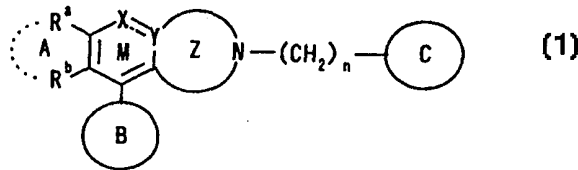




|  |   |   |
|--|---|---|
| <p>(51) 国際特許分類7<br/>A61K 31/4375, 31/4985, 45/00, A61P 1/08</p>  | <p>A1</p>   | <p>(11) 国際公開番号<br/>WO00/32192</p> <p>(43) 国際公開日<br/>2000年6月8日(08.06.00)</p> |
| <p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/06569</p> <p>(22) 国際出願日 1999年11月25日(25.11.99)</p> <p>(30) 優先権データ<br/>特願平10/337438 1998年11月27日(27.11.98) JP<br/>特願平11/10907 1999年1月19日(19.01.99) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)<br/>武田薬品工業株式会社<br/>(TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.)[JP/JP]<br/>〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号<br/>Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および<br/>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)<br/>土居孝行(DOI, Takayuki)[JP/JP]<br/>〒594-0013 大阪府和泉市鶴山台1丁目10番地25号 Osaka, (JP)<br/>山本正樹(YAMAMOTO, Masaki)[JP/JP]<br/>〒662-0811 兵庫県西宮市仁川町3丁目13-23 Hyogo, (JP)<br/>福井英夫(FUKUI, Hideo)[JP/JP]<br/>〒663-8106 兵庫県西宮市大屋町32番24号<br/>クリスタルパレス301号 Hyogo, (JP)</p> | <p>(74) 代理人<br/>弁理士 高橋秀一, 外(TAKAHASHI, Shuichi et al.)<br/>〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号<br/>武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類<br/>国際調査報告書</p> |   |

(54)Title: DRUGS

(54)発明の名称 医薬

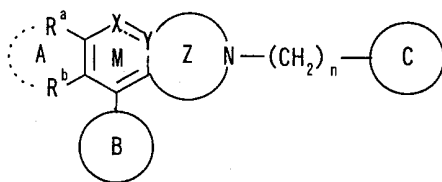


(57) Abstract

Drugs comprising compounds (I) represented by general formula (1) or salts thereof combined with emetic drugs wherein the ring M is a heterocycle having, as the partial structure -X Y<, -N=C<, -CO-N< or -CS-N<; R<sup>a</sup> and R<sup>b</sup> are bonded to each other to form the ring A, or R<sup>a</sup> and R<sup>b</sup> are the same or different and each represents hydrogen or a substituent of the ring M; the rings A and B are each an optionally substituted homocycle or heterocycle and at least one of them is an optionally substituted heterocycle; the ring C is an optionally substituted homocycle or heterocycle; the ring Z is an optionally substituted nitrogen-containing heterocycle; and n is an integer of 1 to 6. The compounds (I) or salts thereof are useful as antiemetic agents. In particular, they can rapidly and safely inhibit even at a small dose emesis induced by emetic drugs.

(57)要約

本発明は、式



[ 式中、M環は、部分構造  $-x \equiv y <$  として  $-N=C <$ ,  $-CO-N <$  または  $-CS-N <$  を有する複素環 ;

R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> は共に結合して A 環を形成するか、あるいは同一又は異なって水素原子又は M 環における置換基 ;

A 環および B 環は、それぞれ置換基を有していてもよい同素又は複素環で、その少なくとも一方が置換基を有していてもよい複素環 ;

C 環は置換基を有していてもよい同素又は複素環 ;

Z 環は置換されていてもよい含窒素複素環 ; および

n は 1 ないし 6 の整数を示す。]

で表される化合物 (I) またはその塩と催吐作用を有する薬物とを組み合わせるなる医薬に関する。

化合物 (I) またはその塩は嘔吐抑制剤として有用であり、特に催吐作用を有する薬物により惹起される嘔吐を安全に低薬量で速やかに抑制することができる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

|    |              |    |         |    |                   |    |            |
|----|--------------|----|---------|----|-------------------|----|------------|
| AE | アラブ首長国連邦     | DM | ドミニカ    | KZ | カザフスタン            | RU | ロシア        |
| AL | アルバニア        | DE | エストニア   | LC | セントルシア            | SD | スーダン       |
| AM | アルメニア        | ES | スペイン    | LI | リヒテンシュタイン         | SE | スウェーデン     |
| AT | オーストリア       | FI | フィンランド  | LK | スリ・ランカ            | SG | シンガポール     |
| AU | オーストラリア      | FR | フランス    | LR | リベリア              | SI | スロヴェニア     |
| AZ | アゼルバイジャン     | GA | ガボン     | LS | レソト               | SK | スロヴァキア     |
| BA | ボスニア・ヘルツェゴビナ | GB | 英国      | LT | リトアニア             | SL | シエラ・レオネ    |
| BB | バルバドス        | GD | グレナダ    | LU | ルクセンブルグ           | SN | セネガル       |
| BE | ベルギー         | GE | グルジア    | LV | ラトヴィア             | SZ | スワジランド     |
| BF | ブルキナ・ファソ     | GH | ガーナ     | MA | モロッコ              | TD | チャード       |
| BG | ブルガリア        | GM | ガンビア    | MC | モナコ               | TG | トーゴ        |
| BJ | ベナン          | GN | ギニア     | MD | モルドヴァ             | TJ | タジキスタン     |
| BR | ブラジル         | GW | ギニア・ビサウ | MG | マダガスカル            | TZ | タンザニア      |
| BY | ベラルーシ        | GR | ギリシャ    | MK | マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国 | TM | トルクメニスタン   |
| CA | カナダ          | HR | クロアチア   |    |                   | TR | トルコ        |
| CF | 中央アフリカ       | HU | ハンガリー   | ML | マリ                | TT | トリニダード・トバゴ |
| CG | コンゴ          | ID | インドネシア  | MN | モンゴル              | UA | ウクライナ      |
| CH | スイス          | IE | アイルランド  | MR | モーリタニア            | UG | ウガンダ       |
| CI | コートジボアール     | IL | イスラエル   | MW | マラウイ              | US | 米国         |
| CM | カメルーン        | IN | インド     | MX | メキシコ              | UZ | ウズベキスタン    |
| CN | 中国           | IS | アイスランド  | NE | ニジェール             | VN | ヴェトナム      |
| CR | コスタ・リカ       | IT | イタリア    | NL | オランダ              | YU | ユーゴスラビア    |
| CU | キューバ         | JP | 日本      | NO | ノールウェー            | ZA | 南アフリカ共和国   |
| CY | キプロス         | KE | ケニア     | NZ | ニュー・ジーランド         | ZW | ジンバブエ      |
| CZ | チェッコ         | KG | キルギスタン  | PL | ポーランド             |    |            |
| DE | ドイツ          | KP | 北朝鮮     | PT | ポルトガル             |    |            |
| DK | デンマーク        | KR | 韓国      | RO | ルーマニア             |    |            |

## 明 細 書

## 医薬

## 5 技術分野

本発明は、優れたタキキニン受容体拮抗作用を有する下記化合物(1)またはその塩と催吐作用を有する薬物とを組み合わせる医薬に関する。

## 背景技術

10 制がん薬、オピオイド鎮痛薬などの催吐作用を有する薬物の投与によって生ずる悪心・嘔吐は患者にとって最も苦痛な副作用である。

5-HT<sub>3</sub>拮抗薬が制がん薬の嘔吐に著効を示すことが見出され、現在広く用いられている。しかし、近年、5-HT<sub>3</sub>拮抗薬は制がん薬投与後2日から数日間にわたって生ずる遅発性嘔吐に対しては有効性に乏しいことが明らかとなり、新たな問題とな

15

また、鎮痛薬モルヒネは癌疼痛等を示す患者に繁用されているが、モルヒネによる嘔吐に対して5-HT<sub>3</sub>拮抗薬を含むいずれの制吐薬も有効性が明らかではないことから、患者のQOL(Quality of Life)を低下させる要因となっている。

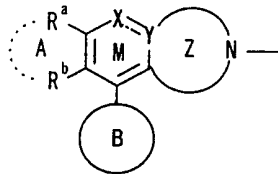
20

また、アポモルフィン<sup>1</sup>は男性患者のインポテンツまたは勃起機能不全を改善する作用が報告されて以来、その開発が期待されているものの嘔吐などの望ましくない副作用を伴うことが多い。公知の制吐剤（例、ニコチン、ドンペリドンなど）との組合せについても種々検討が行われているが嘔吐などの副作用を十分に抑制することができていない。

25

上記のとおり、副作用として催吐作用を有する薬物は患者のQOLを低下させるとともに、その適用範囲が制限されている。

このような状況下、最近、タキキニン拮抗薬が各種嘔吐の治療に有用であることが報告されている（特開平6-107563号公報）。しかし、基本骨格として式



〔式中、M環は、部分構造  $-X \equiv Y <$  として  $-N=C <$ ,  $-CO-N <$  または

$-CS-N <$  を有する複素環；

$R^a$  および  $R^b$  は共に結合してA環を形成するか、あるいは同一又は異なって水素原子又はM環における置換基；

5

A環およびB環は、それぞれ置換基を有していてもよい同素又は複素環で、その少なくとも一方が置換基を有していてもよい複素環；および

Z環は置換されていてもよい含窒素複素環を示す。〕

で表される部分化学構造を有する縮合複素環化合物については何ら開示されていない。

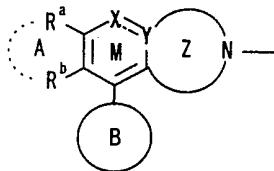
10

本発明は催吐作用を有する薬物が惹起する嘔吐に対して広く適用できる医薬を提供することを目的とするものである。

#### 発明の開示

15

本発明者らは、上記事情に鑑み鋭意研究を重ねた結果、特開平9-263585号公報に記載された、基本骨格として式



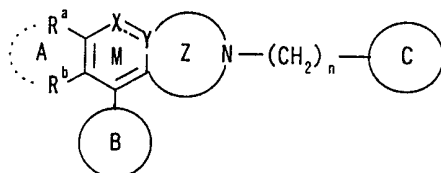
〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕

で表される部分化学構造を有する縮合複素環化合物が、予想外にも催吐作用を有する薬物に起因する嘔吐に対して優れた抑制作用を有し、医薬として十分に満足できるものであることを見出し、これらに基づいて本発明を完成した。

20

すなわち、本発明は、

〔1〕式



〔式中、M環は、部分構造  $-X \equiv Y <$  として  $-N=C <$ 、 $-CO-N <$  または  $-CS-N <$  を有する複素環；

5  $R^a$  および  $R^b$  は共に結合してA環を形成するか、あるいは同一又は異なって水素原子又はM環における置換基；

A環およびB環は、それぞれ置換基を有していてもよい同素又は複素環で、その少なくとも一方が置換基を有していてもよい複素環；

C環は置換基を有していてもよい同素又は複素環；

10 Z環は置換されていてもよい含窒素複素環；および  
nは1ないし6の整数を示す。〕

で表される化合物(I)またはその塩と催吐作用を有する薬物とを組み合わせる医療、

〔2〕  $R^a$  および  $R^b$  がそれぞれ水素原子または

15 (1) ハロゲン原子；

(2) (i) ヒドロキシル基、(ii)  $C_{1-6}$  アルコキシ基、(iii)  $C_{1-6}$  アルキルチオ基、(iv) アミノ基、(v)  $C_{1-7}$  アシルアミノ基、(vi) カルボキシル基、

(vii) ニトロ基、(viii) モノ-又はジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、(ix) モノ-又はジ- $C_{3-8}$  シクロアルキルアミノ基、(x)  $C_{6-10}$  アリールアミノ基、(xi)

20  $C_{1-6}$  アルキルで置換されていてもよい、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1~3個含んでいてもよい5~9員の環状アミノ基、

(xii) 炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個ないし3個含む5又は6員の芳香族複素環基、(xiii) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個ないし3個

含む5ないし9員の非芳香族複素環基, (xiv)  $C_{1-4}$ アルキルスルホニルアミノ基, (xv)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基および (xvi) ハロゲン原子から選ばれた1~5個の置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基,

- (3) ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基,
- 5 (4) ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基,
- (5)  $C_{3-10}$ シクロアルキル基,
- (6)  $C_{6-10}$ アリール基,
- (7)  $C_{1-7}$ アシルアミノ基,
- (8)  $C_{1-3}$ アシルオキシ基,
- 10 (9) ヒドロキシ基,
- (10) ニトロ基,
- (11) シアノ基,
- (12) アミノ基,
- (13) モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基,
- 15 (14)  $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい、窒素原子以外に酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1~3個含んでいてもよい5~9員の環状アミノ基,
- (15)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基,
- (16)  $C_{1-6}$ アルキル-スルホニルアミノ基,
- 20 (17)  $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基,
- (18) カルボキシ基,
- (19)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基,
- (20) カルバモイル基,
- (21) モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基, および
- 25 (22)  $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基

から選ばれる置換基を示すか;  $R^a$ および $R^b$ が共に結合してA環を形成し、

A環が

- (1) ハロゲン原子,

- (2) (i) ヒドロキシル基, (ii) アミノ基, (iii) カルボキシル基, (iv) ニトロ基, (v) モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基, (vi) C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルオキシ基および (vii) ハロゲン原子から選ばれた1~5個の置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基,
- 5 (3) ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基,  
(4) ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基,  
(5) C<sub>6-10</sub>アリール基,  
(6) C<sub>1-7</sub>アシルアミノ基,  
(7) C<sub>1-3</sub>アシルオキシ基,
- 10 (8) ヒドロキシル基,  
(9) ニトロ基,  
(10) シアノ基,  
(11) アミノ基,  
(12) モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基,
- 15 (13) 窒素原子以外に酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1~3個含んでいてもよい5~9員の環状アミノ基,  
(14) C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルアミノ基,  
(15) C<sub>1-6</sub>アルキル-スルホニルアミノ基,  
(16) C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル基,
- 20 (17) カルボキシル基,  
(18) C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基,  
(19) カルバモイル基,  
(20) モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基,  
(21) C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基および
- 25 (22) オキシ基から選ばれる1ないし4個の置換基で置換されていてもよい①炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1種または2種のヘテロ原子を1個ないし3個含む5ないし9員の芳香族複素環、②炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1種または2種のヘテロ原子

を1個ないし3個含む5ないし9員の非芳香族複素環または③3ないし10員の環状炭化水素を示し；

B環が

- (1) ハロゲン原子,
- 5 (2) (i)ヒドロキシル基, (ii)アミノ基, (iii)カルボキシル基, (iv)ニトロ基, (v)モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基, (vi) $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基および(vii)ハロゲン原子から選ばれた1~5個の置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基,
- (3) ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基,
- 10 (4) ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基,
- (5)  $C_{6-10}$ アリール基,
- (6)  $C_{1-7}$ アシルアミノ基,
- (7)  $C_{1-3}$ アシルオキシ基,
- (8) ヒドロキシル基,
- 15 (9) ニトロ基,
- (10) シアノ基,
- (11) アミノ基,
- (12) モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基,
- (13) 窒素原子以外に酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1~3
- 20 個含んでいてもよい5~9員の環状アミノ基,
- (14)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基,
- (15)  $C_{1-6}$ アルキル-スルホニルアミノ基,
- (16)  $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基,
- (17) カルボキシル基,
- 25 (18)  $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基,
- (19) カルバモイル基,
- (20) モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基,
- (21)  $C_{1-6}$ アルキルスルホニルおよび



(22) オキソ基から選ばれる1ないし4個の置換基で置換されていてもよい①炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1種または2種のヘテロ原子を1個ないし3個含む5ないし9員の芳香族複素環、②炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1種または2種のヘテロ原子を1個ないし3個含む5ないし9員の非芳香族複素環または③3ないし10員の環状炭化水素を示し；

