

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006年12月28日 (28.12.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/137465 A1

- (51) 国際特許分類:
- | | |
|------------------------|-----------------------|
| C07D 401/12 (2006.01) | A61P 25/14 (2006.01) |
| A61K 31/4439 (2006.01) | A61P 25/16 (2006.01) |
| A61K 31/444 (2006.01) | A61P 25/28 (2006.01) |
| A61K 31/454 (2006.01) | A61P 25/32 (2006.01) |
| A61K 31/4545 (2006.01) | A61P 27/16 (2006.01) |
| A61K 31/455 (2006.01) | A61P 43/00 (2006.01) |
| A61P 9/10 (2006.01) | C07D 401/06 (2006.01) |
| A61P 25/00 (2006.01) | C07D 401/10 (2006.01) |
| A61P 25/04 (2006.01) | C07D 413/12 (2006.01) |
| A61P 25/06 (2006.01) | C07D 413/14 (2006.01) |
| A61P 25/08 (2006.01) | |

区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内
Osaka (JP). 松村 明 (MATSUMURA, Akira) [JP/JP]; 〒
5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号
塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).

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

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

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/312466

(22) 国際出願日: 2006年6月22日 (22.06.2006)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2005-185100 2005年6月24日 (24.06.2005) JP
特願2005-309760
2005年10月25日 (25.10.2005) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野義
製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒
5410045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号
Osaka (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 梶井 盛泰 (MA-
SUI, Moriyasu) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島

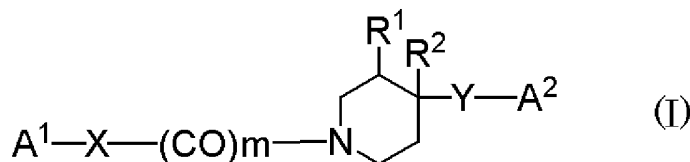
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,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

添付公開書類:
— 国際調査報告書

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

(54) Title: NITROGENATED HETEROCYCLIC DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 含窒素複素環誘導体



(57) Abstract: It is found that a
nitrogenated heterocyclic derivative
represented by the formula (I) can bind
specifically to an NR1/NR2B receptor
and can be used as an analgesic agent. A
compound represented by the formula (I) or
a pharmaceutically acceptable salt thereof
or the like: (I) wherein A¹ represents a
nitrogenated aromatic monocyclic group

or nitrogenated aromatic fused-ring group which has at least one hydroxyl and/or amino and which may be substituted by other
group or a nitrogenated aromatic monocyclic ring or nitrogenated aromatic fused-ring group which has -NH- in the ring and
in which other ring-constituting atom may be substituted; A¹ represents an aromatic hydrocarbon cyclic group which may have a
substituent or the like; R¹ and R² independently represent a hydrogen, hydroxyl or the like; m is 0 or 1; X represents a lower
alkylene, -CO(CR³R⁴)_n- or -A³-(CR³R⁴)_n- which may have a substituent or the like; Y represents a single bond, a lower alkylene or
the like; and R³ to R⁴ independently represent a hydrogen, a lower alkyl or the like.

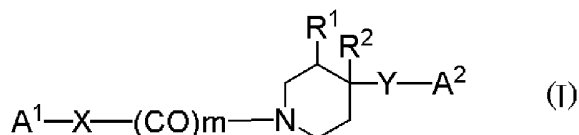
[続葉有]

WO 2006/137465 A1



(57) 要約:

式 (I) で示される含窒素複素環誘導体が、NR1/NR2B の受容体に特異的に結合し、鎮痛剤として用いられることを見出した。



(式中、A¹はヒドロキシおよび/またはアミノを少なくとも1個有し、さらに他の基で置換されていてもよい含窒素芳香族単環式基もしくは含窒素芳香族縮合環式基、または環内に-NH-を含有し、かつその他の環構成原子が置換されていてもよい含窒素芳香族単環式基もしくは含窒素芳香族縮合環式基であり、A²は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素環式基等であり、R¹およびR²はそれぞれ水素またはヒドロキシ等であり、mは0または1であり、Xはそれぞれ置換基を有していてもよい低級アルキレン、-CO (CR³R⁴)_n-, -A³- (CR³R⁴)_n-等であり、Yは単結合、低級アルキレン等であり、R³~R¹⁵は各々独立して水素または低級アルキル等である) で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩等。

明 細 書

含窒素複素環誘導体

技術分野

- [0001] 本発明は、中枢神経細胞のグルタミン酸受容体、特にNMDA受容体の1種であるNR1/NR2B受容体に対して特異的な拮抗作用を示し、好ましくは運動機能(例:知覚異常)、精神症状(例:精神分裂)などに対する副作用の少ない鎮痛剤等の医薬として有用な含窒素複素環誘導体に関する。

背景技術

- [0002] L-グルタミン酸、L-アスパラギン酸などのアミノ酸は、中枢神経系における神経伝達物質として神経細胞活性化のために重要である。しかし、これら興奮性アミノ酸の細胞外での過剰な蓄積は、パーキンソン病、老人性痴呆症、ハンチントン舞踏病、てんかんなどの種々の脳神経学的疾患、ならびに、酸素欠乏時、虚血症、低血糖状態時、頭部または脊髄損傷時などに見られるような精神および運動機能の欠失を引き起こすと考えられている。

上記興奮性アミノ酸の中枢神経細胞に対する活性は、神経細胞上に存在するグルタミン酸受容体を介して作用することが知られており、グルタミン酸受容体拮抗物質は、上記疾患および症状の治療剤、例えば、抗てんかん薬、虚血性脳傷害予防薬、抗パーキンソン病薬として有用であると考えられている。

上記グルタミン酸受容体の1種であるNMDA受容体は、NR1およびNR2の2つのサブユニットから構成されており、NR2サブユニットにはさらに4種(NR2A、2B、2C、2D)のサブファミリーが存在する。NR1/NR2A受容体は専ら記憶形成や学習獲得に関与し、NR1/NR2B受容体は脳虚血時における神経変性細胞死や疼痛の伝達に関与するといわれている。従って、NR1/NR2B受容体に高い親和性を示す薬剤は、副作用の少ない有効な鎮痛剤になる可能性が高い。

なお、本発明の含窒素複素環誘導体と類似の化合物が特許文献1～12に記載されているが、本発明に係る化合物はいずれも記載されていない。

特許文献1:国際公開第2004/11430号パンフレット

特許文献2:国際公開第2003/084948号パンフレット

特許文献3:特開平8-22569号公報

特許文献4:国際公開第98/18793号パンフレット

特許文献5:国際公開第2003/010159号パンフレット

特許文献6:国際公開第2004/054579号パンフレット

特許文献7:特開平11-71350号公報

特許文献8:国際公開第99/45925号パンフレット

特許文献9:特開平3-206086号公報

特許文献10:国際公開第03/035641号パンフレット

特許文献11:国際公開第2005/030720号パンフレット

特許文献12:国際公開第2002/50070号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

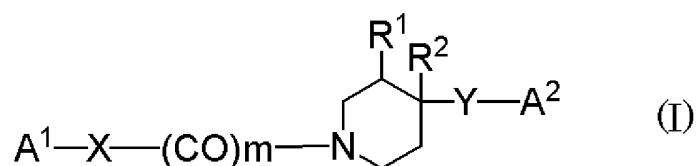
[0003] 高活性で、より好ましくはサブタイプ、特にNR1/NR2B受容体に高い親和性を示すNMDA受容体拮抗薬、特に癌疼痛等に対する鎮痛薬を提供する。

課題を解決するための手段

[0004] 本発明は、

式(I):

[化1]



(式中、

A¹は

保護されていてもよいヒドロキシおよび/または保護されていてもよいアミノを少なくとも1個有し、さらに他の基で置換されていてもよい含窒素芳香族単環式基もしくは含窒素芳香族縮合環式基または

環内に—NH—を含有し、かつその他の環構成原子が、保護されていてもよいヒドロキシおよび保護されていてもよいアミノ以外の置換基で置換されていてもよい含窒素芳香族単環式基もしくは含窒素芳香族縮合環式基であり、

A^2 は

置換基を有していてもよい芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい芳香族複素環式基であり、

R^1 は水素、ヒドロキシ、アシルオキシ、低級アルコキシまたは低級アルキルであり、

R^2 は水素、ヒドロキシまたは低級アルキルであり、

R^1 および R^2 が一緒になって単結合を形成していてもよく、

m は0または1であり、

X は

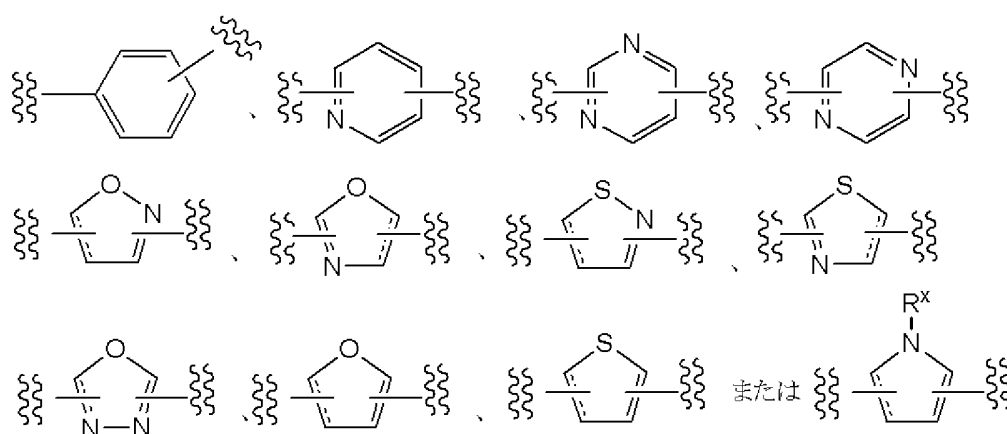
置換基を有していてもよい低級アルケニレン、置換基を有していてもよい低級アルキニレン、 $-\text{CO}(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-\text{CONR}^5(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-\text{NR}^5\text{CO}(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^6(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^7)(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_r\text{O}(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_r\text{S}(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_r\text{NR}^6(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_r\text{SO}(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_r\text{SO}_2(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-\text{CR}^9=\text{N}-\text{O}(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-\text{A}^3-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ または $-\text{A}^3-\text{CR}^{10}=\text{CR}^{11}(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ であり、

$m=1$ のとき、 X はヒドロキシで置換されていてもよい低級アルキレンであってもよく、

n および r は各々独立して0~4の整数であり、 $n+r$ は4以下であり、

A^3 は

[化2]



(式中、破線は結合の存在または不存在を示し、 R^x は水素または低級アルキルである)

であり、

—X—(CO) m —が置換基を有していてもよい低級アルケニレン、置換基を有していてもよい低級アルキニレン、—CO(CR³R⁴) n —、—NR⁶CO(CR³R⁴) n' —(ここで n' は1または2)、—NR⁶COCO—、—NR⁶(CR³R⁴) n CO—、—S(CR³R⁴) n —、—SO(CR³R⁴) n —または—A³—(CR³R⁴) n —である場合、

A¹は保護されていてもよいヒドロキシおよび／または保護されていてもよいアミノを少なくとも1個有し、さらに他の基で置換されていてもよい含窒素芳香族単環式基または環内に—NH—を含有し、かつその他の環構成原子が、保護されていてもよいヒドロキシおよび保護されていてもよいアミノ以外の置換基で置換されていてもよい芳香族単環式基であり、

—X—(CO) m —が—S(CR³R⁴) n —である場合、—Y—A²は無置換ベンジルではなく、

Yは

i)m=0のとき、単結合、—CR¹²R¹³—、—O—、—S—、—C(=N—OR¹⁷)—、—C(=O)—、—CH(OR¹⁷)—または—NR¹⁵—であり、R²と一緒になって=CR¹⁴—を形成してもよく、

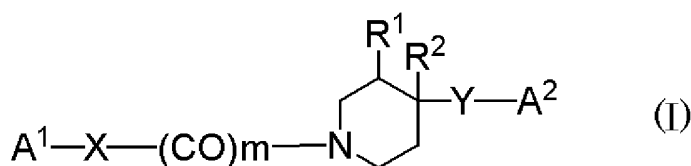
ii)m=1のとき、単結合、低級アルキレン、低級アルケニレン、低級アルキニレン、—O—、—S—、—NR¹⁵—、—CR¹²R¹³O—、—CR¹²R¹³S—または—CR¹²R¹³NR¹⁵—であり、R²と一緒になって=CR¹⁴—(CR¹⁵R¹⁶) p —を形成してもよく、 p は0~5の整

数であり、

$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}$ および R^{17} は各々独立して水素または置換基を有していてもよい低級アルキルであり、 R^3 および R^4 が各々複数個存在する場合には各々異なってもよい) で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(1')式(I):

[化3]



(式中、

A^1 は

保護されていてもよいヒドロキシおよび/または保護されていてもよいアミノを少なくとも1個有し、さらに他の基で置換されていてもよい含窒素芳香族単環式基もしくは含窒素芳香族縮合環式基または

環内に-NH-を含有し、かつその他の環構成原子が、保護されていてもよいヒドロキシおよび保護されていてもよいアミノ以外の置換基で置換されていてもよい含窒素芳香族単環式基もしくは含窒素芳香族縮合環式基であり、

A^2 は

置換基を有していてもよい芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい芳香族複素環式基であり、

R^1 は水素またはヒドロキシであり、

R^2 は水素、ヒドロキシまたは低級アルキルであり、

R^1 および R^2 が一緒になって単結合を形成していてもよく、

m は0または1であり、

X は

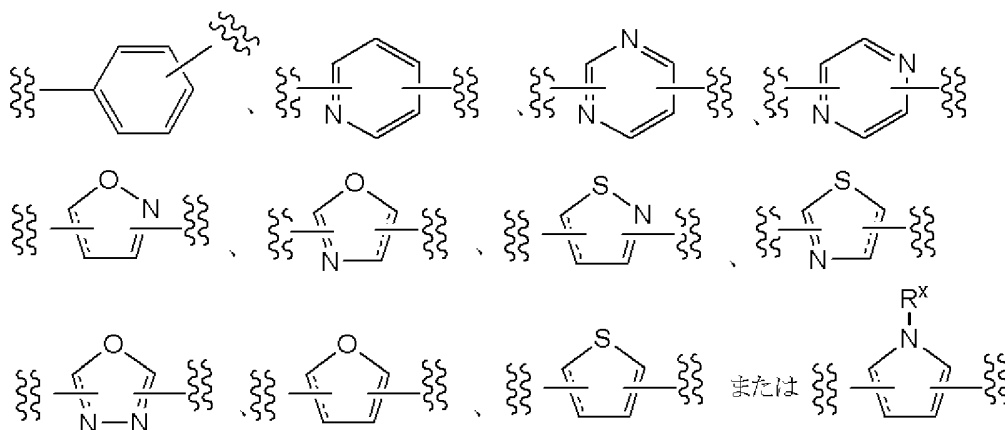
置換基を有していてもよい低級アルケニレン、置換基を有していてもよい低級アルキニレン、 $-\text{CO}(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-\text{CONR}^5(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-\text{NR}^5\text{CO}(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、-

$\text{NR}^5\text{CONR}^6(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^7)(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_r\text{O}(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_r\text{S}(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_r\text{NR}^6(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_r\text{SO}(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_r\text{SO}_2(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-\text{CR}^9=\text{N}-\text{O}(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-\text{A}^3-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ または $-\text{A}^3-\text{CR}^{10}=\text{CR}^{11}(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ であり、

$m=1$ のとき、Xはヒドロキシで置換されていてもよい低級アルキレンであってもよく、nおよびrは各々独立して0~4の整数であり、 $n+r$ は4以下であり、

A^3 は

[化4]



(式中、破線は結合の存在または不存在を示し、 R^x は水素または低級アルキルである)

であり、

$-\text{X}-(\text{CO})_m-$ が置換基を有していてもよい低級アルケニレン、置換基を有していてもよい低級アルキニレン、 $-\text{CO}(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-\text{NR}^6\text{CO}(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ (ここでn'は1または2)、 $-\text{NR}^6\text{COCO}-$ 、 $-\text{NR}^6(\text{CR}^3\text{R}^4)_n\text{CO}-$ 、 $-\text{S}(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-\text{SO}(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ または $-\text{A}^3-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ である場合、

A^1 は保護されていてもよいヒドロキシおよび/または保護されていてもよいアミノを少なくとも1個有し、さらに他の基で置換されていてもよい含窒素芳香族単環式基または環内に $-\text{NH}-$ を含有し、かつその他の環構成原子が、保護されていてもよいヒドロキシおよび保護されていてもよいアミノ以外の置換基で置換されていてもよい芳香族単環式基であり、

—X—(CO)_m—が—S(CR³R⁴)_n—である場合、—Y—A²は無置換ベンジルではなく、

Yは

i)m=0のとき、単結合、—CR¹²R¹³—、—O—、—S—または—NR¹⁵—であり、R²と一緒になって=CR¹⁴—を形成してもよく、

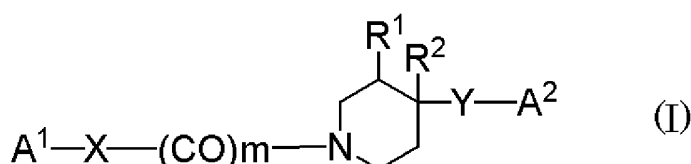
ii)m=1のとき、単結合、低級アルキレン、低級アルケニレン、低級アルキニレン、—O—、—S—、—NR¹⁵—、—CR¹²R¹³O—、—CR¹²R¹³S—または—CR¹²R¹³NR¹⁵—であり、R²と一緒になって=CR¹⁴—(CR¹⁵R¹⁶)_p—を形成してもよく、pは0～5の整数であり、

R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵およびR¹⁶は各々独立して水素または置換基を有していてもよい低級アルキルであり、R³およびR⁴が各々複数個存在する場合には各々異なってもよい)

で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(1'')式(I)：

[化5]



(式中、

A¹は

保護されていてもよいヒドロキシおよび／または保護されていてもよいアミノを少なくとも1個有し、さらに他の基で置換されていてもよい含窒素芳香族単環式基もしくは含窒素芳香族縮合環式基または

環内に—NH—を含有し、かつその他の環構成原子が、保護されていてもよいヒドロキシおよび保護されていてもよいアミノ以外の置換基で置換されていてもよい含窒素芳香族単環式基もしくは含窒素芳香族縮合環式基であり、

A²は

置換基を有していてもよい芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい

芳香族複素環式基であり、

R^1 は水素またはヒドロキシであり、

R^2 は水素、ヒドロキシまたは低級アルキルであり、

R^1 および R^2 が一緒になって単結合を形成していてもよく、

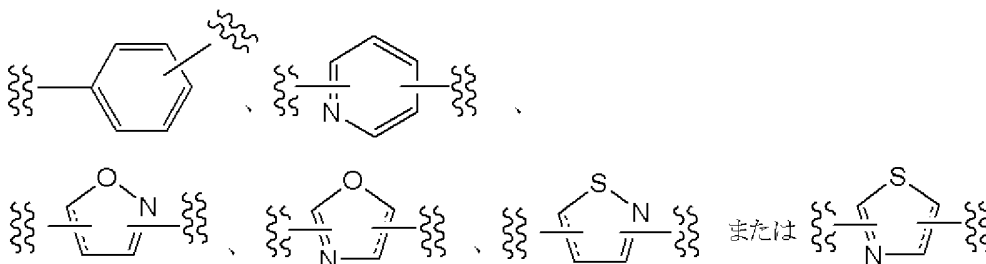
m は0または1であり、

X は

置換基を有していてもよい低級アルケニレン、置換基を有していてもよい低級アルキニレン、 $-\text{CO}(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-\text{CONR}^5(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-\text{NR}^5\text{CO}(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^6(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^7)(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_r\text{O}(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_r\text{S}(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_r\text{NR}^6(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_r\text{SO}(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_r\text{SO}_2(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-\text{CR}^9=\text{N}-\text{O}(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-\text{A}^3-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ または $-\text{A}^3-\text{CR}^{10}=\text{CR}^{11}-$ であり、 $m=1$ のとき、 X はヒドロキシで置換されていてもよい低級アルキレンであってもよく、 n および r は各々独立して0~4の整数であり、 $n+r$ は4以下であり、

A^3 は

[化6]



(式中、破線は結合の存在または不存在を示す)

であり、

$-\text{X}-(\text{CO})_m-$ が置換基を有していてもよい低級アルケニレン、置換基を有していてもよい低級アルキニレン、 $-\text{CO}(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-\text{NR}^6\text{CO}(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ (ここで n' は1または2)、 $-\text{NR}^6\text{COCO}-$ 、 $-\text{NR}^6(\text{CR}^3\text{R}^4)_n\text{CO}-$ 、 $-\text{S}(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-\text{SO}(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ または $-\text{A}^3-(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ である場合、

A^1 は保護されていてもよいヒドロキシおよび/または保護されていてもよいアミノを少

なくとも1個有し、さらに他の基で置換されていてもよい含窒素芳香族単環式基または環内に-NH-を含有し、かつその他の環構成原子が、保護されていてもよいヒドロキシおよび保護されていてもよいアミノ以外の置換基で置換されていてもよい芳香族単環式基であり、

-X-(CO)_m-が-S(CR³R⁴)_n-である場合、-Y-A²は無置換ベンジルではなく、

Yは

i)m=0のとき、単結合、-CR¹²R¹³-、-O-、-S-または-NR¹⁵-であり、R²と一緒になって=CR¹⁴-を形成してもよく、

ii)m=1のとき、単結合、低級アルキレン、低級アルケニレン、低級アルキニレン、-O-、-S-、-NR¹⁵-、-CR¹²R¹³O-、-CR¹²R¹³S-または-CR¹²R¹³NR¹⁵-であり、R²と一緒になって=CR¹⁴-(CR¹⁵R¹⁶)_p-を形成してもよく、pは0~5の整数であり、

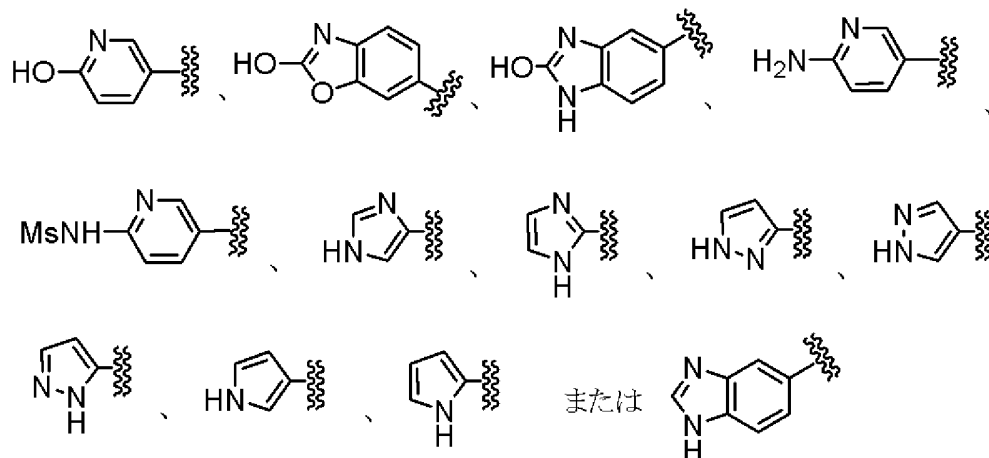
R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵およびR¹⁶は各々独立して水素または置換基を有していてもよい低級アルキルであり、R³およびR⁴が各々複数個存在する場合には各々異なってもよい)

で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[0005] (2) A¹が少なくともヒドロキシで置換されたピリジル、少なくともヒドロキシで置換されたキノリル、少なくともヒドロキシで置換されたベンズオキサゾリル、少なくともヒドロキシで置換されたベンズイミダゾリル、少なくとも保護されていてもよいアミノで置換されたピリジル、-NH-以外の環構成原子が置換されていてもよいイミダゾリル、-NH-以外の環構成原子が置換されていてもよいピロリル、-NH-以外の環構成原子が置換されていてもよいピラゾリル、-NH-以外の環構成原子が置換されていてもよいベンズピラゾリル、-NH-以外の環構成原子が置換されていてもよいベンズイミダゾリルまたは-NH-以外の環構成原子が置換されていてもよいインドリルである、上記(1)、(1')または(1'')記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(3) A¹が

[化7]



(式中、Msはメタンシルホニル)

である、(1)、(1')または(1'')記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(4) $-X-$ が、 $-\text{CO}(\text{CHR}^3)_n-$ 、 $-\text{CONH}(\text{CHR}^3)_n-$ 、 $-\text{NHCO}(\text{CHR}^3)_n-$ 、 $-\text{O}(\text{CHR}^3)_n-$ 、 $-\text{SO}(\text{CHR}^3)_n-$ 、 $-\text{SO}_2(\text{CHR}^3)_n-$ 、 $-\text{CH}=\text{NO}(\text{CHR}^3)_n-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CHR}^3)_n-$ 、 $-\text{A}^3-\text{CHR}^3-$ または $-\text{A}^3-\text{C}_2\text{H}_4-$ である、上記(1)、(1')または(1'')記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(4') $-X-$ が、 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{SO}(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{CH}=\text{NO}(\text{CH}_2)_n-$ または $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_n-$ である、上記(1)、(1')または(1'')記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(5) n が2または3である、上記(4)または(4')記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(6) m が0である、上記(1)~(4')のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(7) R^1 が水素であり、 R^2 が水素またはヒドロキシであるか、 R^1 および R^2 が一緒になって単結合を形成する、上記(1)~(4')のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(8) Yが単結合または $-\text{CH}_2-$ であるか、 R^2 と一緒に $=\text{CH}-$ を形成する、上記(1)～(4')のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(9) A^2 がハロゲン、シアノ、低級アルキル、ハロゲン低級アルキル、低級アルコキシおよびハロゲン低級アルコキシから選択される1以上の基で置換されていてもよいフェニルである、上記(1)～(4')のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(10) A^2 がパラ置換フェニルである、上記(1)～(4')および(9)のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(11) 上記(1)～(10)のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物。

(12) NMDA受容体拮抗作用を有する、上記(11)記載の医薬組成物。

(13) NR1/NR2B受容体拮抗作用を有する、上記(12)記載の医薬組成物。

(14) 鎮痛剤または片頭痛、脳卒中、頭部外傷、アルツハイマー病、パーキンソン病、耳鳴り、てんかん、ハンチントン病、運動障害もしくはアルコール依存症の治療剤である、上記(13)記載の医薬組成物。

(15) 上記(1)～(10)のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、痛みの軽減方法または片頭痛、脳卒中、頭部外傷、アルツハイマー病、パーキンソン病、耳鳴り、てんかん、ハンチントン病、運動障害もしくはアルコール依存症の治療方法。

(16) 鎮痛剤または片頭痛、脳卒中、頭部外傷、アルツハイマー病、パーキンソン病、耳鳴り、てんかん、ハンチントン病、運動障害もしくはアルコール依存症の治療剤の製造のための、上記(1)～(10)のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の使用。

(17) 鎮痛剤である、上記(1)～(10)のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物。

(18) 上記(1)～(10)のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、NMDA受容体に起因する疾

患の予防または治療方法。

(19) NMDA受容体に起因する疾患の治療剤の製造のための、上記(1)～(10)のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の使用。

(20) 上記(1)～(10)のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、痛みの軽減方法。

(21) 鎮痛剤の製造のための、上記(1)～(10)のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の使用。

を提供する。

発明の効果

[0006] 本発明化合物は、脳卒中及び脳外傷のような神経変性治療に用いられるばかりでなく、副作用の少ない鎮痛薬(例:癌疼痛鎮痛薬)等としても有用である。

発明を実施するための最良の形態

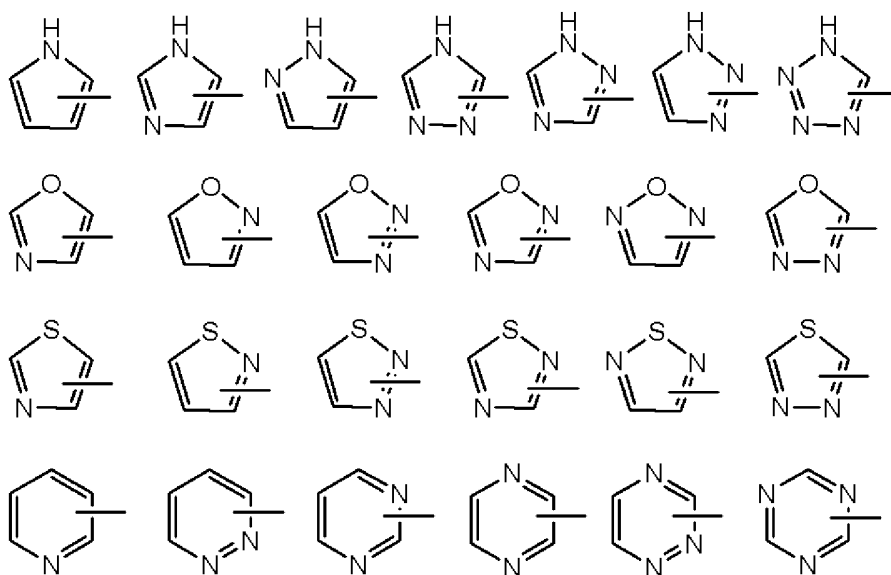
[0007] 本明細書中、「保護されていてもよいヒドロキシ」は、例えば低級アルキル(メチル、tert-ブチル等)、アリール低級アルキル(トリフェニルメチル、ベンジル等)、トリ低級アルキルシリル(トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル等)、低級アルキルジアリールシリル(tert-ブチルジフェニルシリル等)、トリアリール低級アルキルシリル(トリベンジルシリル等)、低級アルコキシ低級アルキル(メキシメチル、1-エトキシエチル、1-メチル-1-メトキシエチル等)、低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキル(メキシエトキシメチル等)、低級アルキルチオ低級アルキル(メチルチオメチル等)、テトラヒドロピラニル(テトラヒドロピラン-2-イル、4-メキシテトラヒドロピラン-4-イル等)、テトラヒドロチオピラニル(テトラヒドロチオピラン-2-イル等)、テトラヒドロフラニル(テトラヒドロフラン-2-イル等)、テトラヒドロチオフラニル(テトラヒドロチオフラン-2-イル等)、アリール低級アルコキシ低級アルキル(ベンジルオキシメチル等)、低級アルキルスルホニル、アリールスルホニル、低級アルキルアリールスルホニル(p-トルエンスルホニル等)およびアシル等から選択される保護基で保護されていてもよいヒドロキシを包含する。好ましい保護基は低級アルキル、アリール低級アルキルまたは低級アルキルスルホニル等であ

る。

[0008] 「保護されていてもよいアミノ」は、例えば低級アルコキシカルボニル(tert-ブチルオキシカルボニル等)、低級アルケニルオキシカルボニル(ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル等)、ハロゲノ低級アルコキシカルボニル(2-ヨウ化エトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル等)、アリール低級アルコキシカルボニル(ベンジルオキシカルボニル、p-メキシベンジルオキシカルボニル、o-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、フェニルオキシカルボニル等)、トリ低級アルキルシリル(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)、ジアゾ、アシル(ホルミル、アセチル、ピバロイル、ベンゾイル等)、ハロゲノアシル(トリフルオロアセチル等)、低級アルキルスルホニル(メタンスルホニル等)、ハロゲノ低級アルキルスルホニル(トリフルオロエタンスルホニル等)、アリールスルホニル、低級アルキルアリールスルホニル(トルエンスルホニル、4-tert-ブチルベンゼンスルホニル等)、アリール低級アルキル(トリフェニルメチル等)等から選択される保護基で保護されていてもよいアミノを包含する。好ましい保護基はアシルまたは低級アルキルスルホニル等である。

[0009] 「含窒素芳香族単環式基」とは、少なくとも1個のNを環内に有し、さらにOまたはSを有していてもよい、5~6員の芳香環式基を包含する。例えば

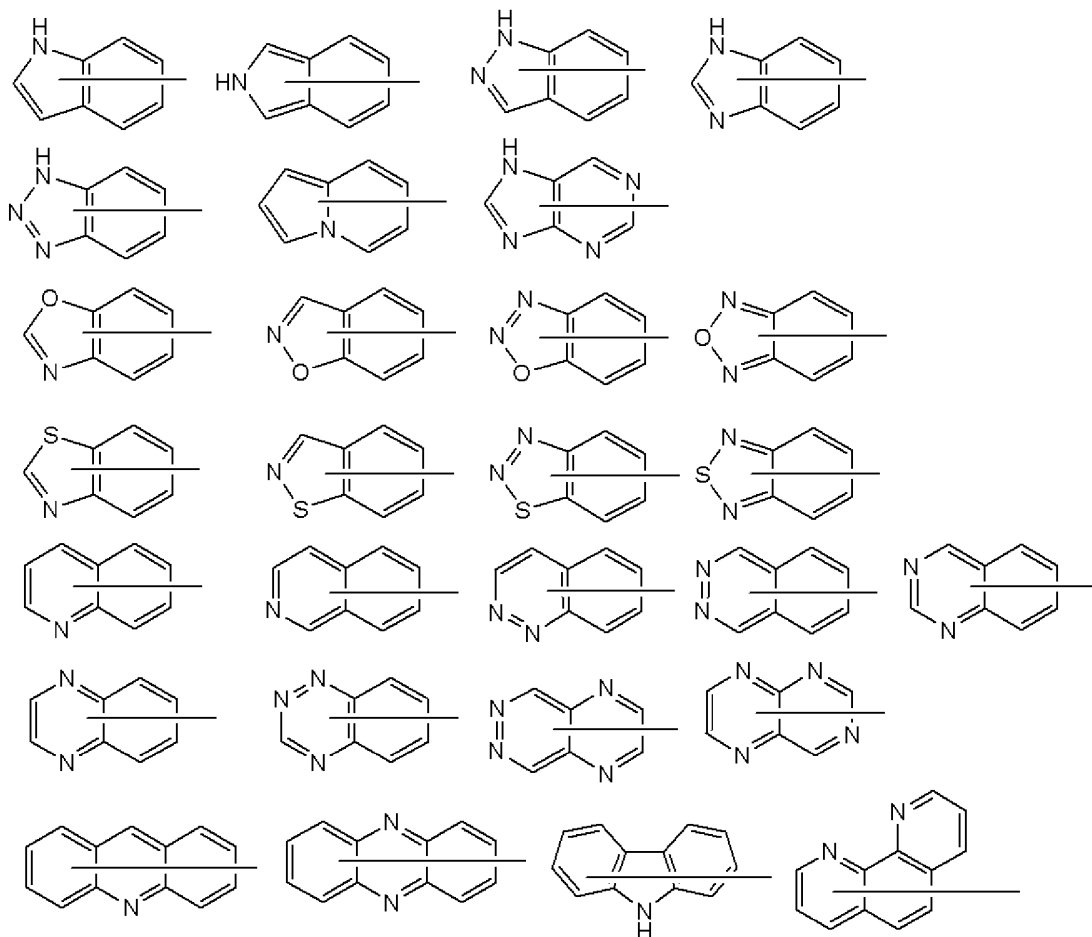
[化8]



