4.96 (br s, 1H), 5.12 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.71-5.84 (m, 1H).

工程 7 化合物 19 の合成

化合物 18 (6.5 g, 30.2 mmol) の THF (65 mL) 溶液に氷冷下 9-BBN (169 mL, 85 mmol) を滴下後、室温で 4 時間半攪拌した。反応液に、氷冷下 2 mol/L 水酸化ナトリウム (106 mL, 211 mmol)、次いで 30% 過酸化水素水 (100 mL, 3263 mmol) を加え、さらに 1.5 時間攪拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液、次いで飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して化合物 19 (5.92 g、収率 84%) を得た。

30

LC/MS (メソッド 1) RT = 1.18、MS (m/z) = 178.25 (M-55)

40

工程 8 化合物 20 の合成

イミダゾール (244 mg, 3.58 mmol)、トリフェニルホスフィン (841 mg, 3.21 mmol)、ヨウ素 (862 mg, 3.39 mmol) のジクロロメタン溶液に、氷冷下、化合物 19 (440 mg, 1.886 mmol) のジクロロメタン溶液 (4 mL) を加えた。5 時間攪拌後、反応液にチオ硫酸ナトリウム溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して化合物 20 (390 mg、収率 60%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.44 (s, 9H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.76-1.87 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 2H), 3.13-3.24 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.40-3.52 (m, 2H), 3.70-3.80 (m, 1H),

50

4.65-4.80 (br m, 1H).

工程 9 化合物 21 の合成

化合物 20 (385 mg, 1.12 mmol) の DMF (0.5 mL) 溶液に亜硝酸ナトリウム (619 mg, 8.97 mmol) を加え、遮光下室温で一時間撹拌した。反応液に水を加えジクロロメタンで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサノー酢酸エチル) により精製して化合物 21 (197 mg、収率 67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (s, 9H), 1.62-1.76 (m, 1H), 1.81-1.90 (m, 1H), 2.08-2.20 (m, 1H), 2.19-2.30 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.40-3.55 (m, 2H), 3.76-3.88 (m, 1H), 4.38-4.57 (m, 2H), 4.75-4.92 (m, 1H). 10

工程 10 化合物 22 の合成

化合物 21 (2.15 g, 8.20 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に塩酸 20 mL (4 mol/L, 1,4-ジオキサン溶液) を加えて室温で撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、析出した白色固形物をろ取し、乾燥して化合物 22 (421 mg、収率 100%) を得た。

LC/MS (メソッド 1) RT = 0.38、MS (m/z) = 162.60 (M-55) 20

工程 11 化合物 22-2 の合成

化合物 22 をインジェクトカラム (アミノ) に通し (MeOH で溶出) 脱塩することにより、化合物 22-2 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11-1.38 (br m, 2H), 1.50-1.62 (m, 1H), 1.68-1.79 (m, 1H), 1.84-1.97 (m, 1H), 2.13-2.26 (m, 1H), 2.90-3.04 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.42-3.56 (m, 2H), 4.48-4.63 (m, 2H).

工程 12 化合物 23 の合成

化合物 22-2 (300 mg, 1.51 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に 2-フルオロイソニコチンアルデヒド (198 mg, 1.586 mmol)、硫酸マグネシウム (191 mg, 1.586 mmol) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液をセライトついで NH シリカゲルインジェクションカラム (MeOH) により濾過後、濃縮して化合物 23 を定量的に得た。 30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.84 (ddd, J = 18.7, 9.2, 4.7 Hz, 1H), 1.92-2.02 (m, 1H), 2.27-2.38 (m, 1H), 2.39-2.50 (m, 1H), 3.19-3.26 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.33-3.42 (m, 1H), 3.54-3.61 (m, 1H), 4.29-4.44 (m, 2H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.50 (dt, J = 5.0, 1.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.31 (d, J = 5.1 Hz, 1H).

工程 13 化合物 24 の合成

化合物 23 (407 mg, 1.51 mmol) をアセトニトリル (2 mL) に溶解し 20 度とした。トリエチルアミン (42 μL , 0.30 mmol) を加え終夜放置後、室温まで昇温させた。反応液を NH シリカゲルインジェクションカラム (MeOH) により濾過後、濃縮して化合物 24 の粗製生物を得た。(396 mg、収率 97%) 40

LC/MS (メソッド 1) RT = 0.75、MS (m/z) = 270.00

工程 14 化合物 25 の合成

化合物 24 (376 mg, 1.40 mmol) のジクロロメタン溶液にホルムアルデヒド 2.3 mL (33% 水溶液)、酢酸 (16 μL , 0.279 mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (2.96 g, 13.96 mmol) を加え、室温で一時間撹拌した。反応液に水を加えジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後 50

、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をNHシリカゲルインジェクションカラム (MeOH) により精製して化合物25 (430mg、収率109%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60-1.69 (m, 1H), 2.06-2.22 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.67 (ddd, $J = 14.3, 6.7, 3.1$ Hz, 1H), 2.90-2.97 (br m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.46-3.55 (m, 2H), 3.93 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.61-4.66 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.22 (dt, $J = 5.1, 1.4$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H).

LC/MS (メソッド1) RT = 1.71、MS (m/z) = 284.00

工程15 化合物26の合成

化合物25のTHF (8mL)、MeOH (4mL) 溶液に亜鉛 (1.77g, 27.1mmol)、 NH_4Cl (14.5g, 27.1mmol) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濃縮後、残渣をNHラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) により精製して化合物26 (228mg、66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64-1.67 (m, 1H), 1.79 (ddd, $J = 14.3, 7.3, 5.5$ Hz, 1H), 1.95-2.03 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.70-2.79 (m, 1H), 2.97 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J = 15.6, 7.2$ Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.47-3.52 (m, 2H), 6.99 (br s, 1H), 7.21-7.22 (br m, 1H), 8.16 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H).

LC/MS (メソッド3) RT = 1.17、MS (m/z) = 254.00

工程16 化合物(I-94)の合成

窒素雰囲気下、化合物26 (20mg、0.079mmol) および、化合物X (35mg、0.083mmol) をTHF (1mL) に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン (0.033mL、0.24mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール系) により精製して化合物(I-94) (26mg、収率56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.58-1.70 (br m, 1H), 1.83-1.93 (br m, 1H), 1.96-2.05 (br m, 1H), 2.12-2.19 (br m, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.16 (br s, 3H), 2.72-2.82 (br m, 1H), 3.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.48-3.56 (m, 2H), 3.95-4.03 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.58 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.40-7.47 (m, 1H), 7.47-7.57 (m, 4H), 7.90 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.93 (s, 1H).

LC/MS (メソッド1) RT = 1.21、MS (m/z) = 584.50

【0138】

一般的製造法および実施例に記載の方法に準じて以下の化合物を得た。構造および物性 (LC/MSデータ) を以下の表に示す。

なお、構造式中、「くさび形」および「破線」は立体配置を示す。特に、立体配置が記載された化合物において、「立体」の項目に「racemate」と記載されている化合物は相対立体配置が特定されたラセミ体化合物である。「Diastereomixture」と記載されている化合物は、 $-\text{NR}^5-\text{C}(=\text{X})-\text{NR}^{5A}-$ ピラゾリル基と $-B$ 基との相対配置がトランスであり、それ以外の絶対配置が表記通りの化合物である。記載のない化合物は、 $-\text{NR}^5-\text{C}(=\text{X})-\text{NR}^{5A}-$ ピラゾリル基および $-B$ 基が結合している炭素の絶対配置が表記通りの化合物である。

また、不斉炭素を形成する結合において、立体情報が不明であるものについては、実線で示す。

【0139】

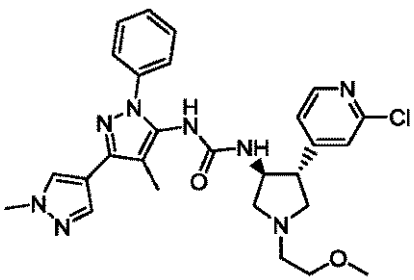
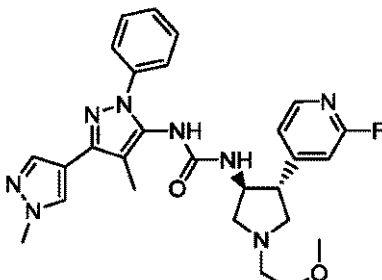
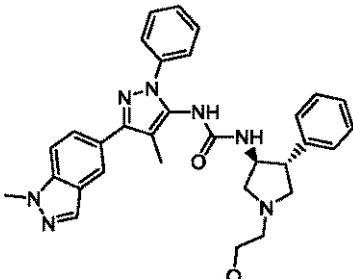
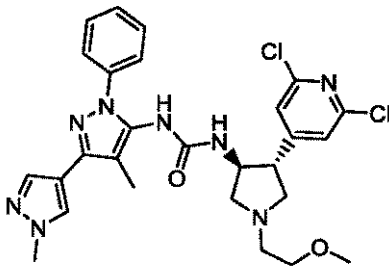
10

20

30

40

【表 1】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-1		3	1.44	535	racemate
I-2		2	1.01	519	racemate
I-3		1	1.41	550.3	racemate
I-4		2	1.3	569	racemate

【 0 1 4 0 】

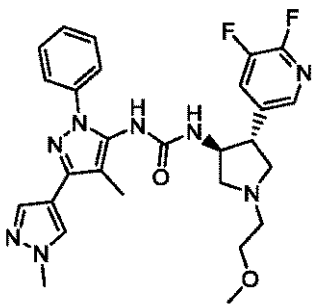
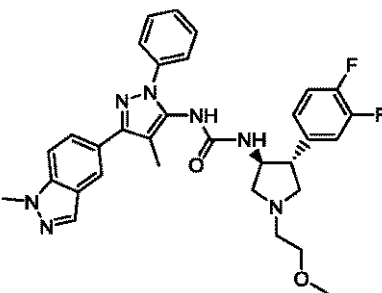
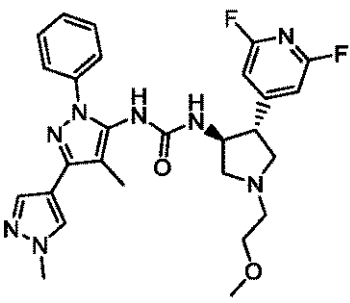
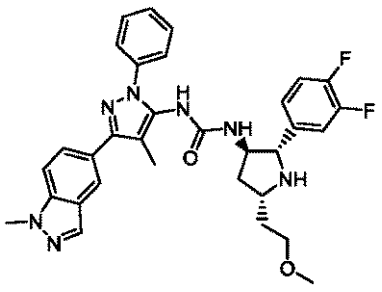
10

20

30

40

【表 2】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-5		1	1.15	537.3	racemate
I-6		1	1.49	586	
I-7		1	1.14	537.3	racemate
I-8		2	1.61	586	

【 0 1 4 1 】

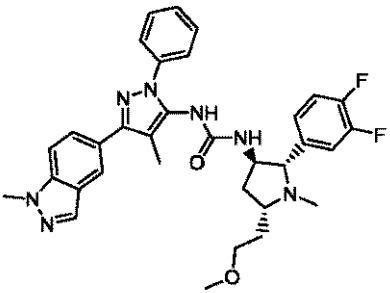
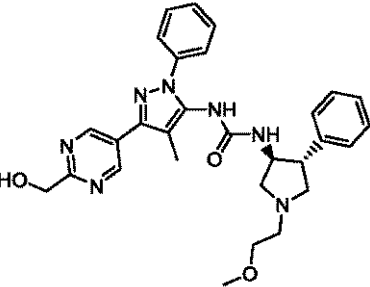
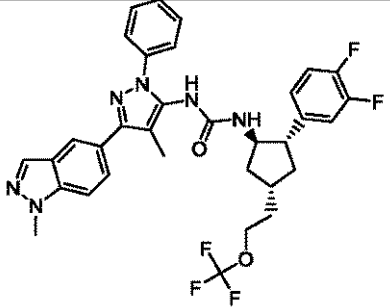
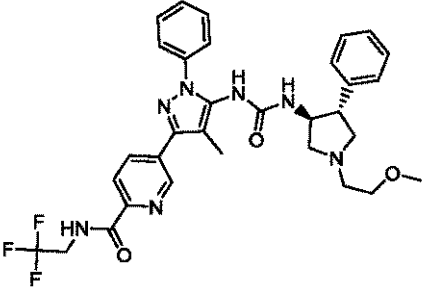
10

20

30

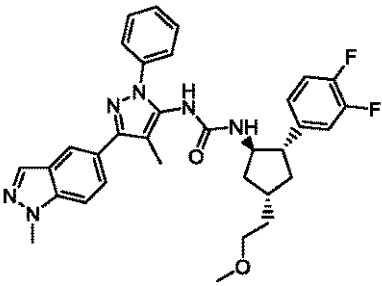
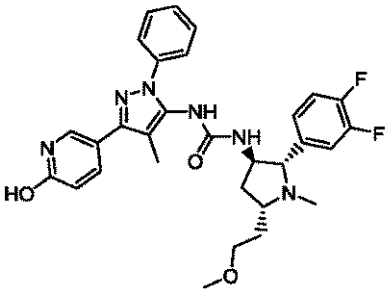
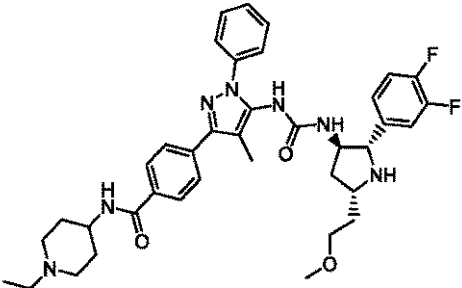
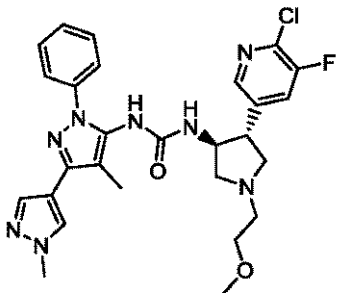
40

【表 3】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-9		2	1.49	600	
I-10		1	1.04	528.3	racemate
I-11		2	2.63	639	
I-12		2	1.6	622	racemate

【 0 1 4 2 】

【表 4】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-13		2	2.3	585	
I-14		1	1.05	563.25	
I-15		2	1.03	686	
I-16		1	1.15	553.2	racemate