C環が

- (1) ハロゲン原子,
- (2) ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-10</sub>アルキル基,
- 10 (3) アミノ基で置換されたC<sub>1-4</sub>アルキル基,
- (4) モノー又はジ-C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基で置換されたC<sub>1-4</sub>アルキル基,
- (5) カルボキシル基で置換されたC<sub>1-4</sub>アルキル基,
- (6) C<sub>1-4</sub>アルコキシ-カルボニル基で置換されたC<sub>1-4</sub>アルキル基,
- (7) ヒドロキシル基で置換されたC<sub>1-4</sub>アルキル基,
- 15 (8) C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基,
- (9) ニトロ基,
- (10) シアノ基,
- (11) ヒドロキシル基,
- (12) ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-10</sub>アルコキシ基,
- 20 (13) ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキルチオ基,
- (14) アミノ基,
- (15) モノー又はジ-C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基,
- (16) 窒素原子以外に酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1~3個含んでいてもよい5~9員の環状アミノ基,
- 25 (17) C<sub>1-4</sub>アルキル-カルボニルアミノ基,
- (18) アミノカルボニルオキシ基,
- (19) モノー又はジ-C<sub>1-4</sub>アルキルアミノカルボニルオキシ基,
- (20) C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニルアミノ基,

- (21)  $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル基,  
(22) アラルキルオキシカルボニル基,  
(23) カルボキシル基,  
(24)  $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基,  
5 (25)  $C_{3-6}$ シクロアルキルカルボニル基,  
(26) カルバモイル基,  
(27) モノ-又はジ- $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル基,  
(28)  $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基または  
(29) 1ないし3個のハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基で置換され  
10 ていてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1  
種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族単環式複  
素環から選ばれる1ないし5個の置換基で置換されていてもよい、炭素原子以外  
に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1種または2種のヘテロ原子  
を1個ないし3個含む5ないし9員の複素環;または  
15 (1) ハロゲン原子,  
(2) ハロゲン化されていてもよい $C_{1-10}$ アルキル基,  
(3) アミノ基で置換された $C_{1-4}$ アルキル基,  
(4) モノ-又はジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノ基で置換された $C_{1-4}$ アルキル基,  
(5) カルボキシル基で置換された $C_{1-4}$ アルキル基,  
20 (6)  $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル基で置換された $C_{1-4}$ アルキル基,  
(7) ヒドロキシル基で置換された $C_{1-4}$ アルキル基,  
(8)  $C_{3-10}$ シクロアルキル基,  
(9) ニトロ基,  
(10) シアノ基,  
25 (11) ヒドロキシル基,  
(12) ハロゲン化されていてもよい $C_{1-10}$ アルコキシ基,  
(13) ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキルチオ基,  
(14) アミノ基,

- (15) モノー又はジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノ基,
- (16) 窒素原子以外に酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1~3個含んでいてもよい5~9員の環状アミノ基,
- (17)  $C_{1-4}$ アルキル-カルボニルアミノ基,
- 5 (18) アミノカルボニルオキシ基,
- (19) モノー又はジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノカルボニルオキシ基,
- (20)  $C_{1-4}$ アルキルスルホニルアミノ基,
- (21)  $C_{1-4}$ アルコキシ-カルボニル基,
- (22) アラルキルオキシカルボニル基,
- 10 (23) カルボキシ基,
- (24)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基,
- (25)  $C_{3-6}$ シクロアルキル-カルボニル基,
- (26) カルバモイル基,
- (27) モノー又はジ- $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル基,
- 15 (28)  $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基および
- (29) 1ないし3個のハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基で置換されていてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族単環式複素環から選ばれる1ないし5個の置換基で置換されていてもよい3ないし10員の同素環であり;
- Z環が
- (1)  $C_{1-6}$ アルキル基,
- (2)  $C_{2-6}$ アルケニル基,
- (3)  $C_{2-6}$ アルキニル基,
- 25 (4)  $C_{3-8}$ シクロアルキル基,
- (5)  $C_{3-8}$ シクロアルキル- $C_{1-4}$ アルキル基,
- (6)  $C_{6-14}$ アリール基,
- (7) ニトロ基,

- (8) シアノ基,  
(9) ヒドロキシ基,  
(10) C<sub>1-4</sub>アルコキシ基,  
(11) C<sub>1-4</sub>アルキルチオ基
- 5 (12) アミノ基,  
(13) モノ-又はジ-C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基,  
(14) 窒素原子以外に酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1~3  
個含んでいてもよい5~9員の環状アミノ基,  
(15) C<sub>1-4</sub>アルキル-カルボニルアミノ基,
- 10 (16) C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニルアミノ基,  
(17) C<sub>1-4</sub>アルコキシ-カルボニル基,  
(18) カルボキシ基,  
(19) C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基,  
(20) カルバモイル基,
- 15 (21) モノ-又はジ-C<sub>1-4</sub>アルキルカルバモイル基,  
(22) C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基,  
(23) オキソ基および  
(24) チオキソ基から選ばれる1ないし5個の置換基で置換されていてもよい、  
Y及び炭素原子及び窒素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選  
20 択された少なくとも1つのヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし12員の複素  
環である上記〔1〕項記載の医薬、  
〔3〕 R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>が共に結合してA環を形成し、C環が置換基を有していても  
よいベンゼン環又は置換基を有していてもよい複素環、Z環がオキソ化されてい  
てもよい含窒素複素環、およびnが1または2である上記〔1〕項記載の医薬、
- 25 〔4〕 Z環がオキソ化されていてもよい含窒素複素環である上記〔1〕項記載の  
医薬、  
〔5〕 A環およびB環の一方が置換基を有していてもよい芳香環で、他方が置換  
基を有していてもよい芳香族複素環である上記〔1〕項記載の医薬、

〔6〕 A環が置換基を有していてもよい芳香族複素環であり、B環が置換基を有していてもよいベンゼン環である上記〔1〕項記載の医薬、

〔7〕 芳香族複素環が炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれたヘテロ原子を1種または2種含む5または6員の芳香族複素環である上記

5 〔5〕項記載の医薬、

〔8〕 C環が置換されていてもよいベンゼン環である上記〔1〕項記載の医薬、

〔9〕 C環が、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基およびハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選ばれた置換基を1ないし3個有するベンゼン環である上記〔1〕項記載の医薬、

10 〔10〕 Z環が1または2個のオキソ基で置換されていてもよい5ないし10員の環である上記〔1〕項記載の医薬、

〔11〕

$-X \equiv Y <$  が  $-CO-N <$  又は  $-N=C <$

である上記〔1〕項記載の医薬、

15 〔12〕 nが1である上記〔1〕項記載の医薬、

〔13〕 A環が置換基を有していてもよいピリジン環、B環が置換基を有していてもよいベンゼン環、C環が置換基を有していてもよいベンゼン環、Z環がオキソ化されていてもよい5ないし10員環、

$-X \equiv Y <$  が  $-CO-N <$  又は  $-N=C <$  ; および

20 nが1である上記〔1〕項記載の医薬、

〔14〕 R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>が同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、ハロゲン化されていてもよいアルコキシ基、ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基、シクロアルキル基、アリール基、アシルアミノ基、アシルオキシ基、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノー又はジ-アルキルアミノ基、環状アミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、

25

アルキルカルボニル基、カルバモイル基、モノー又はジールキルカルバモイル基、アルキルスルホニル基またはオキソ基である上記〔1〕項記載の医薬、

〔15〕 $R^a$ および $R^b$ が同一又は異なって水素原子又は① $C_{1-6}$ アルコキシ基、② $C_{1-6}$ アルキルチオ基、③アミノ基、④ $C_{1-7}$ アシルアミノ基、⑤モノー又はジールキルアミノ基、⑥ $C_{3-10}$ 環状アミノ基、⑦ $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよい5又は6員の環状アミノ基、⑧ $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基又は⑨ $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、

又は $R^a$ および $R^b$ が共に結合してハロゲン原子および $C_{1-4}$ アルキル基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいピリジン環を形成し、

B環が①ハロゲン原子、②ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基および③ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいベンゼン環であり、

C環が①ハロゲン原子、②ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基、③ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基、④ $C_{1-4}$ アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、⑤ $C_{1-3}$ アシルオキシ基および⑥水酸基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいベンゼン環であり、

Z環が $C_{1-4}$ アルキル基又は水酸基で置換されていてもよくオキソ化されていてもよい5ないし10員の含窒素複素環基であり、

— $X \equiv Y <$  が—CO—N<又は—N=C<であり、

nが1である上記〔1〕項記載の医薬、

〔16〕 $R^a$ および $R^b$ が共に結合してハロゲン原子および $C_{1-4}$ アルキル基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいピリジン環を形成し、

— $X \equiv Y <$  が—CO—N<

である上記〔15〕項記載の医薬、

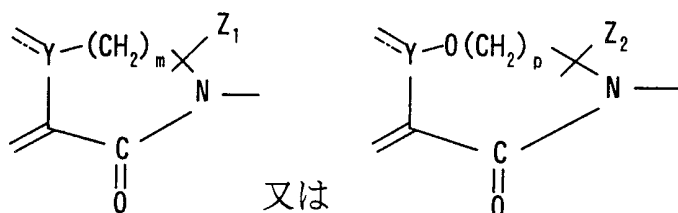
〔17〕ピリジン環が無置換のピリジン環である上記〔16〕項記載の医薬、

〔18〕 B環がハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基を1ないし3個有していてもよいベンゼン環である上記〔15〕項記載の医薬、

〔19〕 C環が①ハロゲン原子、②ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基および③ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基から選ばれた1ない

5 し3個の置換基を有していてもよいベンゼン環である上記〔15〕項記載の医薬、

〔20〕 Z環が式



〔式中、mおよびpは同一又は異なって1ないし5の整数を示し、Z<sub>1</sub>およびZ<sub>2</sub>は同一又は異なって水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基又は水酸基を示し、Yは上記〔15〕項記載と同意義を示す〕で表される上記〔15〕項記載の医薬、

10

〔21〕 化合物(I)が(9S)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6,7,8,9,10,12-ヘキサヒドロ-9-メチル-6,12-ジオキソ-5-フェニル[1,4]ジアゼピノ[2,1-g][1,7]ナフチリジンである上記〔1〕項記載の医薬、

15

〔22〕 化合物(I)が(9S)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6,7,8,9,10,12-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6,12-ジオキソ-[1,4]ジアゼピノ[2,1-g][1,7]ナフチリジンである上記〔1〕項記載の医薬、

20

〔23〕 化合物(I)が(9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6,13-ジオキソ-5-フェニル-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジンである上記〔1〕項記載の医薬、

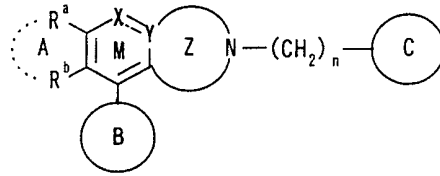
25

〔24〕 化合物(I)が(9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,

- 1-g] [1, 7] ナフチリジンである上記〔1〕項記載の医薬、  
〔25〕化合物(I)が(9R)-7-(3,5-ジメトキシベンジル)-5-(4-フルオロフェニル)-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジンである上記〔1〕項記載の医薬、
- 5 〔26〕化合物(I)が(9R)-7-(3,5-ジメトキシベンジル)-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジンである上記〔1〕項記載の医薬、
- 10 〔27〕催吐作用を有する薬物が制癌剤である上記〔1〕項記載の医薬、  
〔28〕催吐作用を有する薬物がモルヒネもしくはその誘導体またはその塩である上記〔1〕項記載の医薬、  
〔29〕催吐作用を有する薬物がアポモルフィンまたはその塩である上記〔1〕項記載の医薬、
- 15 〔30〕化合物(I)またはその塩を経口投与用製剤に含有せしめた上記〔28〕項記載の医薬、  
〔31〕モルヒネもしくはその誘導体またはその塩を徐放性製剤に含有せしめた上記〔28〕項記載の医薬、  
〔32〕モルヒネもしくはその誘導体またはその塩を経口投与用製剤に含有せしめた上記〔28〕項記載の医薬、
- 20 〔33〕経口投与用製剤が舌下錠またはバツカルである上記〔32〕項記載の医薬、  
〔34〕経口投与用製剤が口腔内速崩壊剤である上記〔32〕項記載の医薬、  
〔35〕化合物(I)またはその塩を含有してなる経口投与用製剤と、モルヒネもしくはその誘導体またはその塩を含有してなる注射剤または経口投与用製剤とを組み合わせる上記〔28〕項記載の医薬、
- 25 〔36〕さらにセロトニン拮抗剤および／または糖質ステロイドを組み合わせる上記〔1〕項記載の医薬、



〔37〕式



〔式中、M環は、部分構造  $-x \equiv y <$  として  $-N=C <$ ,  $-CO-N <$  または  $-CS-N <$  を有する複素環；

R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は共に結合してA環を形成するか、あるいは同一又は異なって水素原子又はM環における置換基；

A環およびB環は、それぞれ置換基を有していてもよい同素又は複素環で、その少なくとも一方が置換基を有していてもよい複素環；

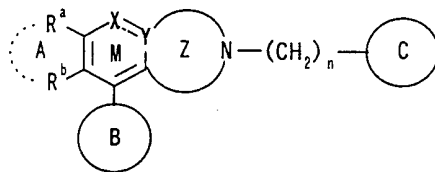
C環は置換基を有していてもよい同素又は複素環；

Z環は置換されていてもよい含窒素複素環；および

10 nは1ないし6の整数を示す。〕

で表される化合物(I)またはその塩と催吐作用を有する薬物とを含有してなる医薬、

〔38〕催吐作用を有する薬物の嘔吐を抑制する医薬を製造するための式



〔式中、M環は、部分構造  $-x \equiv y <$  として  $-N=C <$ ,  $-CO-N <$  または  $-CS-N <$  を有する複素環；

R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は共に結合してA環を形成するか、あるいは同一又は異なって水素原子又はM環における置換基；

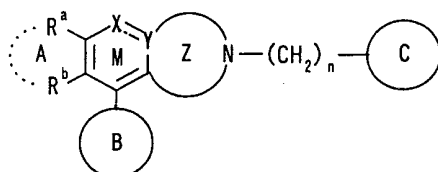
A環およびB環は、それぞれ置換基を有していてもよい同素又は複素環で、その少なくとも一方が置換基を有していてもよい複素環；

20 C環は置換基を有していてもよい同素又は複素環；

Z環は置換されていてもよい含窒素複素環；および  
nは1ないし6の整数を示す。]

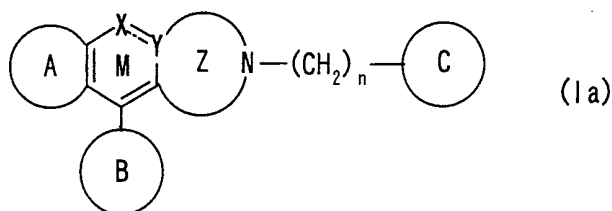
で表される化合物(I)またはその塩の用途、および

〔39〕催吐作用を有する薬物が投与されるまたは投与された哺乳動物に式



- 5 〔式中、M環は、部分構造  $-x \equiv y <$  として  $-N=C <$ ,  $-CO-N <$  または  $-CS-N <$  を有する複素環；  
R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> は共に結合してA環を形成するか、あるいは同一又は異なって水素原子又はM環における置換基；  
A環およびB環は、それぞれ置換基を有していてもよい同素又は複素環で、その  
10 少なくとも一方が置換基を有していてもよい複素環；  
C環は置換基を有していてもよい同素又は複素環；  
Z環は置換されていてもよい含窒素複素環；および  
nは1ないし6の整数を示す。〕  
で表される化合物(I)またはその塩を投与することを特徴とする該催吐作用を有  
15 する薬物が惹起する嘔吐の抑制方法に関する。

また、化合物(I)またはその塩にはR<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> が共に結合してA環を形成した式(Ia)



〔式中の各記号は前記と同意義を示す〕

- 20 で表される化合物またはその塩も含まれる。

## 図面の簡単な説明

図1はフェレットにシスプラチンを10 mg/kg, i. p. 投与した時の急性空吐きおよび嘔吐のパターンを示す。結果は全観察時間の20分毎における空吐き回数および嘔吐回数を平均値±標準誤差で示した。

- 5 図2はフェレットにおけるシスプラチン誘発性嘔吐に対する化合物No. 3 ((9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン)の経口投与効果を示す。結果は全観察時間の空吐き回数および嘔吐回数を平均値±標準誤差で示した。