等である。

[0010] 「含窒素芳香族縮合環式基」とは、少なくとも1個のNを環内に有し、さらにOまたはSを有していてもよい5～6員の芳香環式基に、1個または2個のベンゼン環または芳香族複素環が縮合している基を包含する。例えば

[化9]



等が挙げられる。結合手はいずれの環に存在していてもよい。

[0011] 「保護されていてもよいヒドロキシおよび／または保護されていてもよいアミノを少なくとも1個有し、さらに他の基で置換されていてもよい含窒素芳香族単環式基もしくは含窒素芳香族縮合環式基」とは、上記「含窒素芳香族単環式基」または「含窒素芳香族縮合環式基」が環上に保護されていてもよいヒドロキシおよび／または保護されていてもよいアミノを少なくとも1個有し、さらに置換基群 α から選択される1以上の基で置換されていてもよい環式基を包含する。

ここで、置換基群 α とは、ハロゲン、低級アルキル、ハロゲン低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン低級アルコキシ、アシル、アシルオキシ、低級アルキルアミノ、カル

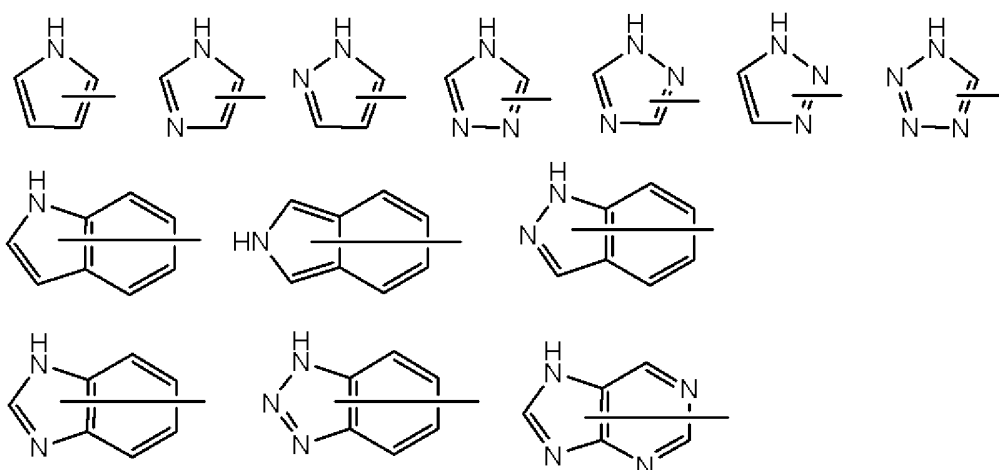
ボキシ、低級アルコキシカルボニル、シアノ、ニトロである。

[0012] 「少なくともヒドロキシで置換されたピリジル」、「少なくともヒドロキシで置換されたキノリル」、「少なくともヒドロキシで置換されたベンズオキサゾリル」および「少なくともヒドロキシで置換されたベンズイミダゾリル」とは、それぞれ、少なくとも1個のヒドロキシを置換基として有し、さらに置換基群 α から選択される1以上の基で置換されていてもよいピリジル、キノリル、ベンズオキサゾリルおよびベンズイミダゾリルを包含する。例えば6-ヒドロキシピリジン-3-イル、2-ヒドロキシピリジン-3-イル、6-ヒドロキシ-4-メチル-ピリジン-3-イル、4-アセチル-2-ヒドロキシ-ベンズオキサゾール-6-イル等である。

「少なくとも保護されていてもよいアミノで置換されたピリジル」とは、少なくとも1個のアミノまたは保護されたアミノを置換基として有し、さらに置換基群 α から選択される1以上の基で置換されていてもよいピリジルを包含する。

[0013] 「環内に-NH-を含有し、かつその他の環構成原子が、保護されていてもよいヒドロキシおよび保護されていてもよいアミノ以外の置換基で置換されていてもよい含窒素芳香族単環式基もしくは含窒素芳香族縮合環式基」とは、上記「含窒素芳香族単環式基」および「含窒素芳香族縮合環式基」のうち、環内に-NH-基を含有する基を包含する。例えば

[化10]



等が挙げられる。結合手はいずれの環に存在していてもよく、-NH-以外の任意の環構成原子が置換基群 β から選択される1以上の基で置換されていてもよい。

ここで置換基群 β とはハロゲン、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、アシル、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、シアノおよびニトロである。

「-NH-以外の環構成原子が置換されていてもよいイミダゾリル」、「-NH-以外の環構成原子が置換されていてもよいピロリル」、「-NH-以外の環構成原子が置換されていてもよいピラゾリル」、「-NH-以外の環構成原子が置換されていてもよいベンズピラゾリル」、「-NH-以外の環構成原子が置換されていてもよいベンズイミダゾリル」および「-NH-以外の環構成原子が置換されていてもよいインドリル」とは、それぞれ -NH- 以外の任意の環構成原子が置換基群 β から選択される1以上の基で置換されていてもよいイミダゾリル、ピロリル、ピラゾリル、ベンズピラゾリル、ベンズイミダゾリルおよびインドリルを包含する。

[0014] 「芳香族炭化水素環式基」とは、フェニル、ナフチル、フェナンスリル等を包含する。

「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素環式基」の置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲノ低級アルコキシ、低級アルキルスルホニルオキシ、ハロゲノ低級アルキルスルホニルオキシ、アシル、アシルオキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、アシルアミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、低級アルキルカルバモイル、置換基群 γ から選択される1以上の基で置換されていてもよいアリール、置換基群 γ から選択される1以上の基で置換されていてもよいアリールチオ、置換基群 γ から選択される1以上の基で置換されていてもよいアリールオキシ、置換基群 γ から選択される1以上の基で置換されていてもよいアリールアミノ、置換基群 γ から選択される1以上の基で置換されていてもよいアリールスルホニルオキシである。

ここで置換基群 γ とは、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲノ低級アルコキシ、アシル、アシルオキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、アシルアミノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、シアノ、ニトロである。

「アリールスルホニル」、「アリールスルホニルオキシ」、「アリールオキシ」、「アリールチオ」、「アリールアミノ」、「アリール低級アルキル」、「低級アルキルジアアリールシリル」、「トリアアリール低級アルキルシリル」、「アリール低級アルコキシ低級アルキル」、「低

級アルキルアリールスルホニル」、「アリール低級アルコキシカルボニル」のアリール部分は上記「芳香族炭化水素環式基」と同様である。好ましくはフェニルである。

- [0015] 「芳香族複素環式基」とは、N、OおよびSからなる群から選択されるヘテロ原子を1～4個含む5～6員の芳香族単環式基(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、イソキサゾリル、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、フリルおよびチエニル等)および芳香族縮合環式基(例えばインドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズピラゾリル、インダゾリル、シンノリニル、フタラジニル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、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、キナゾリニル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、プリニル、プテリジニル、ナフチリジニルおよびピラジノピリダジニル等)を包含する。

「置換基を有していてもよい芳香族複素環式基」の置換基は、上記「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素環式基」の置換基と同様である。

- [0016] 「ハロゲン」とは、F、Cl、Br等が挙げられる。

「ハロゲノ低級アルキル」、「ハロゲノ低級アルコキシ」、「ハロゲノ低級アルコキシカルボニル」、「ハロゲノアシル」、「ハロゲノ低級アルキルスルホニル」の低級アルキル部分およびハロゲン部分は上記「ハロゲン」と同様である。

「低級アルキル」とは、炭素数が1～10、好ましくは炭素数1～6、さらに好ましくは炭素数1～3までの直鎖状または分岐状のアルキルを包含し、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、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-ノニルおよびn-デシル等が例示される。特に好ましくはメチルまたはエチルである。

「置換基を有していてもよい低級アルキル」の低級アルキル部分は上記「低級アルキル」と同様である。置換基としては、例えばハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、

ハロゲン低級アルコキシ、アシル、アシルオキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、アシルアミノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、シアノ、ニトロ等が挙げられ、置換された低級アルキルの好ましい例としてはトリハロゲン低級アルキル等である。

「ハロゲン低級アルキル」、「低級アルコキシ低級アルキル」、「低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルキル」、「低級アルキルチオ低級アルキル」、「アリール低級アルコキシ低級アルキル」、「低級アルコキシ」、「ハロゲン低級アルコキシ」、「低級アルコキシカルボニル」、「ハロゲン低級アルコキシカルボニル」、「アリール低級アルコキシカルボニル」、「低級アルキルカルバモイル」、「低級アルキルスルホニル」、「低級アルキルアリールスルホニル」、「低級アルキルスルホニルオキシ」、「ハロゲン低級アルキルスルホニル」、「ハロゲン低級アルキルスルホニルオキシ」、「低級アルキルアミノ」、「アリール低級アルキル」、「トリ低級アルキルシリル」、「低級アルキルジアリールシリル」、「トリアリール低級アルキルシリル」の低級アルキル部分は上記「低級アルキル」と同様である。

[0017] 「低級アルケニル」とは、任意の位置に1以上の二重結合を有する炭素数2～10、好ましくは炭素数2～8、さらに好ましくは炭素数3～6の直鎖または分枝状のアルケニルを包含する。具体的にはビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、プレニル、ブタジエニル、ペンテニル、イソペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニルおよびデセニル等を包含する。

「低級アルケニルオキシカルボニル」の低級アルケニル部分は上記「低級アルケニル」と同様である。

[0018] 「低級アルキレン」とは、炭素数1～6の2価の炭素鎖を包含し、好ましくは炭素数1～3、より好ましくは炭素数1または2のアルキレンである。

「低級アルケニレン」とは、任意の位置に二重結合を有する直鎖または分枝状の炭素数2～6の2価の炭素鎖を包含する。好ましくは炭素数2～4、より好ましくは炭素数2または3である。具体的にはビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ブタジエニレン、メチルプロペニレン、ペンテニレンおよびヘキセニレン等が挙げられ、好ましくはビニレンである。

「置換基を有していてもよい低級アルケニレン」の置換基としては、上記「置換基を有していてもよい低級アルキル」と同様の置換基が挙げられ、好ましくはハロゲン、ヒドロキシである。

「低級アルキニレン」とは、任意の位置に三重結合を有し、さらに二重結合を有していてもよい、直鎖または分枝状の2価の炭素数2～6の炭素鎖を包含する。好ましくは炭素数2～4、より好ましくは炭素数2または3である。具体的にはエチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレンおよびヘキシニレン等が挙げられる。

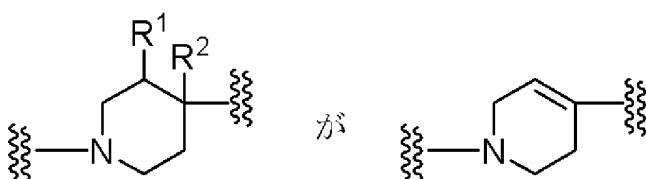
「置換基を有していてもよい低級アルキニレン」の置換基は上記「置換基を有していてもよい低級アルキル」と同様の置換基が挙げられ、好ましくはハロゲン、ヒドロキシである。

[0019] 「アシル」とは、炭素数1～7の脂肪族アシルおよびアロイルを包含する。具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイルおよびベンゾイル等が例示される。

「アシルオキシ」、「アシルアミノ」、「ハロゲノアシル」のアシル部分は上記「アシル」と同様である。

「R¹およびR²が一緒になって単結合を形成」する場合は、

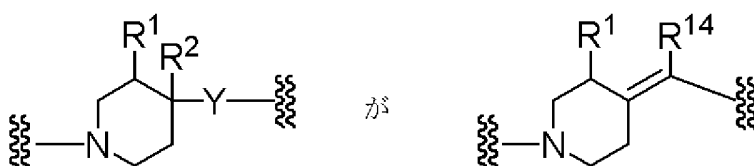
[化11]



であることを意味する。

[0020] Yが「R²と一緒に=CR¹⁴-を形成する」とは、

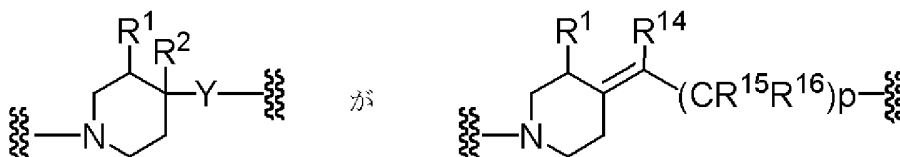
[化12]



(式中、各記号は前記と同義)

であることを意味する。また、Yが「R²と一緒になって=CR¹⁴-(CR¹⁵R¹⁶)_p-を形成する」とは、

[化13]

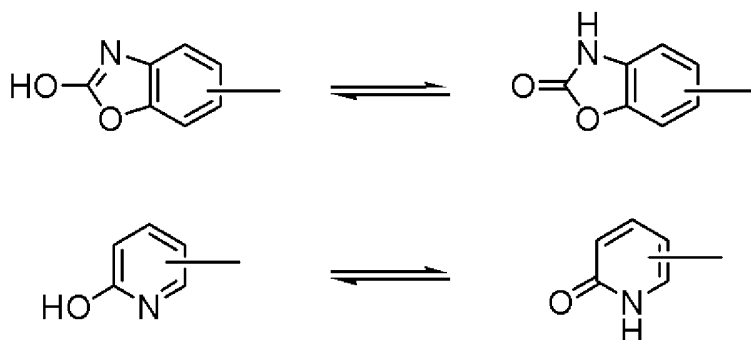


(式中、各記号は前記と同義)

であることを意味する。

[0021] 本発明化合物(I)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やラセミ体を含むものである。例えば、下記の通り、ケト-エノール互変異性体を含有する。

[化14]

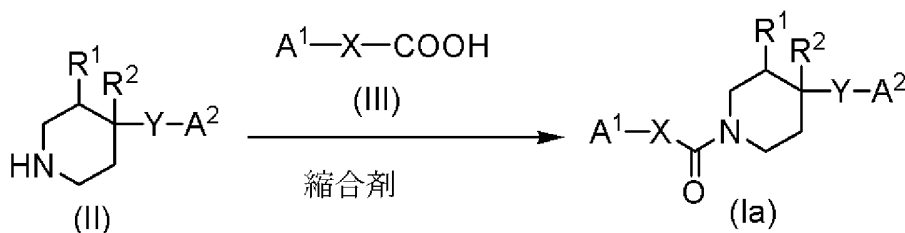


[0022] 以下に本発明化合物の一般的合成法を示すが、本合成法に限られるものではない。

[0023] A法:化合物(II)から(Ia)の合成(m=1)

縮合剤存在下、式(II)で示されるアミン化合物(以下、化合物(II))と式(III)で示されるカルボン酸化合物(以下、化合物(III))を縮合して、式(Ia)で示されるアミド化合物(以下、化合物(Ia))を合成することができる。

[化15]



(式中、 A^1 、 A^2 、 R^1 、 R^2 、 X および Y は前記と同意義である)

化合物(II)は、T. KumagaiらBioorg. Med. Chem., 9, 1357 (2001)、S. ImamuraらBioorg. Med. Chem., 13, 397 (2005)、S. SakamuriらBioorg. Med. Chem. Lett., 11, 495 (2001)、Z.-L. ZhouらJ. Org. Chem., 64, 3763 (1999)、S. M. N. EfangeらJ. Med. Chem., 33, 3133 (1990)に記載の方法、参考例1～3に記載の方法、およびそれらに準ずる方法で合成することができる。また、化合物(III)は、参考例4、5に記載の方法、およびそれらに準ずる方法で合成することができる。

化合物(II)に対して、化合物(III)を0.5～2モル当量用いることができる。

反応溶媒としては、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、 N,N -ジメチルホルムアミド等が挙げられる。

縮合剤としては、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、 N,N' -カルボニルジイミダゾール等が挙げられ、式(V)で示される化合物に対して、0.5～2モル当量用いることができる。1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを縮合補助剤として0.5～2モル当量用いてもよい。

塩基としては、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。化合物(II)に対して、それぞれ0.05～2モル当量用いることができる。

反応温度としては0～100℃が挙げられる。

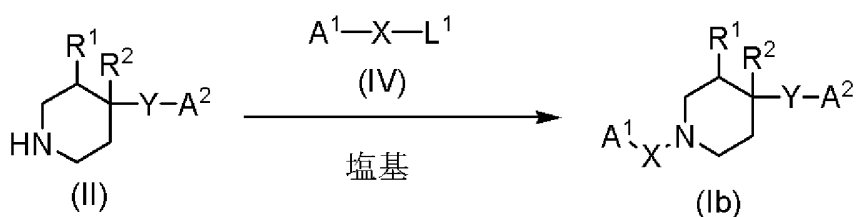
反応時間としては0.5～72時間が挙げられる。

得られた化合物(Ia)は、公知の手段(例えば、クロマトグラフィー、再結晶など)で単離精製することができる。

[0024] B法:化合物(II)から(Ib)の合成($m=0$)

塩基存在下、化合物(II)と式(IV)で示される化合物(以下、化合物(IV))を縮合して、式(Ib)で示されるアミン化合物(以下、化合物(Ib))を合成することができる。

[化16]



(式中、 L^1 はハロゲンまたはC1-4アルキルスルホニルオキシ; A^1 、 A^2 、 R^1 、 R^2 、 X および Y は前記と同意義である)

化合物(II)に対して化合物(IV)を0.5~3モル当量用いることができる。

反応溶媒としては、アセトニトリル、アセトン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。

塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、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(II)に対して0.5~2モル当量用いることができる。

ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウムを化合物(II)に対して0.05~1.5モル当量用いてもよい。

反応温度としては20°C~溶媒の還流温度が挙げられる。

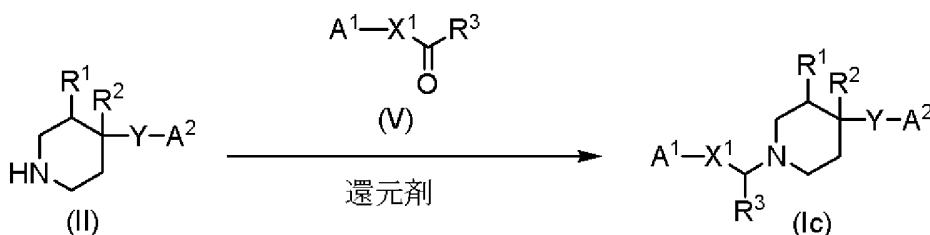
反応時間としては0.5~72時間が挙げられる。

得られた化合物(Ib)は、公知の手段(例えば、クロマトグラフィー、再結晶など)で単離精製することができる。

[0025] C法:化合物(II)から(Ic)の合成(m=0)

還元剤存在下、化合物(II)と式(V)で示される化合物(以下、化合物(V))を縮合して、式(Ic)で示されるアミン化合物(以下、化合物(Ic))を合成することができる。

[化17]



(式中、 X^1 は置換基を有していてもよい低級アルケニレン、置換基を有していてもよい低級アルキニレン、 $-\text{CO}(\text{CR}^3\text{R}^4)_p-$ 、 $-\text{CONR}^5(\text{CR}^3\text{R}^4)_q-$ 、 $-\text{NR}^5\text{CO}(\text{CR}^3\text{R}^4)_p-$ 、 $-\text{NR}^5\text{CONR}^6(\text{CR}^3\text{R}^4)_q-$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^7)(\text{CR}^3\text{R}^4)_p-$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_r\text{O}(\text{CR}^3\text{R}^4)_q-$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_r\text{S}(\text{CR}^3\text{R}^4)_q-$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_r\text{NR}^6(\text{CR}^3\text{R}^4)_q-$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_r\text{SO}(\text{CR}^3\text{R}^4)_p-$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_r\text{SO}_2(\text{CR}^3\text{R}^4)_p-$ 、 $-\text{CR}^9=\text{N}-\text{O}(\text{CR}^3\text{R}^4)_p-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CR}^3\text{R}^4)_q-$ または $-\text{A}^3-(\text{CR}^3\text{R}^4)_p-$ であり、 p は0~3の整数、 q は1~3の整数;

A¹、A²、R¹、R²、R³及びYは前記と同意義である)

化合物(II)に対して、化合物(V)を0.5～2モル当量用いることができる。

反応溶媒としては、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン等が挙げられる。

還元剤としては、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノリドホウ素ナトリウム等が挙げられ、化合物(II)に対して0.5～6モル当量用いることができる。

反応温度としては0～80℃が挙げられる。

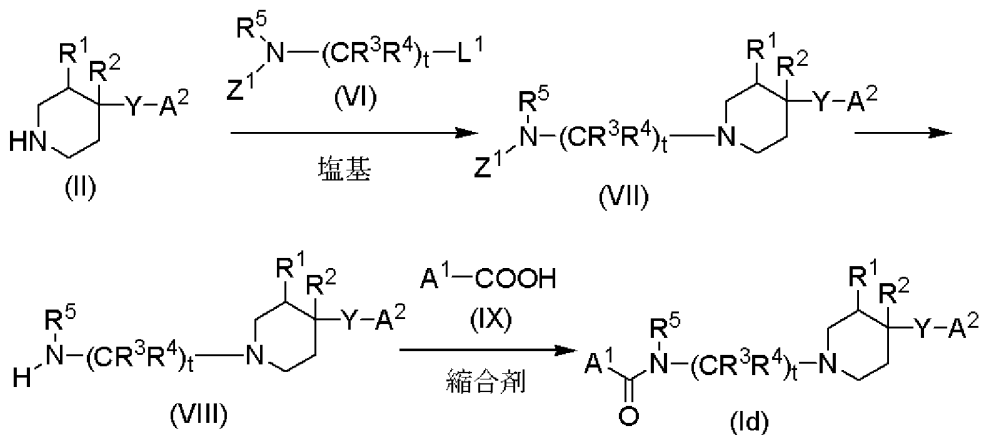
必要であれば、酸として酢酸等を化合物(II)に対して、0.5～2モル当量用いることができる。

反応時間としては0.5～72時間が挙げられる。

得られた化合物(Ic)は、公知の手段(例えば、クロマトグラフィー、再結晶など)で単離精製することができる。

[0026] D法:化合物(II)から(Id)の合成(X=CONR⁵(CR³R⁴)_n, n=2～4)

[化18]



(式中、Z¹はC1-3アルキルカルボニル又はtert-ブトキシカルボニル、tは2～4の整数; A¹、A²、L¹、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及びYは前記と同意義である)

[0027] 化合物(II)から(VII)の合成

塩基存在下、化合物(II)と式(VI)で示される化合物(以下、化合物(VI))を縮合して、式(VII)で示されるアミン化合物(以下、化合物(VII))を合成することができる。

化合物(II)に対して、化合物(VI)を0.5～3モル当量用いることができる。

反応溶媒としては、アセトニトリル、アセトン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。

塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、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(II)に対して0.5～2モル当量用いることができる。

ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウムを化合物(II)に対して0.05～1.5モル当量用いてもよい。

反応温度としては20℃～溶媒の還流温度が挙げられる。

反応時間としては0.5～72時間が挙げられる。

得られた化合物(VII)は、公知の手段(例えば、クロマトグラフィー、再結晶など)で単離精製することができる。

[0028] 化合物(VII)から(VIII)の合成

化合物(VII)を酸処理して、式(VIII)で示される化合物(以下、化合物(VIII))を合成することができる。

反応溶媒としては、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、無溶媒等が挙げられる。

酸としては、塩酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられ、化合物(VII)に対して2～100モル当量用いることができる。

反応温度としては0～80℃が挙げられる。

反応時間としては0.5～72時間が挙げられる。

溶媒を留去後、水を加え、化合物(VIII)に対して1～5モル当量の炭酸ナトリウムを用いて、反応温度0～80℃で、反応時間0.5～4時間が反応してフリー体のアミンにすることができるが、塩のまま次工程の反応に用いてもよい。

得られた化合物(VIII)は、公知の手段(例えば、クロマトグラフィー、再結晶など)で単離精製することができる。

[0029] 化合物(VIII)から(Id)の合成

縮合剤存在下、化合物(VIII)と式(IX)で示されるカルボン酸化合物(以下、化合物(IX))を縮合して、式(Id)で示されるアミド化合物(以下、化合物(Id))を合成することができる。

化合物(VIII)に対して、化合物(IX)を0.5～2モル当量用いることができる。

反応溶媒としては、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド

等が挙げられる。

縮合剤としては、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、N, N'-カルボニルジイミダゾール等が挙げられ化合物(VIII)に対して、0.5~2モル当量用いることができる。1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを縮合補助剤として0.5~2モル当量用いてもよい。

塩基としては、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。化合物(VIII)に対して、それぞれ0.05~2モル当量用いることができる。

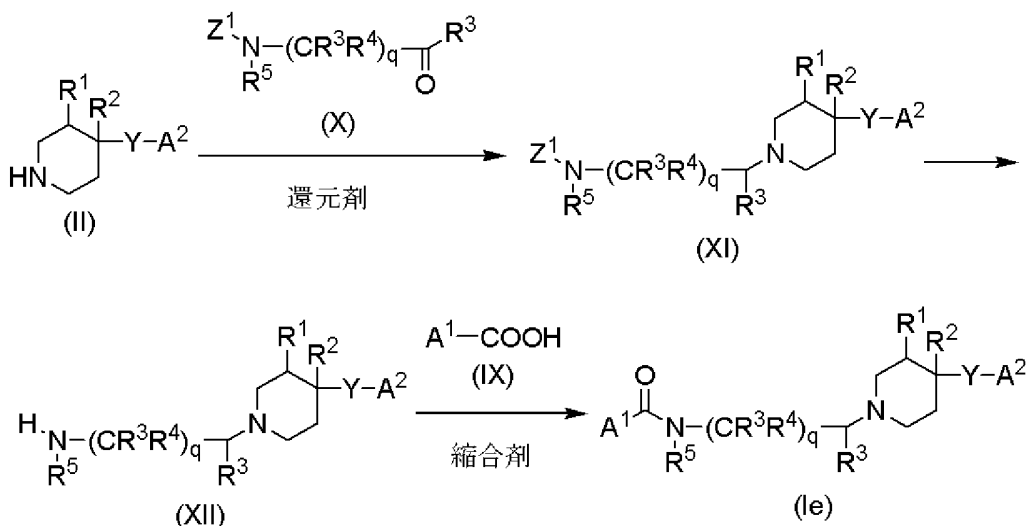
反応温度としては0~100℃が挙げられる。

反応時間としては0.5~72時間が挙げられる。

得られた化合物(Id)は、公知の手段(例えば、クロマトグラフィー、再結晶など)で単離精製することができる。

[0030] E法:化合物(II)から(Ie)の合成(X=CONR⁵(CR³R⁴)_q, n=2~4)

[化19]



(式中、A¹、A²、L¹、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、Y、Z¹及びqは前記と同意義である)

[0031] 化合物(II)から(XI)の合成

還元剤存在下、化合物(II)と式(X)で示される化合物(以下、化合物(X))を縮合して、式(XI)で示されるアミン化合物(以下、化合物(XI))を合成することができる。化合物(II)に対して、化合物(X)を0.5~2モル当量用いることができる。

反応溶媒としては、1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン等が挙げられる。

還元剤としては、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノリヒドロホウ素ナトリウム等が挙げられ、化合物(II)に対して0.5~6モル当量用いることができる。

反応温度としては0~80℃が挙げられる。

必要であれば、酸として酢酸等を化合物(II)に対して、0.5~2モル当量用いることができる。

反応時間としては0.5~72時間が挙げられる。

得られた化合物(XI)は、公知の手段(例えば、クロマトグラフィー、再結晶など)で単離精製することができる。

[0032] 化合物(XI)から(XII)の合成

化合物(XI)を酸処理して、式(XII)で示される化合物(以下、化合物(XII))を合成することができる。

反応溶媒としては、1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、無溶媒等が挙げられる。

酸としては、塩酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられ、化合物(XI)に対して2~100モル当量用いることができる。

反応温度としては0~80℃が挙げられる。

反応時間としては0.5~72時間が挙げられる。

溶媒を留去後、水を加え、化合物(XI)に対して1~5モル当量の炭酸ナトリウムを用いて、反応温度0~80℃で、反応時間0.5~4時間が反応してフリー体のアミンにすることができるが、塩のまま次工程の反応に用いてもよい。

得られた化合物(XII)は、公知の手段(例えば、クロマトグラフィー、再結晶など)で単離精製することができる。

[0033] 化合物(XII)から(Ie)の合成

縮合剤存在下、化合物(XII)と化合物(IX)を縮合して、式(Ie)で示されるアミド化合物(以下、化合物(Ie))を合成することができる。

化合物(XII)に対して、化合物(IX)を0.5~2モル当量用いることができる。

反応溶媒としては、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド

等が挙げられる。

縮合剤としては、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、N, N'-カルボニルジイミダゾール等が挙げられ、式(XII)で示される化合物に対して、0.5~2モル当量用いることができる。1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを縮合補助剤として0.5~2モル当量用いてもよい。

塩基としては、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン等が挙げられ、単独または混合して用いることができる化合物(XII)に対して、それぞれ0.05~2モル当量用いることができる。

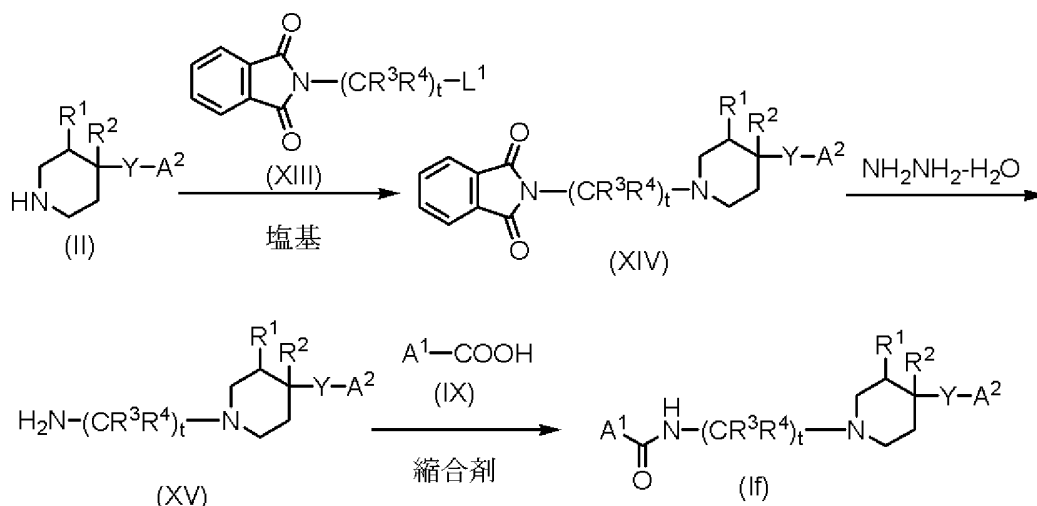
反応温度としては0~100℃が挙げられる。

反応時間としては0.5~72時間が挙げられる。

得られた化合物(Ie)は、公知の手段(例えば、クロマトグラフィー、再結晶など)で単離精製することができる。

[0034] F法:化合物(II)から(IF)の合成($X=CONH(CR^3R^4)_n$, $n=2\sim4$)

[化20]



(式中、 A^1 、 A^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Y 及び t は前記と同意義である)

[0035] 化合物(II)から(XIV)の合成

塩基存在下、化合物(II)と式(XIII)で示されるフタルイミド化合物(以下、化合物(XIII))を縮合して、式(XIV)で示されるアミン化合物(以下、化合物(XIV))を合成することができる。

化合物(II)に対して、化合物(XIII)を0.5~3モル当量用いることができる。

反応溶媒としては、アセトニトリル、アセトン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。

塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、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(II)に対して0.5~2モル当量用いることができる。

ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウムを化合物(II)に対して0.05~1.5モル当量用いてもよい。

反応温度としては20℃~溶媒の還流温度が挙げられる。

反応時間としては0.5~72時間が挙げられる。

得られた化合物(XIV)は、公知の手段(例えば、クロマトグラフィー、再結晶など)で単離精製することができる。

[0036] 化合物(XIV)から(XV)の合成

化合物(XIV)をヒドラジン水和物と処理することにより、式(XV)で示されるアミン化合物(以下、化合物(XV))を合成することができる。

化合物(XV)に対して、ヒドラジン水和物を1.0~5モル当量用いることができる。

反応溶媒としては、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。

反応温度としては0~100℃が挙げられる。

反応時間としては0.5~24時間が挙げられる。

得られた化合物(XV)は、公知の手段(例えば、クロマトグラフィー、再結晶など)で単離精製することができる。

[0037] 化合物(XV)から(If)の合成

縮合剤存在下、化合物(XV)と化合物(IX)を縮合して、式(If)で示されるアミド化合物(以下、化合物(If))を合成することができる。

化合物(XV)に対してと化合物(IX)を0.5~2モル当量用いることができる。

反応溶媒としては、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。

縮合剤としては、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、N, N'-カルボニルジイミダゾール等が挙げられ、化合物(XV)に対して、0.5~

2モル当量用いることができる。1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを縮合補助剤として0.5~2モル当量用いてもよい。

塩基としては、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。化合物(XV)に対して、それぞれ0.05~2モル当量用いることができる。