【 0 1 4 3 】

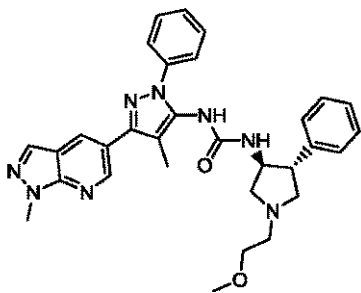
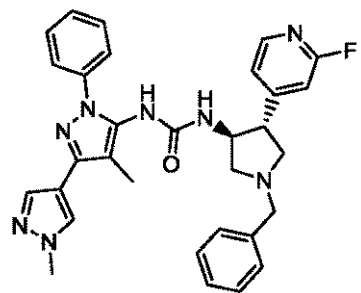
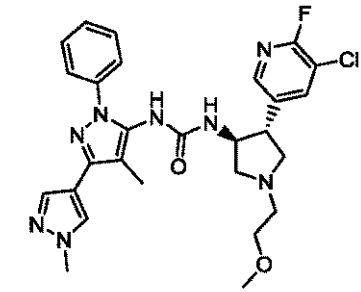
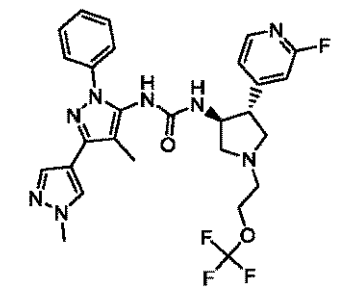
10

20

30

40

【表 5】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-17		1	1.31	551.25	racemate
I-18		1	1.19	551.25	racemate
I-19		1	1.2	553.2	racemate
I-20		1	1.18	573.2	racemate

【 0 1 4 4 】

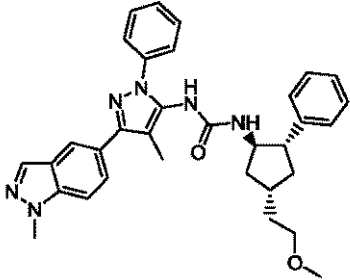
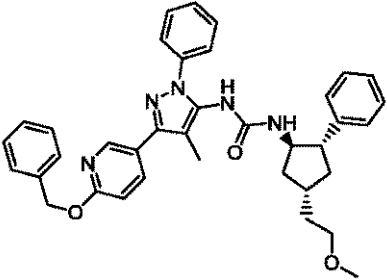
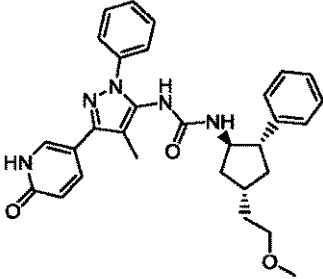
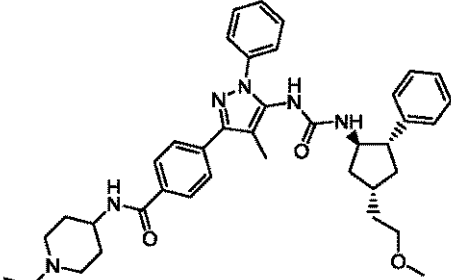
10

20

30

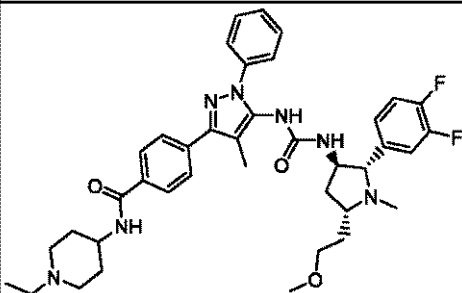
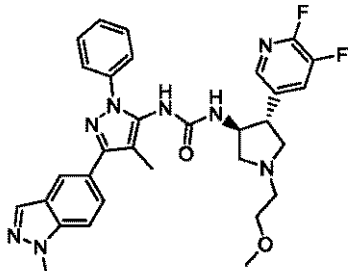
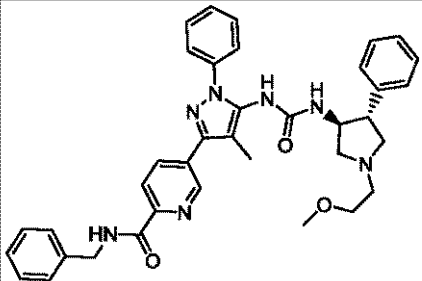
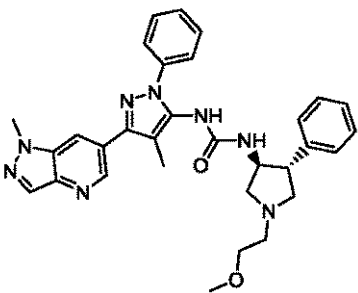
40

【表 6】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-21		2	2.24	549	
I-22		2	2.77	602	
I-23		2	1.78	512	
I-24		2	1.82	649	

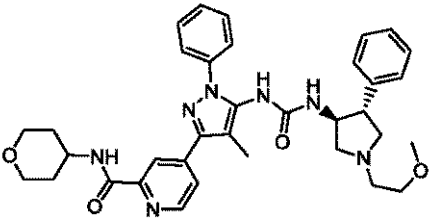
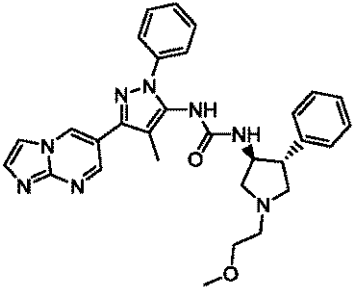
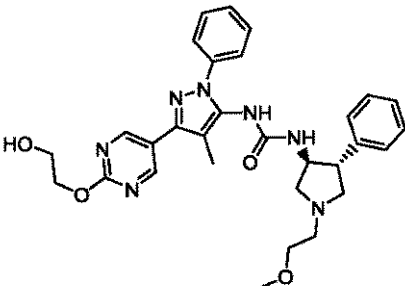
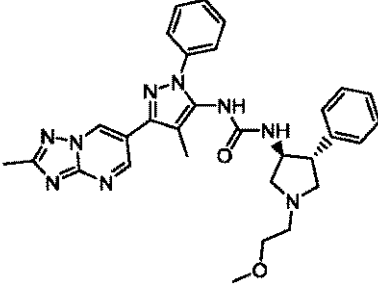
【 0 1 4 5 】

【表 7】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-25		1	1.11	700.35	
I-26		1	1.4	587.2	racemate
I-27		2	1.96	630	racemate
I-28		1	1.29	551.3	racemate

【 0 1 4 6 】

【表 8】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-29		2	1.87	624	racemate
I-30		1	0.84	537.3	racemate
I-31		1	1.02	558.25	racemate
I-32		1	1.1	552.25	racemate

【 0 1 4 7 】

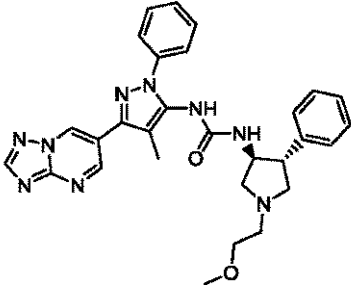
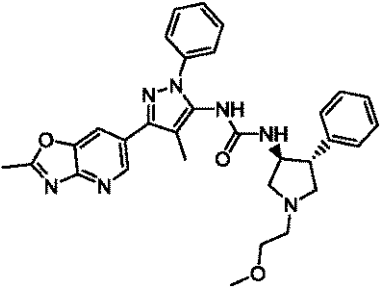
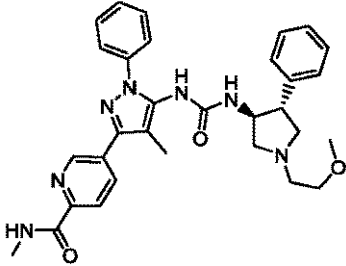
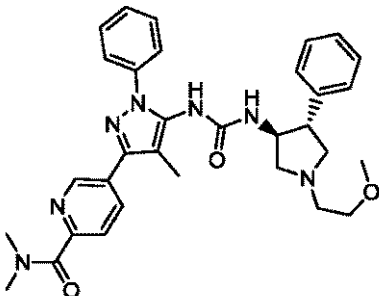
10

20

30

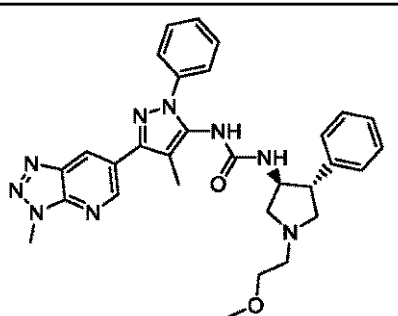
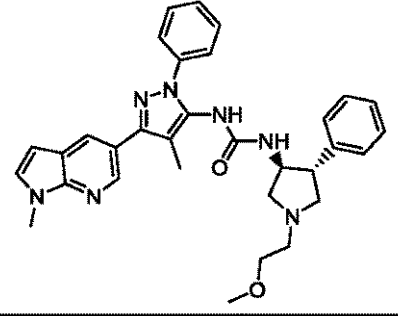
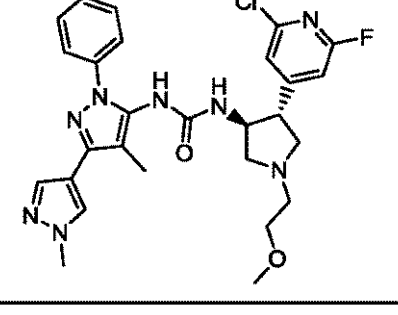
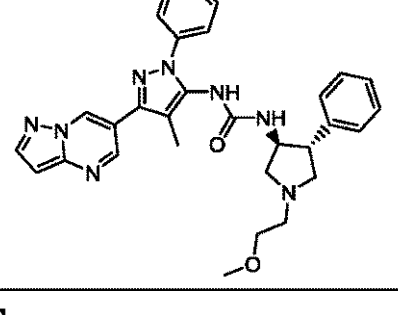
40

【表 9】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-33		1	1.05	538.3	racemate
I-34		1	1.2	552.25	racemate
I-35		2	1.31	554	racemate
I-36		2	1.21	568	racemate

【 0 1 4 8 】

【表 10】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-37		1	1.19	552.25	racemate
I-38		1	1.31	550.3	racemate
I-39		1	1.07	553.2	racemate
I-40		1	1.19	537.3	racemate

【0149】

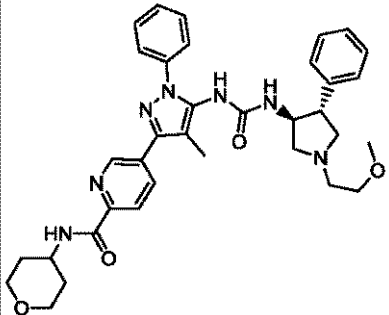
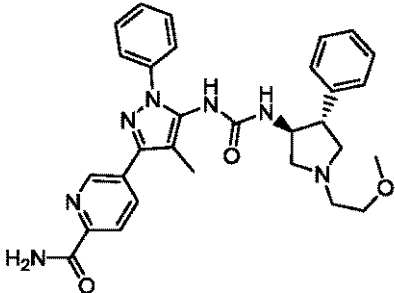
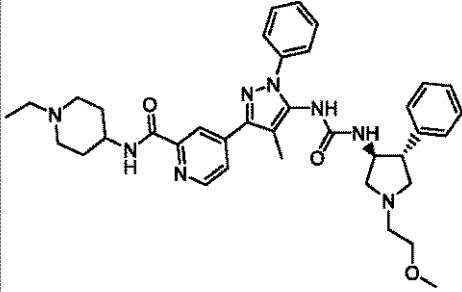
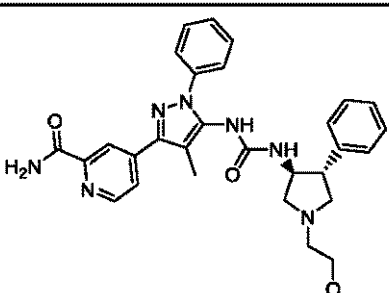
10

20

30

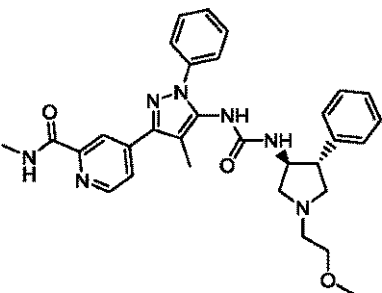
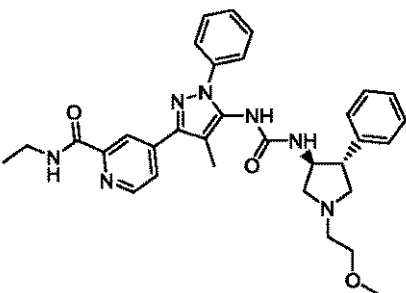
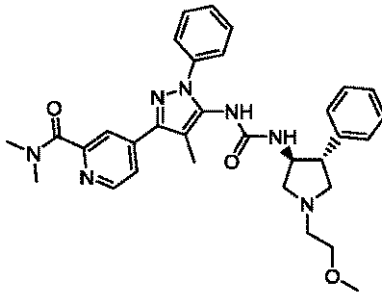
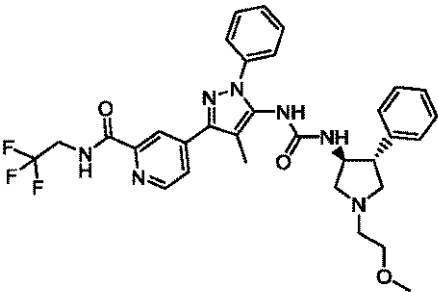
40

【表 1 1】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-41		2	1.4	624	racemate
I-42		2	1.24	540	racemate
I-43		1	0.90	651	racemate
I-44		1	1.26	540.2	racemate