10 図3はイヌにシスプラチンを3 mg/kg 静脈内投与した時の嘔吐のパターンを示す。結果は全観察時間の10分毎の嘔吐回数を平均値±標準誤差で示した。

図4はイヌにおけるシスプラチン誘発性嘔吐に対する化合物No. 3の経口投与効果を示す。結果は全観察時間における嘔吐回数を平均値±標準誤差で示した。

- 15 図5はイヌにおけるシスプラチン誘発性嘔吐に対する化合物No. 3の静脈内投与効果を示す。結果は全観察時間における嘔吐回数を平均値±標準誤差で示した。

20 図6はフェレットにシスプラチンを5 mg/kg, i. p. 投与した時の空吐きおよび嘔吐のパターンを示す。また、空吐きおよび嘔吐に対する化合物No. 3の1日2回投与効果を示す。

図7はフェレットにおけるシスプラチン誘発性急性および遅延嘔吐に対する化合物No. 3およびオンダンセトロン<sup>®</sup>の1日2回経口投与効果を示す。

- 25 図8はフェレットにシスプラチンを5 mg/kg, i. p. 投与した時の空吐きおよび嘔吐のパターンを示す。また、空吐きおよび嘔吐に対する化合物No. 3の1日1回投与効果を示す。

図9はフェレットにおけるシスプラチン誘発性急性および遅延嘔吐に対する化合物No. 3の1日1回経口投与効果を示す。

図10はイヌにおけるMTX誘発性遅延嘔吐に対する化合物No. 3およびオ

ンダンセトロンの経口投与効果を示す。結果は全観察時間（72時間）の4時間毎における嘔吐回数を平均値±標準誤差で示した。

図11はイヌにおけるMTX誘発性遅延嘔吐に対する化合物No. 3およびオンダンセトロンの経口投与効果を示す。結果は全観察時間（72時間）の嘔吐回数を平均値±標準誤差で示した。

図12はフェレットにモルヒネを投与した時の空吐きおよび嘔吐のパターンを示す。結果は全観察時間における10分毎の嘔吐回数を平均値±標準誤差で示した。

図13はフェレットにおけるモルヒネ(0.3 mg/kg, s. c.)誘発性嘔吐に対する化合物No. 3およびオンダンセトロンの経口投与効果を示す。結果は全観察時間における嘔吐回数を平均値±標準誤差で示した。

図14はイヌにおけるロペラミド誘発性嘔吐に対する化合物No. 3およびオンダンセトロンの経口投与効果を示す。結果は全観察時間における10分毎の嘔吐回数を平均値±標準誤差で示した。

図15はイヌにおけるロペラミド誘発性嘔吐に対する化合物No. 3およびオンダンセトロンの経口投与効果およびナロキシソンの静脈内投与効果を示す。結果は全観察時間における嘔吐回数を平均値±標準誤差で示した。

図16はイヌにおけるアポモルフィン誘発性嘔吐に対する化合物No. 3およびオンダンセトロンの経口投与効果を示す。結果は全観察時間における10分毎の嘔吐回数を平均値±標準誤差で示した。

図17はイヌにおけるアポモルフィン誘発性嘔吐に対する化合物No. 3およびオンダンセトロンの経口投与効果を示す。結果は全観察時間における嘔吐回数を平均値±標準誤差で示した。

図18はフェレットにおけるシスプラチン誘発性急性嘔吐に対する化合物No. 3/オンダンセロン併用投与(Cpd. No. 3+Ond)による効果を示す。結果は6動物の全観察時間(シスプラチン投与後180分間)における空吐き回数および嘔吐回数を平均値±標準誤差で示した(\* p<0.05)。

図19はフェレットにおけるシスプラチン誘発性遅延嘔吐に対する化合物No.

3 / デキサメタゾン併用投与 (Cpd. No. 3 + Dex) による効果を示す。結果は 6 動物の全観察時間 (シスプラチン投与後 3 1 ~ 4 4 時間) における空吐き回数および嘔吐回数を平均値 ± 標準誤差で示した (\* p < 0. 0 5) 。

5 図 2 0 はフェレットにおけるシスプラチン誘発性急性嘔吐に対する化合物 No. 3 / オンダンセトロン / デキサメタゾン併用投与 (Drugs) による効果を示す。結果は 4 動物の全観察時間 (シスプラチン投与後 1 8 0 分間) における空吐き回数および嘔吐回数を平均値 ± 標準誤差で示した (\* p < 0. 0 5) 。

10 図 2 1 はフェレットにおけるシスプラチン誘発性遅延嘔吐に対する化合物 No. 3 / オンダンセトロン / デキサメタゾン併用投与 (Drugs) による効果を示す。結果は 4 動物の全観察時間 (シスプラチン投与後 3 1 ~ 4 4 時間) における空吐き回数および嘔吐回数を平均値 ± 標準誤差で示した (\* p < 0. 0 5) 。

発明を実施するための最良の形態

以下に、本発明を詳細に説明する。

15 「M環、XおよびY」について

前記式(I)及び(Ia)中、M環は、部分構造「 $\text{—x} \text{—} \text{y} \text{<}$ 」として  $\text{—N} = \text{C} \text{<}$ 、 $\text{—CO—N} \text{<}$  または  $\text{—CS—N} \text{<}$  を有する複素環である。好ましいM環は部分構造「 $\text{—x} \text{—} \text{y} \text{<}$ 」として  $\text{—CO—N} \text{<}$  又は  $\text{—N} = \text{C} \text{<}$  を有する。

「R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>」について

前記一般式(I)中、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は共に結合してA環を形成するか、あるいは同一又は異なって水素原子又はM環における置換基を示す。

20 M環における置換基R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>としては、例えば、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、ハロゲン化されていてもよいアルコキシ基、ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基、シクロアルキル基、アリアル基、アシルアミノ基、アシルオキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノー又はジアルキルアミノ基、環状アミノ基 (例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を含んでいてもよい環状アミノ基)、ア

25

ルキルカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、アルキルカルボニル基、カルバモイル基、モノー又はジールキルカルバモイル基、アルキルスルホニル基、オキソ基などが挙げられる。

前記「ハロゲン原子」には、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子が含まれる。好ましいハロゲン原子には、例えば、フッ素、塩素、臭素原子が含まれる。

「置換基を有していてもよいアルキル基」としては、例えば、ヒドロキシル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基（メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*s*-ブトキシ、*t*-ブトキシなどの $C_{1-4}$  アルコキシ基など）、 $C_{1-6}$  アルキルチオ基（メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、*s*-ブチルチオ、*t*-ブチルチオなどの $C_{1-4}$  アルキルチオ基など）、アミノ基、 $C_{1-7}$  アシルアミノ基（ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、ベンゾイルアミノ基など）、*N*-アルキルアミノ基、カルボキシル基、ニトロ基、モノー又はジールキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基などのモノー又はジールキルアミノ基など）、置換基を有していてもよい、1又は2個の同素環が置換した*N*-置換アミノ基（例えば、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロヘキシルアミノ基などのモノー又はジールキルアミノ基；フェニルアミノ基などの $C_{6-10}$  アリールアミノ基など）、置換基を有していてもよい複素環基〔例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1～3個含んでいてもよい5～9員の環状アミノ基（例えば、ピペリジノ、4-メチルピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、4-メチルピペラジニル、4-エチルピペラジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニルなどの5又は6員の非芳香族環状アミノ基；ピリジル、ピラジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリルなどの5又は6員の芳香族環状アミノ基など）、チオフェニル、フラニル、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾール基などの芳香族複素環基、テトラヒドロピリジル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピラジル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリダ

- ジニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロピローリル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロチオフェニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ヘキサヒドロピリミジニル、ヘキサヒドロピリダジニル、テトラヒドロピラニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチアゾリル、テトラヒドロイソチアゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロイソキサゾリル基などの非芳香族複素環基など]、アルキルスルホニルアミノ基（例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ基など $C_{1-4}$  アルキルスルホニルアミノ基など）、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルオキシ基（例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ、プロピルカルボニルオキシ、ブチルカルボニルオキシ基などの $C_{1-4}$  アルキル-カルボニルオキシ基など）およびハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素原子など）などから選ばれた1～5個の置換基を有していてもよい $C_{1-6}$  アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基など）などが挙げられる。

- 好ましい「置換基を有していてもよいアルキル基」には、1～4個程度のハロゲン原子が置換していてもよい $C_{1-6}$  アルキル基 [特にハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルキル基（例えば、メチル、クロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、1-(トリフルオロメチル)エチル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基などの $C_{1-4}$  アルキル基および1～5個（特に1～3個）程度のハロゲン原子が置換した $C_{1-4}$  アルキル基など) ]、

$C_{1-6}$  アルコキシ- $C_{1-6}$  アルキル基（例えば、メトキシメチル、エトキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチルなどの $C_{1-4}$  アルコキシ- $C_{1-4}$  アルキル基）、

$C_{1-6}$  アルキルチオ- $C_{1-6}$  アルキル基 (例えば、メチルチオメチル、エチルチオメチル、ブチルチオメチル、メチルチオエチル、エチルチオエチル基などの  $C_{1-4}$  アルキルチオ- $C_{1-4}$  アルキル基) 、

5 アミノ- $C_{1-6}$  アルキル基 (例えば、アミノメチル、2-アミノエチル、2-アミノプロピル、3-アミノプロピル、2-アミノブチル、3-アミノブチル、4-アミノブチル基などのアミノ- $C_{1-4}$  アルキル基) 、

10  $C_{1-7}$  アシルアミノ- $C_{1-6}$  アルキル基 (ホルミルアミノメチル、アセチルアミノメチル、プロピオニルアミノメチル、ホルミルアミノエチル、アセチルアミノエチル、プロピオニルアミノエチル、ブチリルアミノエチル、ベンゾイルアミノメチル基などの  $C_{1-7}$  アシルアミノ- $C_{1-4}$  アルキル基) 、

15 モノ-又はジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ- $C_{1-6}$  アルキル基 (例えば、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、ブチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、2-(N-メチルアミノ)エチル、2-(N-エチルアミノ)エチル、2-(N-メチルアミノ)プロピル、3-(N-メチルアミノ)プロピル、3-(N-メチルアミノ)ブチル、4-(N-メチルアミノ)ブチル、2-(N-ジメチルアミノ)エチル、2-(N-ジエチルアミノ)エチル基などのモノ-又はジ- $C_{1-4}$  アルキルアミノ- $C_{1-4}$  アルキル基) 、

20  $C_{3-10}$  シクロアルキルアミノ- $C_{1-6}$  アルキル基 (例えば、シクロプロピルアミノメチル、シクロブチルアミノメチル、シクロヘキシルアミノメチル、シクロプロピルアミノエチル、シクロブチルアミノエチル、シクロヘキシルアミノエチル基、フェニルアミノメチル基などの  $C_{3-10}$  シクロアルキルアミノ- $C_{1-4}$  アルキル基) 、

25 窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1~3個含んでいてもよい5又は6員の環状アミノ- $C_{1-6}$  アルキル基 (例えば、ピペリジノメチル、4-メチルピペリジノメチル、モルホリノメチル、チオモルホリノメチル、ピペラジニルメチル、4-メチルピペラジニルメチル、ピペリジノエチル、モルホリノエチル、ピペラジニルエチルなどの非芳香族環状アミノ- $C_{1-4}$  アルキル基；ピリジルメチル、ピリミジニルメチル、イミダゾリルメチル、ピリジルエチルな



どの5又は6員の芳香族環状アミノ-C<sub>1-4</sub>アルキル基など)、

C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ-C<sub>1-6</sub>アルキル基(例えば、メチルスルホニルアミノメチル、エチルスルホニルアミノメチル、メチルスルホニルアミノエチル、エチルスルホニルアミノエチル基などのC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ-C<sub>1-6</sub>アルキル基)、

C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルオキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル基(例えば、メチルカルボニルオキシメチル、エチルカルボニルオキシメチル、ブチルカルボニルオキシメチル、メチルカルボニルオキシエチル、エチルカルボニルオキシエチル基などのC<sub>1-4</sub>アルキル-カルボニルオキシ-C<sub>1-4</sub>アルキル基)などが含まれる。

- 10 「ハロゲン化されていてもよいアルコキシ基」としては、例えば、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基または1~5個程度のハロゲン原子が置換したC<sub>1-6</sub>アルコキシ基などが挙げられる。このようなアルコキシ基又はハロゲン化アルコキシ基には、例えば、メトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロ
- 15 ポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペントキシ、ヘキシルオキシ基などが含まれる。好ましい「ハロゲン化されていてもよいアルコキシ基」には、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、又は1~3個程度のハロゲン原子が置換したC<sub>1-4</sub>アルコキシ基、例えば、メトキシ、ジフルオ
- 20 ロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ基などが含まれる。

- 「ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基」には、例えば、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、および1~5個程度のハロゲン原子を有するC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基などが含まれ、このようなアルキルチオ基やハロゲン化アルキルチオ基としては、
- 25 例えば、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ基などが挙げられる。好ましい「ハ

5 「ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基」には、 $C_{1-4}$  アルキルチオ基、又は  
1～3個程度のハロゲン原子が置換した $C_{1-4}$  アルキルチオ基、例えば、メチル  
チオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピル  
チオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ基  
などが含まれる。

さらに、「シクロアルキル基」には、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基（例えば、シク  
ロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチル  
基など）などが含まれ、「アリーール基」には、 $C_{6-10}$ アリーール基（例えば、フェ  
ニル基など）、「アシルアミノ基」には、例えば、 $C_{1-7}$ アシルアミノ基（例え  
ば、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、  
10 ベンゾイルアミノ基など）などが含まれる。「アシルオキシ基」には、例えば、  
 $C_{1-3}$ アシルオキシ基（例えば、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオ  
キシ基など）などが含まれる。「モノー又はジールキルアミノ基」としては、  
例えば、モノー又はジールキル $C_{1-4}$ アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチ  
ルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基など）などが挙  
15 げられる。また、「環状アミノ基」には、例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫  
黄原子などのヘテロ原子を1～3個含んでいてもよい5～9員の環状アミノ基  
（例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ基など）など  
が含まれる。「アルキルカルボニルアミノ基」には、例えば、 $C_{1-4}$ アルキル  
カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリル  
アミノ基など）、「アルキルスルホニルアミノ基」には、例えば、 $C_{1-4}$ アルキ  
ルスルホニルアミノ基（例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルア  
20 ミノ基など）、「アルコキシカルボニル基」には、例えば、 $C_{1-4}$ アルコキシ  
カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシ  
カルボニル、ブトキシカルボニル基など）、「アルキルカルボニル基」には、例  
例えば、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基（例えば、ホルミル、メチルカルボニル、  
エチルカルボニル、プロピルカルボニル基など）、「モノー又はジールキルカ  
ルバモイル基」には、例えば、モノー又はジールキル $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル基（例

えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル基など）、「アルキルスルホニル基」には、例えば、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル基など）などが含まれる。

5 「A環およびB環」について

前記式 (I) 及び (Ia) 中、A環およびB環は、それぞれ、置換基を有していてもよい同素または複素環であり、その少なくとも一方は置換基を有していてもよい複素環である。

10 前記「同素または複素環」には、例えば、(i) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1種または2種のヘテロ原子を、好ましくは1個ないし3個含む芳香族複素環または非芳香族複素環、または(ii)炭素原子からなる環状炭化水素（同素環）などが含まれる。

15 「芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個ないし3個含む5又は6員の芳香族複素環（例えば、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾール環など）などが挙げられる。好ましい芳香族複素環には、例えば、ピリジン、ピラジンおよびチオフェン環などの他、例えば、ピロール、チアゾール環なども含まれる。特に(i)炭素原子以外に窒素原子を1個または2個含む6員の含窒素複素環（例えば、ピリジン、ピラジン環など）または(ii)炭素原子以外に硫黄原子を1個含む5員の芳香族複素環（例えば、チオフェン環など）などが好ましい。

20 前記「非芳香族複素環」には、例えば、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個ないし3個含む5ないし9員の非芳香族複素環、好ましくは5または6員の非芳香族複素環などが含まれる。

例えば、A環に関しては、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピラジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロピラン、ジヒドロピロール、ジヒドロイミダゾール、ジヒドロピラゾール、ジヒ

ドロチオフェン、ジヒドロフラン、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール環などが挙げられ、B環に関しては、上記のものに加えて、さらにピペリジン、ピペラジン、ヘキサヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリダジン、テトラヒドロピラン、モルホリン、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソキサゾール環などが挙げられる。A環に関しては、例えば、炭素原子以外に、窒素原子を1または2個含む6員の非芳香族複素環（例えば、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン環など）などが好ましく、特にテトラヒドロピリジン環などが汎用される。B環に関しては、例えば、炭素原子以外に窒素原子を1または2個含む6員の非芳香族複素環（例えば、ピペリジン、ピペラジン環など）などが好ましく、特にピペラジン環などが繁用される。