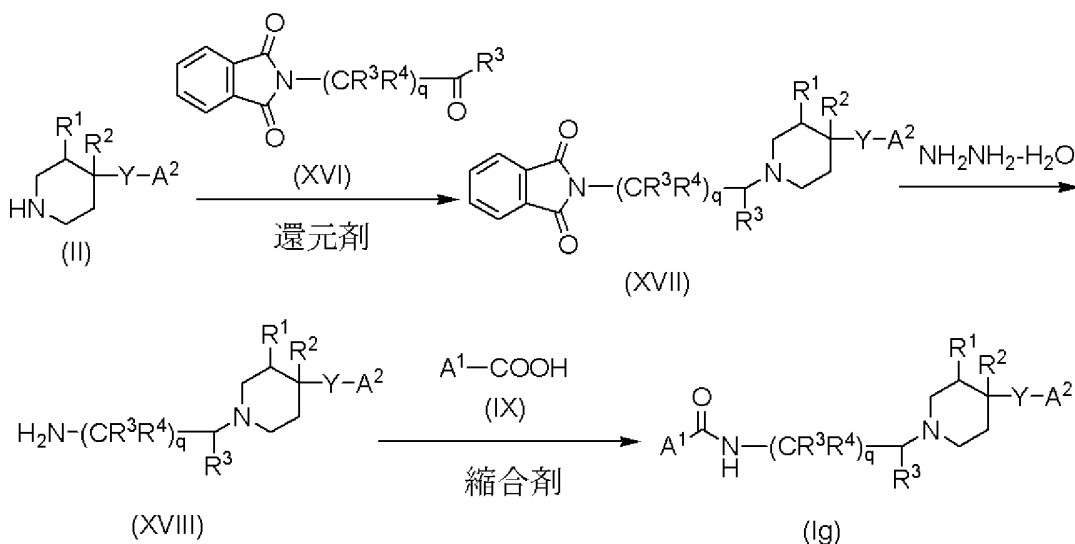
反応温度としては0~100℃が挙げられる。

反応時間としては0.5~72時間が挙げられる。

得られた化合物(If)は、公知の手段(例えば、クロマトグラフィー、再結晶など)で単離精製することができる。

[0038] G法:化合物(II)から(Ig)の合成($X=CONH(CR^3R^4)_n$, $n=2\sim4$)

[化21]



(式中、 A^1 、 A^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Y 及び q は前記と同意義である)

[0039] 化合物(II)から(XVII)の合成

還元剤存在下、化合物(II)と式(XVI)で示される化合物(以下、化合物(XVI))を縮合して、式(XVII)で示されるアミン化合物(以下、化合物(XVII))を合成することができる。

化合物(II)に対して、化合物(XVI)を0.5~2モル当量用いることができる。

反応溶媒としては、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン等が挙げられる。

還元剤としては、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノトリドロホウ素ナトリウ

ム等が挙げられ、化合物(II)に対して0.5～6モル当量用いることができる。

反応温度としては0～80℃が挙げられる。

必要であれば、酸として酢酸等を化合物(II)に対して、0.5～2モル当量用いることができる。

反応時間としては0.5～72時間が挙げられる。

得られた化合物(XVII)は、公知の手段(例えば、クロマトグラフィー、再結晶など)で単離精製することができる。

[0040] 化合物(XVII)から(XVIII)の合成

化合物(XVII)をヒドラジン水和物と処理することにより、式(XVIII)で示されるアミン化合物(以下、化合物(XVIII))を合成することができる。

化合物(XVII)に対して、ヒドラジン水和物を1.0～5モル当量用いることができる。

反応溶媒としては、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。

反応温度としては0～100℃が挙げられる。

反応時間としては0.5～24時間が挙げられる。

得られた化合物(XVIII)は、公知の手段(例えば、クロマトグラフィー、再結晶など)で単離精製することができる。

[0041] 化合物(XVII)から(Ig)の合成

縮合剤存在下、化合物(XVIII)と化合物(IX)を縮合して、式(Ig)で示されるアミド化合物(以下、化合物(Ig))を合成することができる。

化合物(XVIII)に対して、化合物(IX)を0.5～2モル当量用いることができる。

反応溶媒としては、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。

縮合剤としては、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、N,N'-カルボニルジイミダゾール等が挙げられ、化合物(XVIII)に対して、0.5～2モル当量用いることができる。1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを縮合補助剤として0.5～2モル当量用いてもよい。

塩基としては、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン等が挙げられ、単独また

は混合して用いることができる。化合物 (XVIII) に対して、それぞれ 0.05～2モル当量用いることができる。

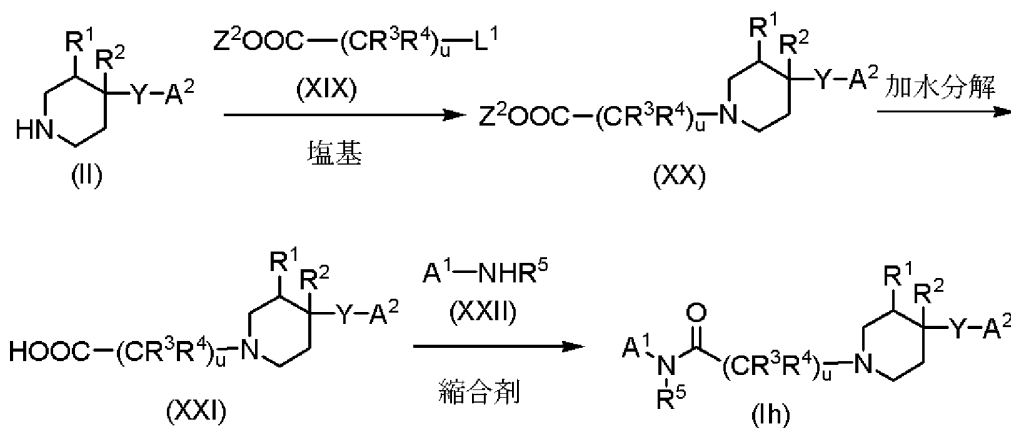
反応温度としては 0～100℃が挙げられる。

反応時間としては 0.5～72時間が挙げられる。

得られた化合物 (Ig) は、公知の手段 (例えば、クロマトグラフィー、再結晶など) で単離精製することができる。

[0042] H法: 化合物 (II) から (Ih) の合成 ($X = NR^5CO(CR^3R^4)_n$, $n = 1 \sim 4$)

[化22]



(式中、 Z^2 はC1-4アルキル、 u は1～4の整数; A^1 、 A^2 、 L^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び Y は前記と同意義である)

[0043] 化合物 (II) から (XX) の合成

塩基存在下、化合物 (II) と式 (XIX) で示される化合物 (以下、化合物 (XIX)) を縮合して、式 (XX) で示されるエステル化合物 (以下、化合物 (XX)) を合成することができる。

化合物 (II) に対して、化合物 (XIX) を 0.5～3モル当量用いることができる。

反応溶媒としては、アセトニトリル、アセトン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。

塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、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 (II) に対して 0.5～2モル当量用いることができる。

ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウムを化合物 (II) に対して 0.05～1.5モル当量用いてもよい。

反応温度としては20°C～溶媒の還流温度が挙げられる。

反応時間としては0.5～72時間が挙げられる。

得られた化合物(XX)は、公知の手段(例えば、クロマトグラフィー、再結晶など)で単離精製することができる。

[0044] 化合物(XX)から(XXI)の合成

化合物(XX)を加水分解することにより、式(XXI)で示されるカルボン酸(以下、化合物(XXI))を合成することができる。

式(XX)で示される化合物に対して、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムを1.0～5モル当量用いることができる。

反応溶媒としては、メタノール、エタノール、水等が挙げられる。

反応温度としては0～80°Cが挙げられる。

反応時間としては0.5～24時間が挙げられる。

得られた化合物(XXI)は、公知の手段(例えば、クロマトグラフィー、再結晶など)で単離精製することができる。

[0045] 化合物(XXI)から(Ih)の合成

縮合剤存在下、化合物(XXI)と式(XXII)で示されるアミン化合物(以下、化合物(XXII))を縮合して、式(Ih)で示されるアミド化合物(以下、化合物(Ih))を合成することができる。

化合物(XXI)に対して、化合物(XXII)を0.5～2モル当量用いることができる。

反応溶媒としては、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。

縮合剤としては、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、N,N'-カルボニルジイミダゾール等が挙げられ、化合物(XXI)に対して、0.5～2モル当量用いることができる。1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを縮合補助剤として0.5～2モル当量用いてもよい。

塩基としては、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。化合物(XXI)に対して、それぞれ0.05～2モル当量用いることができる。

反応温度としては0～100℃が挙げられる。

反応時間としては0.5～72時間が挙げられる。

得られた、化合物(Ih)は、公知の手段(例えば、クロマトグラフィー、再結晶など)で単離精製することができる。

[0046] なお、A¹が保護されているヒドロキシおよび/または保護されているアミノを少なくとも1個有し、さらに他の基で置換されていてもよい含窒素芳香族単環式基もしくは含窒素芳香族縮合環式基または環内に-NH-を含有し、かつその他の環構成原子が、保護されているヒドロキシおよび保護されているアミノ以外の置換基で置換されていてもよい含窒素芳香族単環式基もしくは含窒素芳香族縮合環式基である場合、通常使用される反応条件(例えば、T. W. GreenらProtective Groups in Organic Chemistry, Second Edition, John Wiley & Sons (1991).に記載の方法)で、その保護基を脱保護することができる。

[0047] 本発明化合物が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含有する場合には、これらも本発明化合物として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、本発明化合物に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も本発明化合物に包含される。該光学異性体は、自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体の混合物を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。

[0048] 光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、以下に詳述する分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

1)分別再結晶法

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

2)キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム(キラルカラム)にかけて分離する方

法。例えば液体クロマトグラフィの場合、ENANTIO-OVM(トーソー社製)あるいは、ダイセル社製 CHIRALシリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液(例えば、リン酸緩衝液)、有機溶媒(例えば、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンなど)を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えば、ガスクロマトグラフィの場合、CP-Chirasil-DeX CB(ジーエルサイエンス社製)などのキラルカラムを使用して分離する。

3)ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段(例えば、分別再結晶、クロマトグラフィ法等)などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、本発明化合物が分子内にヒドロキシまたは1,2級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸(例えば、MTPA[α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸]、(-)-メントキシ酢酸等)などと縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーを得ることができる。一方、本発明化合物がカルボン酸基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

[0049] 本発明化合物の塩としては製薬的に許容される塩が使用可能であり、塩基性付加塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩;例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩;例えばアンモニウム塩;例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩;ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩等の脂肪族アミン塩;例えばN, N-ジベンジルエチレンジアミン等のアラルキルアミン塩;例えばピリジン塩、ピコリン塩、キノリン塩、イソキノリン塩等の複素環芳香族アミン塩;例えばテトラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアンモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリ

エチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等の第4級アンモニウム塩；アルギニン塩；リジン塩等の塩基性アミノ酸塩等が挙げられる。

酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、りん酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えばシュウ酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、りんご酸塩、くえん酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩；例えばメタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸等を挙げることができる。

化合物(I)は、水、アセトニトリル、酢酸エチル、メタノール、エタノール等の溶媒和物であってもよい。又本発明化合物の溶媒和物の溶媒和数は通常、合成方法、精製方法又は結晶化条件等によって変化し得るが、例えば、化合物1分子当たり1~5分子の範囲である。

[0050] 本発明化合物(I)のうち、以下の化合物が特に好ましい。

式(I)において、

1) A^1 が少なくともヒドロキシで置換されたピリジル、少なくともヒドロキシで置換されたベンズオキサゾリル、少なくともヒドロキシで置換されたベンズイミダゾリル、少なくとも保護されていてもよいアミノで置換されたピリジル、-NH-以外の環構成原子が置換されていてもよいイミダゾリル、-NH-以外の環構成原子が置換されていてもよいピロリル、-NH-以外の環構成原子が置換されていてもよいピラゾリル、または-NH-以外の環構成原子が置換されていてもよいベンズイミダゾリルである(以下、 A^1 がa1であるとする)化合物、

2) A^1 がヒドロキシピリジル、ヒドロキシベンズオキサゾリル、ヒドロキシベンズイミダゾリル、アミノピリジル、低級アルキルスルホニルアミノピリジル、無置換イミダゾリル、無置換ピロリル、無置換ピラゾリルまたは無置換ベンズイミダゾリルである(以下、 A^1 がa2であるとする)化合物、

3) A^1 がヒドロキシピリジル、ヒドロキシベンズオキサゾリル、ヒドロキシベンズイミダゾリル、無置換イミダゾリル無置換ピラゾリルまたは無置換ピロリルである(以下、 A^1 がa3

であるとする)化合物、

4) A^1 がヒドロキシピリジル、無置換イミダゾリルまたは無置換ピロリルである(以下、 A^1 が a_4 であるとする)化合物、

[0051] 5) Xが低級アルケニレン、 $-\text{CO}(\text{CHR}^3)_n-$ 、 $-\text{CONH}(\text{CHR}^3)_n-$ 、 $-\text{NHCO}(\text{CHR}^3)_n-$ 、 $-\text{O}(\text{CHR}^3)_n-$ 、 $-\text{S}(\text{CHR}^3)_n-$ 、 $-\text{SO}(\text{CHR}^3)_n-$ 、 $-\text{SO}_2(\text{CHR}^3)_n-$ 、 $-\text{CH}=\text{NO}(\text{CHR}^3)_n-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CHR}^3)_n-$ または $-\text{A}^3-\text{CHR}^3-$ である(各々の R^3 は異なってもよい)(以下、Xが x_1 であるとする)化合物、

6) Xが $-\text{CO}(\text{CHR}^3)_n-$ 、 $-\text{CONH}(\text{CHR}^3)_n-$ 、 $-\text{NHCO}(\text{CHR}^3)_n-$ または $-\text{A}^3-\text{CHR}^3-$ である(以下、Xが x_2 であるとする)化合物、

7) Xが $-\text{CO}(\text{CHR}^3)_n-$ 、 $-\text{CONH}(\text{CHR}^3)_n-$ 、 $-\text{NHCO}(\text{CHR}^3)_n-$ または $-\text{A}^3-\text{CHR}^3-$ であり、 n が1~3であり、 R^3 が水素またはメチルである(各々の R^3 は異なってもよい)(以下、Xが x_3 であるとする)化合物、

8) Xが $-\text{CO}(\text{CHR}^3)_3-$ 、 $-\text{CONH}(\text{CHR}^3)_2-$ 、 $-\text{NHCO}(\text{CHR}^3)_2-$ または $-\text{A}^3-\text{CHR}^3-$ であり、 R^3 が水素またはメチルである(各々の R^3 は異なってもよい)(以下、Xが x_4 であるとする)化合物、

[0052] 9) R^1 は水素であり、 R^2 は水素、ヒドロキシまたは低級アルキルであり、 R^1 および R^2 が一緒になって単結合を形成していてもよい(以下、 R^1 および R^2 が r_1 であるとする)化合物、

10) R^1 は水素であり、 R^2 は水素またはヒドロキシである(以下、 R^1 および R^2 が r_2 であるとする)化合物、

11) R^1 および R^2 が一緒になって単結合を形成している(以下、 R^1 および R^2 が r_3 であるとする)化合物、

[0053] 12) m が0であり、Yが単結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{NH}-$ であるか、 R^2 と一緒に $=\text{CH}-$ を形成する(以下、 m およびYが y_1 であるとする)化合物、

13) m が0であり、Yが単結合または $-\text{CH}_2-$ である(以下、 m およびYが y_2 であるとする)化合物、

14) m が1であり、Yが単結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ または $-\text{CH}_2\text{NH}-$ であるか

2,y3,a7),(a1,x2,r2,y4,a5),(a1,x2,r2,y4,a6),(a1,x2,r2,y4,a7),(a1,x2,r2,y5,a5),(a1,x2,r2,y5,a6),(a1,x2,r2,y5,a7),(a1,x2,r3,y1,a5),(a1,x2,r3,y1,a6),(a1,x2,r3,y1,a7),(a1,x2,r3,y2,a5),(a1,x2,r3,y2,a6),(a1,x2,r3,y2,a7),(a1,x2,r3,y3,a5),(a1,x2,r3,y3,a6),(a1,x2,r3,y3,a7),(a1,x2,r3,y4,a5),(a1,x2,r3,y4,a6),(a1,x2,r3,y4,a7),(a1,x2,r3,y5,a5),(a1,x2,r3,y5,a6),(a1,x2,r3,y5,a7),(a1,x3,r1,y1,a5),(a1,x3,r1,y1,a6),(a1,x3,r1,y1,a7),(a1,x3,r1,y2,a5),(a1,x3,r1,y2,a6),(a1,x3,r1,y2,a7),(a1,x3,r1,y3,a5),(a1,x3,r1,y3,a6),(a1,x3,r1,y3,a7),(a1,x3,r1,y4,a5),(a1,x3,r1,y4,a6),(a1,x3,r1,y4,a7),(a1,x3,r1,y5,a5),(a1,x3,r1,y5,a6),(a1,x3,r1,y5,a7),(a1,x3,r2,y1,a5),(a1,x3,r2,y1,a6),(a1,x3,r2,y1,a7),(a1,x3,r2,y2,a5),(a1,x3,r2,y2,a6),(a1,x3,r2,y2,a7),(a1,x3,r2,y3,a5),(a1,x3,r2,y3,a6),(a1,x3,r2,y3,a7),(a1,x3,r2,y4,a5),(a1,x3,r2,y4,a6),(a1,x3,r2,y4,a7),(a1,x3,r2,y5,a5),(a1,x3,r2,y5,a6),(a1,x3,r2,y5,a7),(a1,x3,r3,y1,a5),(a1,x3,r3,y1,a6),(a1,x3,r3,y1,a7),(a1,x3,r3,y2,a5),(a1,x3,r3,y2,a6),(a1,x3,r3,y2,a7),(a1,x3,r3,y3,a5),(a1,x3,r3,y3,a6),(a1,x3,r3,y3,a7),(a1,x3,r3,y4,a5),(a1,x3,r3,y4,a6),(a1,x3,r3,y4,a7),(a1,x3,r3,y5,a5),(a1,x3,r3,y5,a6),(a1,x3,r3,y5,a7),(a1,x4,r1,y1,a5),(a1,x4,r1,y1,a6),(a1,x4,r1,y1,a7),(a1,x4,r1,y2,a5),(a1,x4,r1,y2,a6),(a1,x4,r1,y2,a7),(a1,x4,r1,y3,a5),(a1,x4,r1,y3,a6),(a1,x4,r1,y3,a7),(a1,x4,r1,y4,a5),(a1,x4,r1,y4,a6),(a1,x4,r1,y4,a7),(a1,x4,r1,y5,a5),(a1,x4,r1,y5,a6),(a1,x4,r1,y5,a7),(a1,x4,r2,y1,a5),(a1,x4,r2,y1,a6),(a1,x4,r2,y1,a7),(a1,x4,r2,y2,a5),(a1,x4,r2,y2,a6),(a1,x4,r2,y2,a7),(a1,x4,r2,y3,a5),(a1,x4,r2,y3,a6),(a1,x4,r2,y3,a7),(a1,x4,r2,y4,a5),(a1,x4,r2,y4,a6),(a1,x4,r2,y4,a7),(a1,x4,r2,y5,a5),(a1,x4,r2,y5,a6),(a1,x4,r2,y5,a7),(a1,x4,r3,y1,a5),(a1,x4,r3,y1,a6),(a1,x4,r3,y1,a7),(a1,x4,r3,y2,a5),(a1,x4,r3,y2,a6),(a1,x4,r3,y2,a7),(a1,x4,r3,y3,a5),(a1,x4,r3,y3,a6),(a1,x4,r3,y3,a7),(a1,x4,r3,y4,a5),(a1,x4,r3,y4,a6),(a1,x4,r3,y4,a7),(a1,x4,r3,y5,a5),(a1,x4,r3,y5,a6),(a1,x4,r3,y5,a7),(a2,x1,r1,y1,a5),(a2,x1,r1,y1,a6),(a2,x1,r1,y1,a7),(a2,x1,r1,y2,a5),(a2,x1,r1,y2,a6),(a2,x1,r1,y2,a7),(a2,x1,r1,y3,a5),(a2,x1,r1,y3,a6),(a2,x1,r1,y3,a7),(a2,x1,r1,y4,a5),(a2,x1,r1,y4,a6),(a2,x1,r1,y4,a7),(a2,x1,r1,y5,a5),(a2,x1,r1,y5,a6),(a2,x1,r1,y5,a7),(a2,x1,r2,y1,a5),(a2,x1,r2,y1,a6),(a2,x1,r2,y1,a7),(a2,x1,r2,y2,a5),(a2,x1,r2,y2,a6),(a2,x1,r2,y2,a7),(a2,x1,r2,y3,a5),(a2,x1,r2,y3,a6),(a2,x1,r2,y3,a7),(a2,x1,r2,y4,a5),(a2,x1,r2,y4,a6),(a2,x1,r2,y4,a7),(a2,x1,r2,y5,a5),(a2,x1,r2,y5,a6),(a2,x1,r2,y5,a7),(a2,x

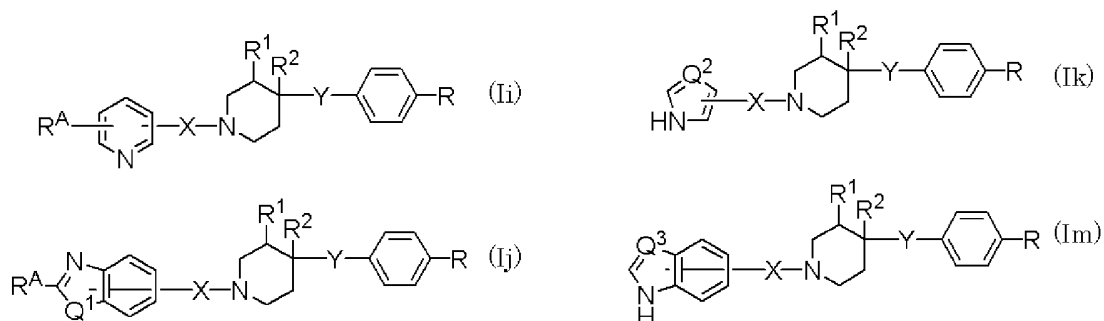
1,r3,y1,a5),(a2,x1,r3,y1,a6),(a2,x1,r3,y1,a7),(a2,x1,r3,y2,a5),(a2,x1,r3,y2,a6),(a2,x1,r3,y2,a7),(a2,x1,r3,y3,a5),(a2,x1,r3,y3,a6),(a2,x1,r3,y3,a7),(a2,x1,r3,y4,a5),(a2,x1,r3,y4,a6),(a2,x1,r3,y4,a7),(a2,x1,r3,y5,a5),(a2,x1,r3,y5,a6),(a2,x1,r3,y5,a7),(a2,x2,r1,y1,a5),(a2,x2,r1,y1,a6),(a2,x2,r1,y1,a7),(a2,x2,r1,y2,a5),(a2,x2,r1,y2,a6),(a2,x2,r1,y2,a7),(a2,x2,r1,y3,a5),(a2,x2,r1,y3,a6),(a2,x2,r1,y3,a7),(a2,x2,r1,y4,a5),(a2,x2,r1,y4,a6),(a2,x2,r1,y4,a7),(a2,x2,r1,y5,a5),(a2,x2,r1,y5,a6),(a2,x2,r1,y5,a7),(a2,x2,r2,y1,a5),(a2,x2,r2,y1,a6),(a2,x2,r2,y1,a7),(a2,x2,r2,y2,a5),(a2,x2,r2,y2,a6),(a2,x2,r2,y2,a7),(a2,x2,r2,y3,a5),(a2,x2,r2,y3,a6),(a2,x2,r2,y3,a7),(a2,x2,r2,y4,a5),(a2,x2,r2,y4,a6),(a2,x2,r2,y4,a7),(a2,x2,r2,y5,a5),(a2,x2,r2,y5,a6),(a2,x2,r2,y5,a7),(a2,x2,r3,y1,a5),(a2,x2,r3,y1,a6),(a2,x2,r3,y1,a7),(a2,x2,r3,y2,a5),(a2,x2,r3,y2,a6),(a2,x2,r3,y2,a7),(a2,x2,r3,y3,a5),(a2,x2,r3,y3,a6),(a2,x2,r3,y3,a7),(a2,x2,r3,y4,a5),(a2,x2,r3,y4,a6),(a2,x2,r3,y4,a7),(a2,x2,r3,y5,a5),(a2,x2,r3,y5,a6),(a2,x2,r3,y5,a7),(a2,x3,r1,y1,a5),(a2,x3,r1,y1,a6),(a2,x3,r1,y1,a7),(a2,x3,r1,y2,a5),(a2,x3,r1,y2,a6),(a2,x3,r1,y2,a7),(a2,x3,r1,y3,a5),(a2,x3,r1,y3,a6),(a2,x3,r1,y3,a7),(a2,x3,r1,y4,a5),(a2,x3,r1,y4,a6),(a2,x3,r1,y4,a7),(a2,x3,r1,y5,a5),(a2,x3,r1,y5,a6),(a2,x3,r1,y5,a7),(a2,x3,r2,y1,a5),(a2,x3,r2,y1,a6),(a2,x3,r2,y1,a7),(a2,x3,r2,y2,a5),(a2,x3,r2,y2,a6),(a2,x3,r2,y2,a7),(a2,x3,r2,y3,a5),(a2,x3,r2,y3,a6),(a2,x3,r2,y3,a7),(a2,x3,r2,y4,a5),(a2,x3,r2,y4,a6),(a2,x3,r2,y4,a7),(a2,x3,r2,y5,a5),(a2,x3,r2,y5,a6),(a2,x3,r2,y5,a7),(a2,x3,r3,y1,a5),(a2,x3,r3,y1,a6),(a2,x3,r3,y1,a7),(a2,x3,r3,y2,a5),(a2,x3,r3,y2,a6),(a2,x3,r3,y2,a7),(a2,x3,r3,y3,a5),(a2,x3,r3,y3,a6),(a2,x3,r3,y3,a7),(a2,x3,r3,y4,a5),(a2,x3,r3,y4,a6),(a2,x3,r3,y4,a7),(a2,x3,r3,y5,a5),(a2,x3,r3,y5,a6),(a2,x3,r3,y5,a7),(a2,x4,r1,y1,a5),(a2,x4,r1,y1,a6),(a2,x4,r1,y1,a7),(a2,x4,r1,y2,a5),(a2,x4,r1,y2,a6),(a2,x4,r1,y2,a7),(a2,x4,r1,y3,a5),(a2,x4,r1,y3,a6),(a2,x4,r1,y3,a7),(a2,x4,r1,y4,a5),(a2,x4,r1,y4,a6),(a2,x4,r1,y4,a7),(a2,x4,r1,y5,a5),(a2,x4,r1,y5,a6),(a2,x4,r1,y5,a7),(a2,x4,r2,y1,a5),(a2,x4,r2,y1,a6),(a2,x4,r2,y1,a7),(a2,x4,r2,y2,a5),(a2,x4,r2,y2,a6),(a2,x4,r2,y2,a7),(a2,x4,r2,y3,a5),(a2,x4,r2,y3,a6),(a2,x4,r2,y3,a7),(a2,x4,r2,y4,a5),(a2,x4,r2,y4,a6),(a2,x4,r2,y4,a7),(a2,x4,r2,y5,a5),(a2,x4,r2,y5,a6),(a2,x4,r2,y5,a7),(a2,x4,r3,y1,a5),(a2,x4,r3,y1,a6),(a2,x4,r3,y1,a7),(a2,x4,r3,y2,a5),(a2,x4,r3,y2,a6),(a2,x4,r3,y2,a7),(a2,x4,r3,y3,a5),(a2

,x4,r3,y3,a6),(a2,x4,r3,y3,a7),(a2,x4,r3,y4,a5),(a2,x4,r3,y4,a6),(a2,x4,r3,y4,a7),(a2,x4,r3,y5,a5),(a2,x4,r3,y5,a6),(a2,x4,r3,y5,a7),(a3,x1,r1,y1,a5),(a3,x1,r1,y1,a6),(a3,x1,r1,y1,a7),(a3,x1,r1,y2,a5),(a3,x1,r1,y2,a6),(a3,x1,r1,y2,a7),(a3,x1,r1,y3,a5),(a3,x1,r1,y3,a6),(a3,x1,r1,y3,a7),(a3,x1,r1,y4,a5),(a3,x1,r1,y4,a6),(a3,x1,r1,y4,a7),(a3,x1,r1,y5,a5),(a3,x1,r1,y5,a6),(a3,x1,r1,y5,a7),(a3,x1,r2,y1,a5),(a3,x1,r2,y1,a6),(a3,x1,r2,y1,a7),(a3,x1,r2,y2,a5),(a3,x1,r2,y2,a6),(a3,x1,r2,y2,a7),(a3,x1,r2,y3,a5),(a3,x1,r2,y3,a6),(a3,x1,r2,y3,a7),(a3,x1,r2,y4,a5),(a3,x1,r2,y4,a6),(a3,x1,r2,y4,a7),(a3,x1,r2,y5,a5),(a3,x1,r2,y5,a6),(a3,x1,r2,y5,a7),(a3,x1,r3,y1,a5),(a3,x1,r3,y1,a6),(a3,x1,r3,y1,a7),(a3,x1,r3,y2,a5),(a3,x1,r3,y2,a6),(a3,x1,r3,y2,a7),(a3,x1,r3,y3,a5),(a3,x1,r3,y3,a6),(a3,x1,r3,y3,a7),(a3,x1,r3,y4,a5),(a3,x1,r3,y4,a6),(a3,x1,r3,y4,a7),(a3,x1,r3,y5,a5),(a3,x1,r3,y5,a6),(a3,x1,r3,y5,a7),(a3,x2,r1,y1,a5),(a3,x2,r1,y1,a6),(a3,x2,r1,y1,a7),(a3,x2,r1,y2,a5),(a3,x2,r1,y2,a6),(a3,x2,r1,y2,a7),(a3,x2,r1,y3,a5),(a3,x2,r1,y3,a6),(a3,x2,r1,y3,a7),(a3,x2,r1,y4,a5),(a3,x2,r1,y4,a6),(a3,x2,r1,y4,a7),(a3,x2,r1,y5,a5),(a3,x2,r1,y5,a6),(a3,x2,r1,y5,a7),(a3,x2,r2,y1,a5),(a3,x2,r2,y1,a6),(a3,x2,r2,y1,a7),(a3,x2,r2,y2,a5),(a3,x2,r2,y2,a6),(a3,x2,r2,y2,a7),(a3,x2,r2,y3,a5),(a3,x2,r2,y3,a6),(a3,x2,r2,y3,a7),(a3,x2,r2,y4,a5),(a3,x2,r2,y4,a6),(a3,x2,r2,y4,a7),(a3,x2,r2,y5,a5),(a3,x2,r2,y5,a6),(a3,x2,r2,y5,a7),(a3,x2,r3,y1,a5),(a3,x2,r3,y1,a6),(a3,x2,r3,y1,a7),(a3,x2,r3,y2,a5),(a3,x2,r3,y2,a6),(a3,x2,r3,y2,a7),(a3,x2,r3,y3,a5),(a3,x2,r3,y3,a6),(a3,x2,r3,y3,a7),(a3,x2,r3,y4,a5),(a3,x2,r3,y4,a6),(a3,x2,r3,y4,a7),(a3,x2,r3,y5,a5),(a3,x2,r3,y5,a6),(a3,x2,r3,y5,a7),(a3,x3,r1,y1,a5),(a3,x3,r1,y1,a6),(a3,x3,r1,y1,a7),(a3,x3,r1,y2,a5),(a3,x3,r1,y2,a6),(a3,x3,r1,y2,a7),(a3,x3,r1,y3,a5),(a3,x3,r1,y3,a6),(a3,x3,r1,y3,a7),(a3,x3,r1,y4,a5),(a3,x3,r1,y4,a6),(a3,x3,r1,y4,a7),(a3,x3,r1,y5,a5),(a3,x3,r1,y5,a6),(a3,x3,r1,y5,a7),(a3,x3,r2,y1,a5),(a3,x3,r2,y1,a6),(a3,x3,r2,y1,a7),(a3,x3,r2,y2,a5),(a3,x3,r2,y2,a6),(a3,x3,r2,y2,a7),(a3,x3,r2,y3,a5),(a3,x3,r2,y3,a6),(a3,x3,r2,y3,a7),(a3,x3,r2,y4,a5),(a3,x3,r2,y4,a6),(a3,x3,r2,y4,a7),(a3,x3,r2,y5,a5),(a3,x3,r2,y5,a6),(a3,x3,r2,y5,a7),(a3,x3,r3,y1,a5),(a3,x3,r3,y1,a6),(a3,x3,r3,y1,a7),(a3,x3,r3,y2,a5),(a3,x3,r3,y2,a6),(a3,x3,r3,y2,a7),(a3,x3,r3,y3,a5),(a3,x3,r3,y3,a6),(a3,x3,r3,y3,a7),(a3,x3,r3,y4,a5),(a3,x3,r3,y4,a6),(a3,x3,r3,y4,a7),(a3,x3,r3,y5,a5),(a3,x3,r3,y5,a6),(

1,y1,a7),(a4,x3,r1,y2,a5),(a4,x3,r1,y2,a6),(a4,x3,r1,y2,a7),(a4,x3,r1,y3,a5),(a4,x3,r1,y3,a6),(a4,x3,r1,y3,a7),(a4,x3,r1,y4,a5),(a4,x3,r1,y4,a6),(a4,x3,r1,y4,a7),(a4,x3,r1,y5,a5),(a4,x3,r1,y5,a6),(a4,x3,r1,y5,a7),(a4,x3,r2,y1,a5),(a4,x3,r2,y1,a6),(a4,x3,r2,y1,a7),(a4,x3,r2,y2,a5),(a4,x3,r2,y2,a6),(a4,x3,r2,y2,a7),(a4,x3,r2,y3,a5),(a4,x3,r2,y3,a6),(a4,x3,r2,y3,a7),(a4,x3,r2,y4,a5),(a4,x3,r2,y4,a6),(a4,x3,r2,y4,a7),(a4,x3,r2,y5,a5),(a4,x3,r2,y5,a6),(a4,x3,r2,y5,a7),(a4,x3,r3,y1,a5),(a4,x3,r3,y1,a6),(a4,x3,r3,y1,a7),(a4,x3,r3,y2,a5),(a4,x3,r3,y2,a6),(a4,x3,r3,y2,a7),(a4,x3,r3,y3,a5),(a4,x3,r3,y3,a6),(a4,x3,r3,y3,a7),(a4,x3,r3,y4,a5),(a4,x3,r3,y4,a6),(a4,x3,r3,y4,a7),(a4,x3,r3,y5,a5),(a4,x3,r3,y5,a6),(a4,x3,r3,y5,a7),(a4,x4,r1,y1,a5),(a4,x4,r1,y1,a6),(a4,x4,r1,y1,a7),(a4,x4,r1,y2,a5),(a4,x4,r1,y2,a6),(a4,x4,r1,y2,a7),(a4,x4,r1,y3,a5),(a4,x4,r1,y3,a6),(a4,x4,r1,y3,a7),(a4,x4,r1,y4,a5),(a4,x4,r1,y4,a6),(a4,x4,r1,y4,a7),(a4,x4,r1,y5,a5),(a4,x4,r1,y5,a6),(a4,x4,r1,y5,a7),(a4,x4,r2,y1,a5),(a4,x4,r2,y1,a6),(a4,x4,r2,y1,a7),(a4,x4,r2,y2,a5),(a4,x4,r2,y2,a6),(a4,x4,r2,y2,a7),(a4,x4,r2,y3,a5),(a4,x4,r2,y3,a6),(a4,x4,r2,y3,a7),(a4,x4,r2,y4,a5),(a4,x4,r2,y4,a6),(a4,x4,r2,y4,a7),(a4,x4,r2,y5,a5),(a4,x4,r2,y5,a6),(a4,x4,r2,y5,a7),(a4,x4,r3,y1,a5),(a4,x4,r3,y1,a6),(a4,x4,r3,y1,a7),(a4,x4,r3,y2,a5),(a4,x4,r3,y2,a6),(a4,x4,r3,y2,a7),(a4,x4,r3,y3,a5),(a4,x4,r3,y3,a6),(a4,x4,r3,y3,a7),(a4,x4,r3,y4,a5),(a4,x4,r3,y4,a6),(a4,x4,r3,y4,a7),(a4,x4,r3,y5,a5),(a4,x4,r3,y5,a6),(a4,x4,r3,y5,a7)。