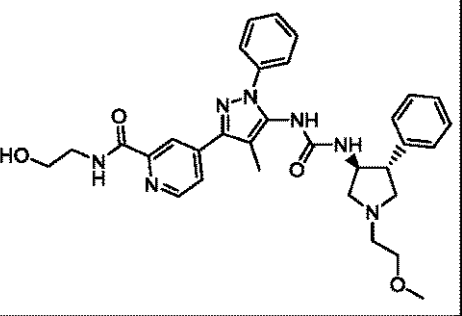
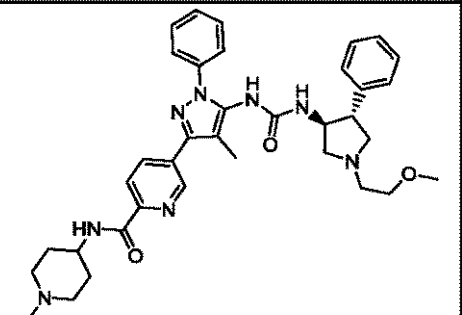
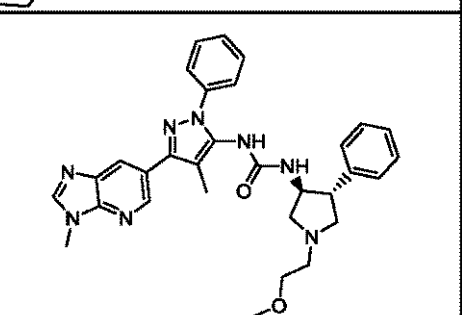
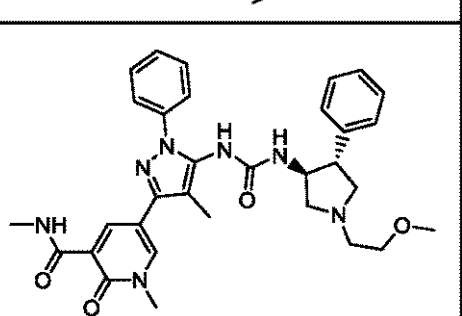
【 0 1 5 0 】

【表 1 2】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-45		1	1.35	554.2	racemate
I-46		1	1.48	568.2	racemate
I-47		1	1.22	568.2	racemate
I-48		1	1.67	622.2	racemate

【 0 1 5 1 】

【表 1 3】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-49		1	1.23	584.2	racemate
I-50		2	1.03	651.37	racemate
I-51		1	1.04	551.25	racemate
I-52		2	1.21	584	racemate

【 0 1 5 2 】

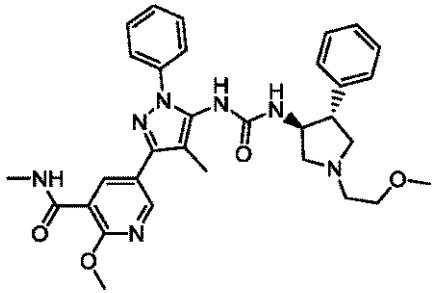
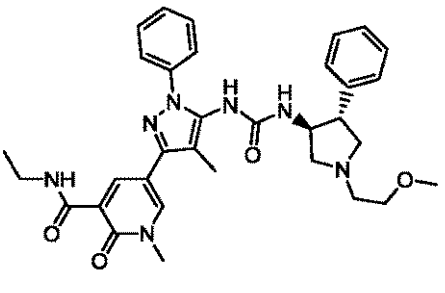
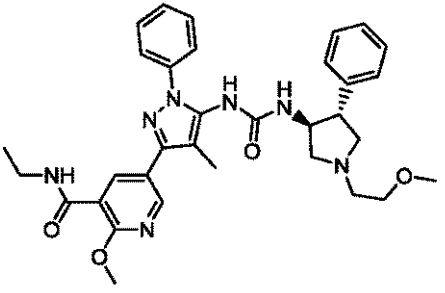
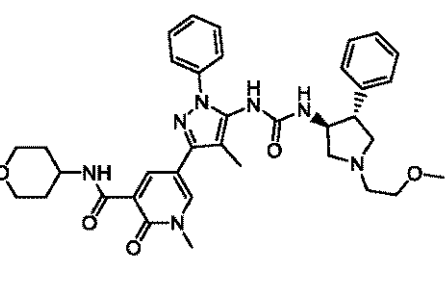
10

20

30

40

【表 1 4】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-53		2	1.36	584	racemate
I-54		2	1.3	598	racemate
I-55		2	1.47	598	racemate
I-56		2	1.28	654	racemate

【 0 1 5 3 】

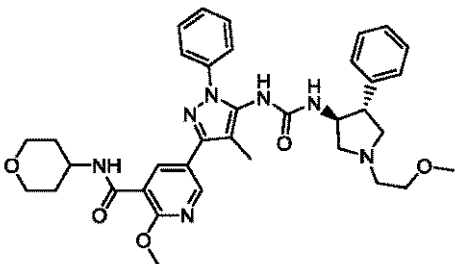
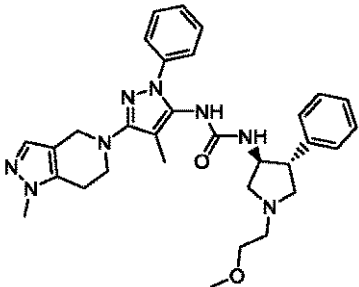
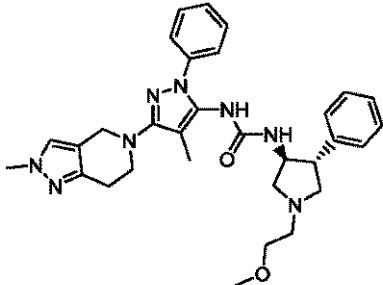
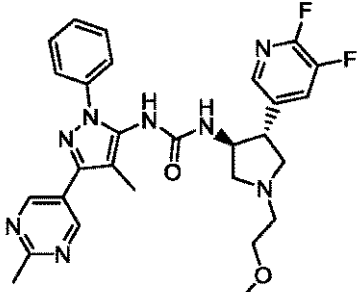
10

20

30

40

【表 1 5】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-57		2	1.42	654	racemate
I-58		1	1.13	555.3	
I-59		1	1.11	555.3	
I-60		1	1.02	549.25	racemate

【 0 1 5 4 】

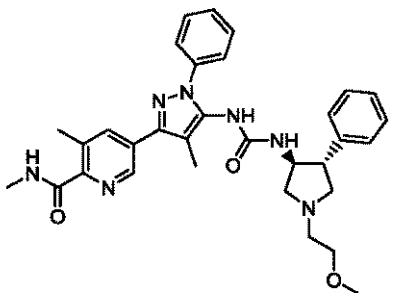
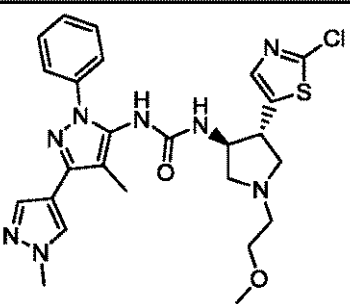
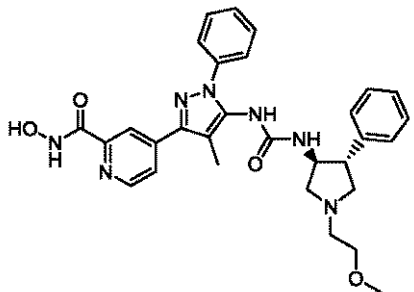
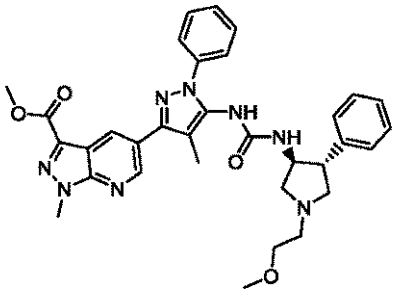
10

20

30

40

【表 1 6】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-61		1	1.11	568	racemate
I-62		1	0.92	541.2	racemate
I-63		1	0.95	556	racemate
I-64		1	1.26	609.25	racemate

【 0 1 5 5 】

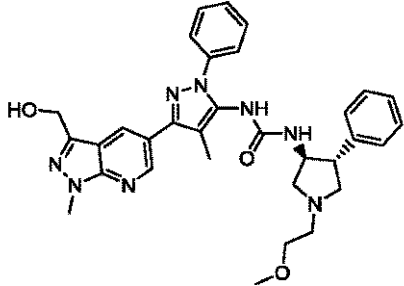
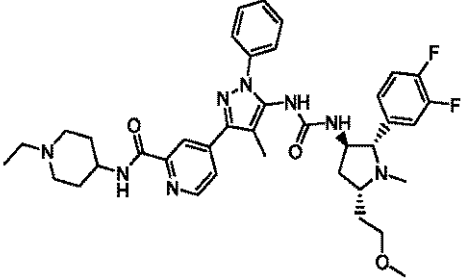
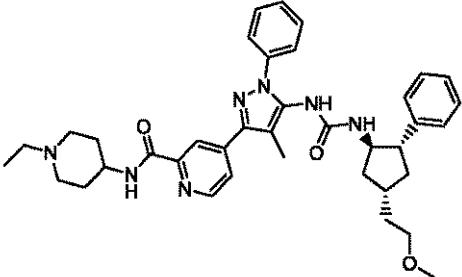
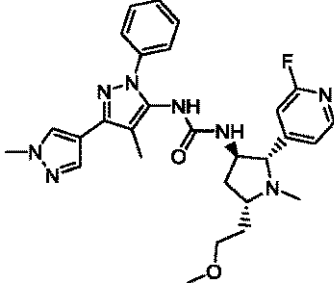
10

20

30

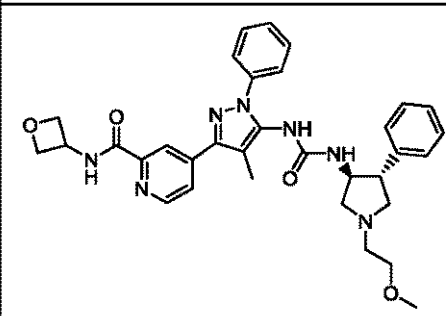
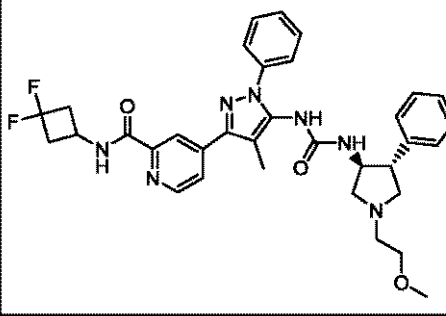
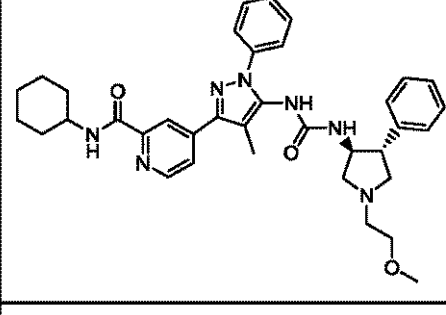
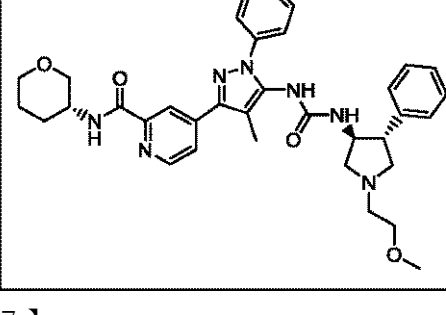
40

【表 1 7】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-65		1	1.06	581.25	racemate
I-66		2	1.07	702	
I-67		2	1.81	650	
I-68		3	1.58	533	

【 0 1 5 6 】

【表 1 8】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-69		3	1.74	596.4	racemate
I-70		3	2.14	630.4	racemate
I-71		3	2.45	622.5	racemate
I-72		3	1.97	624.4	Diastereo mixture

【 0 1 5 7 】

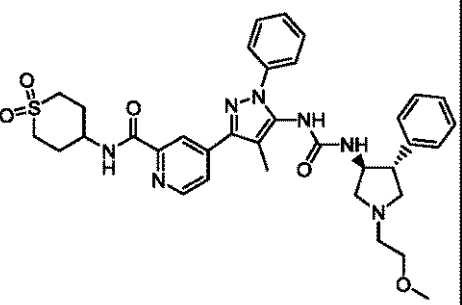
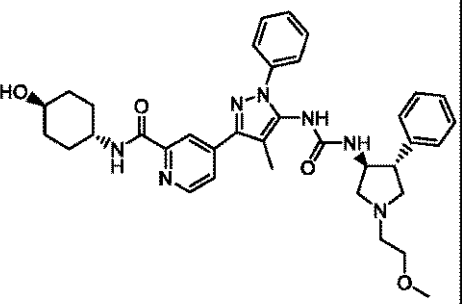
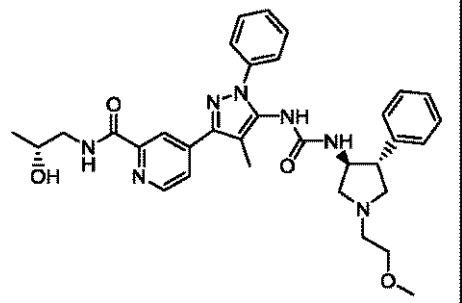
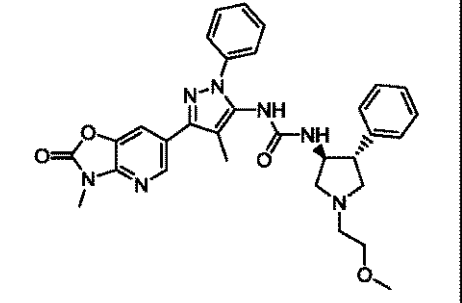
10

20

30

40

【表 19】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-73		3	1.76	672.4	racemate
I-74		3	1.77	638.5	Diastereo mixture
I-75		3	1.7	598.5	Diastereo mixture
I-76		1	1.18	568	racemate

【 0 1 5 8 】

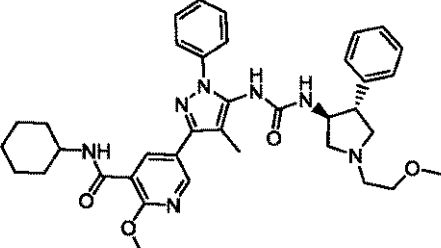
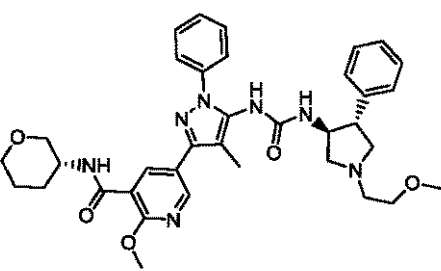
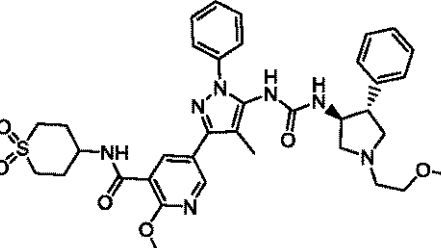
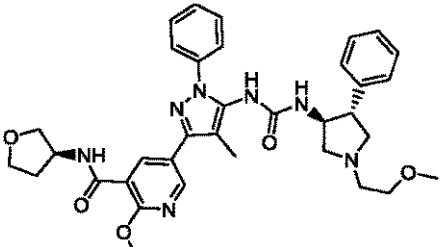
10