前記「環状炭化水素（同素環）」には、例えば、3ないし10員（例えば、5ないし9員）の環状炭化水素、好ましくは5または6員の環状炭化水素などが含まれる。例えば、A環に関しては、ベンゼン、 $C_{3-10}$ シクロアルケン（例えば、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテンなど）などが含まれ、シクロアルケンとしては、 $C_{5-6}$ シクロアルケン（例えば、シクロペンテン、シクロヘキセンなど）などが好ましい。B環に関しては、上記のものに加えてさらに、 $C_{3-10}$ シクロアルカン（例えば、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタンなど）なども含まれ、シクロアルカンとしては $C_{5-6}$ シクロアルカン（例えば、シクロヘキサン、シクロペンタンなど）などが好ましい。A環に関しては、例えば、ベンゼン、シクロヘキセン環などの6員の同素環が好ましく、特にベンゼン環などが好ましい。B環に関しては、例えばベンゼン、シクロヘキサン環などの6員の同素環が好ましく、特にベンゼン環が好ましい。

A環およびB環のうち少なくとも一方は、置換基を有していてもよい複素環で構成され、A環およびB環の双方を、置換基を有していてもよい複素環で構成し

てもよい。A環およびB環のうち一方は、①置換基を有していてもよい芳香環で構成され、他方は、②置換基を有していてもよい複素環（特に芳香族複素環）で構成されるのが好ましい。

5 上記①「芳香環」には、例えば、(i) 前記「芳香族複素環」、すなわち、炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1種または2種のヘテロ原子を、好ましくは1個ないし3個含む、置換基を有していてもよい5又は6員の芳香族複素環（例えば、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾール環など）また  
10 または(ii) 置換基を有していてもよいベンゼン環が含まれる。

前記①「芳香環」が有していてもよい置換基としては、例えば、後述するA環およびB環におけるのと同様の置換基が挙げられ、前記②「置換基を有していてもよい芳香族複素環」の「芳香族複素環」には、例えば、前記「5又は6員の芳香族複素環」と同様の芳香族複素環が挙げられる。また、②「置換基を有していてもよい芳香族複素環」が有していてもよい置換基としては、例えば、後述する  
15 A環およびB環におけるのと同様の置換基が挙げられる。上記「5又は6員の芳香族複素環」としては、前記「芳香族複素環」の項で述べたのと同様の複素環などが好ましい。

さらに好ましくは、A環およびB環のうち一方は、置換基を有していてもよい芳香族複素環（例えば、5又は6員の芳香族複素環）であり、他方は置換基を有していてもよいベンゼン環である。  
20

A環、B環で示される「同素または複素環」、「芳香族複素環」、「非芳香族複素環」、「環状炭化水素」、「芳香環」、「ベンゼン環」が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、ハロゲン化されていてもよいアルコキシ基、ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基、アリール基、アシルアミノ基、アシルオキシ基、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノー又はジアルキルアミノ基、環状アミノ基（例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を含んで  
25

いてもよい環状アミノ基)、アルキルカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、アルキルカルボニル基、カルバモイル基、モノー又はジールキルカルバモイル基、アルキルスルホニル基、オキソ基などが挙げられる。

- 5 A環およびB環が有していてもよい「ハロゲン原子」には、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子が含まれる。好ましいハロゲン原子としては、例えば、フッ素、塩素、臭素原子(特にフッ素、塩素原子など)が挙げられる。

- A環およびB環が有していてもよい「置換基を有していてもよいアルキル基」としては、例えば、ヒドロキシル基、アミノ基、カルボキシル基、ニトロ基、モノー又はジールキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基など)、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基(例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ基など)およびハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素原子など)などから選ばれた1~5個の置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基など)などが挙げられる。特に、ハロゲン化されていてもよいアルキル基、例えば、 $C_{1-6}$ アルキル基、および1~4個程度のハロゲン原子が置換した $C_{1-6}$ アルキル基などが好ましい。このようなアルキル基又はハロゲン化アルキル基には、例えば、メチル、クロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブromoエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、1-(トリフルオロメチル)エチル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、4-トリフルオロメチルブチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル、5-トリフルオロメチルペンチル基などが含まれる。

さらに好ましい「置換基を有していてもよいアルキル基」には、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基、例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロ

メチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、  
2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3,  
3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、2-トリフルオロメチルエチル、ブ  
チル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブ  
5 チル基などのC<sub>1-4</sub> アルキル基や1~3個程度のハロゲン原子が置換したC<sub>1-4</sub>  
アルキル基などが含まれる。

A環およびB環が有していてもよい「ハロゲン化されていてもよいアルコキシ  
基」としては、例えば、C<sub>1-6</sub> アルコキシ基または1~5個程度の前述のような  
ハロゲン原子が置換したC<sub>1-6</sub> アルコキシ基などがあげられる。このようなアル  
10 コキシ基又はハロゲン化アルコキシ基には、例えば、メトキシ、ジフルオロメト  
キシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-ト  
リフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ  
キシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ  
キシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペントキシ、ヘキシルオキシ基などが含ま  
15 れる。好ましい「ハロゲン化されていてもよいアルコキシ基」には、C<sub>1-4</sub> アル  
コキシ基、又は1~3個程度のハロゲン原子が置換したC<sub>1-4</sub> アルコキシ基、例  
えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,  
2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4,  
4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ基などが含まれ  
20 る。

A環およびB環が有していてもよい「ハロゲン化されていてもよいアルキルチ  
オ基」には、例えば、C<sub>1-6</sub> アルキルチオ基、および1~5個程度の前述のよう  
なハロゲン原子を有するC<sub>1-6</sub> アルキルチオ基などが含まれ、このようなアルキ  
ルチオ基やハロゲン化アルキルチオ基としては、例えば、メチルチオ、ジフルオ  
25 ロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロ  
ピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、  
ヘキシルチオ基などが挙げられる。好ましい「ハロゲン化されていてもよいアル  
キルチオ基」には、C<sub>1-4</sub> アルキルチオ基、又は1~3個程度のハロゲン原子が

置換した $C_{1-4}$  アルキルチオ基、例えば、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ基などが含まれる。

さらに、置換基としてのアリール基には、 $C_{6-10}$ アリール基（例えば、フェニル基など）、アシルアミノ基には、例えば、 $C_{1-7}$ アシルアミノ基（例えば、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、ベンゾイルアミノ基など）などが含まれる。アシルオキシ基には、例えば、 $C_{1-3}$ アシルオキシ基（例えば、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ基など）などが含まれる。モノー又はジ-アルキルアミノ基としては、例えば、モノー又はジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基など）などが挙げられる。また、環状アミノ基には、例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1~3個含んでいてもよい5~9員の環状アミノ基（例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ基など）などが含まれる。アルキルカルボニルアミノ基には、例えば、 $C_{1-4}$ アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ基など）、アルキルスルホニルアミノ基には、例えば、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニルアミノ基（例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ基など）、アルコキシカルボニル基には、例えば、 $C_{1-4}$ アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル基など）、アルキルカルボニル基には、例えば、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基（例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル基など）、モノー又はジ-アルキルカルバモイル基には、例えば、モノー又はジ- $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル基など）、アルキルスルホニル基には、例えば、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル基など）などが含まれる。

以下、本明細書中で用語「ハロゲン化されていてもよい」を用いる場合、ハロ



ゲン原子の個数は1～5個、好ましくは1～3個程度であることを意味する。

- 5 A環、B環が有していてもよい好ましい置換基としては、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキルチオ基、 $C_{1-3}$ アシルオキシ基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノー又はジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノ基、カルボキシル基、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル基およびオキソ基などが挙げられる。

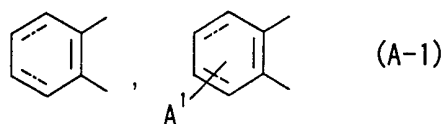
- 10 A環、B環が有していてもよいより好ましい置換基には、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ、ヒドロキシル基、アミノ基、モノー又はジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノ基、 $C_{1-3}$ アシルオキシ基、オキソ基などが含まれる。特に、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基およびハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基などが好ましい。

- 15 A環およびB環の置換基は、環のうち置換可能ないずれの位置に置換していてもよく、置換基が2個以上である場合には、置換基はそれぞれ同一又は異なってもよく、その個数は1～4個程度であってもよい。置換基の個数は1～3個程度であるのが好ましい。

- 20 A環及び/又はB環が窒素原子を有する場合、4級アンモニウム塩を形成していてもよく、例えば、ハロゲンイオン（例えば、 $Cl^-$ 、 $Br^-$ 、 $I^-$ など）、硫酸イオン、ヒドロキシイオンなどの陰イオンと塩を形成していてもよい。

#### 「A環」について

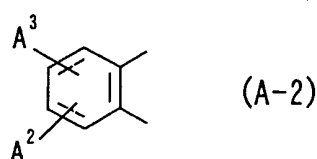
A環における好ましい同素環としては、置換基を有していてもよい炭素原子からなる同素環、例えば、式(A-1)



(式中、 $\equiv$ は一重または二重結合を示す。以下も同様。)

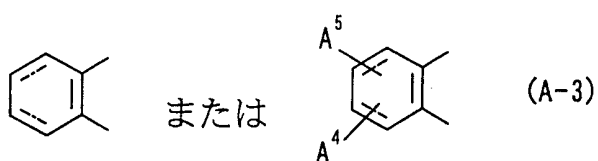
- 25 [式中、 $A^1$ は、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素原子など）、ハロゲン化

- 5 されていてもよい $C_{1-4}$  アルキル基（例えば、メチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、エチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル基など）、またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルコキシ基（例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ基など）を示す）、又は式 (A-2)



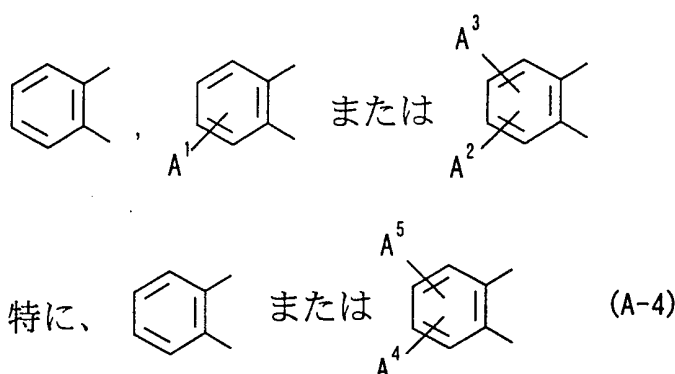
- 10 [式中、 $A^2$  および $A^3$  は同一又は相異なって、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素原子など）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルキル基（例えば、メチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、エチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル基など）、またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルコキシ基（例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ基など）を示す] で表わされる同素環などが挙げられる。

- 15 より好ましい同素環には、例えば、式 (A-3)



- 20 [式中、 $A^4$  および $A^5$  は、同一又は相異なって、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素原子など）、またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルキル基（例えば、メチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、エチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、イソプロピル基など）を示す] で表わされる同素環（特にベンゼン環）などが含まれる。

また、同素環としては、例えば、下記式 (A-4)

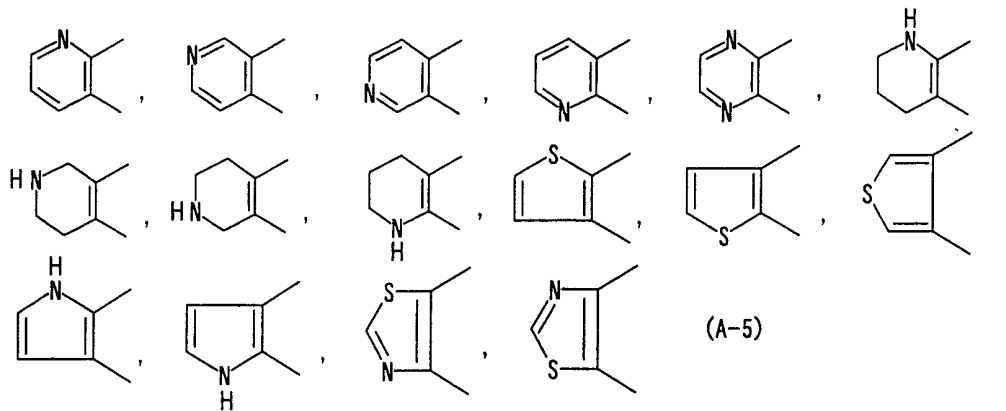


〔式中の各記号は前記と同意義を示す。〕で表される置換基を有していてもよいベンゼン環も好ましい。

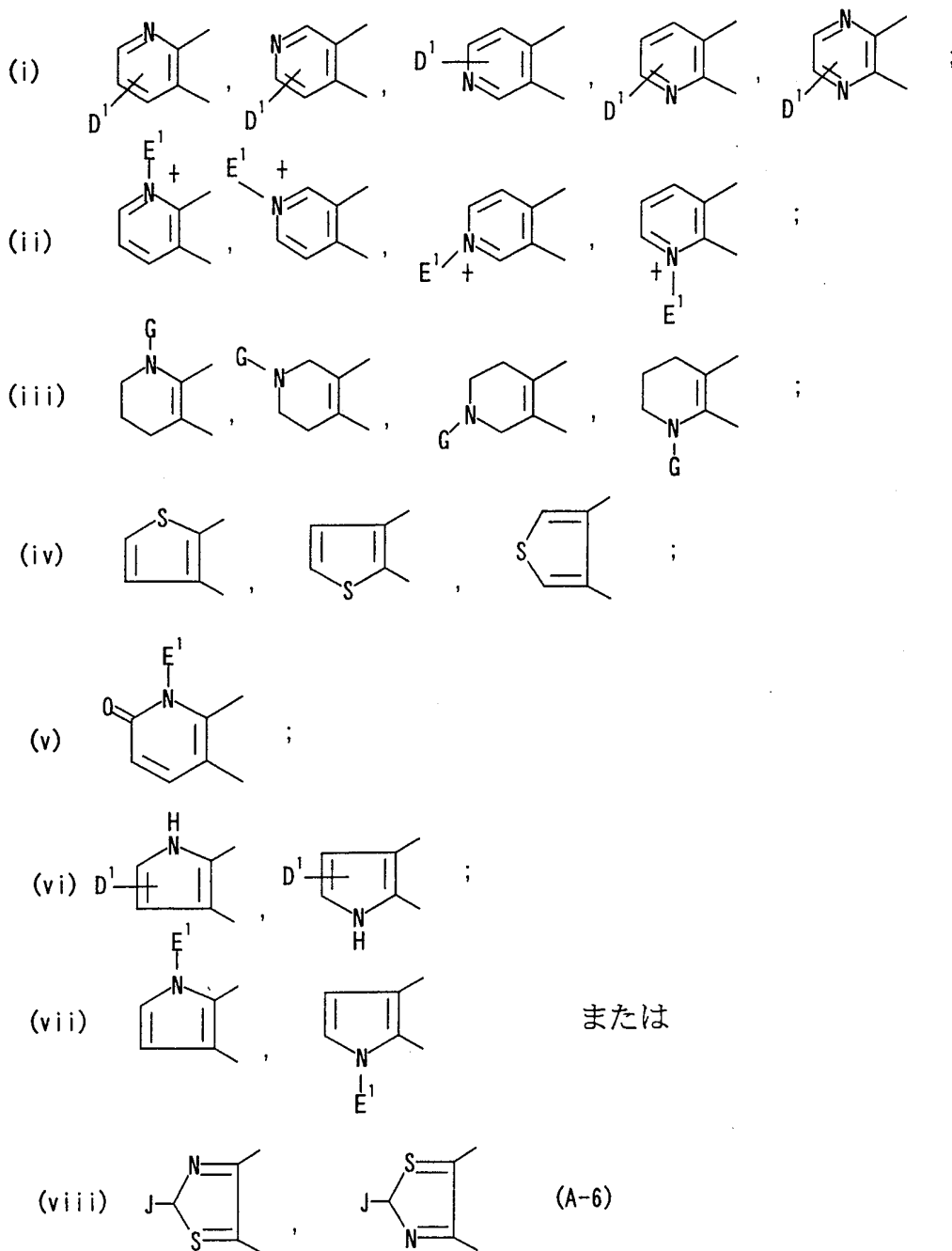
前記式で表される同素環において、特に好ましくは、下記の置換基を有する同素環が含まれる。