[0055] 21) 下記式 (Ii) ~ (Im) :

[化23]



で示される化合物において、それぞれ

R^A がヒドロキシ、アミノ、低級アルキルアミノまたはアシルアミノであり、

Xが置換基を有していてもよい低級アルケニレン、 $-\text{CO}(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-\text{CONR}^5$ (

$\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-\text{NR}^5\text{CO}(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-\text{O}(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-\text{S}(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-\text{NR}^6(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-\text{SO}(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-\text{SO}_2(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ または $-\text{A}^3-\text{CR}^3\text{R}^4-$ であり、

n は0~4の整数であり、

R^1 は水素であり、

R^2 は水素、ヒドロキシまたは低級アルキルであり、

R^1 および R^2 が一緒になって単結合を形成していてもよく、

R^3 、 R^4 および R^6 は各々独立して水素または低級アルキルであり、

Y は単結合または $-\text{CR}^{12}\text{R}^{13}-$ であり、 R^2 と一緒に $=\text{CR}^{14}-$ を形成していてもよく、

R は水素、ハロゲン、低級アルコキシ、ハロゲン低級アルキル、ハロゲン低級アルコキシまたはシアノである化合物、

好ましくは

R^A がヒドロキシであり、

X が $-\text{CONR}^5(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ 、 $-\text{NR}^5\text{CO}(\text{CR}^3\text{R}^4)_n-$ または $-\text{A}^3-\text{CR}^3\text{R}^4-$ であり、

n は0~4の整数であり、

R^1 および R^2 が共に水素であるか、一緒になって単結合を形成していてもよく、

R^3 、 R^4 および R^6 は各々独立して水素または低級アルキルであり、

Y は単結合または $-\text{CH}_2-$ であり、

R は水素、ハロゲン、低級アルコキシ、ハロゲン低級アルキル、ハロゲン低級アルコキシまたはシアノである化合物、

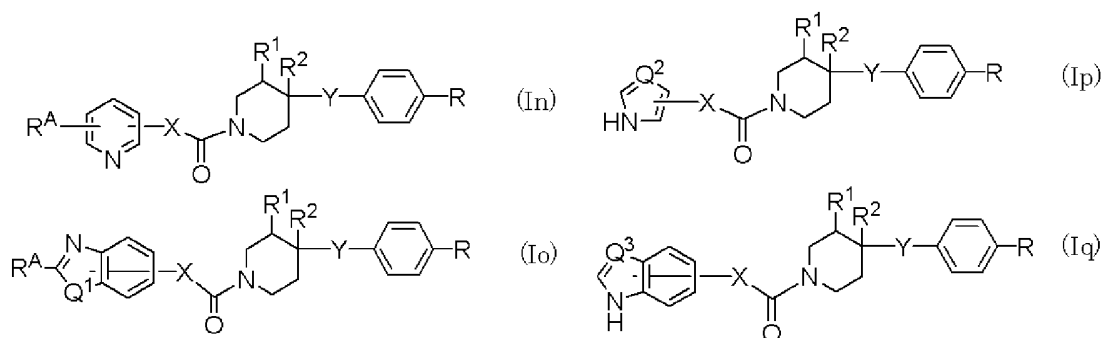
Q^1 はO、NHまたは CR^BR^C (ここで R^B および R^C は各々独立して水素または置換基群 α から選択される基である)であり、

Q^2 がNまたはCHであり、

Q^3 がNまたはCHである化合物、

[0056] 22)式(In)~(Iq):

[化24]



で示される化合物において、Yは単結合、低級アルキレン、低級アルケニレン、低級アルキニレン、 $-O-$ または $-CR^{12}R^{13}O-$ であり、 R^2 と一緒になって $=CR^{14}-(CR^{15}R^{16})_p-$ を形成してもよく、その他の記号は上記20)と同様である化合物、

[0057] 23) 式 (Ii) において

R^A がヒドロキシまたはアミノであり、

Xが低級アルケニレン、 $-\text{CO}(\text{CHR}^3)_n-$ 、 $-\text{CONR}^5(\text{CHR}^3)_n-$ 、 $-\text{NR}^5\text{CO}(\text{CHR}^3)_n-$ または $-\text{A}^3-\text{CHR}^3-$ であり、

nは2または3であり、

R^1 は水素であり、

R^2 は水素、ヒドロキシまたはメチルであり、

R^1 および R^2 と一緒になって単結合を形成していてもよく、

R^3 は水素または低級アルキルであり(各々の R^3 は異なってもよい)、

R^5 は水素または低級アルキルであり、

Yは単結合または $-\text{CH}_2-$ であり、 R^2 と一緒になって $=\text{CH}-$ を形成していてもよく、

Rは水素、ハロゲンまたはハロゲン低級アルキルである化合物、

[0058] 24) 式 (Ij) において、

R^A がヒドロキシまたはアミノであり、

Q^1 はOまたはNHであり、

Xが $-\text{CONR}^5(\text{CHR}^3)_n-$ 、 $-\text{NR}^5\text{CO}(\text{CHR}^3)_2-$ または $-\text{A}^3-\text{CHR}^3-$ であり、

R^1 は水素であり、

R^2 は水素またはヒドロキシであり、

R^1 および R^2 と一緒になって単結合を形成していてもよく、 R^3 は水素または低級アル

キルであり(各々の R^3 は異なってもよい)、
 R^5 は水素または低級アルキルであり、
 Y は単結合または $-CH_2-$ であり、
 R は水素、ハロゲン、低級アルコキシ、ハロゲノ低級アルキルまたはハロゲノ低級アルコキシである化合物、

[0059] 25)式(Ik)において、

Q^2 がNまたはCHであり、
 X が $-CO(CHR^3)_2-$ 、 $-CONR^5(CHR^3)_2-$ 、 $-NR^5CO(CH_2)_2-$ または $-A^3-CHR^3-$ であり、
 R^1 は水素であり、
 R^2 は水素、ヒドロキシまたは低級アルキルであり、
 R^1 および R^2 が一緒になって単結合を形成していてもよく、
 R^3 は水素または低級アルキルであり(各々の R^3 は異なってもよい)、 R^5 は水素または低級アルキルであり、
 Y は単結合または $-CH_2-$ であり、
 R は水素、ハロゲンまたはハロゲノ低級アルキルである化合物、

[0060] 26)式(Im)において、

Q^3 がNまたはCHであり、
 X が $-CONR^5(CHR^3)_2-$ 、 $-NR^5CO(CHR^3)_2-$ または $-A^3-CHR^3-$ であり、
 R^1 は水素であり、
 R^2 は水素またはヒドロキシであり、
 R^1 および R^2 が一緒になって単結合を形成していてもよく、
 R^3 は水素または低級アルキルであり(各々の R^3 は異なってもよい)、 R^5 は水素または低級アルキルであり、
 Y は単結合または $-CR^{12}R^{13}-$ であり、
 R は水素、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキルまたは低級アルコキシである化合物、

[0061] 27)式(In)において、

R^A がヒドロキシまたはアミノであり、

Xが

ヒドロキシで置換されていてもよい低級アルキレン、置換基を有していてもよい低級アルケニレン、置換基を有していてもよい低級アルキニレン、 $-\text{CO}(\text{CHR}^3)_n-$ 、 $-\text{CONR}^5(\text{CHR}^3)_n-$ 、 $-\text{NR}^5\text{CO}(\text{CHR}^3)_n-$ 、 $-\text{O}(\text{CHR}^3)_n-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{O}(\text{CHR}^3)_n-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CHR}^3)_n-$ 、 $-\text{A}^3-(\text{CHR}^3)_n-$ または $-\text{A}^3-\text{CH}=\text{CH}(\text{CHR}^3)_n-$ であり、

nは0～3であり、

A^3 はフェニレンであり、

R^1 は水素であり、

R^2 は水素またはヒドロキシであり、

R^1 および R^2 が一緒になって単結合を形成していてもよく、

R^3 は水素または低級アルキルであり(各々の R^3 は異なってもよい)、

R^5 は水素または低級アルキルであり、

Yは単結合、低級アルキレン、低級アルケニレン、低級アルキニレン、 $-\text{O}-$ または $-\text{CR}^{12}\text{R}^{13}\text{O}-$ であり、 R^2 と一緒に $=\text{CR}^{14}-(\text{CR}^{15}\text{R}^{16})_p-$ を形成してもよく、

Rは水素、ハロゲン、ハロゲン低級アルキルまたはシアノである化合物、

[0062] 28)式(Io)において

R^A がヒドロキシまたはアミノであり、

Q^1 はO、NHまたは CH_2 であり、

Xが $-\text{CO}(\text{CHR}^3)_n-$ 、 $-\text{CONR}^5(\text{CHR}^3)_n-$ 、 $-\text{NR}^5\text{CO}(\text{CHR}^3)_n-$ または $-\text{A}^3-\text{CHR}^3-$ であり、

nは1または2であり、

R^1 は水素であり、

R^2 は水素またはヒドロキシであり、

R^1 および R^2 が一緒になって単結合を形成していてもよく、

R^3 は水素または低級アルキルであり(各々の R^3 は異なってもよい)、

R^5 は水素または低級アルキルであり、

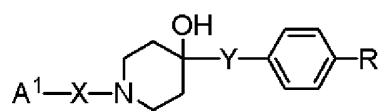
Yは単結合または低級アルキレンであり、

Rは水素、ハロゲンまたはハロゲン低級アルキルである化合物、
 [0063] 29)式(Ip)において、
 Q^2 がNまたはCHであり、
 X が $-CO(CHR^3)_n-$ 、 $-CONR^5(CHR^3)_n-$ 、 $-NR^5CO(CHR^3)_n-$ または A^3-CHR^3- であり、
 n は0~2であり、
 R^1 は水素であり、
 R^2 は水素、ヒドロキシまたは低級アルキルであり、
 R^1 および R^2 が一緒になって単結合を形成していてもよく、
 R^3 は水素または低級アルキルであり(各々の R^3 は異なってもよい)、
 R^5 は水素または低級アルキルであり、
 Y は単結合または低級アルキレンであり、
 R は水素、ハロゲンまたはハロゲン低級アルキルである化合物、

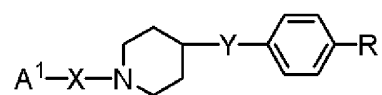
[0064] 30)式(Iq)において、
 Q^3 がNまたはCHであり、
 X が $-CO(CHR^3)_n-$ 、 $-CONR^5(CHR^3)_n-$ 、 $-NR^5CO(CHR^3)_n'-$ または A^3-CHR^3- であり、
 n は1または2であり、
 R^1 は水素であり、
 R^2 は水素またはヒドロキシであり、
 R^1 および R^2 が一緒になって単結合を形成していてもよく、
 R^3 は水素または低級アルキルであり(各々の R^3 は異なってもよい)、
 R^5 は水素または低級アルキルであり、
 Y は単結合または低級アルキレンであり、
 R は水素、ハロゲン、ハロゲン低級アルキルまたは低級アルコキシである化合物。

[0065] 下記式(Ir)、(Is)、(It)または(Iu)において、 A^1 、 X 、 Y および R の組み合わせが以下のものである化合物も、本発明の好ましい態様である。

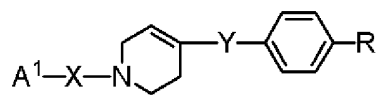
[化25]



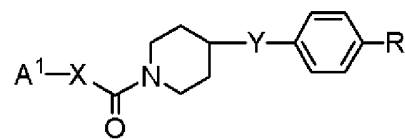
(Ir)



(It)



(Is)

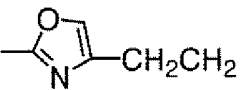
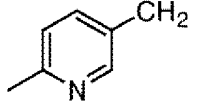
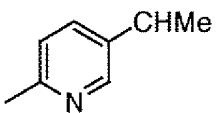
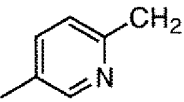
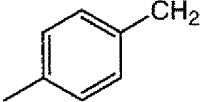


(Iu)

[0066] [表1]

A1	
A1-1	
A1-2	
A1-3	
A1-4	

[0067] [表2]

X	
X1	COCH ₂ CH ₂
X2	COCH ₂ CH ₂ CH ₂
X3	CONHCH ₂ CH ₂
X4	NHCOCH ₂ CH ₂
X5	OCH ₂ CH ₂
X6	SOCH ₂ CH ₂
X7	SOCH ₂ CH ₂ CH ₂
X8	SO ₂ CH ₂ CH ₂
X9	SO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂
X10	CH=NOCH ₂ CH ₂
X11	CMe=NOCH ₂ CH ₂
X12	
X13	
X14	
X15	
X16	
X17	CONHCH(Me)CH ₂
X18	CONHCH ₂ CH(Me)

[0068] [表3]

Y	
Y1	単結合
Y2	CH ₂

[0069] [表4]

R	
R-1	H
R-2	Cl
R-3	F
R-4	Br
R-5	CF ₃
R-6	OCF ₃

[0070] (A1-1,X1,Y1,R-1),(A1-1,X1,Y1,R-2),(A1-1,X1,Y1,R-3),(A1-1,X1,Y1,R-4),(A1-1,X1,Y1,R-5),(A1-1,X1,Y1,R-6),(A1-1,X1,Y2,R-1),(A1-1,X1,Y2,R-2),(A1-1,X1,Y2,R-3),(A1-1,X1,Y2,R-4),(A1-1,X1,Y2,R-5),(A1-1,X1,Y2,R-6),(A1-1,X2,Y1,R-1),(A1-1,X2,Y1,R-2),(A1-1,X2,Y1,R-3),(A1-1,X2,Y1,R-4),(A1-1,X2,Y1,R-5),(A1-1,X2,Y1,R-6),(A1-1,X2,Y2,R-1),(A1-1,X2,Y2,R-2),(A1-1,X2,Y2,R-3),(A1-1,X2,Y2,R-4),(A1-1,X2,Y2,R-5),(A1-1,X2,Y2,R-6),(A1-1,X3,Y1,R-1),(A1-1,X3,Y1,R-2),(A1-1,X3,Y1,R-3),(A1-1,X3,Y1,R-4),(A1-1,X3,Y1,R-5),(A1-1,X3,Y1,R-6),(A1-1,X3,Y2,R-1),(A1-1,X3,Y2,R-2),(A1-1,X3,Y2,R-3),(A1-1,X3,Y2,R-4),(A1-1,X3,Y2,R-5),(A1-1,X3,Y2,R-6),(A1-1,X4,Y1,R-1),(A1-1,X4,Y1,R-2),(A1-1,X4,Y1,R-3),(A1-1,X4,Y1,R-4),(A1-1,X4,Y1,R-5),(A1-1,X4,Y1,R-6),(A1-1,X4,Y2,R-1),(A1-1,X4,Y2,R-2),(A1-1,X4,Y2,R-3),(A1-1,X4,Y2,R-4),(A1-1,X4,Y2,R-5),(A1-1,X4,Y2,R-6),(A1-1,X5,Y1,R-1),(A1-1,X5,Y1,R-2),(A1-1,X5,Y1,R-3),(A1-1,X5,Y1,R-4),(A1-1,X5,Y1,R-5),(A1-1,X5,Y1,R-6),(A1-1,X5,Y2,R-1),(A1-1,X5,Y2,R-2),(A1-1,X5,Y2,R-3),(A1-1,X5,Y2,R-4),(A1-1,X5,Y2,R-5),(A1-1,X5,Y2,R-6),(A1-1,X6,Y1,R-1),(A1-1,X6,Y1,R-2),(A1-1,X6,Y1,R-3),(A1-1,X6,Y1,R-4),(A1-1,X6,Y1,R-5),(A1-1,X6,Y1,R-6),(A1-1,X6,Y2,R-1),(A1-1,X6,Y2,R-2),(A1-1,X6,Y2,R-3),(A1-1,X6,Y2,R-4),(A1-1,X6,Y2,R-5),(A1-1,X6,Y2,R-6),(A1-1,X7,Y1,R-1),(A1-1,X7,Y1,R-2),(A1-1,X7,Y1,R-3),(A1-1,X7,Y1,R-4),(A1-1,X7,Y1,R-5),(A1-1,X7,Y1,R-6),(A1-1,X7,Y2,R-1),(A1-1,X7,Y2,R-2),(A1-1,X7,Y2,R-3),(A1-1,X7,Y2,R-4),(A1-1,X7,Y2,R-5),(A1-1,X7,Y2,R-6),(A1-1,X8,Y1,R-1),(A1-1,X8,Y1,R-2),(A1-1,X8,Y1,R-3),(A1-1,X8,Y1,R-4),(A1-1,X8,Y1,R-5),(A1-1,X8,Y1,R-6),(A1-1,X8,Y2,R-1),(A1-1,X8,Y2,R-2),(A1-1,X8,Y2,R-3),(A1-1,X8,Y2,R-4),(A1-1,X8,Y2,R-5),(A1-1,X8,Y2,R-6),(A1-1,X9,Y1,R-

1),(A1-1,X9,Y1,R-2),(A1-1,X9,Y1,R-3),(A1-1,X9,Y1,R-4),(A1-1,X9,Y1,R-5),(A1-1,X9,Y1,R-6),(A1-1,X9,Y2,R-1),(A1-1,X9,Y2,R-2),(A1-1,X9,Y2,R-3),(A1-1,X9,Y2,R-4),(A1-1,X9,Y2,R-5),(A1-1,X9,Y2,R-6),(A1-1,X10,Y1,R-1),(A1-1,X10,Y1,R-2),(A1-1,X10,Y1,R-3),(A1-1,X10,Y1,R-4),(A1-1,X10,Y1,R-5),(A1-1,X10,Y1,R-6),(A1-1,X10,Y2,R-1),(A1-1,X10,Y2,R-2),(A1-1,X10,Y2,R-3),(A1-1,X10,Y2,R-4),(A1-1,X10,Y2,R-5),(A1-1,X10,Y2,R-6),
(A1-1,X11,Y1,R-1),(A1-1,X11,Y1,R-2),(A1-1,X11,Y1,R-3),(A1-1,X11,Y1,R-4),(A1-1,X11,Y1,R-5),(A1-1,X11,Y1,R-6),(A1-1,X11,Y2,R-1),(A1-1,X11,Y2,R-2),(A1-1,X11,Y2,R-3),(A1-1,X11,Y2,R-4),(A1-1,X11,Y2,R-5),(A1-1,X11,Y2,R-6),
(A1-1,X12,Y1,R-1),(A1-1,X12,Y1,R-2),(A1-1,X12,Y1,R-3),(A1-1,X12,Y1,R-4),(A1-1,X12,Y1,R-5),(A1-1,X12,Y1,R-6),(A1-1,X12,Y2,R-1),(A1-1,X12,Y2,R-2),(A1-1,X12,Y2,R-3),(A1-1,X12,Y2,R-4),(A1-1,X12,Y2,R-5),(A1-1,X12,Y2,R-6),
(A1-1,X13,Y1,R-1),(A1-1,X13,Y1,R-2),(A1-1,X13,Y1,R-3),(A1-1,X13,Y1,R-4),(A1-1,X13,Y1,R-5),(A1-1,X13,Y1,R-6),(A1-1,X13,Y2,R-1),(A1-1,X13,Y2,R-2),(A1-1,X13,Y2,R-3),(A1-1,X13,Y2,R-4),(A1-1,X13,Y2,R-5),(A1-1,X13,Y2,R-6),
(A1-1,X14,Y1,R-1),(A1-1,X14,Y1,R-2),(A1-1,X14,Y1,R-3),(A1-1,X14,Y1,R-4),(A1-1,X14,Y1,R-5),(A1-1,X14,Y1,R-6),(A1-1,X14,Y2,R-1),(A1-1,X14,Y2,R-2),(A1-1,X14,Y2,R-3),(A1-1,X14,Y2,R-4),(A1-1,X14,Y2,R-5),(A1-1,X14,Y2,R-6),
(A1-1,X15,Y1,R-1),(A1-1,X15,Y1,R-2),(A1-1,X15,Y1,R-3),(A1-1,X15,Y1,R-4),(A1-1,X15,Y1,R-5),(A1-1,X15,Y1,R-6),(A1-1,X15,Y2,R-1),(A1-1,X15,Y2,R-2),(A1-1,X15,Y2,R-3),(A1-1,X15,Y2,R-4),(A1-1,X15,Y2,R-5),(A1-1,X15,Y2,R-6),
(A1-1,X16,Y1,R-1),(A1-1,X16,Y1,R-2),(A1-1,X16,Y1,R-3),(A1-1,X16,Y1,R-4),(A1-1,X16,Y1,R-5),(A1-1,X16,Y1,R-6),(A1-1,X16,Y2,R-1),(A1-1,X16,Y2,R-2),(A1-1,X16,Y2,R-3),(A1-1,X16,Y2,R-4),(A1-1,X16,Y2,R-5),(A1-1,X16,Y2,R-6),
(A1-1,X17,Y1,R-1),(A1-1,X17,Y1,R-2),(A1-1,X17,Y1,R-3),(A1-1,X17,Y1,R-4),(A1-1,X17,Y1,R-5),(A1-1,X17,Y1,R-6),(A1-1,X17,Y2,R-1),(A1-1,X17,Y2,R-2),(A1-1,X17,Y2,R-3),(A1-1,X17,Y2,R-4),(A1-1,X17,Y2,R-5),(A1-1,X17,Y2,R-6),
(A1-1,X18,Y1,R-1),(A1-1,X18,Y1,R-2),(A1-1,X18,Y1,R-3),(A1-1,X18,Y1,R-4),(A1

-1,X18,Y1,R-5),(A1-1,X18,Y1,R-6),(A1-1,X18,Y2,R-1),(A1-1,X18,Y2,R-2),(A1-1,X18,Y2,R-3),(A1-1,X18,Y2,R-4),(A1-1,X18,Y2,R-5),(A1-1,X18,Y2,R-6),

[0071] (A1-2,X1,Y1,R-1),(A1-2,X1,Y1,R-2),(A1-2,X1,Y1,R-3),(A1-2,X1,Y1,R-4),(A1-2,X1,Y1,R-5),(A1-2,X1,Y1,R-6),(A1-2,X1,Y2,R-1),(A1-2,X1,Y2,R-2),(A1-2,X1,Y2,R-3),(A1-2,X1,Y2,R-4),(A1-2,X1,Y2,R-5),(A1-2,X1,Y2,R-6),(A1-2,X2,Y1,R-1),(A1-2,X2,Y1,R-2),(A1-2,X2,Y1,R-3),(A1-2,X2,Y1,R-4),(A1-2,X2,Y1,R-5),(A1-2,X2,Y1,R-6),(A1-2,X2,Y2,R-1),(A1-2,X2,Y2,R-2),(A1-2,X2,Y2,R-3),(A1-2,X2,Y2,R-4),(A1-2,X2,Y2,R-5),(A1-2,X2,Y2,R-6),(A1-2,X3,Y1,R-1),(A1-2,X3,Y1,R-2),(A1-2,X3,Y1,R-3),(A1-2,X3,Y1,R-4),(A1-2,X3,Y1,R-5),(A1-2,X3,Y1,R-6),(A1-2,X3,Y2,R-1),(A1-2,X3,Y2,R-2),(A1-2,X3,Y2,R-3),(A1-2,X3,Y2,R-4),(A1-2,X3,Y2,R-5),(A1-2,X3,Y2,R-6),(A1-2,X4,Y1,R-1),(A1-2,X4,Y1,R-2),(A1-2,X4,Y1,R-3),(A1-2,X4,Y1,R-4),(A1-2,X4,Y1,R-5),(A1-2,X4,Y1,R-6),(A1-2,X4,Y2,R-1),(A1-2,X4,Y2,R-2),(A1-2,X4,Y2,R-3),(A1-2,X4,Y2,R-4),(A1-2,X4,Y2,R-5),(A1-2,X4,Y2,R-6),(A1-2,X5,Y1,R-1),(A1-2,X5,Y1,R-2),(A1-2,X5,Y1,R-3),(A1-2,X5,Y1,R-4),(A1-2,X5,Y1,R-5),(A1-2,X5,Y1,R-6),(A1-2,X5,Y2,R-1),(A1-2,X5,Y2,R-2),(A1-2,X5,Y2,R-3),(A1-2,X5,Y2,R-4),(A1-2,X5,Y2,R-5),(A1-2,X5,Y2,R-6),(A1-2,X6,Y1,R-1),(A1-2,X6,Y1,R-2),(A1-2,X6,Y1,R-3),(A1-2,X6,Y1,R-4),(A1-2,X6,Y1,R-5),(A1-2,X6,Y1,R-6),(A1-2,X6,Y2,R-1),(A1-2,X6,Y2,R-2),(A1-2,X6,Y2,R-3),(A1-2,X6,Y2,R-4),(A1-2,X6,Y2,R-5),(A1-2,X6,Y2,R-6),(A1-2,X7,Y1,R-1),(A1-2,X7,Y1,R-2),(A1-2,X7,Y1,R-3),(A1-2,X7,Y1,R-4),(A1-2,X7,Y1,R-5),(A1-2,X7,Y1,R-6),(A1-2,X7,Y2,R-1),(A1-2,X7,Y2,R-2),(A1-2,X7,Y2,R-3),(A1-2,X7,Y2,R-4),(A1-2,X7,Y2,R-5),(A1-2,X7,Y2,R-6),(A1-2,X8,Y1,R-1),(A1-2,X8,Y1,R-2),(A1-2,X8,Y1,R-3),(A1-2,X8,Y1,R-4),(A1-2,X8,Y1,R-5),(A1-2,X8,Y1,R-6),(A1-2,X8,Y2,R-1),(A1-2,X8,Y2,R-2),(A1-2,X8,Y2,R-3),(A1-2,X8,Y2,R-4),(A1-2,X8,Y2,R-5),(A1-2,X8,Y2,R-6),(A1-2,X9,Y1,R-1),(A1-2,X9,Y1,R-2),(A1-2,X9,Y1,R-3),(A1-2,X9,Y1,R-4),(A1-2,X9,Y1,R-5),(A1-2,X9,Y1,R-6),(A1-2,X9,Y2,R-1),(A1-2,X9,Y2,R-2),(A1-2,X9,Y2,R-3),(A1-2,X9,Y2,R-4),(A1-2,X9,Y2,R-5),(A1-2,X9,Y2,R-6),(A1-2,X10,Y1,R-1),(A1-2,X10,Y1,R-2),(A1-2,X10,Y1,R-3),(A1-2,X10,Y1,R-4),(A1-2,X10,Y1,R-5),(A1-2,X10,Y1,R-6),(A

1-2,X10,Y2,R-1),(A1-2,X10,Y2,R-2),(A1-2,X10,Y2,R-3),(A1-2,X10,Y2,R-4),(A1-2,X10,Y2,R-5),(A1-2,X10,Y2,R-6),(A1-2,X11,Y1,R-1),(A1-2,X11,Y1,R-2),(A1-2,X11,Y1,R-3),(A1-2,X11,Y1,R-4),(A1-2,X11,Y1,R-5),(A1-2,X11,Y1,R-6),(A1-2,X11,Y2,R-1),(A1-2,X11,Y2,R-2),(A1-2,X11,Y2,R-3),(A1-2,X11,Y2,R-4),(A1-2,X11,Y2,R-5),(A1-2,X11,Y2,R-6),

(A1-2,X12,Y1,R-1),(A1-2,X12,Y1,R-2),(A1-2,X12,Y1,R-3),(A1-2,X12,Y1,R-4),(A1-2,X12,Y1,R-5),(A1-2,X12,Y1,R-6),(A1-2,X12,Y2,R-1),(A1-2,X12,Y2,R-2),(A1-2,X12,Y2,R-3),(A1-2,X12,Y2,R-4),(A1-2,X12,Y2,R-5),(A1-2,X12,Y2,R-6),

(A1-2,X13,Y1,R-1),(A1-2,X13,Y1,R-2),(A1-2,X13,Y1,R-3),(A1-2,X13,Y1,R-4),(A1-2,X13,Y1,R-5),(A1-2,X13,Y1,R-6),(A1-2,X13,Y2,R-1),(A1-2,X13,Y2,R-2),(A1-2,X13,Y2,R-3),(A1-2,X13,Y2,R-4),(A1-2,X13,Y2,R-5),(A1-2,X13,Y2,R-6),

(A1-2,X14,Y1,R-1),(A1-2,X14,Y1,R-2),(A1-2,X14,Y1,R-3),(A1-2,X14,Y1,R-4),(A1-2,X14,Y1,R-5),(A1-2,X14,Y1,R-6),(A1-2,X14,Y2,R-1),(A1-2,X14,Y2,R-2),(A1-2,X14,Y2,R-3),(A1-2,X14,Y2,R-4),(A1-2,X14,Y2,R-5),(A1-2,X14,Y2,R-6),

(A1-2,X15,Y1,R-1),(A1-2,X15,Y1,R-2),(A1-2,X15,Y1,R-3),(A1-2,X15,Y1,R-4),(A1-2,X15,Y1,R-5),(A1-2,X15,Y1,R-6),(A1-2,X15,Y2,R-1),(A1-2,X15,Y2,R-2),(A1-2,X15,Y2,R-3),(A1-2,X15,Y2,R-4),(A1-2,X15,Y2,R-5),(A1-2,X15,Y2,R-6),

(A1-2,X16,Y1,R-1),(A1-2,X16,Y1,R-2),(A1-2,X16,Y1,R-3),(A1-2,X16,Y1,R-4),(A1-2,X16,Y1,R-5),(A1-2,X16,Y1,R-6),(A1-2,X16,Y2,R-1),(A1-2,X16,Y2,R-2),(A1-2,X16,Y2,R-3),(A1-2,X16,Y2,R-4),(A1-2,X16,Y2,R-5),(A1-2,X16,Y2,R-6),

(A1-2,X17,Y1,R-1),(A1-2,X17,Y1,R-2),(A1-2,X17,Y1,R-3),(A1-2,X17,Y1,R-4),(A1-2,X17,Y1,R-5),(A1-2,X17,Y1,R-6),(A1-2,X17,Y2,R-1),(A1-2,X17,Y2,R-2),(A1-2,X17,Y2,R-3),(A1-2,X17,Y2,R-4),(A1-2,X17,Y2,R-5),(A1-2,X17,Y2,R-6),(A1-2,X18,Y1,R-1),(A1-2,X18,Y1,R-2),(A1-2,X18,Y1,R-3),(A1-2,X18,Y1,R-4),(A1-2,X18,Y1,R-5),(A1-2,X18,Y1,R-6),(A1-2,X18,Y2,R-1),(A1-2,X18,Y2,R-2),(A1-2,X18,Y2,R-3),(A1-2,X18,Y2,R-4),(A1-2,X18,Y2,R-5),(A1-2,X18,Y2,R-6),

[0072] (A1-3,X1,Y1,R-1),(A1-3,X1,Y1,R-2),(A1-3,X1,Y1,R-3),(A1-3,X1,Y1,R-4),(A1-3,X1,Y1,R-5),(A1-3,X1,Y1,R-6),(A1-3,X1,Y2,R-1),(A1-3,X1,Y2,R-2),(A1-3,X1,Y2,R-