20

30

40

【表 2 0】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-77		2	1.94	652	racemate
I-78		2	1.54	654	Diastereo mixture
I-79		2	1.39	702	racemate
I-80		2	1.42	640	Diastereo mixture

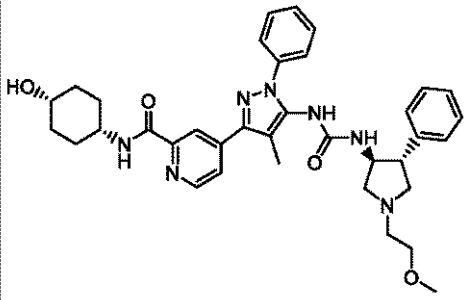
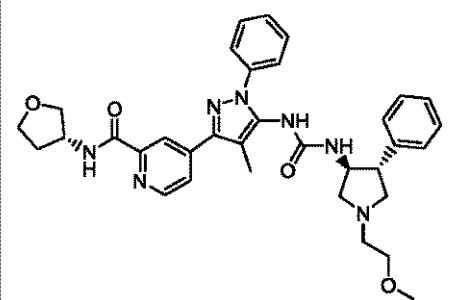
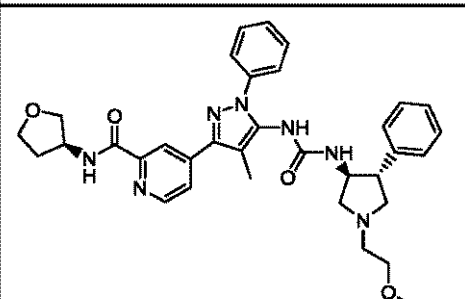
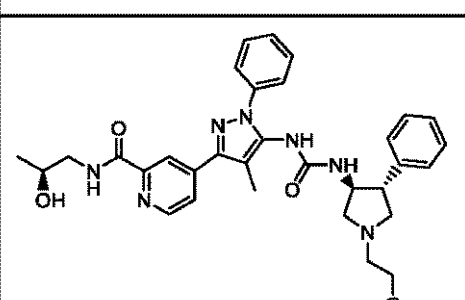
【 0 1 5 9 】

【表 2 1】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-81		2	1.71	660	racemate
I-82		2	1.46	628	Diastereo mixture
I-83		2	1.83	688	racemate
I-84		2	1.43	640	Diastereo mixture

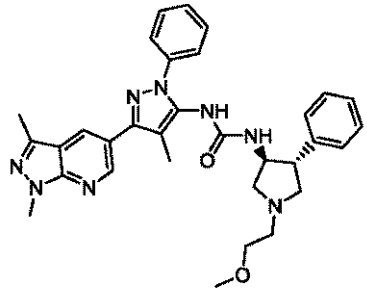
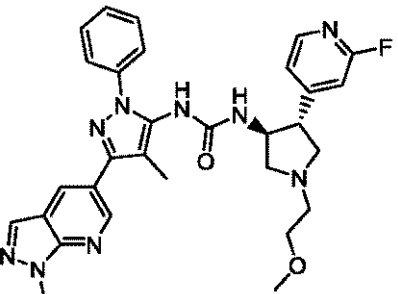
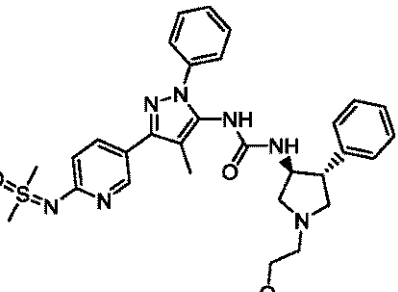
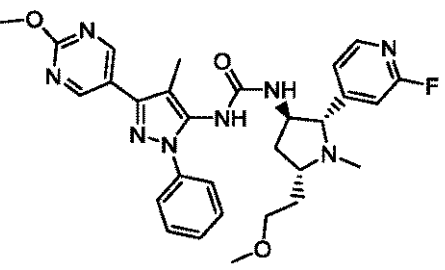
【 0 1 6 0 】

【表 2 2】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-85		1	1.18	638	Diastereo mixture
I-86		1	1.21	610.25	Diastereo mixture
I-87		1	1.22	610.3	Diastereo mixture
I-88		1	1.12	598.3	Diastereo mixture

【 0 1 6 1 】

【表 2 3】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-89		1	1.25	565.3	racemate
I-90		1	1.07	570.25	racemate
I-91		1	0.90	588.25	racemate
I-92		1	1.1	561.25	

【 0 1 6 2 】

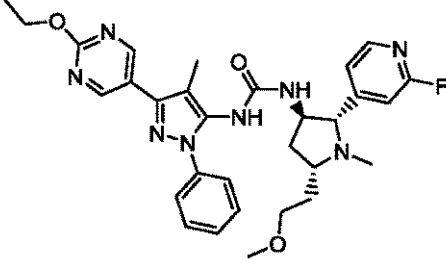
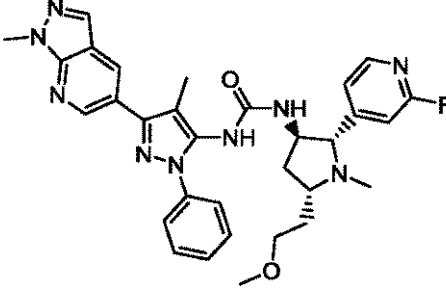
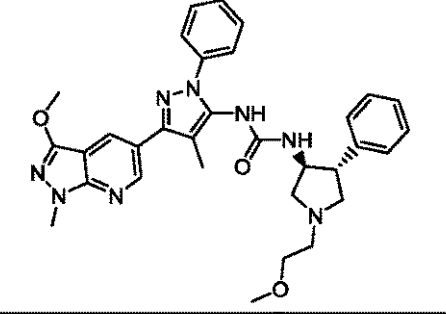
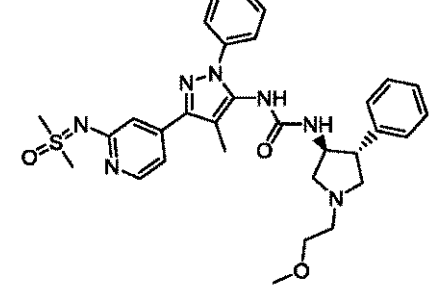
10

20

30

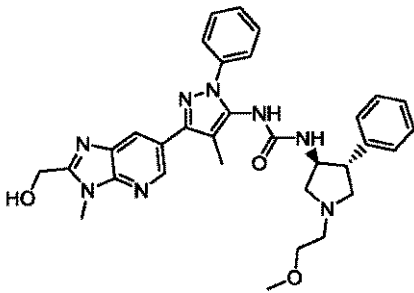
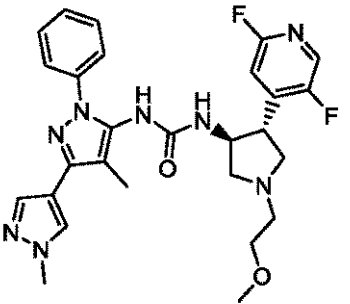
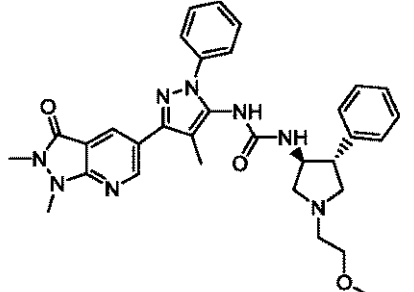
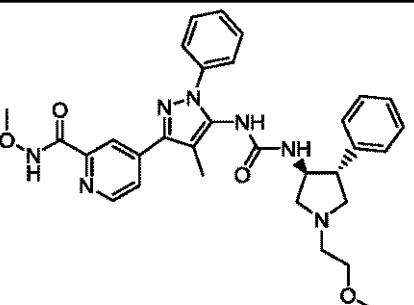
40

【表 2 4】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-93		1	1.23	575.25	
I-94		1	1.16	584.25	
I-95		1	1.31	581.25	racemate
I-96		1	0.87	588.25	racemate

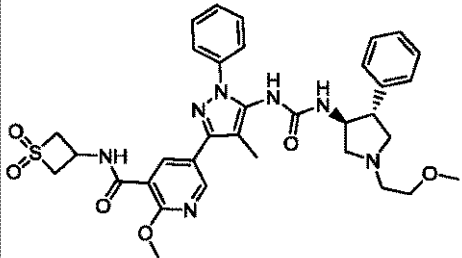
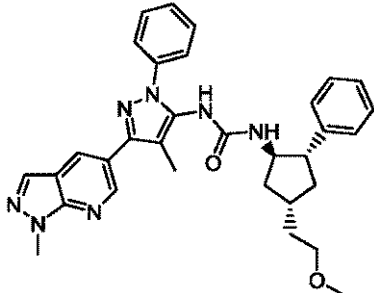
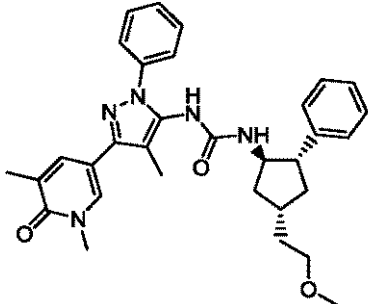
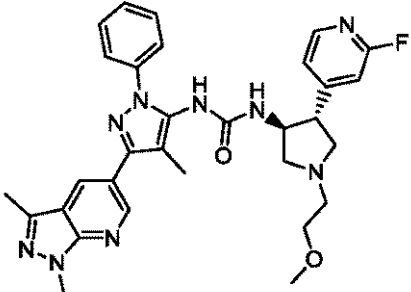
【 0 1 6 3 】

【表 2 5】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-97		1	0.98	581.3	racemate
I-98		1	0.91	537.25	racemate
I-99		1	1.08	581	racemate
I-100		1	1.12	570	racemate

【 0 1 6 4 】

【表 2 6】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-101		2	1.6	674	racemate
I-102		1	2.06	550	
I-103		2	1.97	540	
I-104		1	1.12	584.2	racemate

【 0 1 6 5 】

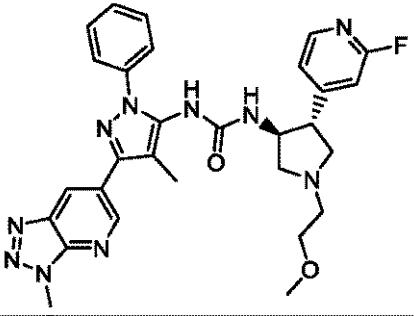
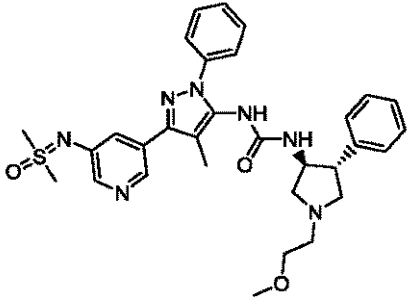
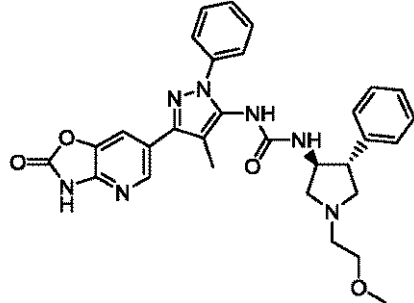
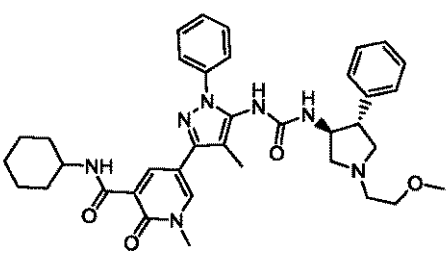
10

20

30

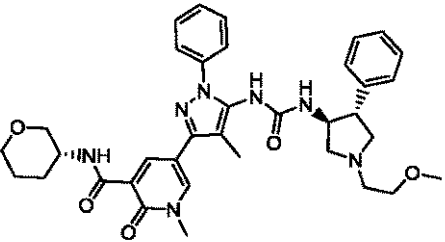
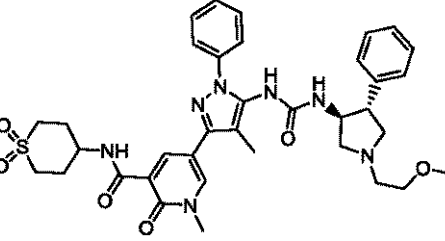
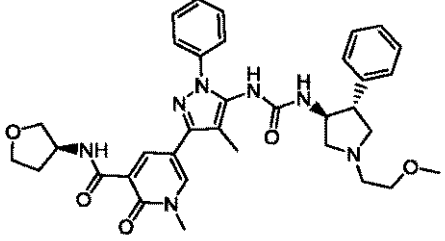
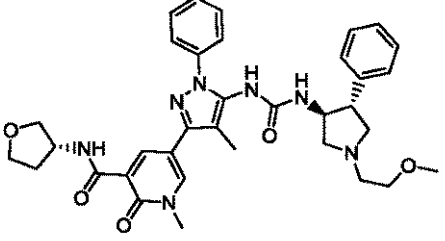
40

【表 2 7】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-105		1	1.03	571.2	racemate
I-106		1	0.87	588.25	racemate
I-107		1	1.12	554.25	racemate
I-108		2	2.27	652	racemate

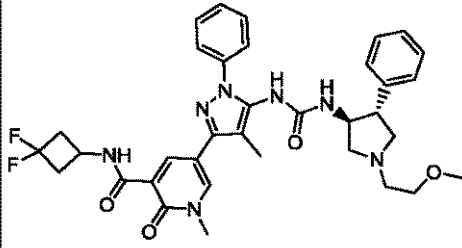
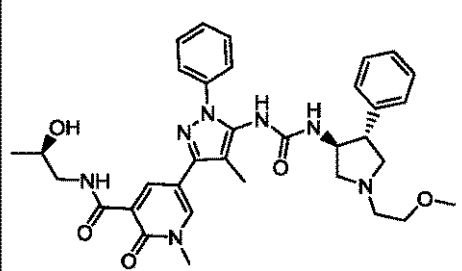
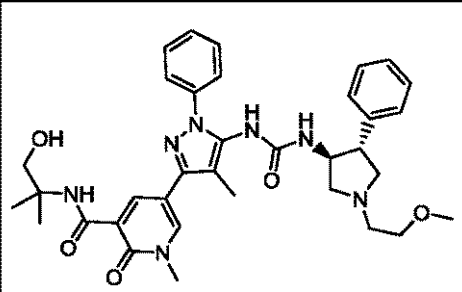
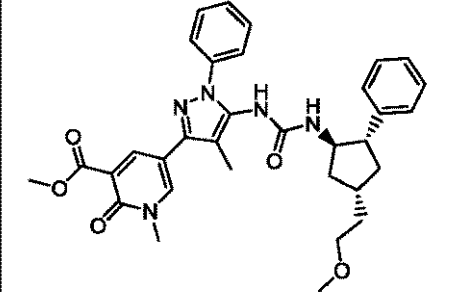
【 0 1 6 6 】