- 5
- (1)  $A^1$  がハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素原子など）、又はハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル基（例えば、メチル、トリフルオロメチル、エチル、イソプロピル基など）である同素環、
- 10 (2)  $A^2$  および  $A^3$  が、同一又は相異なって、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル基（例えば、メチル、トリフルオロメチル、エチル、イソプロピル基など）、又はハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ基（例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ基など）である同素環、
- (3)  $A^4$  および  $A^5$  が、同一又は相異なって、 $C_{1-4}$  アルキル基（例えば、メチル、エチル、イソプロピル基など）である同素環、
- 15 (4)  $A^1$  がハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素原子など）、
- (5)  $A^2$  および  $A^3$  が、同一又は相異なって、 $C_{1-4}$  アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ基など）である同素環。

A環における好ましい芳香族複素環又は非芳香族複素環としては、5又は6員の芳香族複素環又は非芳香族複素環、例えば、ピリジン、ピラジン、チオフェン、  
 20 テトラヒドロピリジン、ピロール、チアゾール環などが挙げられる。具体的には、例えば、式 (A-5) で表される複素環が好ましい。



- 置換基を有していてもよい芳香又は非芳香族複素環の好ましいものとしては、例えば、オキソ基、置換基を有していてもよいアルキル基（A環およびB環が有していてもよい置換基として定義されたものと同意義）、 $C_{6-10}$ アリール基（例えば、フェニル基など）およびハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素原子など）から選ばれた置換基を1又は2個有していてもよいピリジン、ピラジン、チオフェン、テトラヒドロピリジン、ピロール、チアゾール環などが挙げられ、具体的には、例えば、下記式（A-6）で表される芳香又は非芳香族複素環などが好ましい。
- 5



(式中、D<sup>1</sup> は水素原子、ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素原子など)、E<sup>1</sup> はC<sub>1-4</sub> アルキル基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル基など) などを示し、(ii) で示される部分構造を有する化合物はハロゲンイオン (例えば、Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup> など)、硫酸イオン又はヒドロキシイオンなどと

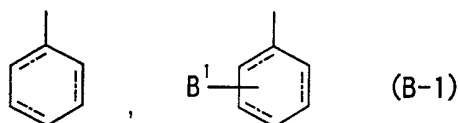
5 ともに4級アンモニウム塩を形成する。Gは水素原子又はC<sub>1-4</sub> アルキル基 (例

例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル基など)を示し、Jは水素原子、 $C_{1-4}$ アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル基など)又は $C_{6-10}$ アリアル基(例えば、フェニル基など)を示す。]

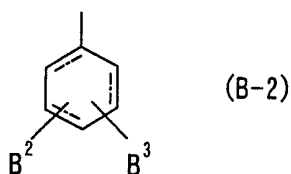
- 5 A環は、5又は6員の窒素含有複素環、例えば、(i)炭素原子以外に窒素原子を1又は2個含む6員の芳香族含窒素複素環(例えば、ピリジン、ピラジン環など)、(ii)炭素原子以外に、窒素原子を1又は2個含む6員の非芳香族複素環(例えば、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン環など)などであるのが好ましい。特に好ましいA環には、芳香族含窒素複素環、なかでもピリジン環などが含まれる。

10 「B環」について

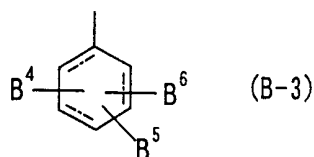
B環における好ましい同素環としては、置換基を有していてもよい炭素原子からなる同素環、例えば、式(B-1)



- 15 [式中、 $B^1$  はハロゲン原子、ヒドロキシで置換またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基またはカルボキシル基を示す]、式(B-2)

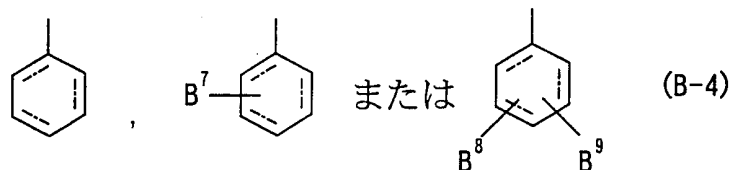


- 20 [式中、 $B^2$  および $B^3$  は、同一又は相異なって、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基を示す]、または式(B-3)



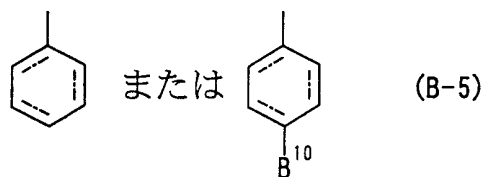
〔式中、 $B^4$ 、 $B^5$  および  $B^6$  は、同一又は相異なって、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ基を示す〕で表わされる同素環などが挙げられる。

さらに好ましい同素環には、式 (B-4)



〔式中、 $B^7$ 、 $B^8$  及び  $B^9$  は、同一又は相異なって、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル基またはハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ基を示す〕で表される基などが含まれる。

特に好ましい同素環としては、下記式 (B-5)



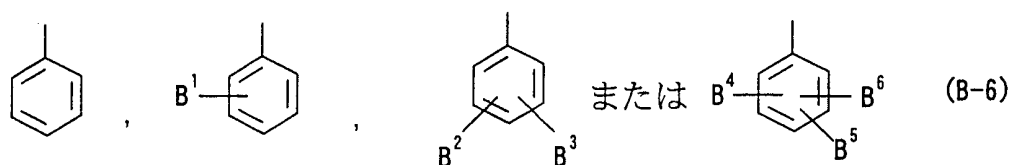
〔式中、 $B^{10}$  は、ハロゲン原子、ヒドロキシで置換またはハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル基またはカルボキシル基を示す〕で表される基が挙げられる。

- 15 前記式中、 $B^1 \sim B^{10}$ におけるハロゲン原子には、例えば、フッ素、塩素、臭素原子などが含まれ、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル基には、例えば、メチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、エチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、2, 2, 3, 3-テトラフル
- 20 オプロピル、イソプロピル基などが含まれ、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ基には、例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリクロ

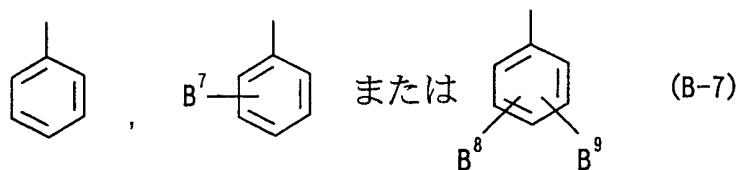
ロエトキシ、1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、プロポキシ、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ、イソプロポキシ基などが含まれる。

前記式中、 $B^1$ または $B^{10}$ で示される $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基にはホルミル、アセチルなどが含まれる。

また、B環が置換基を有していてもよいベンゼン環であるのも好ましい。このようなベンゼン環には、例えば、式(B-6)

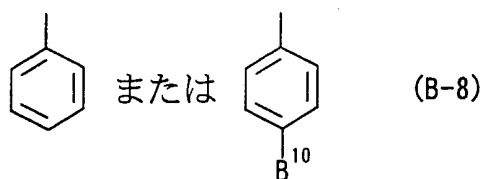


が好ましく、さらに好ましくは、式(B-7)



10

特に、式(B-8)



〔式中の記号は前記と同意義である〕で表されるベンゼン環などが含まれる。

前記式中の置換基の中で、特に好ましい置換基としては、

15 (1)  $B^1$ 、 $B^2$ 、 $B^3$ 、 $B^4$ 、 $B^5$  および $B^6$  が、同一又は相異なって、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素原子など）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基（例えば、メチル、トリフルオロメチル、エチル、イソプロピル基など）、

(2)  $B^1$ 、 $B^2$ 、 $B^3$ 、 $B^4$ 、 $B^5$  および $B^6$  が、同一又は相異なって、ハ



ロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルコキシ基（例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ基など）、

(3)  $B^7$ 、 $B^8$  および $B^9$  が、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素原子など）、

5 (4)  $B^{10}$ がフッ素原子、

(5)  $B^{10}$ が $C_{1-4}$  アルキル基（例えば、メチル基など）、

(6)  $B^1$ または $B^{10}$ がヒドロキシで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、ヒドロキシメチルなど）、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル（例えば、ホルミル、アセチルなど）、カルボキシ基などが挙げられる。

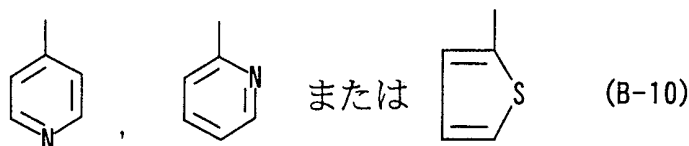
10 より好ましい置換基を有していてもよいベンゼン環としては、下記式 (B-9)



で表されるフェニル基が挙げられる。

15 B環において好ましい芳香族複素環又は非芳香族複素環としては、例えば、ピリジン、チオフェン、ピペリジン環などの5又は6員の芳香族複素環または非芳香族複素環が挙げられ、これらの環は、前記A環の項で例示したのと同様の好ましい置換基を有していてもよい。

B環が芳香族複素環又は非芳香族複素環である場合、特に好ましい芳香族複素環又は非芳香族複素環には、例えば、式 (B-10)



20 で表される複素環などが含まれる。

A環およびB環の双方又はいずれか一方が複素環である場合、この複素環としては、無置換の複素環も好ましい。

A環とB環の組み合わせ

A環およびB環の好ましい組み合わせ(1)は、次の通りである。

(1) A環およびB環のうちいずれか一方： $C_{1-4}$  アルキル基(例えば、メチル、エチル、イソプロピル基など)で置換されていてもよい炭素原子以外に窒素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個又は2個含む5又は6員の複素環(例えば、ピリジン、ピラジン、チオフェン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ピペラジン環など)、

A環およびB環の他方：ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素原子など)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルキル基(例えば、メチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、エチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、プロピル、イソプロピル基など)およびハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルコキシ基(例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ基など)から選ばれた1~3個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環。

A環およびB環のさらに好ましい組み合わせ(2)は、次の通りである。

(2) A環およびB環のうちいずれか一方：炭素原子以外に窒素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個又は2個含む5又は6員の芳香族複素環(例えば、ピリジン、ピラジン、チオフェン環など)で、

A環およびB環の他方：ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素原子など)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルキル基(例えば、メチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、エチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、プロピル、イソプロピル基など)およびハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルコキシ基(例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ基など)から選ばれた1~3個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環。

特に、A環が置換基を有していてもよい前記芳香族複素環（例えば、5又は6員の芳香族複素環、特にピリジン環など）、B環が置換基を有していてもよいベンゼン環であるのが好ましい。

#### 「C環」について

- 5 前記式中、C環は置換基を有していてもよい同素環又は置換基を有していてもよい複素環を示す。前記同素環又は複素環は、同一又は相異なる置換基を1～5個程度、好ましくは1～3個程度有していてもよい。また、それらの置換基は同素環又は複素環のいずれの位置に置換していてもよい。

- 同素環には、「A環及びB環」の項で述べたのと同様の「環状炭化水素（同素環）」、例えば、ベンゼン、 $C_{3-10}$ シクロアルケン（例えば、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテンなど）、 $C_{3-10}$ シクロアルカン（例えば、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタンなど）などの3ないし10員の環状炭化水素、好ましくは5又は6員の環状炭化水素などが含まれる。好ましい同素環には、
- 10 ベンゼン、シクロヘキセン、シクロヘキサン環などの6員の同素環が含まれ、特に
- 15 ベンゼン環が好ましい。

- 前記ベンゼン環などの同素環の置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-10}$ アルキル基（例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、プロピル、イソプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、パーフルオロブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル、デシル基など）、アミノ基で置換された $C_{1-4}$ アルキル基（例えば、アミノメチル、2-アミノエチル基など）、
- 20 モノ-又はジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノ基で置換された $C_{1-4}$ アルキル基（例えば、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、2-メチルアミノエチル、2-ジメチルアミノエチル基など）、カルボキシル基で置換された $C_{1-4}$ アルキル基（例えば、カルボキシメチル、カルボキシエチル基など）、 $C_{1-4}$ アルコキシ-カルボニル基で

置換されたC<sub>1-4</sub> アルキル基（例えば、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルエチル基など）、ヒドロキシル基で置換されたC<sub>1-4</sub> アルキル基（例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル基など）、C<sub>1-4</sub> アルコキシカルボニル基で置換されたC<sub>1-4</sub> アルキル基（例えば、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル基など）、C<sub>3-10</sub> シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基など）、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシル基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-10</sub> アルコキシ基（例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ、パーフルオロブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、オクチルオキシ、デシルオキシ基など）、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub> アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ基など）、アミノ基、モノー又はジ-C<sub>1-4</sub> アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基など）、環状アミノ基（例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1~3個含んでいてもよい5~9員の環状アミノ基など、具体的には、例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ基など）、C<sub>1-4</sub> アルキルカルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど）、アミノカルボニルオキシ基、モノー又はジ-C<sub>1-4</sub> アルキルアミノカルボニルオキシ基（例えば、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノカルボニルオキシなど）、C<sub>1-4</sub> アルキルスルホニルアミノ基（例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ基など）、C<sub>1-4</sub> アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル基など）、アラルキルオキシカルボニル基（例えば、フェニル-C<sub>1-4</sub>アルキルオキシカルボニル（例、

ベンジルオキシカルボニル基など) などの  $C_{7-19}$  アラルキルオキシカルボニル基)、カルボキシ基、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル基 (例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル基など)、 $C_{3-6}$  シクロアルキル-カルボニル基 (例えば、シクロヘキシルカルボニル基など)、カルバモイル基、

5 モノ-又はジ- $C_{1-4}$  アルキルカルバモイル基 (例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイル基など)、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基 (例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル基など) などが挙げられる。

- 10 さらに、C環としての同素環は、例えば、1個の5又は6員の芳香族単環式複素環基 (例えば、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル基など) などで置換されている場合があり、これらの芳香族単環式複素環基は、
- 15 1~3個程度のハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル基 (例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、イソプロピル基など) などで置換されていてもよい。
- 20

C環としての同素環 (ベンゼン環など) に置換する好ましい置換基としては、例えば、ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素原子など)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブromoエチル、

25 2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、プロピル、イソプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、ブチル、s-ブチル、t-ブチル、パーフルオロブチル基など)、ニトロ基、ヒドロキシ基、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基 (例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフル

オロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ、ブトキシ基など)、アミノ基、モノ-又はジ-C<sub>1-4</sub> アルキルアミノ基で置換されたC<sub>1-4</sub> アルキル基 (例えば、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、

5 2-メチルアミノエチル、2-ジメチルアミノエチル基など)、モノ-又はジ-C<sub>1-4</sub> アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基など)、C<sub>1-4</sub> アルコキシ-カルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル基など)、カルボキシル基およびカルバモイル基などが挙げられる。

- 10 なかでも、ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素原子など)、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub> アルキル基 (例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、プロピル、イソプロピル、t-ブチル基など)、およびハロゲン
- 15 化されていてもよいC<sub>1-4</sub> アルコキシ基 (例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、プロポキシ基など)、ジ-C<sub>1-4</sub> アルキルアミノ基 (例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基など)、C<sub>1-3</sub> アシルオキシ基 (例えば、アセトキシ基など) およびヒドロキシル基などが好ましい。これらの置換基の数は、例えば、1~3個程度であるのが好ましい。

特に、ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素原子など)、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub> アルキル基 (例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオ

25 ロエチル、プロピル、イソプロピル、t-ブチル基など)、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub> アルコキシ基 (例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、プロポキシ基など) などが好適である。

「置換基を有していてもよい複素環」の「複素環」には、例えば、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子、硫黄原子などの1種または2種のヘテロ原子を、1～4個含む5～10員の複素環などが含まれる。複素環としては、具体的には、例えば、(1) フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニルなどの5又は6員の芳香族単環式複素環；

(2) ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1, 2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジニルなどの9又は10員の芳香族縮合複素環；または

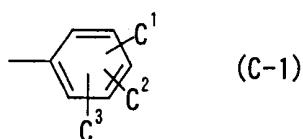
(3) オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピラジニルなどの5～10員の非芳香族複素環などが挙げられる。