3),(A1-3,X1,Y2,R-4),(A1-3,X1,Y2,R-5),(A1-3,X1,Y2,R-6),(A1-3,X2,Y1,R-1),(A1-3,X2,Y1,R-2),(A1-3,X2,Y1,R-3),(A1-3,X2,Y1,R-4),(A1-3,X2,Y1,R-5),(A1-3,X2,Y1,R-6),(A1-3,X2,Y2,R-1),(A1-3,X2,Y2,R-2),(A1-3,X2,Y2,R-3),(A1-3,X2,Y2,R-4),(A1-3,X2,Y2,R-5),(A1-3,X2,Y2,R-6),(A1-3,X3,Y1,R-1),(A1-3,X3,Y1,R-2),(A1-3,X3,Y1,R-3),(A1-3,X3,Y1,R-4),(A1-3,X3,Y1,R-5),(A1-3,X3,Y1,R-6),(A1-3,X3,Y2,R-1),(A1-3,X3,Y2,R-2),(A1-3,X3,Y2,R-3),(A1-3,X3,Y2,R-4),(A1-3,X3,Y2,R-5),(A1-3,X3,Y2,R-6),(A1-3,X4,Y1,R-1),(A1-3,X4,Y1,R-2),(A1-3,X4,Y1,R-3),(A1-3,X4,Y1,R-4),(A1-3,X4,Y1,R-5),(A1-3,X4,Y1,R-6),(A1-3,X4,Y2,R-1),(A1-3,X4,Y2,R-2),(A1-3,X4,Y2,R-3),(A1-3,X4,Y2,R-4),(A1-3,X4,Y2,R-5),(A1-3,X4,Y2,R-6),(A1-3,X5,Y1,R-1),(A1-3,X5,Y1,R-2),(A1-3,X5,Y1,R-3),(A1-3,X5,Y1,R-4),(A1-3,X5,Y1,R-5),(A1-3,X5,Y1,R-6),(A1-3,X5,Y2,R-1),(A1-3,X5,Y2,R-2),(A1-3,X5,Y2,R-3),(A1-3,X5,Y2,R-4),(A1-3,X5,Y2,R-5),(A1-3,X5,Y2,R-6),(A1-3,X6,Y1,R-1),(A1-3,X6,Y1,R-2),(A1-3,X6,Y1,R-3),(A1-3,X6,Y1,R-4),(A1-3,X6,Y1,R-5),(A1-3,X6,Y1,R-6),(A1-3,X6,Y2,R-1),(A1-3,X6,Y2,R-2),(A1-3,X6,Y2,R-3),(A1-3,X6,Y2,R-4),(A1-3,X6,Y2,R-5),(A1-3,X6,Y2,R-6),(A1-3,X7,Y1,R-1),(A1-3,X7,Y1,R-2),(A1-3,X7,Y1,R-3),(A1-3,X7,Y1,R-4),(A1-3,X7,Y1,R-5),(A1-3,X7,Y1,R-6),(A1-3,X7,Y2,R-1),(A1-3,X7,Y2,R-2),(A1-3,X7,Y2,R-3),(A1-3,X7,Y2,R-4),(A1-3,X7,Y2,R-5),(A1-3,X7,Y2,R-6),(A1-3,X8,Y1,R-1),(A1-3,X8,Y1,R-2),(A1-3,X8,Y1,R-3),(A1-3,X8,Y1,R-4),(A1-3,X8,Y1,R-5),(A1-3,X8,Y1,R-6),(A1-3,X8,Y2,R-1),(A1-3,X8,Y2,R-2),(A1-3,X8,Y2,R-3),(A1-3,X8,Y2,R-4),(A1-3,X8,Y2,R-5),(A1-3,X8,Y2,R-6),(A1-3,X9,Y1,R-1),(A1-3,X9,Y1,R-2),(A1-3,X9,Y1,R-3),(A1-3,X9,Y1,R-4),(A1-3,X9,Y1,R-5),(A1-3,X9,Y1,R-6),(A1-3,X9,Y2,R-1),(A1-3,X9,Y2,R-2),(A1-3,X9,Y2,R-3),(A1-3,X9,Y2,R-4),(A1-3,X9,Y2,R-5),(A1-3,X9,Y2,R-6),(A1-3,X10,Y1,R-1),(A1-3,X10,Y1,R-2),(A1-3,X10,Y1,R-3),(A1-3,X10,Y1,R-4),(A1-3,X10,Y1,R-5),(A1-3,X10,Y1,R-6),(A1-3,X10,Y2,R-1),(A1-3,X10,Y2,R-2),(A1-3,X10,Y2,R-3),(A1-3,X10,Y2,R-4),(A1-3,X10,Y2,R-5),(A1-3,X10,Y2,R-6),(A1-3,X11,Y1,R-1),(A1-3,X11,Y1,R-2),(A1-3,X11,Y1,R-3),(A1-3,X11,Y1,R-4),(A1-3,X11,Y1,R-5),(A1-3,X11,Y1,R-6),(A1-3,X11,Y2,R-1),(A1-3,X11,Y2,R-2),(A1-3,X11,Y2,R-3),(A1-3,X11,Y2,R-4),(A1-3,X11,Y2,

R-5),(A1-3,X11,Y2,R-6),
(A1-3,X12,Y1,R-1),(A1-3,X12,Y1,R-2),(A1-3,X12,Y1,R-3),(A1-3,X12,Y1,R-4),(A1-3,X12,Y1,R-5),(A1-3,X12,Y1,R-6),(A1-3,X12,Y2,R-1),(A1-3,X12,Y2,R-2),(A1-3,X12,Y2,R-3),(A1-3,X12,Y2,R-4),(A1-3,X12,Y2,R-5),(A1-3,X12,Y2,R-6),
(A1-3,X13,Y1,R-1),(A1-3,X13,Y1,R-2),(A1-3,X13,Y1,R-3),(A1-3,X13,Y1,R-4),(A1-3,X13,Y1,R-5),(A1-3,X13,Y1,R-6),(A1-3,X13,Y2,R-1),(A1-3,X13,Y2,R-2),(A1-3,X13,Y2,R-3),(A1-3,X13,Y2,R-4),(A1-3,X13,Y2,R-5),(A1-3,X13,Y2,R-6),
(A1-3,X14,Y1,R-1),(A1-3,X14,Y1,R-2),(A1-3,X14,Y1,R-3),(A1-3,X14,Y1,R-4),(A1-3,X14,Y1,R-5),(A1-3,X14,Y1,R-6),(A1-3,X14,Y2,R-1),(A1-3,X14,Y2,R-2),(A1-3,X14,Y2,R-3),(A1-3,X14,Y2,R-4),(A1-3,X14,Y2,R-5),(A1-3,X14,Y2,R-6),
(A1-3,X15,Y1,R-1),(A1-3,X15,Y1,R-2),(A1-3,X15,Y1,R-3),(A1-3,X15,Y1,R-4),(A1-3,X15,Y1,R-5),(A1-3,X15,Y1,R-6),(A1-3,X15,Y2,R-1),(A1-3,X15,Y2,R-2),(A1-3,X15,Y2,R-3),(A1-3,X15,Y2,R-4),(A1-3,X15,Y2,R-5),(A1-3,X15,Y2,R-6),
(A1-3,X16,Y1,R-1),(A1-3,X16,Y1,R-2),(A1-3,X16,Y1,R-3),(A1-3,X16,Y1,R-4),(A1-3,X16,Y1,R-5),(A1-3,X16,Y1,R-6),(A1-3,X16,Y2,R-1),(A1-3,X16,Y2,R-2),(A1-3,X16,Y2,R-3),(A1-3,X16,Y2,R-4),(A1-3,X16,Y2,R-5),(A1-3,X16,Y2,R-6),
(A1-3,X17,Y1,R-1),(A1-3,X17,Y1,R-2),(A1-3,X17,Y1,R-3),(A1-3,X17,Y1,R-4),(A1-3,X17,Y1,R-5),(A1-3,X17,Y1,R-6),(A1-3,X17,Y2,R-1),(A1-3,X17,Y2,R-2),(A1-3,X17,Y2,R-3),(A1-3,X17,Y2,R-4),(A1-3,X17,Y2,R-5),(A1-3,X17,Y2,R-6),(A1-3,X18,Y1,R-1),(A1-3,X18,Y1,R-2),(A1-3,X18,Y1,R-3),(A1-3,X18,Y1,R-4),(A1-3,X18,Y1,R-5),(A1-3,X18,Y1,R-6),(A1-3,X18,Y2,R-1),(A1-3,X18,Y2,R-2),(A1-3,X18,Y2,R-3),(A1-3,X18,Y2,R-4),(A1-3,X18,Y2,R-5),(A1-3,X18,Y2,R-6),
[0073] (A1-4,X1,Y1,R-1),(A1-4,X1,Y1,R-2),(A1-4,X1,Y1,R-3),(A1-4,X1,Y1,R-4),(A1-4,X1,Y1,R-5),(A1-4,X1,Y1,R-6),(A1-4,X1,Y2,R-1),(A1-4,X1,Y2,R-2),(A1-4,X1,Y2,R-3),(A1-4,X1,Y2,R-4),(A1-4,X1,Y2,R-5),(A1-4,X1,Y2,R-6),(A1-4,X2,Y1,R-1),(A1-4,X2,Y1,R-2),(A1-4,X2,Y1,R-3),(A1-4,X2,Y1,R-4),(A1-4,X2,Y1,R-5),(A1-4,X2,Y1,R-6),(A1-4,X2,Y2,R-1),(A1-4,X2,Y2,R-2),(A1-4,X2,Y2,R-3),(A1-4,X2,Y2,R-4),(A1-4,X2,Y2,R-5),(A1-4,X2,Y2,R-6),(A1-4,X3,Y1,R-1),(A1-4,X3,Y1,R-2),(A1-4,X3,Y1,R-3),(A1-4,X3,Y1,R-4),(A1-4,X3,Y1,R-5),(A1-4,X3,Y1,R-6),(A1-4,X3,Y2,R-1),(A1-4,X3,Y2,R-2),(A1-4,X3,Y2,R-3),(A1-4,X3,Y2,R-4),(A1-4,X3,Y2,R-5),(A1-4,X3,Y2,R-6),

3, Y1, R-3), (A1-4, X3, Y1, R-4), (A1-4, X3, Y1, R-5), (A1-4, X3, Y1, R-6), (A1-4, X3, Y2, R-1), (A1-4, X3, Y2, R-2), (A1-4, X3, Y2, R-3), (A1-4, X3, Y2, R-4), (A1-4, X3, Y2, R-5), (A1-4, X3, Y2, R-6), (A1-4, X4, Y1, R-1), (A1-4, X4, Y1, R-2), (A1-4, X4, Y1, R-3), (A1-4, X4, Y1, R-4), (A1-4, X4, Y1, R-5), (A1-4, X4, Y1, R-6), (A1-4, X4, Y2, R-1), (A1-4, X4, Y2, R-2), (A1-4, X4, Y2, R-3), (A1-4, X4, Y2, R-4), (A1-4, X4, Y2, R-5), (A1-4, X4, Y2, R-6), (A1-4, X5, Y1, R-1), (A1-4, X5, Y1, R-2), (A1-4, X5, Y1, R-3), (A1-4, X5, Y1, R-4), (A1-4, X5, Y1, R-5), (A1-4, X5, Y1, R-6), (A1-4, X5, Y2, R-1), (A1-4, X5, Y2, R-2), (A1-4, X5, Y2, R-3), (A1-4, X5, Y2, R-4), (A1-4, X5, Y2, R-5), (A1-4, X5, Y2, R-6), (A1-4, X6, Y1, R-1), (A1-4, X6, Y1, R-2), (A1-4, X6, Y1, R-3), (A1-4, X6, Y1, R-4), (A1-4, X6, Y1, R-5), (A1-4, X6, Y1, R-6), (A1-4, X6, Y2, R-1), (A1-4, X6, Y2, R-2), (A1-4, X6, Y2, R-3), (A1-4, X6, Y2, R-4), (A1-4, X6, Y2, R-5), (A1-4, X6, Y2, R-6), (A1-4, X7, Y1, R-1), (A1-4, X7, Y1, R-2), (A1-4, X7, Y1, R-3), (A1-4, X7, Y1, R-4), (A1-4, X7, Y1, R-5), (A1-4, X7, Y1, R-6), (A1-4, X7, Y2, R-1), (A1-4, X7, Y2, R-2), (A1-4, X7, Y2, R-3), (A1-4, X7, Y2, R-4), (A1-4, X7, Y2, R-5), (A1-4, X7, Y2, R-6), (A1-4, X8, Y1, R-1), (A1-4, X8, Y1, R-2), (A1-4, X8, Y1, R-3), (A1-4, X8, Y1, R-4), (A1-4, X8, Y1, R-5), (A1-4, X8, Y1, R-6), (A1-4, X8, Y2, R-1), (A1-4, X8, Y2, R-2), (A1-4, X8, Y2, R-3), (A1-4, X8, Y2, R-4), (A1-4, X8, Y2, R-5), (A1-4, X8, Y2, R-6), (A1-4, X9, Y1, R-1), (A1-4, X9, Y1, R-2), (A1-4, X9, Y1, R-3), (A1-4, X9, Y1, R-4), (A1-4, X9, Y1, R-5), (A1-4, X9, Y1, R-6), (A1-4, X9, Y2, R-1), (A1-4, X9, Y2, R-2), (A1-4, X9, Y2, R-3), (A1-4, X9, Y2, R-4), (A1-4, X9, Y2, R-5), (A1-4, X9, Y2, R-6), (A1-4, X10, Y1, R-1), (A1-4, X10, Y1, R-2), (A1-4, X10, Y1, R-3), (A1-4, X10, Y1, R-4), (A1-4, X10, Y1, R-5), (A1-4, X10, Y1, R-6), (A1-4, X10, Y2, R-1), (A1-4, X10, Y2, R-2), (A1-4, X10, Y2, R-3), (A1-4, X10, Y2, R-4), (A1-4, X10, Y2, R-5), (A1-4, X10, Y2, R-6), (A1-4, X11, Y1, R-1), (A1-4, X11, Y1, R-2), (A1-4, X11, Y1, R-3), (A1-4, X11, Y1, R-4), (A1-4, X11, Y1, R-5), (A1-4, X11, Y1, R-6), (A1-4, X11, Y2, R-1), (A1-4, X11, Y2, R-2), (A1-4, X11, Y2, R-3), (A1-4, X11, Y2, R-4), (A1-4, X11, Y2, R-5), (A1-4, X11, Y2, R-6), (A1-4, X12, Y1, R-1), (A1-4, X12, Y1, R-2), (A1-4, X12, Y1, R-3), (A1-4, X12, Y1, R-4), (A1-4, X12, Y1, R-5), (A1-4, X12, Y1, R-6), (A1-4, X12, Y2, R-1), (A1-4, X12, Y2, R-2), (A1-4, X12, Y2, R-3), (A1-4, X12, Y2, R-4), (A1-4, X12, Y2, R-5), (A1-4, X12, Y2, R-6),

(A1-4,X13,Y1,R-1),(A1-4,X13,Y1,R-2),(A1-4,X13,Y1,R-3),(A1-4,X13,Y1,R-4),(A1-4,X13,Y1,R-5),(A1-4,X13,Y1,R-6),(A1-4,X13,Y2,R-1),(A1-4,X13,Y2,R-2),(A1-4,X13,Y2,R-3),(A1-4,X13,Y2,R-4),(A1-4,X13,Y2,R-5),(A1-4,X13,Y2,R-6),
(A1-4,X14,Y1,R-1),(A1-4,X14,Y1,R-2),(A1-4,X14,Y1,R-3),(A1-4,X14,Y1,R-4),(A1-4,X14,Y1,R-5),(A1-4,X14,Y1,R-6),(A1-4,X14,Y2,R-1),(A1-4,X14,Y2,R-2),(A1-4,X14,Y2,R-3),(A1-4,X14,Y2,R-4),(A1-4,X14,Y2,R-5),(A1-4,X14,Y2,R-6),
(A1-4,X15,Y1,R-1),(A1-4,X15,Y1,R-2),(A1-4,X15,Y1,R-3),(A1-4,X15,Y1,R-4),(A1-4,X15,Y1,R-5),(A1-4,X15,Y1,R-6),(A1-4,X15,Y2,R-1),(A1-4,X15,Y2,R-2),(A1-4,X15,Y2,R-3),(A1-4,X15,Y2,R-4),(A1-4,X15,Y2,R-5),(A1-4,X15,Y2,R-6),
(A1-4,X16,Y1,R-1),(A1-4,X16,Y1,R-2),(A1-4,X16,Y1,R-3),(A1-4,X16,Y1,R-4),(A1-4,X16,Y1,R-5),(A1-4,X16,Y1,R-6),(A1-4,X16,Y2,R-1),(A1-4,X16,Y2,R-2),(A1-4,X16,Y2,R-3),(A1-4,X16,Y2,R-4),(A1-4,X16,Y2,R-5),(A1-4,X16,Y2,R-6),
(A1-4,X17,Y1,R-1),(A1-4,X17,Y1,R-2),(A1-4,X17,Y1,R-3),(A1-4,X17,Y1,R-4),(A1-4,X17,Y1,R-5),(A1-4,X17,Y1,R-6),(A1-4,X17,Y2,R-1),(A1-4,X17,Y2,R-2),(A1-4,X17,Y2,R-3),(A1-4,X17,Y2,R-4),(A1-4,X17,Y2,R-5),(A1-4,X17,Y2,R-6),
(A1-4,X18,Y1,R-1),(A1-4,X18,Y1,R-2),(A1-4,X18,Y1,R-3),(A1-4,X18,Y1,R-4),(A1-4,X18,Y1,R-5),(A1-4,X18,Y1,R-6),(A1-4,X18,Y2,R-1),(A1-4,X18,Y2,R-2),(A1-4,X18,Y2,R-3),(A1-4,X18,Y2,R-4),(A1-4,X18,Y2,R-5),(A1-4,X18,Y2,R-6)。

[0074] 化合物(I)はNMDA受容体、特にNR1/NR2B受容体に対して親和性が高く、受容体選択性も高いため、副作用が軽減された医薬品となり得る。また安定性が高い、経口吸収性が高い、良好なBAを示す、クリアランスが低い、脳移行性が高い、半減期が長い、非タンパク結合率が高い等の利点も有する。

化合物(I)は、医薬、特にNMDA受容体、とりわけNR1/NR2B受容体に起因する各種中枢の疾患(例:脳卒中、脳梗塞、脳外傷、慢性神経変性疾患)に対する予防・治療薬、又は癌疼痛等に対する鎮痛薬として、人を含む動物に経口又は非経口的に投与可能である。投与剤形としては、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、注射剤等が例示される。製剤化に際しては、所望により種々の添加剤、例えば賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、安定化剤、着色剤、コーティング剤を使用できる。投与量は、被験体

の年齢、体重、症状や投与方法などにより異なり特に限定されないが、通常、成人1日当たり、経口投与の場合、約1mg～約5000mgであり、非経口投与の場合、約0.1mg～約1000mgである。

[0075] 以下、実施例により本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例によりなんら限定されるものではない。文中に記載した融点は未補正值である。また、¹H-NMRは重クロロホルム(CDCI₃)、あるいは重ジメチルスルホキシド(DMSO-d₆)溶媒中、テトラメチルシランを内部標準として測定した。δ値はppmで、結合定数(J)はHzで表記した。データ中、sは一重線、dは二重線、tは三重線、qは四重線、quintは五重線、mは多重線、brは幅広線、brsは幅広一重線、brtは幅広三重線を意味する。

なお、各略号は以下に示す意味を有する。

Boc:tert-ブトキシカルボニル

Et:エチル

THF:テトラヒドロフラン

LDA:リチウムジイソプロピルアミド

DIBAL:水素化ジイソブチルアルミニウム

DMSO:ジメチルスルホキシド

Bn:ベンジル

DMF:N, N-ジメチルホルムアミド

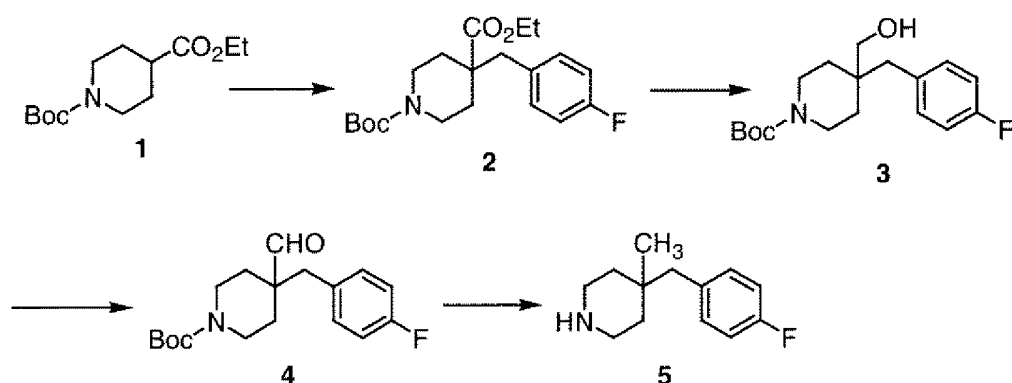
HOBt:1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

DMAP:4-ジメチルアミノピリジン

EDC:1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩

[0076] 参考例1 化合物5の合成

[化26]



a) 化合物2の合成

窒素雰囲気下、P. J. GilliganらJ. Med. Chem., 37, 364 (1994)に記載の方法により調製したエステル1 (5.15 g, 20.0 mmol)をTHF (80 ml)に溶解し、ドライアイス-アセトン浴で -78°C に冷却した。LDA (2.0Mヘプタン/THF/ベンゼン溶液, 11 ml, 22.0 mmol)を滴下後、 -70°C 以下で1時間攪拌した。4-フルオロベンジルブロミド (3.97 g, 21.0 mmol)の20mlTHF溶液を滴下し -70°C 以下で1時間、室温で16時間攪拌した。氷水中に反応液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、10%クエン酸水溶液、水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、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、化合物 2 (7.17 g, 収率98%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS) δ ppm: 1.19 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 1.35-1.45 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 2.03-2.12 (m, 2H), 2.75-2.85 (m, 2H), 2.79 (s, 2H), 3.87-3.98 (m, 2H), 4.10 (q, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 6.90-7.04 (m, 4H).

b) 化合物3の合成

窒素雰囲気下、化合物 2 (3.14 g, 8.59 mmol)を塩化メチレン (100 ml)に溶解し、ドライアイス-アセトン浴で -78°C に冷却した。 -70°C 以下でDIBAL (1.0 Mトルエン溶液, 25.8 ml, 25.8 mmol)を滴下し、 -70°C 以下で1時間攪拌した。メタノール10 mlを加えた後、ジエチルエーテル-飽和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液の混液中に反応液を注ぎ、室温で16時間攪拌した。ジエチルエーテルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、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、化

化合物 3 (1.66 g, 収率60%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS) δ ppm: 1.30 (t, $J = 4.6\text{Hz}$, 1H), 1.38–1.50 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 2.70 (s, 2H), 3.33–3.42 (m, 4H), 3.45–3.58 (m, 2H), 6.97 (t, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 7.14 (dd, $J = 8.6, 5.3\text{Hz}$, 2H).

c) 化合物4の合成

化合物 3 (0.22 g, 0.68 mmol)を塩化メチレン (8 ml)に溶解し、トリエチルアミン (0.14 g, 1.36 mmol)、三酸化硫黄ピリジン錯体 (0.22 g, 1.36 mmol)、DMSO (0.53 g, 6.8 mmol)を加え、室温で48時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に水を加えジエチルエーテルで抽出した。有機層を1 mol/L塩酸、水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、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 (ヘキサノン–酢酸エチル)により精製し、化合物 4 (0.09 g, 収率41%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS) δ ppm: 1.44 (s, 9H), 1.45–1.57 (m, 2H), 1.88–1.97 (m, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.78–2.93 (m, 2H), 3.83–3.94 (m, 2H), 6.92–7.04 (m, 4H), 9.56 (s, 1 H).

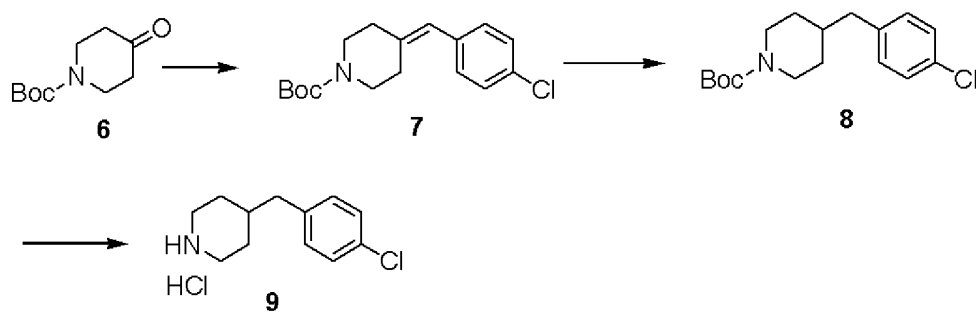
d) 化合物5の合成

化合物 4 (0.17 g, 0.53 mmol)、エチレングリコール (5 ml)、ヒドラジノー水和物 (0.53 g, 10.6 mmol)を混合し160°Cで4時間攪拌した。室温まで放冷した後、水酸化ナトリウム (0.47 g, 11.7 mmol)を加え180°Cで2時間攪拌した。室温まで放冷した後、水、1 mol/L塩酸を加え塩化メチレンで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥、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 (塩化メチレン–メタノール)により精製した。化合物 5 (0.05 g, 収率46%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS) δ ppm: 0.89 (s, 3H), 1.20–1.32 (m, 2H), 1.37–1.50 (m, 2H), 1.63 (br, 1H), 2.54 (s, 2H), 2.74–2.94 (m, 4H), 6.95 (t, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 7.04–7.10 (m, 2H).

[0077] 参考例2 化合物9の合成

[化27]



a) 化合物7の合成

窒素雰囲気下、4-クロロベンジルトリフェニルホスホニウムクロリド(12.70 g, 30.0 mmol)をTHF(80 ml)に懸濁し、氷浴で冷却した。1.58M n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液(20.9 ml, 33.0 mmol)を滴下後、化合物6(5.98 g, 30.0 mmol)の20mlTHF溶液を加え、室温で16時間攪拌した。水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した後、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、化合物7(7.56 g, 収率82%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS) δ ppm: 1.48 (s, 9H), 2.32 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 2.42 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 3.40 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 3.50 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 6.30 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 7.28 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H).

b) 化合物8の合成

化合物7(7.56 g, 24.6 mmol)をトルエン(100 ml)に溶解し、クロロ(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)(0.52 g, 0.56 mmol)を加え、水素ガス4気圧下、70~80°Cで48時間攪拌した。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(ヘキサン-酢酸エチル)により精製し、化合物8(7.02 g, 収率92%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS) δ ppm: 1.05-1.17 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.55-1.65 (m, 3H), 2.50 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 2.55-2.70 (m, 2H), 4.02-4.15 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 7.24 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H).

c) 化合物9の合成

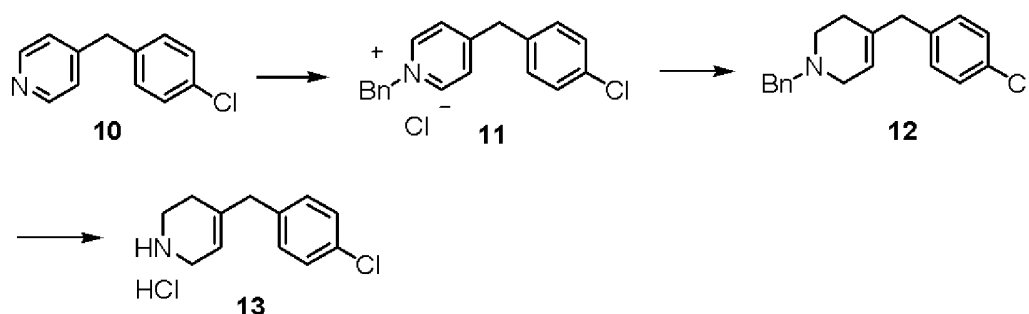
化合物8(7.02 g, 22.7 mmol)に10%塩酸-メタノール(30 ml)を加え室温で1時間、50°Cで0.5時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をエタノール-ジエチルエーテル

より再結晶して、化合物 9 (5.34 g, 収率96%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 / TMS) δ ppm: 1.30–1.50 (m, 2H), 1.66–1.86 (m, 3H), 2.52 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 2.76 (dd, $J = 10.2, 2.3\text{Hz}$, 2H), 3.19 (d, $J = 10.2\text{Hz}$, 2H), 7.21 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 7.35 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 8.96 (brs, 2H).

[0078] 参考例3 化合物13の合成

[化28]



a) 化合物11の合成

化合物 10 (4.07 g, 20.0 mmol)をアセトン (50 ml)に溶解し、塩化ベンジル (2.53 g, 20.0 mmol)を加え室温で18時間攪拌した後、48時間還流した。室温まで放冷した後、ジエチルエーテルを加え析出した固体を濾取した。乾燥後、化合物 11 (4.73 g, 収率 72%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 / TMS) δ ppm: 4.28 (s, 2H), 5.79 (s, 2H), 7.35–7.55 (m, 9H), 8.02 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H), 9.10 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H).

b) 化合物12の合成

化合物 11 (4.73 g, 14.3 mmol)をエタノール (50 ml)に溶解し、氷浴で冷却した。水素化ホウ素ナトリウム (2.17 g, 57.4 mmol)を少量ずつ加え、室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に2 mol/L塩酸を加え酸性とした後、重曹でアルカリ性に戻し酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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、化合物 12 (3.40 g, 収率80%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS) δ ppm: 1.98–2.08 (m, 2H), 2.52 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 2.94–3.03 (m, 2H), 3.20–3.29 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 5.32–5.38 (m, 1H), 7.09 (d, $J = 8.6\text{Hz}$,

2H), 7.20–7.38 (m, 7H).

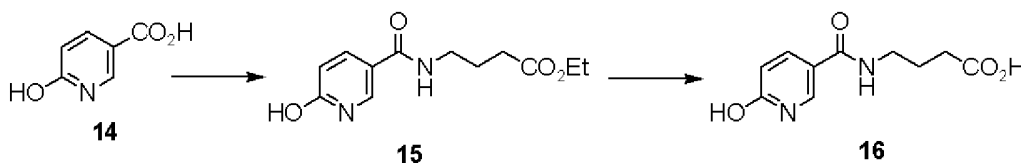
c) 化合物13の合成

化合物 12 (3.40 g, 11.4 mmol) を 1,2-ジクロロエタン (50 ml) に溶解し、氷浴で冷却した。クロロ炭酸 (1-クロロエチル) (1.96 g, 13.7 mmol) を加え 2 時間還流した。溶媒を減圧留去し、残渣をメタノール (50 ml) に溶解して 16 時間還流した。溶媒を減圧留去し、残渣をメタノール–ジエチルエーテルより再結晶して、化合物 13 (2.33 g, 収率 84%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 / TMS) δ ppm: 2.08–2.18 (m, 2H), 3.09 (t, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H), 3.33–3.36 (m, 2H), 3.49–3.53 (m, 2H), 5.45–5.49 (m, 1H), 7.23 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 7.37 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 9.20 (brs, 2H).

[0079] 参考例4 化合物16の合成

[化29]



a) 化合物15の合成

カルボン酸 14 (2.48 g, 17.8 mmol) に DMF (100 ml)、4-アミノ酪酸エチル (3.29 g, 19.6 mmol)、HOBt 一水和物 (3.00 g, 19.6 mmol)、トリエチルアミン (4.33 g, 19.6 mmol)、DMAP (0.22 g, 1.8 mmol)、EDC (3.76 g, 19.6 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。DMF 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 (塩化メチレン–メタノール) により精製し、酢酸エチル–ヘキサンより再結晶を行ない、化合物 16 (3.41 g, 収率 76%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS) δ ppm: 1.26 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 1.95 (q, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H), 2.46 (t, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H), 3.47 (dt, $J = 5.3, 6.6\text{Hz}$, 2H), 4.15 (q, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 6.58 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 6.89 (t, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H), 7.84 (dd, $J = 9.6, 2.6\text{Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J = 2.6\text{Hz}$, 1H), 12.56 (brs, 1H).

b) 化合物16の合成

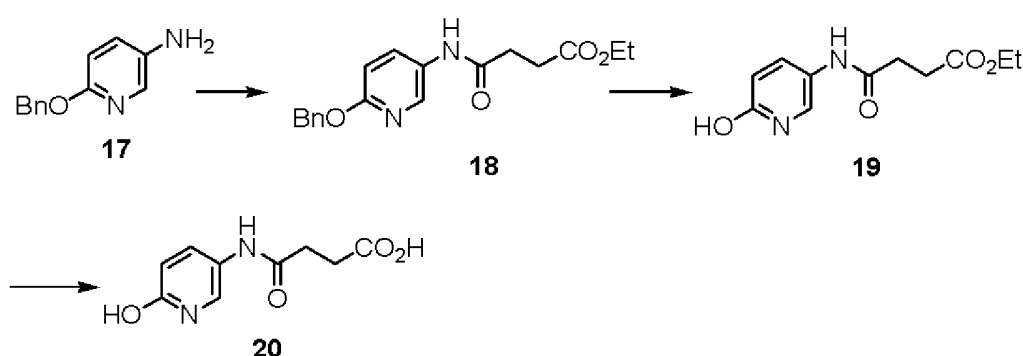
化合物 15 (3.41 g, 13.5 mmol) にエタノール (50 ml)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶

液(30 ml, 30.0 mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。1 mol/L塩酸(32 ml, 32.0 mmol)を加えた後、溶媒を減圧濃縮し、氷浴で冷却して析出した固体を濾取した。水、酢酸エチルで洗浄後、乾燥し、化合物 16(2.71 g, 収率89%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 / TMS) δ ppm: 1.70 (quint, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 2.25 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 3.21 (dt, $J = 5.3, 7.3\text{Hz}$, 2H), 6.33 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.85 (dd, $J = 9.6, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J = 2.6\text{Hz}$, 1H), 8.22 (t, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H), 12.00 (brs, 2H).

[0080] 参考例5 化合物20の合成

[化30]



a) 化合物18の合成

化合物 17(0.81 g, 4.05 mmol)を塩化メチレン(10 ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.61 g, 0.60 mmol)を加えた。氷浴で冷却し、こはく酸モノエチルクロライド(0.73 g, 4.44 mmol)の塩化メチレン(5 ml)溶液を滴下し、0°Cで1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液、水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、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、化合物 18(1.19 g, 収率90%)を橙色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS) δ ppm: 1.27 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 2.62-2.79 (m, 4H), 4.17 (q, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.78 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.46 (m, 5H), 7.61 (br s, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.9, 2.6\text{Hz}$, 1H), 8.16 (d, $J = 2.6\text{Hz}$, 1H).

b) 化合物19の合成

化合物 18(0.45 g, 1.37 mmol)をエタノール(50 ml)に溶解し、10%パラジウム-炭素(80 mg)を加えた。系内を水素ガスで置換し、室温で18時間攪拌した。セライトを用

いて反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン-メタノール)により精製し、化合物 19(0.33 g, 収率100%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS) δ ppm: 1.27 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 2.63–2.77 (m, 4H), 4.16 (q, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 6.51 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.40 (dd, $J = 9.6, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 12.32 (br, 1H).

c) 化合物20の合成

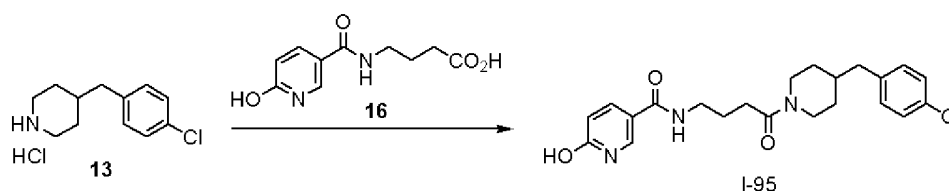
化合物 19(0.33 g, 1.39 mmol)にメタノール(15 ml)、1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(4.2 ml, 4.2 mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。1 mol/L塩酸(4.3 ml, 4.3 mmol)を加えた後、溶媒を減圧濃縮し、氷浴で冷却して析出した固体を濾取した。水、酢酸エチルで洗浄後、乾燥し、化合物 16(0.24 g, 収率89%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 / TMS) δ ppm: 2.45–2.55 (m, 4H), 6.34 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.41 (dd, $J = 9.6, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J = 2.6\text{Hz}$, 1H), 9.71 (s, 1H), 11.71 (brs, 1H).