【表 2 8】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-109		2	1.65	654	racemate
I-110		2	1.47	702	racemate
I-111		2	1.5	640	racemate
I-112		2	1.5	640	racemate

【 0 1 6 7 】

【表 2 9】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-113		2	1.93	660	racemate
I-114		2	1.38	628	racemate
I-115		2	1.55	642	racemate
I-116		1	1.86	584	

【 0 1 6 8 】

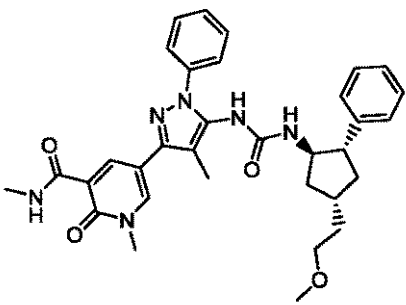
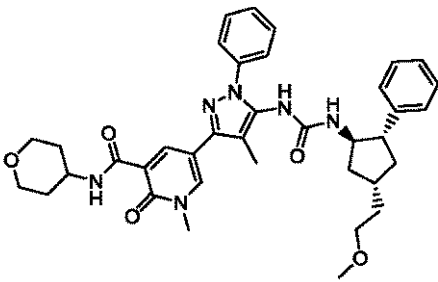
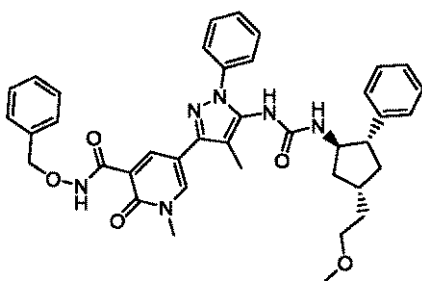
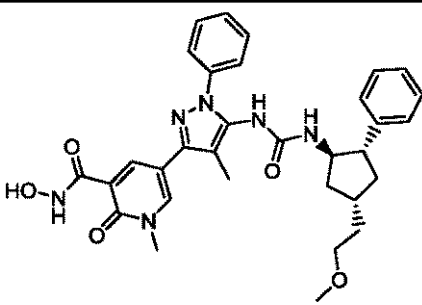
10

20

30

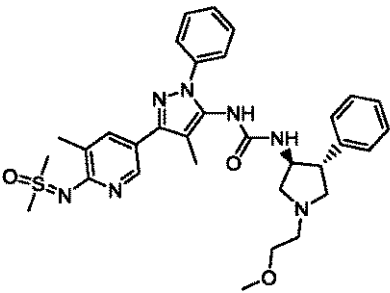
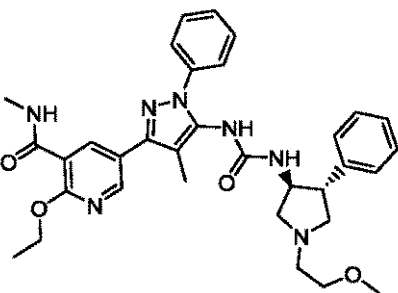
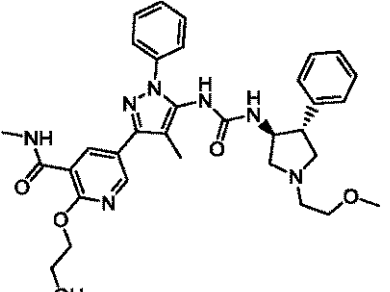
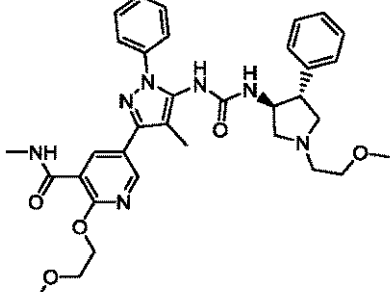
40

【表 3 0】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-117		2	1.92	583	
I-118		2	1.99	653	
I-119		2	2.3	675	
I-120		2	1.78	585	

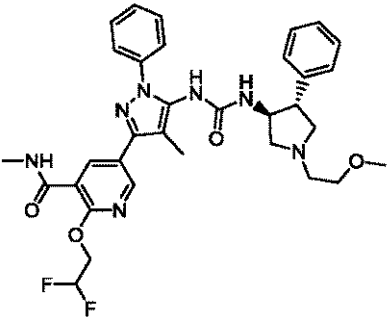
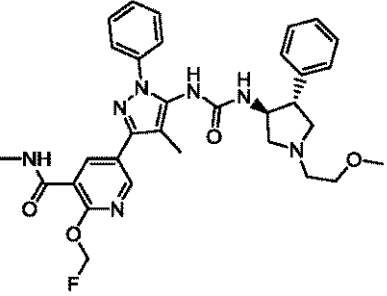
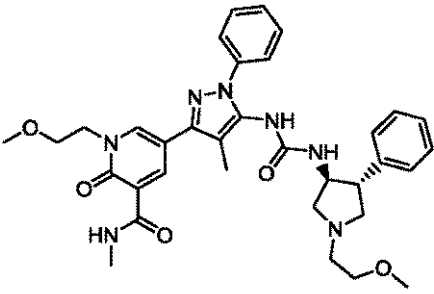
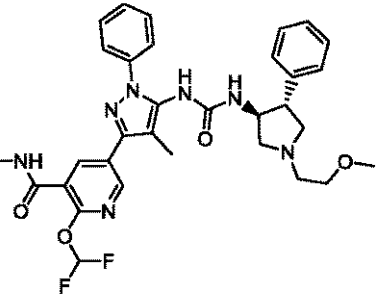
【 0 1 6 9 】

【表 3 1】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-121		1	1.09	602.25	racemate
I-122		2	1.85	598	racemate
I-123		2	1.67	614	racemate
I-124		2	1.88	628	racemate

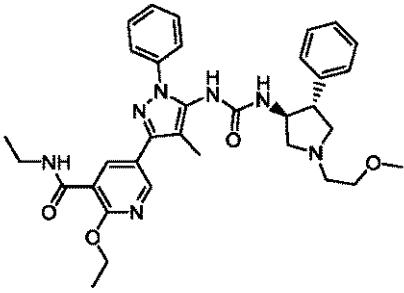
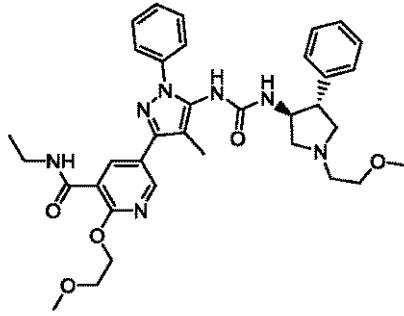
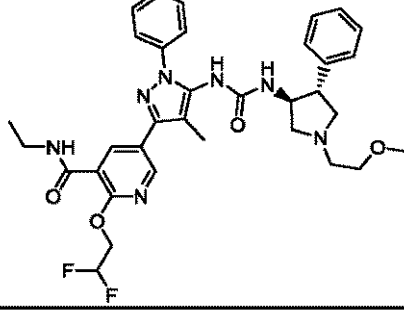
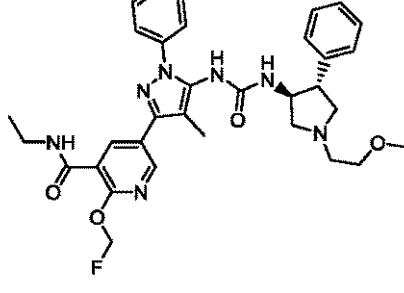
【 0 1 7 0 】

【表 3 2】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-125		2	1.92	634	racemate
I-126		3	1.84	602	racemate
I-127		2	1.56	628	racemate
I-128		2	1.96	620	racemate

【 0 1 7 1 】

【表 3 3】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-129		2	2.1	612	racemate
I-130		2	1.91	642	racemate
I-131		2	2.09	648	racemate
I-132		2	1.85	616	racemate

【 0 1 7 2 】

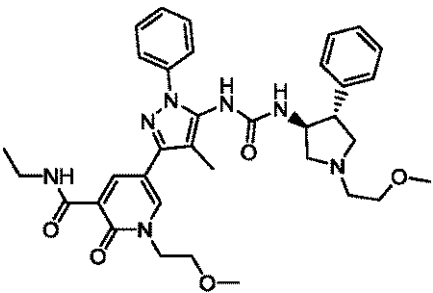
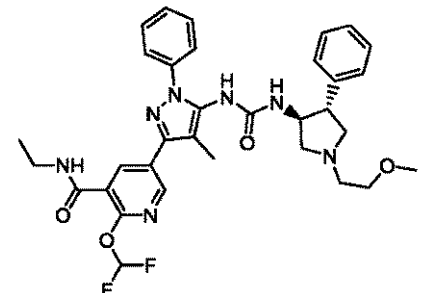
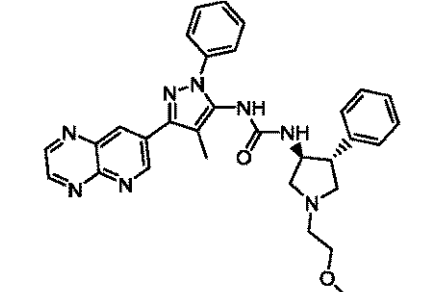
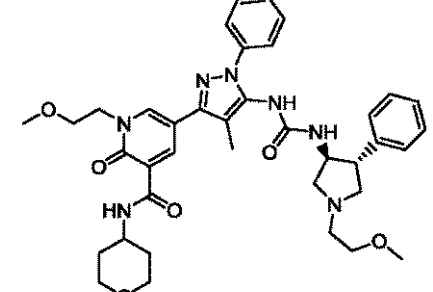
10

20

30

40

【表 3 4】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-133		2	1.72	642	racemate
I-134		3	2.08	634	racemate
I-135		1	1.08	549	racemate
I-136		2	1.65	698	racemate

【 0 1 7 3 】

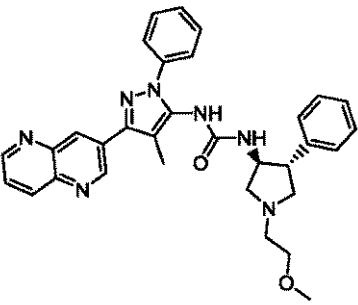
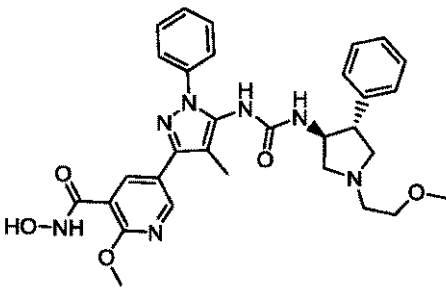
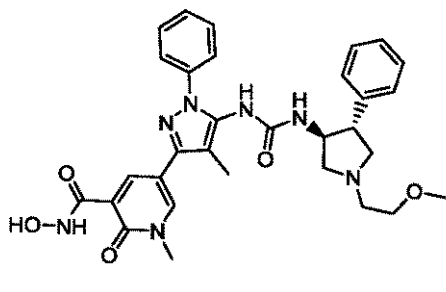
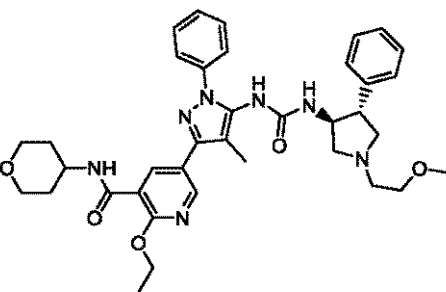
10

20

30

40

【表 3 5】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-137		1	1.15	548	racemate
I-138		2	1.21	586	racemate
I-139		2	1.35	586	racemate
I-140		2	1.97	668	racemate

【 0 1 7 4 】

10

20

30

40

【表 3 6】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-141		2	1.93	698	racemate
I-142		2	1.97	704	racemate
I-143		2	1.76	672	racemate
I-144		2	2.24	583	

【 0 1 7 5 】

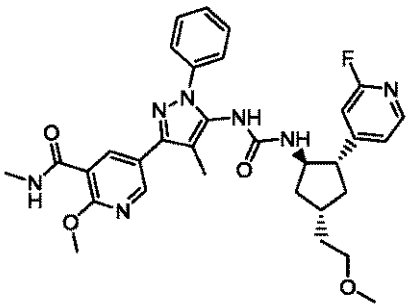
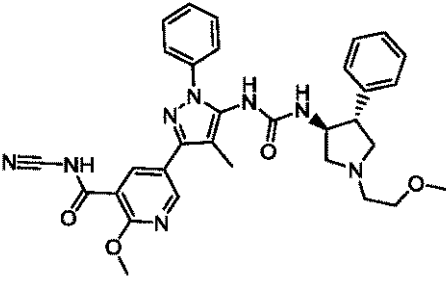
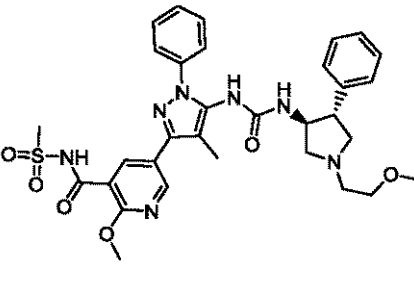
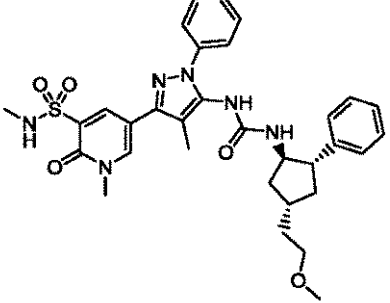
10