前記複素環(1)～(3)のうち、例えば、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含む5又は6員の複素環が広く

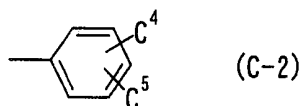
利用される。このような複素環には、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、キノリル、イソキノリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チオフェニルなどが含まれる。

- 5 複素環が有していてもよい置換基としては、前記「置換基を有していてもよい同素環」の項で述べたのと同様の置換基が挙げられる。

より好ましいC環には、置換基を有していてもよいベンゼン環（特に、置換基により置換されたベンゼン環）、例えば、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub> アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub> アルコキシ基、ジ-C<sub>1-4</sub> アルキルアミノ基、C<sub>1-3</sub> アシルオキシ基およびヒドロキシル基より選ばれた1～3個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環（特に前記置換基で置換されたベンゼン環）が含まれる。具体的には、好ましいC環には、例えば、下記式 (C-1)



- 15 [式中、C<sup>1</sup>、C<sup>2</sup> およびC<sup>3</sup> は、同一又は相異なって、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub> アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub> アルコキシ基、モノー又はジ-C<sub>1-4</sub> アルキルアミノ基、C<sub>1-3</sub> アシルオキシ基またはヒドロキシル基を示す]、または下記式 (C-2)



- 20 [式中、C<sup>4</sup> およびC<sup>5</sup> は、同一又は相異なって、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub> アルキル基またはハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub> アルコキシ基を示す] で表わされる置換されていてもよいベンゼン環が含まれる。

ここで、C<sup>1</sup>、C<sup>2</sup>、C<sup>3</sup>、C<sup>4</sup> 又はC<sup>5</sup> で示されるハロゲン原子、ハロゲン



化されていてもよい $C_{1-4}$  アルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルコキシ基およびモノー又はジ- $C_{1-4}$  アルキルアミノ基は、前記したハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルコキシ基およびモノー又はジ- $C_{1-4}$  アルキルアミノ基と同様のものが用いられる。

より好ましいC環には、例えば、前記式 (C-1) 及び (C-2) において、 $C^1 \sim C^5$  が下記の置換基であるベンゼン環が含まれる。

(1)  $C^1$ 、 $C^2$  および $C^3$  が、同一又は相異なって、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルキル基又はハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルコキシ基、

(2)  $C^1$ 、 $C^2$  および $C^3$  が、同一又は相異なって、ハロゲン原子またはハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルキル基、

(3)  $C^1$ 、 $C^2$  および $C^3$  が、同一又は相異なって、ハロゲン原子、

(4)  $C^1$ 、 $C^2$  および $C^3$  が、同一又は相異なって、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルキル基、

(5)  $C^1$ 、 $C^2$  および $C^3$  が、同一又は相異なって、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルコキシ基、

(6)  $C^4$  および $C^5$  が、同一又は相異なって、ハロゲン原子、

(7)  $C^4$  および $C^5$  が、同一又は相異なって、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルキル基、または

(8)  $C^4$  および $C^5$  が、同一又は相異なって、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルコキシ基。

前記態様 (1) ~ (8) において、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルキル基」、「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$  アルコキシ基」および「ハロゲン原子」としては、前記と同様の基又は原子が例示できる。

さらに好ましいC環としては、例えば、前記式 (C-2) において、 $C^4$  および $C^5$  が下記の置換基であるベンゼン環が挙げられる。

(a)  $C^4$  および $C^5$  のうち一方が水素原子、他方がメトキシ基、

(b)  $C^4$  および  $C^5$  が塩素原子、

(c)  $C^4$  および  $C^5$  のうち一方がメトキシ基、他方がイソプロピル基、

(d)  $C^4$  および  $C^5$  のうち一方がメトキシ基、他方が1-メトキシ-1-メチルエチル基、または

5 (e)  $C^4$  および  $C^5$  がトリフルオロメチル基。

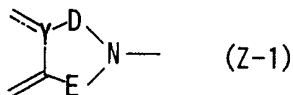
「Z環」について

前記式中、Z環は置換されていてもよい含窒素複素環を示す。Z環の置換基としては、種々の置換基、例えば、アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基などの炭素数1~6の直鎖状又は分枝状アルキル基、好ましくは炭素数1~4の直鎖状又は分枝状アルキル基）、アルケニル基（例えば、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニル基などの炭素数2~6のアルケニル基、好ましくは炭素数2~4のアルケニル基）、アルキニル基（例えば、エチニル、プロピニル、イソプロピニル、ブチニル、イソブチニル、sec-ブチニル基などの炭素数2~6のアルキニル基、好ましくは炭素数2~4のアルキニル基）、シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル基などの $C_{3-8}$ シクロアルキル基、好ましくは $C_{3-6}$ シクロアルキル基）、シクロアルキル-アルキル基（例えば、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロヘキシルメチル基などの $C_{3-6}$ シクロアルキル- $C_{1-4}$ アルキル基）、アリール基（例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル、フェナントリル基などの炭素数6~14のアリール基、好ましくは炭素数6~10のアリール基、特にフェニル基）、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシル基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ基など）、 $C_{1-4}$ アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ基など）、アミノ基、モノ-又はジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基など）、環状アミノ基（例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1~3個含んでもよい5

～9員の環状アミノ基など、具体的には、例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、モ  
 ルホリノ、チオモルホリノ基など)、 $C_{1-4}$  アルキル-カルボニルアミノ基 (例  
 えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ基など)、 $C_{1-4}$   
 アルキルスルホニルアミノ基 (例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホ  
 5 ニルアミノ基など)、 $C_{1-4}$  アルコキシ-カルボニル基 (例えば、メトキシカル  
 ボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル基など)、カルボキシル基、  
 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル基 (例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、  
 プロピルカルボニル基など)、カルバモイル基、モノ-又はジ- $C_{1-4}$  アルキル  
 10 カルバモイル基 (例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル基など)、  
 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基 (例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、  
 プロピルスルホニル基など)、オキソ基、チオキソ基などが挙げられる。これら  
 の置換基の数は、Z環の大きさに応じて、例えば、1～5個程度、好ましくは1  
 又は2個程度である。

Z環は、Y及び窒素原子N以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選  
 15 択された少なくとも1つのヘテロ原子を含んでもよい複素環であってもよい  
 が、オキソ化されていてもよい環であるのが好ましい。

Z環には、下記式 (Z-1)



(式中、DとEは、Eに隣接する窒素原子とともに前記Z環を形成する基を示す)  
 20 で表される含窒素複素環が含まれる。

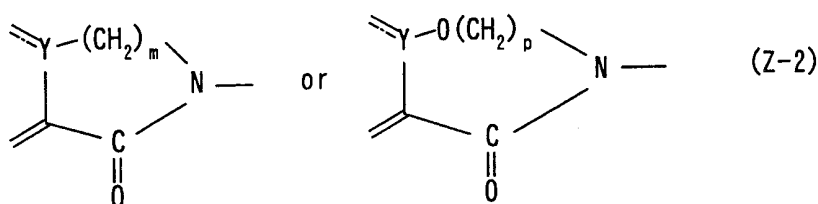
Z環を形成するDおよびEとしては、少なくとも一方がオキソ化されていても  
 よいアルキレン基、オキシアルキレン基、イミノアルキレン基などが挙げられる。  
 好ましいDおよびEはそれぞれオキソ化されていてもよいアルキレン基、オキシ  
 アルキレン基である場合が多い。DおよびEで表されるオキソ化されていてもよ  
 25 いアルキレン基、オキシアルキレン基、イミノアルキレン基は、Z環が5～12  
 員環、好ましくは5～9員環を形成する炭素数を有するのが好ましい。なお、D  
 およびEで表されるアルキレン基の炭素数は、同一又は異なってもよい。

好ましいDには、例えば、オキシ化されていてもよいC<sub>1-7</sub> アルキレン基（特にオキシ化されていてもよいC<sub>1-5</sub> アルキレン基）、C<sub>1-7</sub> オキシアルキレン基（特にC<sub>1-5</sub> オキシアルキレン基）、C<sub>1-7</sub> イミノアルキレン基（特にC<sub>1-5</sub> イミノアルキレン基）が含まれる。さらに好ましいDには、式  $-(CH_2)_m-$ （式中、mは1～7）で表されるアルキレン基、式  $-O-(CH_2)_p-$ （式中、pは1～7の整数）で表されるオキシアルキレン基、式  $-NH-(CH_2)_q-$ （式中、qは1～7の整数）で表されるイミノアルキレン基が含まれる。上記式において、m及びpは、それぞれ1～5、特に2～5であるのが好ましい。

好ましいEには、例えば、オキシ化されていてもよいC<sub>1-3</sub> アルキレン基、特にオキシ化されていてもよい炭素数1又は2のアルキレン基、なかでもオキシ化されていてもよいメチレン基が含まれる。

前記Z環に置換可能なオキシ基の数は特に制限されず、Z環の大きさに応じて1～3程度の範囲から選択できるが、Z環が5～10員である場合、オキシ基の数は1又は2個程度である。オキシ基は、D及び/又はEの少なくともいずれか一方に置換していればよい。好ましいZ環において、オキシ基はEに置換している。

好ましいZ環において、Dは炭素数1～5、特に炭素数2～5のアルキレン基又はオキシアルキレン基であり、Eはオキシ化された炭素数1又は2のアルキレン基、特に $>C=O$ である。好ましいZ環には、例えば、下記式 (Z-2)



（式中、m及びpはそれぞれ1～5の整数を示す）

で表される5～9員含窒素複素環が含まれる。

#### 「nについて」

前記式中、nは1ないし6の整数を示し、1～3の整数、特に1又は2であるのが好ましい。さらに好ましくは、nは1である。

化合物 (I) 及び (Ia) について

前記一般式 (I) 及び一般式 (Ia) で表される化合物において、前記「M環」

「 $-x \equiv y <$ 」「R<sup>a</sup>」「R<sup>b</sup>」「A環」「B環」「C環」「Z環」及び「n」の

組み合わせは特に制限されず、適当に組み合わせることにより化合物 (I), (Ia)

5 を構築できる。好ましい化合物 (I), (Ia) は、前記好ましい態様の「M環」

「 $-x \equiv y <$ 」「R<sup>a</sup>」「R<sup>b</sup>」「A環」「B環」「C環」「Z環」及び「n」を

組み合わせることにより構築される。

前記一般式 (I)、特に一般式 (Ia) で表される化合物のうち、好ましい化合物 (1) には、次のような化合物又は薬学上許容可能な塩が含まれる。

10 A環およびB環のうちいずれか一方が、炭素原子以外に、窒素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1又は2個含む5又は6員の複素環であり、他方がベンゼン環であり、A環およびB環は、ハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基から選ばれた1又は2個の置換基を有していてもよい；

15 C環が、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基（好ましくはC<sub>1-4</sub>アルキル基）およびハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基（好ましくはC<sub>1-4</sub>アルコキシ基）から選ばれた1～3個の置換基を有していてもよいベンゼン環；

20 Z環を構成するDが $-(CH_2)_m-$ （mは1～7の整数を示す）又は $-O-(CH_2)_p-$ （pは1～7の整数を示す）；

Z環を構成するEが $>C=O$ ；

$-x \equiv y <$  が $-CO-N <$ 又は $-N=C <$ ；

nが1である化合物または薬学上許容可能なその塩。

25 上記「5又は6員の複素環」としては、例えば、ピリジン、ピラジン、ピロール、チオフェン、チアゾール、テトラヒドロピラジン、ピペリジンなどが挙げら

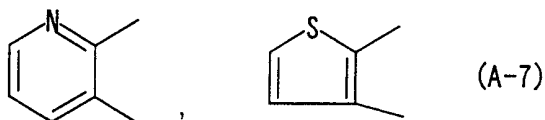
れ、具体的には、A環として、前記式 (A-5) で表される複素環などが挙げられ、B環としては、前記式 (B-7) (B-8)、特に前記式 (B-10) で表されるベンゼン環などが挙げられる。

- 前記「ハロゲン原子」には、例えば、フッ素、塩素、臭素原子などが含まれ、
- 5 「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub> アルキル基」としては、例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブromoエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、2-トリフル
- 10 ルオロメチルエチル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基などがあげられ、「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub> アルキル基」には、上記アルキル基又はハロゲン化アルキル基に加えて、ペンチル、ヘキシル基などが含まれる。

- 「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub> アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリ
- 15 ルフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ基などがあげられ、「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub> アルコキシ基」には、上記アルコキシ基又はハロゲン化アルコキシ基に加えて、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基などが含まれる。

- 20 前記一般式 (I)、特に一般式 (Ia) で表される化合物のうち、好ましい化合物 (2) には、次のような化合物又は薬学上許容可能な塩も含まれる。

A環が、炭素原子以外に、1個の窒素原子又は1個の硫黄原子を含む5又は6員の複素環、例えば、下記式 (A-7) で表される複素環；



- 25 B環が、ハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub> アルキル基から選ばれた1~3個の置換基を有していてもよいベンゼン環；

C環が、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub> アルキル基およびハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub> アルコキシ基から選ばれた1~3個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環；

Z環を構成するDが-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- (mは1~7の整数を示す) 又は-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- (pは1~7の整数を示す) ；

Z環を構成するEが>C=O；

-X ≡ Y< が-CO-N< ；

nが1である化合物または薬学上許容可能なその塩。

10 「ハロゲン原子」、「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub> アルキル基」及び「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub> アルコキシ基」としては、上記化合物(1)の項で述べたのと同様の原子又は基が例示できる。

より好ましくは、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>が同一又は異なって水素原子又は①C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、②C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、③アミノ基、④C<sub>1-7</sub>アシルアミノ基、⑤モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、⑥C<sub>3-10</sub>環状アミノ基、⑦C<sub>1-6</sub>アルキル基で置換されていてもよい5又は6員の環状アミノ基、⑧C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基又は⑨C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルオキシ基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、

又はR<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>が共に結合してハロゲン原子またはC<sub>1-4</sub>アルキル基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいピリジン環を形成し、

20 B環が①ハロゲン原子、②ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基又は③ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいベンゼン環であり、

C環が①ハロゲン原子、②ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基、③ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基、④C<sub>1-4</sub>アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、⑤C<sub>1-3</sub>アシルオキシ基又は⑥水酸基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいベンゼン環であり、

Z環がC<sub>1-4</sub>アルキル基又は水酸基で置換されていてもよくオキシ化されていて

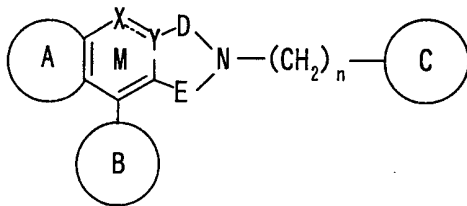
もよい5ないし10員の含窒素複素環基であり、

$-X \equiv Y <$  が  $-CO-N <$  又は  $-N=C <$  であり、

nが1である化合物又はその塩が含まれる。

化合物 (I) 及び (Ia) のうち好ましい化合物には、例えば、下記一般式で表される化合物又はその塩が含まれる。

5

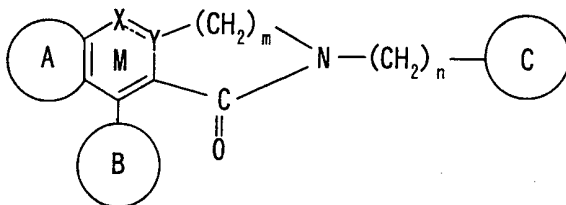


(式中、D及びEはオキシ化されていてもよいアルキレン基、その他の記号は前記と同意義である)

D及びEは、それぞれ1つのオキシ基で置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキレン基であるのが好ましい。

10

化合物 (I) 及び (Ia) のうちさらに好ましい化合物には、例えば、下記一般式で表される化合物又はその塩が含まれる。



(式中、mは1~7の整数、その他の記号は前記と同意義である)

15

mは2~5の整数が好ましい。

上記式において、 $R^a$ および $R^b$ がそれぞれ水素原子または

(I)ハロゲン原子、(II)(i)ヒドロキシ基、(ii) $C_{1-6}$ アルコキシ基、(iii) $C_{1-6}$ アルキルチオ基、(iv)アミノ基、(v) $C_{1-7}$ アシルアミノ基、(vi)モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、(vii)モノー又はジ- $C_{3-8}$ シクロアルキルアミノ基、