実施例 1

[0081] 化合物(I-95)の合成

[化31]



参考例3で得られたアミン13(100 mg, 0.41 mmol)にDMF(10 ml)、参考例4で得られたカルボン酸 16(100 mg, 0.45 mmol)、HOBt一水和物(68 mg, 0.45 mmol)、トリエチルアミン(99 mg, 0.98 mmol)、DMAP(5 mg, 0.04 mmol)、EDC(86 mg, 0.45 mmol)を加え、室温で6時間攪拌した。DMFを減圧留去し、残渣に飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、10%クエン酸水溶液、水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、化合物(I-95)(117 mg, 収率69%)を白色固体として得た。

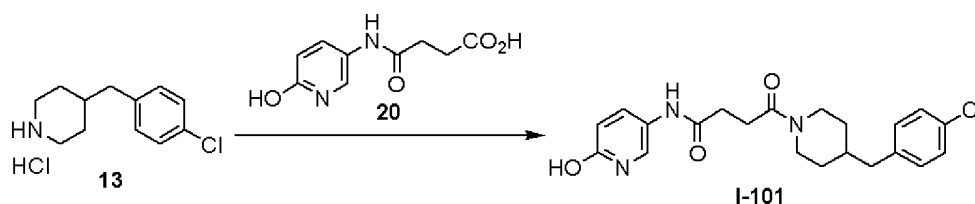
mp 200 201°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 / TMS) δ ppm: 0.84–1.15 (m, 2H), 1.48–1.58 (m, 2H), 1.62–1.80 (m, 3H), 2.31 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 2.37–2.47 (m, 1H), 2.82–2.93 (m, 1H), 3.20 (q, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H), 3.74–3.84 (m, 1H), 4.28–4.38 (m, 1H), 6.33 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.19 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H), 7.33 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H), 7.84 (dd, $J = 9.6, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J = 2.6\text{Hz}$, 1H), 8.19 (t, $J = 6.6\text{Hz}$, 1H), 11.92 (brs, 1H).

実施例 2

[0082] 化合物 (I-101) の合成

[化32]



参考例3で得られたアミン13 (110 mg, 0.45 mmol) に DMF (10 ml)、参考例5で得られたカルボン酸 20 (103 mg, 0.49 mmol)、HOBT 一水和物 (75 mg, 0.49 mmol)、トリエチルアミン (109 mg, 1.08 mmol)、DMAP (5 mg, 0.04 mmol)、EDC (94 mg, 0.49 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。DMFを減圧留去し、残渣に飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、10%クエン酸水溶液、水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をメタノール-水より再結晶し、化合物 (I-101) (82 mg, 収率46%) を白色固体として得た。

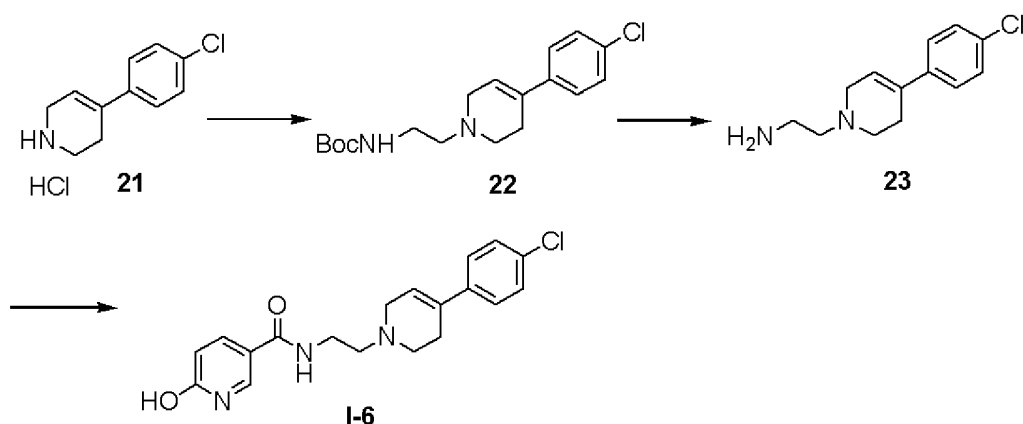
mp 221 222°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 / TMS) δ ppm: 0.85–1.18 (m, 2H), 1.49–1.62 (m, 2H), 1.65–1.80 (m, 1H), 2.38–2.60 (m, 7H), 2.91 (t, $J = 12.2\text{Hz}$, 1H), 3.80–3.90 (m, 1H), 4.27–4.37 (m, 1H), 6.34 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H), 7.33 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H), 7.41 (dd, $J = 9.6, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J = 2.6\text{Hz}$, 1H), 9.68 (s, 1H), 11.27 (br, 1H).

実施例 3

[0083] 化合物(I-6)の合成

[化33]



a) 化合物22の合成

化合物21 (3.14 g, 13.6 mmol)をアセトニトリル(100 ml)に溶解し、N-Boc-2-クロロエチルアミン(2.70 g, 15.0 mmol)、炭酸カリウム(5.66 g, 41.0 mmol)、ヨウ化カリウム(0.23 g, 1.4 mmol)を加え3日間還流した。溶媒を減圧留去し、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、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、さらに酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して、化合物22(1.79 g, 収率39%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.45 (s, 9H), 2.48–2.60 (m, 4H), 2.71 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 3.13–3.18 (m, 2H), 3.26–3.36 (m, 2H), 5.03 (br, 1H), 6.06 (brs, 1H), 7.29 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H), 7.31 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H).

b) 化合物23の合成

化合物22(2.50 g, 7.42 mmol)をメタノール(10 ml)に溶解し、10%塩酸-メタノール(20 ml)を加え、50°Cで20時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、酢酸エチルを加えて結晶化し結晶を濾取して、化合物23(2.29 g, 収率100%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 / TMS) δ ppm: 2.78–2.89 (m, 2H), 3.38–3.47 (m, 6H), 3.72–4.04 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 7.53 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 8.51 (br, 3H), 11.37 (br, 1H).

c) 化合物(I-6)の合成

化合物23 (150 mg, 0.45 mmol)にDMF (10 ml)、6-ヒドロキシニコチン酸 (74 mg, 0.53 mmol)、HOBt一水和物 (89 mg, 0.58 mmol)、トリエチルアミン (175 mg, 1.73 mmol)、DMAP (6 mg, 0.05 mmol)、EDC (111 mg, 0.58 mmol)を加え、室温で22時間攪拌した。DMFを減圧留去し、残渣に飽和重曹水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、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 (塩化メチレン-メタノール)により精製し、ヘキサンを加えて結晶化して結晶を濾取し、化合物 (I-6) (121 mg, 収率70%)をベージュ色固体として得た。

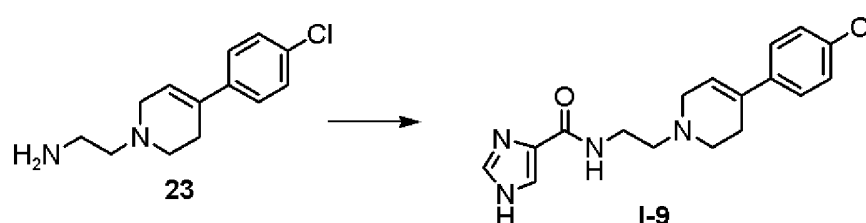
mp 221 224°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 / TMS) δ ppm: 2.43-2.46 (m, 2H), 2.58 (t, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H), 2.69 (t, $J = 4.9\text{Hz}$, 2H), 3.14-3.18 (m, 2H), 3.39 (q, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H), 6.18-6.22 (m, 1H), 6.34 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H), 7.45 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H), 7.85 (dd, $J = 9.6, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.96-7.98 (m, 1H), 8.24 (brt, $J = 6.6\text{Hz}$, 1H), 11.93 (br, 1H).

実施例 4

[0084] 化合物 (I-9) の合成

[化34]



実施例3で得られた化合物23 (150 mg, 0.45 mmol)にDMF (20 ml)、4-イミダゾールカルボン酸 (54 mg, 0.48 mmol)、HOBt一水和物 (89 mg, 0.58 mmol)、トリエチルアミン (175 mg, 1.73 mmol)、DMAP (6 mg, 0.05 mmol)、EDC (111 mg, 0.58 mmol)を加え、室温で22時間攪拌した。DMFを減圧留去し、残渣に飽和重曹水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、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 (塩化メチレン-メタノール)により精製し、ヘキサンを加えて結晶化して結晶を濾取し、化合物 (I-9) (56 mg, 収率35%)をベージュ色固体として得た。

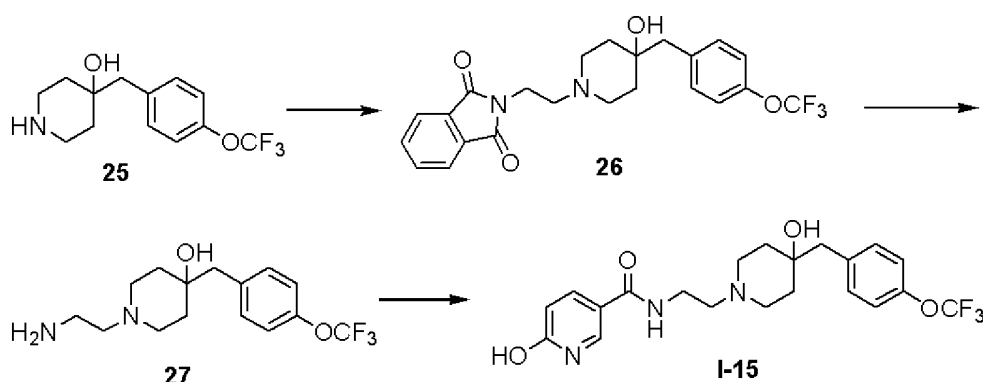
mp 172 175°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 / TMS) δ ppm: 2.43–2.46 (m, 2H), 2.62 (t, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H), 2.72 (t, $J = 5.3\text{Hz}$, 2H), 3.16–3.21 (m, 2H), 3.43 (q, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H), 6.13–6.18 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H), 7.43 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.58–7.65 (m, 2H), 12.49 (br, 1H).

実施例 5

[0085] 化合物(I-15)の合成

[化35]



a) 化合物26の合成

化合物25 (2.28 g, 8.28 mmol)をアセトニトリル(41 ml)に溶解し、N-(2-ブロモエチル)フタルイミド(3.16 g, 12.4 mmol)、炭酸カリウム(3.43 g, 24.8 mmol)、ヨウ化カリウム(0.69 g, 4.14 mmol)を加え22時間還流した。溶媒を減圧留去し、残渣に水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、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、ヘキサンを加えて結晶化して結晶を濾取し、化合物26(3.25 g, 収率88%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.13 (s, 1H), 1.43–1.53 (m, 2H), 1.58–1.70 (m, 2H), 2.35 (dt, $J = 2.6, 11.5\text{Hz}$, 2H), 2.64 (t, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H), 2.70–2.80 (m, 2H), 2.72 (s, 2H), 3.82 (t, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H), 7.14 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 7.21 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 7.71 (dd, $J = 5.6, 3.0\text{Hz}$, 2H), 7.84 (dd, $J = 5.6, 3.0\text{Hz}$, 2H).

b) 化合物27の合成

化合物26 (3.25 g, 7.25 mmol)をエタノール(35 ml)に溶解し、ヒドラジーン一水和物(0.73 g, 14.5 mmol)を加え24時間還流した。冷後、析出した結晶を濾去し、濾液を減圧濃縮して粗製の化合物27 (2.35 g, 粗収率100%)を黄色油状物として得た。化合物30は粗製物のまま次工程の反応に用いた。

c) 化合物(I-15)の合成

アミン27 (150 mg, 0.47 mmol)にDMF (10 ml)、6-ヒドロキシニコチン酸(72 mg, 0.52 mmol)、HOBt一水和物(86 mg, 0.56 mmol)、トリエチルアミン(57 mg, 0.56 mmol)、DMAP(6 mg, 0.05 mmol)、EDC(107 mg, 0.56 mmol)を加え、室温で24時間攪拌した。DMFを減圧留去し、残渣に飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル-メタノールから塩化メチレン-メタノール)により精製した。ヘキサンを加えて結晶化して結晶を濾取し、化合物(I-15) (103 mg, 収率50%)を淡黄色固体として得た。

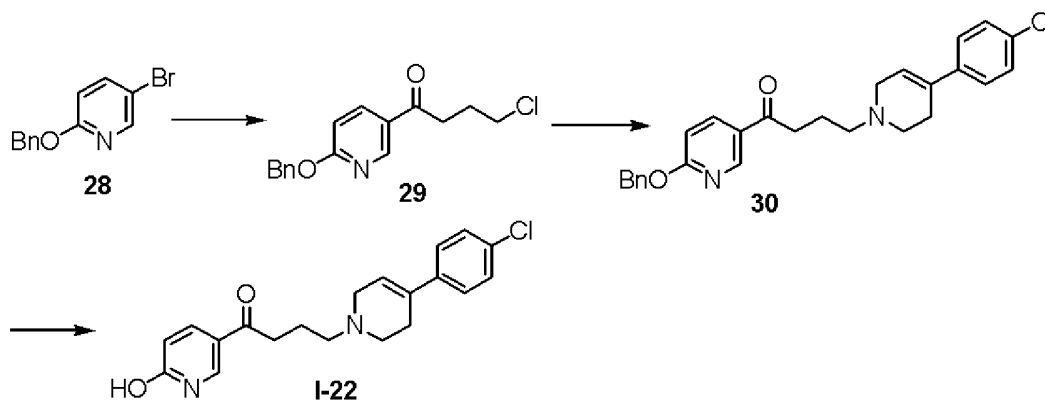
mp 98-101°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 / TMS) δ ppm: 1.31-1.36 (m, 2H), 1.44-1.52 (m, 2H), 2.24-2.32 (m, 2H), 2.39-2.50 (m, 2H), 2.51-2.53 (m, 2H), 2.68 (s, 2H), 3.23-3.31 (m, 2H), 4.19 (s, 1H), 6.33 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H), 7.31 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H), 7.83 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.14 (brt, $J = 5.9\text{Hz}$, 1H), 11.95 (br, 1H).

実施例 6

[0086] 化合物(I-22)の合成

[化36]



a) 化合物29の合成

窒素雰囲気下、化合物28 (7.92 g, 30.0 mmol)をTHF (100 ml)に溶解し、ドライアイス-アセトン浴で -78°C に冷却した。1.58M n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (20.3 ml, 32.0 mmol)を滴下後、 -78°C で2時間攪拌した。4-クロロ-N-メキシ-N-メチル酪酸アミド (3.31 g, 20.0 mmol)の50mlTHF溶液を加え、 -78°C で1時間攪拌した。水を加え室温に昇温し、溶媒を減圧濃縮した。残渣に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、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、化合物29 (4.88 g, 4-クロロ-N-メキシ-N-メチル酪酸アミドからの収率84%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.23 (m, 2H), 3.13 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 3.68 (t, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H), 5.48 (s, 2H), 6.85 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.48 (m, 5H), 8.16 (dd, $J = 8.9, 2.4\text{Hz}$, 1H), 8.83 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H).

b) 化合物30の合成

4-(4-フルオロベンジル)ピペリジン (0.39 g, 2.0 mmol)、化合物29 (0.70 g, 2.4 mmol)をアセトニトリル (10 ml)に溶解し、炭酸カリウム (0.41 g, 3.0 mmol)、ヨウ化カリウム (33 mg, 0.2 mmol)を加え 60°C で4時間、室温で60時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に水を加え塩化メチレンで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン)により精製し、化合物30 (0.42 g, 4-(4-フルオロベンジル)ピペリジンからの収率47%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS) δ ppm: 1.18 (m, 2H), 1.36-1.58 (m, 3H), 1.80-2.01 (m, 4H), 2.35 (t, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 2.46 (d, $J = 5.7\text{Hz}$, 2H), 2.83-2.94 (m, 4H), 5.46 (s, 2H), 6.83 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 6.93 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 7.29-7.48 (m, 5H), 8.15 (dd, $J = 8.9, 2.4\text{Hz}$, 1H), 8.80 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H).

c) 化合物(I-22)の合成

化合物30 (0.42 g, 0.94 mmol)をアニソール (10 ml)に溶解し、氷浴で冷却した。塩化アルミニウム (0.63 g, 4.7 mmol)を加え、室温で16時間攪拌、さらに 60°C で0.5時間

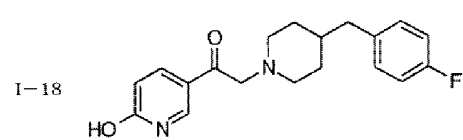
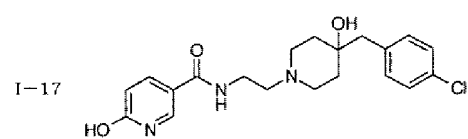
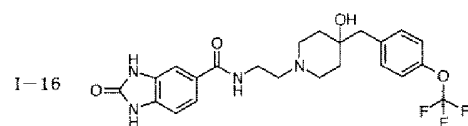
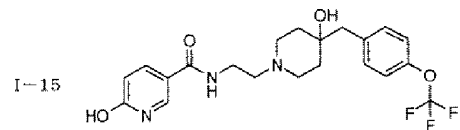
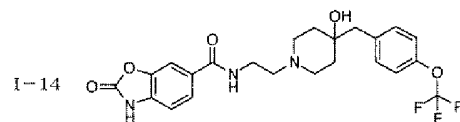
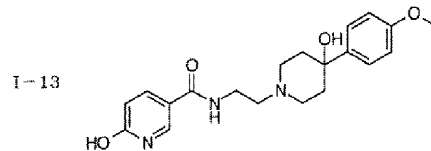
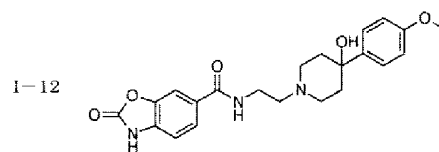
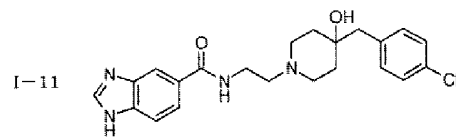
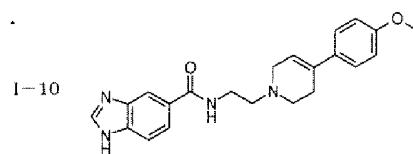
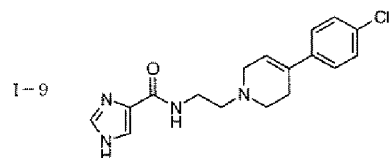
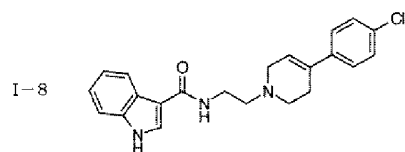
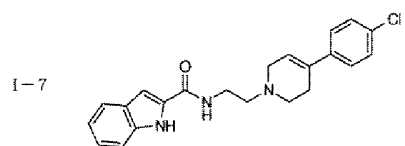
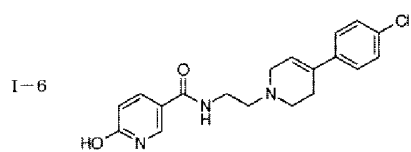
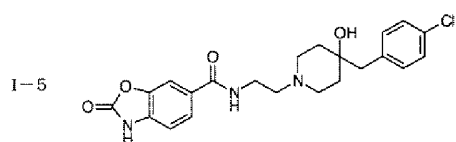
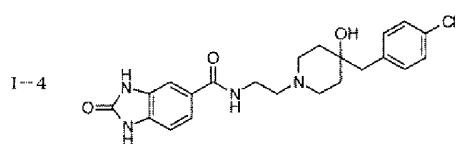
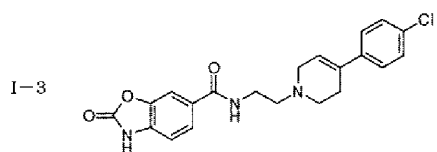
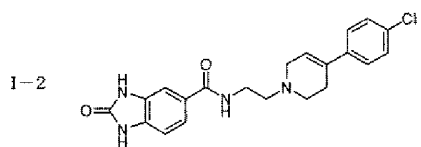
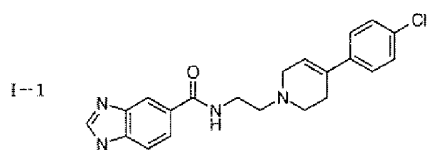
攪拌した。飽和重曹水を加え塩化メチレンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン-メタノール)により精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、化合物(I-22)(52 mg, 収率6%)を白色結晶として得た。

mp 123-126°C

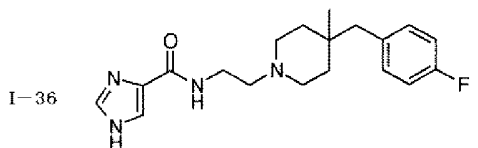
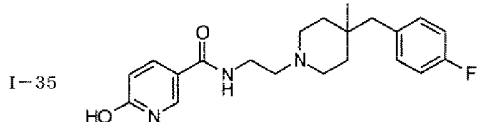
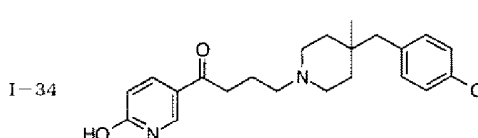
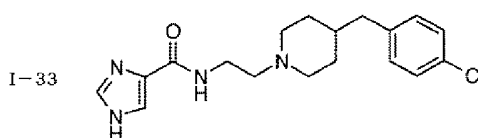
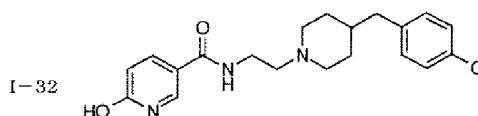
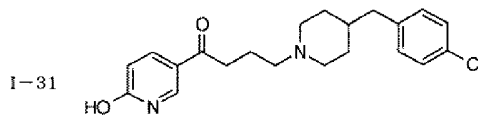
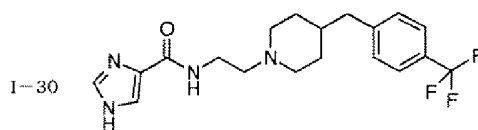
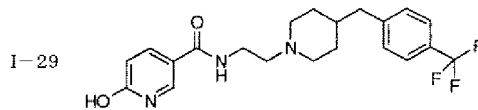
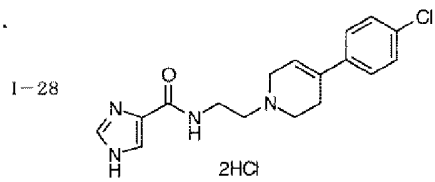
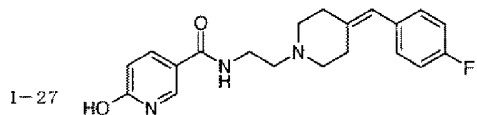
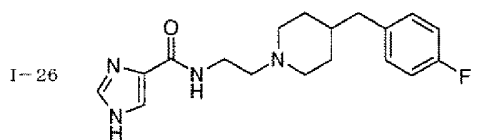
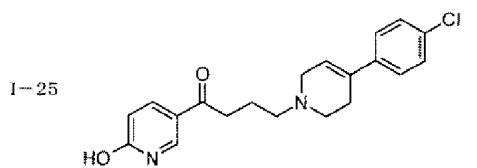
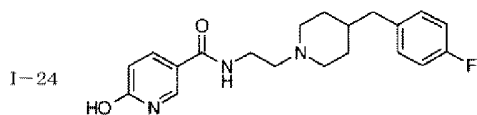
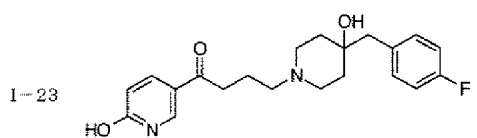
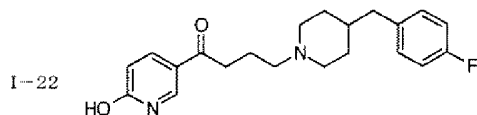
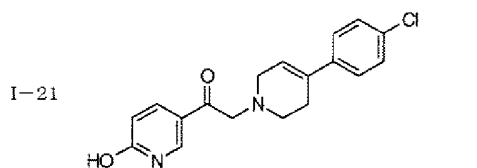
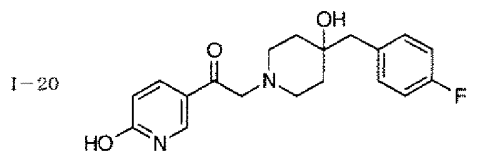
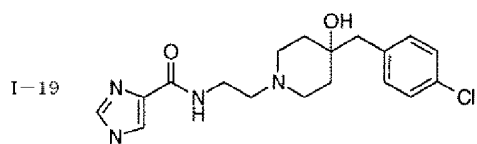
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS) δ ppm: 1.21 (m, 2H), 1.40-1.60 (m, 3H), 1.85 (m, 4H), 2.33 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 2.48 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 2.79 (m, 4H), 6.59 (d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 6.92 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 8.06 (dd, $J = 9.9, 2.3\text{Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H).

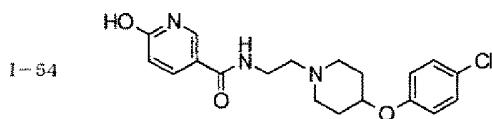
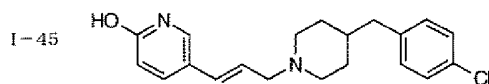
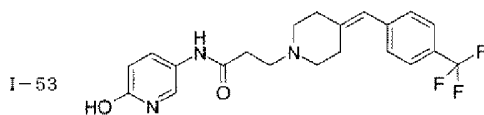
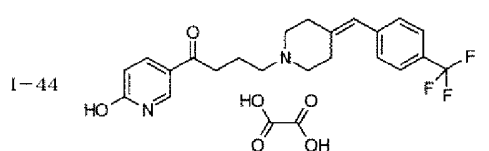
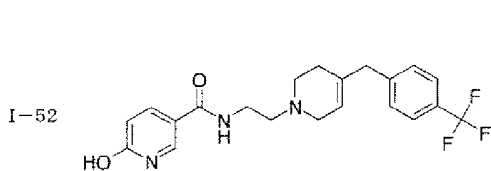
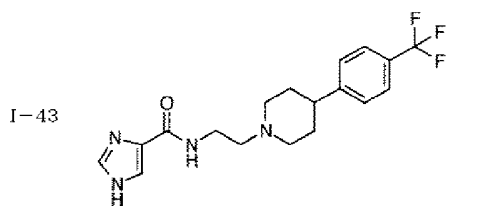
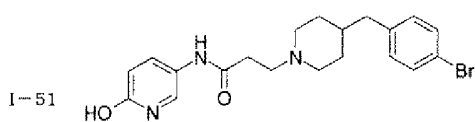
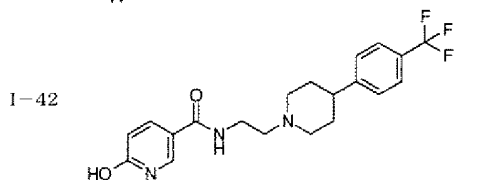
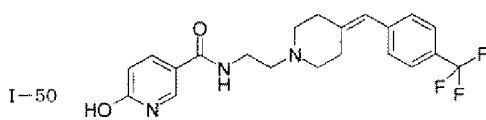
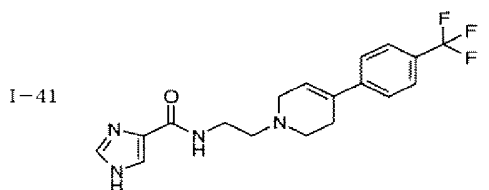
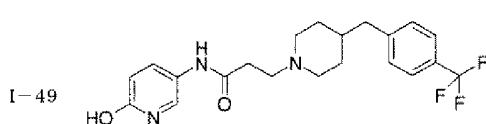
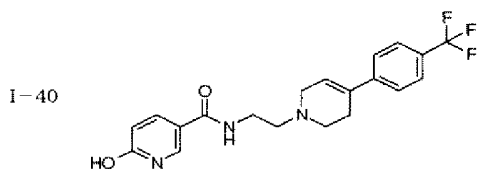
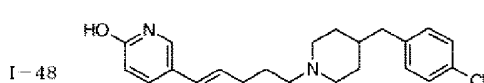
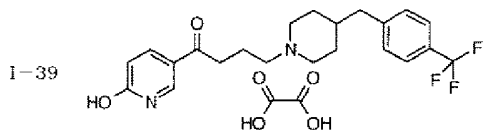
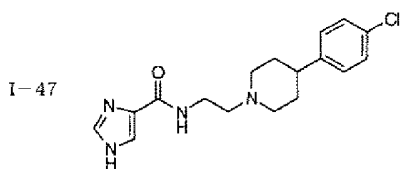
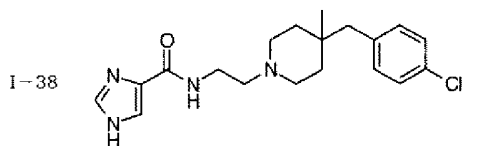
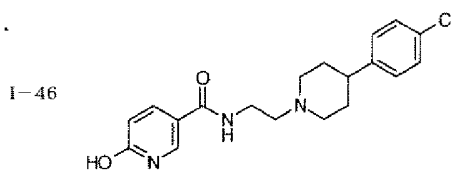
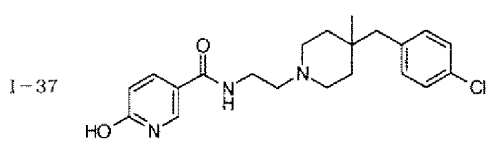
[0087] 以下、同様にしてその他の化合物(I)を合成する。以下に構造式および物理恒数を示す。

[0088] [化37]

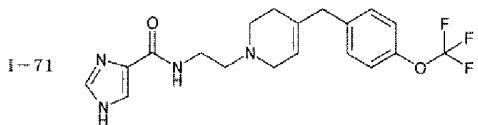
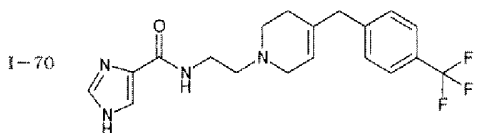
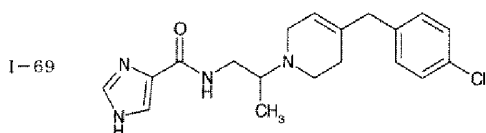
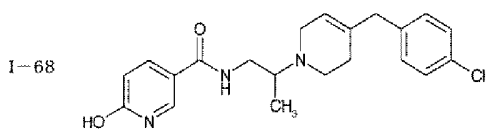
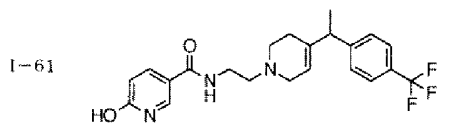
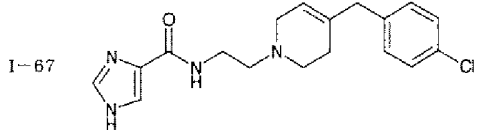
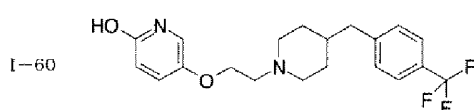
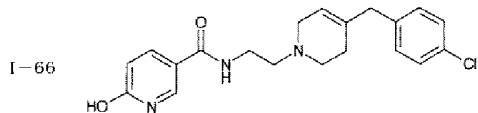
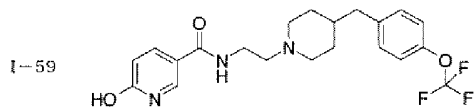
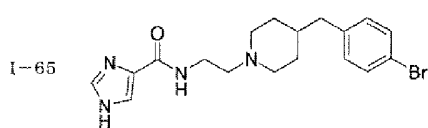
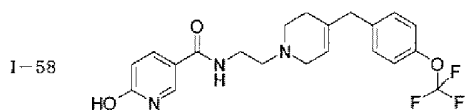
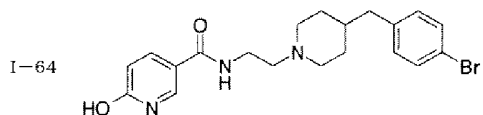
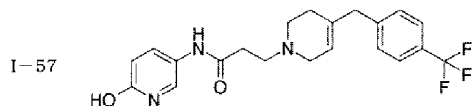
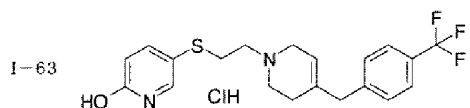
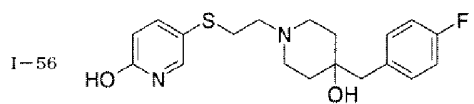
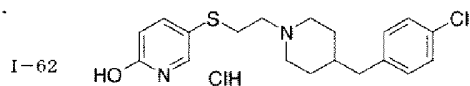
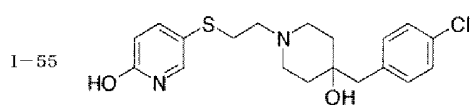


[0089] [化38]