20

30

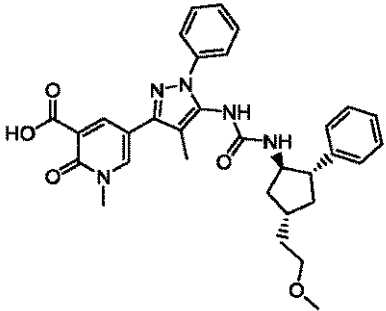
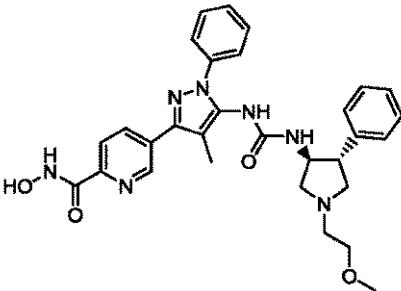
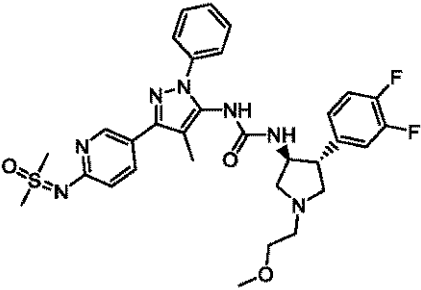
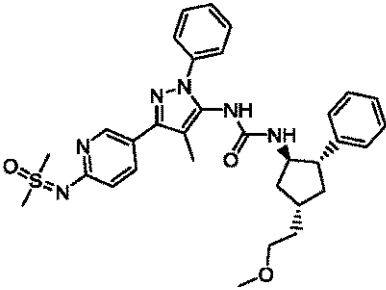
40

【表 3 7】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-145		2	2.02	602	
I-146		3	1.38	595	racemate
I-147		3	1.32	648	racemate
I-148		2	2.28	619	

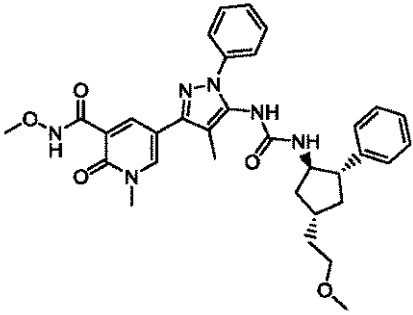
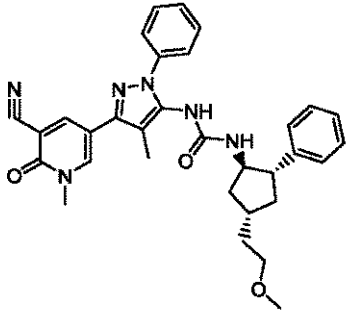
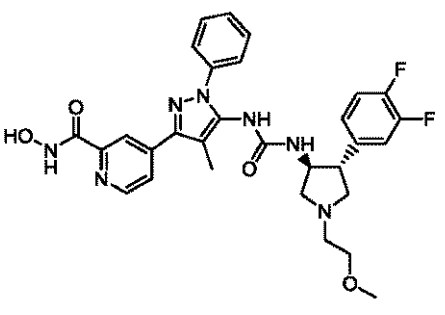
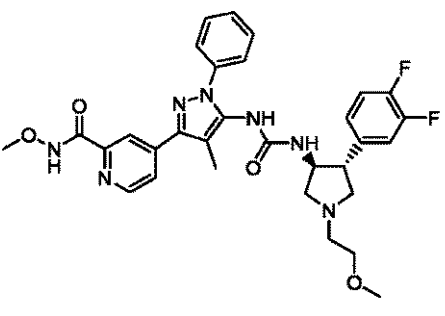
【 0 1 7 6 】

【表 3 8】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-149		2	2.06	570	
I-150		1	1.03	556.25	racemate
I-151		1	1.14	624.25	
I-152		1	1.52	587.25	

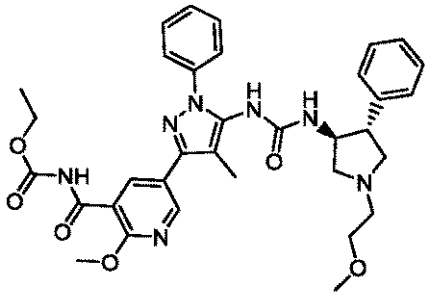
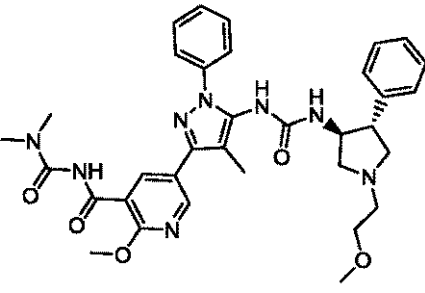
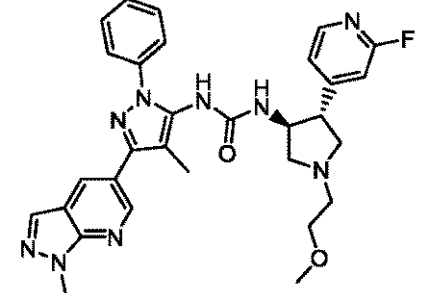
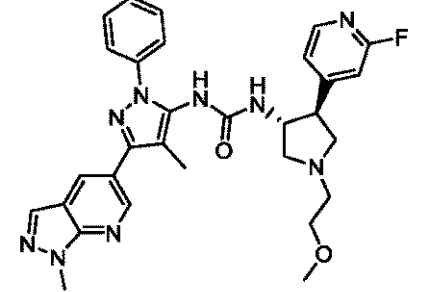
【 0 1 7 7 】

【表 3 9】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-153		1	1.84	599	
I-154		2	2.02	551	
I-155		1	1.13	592.25	
I-156		1	1.28	606.25	

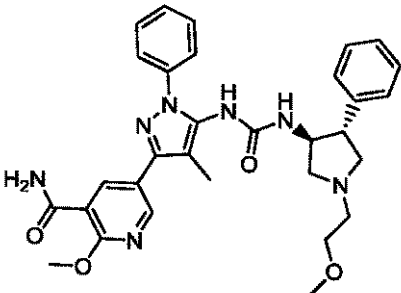
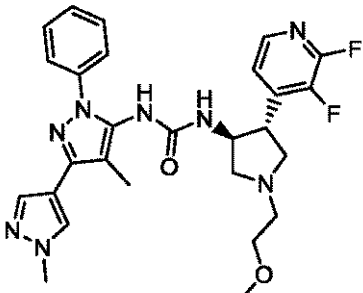
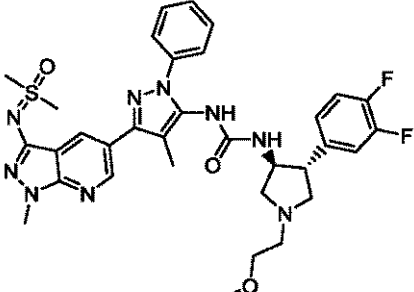
【 0 1 7 8 】

【表 4 0】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-157		2	2.13	642	racemate
I-158		2	1.72	641	racemate
I-159		1	1.15	570.25	
I-160		1	1.14	570.25	

【 0 1 7 9 】

【表 4 1】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-161		2	1.36	570	racemate
I-162		1	1	537.3	racemate
I-163		1	1.25	678.3	

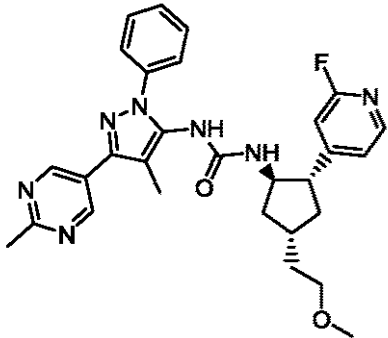
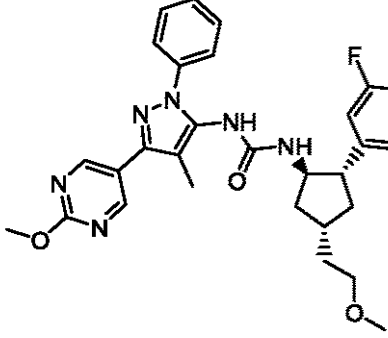
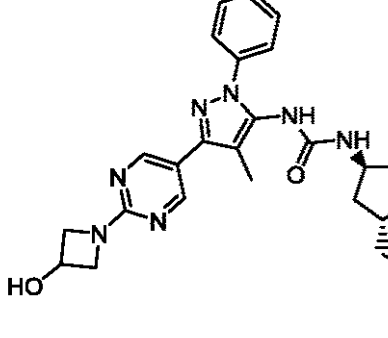
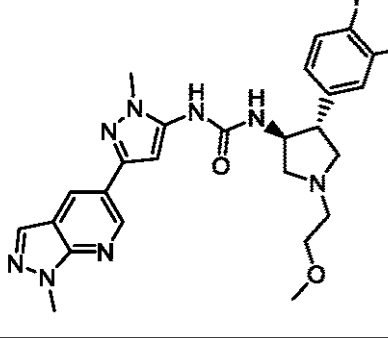
10

20

30

【 0 1 8 0 】

【表 4 2】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-164		2	1.68	530	
I-165		2	1.8	546	
I-166		1	1.47	587	
I-167		1	1.26	511	

【 0 1 8 1 】

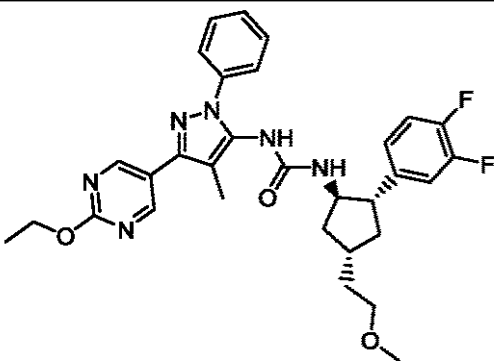
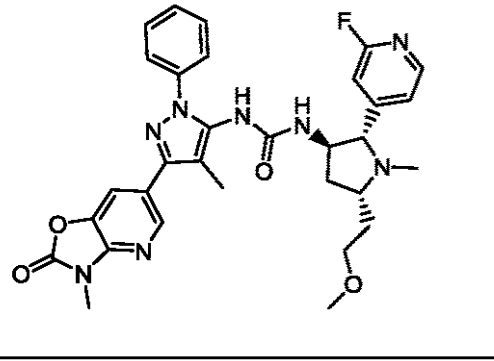
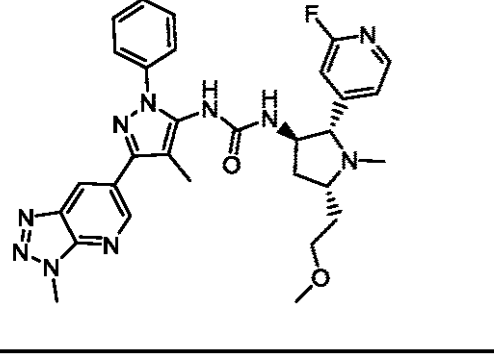
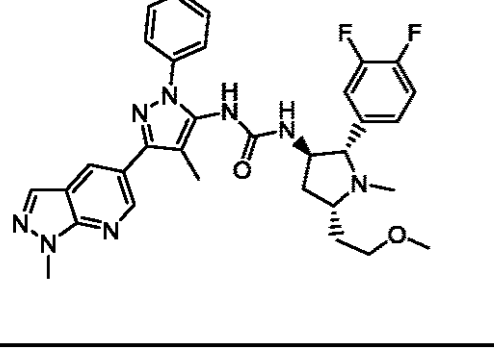
10

20

30

40

【表 4 3】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-169		2	2.35	577	
I-170		2	1.35	601	
I-171		2	1.3	585	
I-172		2	1.47	601	

【 0 1 8 2 】

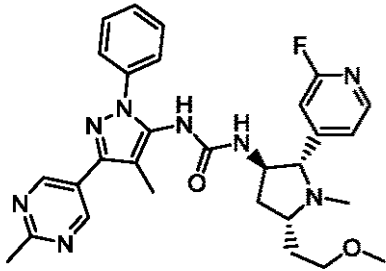
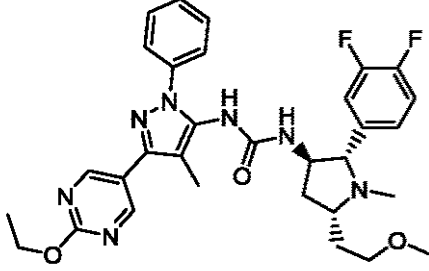
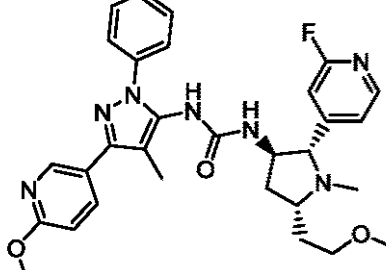
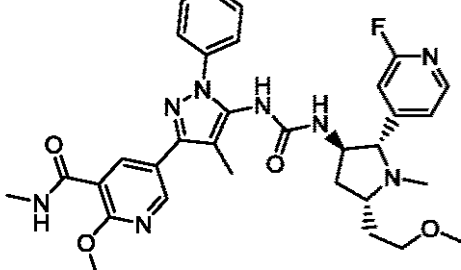
10

20

30

40

【表 4 4】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-173		2	1.15	545	
I-174		2	1.56	592	
I-175		3	1.59	560	
I-176		3	1.71	617	

【 0 1 8 3 】

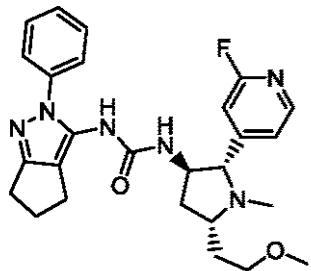
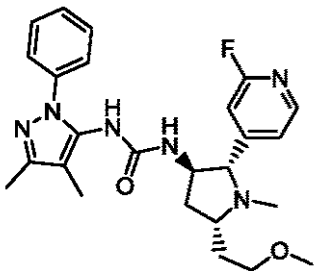
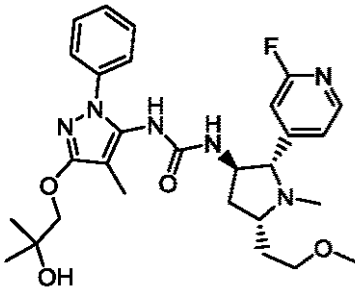
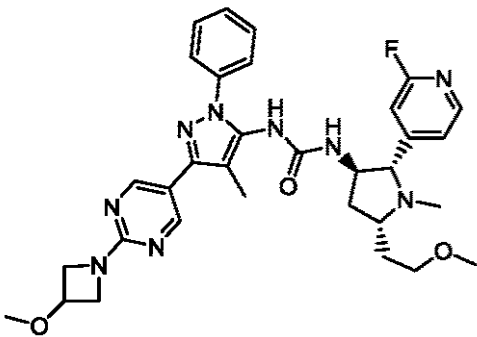
10