20

(viii) $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子からなる群から選ばれるヘテロ原子を1~3個含んでいてもよい5~9員の



環状アミノ基, (ix)  $C_{1-4}$ アルキルスルホニルアミノ基, (x)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基および(xi)ハロゲン原子からなる群から選ばれる1~5個の置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基, (III)  $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい、窒素原子以外に酸素原子および硫黄原子からなる群から選ばれるヘテロ原子を1~3個(好ましくは、1または2個)含んでいてもよい5~9員(好ましくは、6員)の環状アミノ基, (IV)カルボキシル基, (V)カルバモイル基および(VI)モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基からなる群から選ばれる置換基を示すか;  $R^a$ および $R^b$ が共に結合してA環を形成し、

10 A環が $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし3個含む5ないし9員の芳香族複素環(好ましくは、ピリジン環)を示し;

15 B環が(i)ヒドロキシ基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基, (ii)  $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基(ホルミルを含む)および(iii)カルボキシル基からなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基(好ましくは、ベンゼン環)を示し;

C環が(i)ハロゲン原子, (ii)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-10}$ アルキル基および(iii)  $C_{1-10}$ アルコキシ基からなる群から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基(好ましくは、ベンゼン環)であり;

20 Z環が(i)  $C_{1-6}$ アルキル基, (ii)ヒドロキシ基および(iii)オキソ基からなる群から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい、Y及び窒素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から選ばれる少なくとも1つのヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし12員の複素環を示す場合が好ましい。

25 前記式(I)及び(Ia)で表される化合物は塩を形成していてもよく、それが医薬品として用いられる場合、塩としては薬学上許容可能な塩が好ましい。

薬学上許容可能な塩としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、ニリン酸、臭化水素酸および硝酸などの無機酸との塩、または酢酸、リンゴ酸、マレイン酸、フ

マル酸、酒石酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、メタンスルホン酸、p-トルエン  
スルホン酸、パルミチン酸、サリチル酸およびステアリン酸などの有機酸との塩  
が例示できる。

5 本発明で用いる化合物 (I) 及び (Ia) 又はその塩には、シス、トランス異性体  
などの立体異性体、ラセミ体の他、R体及びS体などの光学活性体も含まれる。  
また、Z環などの環の大きさによっては、コンホメーションによる異性体が生成  
する可能性があるが、このような異性体も化合物 (I) 及び (Ia) 又はその塩に含ま  
れる。

以下に化合物 (I) 及び (Ia) に含まれる化合物の中で好ましいものを示す。

- 10 (1) 7- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -6, 7, 8, 9  
-テトラヒドロ-5- (4-メチルフェニル) -6, 11-ジオキソ-11H-  
ピラジノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン (以下、化合物No. 1と略称  
する場合がある。)
- 15 (2) 7- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -6, 7, 8, 9,  
10, 12-ヘキサヒドロ-5- (4-メチルフェニル) -6, 12-ジオキソ  
[1, 4] ジアゼピノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン (以下、化合物No.  
2と略称する場合がある。)
- 20 (3) 7- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -6, 7, 8, 9,  
10, 11-ヘキサヒドロ-5- (4-メチルフェニル) -6, 13-ジオキソ  
-13H- [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン
- (4) 6, 7, 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-7- (2-メトキシベンジ  
ル) -5- (4-メチルフェニル) -6, 12-ジオキソ [1, 4] ジアゼピノ  
[2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン
- 25 (5) 6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-7- (2-メトキシベンジ  
ル) -5- (4-メチルフェニル) -6, 13-ジオキソ-13H- [1, 4]  
ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン
- (6) 7- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -6, 7, 8, 9,  
10, 11, 12, 14-オクタヒドロ-5- (4-メチルフェニル) -6, 1

- 4-ジオキソ [1, 4] ジアゾニノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン  
 (7) 7- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -6, 7, 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-6, 12-ジオキソ-5-フェニル [1, 4] ジアゼピノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン
- 5 (8) 7- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-6, 13-ジオキソ-5-フェニル-13H- [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン  
 (9) 7- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-5- (4-メチルフェニル) -6, 13-ジオキソ-13H- [1, 4] ジアゾシノ [1, 2-b] [2, 7] ナフチリジン
- 10 (10) 7- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11-デカヒドロ-2-メチル-5- (4-メチルフェニル) -6, 13-ジオキソ-13H- [1, 4] ジアゾシノ [1, 2-b] [2, 7] ナフチリジン
- 15 (11) 4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン  
 (12) (9R) -7- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -6, 7, 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-9-メチル-5- (4-メチルフェニル) -6, 12-ジオキソ [1, 4] ジアゼピノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン
- 20 (13) (9S) -7- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -6, 7, 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 12-ジオキソ-5-フェニル [1, 4] ジアゼピノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン
- 25 (14) (9S) -7- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -6, 7, 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-9-メチル-5- (4-メチルフェニル) -6, 12-ジオキソ [1, 4] ジアゼピノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(15) (±) -7- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-5-フェニル-13H- [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

5 (16) (±) -7- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H- [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

10 (17) (9R) -7- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-5-フェニル-13H- [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

15 (18) (9R) -7- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H- [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン (以下、化合物No. 3と略称する場合がある。)

20 (19) (9S) -7- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-5-フェニル-13H- [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(20) (9S) -7- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H- [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

25 (21) 4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニル-1H-ピリド [2, 3-e] - [1, 4] ジアゼピン

(22) 5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -2, 3, 4,

5-テトラヒドロ-6-オキソ-7-フェニル-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 5] オキサゾシン

(23) 4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-7-メチル-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f]

5 [1, 4] オキサゼピン

(24) 5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8-メチル-6-オキソ-7-フェニル-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 5] オキサゾシン

10 (25) (±) -7- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -6, 7, 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-9-ヒドロキシ-5-(4-メチルフェニル)-6, 12-ジオキソ [1, 4] ジアゼピノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

15 (26) 7-ベンジル-6, 7, 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-6, 12-ジオキソ-5-フェニル [1, 4] ジアゼピノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(27) 7-ベンジル-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-6, 13-ジオキソ-5-フェニル-13H- [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

20 (28) 7-ベンジル-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14-オクタヒドロ-6, 14-ジオキソ-5-フェニル [1, 4] ジアゾニノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(29) 7-(3, 4-ジクロロベンジル) -6, 7, 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-6, 12-ジオキソ-5-フェニル [1, 4] ジアゼピノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

25 (30) 7-(3, 4-ジクロロベンジル) -6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-6, 13-ジオキソ-5-フェニル-13H- [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(31) (S) -5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -2,

3, 4, 5-テトラヒドロ-3, 8-ジメチル-6-オキソ-7-フェニル-6  
H-ピリド [2, 3-b] [1, 5] オキサゾシン

(32) (R)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,  
3, 4, 5-テトラヒドロ-3, 8-ジメチル-6-オキソ-7-フェニル-6  
5 H-ピリド [2, 3-b] [1, 5] オキサゾシン

(33) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4,  
5-テトラヒドロ-8-メチル-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f]  
[1, 4] オキサゼピン

(34) 5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4,  
10 5-テトラヒドロ-9-メチル-6-オキソ-7-フェニル-6 H-ピリド [2,  
3-b] [1, 5] オキサゾシン

(35) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4,  
5-テトラヒドロ-8-メチル-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f]  
[1, 4] オキサゼピン 9-オキシド

(36) 5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4,  
15 5-テトラヒドロ-9-メチル-6-オキソ-7-フェニル-6 H-ピリド [2,  
3-b] [1, 5] オキサゾシン 10-オキシド

(37) 8-アセトキシメチル-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベ  
ンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド-  
20 [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン

(38) 9-アセトキシメチル-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベ  
ンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6-オキソ-7-フェニル-6 H-  
ピリド [2, 3-b] [1, 5] オキサゾシン

(39) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-8-クロロメ  
25 チル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド [3,  
2-f] [1, 4] オキサゼピン

(40) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4,  
5-テトラヒドロ-8-メトキシメチル-5-オキソ-6-フェニルピリド [3,

2-f] [1, 4] オキサゼピン

(41) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8-(2-メチルエチル)-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン

5 (42) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8-メチルチオメチル-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン

(43) 8-アミノメチル-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン

10 (44) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8-メチルアミノメチル-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン

(45) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-8-ジメチルアミノメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン

(46) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-8-シクロプロピルアミノメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン

20 (47) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8-(N-メチルピペラジノメチル)-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン

(48) 8-アセチルアミノメチル-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン

25 (49) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8-メタンシルホニルアミノメチル-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン

(50) 6- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-3, 9-ジメチル-5, 10-ジオキソ-4-フェニルピリド [2, 3-f] [1, 4] ジアゾシン

5 (51) 6- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-9-メチル-5, 10-ジオキソ-4-フェニルピリド [2, 3-f] [1, 4] ジアゾシン

(52) 6-ベンジル-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-3, 9-ジメチル-5, 10-ジオキソ-4-フェニルピリド [2, 3-f] [1, 4] ジアゾシン

10 (53) 6- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -9-エチル-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-3-メチル-5, 10-ジオキソ-4-フェニルピリド [2, 3-f] [1, 4] ジアゾシン

15 (54) 6- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-3, 10-ジメチル-5, 11-ジオキソ-4-フェニル-5H-ピリド [2, 3-g] [1, 5] ジアゾニン

(55) 4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -8-ヒドロキシメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン

20 (56) 4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン-8-カルボン酸

(57) 4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン-8-カルボキサミド

25 (58) 4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -N-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン-8-カルボキサミド

(59) 4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -N, N-ジメ



チル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン-8-カルボキサミド

(60) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-n-ブチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン-8-カルボキサミド

5

(61) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニル-8-ピペリジノカルボニルピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン

(62) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8-モルホリノカルボニル-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン

10

(63) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8-[1-(4-メチルピペラジニル)カルボニル]-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン

15

(64) 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)ピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン

(65) 4-(3, 4-ジクロロベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン

(66) 4-(3, 4-ジメトキシベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン

20

(67) 4-ベンジル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン

(68) 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6-オキソ-7-フェニル-5-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 5] オキサゾシン

25

(69) (S)-5-ベンジル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3-メチル-6-オキソ-7-フェニル-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 5] オキサゾシン

(70) (R) -5-ベンジル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3-メチル-6-オキソ-7-フェニル-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 5] オキサゾシン

5 (71) (S) -5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3-メチル-6-オキソ-7-フェニル-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 5] オキサゾシン

(72) (R) -5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3-メチル-6-オキソ-7-フェニル-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 5] オキサゾシン

10 (73) 7-ベンジル-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(74) (9R) -7-ベンジル-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

15 (75) (9S) -7-ベンジル-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

20 (76) (9R) -6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)-13H-[1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

25 (77) (9S) -6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)-13H-[1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(78) (9R) -7-(3, 5-ジメトキシベンジル)-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13

ージオキソ-1 3H-[1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(79) 4-ベンジル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-(4-メチルフェニル)ピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン

5 (80) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-(4-メチルフェニル)ピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン

10 (81) (S)-5-ベンジル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3-メチル-7-(4-メチルフェニル)-6-オキソ-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 5] オキサゾシン

(82) (S)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3-メチル-7-(4-メチルフェニル)-6-オキソ-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 5] オキサゾシン

15 (83) (9R)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-5-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-9-メチル-6, 13-ジオキソ-1 3H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

20 (84) (9R)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-(4-ホルミルフェニル)-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-1 3H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(85) (9R)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-(4-ホルミルフェニル)-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-1 3H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

25 (86) (9R)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-(4-カルボキシフェニル)-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-1 3H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(87) (9R)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 1

3-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン  
N-オキシド

(88) (9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6,7,8,  
9,10,11-ヘキサヒドロ-5-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-9-メチル-  
5 6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチ  
リジン N-オキシド

(89) (9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-(4-  
カルボキシフェニル)-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6,  
13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン  
10 N-オキシド

(90) (9S) - [10,10,11,11-<sup>2</sup>H<sub>4</sub>] -7-[3,5-ビス(トリ  
フルオロメチル)ベンジル]-8,9,10,11-テトラヒドロ-5-(4-ヒド  
ロキシメチルフェニル)-9-メチル-7H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g]  
[1,7]ナフチリジン-6,13-ジオン(上記(83)の化合物のd<sub>4</sub>体)

15 (91) (9S) - [10,10,11,11-<sup>2</sup>H<sub>4</sub>] -7-[3,5-ビス(トリ  
フルオロメチル)ベンジル]-5-(4-ホルミルフェニル)-8,9,10,11  
-テトラヒドロ-9-メチル-7H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,  
7]ナフチリジン-6,13-ジオン(上記(84)の化合物のd<sub>4</sub>体)

(92) (9S) - [10,10,11,11-<sup>2</sup>H<sub>4</sub>] -7-[3,5-ビス(トリ  
フルオロメチル)ベンジル]-5-(4-カルボキシフェニル)-8,9,10,  
20 11-テトラヒドロ-9-メチル-7H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,  
7]ナフチリジン-6,13-ジオン(上記(86)の化合物のd<sub>4</sub>体)

(93) (9R)-7-[3,5-ジ(ベンジルオキシ)ベンジル]-6,7,  
8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)  
25 -6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]  
ナフチリジン

(94) (9R)-7-(3,5-ジヒドロキシベンジル)-6,7,8,9,  
10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6,1

3-ジオキソ-13H-[1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(95) (9R) -7- (3, 5-ジエトキシベンジル) -6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル) -6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(96) (9R) -7- [3, 5-ジ(1-メチルエチルオキシ)ベンジル] -6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル) -6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(97) (9R) -7- (3, 5-ジメトキシベンジル) -6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-5-フェニル-13H-[1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(98) (9R) -7- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] -5-(4-クロロフェニル) -6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(99) (9R) -7- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] -5-(3, 4-ジクロロフェニル) -6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(100) (9R) -7- (3, 5-ジメトキシベンジル) -5-(3, 4-ジクロロフェニル) -6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(101) (9R) -7- (3, 5-ジメチルベンジル) -6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル) -6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリ

ジン

(102) (9R) - 7 - (3, 5-ジクロロベンジル) - 6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル) - 6, 13-ジオキソ-13H- [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリ

5 ジン

(103) (9R) - 5 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 7 - (3, 5-ジメチルベンジル) - 6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-13H- [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

10 (104) (9R) - 7 - (3, 5-ジメトキシベンジル) - 5 - (4-フルオロフェニル) - 6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-13H- [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

15 (105) (9R) - 5 - (4-クロロフェニル) - 7 - (3, 5-ジメトキシベンジル) - 6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-13H- [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

20 (106) (9R) - 7 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] - 5 - (4-フルオロフェニル) - 6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-13H- [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

25 (107) (±) - 7 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] - 9-エチル-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-5-(4-メチルフェニル) - 6, 13-ジオキソ-13H- [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(108) (±) - 7 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] - 6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-(1-メチルエチル) - 5-(4-メチルフェニル) - 6, 13-ジオキソ-13H- [1, 4] ジアゾシノ [2,

1-g] [1, 7] ナフチリジン

(109) (±) -5- (3, 4-ジクロロフェニル) -7- (3, 5-ジメトキシベンジル) -9-エチル-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-6, 13-ジオキソ-13H- [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

5

(110) (±) -5- (3, 4-ジクロロフェニル) -7- (3, 5-ジメトキシベンジル) -6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9- (1-メチルエチル) -6, 13-ジオキソ-13H- [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

#### 10 化合物又はその塩の製造方法

化合物 (I) 及び (Ia) 又はその塩は、特開平9-263585号または特開平10-109989号公報に記載の方法にしたがい製造することができる。

上記 (1) ~ (82) の化合物は特開平9-263585号公報の実施例の記載に基づき製造することができる。上記 (83) ~ (92) の化合物は特開平10-109989号公報の実施例の記載に基づき製造することができる。上記 (93) ~ (110) の化合物は下記参考例1~182 (特に、参考例165~182) に基づき製造することができる。