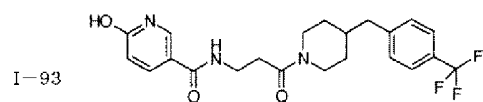
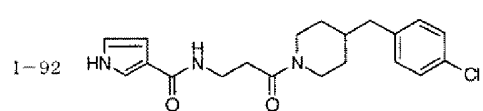
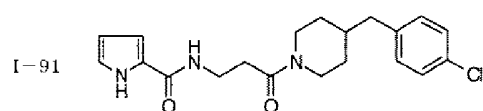
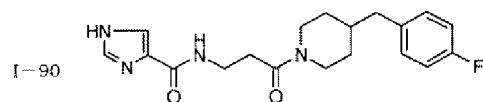
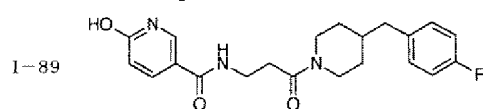
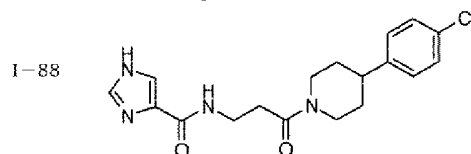
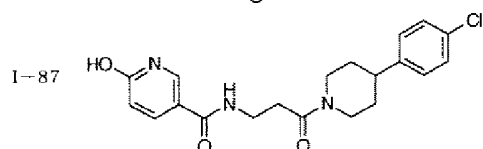
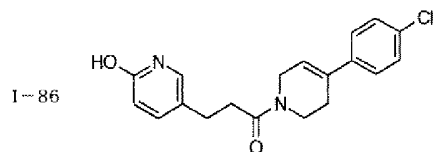
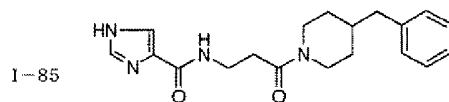
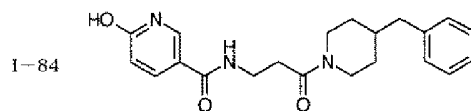
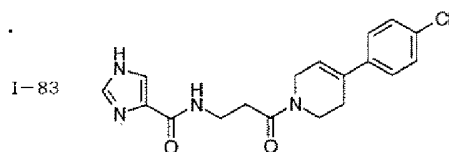
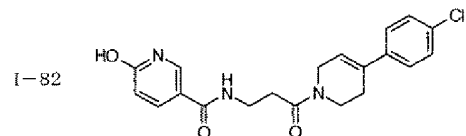
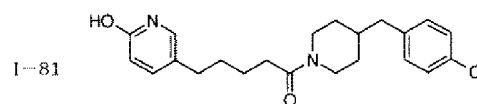
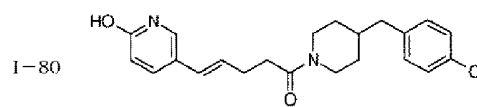
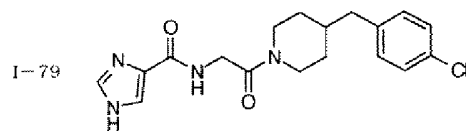
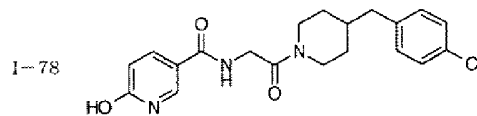
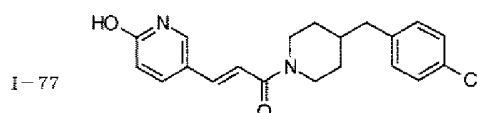
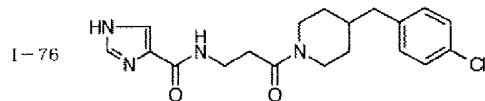
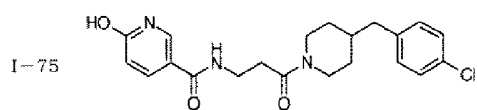
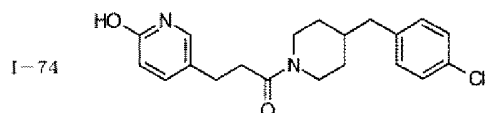
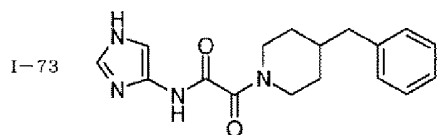
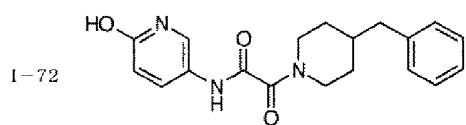


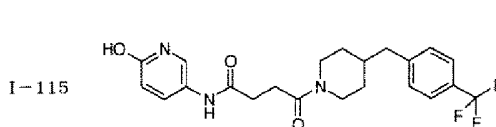
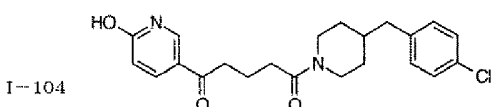
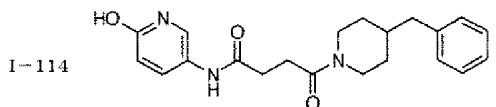
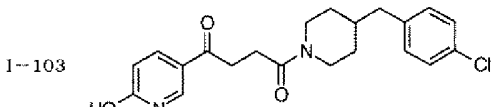
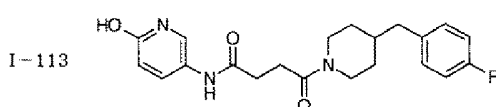
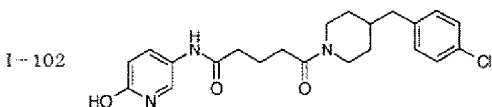
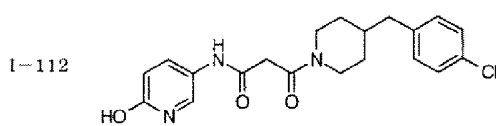
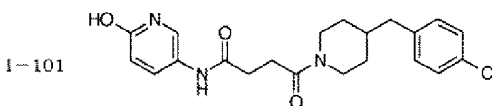
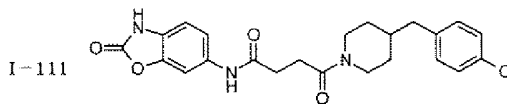
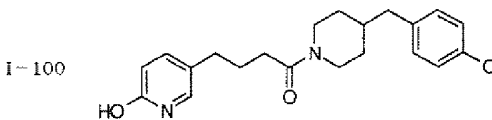
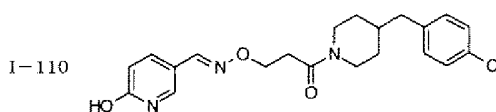
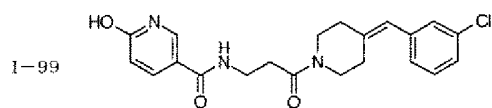
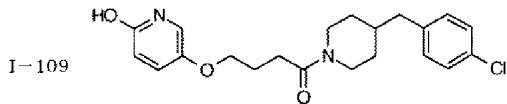
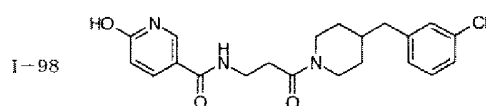
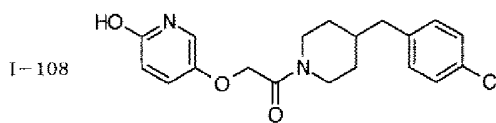
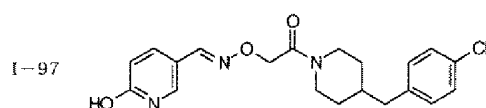
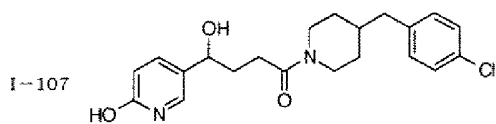
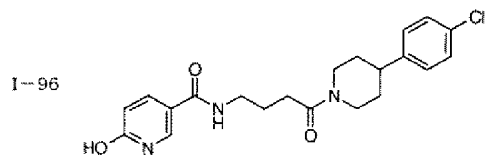
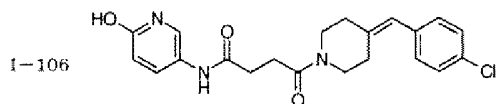
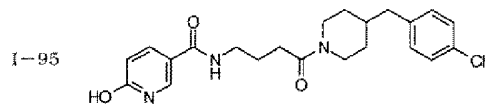
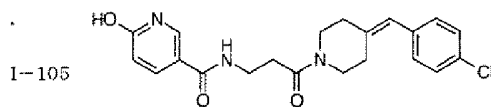
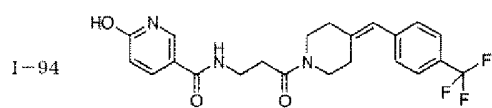


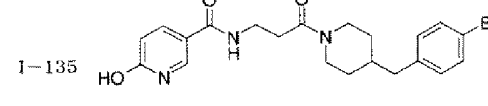
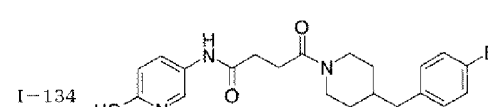
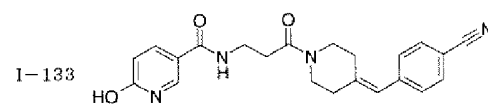
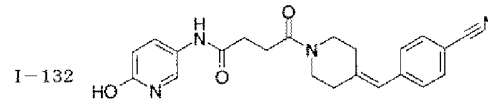
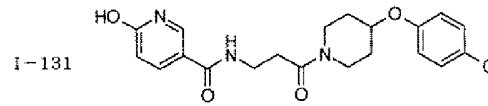
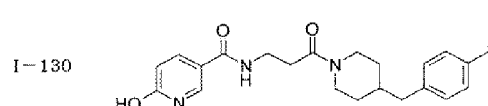
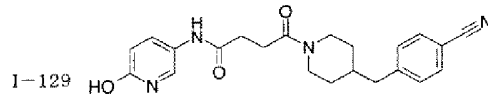
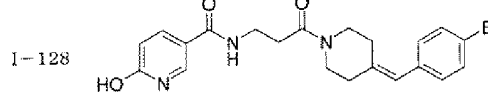
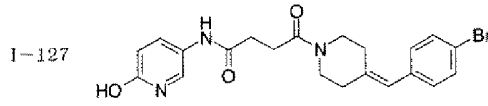
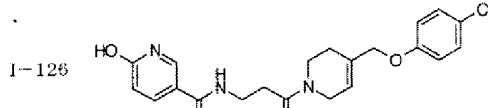
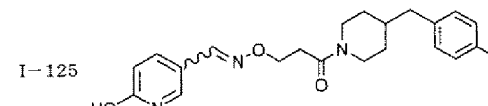
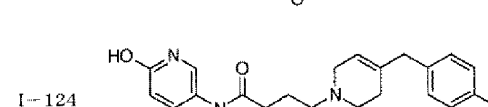
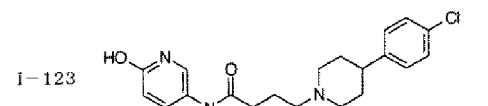
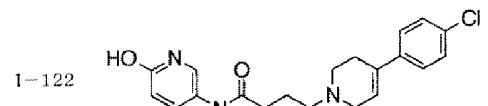
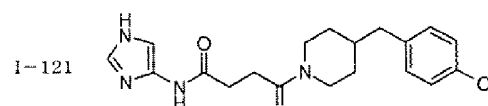
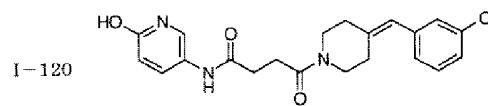
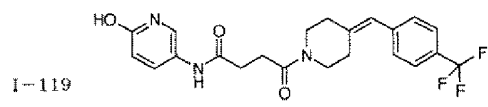
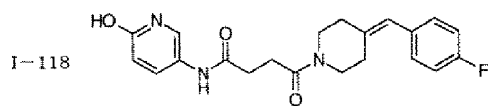
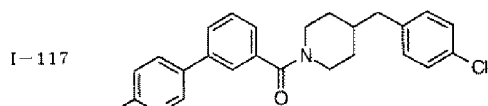
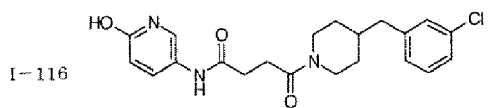
[0091] [化40]



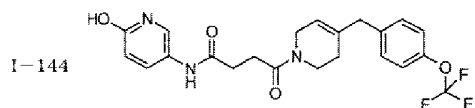
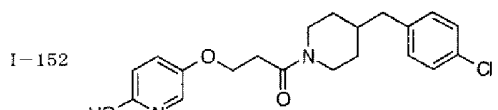
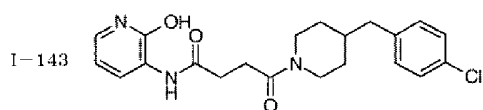
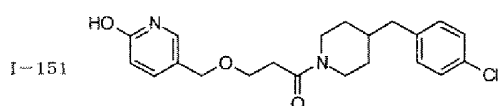
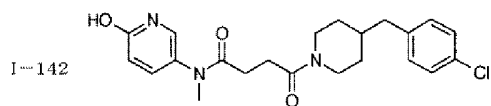
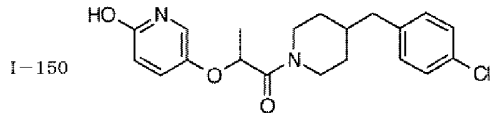
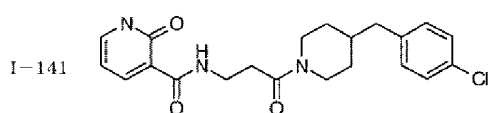
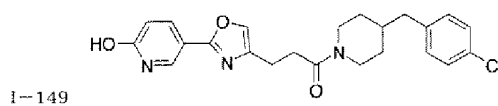
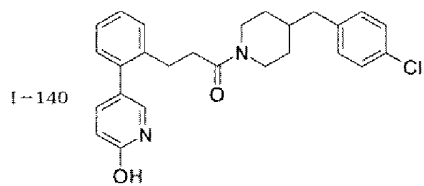
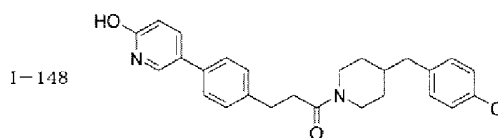
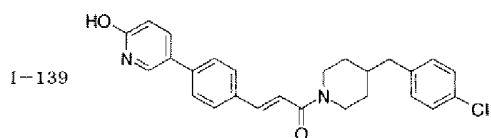
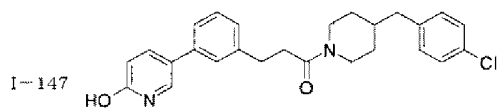
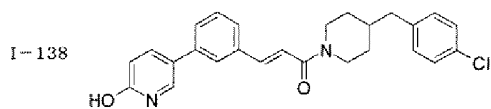
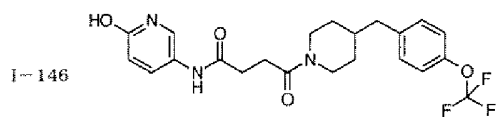
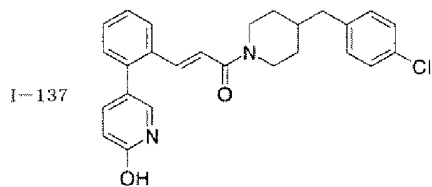
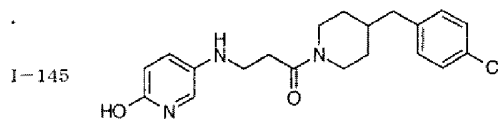
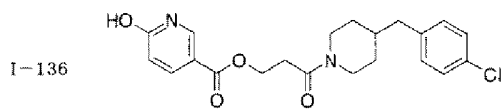
[0092] [化41]



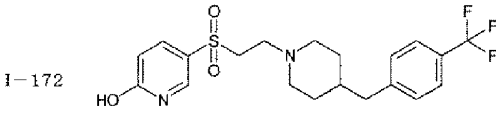
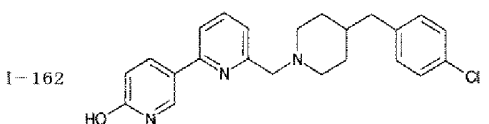
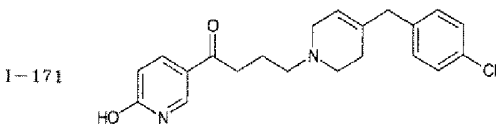
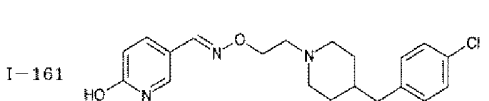
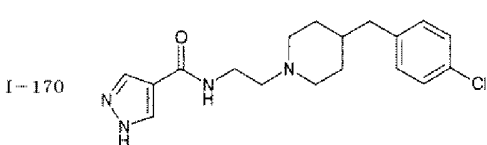
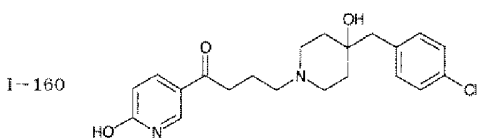
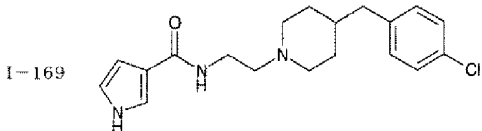
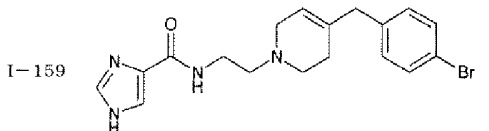
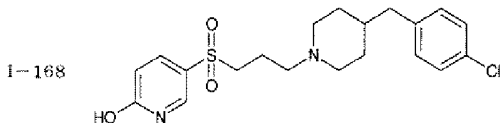
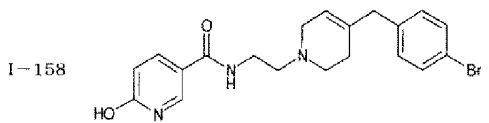
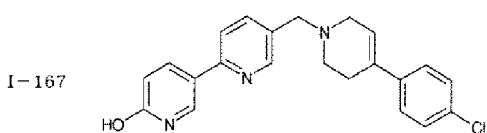
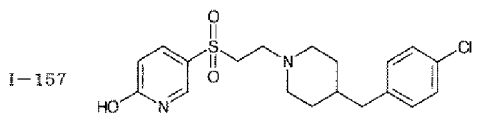
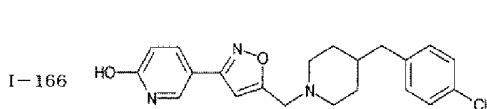
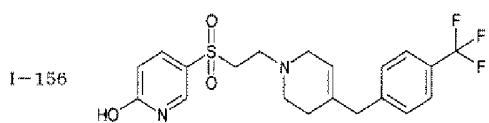
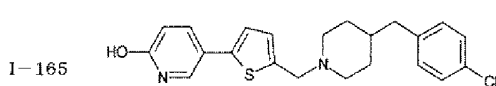
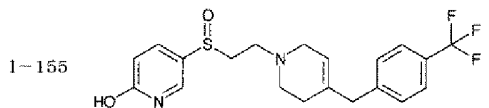
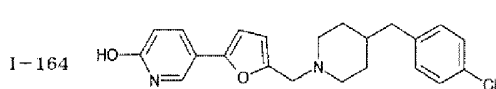
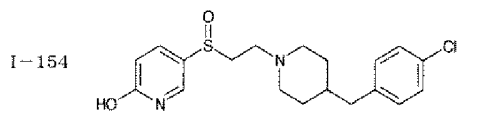
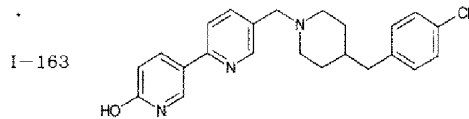
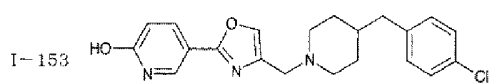


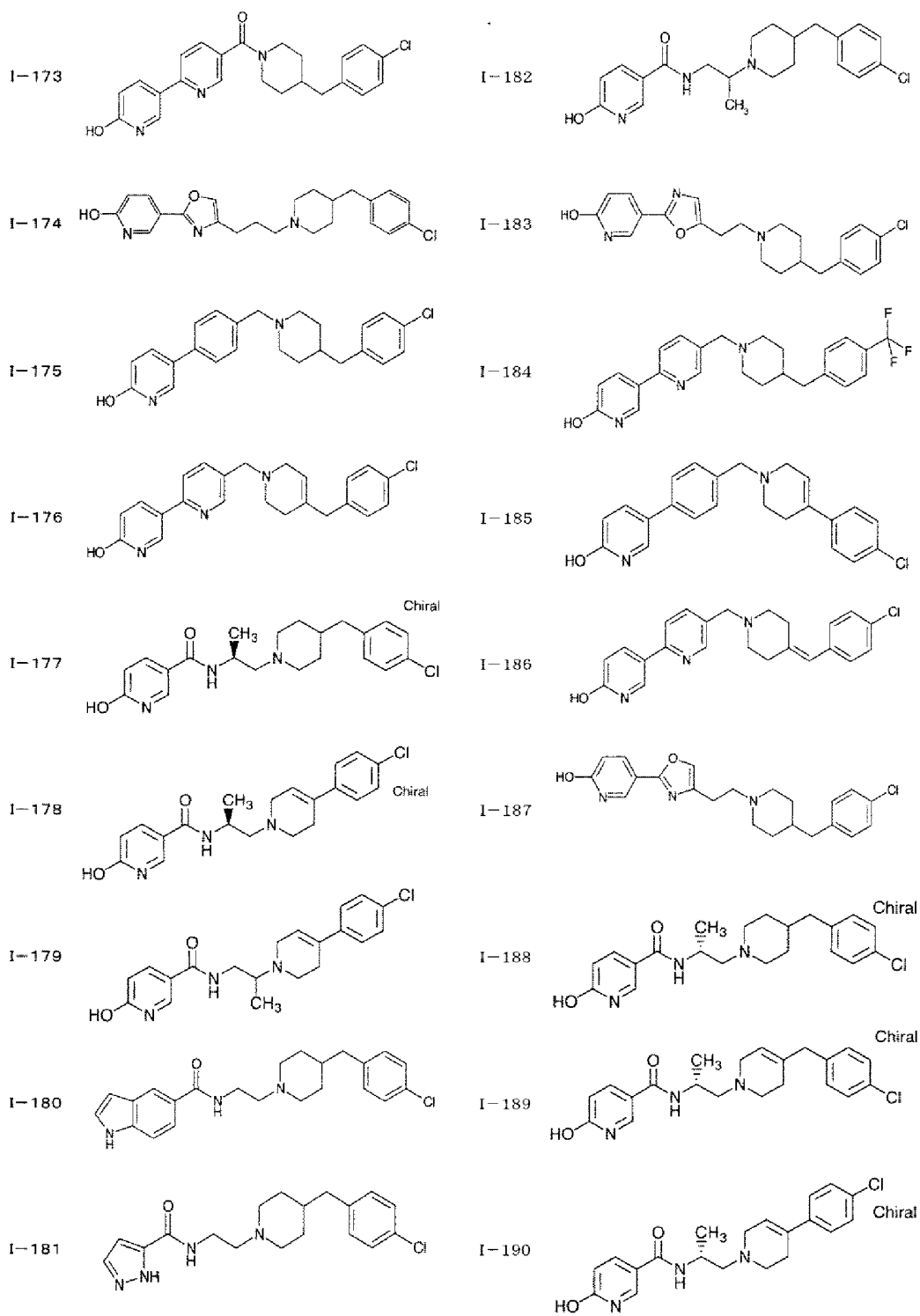


[0095] [化44]

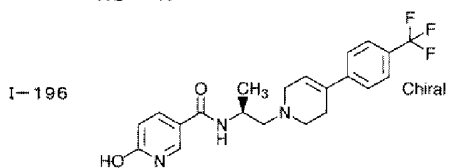
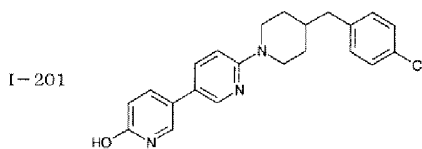
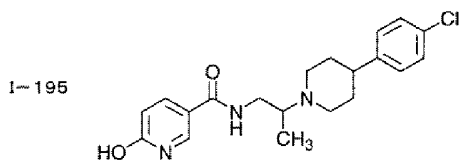
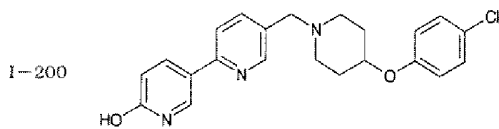
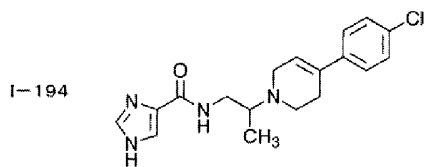
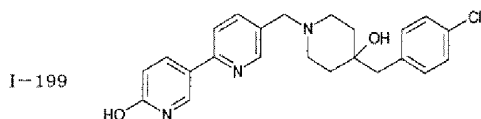
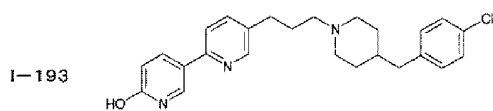
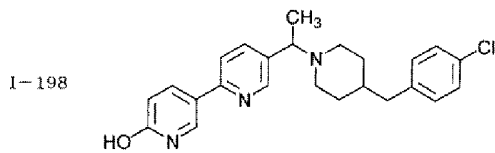
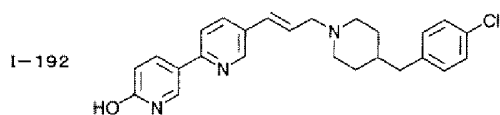
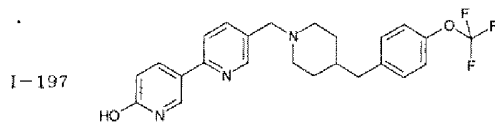
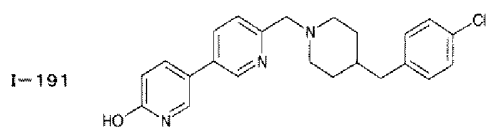


[0096] [化45]

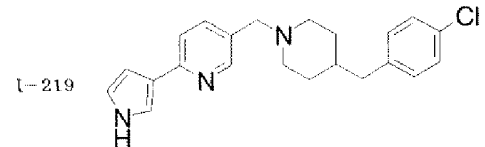
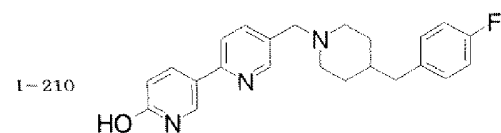
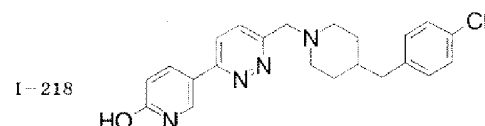
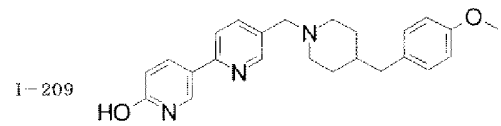
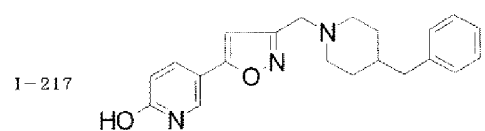
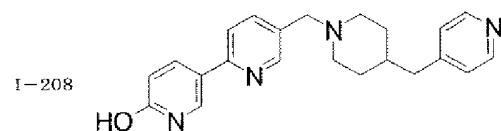
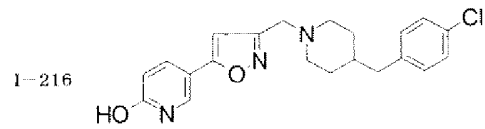
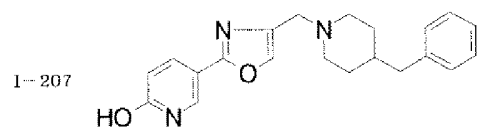
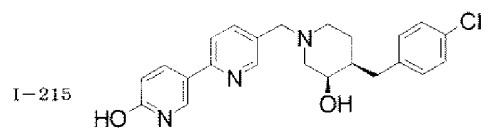
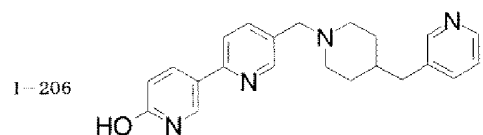
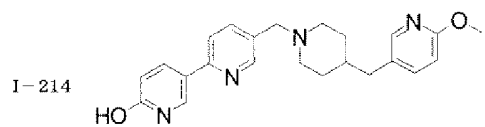
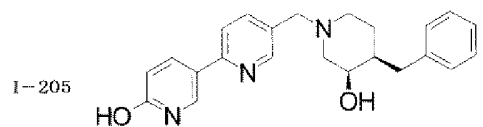
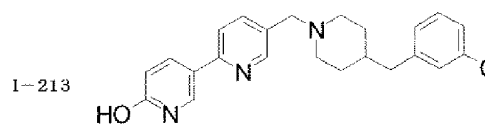
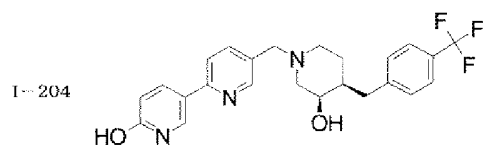
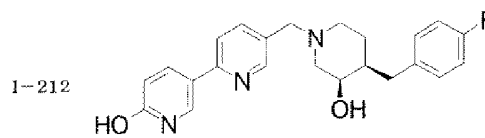
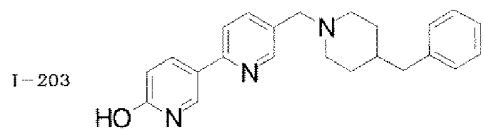
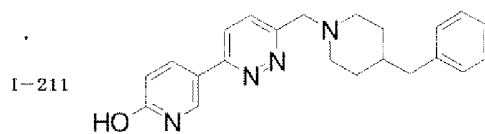
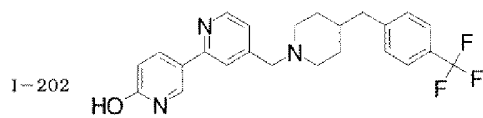




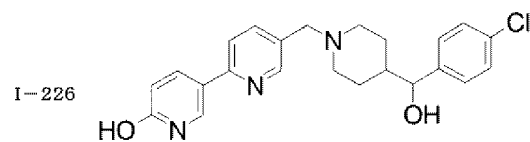
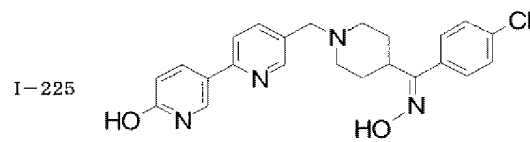
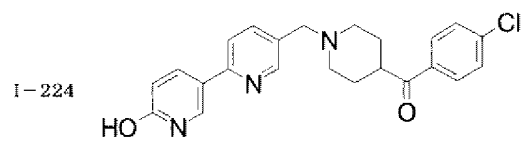
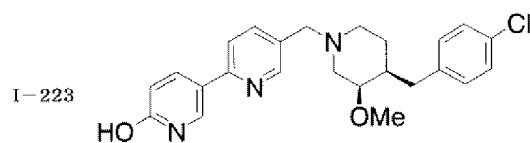
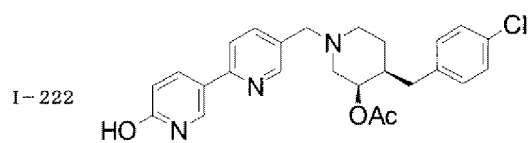
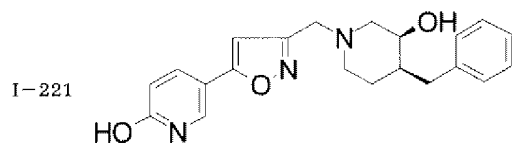
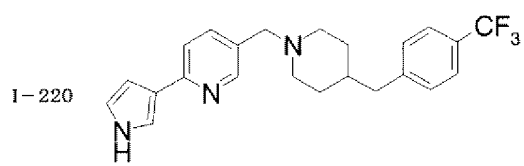
[0098] [化47]



[0099] [化48]



[0100] [化49]



[0101] [表5]

化合物	融点またはNMR
I-1	203-206
I-2	248-251
I-3	235-238
I-4	218-220
I-5	237-239
I-6	221-224
I-7	228-231
I-8	205-208
I-9	172-175
I-10	198-201
I-11	99-103
I-12	117-120
I-13	198-201
I-14	146-149
I-15	98-101
I-16	164-167
I-17	165-170
I-18	155-158
I-19	66-70
I-20	84-86
I-21	157-160
I-22	123-126
I-23	69-70
I-24	212-214
I-25	141-144
I-26	79-81
I-27	217-220
I-28	247-250
I-29	177-180
I-30	91-94
I-31	(CDCl ₃ /TMS) 1.22 (m, 2H), 1.44-1.61 (m, 3H), 1.89 (m, 4H), 2.33 (t, J = 7.0Hz, 2H), 2.48 (d, J = 6.8Hz, 2H), 2.80 (m, 4H), 6.60 (d, J = 9.7Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.8Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.8Hz, 2H), 8.07 (dd, J = 9.7, 1.6Hz, 1H), 8.19 (d, J = 1.6Hz, 1H).
I-32	199-201
I-33	87-90
I-34	(DMSO-d ₆ /TMS) 0.74 (s, 3H), 1.11-1.22 (m, 2H), 1.29-1.36 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 2H), 2.13 (t, J = 9.2Hz, 2H), 2.26 (t, J = 6.9Hz, 2H), 2.45-2.50 (m, 4H), 2.74 (t, J = 6.9Hz, 2H), 6.35 (d, J = 9.6Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.85 (dd, J = 9.6, 2.0Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.0Hz, 1H), 12.10 (brs,
I-35	198-200
I-36	(CDCl ₃ /TMS) 0.85 (s, 3H), 1.32-1.45 (m, 2H), 1.53-1.65 (m, 2H), 2.28-2.42 (m, 2H), 2.53 (s, 2H), 2.55-2.70 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 2H), 6.94 (t, J = 6.9Hz, 2H), 7.07 (t, J = 6.9Hz, 2H), 7.44 (br, 1H), 7.60 (s, 2H), 10.38 (br, 1H).
I-37	182-183
I-38	80-83
I-39	156-158
I-40	164-167
I-41	160-183
I-42	240-243
I-43	174-176

[0102] [表6]