20

30

40

【表 4 5】

No.	Structure	LCMS method No	RT	MS	立体
I-177		3	1.69	479	
I-178		3	1.59	467	
I-179		3	1.69	541	
I-180		3	1.65	616	

【0184】

試験例 1 細胞増殖阻害活性 (TF-1 アッセイ)

ヒト赤白血病細胞株である TF-1 細胞 (ATCC Number: CRL-2003) にレトロウイルスベクターを用いて各神経栄養因子に対するヒト受容体遺伝子 (Trk A、Trk B、Trk C、p75) を導入し、それらの受容体を安定的に高発現する細胞を作製する。なお、NGF への阻害活性評価には Trk A および p75 を導入した TF-1 細胞、BDNF への阻害活性評価には Trk B および p75 を導入した TF-1 細胞、

10

20

30

40

50

N T-3 に対する評価には T r k C および p 7 5 を導入した T F-1 細胞を使用する。白色の 3 8 4 ウェル平底プレートに 2 0 0 n L D M S O に調製した被験物質（最終濃度 2 0 μ m o l / L ~ 1 n m o l / L）を添加する。各 T F-1 細胞と各リガンドを 1 0 % の胎児ウシ血清を含む R P M I-1 6 4 0 培地に、1 ウェルあたり T r k A および p 7 5 発現細胞および T r k C および p 7 5 発現細胞は 4 0 0 個、T r k B および p 7 5 発現細胞は 8 0 0 個となるように、また、それぞれのリガンドとしてヒト N G F は最終濃度 4 n g / m L、ヒト B D N F およびヒト N T-3 は最終濃度 8 n g / m L となるように調整し、4 0 μ L を各ウェルに添加する。3 日後に C e l l T i t e r - G l o L u m i n e s c e n t C e l l V i a b i l i t y A s s a y (P r o m e g a 社製) の C e l l T i t e r - G l o 試薬を各ウェルに 2 0 μ L 添加後、マイクロプレートリーダーにより化学発光を測定し、各神経栄養因子刺激による T F-1 細胞の増殖を評価する。各神経栄養因子のみの添加で細胞を 3 日間培養して得られた 1 ウェルあたりの発光量を阻害活性 0 % 発光量、神経栄養因子無添加で 3 日間培養して得られた 1 ウェルあたりの発光量を阻害活性 1 0 0 % 発光量として、化合物の抑制率を次式にて算出する。

【0185】

抑制率 (%) = (1 - (被験物質添加時の発光量 - 阻害活性 1 0 0 % 発光量) / (阻害活性 0 % 発光量 - 阻害活性 1 0 0 % 発光量)) $\times$ 1 0 0

化合物濃度 1 μ m o l / L から 3 倍希釈系列 0 . 0 5 n m o l / L までの 1 0 点について抑制率を求め、ロジスティック近似法により I C 5 0 値 (n m o l / L) を算出する。

【0186】

試験例 1-1

Brennan術後痛モデルによる薬効評価

モデル作製

ラットをイソフルラン麻酔下で後肢底の皮膚および筋膜を切開後、屈筋を垂直に二分し、皮膚を縫合する。左後肢踵より約 0.5 cm の部位から足先に向かって約 1 cm にわたってメスを用いて皮膚を切開し、足底筋を持ち上げてメスを用いて縦に切開後、5-0 ナイロン糸で皮膚を 2 箇所縫合する。

評価(1)

Randall-Selitto試験

analgesimeterにより機械痛覚過敏に対する作用を評価する。手術後、analgesimeterにより 1 秒当たり 16 g ずつ刺激圧が増加するようにラット後肢を圧迫し、ラットが逃避行動を示した際の圧を疼痛閾値とする。左右の後肢について疼痛閾値を評価し、処置前疼痛閾値とする。手術側の疼痛閾値が 56 ~ 90 g、かつ手術前の疼痛閾値が 100 ~ 160 g の動物を採用する。なお、動物の訓練のため、処置前疼痛閾値測定前に同様の操作を実施する。採用した動物に本発明化合物を投与する。本発明化合物は懸濁液、または溶液を調製し、静脈投与あるいは皮下投与する。投与後、左右後肢の疼痛閾値を評価し、処置後疼痛閾値とする。下記の方法により %reversal 値を計算し、化合物の鎮痛作用を比較する。

%reversal = 1 0 0 $\times$ (処置後疼痛閾値 - 処置前疼痛閾値) / (手術前疼痛閾値 - 処置前疼痛閾値)

評価(2)

電動 von Frey試験

手術後、電動 von Frey 装置を用いて機械痛覚過敏に対する作用を評価する。手術後、金網上に載せたプラスチック製ケージにラットを入れ、馴化させる。金網側からラット足裏に blunt なフィラメントを押し当て、ラットが逃避行動を示す圧値を疼痛閾値とする。左右の後肢について疼痛閾値を評価し、処置前疼痛閾値とした。手術側の疼痛閾値が 0.6 ~ 1 0 g、かつ偽手術側の疼痛閾値が 20 ~ 50 g の動物を採用する。なお、動物の訓練のため、処置前疼痛閾値測定前に同様の操作を実施する。採用した動物に本発明化合物を投与する。本発明化合物は懸濁液、または溶液を調製し、静脈投与あるいは皮下投与する。投与後、左右後肢の疼痛閾値を評価し、処置後疼痛閾値とする。投与後、左右後肢の疼痛閾値を評価し、処置後疼痛閾値とする。下記の方法により %reversal 値を計算し、化合物の鎮痛作

10

20

30

40

50

用を比較する。

$\%reversal = 100 \times (\text{処置後疼痛閾値} - \text{処置前疼痛閾値}) / (\text{手術前疼痛閾値} - \text{処置前疼痛閾値})$

【0187】

試験例2 ヒトTrkA阻害活性の測定

384ウェルプレートに、0.4 μLのDMSOに溶解した被験物質(最終濃度200 μM~0.1 nM)を添加した。そこにアッセイバッファー[100 mmol/L 4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニエタンスルホン酸(HEPES)、10 mmol/L塩化マグネシウム、0.003 vol% Brij-35、0.004 vol% Tween 20および1 mmol/L ジチオスレイトール]にて希釈したTrkA (TrkA、PV3144、ライフテクノロジーズ社、最終濃度1 nM) 7.5 μLを添加し、室温で15分間前処理した。そこにアッセイバッファーに調製した蛍光標識基質(FL-Peptide 27、760424、パーキンエルマー社、最終濃度1.5 μM)、ATP(最終濃度500 μM)を添加して、全量15 μLにて、37度で120分間反応させた。次に、このプレートにターミネーションバッファー[100 mmol/L HEPES、40 mmol/Lエチレンジアミン四酢酸(EDTA)、10 mmol/L塩化マグネシウム、0.003 vol% Brij-35、0.004 vol% Tween 20、1 mmol/L ジチオスレイトール、および0.16 vol% Coating Reagent 3]を15 μL添加して酵素反応を停止させた。次に、モビリティーシフトアッセイ装置(LabChip EZ Reader II、Caliper Life Sciences社)を用いて、蛍光標識基質およびリン酸化された蛍光標識基質の蛍光強度を測定し、以下の式1に基づき、変換率を算出した。次に、溶媒であるDMSOを添加したウェルを陰性対照とし、TrkA未添加のウェルを陽性対照として、以下の式2により被検物質のリン酸化阻害率を求めた。

10

20

【0188】

(式1) 変換率(%) = (リン酸化基質蛍光強度 / (リン酸化基質蛍光強度 + 未リン酸化基質蛍光強度)) x 100

【0189】

(式2) リン酸化阻害率(%) = (1 - (被検物質添加時の変換率 - 陽性対照の変換率) / (陰性対照の変換率 - 陽性対象の変換率)) x 100

30

被検物質濃度2 μmol/Lから3倍希釈系列0.1 nmol/Lまでの10点、または200 μmol/Lから3倍希釈系列0.04 nmol/Lまでの15点について抑制率を求め、ロジスティック近似法によりIC50値(nmol/L)を算出した。

(結果)

本発明化合物のTrkA阻害活性に関する評価結果を以下に示す。なお、IC50値は、0 nM以上100 nM未満を「A」、100 nM以上1000 nM未満を「B」、1000 nM以上を「C」とする。

本発明化合物のうち、化合物I-24のIC50値は0.81 nMであり、化合物I-56のIC50値は0.98 nMであり、化合物I-57のIC50値は1 nMであり、化合物I-76のIC50値は3.1 nMであり、化合物I-90のIC50値は2.2 nMであり、化合物I-92のIC50値は0.74 nMであり、化合物I-100のIC50値は6.8 nMであり、化合物I-102のIC50値は0.66 nMであり、化合物I-151のIC50値は1.5 nMであり、化合物I-159のIC50値は1 nMであり、化合物I-164のIC50値は1.8 nMであり、化合物I-167のIC50値は28 nMであり、化合物I-172のIC50値は0.94 nMであり、化合物I-173のIC50値は0.92 nMであった。

40

【0190】

【表 4 6】

No.	IC50_nM	No.	IC50_nM	No.	IC50_nM	No.	IC50_nM
I-1	A	I-41	A	I-83	A	I-126	A
I-2	A	I-42	A	I-84	A	I-127	A
I-3	A	I-43	A	I-85	A	I-128	A
I-4	B	I-44	A	I-86	A	I-129	A
I-5	A	I-45	A	I-87	A	I-130	A
I-6	A	I-46	A	I-88	A	I-131	A
I-7	A	I-47	A	I-89	A	I-132	A
I-8	A	I-48	A	I-91	A	I-133	A
I-9	A	I-49	A	I-93	A	I-134	A
I-10	A	I-50	A	I-94	A	I-135	A
I-11	A	I-51	A	I-95	A	I-136	A
I-12	A	I-52	A	I-96	A	I-137	A
I-13	A	I-53	A	I-97	A	I-138	A
I-14	A	I-54	A	I-98	A	I-139	A
I-15	A	I-55	A	I-99	A	I-140	A
I-16	A	I-58	A	I-101	A	I-141	A
I-17	A	I-59	A	I-103	A	I-142	A
I-18	C	I-60	A	I-104	A	I-143	A
I-19	A	I-61	A	I-105	A	I-144	A
I-20	A	I-62	A	I-106	A	I-145	A
I-21	A	I-63	A	I-107	A	I-146	A
I-22	A	I-64	A	I-108	A	I-147	A
I-23	A	I-65	A	I-109	A	I-148	A
I-25	A	I-66	A	I-110	A	I-149	A
I-26	A	I-67	A	I-111	A	I-150	A
I-27	A	I-68	A	I-112	A	I-152	A
I-28	A	I-69	A	I-113	A	I-153	A
I-29	A	I-70	A	I-114	A	I-154	A
I-30	A	I-71	A	I-115	A	I-155	A
I-31	A	I-72	A	I-116	A	I-156	A
I-32	A	I-73	A	I-117	A	I-157	A
I-33	A	I-74	A	I-118	A	I-158	A
I-34	A	I-75	A	I-119	A	I-160	C
I-35	A	I-77	A	I-120	A	I-161	A
I-36	A	I-78	A	I-121	A	I-162	A
I-37	A	I-79	A	I-122	A	I-163	A
I-38	A	I-80	A	I-123	A		
I-39	A	I-81	A	I-124	A		
I-40	A	I-82	A	I-125	A		

10

20

30

40

【 0 1 9 1 】

【表 4 7】

No.	IC50 nM
I-165	A
I-166	A
I-169	A
I-170	A
I-171	A
I-174	A
I-175	A
I-176	A
I-177	A
I-178	A
I-179	A
I-180	A

10

【0192】

試験例 3 hERG 試験

本発明化合物の心電図QT間隔延長リスク評価を目的として、human ether-a-go-go related gene (hERG) チャンネルを発現させたCHO細胞を用いて、心室再分極過程に重要な役割を果たす遅延整流K⁺電流(I_{Kr})への本発明化合物の作用を検討した。

20

全自動パッチクランプシステム(QPatch; Sophion Bioscience A/S)を用い、ホールセルパッチクランプ法により、細胞を-80mVの膜電位に保持し、-50mVのリーク電位を与えた後、+20mVの脱分極刺激を2秒間、さらに-50mVの再分極刺激を2秒間与えた際に誘発されるI_{Kr}を記録した。発生する電流が安定した後、本発明化合物を目的の濃度で溶解させた細胞外液(NaCl:145 mmol/L、KCl:4 mmol/L、CaCl₂:2 mmol/L、MgCl₂:1 mmol/L、グルコース:10 mmol/L、HEPES(4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸):10 mmol/L、pH=7.4)を室温条件下で、10分間細胞に適用させた。得られたI_{Kr}から、解析ソフト(Falster Patch; Sophion Bioscience A/S)を使用して、保持膜電位における電流値を基準に最大テール電流の絶対値を計測した。さらに、本発明化合物適用前の最大テール電流に対する阻害率を算出し、本発明化合物のI_{Kr}への影響を評価した。

30

(結果)化合物濃度5、10または30 μmol/Lでの阻害率を示す。

化合物 I-5: 35.3% (30 μmol/L)

化合物 I-10: 34.6% (5 μmol/L)

化合物 I-66: 22.6% (5 μmol/L)

化合物 I-67: 16.3% (5 μmol/L)

40

化合物 I-68: 12.8% (30 μmol/L)

化合物 I-92: 19.3% (30 μmol/L)

化合物 I-93: 11.6% (5 μmol/L)

化合物 I-169: 21.0% (10 μmol/L)

化合物 I-174: 33.6% (10 μmol/L)

【0193】

試験例 4 CYP 阻害試験

市販のプールドヒト肝ミクロソームを用いて、ヒト主要CYP5分子種(CYP1A2、2C9、2C19、2D6、3A4)の典型的基質代謝反応として7-エトキシレゾルフインのO-脱エチル化(CYP1A2)、トルブタミドのメチルー水酸化(CYP2C

50

9)、メフェニトインの4'-水酸化(CYP2C19)、デキストロメトर्फァンのO脱メチル化(CYP2D6)、テルフェナジンの水酸化(CYP3A4)を指標とし、それぞれの代謝物生成量が本発明化合物によって阻害される程度を評価する。

【0194】

反応条件は以下のとおり：基質、 $0.5 \mu\text{mol/L}$ エトキシレゾルフィン(CYP1A2)、 $100 \mu\text{mol/L}$ トルブタミド(CYP2C9)、 $50 \mu\text{mol/L}$ S-メフェニトイン(CYP2C19)、 $5 \mu\text{mol/L}$ デキストロメトर्फァン(CYP2D6)、 $1 \mu\text{mol/L}$ テルフェナジン(CYP3A4)；反応時間、15分；反応温度、 37°C ；酵素、プールドヒト肝ミクロソーム 0.2 mg タンパク質/mL ；本発明化合物濃度、1、5、10、 $20 \mu\text{mol/L}$ (4点)。