化合物	融点またはNMR
I-44	156-158
I-45	194-196
I-46	246-248
I-47	189-192
I-48	(CDCl ₃ /TMS) 1.15-1.36 (m, 2H), 1.36-1.69 (m, 5H), 1.72-1.90 (m, 2H), 2.11-2.34 (m, 4H), 2.49 (d, J = 6.9Hz, 2H), 2.73-2.92 (m, 2H), 5.57 (dt, J = 4.3, 11.5Hz, 1H), 6.06 (d, J = 11.5Hz, 1H), 6.56 (d, J = 9.6Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.34 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 9.6, 2.3Hz, 1H), 13.53 (brs, 1H).
I-49	(DMSO-d ₆ /TMS) 1.17 (q, J = 11.4Hz, 2H), 1.47-1.54 (m, 3H), 1.86 (t, J = 11.4Hz, 2H), 2.36 (t, J = 6.9Hz, 2H), 2.53-2.60 (m, 2H), 2.82 (d, J = 11.4Hz, 2H), 2.96-3.00 (m, 2H), 6.33 (d, J = 9.8Hz, 1H), 7.35-7.41 (m, 3H), 7.63 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.83 (d, J = 2.4Hz, 1H), 9.79 (s, 1H), 11.20-11.40 (m, 1H).
I-50	(DMSO-d ₆ /TMS) 2.35 (t, J = 5.1Hz, 2H), 2.43-2.49 (m, 8H), 2.97 (q, J = 6.0Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.67 (d, J = 7.8Hz, 2H), 7.80 (dd, J = 2.7, 9.6Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.1Hz, 1H), 8.19 (t, J = 5.4Hz, 1H), 11.80-11.90 (m, 1H).
I-51	186-188
I-52	178-180(decompose)
I-53	(DMSO-d ₆ /TMS) 2.31-2.40 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.50 (s, 6H), 2.63 (t, J = 7.8Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.35 (d, J = 3.0Hz, 1H), 7.38-7.43 (m, 3H), 7.67 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.85 (d, J = 2.4Hz, 1H), 9.78 (s, 1H), 11.20-11.30 (m, 1H).
I-54	179
I-55	144-145
I-56	122-128
I-57	154-155
I-58	136-137
I-59	194-195
I-60	94-95
I-61	152
I-62	167-169
I-63	183-185
I-64	187-188
I-65	160-162
I-66	(CDCl ₃ /TMS) 1.99-2.07 (m, 2H), 2.65 (t, J = 5.6Hz, 2H), 2.70 (t, J = 5.6Hz, 2H), 3.07 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.58 (q, J = 5.6Hz, 2H), 5.42 (s, 1H), 6.41 (d, J = 9.8Hz, 1H), 7.01 (brt, J = 5.6Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.3Hz, 2H), 7.20 (d, J = 7.3Hz, 2H), 7.27 (brs, 1H), 7.68 (d, J = 9.8Hz, 1H), 7.81 (s, 1H).
I-67	164-167
I-68	(CDCl ₃ /TMS) 1.05 (d, J = 6.3Hz, 3H), 2.06 (brs, 2H), 2.46-2.54 (m, 1H), 2.73-2.79 (m, 1H), 2.94-3.08 (m, 2H), 3.19-3.30 (m, 4H), 3.51-3.59 (m, 1H), 5.43 (brs, 1H), 6.50 (dd, J = 9.6, 2.4Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.12 (brs, 1H), 7.23 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.74 (dd, J = 9.6, 2.4Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.4Hz, 1H).
I-69	(CDCl ₃ /TMS) 1.06 (d, J = 6.6Hz, 3H), 2.03 (brs, 2H), 2.51-2.58 (m, 1H), 2.68-2.76 (m, 1H), 2.89-3.00 (m, 1H), 3.11-3.24 (m, 4H), 3.29-3.38 (m, 1H), 3.52-3.61 (m, 1H), 5.39 (brs, 1H), 7.09 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.62 (brs, 1H).
I-70	116-118

[0103] [表7]

化合物	融点またはNMR
I-71	120-121
I-72	213-216
I-73	204-207
I-74	163-165
I-75	243-245
I-76	(CDCl ₃ /TMS) 1.07 (m, 2H), 1.72 (m, 3H), 2.50 (m, 5H), 2.75 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 6.54 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 13.20 (brs, 1H).
I-77	284-288
I-78	224-226
I-79	193-195
I-80	(CDCl ₃ /TMS) 1.00-1.45 (m, 2H), 1.65-1.80 (m, 3H), 2.45-2.58 (m, 7H), 2.90-3.00 (m, 1H), 3.77-3.84 (m, 1H), 4.55-4.62 (m, 1H), 5.73 (dt, J = 7.0, 11.9Hz, 1H), 6.18 (d, J = 11.9Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.57 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.9, 2.3Hz, 1H), 11.25 (brs, 1H).
I-81	(CDCl ₃ /TMS) 1.02-1.21 (m, 2H), 1.62-1.81 (m, 7H), 2.32-2.59 (m, 7H), 2.90-2.99 (m, 1H), 3.76-3.84 (m, 1H), 4.55-4.63 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.47 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.9, 2.3Hz, 1H), 14.60 (brs, 1H).
I-82	145-148
I-83	173-176
I-84	204-207
I-85	(CDCl ₃ /TMS) 1.01-1.24 (m, 2H), 1.57-1.82 (m, 3H), 2.41-2.82 (m, 3H), 2.41-2.66 (m, 5H), 2.80-3.00 (m, 1H), 3.62-3.88 (m, 3H), 4.55-4.70 (m, 1H), 7.08-7.35 (m, 5H), 7.52-7.65 (m, 2H), 7.76-7.79 (m, 1H), 10.66 (brs, 1H).
I-86	(CDCl ₃ /TMS) 2.06-2.69 (m, 4H), 2.77-2.82 (m, 2H), 3.63 (t, J = 5.8Hz, 1H), 3.82 (t, J = 5.8Hz, 1H), 4.07 (d, J = 3.0Hz, 1H), 4.23 (d, J = 3.0Hz, 1H), 5.95-6.07 (m, 1H), 6.53 (dd, J = 12.4, 3.2Hz, 1H), 7.23-7.55 (m, 6H), 13.25 (brs, 1H).
I-87	251-253
I-88	221-223
I-89	235-240
I-90	(CDCl ₃ /TMS) 1.05-1.14 (m, 2H), 1.18-1.74 (m, 3H), 2.45-2.53 (m, 3H), 2.59-2.64 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 3.69-3.82 (m, 3H), 4.61 (m, 1H), 6.92-7.09 (m, 4H), 7.59 (s, 2H), 7.76 (m, 1H), 10.52 (brs, 1H).
I-91	190-195
I-92	(CDCl ₃ /TMS) 1.04-1.17 (m, 2H), 1.63-1.76 (m, 3H), 2.44-2.60 (m, 5H), 2.85-2.94 (m, 1H), 3.65-3.81 (m, 3H), 4.55-4.60 (m, 1H), 6.44 (m, 1H), 6.72 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.30 (m, 1H), 9.15 (brs, 1H).
I-93	198-201
I-94	244-247
I-95	200-201
I-96	127-129
I-97	163-165
I-98	204-207
I-99	194-197

[0104] [表8]

化合物	融点またはNMR
I-100	(CDCl ₃ /TMS) 1.08-1.13 (m, 2H), 1.62-1.75 (m, 3H), 1.86 (quint, J = 7.3Hz, 2H), 2.29 (t, J = 7.3Hz, 2H), 2.42-2.53 (m, 5H), 2.87-2.96 (m, 1H), 3.68-3.79 (m, 1H), 4.57-4.63 (m, 1H), 6.50 (d, J = 9.6Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.15 (d, J = 2.6Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 9.6, 2.6Hz, 1H), 12.79 (brs, 1H).
I-101	221-222
I-102	216-218
I-103	(CDCl ₃ /TMS) 1.02-1.31 (m, 2H), 1.57-1.82 (m, 3H), 2.44-2.60 (m, 3H), 2.77 (t, J = 6.3Hz, 2H), 2.91-3.05 (m, 1H), 3.10 (t, J = 6.3Hz, 2H), 3.87-4.02 (m, 1H), 6.58 (d, J = 9.6Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.6Hz, 2H), 8.06 (dd, J = 9.6, 2.3Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.3Hz, 1H), 12.32 (brs, 1H).
I-104	168-171
I-105	240-245
I-106	(CDCl ₃ /TMS) 2.27-2.45 (m, 2H), 2.47-2.56 (m, 1H), 2.59-2.81 (m, 5H), 3.44-3.60 (m, 4H), 6.31 (d, J = 9.6Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 9.6, 2.6Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.6Hz, 1H), 9.43 (brs, 1H).
I-107	146-148
I-108	184-187
I-109	178-180
I-110	188-190
I-111	182-184
I-112	117-120
I-113	200-203
I-114	192-195
I-115	187-190
I-116	198-202
I-117	152-156
I-118	214-217
I-119	201-205
I-120	173-177
I-121	209-211
I-122	226-229
I-123	220-222
I-124	189-191
I-125	154-174
I-126	203
I-127	228-229
I-128	242-243
I-129	239-241
I-130	235-237
I-131	202
I-132	222-224
I-133	234-237
I-134	215-216
I-135	237-238
I-136	(CDCl ₃ /TMS) 0.98-1.35 (m, 2H), 1.56-1.92 (m, 3H), 2.42-2.79 (m, 5H), 2.89-3.07 (m, 1H), 3.76-3.90 (m, 1H), 4.38-4.82 (m, 3H), 6.55 (d, J = 9.6Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.97 (dd, J = 9.6, 2.6Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.3Hz, 1H), 13.10 (brs, 1H).

[0105] [表9]

化合物	融点またはNMR
I-137	(DMSO-d ₆ /TMS) 0.91-1.20 (m, 2H), 1.49-1.88 (m, 3H), 2.49-2.70 (m, 3H), 2.88-3.09 (m, 1H), 4.12-4.49 (m, 2H), 6.40 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.12-7.47 (m, 1H), 7.91 (dd, J = 9.2, 2.3Hz, 1H), 11.76 (brs, 1H).
I-138	(CDCl ₃ /TMS) 1.13-1.35 (m, 2H), 1.62-1.91 (m, 3H), 2.53-2.74 (m, 3H), 2.99-3.18 (m, 1H), 4.04-4.23 (m, 1H), 4.63-4.83 (m, 1H), 6.72 (d, J = 9.6Hz, 1H), 6.95 (d, J = 15.5Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.37-7.51 (m, 3H), 7.56 (d, J = 2.6Hz, 1H), 7.63-7.73 (m, 2H), 7.80 (dd, J = 9.6, 2.6Hz, 1H), 13.52 (brs, 1H).
I-139	241-245
I-140	(CDCl ₃ /TMS) 0.84-1.19 (m, 2H), 1.51-1.86 (m, 3H), 2.33-2.74 (m, 5H), 2.74-3.07 (m, 3H), 3.54-3.69 (m, 1H), 4.49-4.67 (m, 1H), 6.64 (d, J = 9.2Hz, 1H), 6.98-7.43 (m, 9H), 7.51 (dd, J = 9.6, 2.6Hz, 1H), 13.39 (brs, 1H).
I-141	(CDCl ₃ /TMS) 1.02-1.23 (m, 2H), 1.57-1.80 (m, 3H), 2.43-2.54 (m, 3H), 2.69 (t, J = 6.6Hz, 2H), 2.85-3.01 (m, 1H), 3.68-3.95 (m, 3H), 4.55-4.68 (m, 1H), 6.51 (dd, J = 7.3, 6.3Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 6.3, 2.3Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 7.3, 2.3Hz, 1H), 9.97-10.10 (m, 1H), 12.74 (brs, 1H).
I-142	(DMSO-d ₆ /TMS) 0.88-1.11 (m, 2H), 1.49-1.79 (m, 3H), 2.20-2.29 (m, 2H), 2.38-2.69 (m, 5H), 2.89 (t, J = 11.9Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 3.81 (d, J = 11.9Hz, 1H), 4.28 (d, J = 11.9Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.9Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.9Hz, 2H), 7.46 (dd, J = 9.6, 2.6Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.6Hz, 1H), 11.72 (brs, 1H).
I-143	(DMSO-d ₆ /TMS) 0.89-1.15 (m, 2H), 1.51-1.79 (m, 3H), 2.41-2.69 (m, 7H), 2.92 (t, J = 11.9Hz, 1H), 3.86 (d, J = 12.2Hz, 1H), 4.31 (d, J = 12.2Hz, 1H), 6.18 (t, J = 7.3Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.3Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.2Hz, 2H), 8.19 (d, J = 7.3Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 11.91 (brs, 1H).
I-144	155-156
I-145	167-168
I-146	165-166
I-147	(DMSO-d ₆ /TMS) 0.74-0.97 (m, 2H), 1.37-1.75 (m, 3H), 2.31-2.73 (m, 7H), 2.74-2.93 (m, 3H), 3.73-3.90 (m, 1H), 4.26-4.42 (m, 1H), 6.42 (d, J = 9.6Hz, 1H), 7.08-7.19 (m, 3H), 7.23-7.46 (m, 5H), 7.68 (d, J = 2.6Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 9.6, 2.6Hz, 1H), 11.82 (brs, 1H).
I-148	208-212
I-149	196-198
I-150	(DMSO-d ₆ /TMS) 0.92-1.04 (m, 2H), 1.30-1.35 (m, 3H), 1.54-1.58 (m, 2H), 1.68-1.82 (m, 1H), 2.45-2.68 (m, 3H), 2.88-3.01 (m, 1H), 3.93-3.97 (m, 1H), 4.28-4.32 (m, 1H), 4.98-5.04 (m, 1H), 6.30-6.35 (m, 1H), 6.93-7.01 (m, 1H), 7.20 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8.2Hz, 2H), 11.07 (brs, 1H).
I-151	149-150
I-152	86-88
I-153	187-189
I-154	187-189
I-155	126-128
I-156	133-136
I-157	187-188

[0106] [表10]

化合物	融点またはNMR
I-158	(DMSO-d ₆ /TMS) 1.82-1.96 (m, 2H), 2.38-2.53 (m, 4H), 2.86-2.97 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.25-3.40 (m, 2H), 5.32-5.41 (m, 1H), 6.32 (d, J = 9.6Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 2.6, 9.6Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.3Hz, 1H), 8.10-8.21 (m, 1H), 11.91(brs, 1H).
I-159	161-163
I-160	67-69
I-161	169-171
I-162	170-173
I-163	209-212
I-164	167-170
I-165	205-209
I-166	152-156
I-167	175-180
I-168	152-154
I-169	78-81
I-170	169-171
I-171	124-126
I-172	192-193
I-173	228-232
I-174	141-145
I-175	224-227
I-176	172-177
I-177	214-217
I-178	191-194
I-179	117-120
I-180	138-141
I-181	161-164
I-182	190-192
I-183	173-175
I-184	218-220
I-185	204-206
I-186	216-217
I-187	(CDCl ₃ /TMS) 1.17-1.71 (m, 5H), 1.89-2.04 (m, 2H), 2.51 (d, J = 6.9Hz, 2H), 2.60-2.80 (m, 4H), 2.91-3.03 (m, 2H), 6.64 (d, J = 10.2Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.6Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 2.6, 10.2Hz, 1H).
I-188	214-217
I-189	189-192
I-190	192-195
I-191	220-224
I-192	197-201
I-193	155-158
I-194	143-146
I-195	95-97
I-196	215-218
I-197	211-213
I-198	184-186
I-199	249-251
I-200	198-200
I-201	219-220

[0107] [表11]

化合物	融点またはNMR
I-202	177-179
I-203	196-198
I-204	260-261
I-205	236-238
I-206	209-210
I-207	213
I-208	205-206
I-209	232-233
I-210	211-213
I-211	235-238
I-212	241-242
I-213	170-172
I-214	214-217
I-215	257-258
I-216	191
I-217	190-191
I-218	214-216
I-221	192
I-222	210-212
I-223	178-179
I-224	223-225
I-225	253-256
I-226	212-217

[0108] 試験例1 NMDA受容体(NR1/NR2B受容体)に対する結合実験

リガンドにNR1/NR2Bサブタイプ受容体特異的な拮抗剤であるIfenprodilを用いて被検化合物との受容体競合実験を実施した。

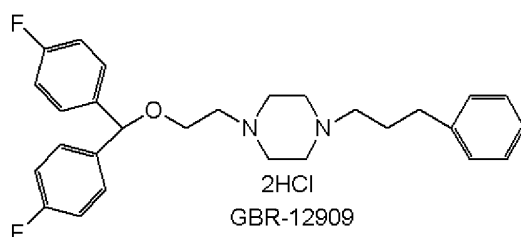
動物は雄性、Slc:Wistarラットを用い、断頭後脳を摘出し大脳皮質を分画した。大脳皮質を20倍量の氷冷50mM Tris・HCl緩衝液(pH 7.4)でホモジナイズし、4℃、27,500×gで10分間遠心分離した。得られた沈殿を同緩衝液で懸濁後、再度遠心分離した。この操作を3回繰り返す、得られた沈殿を緩衝液で懸濁後、-80℃で保存した。実験直前に、室温で融解後4℃、27,500×gで10分間遠心分離し、得られた沈殿を緩衝液で懸濁した。さらに緩衝液で10倍に希釈し、これを膜標品として実験に用いた。

結合実験は、470 μlの上記膜標品に10 μlの異なる濃度の被検化合物、10 μlの標識リガンド³H]-Ifenprodilおよび10 μlのGBR-12909を加え、氷温で120分間インキュベーションした。標識リガンドの³H]-Ifenprodilの濃度は最終5nMとし、GBR-12909の濃度は最終3 μMとした。全結合量の測定には溶媒であるDMSOを用い、非特異的

結合量の測定には100 μ MのIfenprodilを使用した。なお、GBR-12909は、 $[^3\text{H}]$ -Ifenprodilの non-polyamine-sensitive siteに対する結合をブロックする為に添加した。インキュベーション後、Whatman GF/C濾紙(Whatman社製)を用いて結合体とフリー体を分離し、2.5mlの氷冷緩衝液で濾紙を4回洗浄した。濾紙をバイアル瓶中で液体シンチレーション(クリアゾルI、ナカライテスク社製)に浸し、液体シンチレーションカウンターで放射活性(dpm)を測定した。測定値より結合阻害率(%)を下式によって求め、結合を50%抑制する用量(IC_{50})を算出した。被検物質の IC_{50} 値を表11に示す。

GBR-12909(バノキセリン)の式を以下に示す。

[化50]



$$\text{結合阻害率(\%)} = 100 - \frac{(\text{被検化合物存在下の結合量} - \text{非特異的結合量})}{(\text{全結合量} - \text{非特異的結合量})} \times 100$$

[表12]

化合物	IC50(μ M)
I-2	0.002
I-3	0.004
I-4	0.008
I-6	0.001
I-9	0.007
I-17	0.015
I-24	0.005
I-25	0.001
I-26	0.016
I-28	0.005
I-29	0.012
I-31	0.006
I-32	0.005
I-33	0.005
I-39	0.011
I-40	0.006
I-41	0.01
I-42	0.018
I-46	0.011
I-53	0.009
I-75	0.016
I-101	0.001
I-106	0.016
I-110	0.008
I-113	0.032
I-114	0.048

I-122	0.053
I-124	0.05
I-134	0.013
I-135	0.053
I-158	0.022
I-160	0.058
I-163	0.019
I-169	0.013
I-170	0.014
I-171	0.062
I-175	0.023
I-177	0.026
I-178	0.029
I-179	0.008
I-181	0.026
I-182	0.021
I-184	0.053
I-186	0.066
I-187	0.082
I-188	0.022
I-189	0.059
I-190	0.016
I-191	0.065
I-195	0.041
I-196	0.027
I-197	0.038

以上の結果から本発明化合物は、NR1/NR2Bサブタイプ受容体に強い結合性を示すことが明らかとなった。

[0109] 試験例2 NMDA受容体の発現およびCaイオン流入量測定

マウスNMDA受容体サブユニットの相補的DNA (cDNA)をHEK293細胞に一過性に導入し、導入1日後にグルタミン酸/グリシン惹起細胞内Ca量変化をCaイオン反応性蛍光色素を用いて測定した。

HEK293細胞は、変法ダルベッコ・イーグル培地(DMEM、low glucose)を用いて培養、継代した。

HEK293細胞の20,000個/穴を96穴プレートに播種し、pcDAN3.1プラスミドに組み込んだNMDA受容体のNR1サブユニット及びNR2Bサブユニットを一過性に細胞内へ導入し、サブユニットの共発現を行なった。DNAの導入量は、1穴あたりNR1サブユニ

ット0.025 μ g、NR2Bサブユニット0.075 μ gとした。導入後の細胞は、NMDA受容体拮抗薬MK-801の50 μ Mを用いて細胞死を抑制した。

被検化合物の調整、細胞の洗浄にはクレブス・リンガー・ヘペス緩衝液(KRH、Ca: 5mM)を用いた。

導入1日後にNMDA受容体拮抗薬MK-801をKRH緩衝液を用いて洗浄除去し、Caイオン指示蛍光色素Fluo-3/AMを細胞内に取り込ませた。Caイオンの流入はグルタミン酸20 μ M/グリシン2 μ Mにより惹起した。細胞内へのCaイオン流入による蛍光量変化は蛍光イメージングシステムFDSS3000を用い、励起480nmにて測定した。

通常、被験化合物がNMDA受容体の拮抗作用を示すならば、細胞内へのCaイオンの流入が低下し、蛍光量は低下する。

被験化合物の測定値よりCaイオン流入阻害率(%)を下式によって求め、流入を50%抑制する用量(IC₅₀)を算出した。被験物質のIC₅₀値を表12に示す。

Caイオン流入阻害率(%) = 100 - [(被検化合物存在下の蛍光量 - バックグラウンド蛍光量) / (全蛍光量 - バックグラウンド蛍光量)] × 100

[0110] [表13]

化合物	IC ₅₀ (μ M)
I-6	0.009
I-24	0.010
I-25	<0.001
I-29	0.001
I-32	0.002
I-158	0.010
I-160	0.022
I-163	0.024
I-169	0.024
I-170	0.016
I-177	0.006
I-178	0.004
I-179	0.007
I-182	0.011
I-188	0.009
I-189	0.033
I-190	0.006
I-196	0.005

以上の結果から、本発明化合物はNMDA受容体拮抗作用を示すことが明らかと

なった。

産業上の利用可能性

- [0111] 本発明は、中枢神経細胞のグルタミン酸受容体、特にNMDA受容体の1種であるNR1/NR2B受容体に対して特異的な拮抗作用を示し、運動機能(知覚異常)、精神症状(精神分裂)などに副作用の少ない鎮痛剤および/または神経保護剤として有用である。

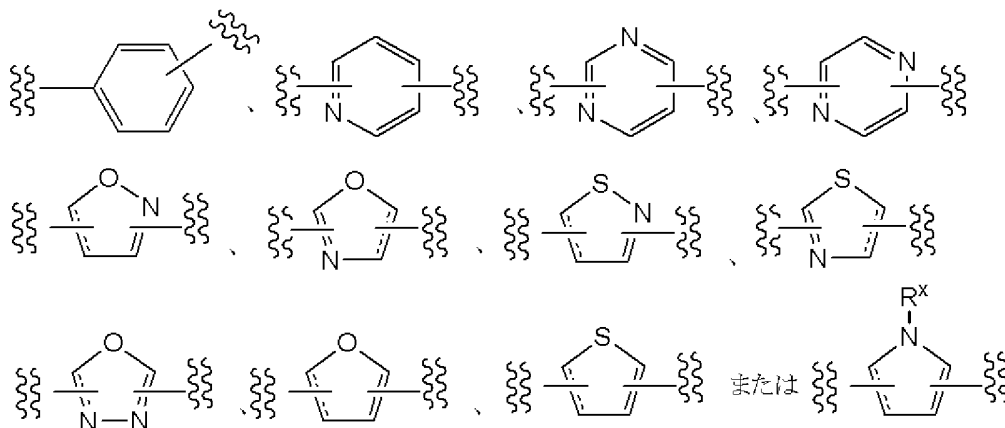
$n-1$ であり、

$m=1$ のとき、 X はヒドロキシで置換されていてもよい低級アルキレンであってもよく、 n

および r は各々独立して0~4の整数であり、 $n+r$ は4以下であり、

A^3 は

[化2]



(式中、破線は結合の存在または不存在を示し、 R^x は水素または低級アルキルである)

であり、

$-X-(CO)_m-$ が置換基を有していてもよい低級アルケニレン、置換基を有していてもよい低級アルキニレン、 $-CO(CR^3R^4)_n-$ 、 $-NR^6CO(CR^3R^4)_n-$ (ここで n' は1または2)、 $-NR^6COCO-$ 、 $-NR^6(CR^3R^4)_nCO-$ 、 $-S(CR^3R^4)_n-$ 、 $-SO(CR^3R^4)_n-$ または $-A^3-(CR^3R^4)_n-$ である場合、

A^1 は保護されていてもよいヒドロキシおよび/または保護されていてもよいアミノを少なくとも1個有し、さらに他の基で置換されていてもよい含窒素芳香族単環式基または環内に $-NH-$ を含有し、かつその他の環構成原子が、保護されていてもよいヒドロキシおよび保護されていてもよいアミノ以外の置換基で置換されていてもよい芳香族単環式基であり、

$-X-(CO)_m-$ が $-S(CR^3R^4)_n-$ である場合、 $-Y-A^2$ は無置換ベンジルではなく、

Y は

i) $m=0$ のとき、単結合、 $-CR^{12}R^{13}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=N-OR^{17})-$ 、 $-C($

=O) -、-CH(OR¹⁷) - または -NR¹⁵ - であり、R² と一緒になって =CR¹⁴ - を形成してもよく、

ii) m = 1 のとき、単結合、低級アルキレン、低級アルケニレン、低級アルキニレン、-O-、-S-、-NR¹⁵-、-CR¹²R¹³O-、-CR¹²R¹³S- または -CR¹²R¹³NR¹⁵- であり、R² と一緒になって =CR¹⁴ - (CR¹⁵R¹⁶)_p - を形成してもよく、p は 0 ~ 5 の整数であり、

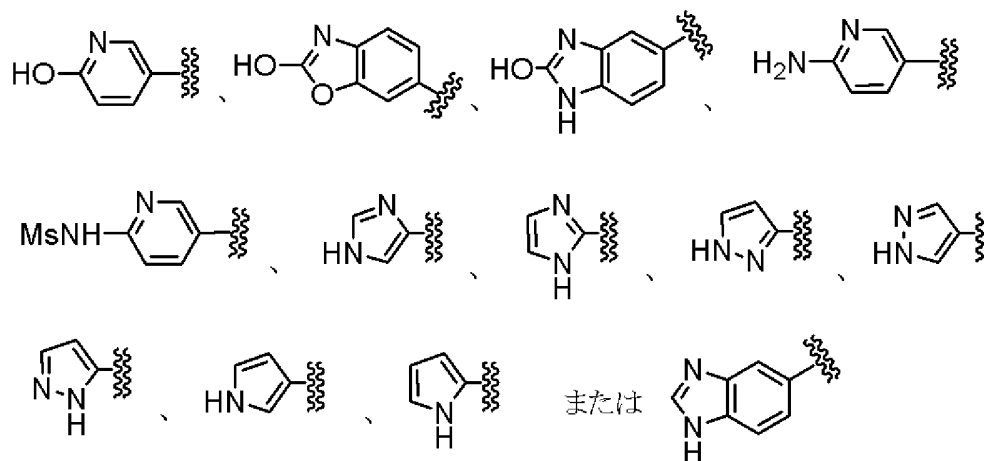
R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶ および R¹⁷ は各々独立して水素または置換基を有していてもよい低級アルキルであり、R³ および R⁴ が各々複数個存在する場合には各々異なってもよい)

で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

- [2] A¹ が少なくともヒドロキシで置換されたピリジル、少なくともヒドロキシで置換されたキノリル、少なくともヒドロキシで置換されたベンズオキサゾリル、少なくともヒドロキシで置換されたベンズイミダゾリル、少なくとも保護されていてもよいアミノで置換されたピリジル、-NH- 以外の環構成原子が置換されていてもよいイミダゾリル、-NH- 以外の環構成原子が置換されていてもよいピロリル、-NH- 以外の環構成原子が置換されていてもよいピラゾリル、-NH- 以外の環構成原子が置換されていてもよいベンズピラゾリル、-NH- 以外の環構成原子が置換されていてもよいベンズイミダゾリルまたは -NH- 以外の環構成原子が置換されていてもよいインドリルである、請求項 1 記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

- [3] A¹ が

[化 3]



- である、請求項1記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。
- [4] $-X-$ が、 $-\text{CO}(\text{CHR}^3)_n-$ 、 $-\text{CONH}(\text{CHR}^3)_n-$ 、 $-\text{NHCO}(\text{CHR}^3)_n-$ または $-\text{O}(\text{CHR}^3)_n-$ 、 $-\text{SO}(\text{CHR}^3)_n-$ 、 $-\text{SO}_2(\text{CHR}^3)_n-$ 、 $-\text{CH}=\text{NO}(\text{CHR}^3)_n-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CHR}^3)_n-$ 、 $-\text{A}^3-\text{CHR}^3-$ または $-\text{A}^3-\text{C}_2\text{H}_4-$ である、請求項1記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。
- [5] n が2または3である、請求項4記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。
- [6] m が0である、請求項1～4のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。
- [7] R^1 が水素であり、 R^2 が水素またはヒドロキシであるか、 R^1 および R^2 が一緒になって単結合を形成する、請求項1～4のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。
- [8] Y が単結合または $-\text{CH}_2-$ であるか、 R^2 と一緒に $=\text{CH}-$ を形成する、請求項1～4のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。
- [9] A^2 がハロゲン、シアノ、低級アルキル、ハロゲン低級アルキル、低級アルコキシおよびハロゲン低級アルコキシから選択される1以上の基で置換されていてもよいフェニルである、請求項1～4のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。
- [10] A^2 がパラ置換フェニルである、請求項1～4および9のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。
- [11] 請求項1～10のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物。
- [12] NMDA受容体拮抗作用を有する、請求項11記載の医薬組成物。
- [13] NR1/NR2B受容体拮抗作用を有する、請求項12記載の医薬組成物。
- [14] 鎮痛剤である、請求項1～10のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物。

- [15] 請求項1～10のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、NMDA受容体に起因する疾患の予防または治療方法。
- [16] NMDA受容体に起因する疾患の治療剤の製造のための、請求項1～10のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の使用。
- 。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/312466

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D401/12(2006.01) i, A61K31/4439(2006.01) i, A61K31/444(2006.01) i, A61K31/454(2006.01) i, A61K31/4545(2006.01) i, A61K31/455(2006.01) i, A61P9/10(2006.01) i, A61P25/00(2006.01) i, A61P25/04(2006.01) i, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D401/12, A61K31/4439, A61K31/444, A61K31/454, A61K31/4545, A61K31/455, A61P9/10, A61P25/00, A61P25/04, A61P25/06, A61P25/08, A61P25/14, A61P25/16, A61P25/28, A61P25/32, A61P27/16, A61P43/00, C07D401/06, C07D401/10,		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2003-513069 A (MERCK & CO., INC.), 08 April, 2003 (08.04.03), Claims 1 to 11; Par. No. [0001]; example 1 & WO 01/32615 A1 & EP 1235798 A1	1-14,16
X	JP 2001-525321 A (Pharmacia & Upjohn S.p.A.), 11 December, 2001 (11.12.01), Claims 1 to 9; example 1 & WO 99/28318 A1 & EP 1037890 A1	1-14,16
X	JP 2004-515544 A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 27 May, 2004 (27.05.04), Claims 1 to 16; example 10 & WO 02/48117 A1 & EP 1355888 A1	1-14,16
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 18 July, 2006 (18.07.06)	Date of mailing of the international search report 25 July, 2006 (25.07.06)	
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer	
Facsimile No.	Telephone No.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/312466

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/85352 A1 (MERCK PATENT GMBH), 31 October, 2002 (31.10.02), Claims 1 to 6 & DE 10120159 A	1-14,16
X	WO 2004/48364 A1 (MERCK & CO., INC.), 10 June, 2004 (10.06.04), Claims 1 to 10 & EP 1565453 A1 & CA 2506568 A	1-14,16
X	US 6124323 A (Christopher F. Bigge), 26 September, 2000 (26.09.00), Claims 1 to 22 & EP 869792 A1 & WO 97/23216 A1	1-14,16
X	JP 2004-516295 A (Warner-Lambert Company llc), 03 June, 2004 (03.06.04), Claim 1; tables 2 to 5 & WO 02/02277 A2 & US 6645046 B1	1-14,16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/312466

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

A61P25/06(2006.01)i, A61P25/08(2006.01)i, A61P25/14(2006.01)i,
A61P25/16(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P25/32(2006.01)i,
A61P27/16(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D401/06(2006.01)i,
C07D401/10(2006.01)i, C07D413/12(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D413/12, C07D413/14

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/312466

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. Claims Nos.: 15
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 15 is relevant to methods for treatment of the human body by surgery or therapy and diagnostic methods.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

the

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. 特別ページ参照		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D401/12, A61K31/4439, A61K31/444, A61K31/454, A61K31/4545, A61K31/455, A61P9/10, A61P25/00, A61P25/04, A61P25/06, A61P25/08, A61P25/14, A61P25/16, A61P25/28, A61P25/32, A61P27/16, A61P43/00, C07D401/06, C07D401/10, C07D413/12, C07D413/14		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2006年 日本国実用新案登録公報 1996-2006年 日本国登録実用新案公報 1994-2006年		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAplus(STN), REGISTRY(STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2003-513069 A (メルク エンド カムパニー インコーポレイテッド) 2003.04.08, 請求項 1-11、【0001】、実施例 1 等 & WO 01/32615 A1 & EP 1235798 A1	1-14, 16
X	JP 2001-525321 A (ファルマシア・エ・アツプジヨン・エツセ・ピー・アー) 2001.12.11, 請求項 1-9、実施例 1 等 & WO 99/28318 A1 & EP 1037890 A1	1-14, 16
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 18.07.2006	国際調査報告の発送日 25.07.2006	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 長部 喜幸 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C 3229

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2) (a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 1 5 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲 1 5 は、人の身体の手術又は治療による処置及び診断方法に該当するものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって P C T 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

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

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

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2004-515544 A (藤沢薬品工業株式会社) 2004.05.27, 請求項 1 - 16、実施例 10 等 & WO 02/48117 A1 & EP 1355888 A1	1-14, 16
X	WO 02/85352 A1 (MERCK PATENT GMBH) 2002.10.31, 請求項 1 - 6 & DE 10120159 A	1-14, 16
X	WO 2004/48364 A1 (MERCK & CO., INC.) 2004.06.10, 請求項 1 - 10 & EP 1565453 A1 & CA 2506568 A	1-14, 16
X	US 6124323 A (Christopher F. Bigge) 2000.09.26, 請求項 1 - 22 & EP 869792 A1 & WO 97/23216 A1	1-14, 16
X	JP 2004-516295 A (ワーナー・ランバート・カンパニー、リミテッ ド、ライアビリティ、カンパニー) 2004.06.03, 請求項 1、表 2 - 5 等 & WO 02/02277 A2 & US 6645046 B1	1-14, 16

発明の属する分野の分類

C07D401/12(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i,
A61K31/454(2006.01)i, A61K31/4545(2006.01)i, A61K31/455(2006.01)i,
A61P9/10(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i, A61P25/06(2006.01)i,
A61P25/08(2006.01)i, A61P25/14(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i,
A61P25/32(2006.01)i, A61P27/16(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D401/06(2006.01)i,
C07D401/10(2006.01)i, C07D413/12(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i