10

【0195】

96穴プレートに反応溶液として、 50 mmol/L HEPES緩衝液中に各5種の基質、ヒト肝ミクロソーム、本発明化合物を上記組成に加え、補酵素であるNADPHを添加して、指標とする代謝反応を開始する。 37°C 、15分間反応した後、メタノール/アセトニトリル=1/1(V/V)溶液を添加することで反応を停止する。 3000 rpm 、15分間の遠心後、遠心上清中のレゾルフィン(CYP1A2代謝物)を蛍光マルチラベルカウンタあるいはLC/MS/MSで定量し、トルブタミド水酸化体(CYP2C9代謝物)、メフェニトイン4'-水酸化体(CYP2C19代謝物)、デキストロメトर्फァン(CYP2D6代謝物)、テルフェナジンアルコール体(CYP3A4代謝物)をLC/MS/MSで定量する。

20

【0196】

薬物を溶解した溶媒であるDMSOのみを反応系に添加したものをコントロール(100%)とし、残存活性(%)を算出し、濃度と抑制率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定により IC_{50} を算出する。

【0197】

試験例5 CYP3A4(MDZ)MBI試験

本発明化合物のCYP3A4阻害に関して代謝反応による増強からMechanism based inhibition(MBI)能を評価する試験である。プールドヒト肝ミクロソームを用いてミダゾラム(MDZ)の1-水酸化反応を指標としてCYP3A4阻害を評価した。

30

【0198】

反応条件は以下のとおり：基質、 $10 \mu\text{mol/L}$ MDZ；プレ反応時間、0または30分；反応時間、2分；反応温度、 37°C ；プールドヒト肝ミクロソーム、プレ反応時 0.5 mg/mL 、反応時 0.05 mg/mL (10倍希釈時)；本発明化合物プレ反応時の濃度、1、5、10、 $20 \mu\text{mol/L}$ (4点)。

【0199】

96穴プレートにプレ反応液としてK-Pi緩衝液(pH7.4)中にプールドヒト肝ミクロソーム、本発明化合物溶液を上記のプレ反応の組成に加え、別の96穴プレートに基質とK-Pi緩衝液で1/10希釈されるようにその一部を移行し、補酵素であるNADPHを添加して指標とする反応を開始し(プレ反応無)、所定の時間反応後、メタノール/アセトニトリル=1/1(V/V)溶液を加えることによって反応を停止した。また残りのプレ反応液にもNADPHを添加しプレ反応を開始し(プレ反応有)、所定時間プレ反応後、別のプレートに基質とK-Pi緩衝液で1/10希釈されるように一部を移行し指標とする反応を開始した。所定の時間反応後、メタノール/アセトニトリル=1/1(V/V)溶液を加えることによって反応を停止した。それぞれの指標反応を行ったプレートを 3000 rpm 、15分間の遠心後、遠心上清中の1-水酸化ミダゾラムをLC/MS/MSで定量した。

40

【0200】

本発明化合物を溶解した溶媒であるDMSOのみを反応系に添加したものをコントロール(100%)とし、本発明化合物をそれぞれの濃度添加したときの残存活性(%)を算

50

出し、濃度と阻害率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定により I C を算出した。Pre incubation 0 min の I C / Pre incubation 30 min の I C を Shifted I C 値とし、Shifted I C が 1.5 以上であれば Positive、Shifted I C が 1.0 以下であれば Negative とした。

(結果)

化合物 I-5 : Negative

化合物 I-68 : Negative

化合物 I-164 : Negative

化合物 I-173 : Negative

10

【0201】

試験例 6 BA 試験

経口吸収性の検討実験材料と方法

(1) 使用動物：マウスあるいは SD ラットを使用する。

(2) 飼育条件：マウスあるいは SD ラットは、固形飼料および滅菌水道水を自由摂取させる。

(3) 投与量、群分けの設定：経口投与、静脈内投与を所定の投与量により投与する。以下のように群を設定する。(化合物ごとに投与量は変更有)

経口投与 0.5 ~ 30 mg / kg (n = 2 ~ 3)

静脈内投与 0.1 ~ 10 mg / kg (n = 2 ~ 3)

20

(4) 投与液の調製：経口投与は溶液または懸濁液として投与する。静脈内投与は可溶化して投与する。

(5) 投与方法：経口投与は、経口ゾンデにより強制的に胃内に投与する。静脈内投与は、注射針を付けたシリンジにより尾静脈から投与する。

(6) 評価項目：経時的に採血し、血漿中本発明化合物濃度を LC / MS / MS を用いて測定する。

(7) 統計解析：血漿中本発明化合物濃度推移について、非線形最小二乗法プログラム WinNonlin (登録商標) を用いて血漿中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC) を算出し、経口投与群と静脈内投与群の AUC から本発明化合物のバイオアベイラビリティ (BA) を算出する。

30

【0202】

試験例 7 クリアランス評価試験

実験材料と方法

(1) 使用動物：マウスあるいは SD ラットを使用する。

(2) 飼育条件：マウスあるいは SD ラットは、固形飼料および滅菌水道水を自由摂取させる。

(3) 投与量、群分けの設定：静脈内投与を所定の投与量により投与する。以下のように群を設定する。(化合物ごとに投与量は変更有)

静脈内投与 0.1 ~ 10 mg / kg (n = 2 ~ 3)

(4) 投与液の調製：可溶化して投与する。

40

(5) 投与方法：注射針を付けたシリンジにより尾静脈から投与する。

(6) 評価項目：経時的に採血し、血漿中本発明化合物濃度を LC / MS / MS を用いて測定する。

(7) 統計解析：血漿中本発明化合物濃度推移について、非線形最小二乗法プログラム WinNonlin (登録商標) を用いて全身クリアランス (CL_{tot}) を算出する。

【0203】

試験例 8 Fluctuation Ames Test

本発明化合物の変異原性を評価する。

凍結保存しているネズミチフス菌 (Salmonella typhimurium TA98 株、TA100 株) 20 μL を 10 mL 液体栄養培地 (2.5% Oxoid

50

nutrient broth No. 2) に接種し 37℃にて 10 時間、振盪前培養する。TA98 株は 8 mL の菌液を遠心 (2000×g、10 分間) して培養液を除去する。8 mL の Micro F 緩衝液 (K_2HPO_4 : 3.5 g/L、 KH_2PO_4 : 1 g/L、 $(NH_4)_2SO_4$: 1 g/L、クエン酸三ナトリウム二水和物: 0.25 g/L、 $MgSO_4 \cdot 7H_2O$: 0.1 g/L) に菌を懸濁し、120 mL の Exposure 培地 (ビオチン: 8 µg/mL、ヒスチジン: 0.2 µg/mL、グルコース: 8 mg/mL を含む Micro F 緩衝液) に添加する。TA100 株は 3.1 mL 菌液に対し Exposure 培地 130 mL に添加し試験菌液を調製する。本発明化合物 DMSO 溶液 (最高用量 50 mg/mL から 2~3 倍公比で数段階希釈)、陰性対照として DMSO、陽性対照として非代謝活性化条件では TA98 株に対しては 50 µg/mL の 4-ニトロキノリン-1-オキシド DMSO 溶液、TA100 株に対しては 0.25 µg/mL の 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル) アクリルアミド DMSO 溶液、代謝活性化条件では TA98 株に対して 40 µg/mL の 2-アミノアントラセン DMSO 溶液、TA100 株に対しては 20 µg/mL の 2-アミノアントラセン DMSO 溶液それぞれ 12 µL と試験菌液 588 µL (代謝活性化条件では試験菌液 498 µL と S9 mix 90 µL の混合液) を混和し、37℃にて 90 分間、振盪培養する。本発明化合物を暴露した菌液 230 µL を、Indicator 培地 (ビオチン: 8 µg/mL、ヒスチジン: 0.2 µg/mL、グルコース: 8 mg/mL、プロモクレゾールパープル: 37.5 µg/mL を含む Micro F 緩衝液) 1150 µL に混和し、50 µL ずつマイクロプレート 48 ウェル/用量に分注し、37℃にて 3 日間、静置培養する。アミノ酸 (ヒスチジン) 合成酵素遺伝子の突然変異によって増殖能を獲得した菌を含むウェルは、pH 変化により紫色から黄色に変色するため、1 用量あたり 48 ウェル中の黄色に変色した菌増殖ウェルを計数し、陰性対照群と比較して評価する。変異原性が陰性のものを (-)、陽性のものを (+) として示す。

【0204】

試験例 9 代謝安定性試験

市販のプールドヒト肝ミクロソームと本発明化合物を一定時間反応させ、反応サンプルと未反応サンプルの比較により残存率を算出し、本発明化合物が肝で代謝される程度を評価する。

【0205】

ヒト肝ミクロソーム 0.5 mg タンパク質/mL を含む 0.2 mL の緩衝液 (50 mmol/L Tris-HCl pH 7.4、150 mmol/L 塩化カリウム、10 mmol/L 塩化マグネシウム) 中で、1 mmol/L NADPH 存在下で 37℃、0 分あるいは 30 分間反応する (酸化反応)。反応後、メタノール/アセトニトリル = 1/1 (v/v) 溶液の 100 µL に反応液 50 µL を添加、混合し、3000 rpm で 15 分間遠心する。その遠心上清中の本発明化合物を LC/MS/MS または固相抽出 (SPE)/MS にて定量し、反応後の本発明化合物の残存量を 0 分反応時の化合物量を 100% として計算する。

【0206】

試験例 10 粉末溶解度試験

適当な容器に本発明化合物を適量入れ、各容器に pH 4 クエン酸緩衝液 (100 mmol/L クエン酸・一水和物水溶液と 100 mmol/L クエン酸三ナトリウム・二水和物水溶液を適量混合し、pH 4 に調整)、JP-2 液 (リン酸二水素カリウム 3.40 g および無水リン酸水素二ナトリウム 3.55 g を水に溶かし 1000 mL としたもの 1 容量に水 1 容量を加える) を 200 µL ずつ添加する。試験液添加後に全量溶解した場合には、適宜、本発明化合物を追加する。密閉して 25℃または 37℃で 1 時間振とう後に濾過し、各濾液 100 µL にメタノール 100 µL を添加して 2 倍希釈を行う。希釈倍率は、必要に応じて変更する。気泡および析出物がないかを確認し、密閉して振とうする。絶対検量線法により HPLC を用いて本発明化合物を定量する。

【0207】

試験例 1 1 溶解性試験

本発明化合物の溶解度は、1% DMSO 添加条件下で決定する。DMSO にて 10 mmol/L 化合物溶液を調製し、本発明化合物溶液 2 μL を JP-2 液（下記参照）198 μL に添加する。室温で 1 時間振盪させた後、混液を吸引濾過する。濾液をメタノール/水 = 1/1 (V/V) またはアセトニトリル/メタノール/水 = 1/1/2 (V/V/V) にて 10 または 100 倍希釈し、絶対検量線法により LC/MS または固相抽出 (SPE)/MS を用いて濾液中濃度 (C) を測定する。

JP-2 液組成：

A：リン酸二水素カリウム 3.40 g および無水リン酸水素二ナトリウム 3.55 g を水に溶かし 1000 mL とする。

B：リン酸二水素カリウム 3.40 g および無水リン酸水素二ナトリウム 3.55 g を水に溶かし 1000 mL としたもの 1 容量に水 1 容量を加える。

【0208】

製剤例

以下に示す製剤例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。

製剤例 1：錠剤

本発明化合物、乳糖およびステアリン酸カルシウムを混合し、破碎造粒して乾燥し、適当な大きさの顆粒剤とする。次にステアリン酸カルシウムを添加して圧縮成形して錠剤とする。

【0209】

製剤例 2：カプセル剤

本発明化合物、乳糖およびステアリン酸カルシウムを均一に混合して粉末または細粒状として散剤をつくる。それをカプセル容器に充填してカプセル剤とする。

【0210】

製剤例 3：顆粒剤

本発明化合物、乳糖およびステアリン酸カルシウムを均一に混合し、圧縮成型した後、粉碎、整粒し、篩別して適当な大きさの顆粒剤とする。

【0211】

製剤例 4：口腔内崩壊錠

本発明化合物および結晶セルロースを混合し、造粒後打錠して口腔内崩壊錠とする。

【0212】

製剤例 5：ドライシロップ

本発明化合物および乳糖を混合し、粉碎、整粒、篩別して適当な大きさのドライシロップとする。

【0213】

製剤例 6：注射剤

本発明化合物およびリン酸緩衝液を混合し、注射剤とする。

【0214】

製剤例 7：点滴剤

本発明化合物およびリン酸緩衝液を混合し、点滴剤とする。

【0215】

製剤例 8：吸入剤

本発明化合物および乳糖を混合し細かく粉碎することにより、吸入剤とする。

【0216】

製剤例 9：軟膏剤

本発明化合物およびワセリンを混合し、軟膏剤とする。

【0217】

製剤例 10：貼付剤

本発明化合物および粘着プラスターなどの基剤を混合し、貼付剤とする。

【産業上の利用可能性】

【0218】

本発明の医薬組成物は、T r k A阻害活性を有する化合物を含有し、T r k Aに起因する疾患、例えば、変形性関節炎、関節リウマチ、骨折、間質性膀胱炎、慢性膵炎および前立腺炎などに伴う痛み；また、慢性腰痛、糖尿病性末梢神経障害痛、術後痛、骨盤痛、癌性疼痛などに代表される侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、急性痛および慢性疼痛；並びに、がん、炎症性疾患、アレルギー性疾患および皮膚疾患などに対して有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/4375 (2006.01)	A 6 1 K 31/4375	

- (72)発明者 堀口 透
大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内
- (72)発明者 中村 健一郎
大阪府大阪市中央区今橋3丁目3番13号 ニッセイ淀屋橋イースト 塩野義製薬株式会社内
- (72)発明者 井上 崇嗣
大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 塩野義製薬株式会社内
- (72)発明者 藤生 基弘
大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内
- (72)発明者 山口 裕樹
大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC36 BC37 BC42 BC82 CB05 CB06 CB08 CB09
CB22 GA02 GA04 GA07 GA08 GA10 MA01 MA04 MA13 MA17
MA22 MA23 MA28 MA31 MA35 MA37 MA38 MA41 MA43 MA52
MA55 MA56 MA58 MA59 MA60 MA63 MA66 NA14 ZA08 ZC20