15

また、化合物 (I) 及び (Ia) 又はその塩は、毒性が低く、安全である。

従って、化合物 (I) 及び (Ia) 又はその塩は、哺乳動物 (例えば、ハムスター、ネコ、フェレット、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒトなど) に対する、嘔吐抑制剤として有用である。嘔吐には、悪心、吐き気および嘔吐が含まれる。また、嘔吐には急性嘔吐、遅延嘔吐および前駆嘔吐が含まれる。

20

化合物 (I) 及び (Ia) 又はその塩は癌の治療のための放射線療法、毒物、毒素、代謝障害 (例、胃炎)、妊娠によるつわり、回転性めまい、動揺病 (例、乗物酔い等)、術後症、胃腸障害、胃腸運動低下、内臓痛 (例、心筋梗塞、腹膜炎)、偏頭痛、頭蓋間圧上昇、高山病のような頭蓋間圧下降などにより引き起こされる嘔吐の抑制に有用である。特に、以下に示す催吐作用を有する薬物により惹起される嘔吐の抑制に極めて有用である。

25

## 〔催吐作用を有する薬物の例示〕

- (1) 制癌剤（抗腫瘍薬）：例えばシクロホスファミド、カルムスチン、ロムスチン、クロランブシル、ブスルファン、メルファラン、メクロレタミン、ビンカアルカロイド類（例、エトポサイド、ビンブラスチン、ピンクリスチン等）、  
 5 カロイド類（例、麦角アルカロイド、プロモクリプチン等）、フマギリン誘導体（例、（3R, 4S, 5S, 6R）-5-メトキシ-4-〔（2R, 3R）-2-メチル-3-（3-メチル-2-ブテニル）オキシラニル〕-1-オキサスピロ〔2.5〕オクト-6-イル（クロロアセチル）カルバメート等）、メソトレキセート、エメチン、ムスチン、シスプラチン、ダカルバジン、プロカルバジン、  
 10 ダクチノマイシン、ドキシソルピシン、マイトマイシン-C、プレオマイシン、アスパラギナーゼ、ダウノルビシン、フロクスウリジン、シタラビン、フルオロウラシル、メルカプトプリン、ミトーテン、プロカルバジン、ストレプトゾシン、タモキシフェン、チオグアニン、ブスルファン等、
- (2) 抗生物質：例えばエリスロマイシンまたはその誘導体（例、エリスロマイシン  
 15 A, B, CまたはDなどのエリスロマイシンまたはその誘導体（例、N-デメチル-N-イソプロピル-8, 9-アンヒドロエリスロマイシンA-6, 9-ヘミアセタールなど）、クラリスロマイシン等）、アミノグリコシド（例、スプレプトマイシン、ネオマイシン、ゲンタマイシン等）、アクチノマイシン、アドリアマイシン、シクロヘキシミド等、
- (3) モルヒネもしくはその誘導体またはその塩（例、モルヒネまたはその塩などの  
 20 オピオイド鎮痛剤、アポモルフィンまたはその塩などの男性勃起不全（インポテンス）治療薬およびパーキンソン病治療薬（ドーパミンD<sub>2</sub>受容体作動薬）等）、
- (4) その他、オピエート受容体作動薬などの下痢治療剤（例、ロペラミド）、抗新  
 25 生物薬（例、ヒドロキシウレア）、ホスホジエステラーゼIV阻害剤などの抗喘息薬（例、ロリプラム）、ヒスタミン、ピロカルピン、プロトベラトリン、レボドパ、テオフィリン、ヒドロキシカルバミド、チオテパ、カルボプラチン、エピルピシン等

催吐作用を有する薬物には上記した物質が数種（好ましくは2～3種）組み合



わされた薬剤も含む。

化合物 (I) 及び (Ia) 又はその塩は上記したなかでもモルヒネもしくはその誘導体またはその塩に起因する嘔吐に対して用いるのが好ましい。

5 上記したようにアポモルフィンまたはその塩は男性勃起不全治療薬として用いられるが、男性勃起不全は心因性勃起不全の他、糖尿病、心臓病などの循環器系疾患、動脈硬化症、高齢、ホルモン系薬剤、去勢、前立腺摘出などに起因する勃起不全であってもよい。したがって、アポモルフィンまたはその塩は、ホルモン系薬剤（例、酢酸リュープロレリンなど）と併用されてもよい。

10 モルヒネもしくはその誘導体の塩としては、塩酸、硫酸、リン酸などの無機酸との薬理的に許容される塩および酒石酸、重酒石酸、クエン酸、コハク酸、マレイン酸などの有機酸との薬理的に許容される塩が挙げられる。

モルヒネやアポモルフィンの塩としては、塩酸および硫酸との薬学的に許容しうる酸付加塩が好ましく用いられる。

15 本発明の医薬には(1)化合物(I)及び(Ia)またはその塩と催吐作用を有する薬物を含む医薬組成物、(2)化合物(I)及び(Ia)またはその塩と催吐作用を有する薬物とが別個に製剤化されたもののいずれも含まれる。

20 本発明の医薬は、化合物 (I) 及び (Ia) またはその塩、および催吐作用を有する薬物の有効成分を、別々にあるいは同時に、そのままもしくは薬学的に許容されうる担体などと混合し、たとえば、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤などの固形製剤、シロップ剤、乳剤、注射剤（皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、点滴法を含む）などの液剤、舌下錠、バツカル、トローチ剤、マイクロカプセル等の徐放性製剤、口腔内速崩壊剤、坐剤として経口または非経口的に投与することができる。

25 上記薬学的に許容されうる担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

上記賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムなどが挙げられる。上記滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。上記結合剤の好適な例としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アラビヤゴム、ゼラチンなどが挙げられる。上記崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられる。上記溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、生理食塩水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。上記溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。上記懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、などの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。上記等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。上記緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。上記防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。上記抗酸化剤の好適な例としては、例えば

亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

本発明の医薬は上記した成分に加えさらに嘔吐の可能性減少、嘔吐の予防、制吐作用の増強の目的で自律神経応答阻害剤、抗ドーパミン作用剤、セロトニン拮抗剤〔例、オンダンセトロン (Ondansetron (Zofran)) またはその徐放性製剤 (ゾフラン ジディス (Zofran Zydis)) , グラニセトロン (granisetron (Kytril)) , アザセトロン (azasetron (Serotone)) , ラモセトロン (ramosetron (Nasea)) , メトクロプラミド (metoclopramide (Primperan)) またはその徐放性製剤 (プラミジン (Pramidin)) , トロピセトロン (tropisetron (Novoban)) , モサプリド (Mosapride (Gasmotin)) , およびドラセトロン (Dolasetron (Anemet)) 等。その他、パロノセトロン (palonosetron (RS-42358-197)) , イタセトロン (Itasetron (U-98079A)) , インジセトロン (Indisetron (N-3389)) , KAE-393, R-ザコプリド (SL-920241) , レリセトロン (F-0930-RS) , E-3620, Ro-93777 等〕、ヒスタミン拮抗剤、副交感神経抑制剤、制吐剤 (例、メトピマジン、トリメトベンザミド、塩酸ベンズキナミン、塩酸ジフェニドールなど)、糖質ステロイド〔例、酢酸コルチゾン (Cortone) , ヒドロコルチゾン (Cortril, Hydrocorton) またはそのリン酸ナトリウム塩 (Hydrocortisone soluble) , デキサメタゾン (Corson, decaderon, Decaderon S) またはその酢酸塩 (デカドロン A 水性懸濁注射液など) , リン酸ナトリウム塩 (Decadron, デカドロン注射液, デカドロン S) もしくは硫酸ナトリウム塩 (デキサ・シェロソン注, デキサ・シェロソン注 B) , ベタメタゾン (Rinderon, Betonelan) またはそのリン酸ナトリウム塩 (Rinderon) もしくは酢酸塩 (リンデロン懸濁) , プレドニゾン (Predonine, プレドニゾン錠など) またはその酢酸塩 (Predonine soluble) もしくはリン酸ナトリウム塩 (ドージロン注) , 酢酸ブチル塩 (コーデルコートン) もしくはコハク酸ナトリウム塩 (水溶性プレドニン) , メチルプレドニゾン (Medrol) またはその酢酸塩 (Depo-Medrol) もしくはコハク酸ナトリウム塩 (Sol-Medrol) , 酢酸トリアムシノロン (Kenacort) , その他のグルココルチコイド活性を持つステロイドなどの副腎皮質ステロイドまたはその塩〕、クロールプロマジンなどの精神安定剤、トランキライザー等が含まれていてもよい。特に、オンダンセトロンなどのセロトニン拮抗剤および/ま

たはデキサメタゾンまたはその酢酸塩、リン酸ナトリウム塩もしくは硫酸ナトリウム塩などの糖質ステロイドを組み合わせることで用いることにより化合物(I)及び(Ia)またはその塩の制吐作用が増強する場合があります、好ましく使用される。すなわち、本発明の医薬には

5 (1) 化合物(I)及び(Ia)またはその塩、催吐作用を有する薬物およびセロトニン拮抗剤とを組み合わせることでなる医薬、

(2) 化合物(I)及び(Ia)またはその塩、催吐作用を有する薬物および糖質ステロイドとを組み合わせることでなる医薬、

10 (3) 化合物(I)及び(Ia)またはその塩、催吐作用を有する薬物、セロトニン拮抗剤および糖質ステロイドとを組み合わせることでなる医薬を包含する。このような組み合わせはシスプラチン等の制癌剤に起因する嘔吐を抑制する場合などに好ましく用いられる。

これらの製剤は、製剤工程において通常一般に用いられる自体公知の方法により製造することができる。

15 本発明で用いる化合物(I)及び(Ia)またはその塩や催吐作用を有する薬物は分散剤(例、ツイーン(Tween) 80(アトラスパウダー社製、米国)、HCO 60(日光ケミカルズ製)、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリンなど)、  
20 安定化剤(例、アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等)、界面活性剤(例、ポリソルベート80、マクロゴール等)、可溶剤(例、グリセリン、エタノール等)、緩衝剤(例、リン酸及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等)、等張化剤(例、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等)、pH調節剤(例、塩酸、水酸化ナトリウム等)、保存剤(例、パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール等)、  
25 溶解剤(例、濃グリセリン、メグルミン等)、溶解補助剤(例、プロピレングリコール、白糖等)、無痛化剤(例、ブドウ糖、ベンジルアルコール等)などと共に水性注射剤に、あるいはオリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油などの植物油、プロピレングリコールなどの溶解補助剤に溶解、

懸濁あるいは乳化して油性注射剤に成形し、注射剤とすることができる。

経口投与用製剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明で用いる化合物(I) および(Ia) またはその塩または催吐作用を有する薬物をたとえば賦形剤(例、乳糖、白糖、デンプンなど)、崩壊剤(例、デンプン、炭酸カルシウムなど)、結合剤(例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニールピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなど) または滑沢剤(例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール 6000など)などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより経口投与製剤とすることができる。そのコーティング剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン 80、プルロニック F68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギット(ローム社製、ドイツ、メタアクリル酸・アクリル酸共重合) および色素(例、ベンガラ、二酸化チタン等)などが用いられる。経口投与用製剤は速放性製剤、徐放性製剤のいずれであってもよい。

たとえば坐剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明で用いる化合物(I) 及び(Ia) またはその塩、または催吐作用を有する薬物を油性または水性の固状、半固状あるいは液状の坐剤とすることができる。上記組成物に用いる油性基剤としては、例えば高級脂肪酸のグリセリド〔例、カカオ脂、ウイテプゾル類(ダイナマイトノーベル社製、ドイツ)など〕、中級脂肪酸〔例、ミグリオール類(ダイナマイトノーベル社製、ドイツ)など〕、あるいは植物油(例、ゴマ油、大豆油、綿実油など)などが挙げられる。また、水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコール、水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。

上記徐放性製剤としては、徐放性マイクロカプセル剤などが挙げられる。

徐放型マイクロカプセルとするには、自体公知の方法を採用できるが、例えば、下記〔2〕に示す徐放性製剤に成型して投与するのが好ましい。

化合物 (I) 及び (Ia) またはその塩は固形製剤 (例、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤) などの経口投与用製剤に成型するか、坐剤などの直腸投与用製剤に成型するのが好ましい。特に経口投与用製剤が好ましい。

催吐作用を有する薬物は薬物の種類に応じて上記した剤形とすることができるが、催吐作用を有する薬物がモルヒネもしくはその誘導体またはその塩である場合、注射剤とするか、速放性製剤 (例、散剤、顆粒剤、錠剤) もしくは徐放性製剤 (例、マイクロカプセル徐放性製剤)、舌下錠、バツカル、口腔内速崩壊剤およびトローチ剤などの経口投与用製剤とするのが好ましい。より具体的には、催吐作用を有する薬物がモルヒネまたはその塩である場合、注射剤とするか、または速放性製剤 (例、散剤、顆粒剤、錠剤) もしくはマイクロカプセル等の徐放性製剤などの経口投与用製剤とするのが好ましい。また、催吐作用を有する薬物がアポモルフィンまたはその塩である場合、舌下錠、バツカル、口腔内速崩壊剤などの経口投与用製剤とするのが好ましい。

本発明の医薬に上記したセロトニン拮抗剤および/または糖質ステロイドを組み合わせて併用する場合、本発明の医薬にセロトニン拮抗剤または糖質ステロイドとをそれぞれ別個に製剤化して併用してもよく、セロトニン拮抗剤および糖質ステロイドを含有する医薬組成物として併用してもよい。下記する①~③の医薬組成物として併用してもよい。

①化合物 (I) 及び (Ia) またはその塩、およびセロトニン拮抗剤を含有する医薬組成物。

②化合物 (I) 及び (Ia) またはその塩、および糖質ステロイドを含有する医薬組成物。

③化合物 (I) 及び (Ia) またはその塩、セロトニン拮抗剤および糖質ステロイドを含有する医薬組成物。

上記①~③の医薬組成物はそれぞれさらに催吐作用を有する化合物を含有してもよい。

セロトニン拮抗剤および/または糖質ステロイドは上記した化合物 (I) 及び

(Ia) またはその塩や催吐作用を有する薬物の場合と同様に自体公知の方法にしたがい錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤などの経口投与用製剤、注射剤（皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、点滴法を含む）、坐剤、パッチ剤などの製剤に成型して使用するのが好ましい。

- 5 以下に、〔1〕催吐作用を有する薬物としてモルヒネまたはその塩を用いた場合の注射剤およびその調製、〔2〕催吐作用を有する薬物（例、モルヒネまたはその塩）の徐放性製剤または速放性製剤およびその調製、〔3〕催吐作用を有する薬物としてアポモルフィンまたはその塩を用いた場合の舌下錠、バッカルまたは口腔内速崩壊剤およびその調製について具体的に示す。

10 〔1〕注射用モルヒネ液およびその調製

モルヒネまたはその塩を水に溶解してなる注射用モルヒネ液が好ましい。該注射用モルヒネ液には安息香酸塩または／およびサリチル酸塩を含有させてもよい。

該注射用モルヒネ液はモルヒネまたはその塩と所望により安息香酸塩または／およびサリチル酸塩の双方を水に溶解することにより得られる。

- 15 上記安息香酸、サリチル酸の塩としては、たとえばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、メグルミン塩、その他トロメタモールなどの有機酸塩などが挙げられる。

- 20 注射用モルヒネ液中のモルヒネまたはその塩の濃度は0.5～50w/v%、好ましくは3～20w/v%程度である。また安息香酸塩または／およびサリチル酸塩の濃度は0.5～50w/v%、好ましくは3～20w/v%が好ましい。

- 25 また本剤には一般に注射用モルヒネ液に使用される添加剤、たとえば安定化剤（アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（ポリソルベート80、マクロゴール等）、可溶剤（グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（リン酸及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等）、等張化剤（塩化ナトリウム、塩化カリウム等）、分散剤（ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリン）、pH調節剤（塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸等）、溶解剤（濃グリセリン、メグルミン等）、

溶解補助剤（プロピレングリコール、白糖等）、無痛化剤（ブドウ糖、ベンジルアルコール等）などを適宜配合することができる。これらの添加剤は一般に注射剤に通常用いられる割合で配合される。

5 注射用モルヒネ液はpH調節剤の添加により2～12好ましくは2.5～8.0に調整するのがよい。

注射用モルヒネ液はモルヒネまたはその塩と所望により安息香酸塩または／およびサリチル酸塩の双方を、また必要により上記添加剤を水に溶解することにより得られる。これらの溶解はどのような順序で行ってもよく、従来の注射剤の製法と同様に適宜行うことができる。

10 注射用モルヒネ液は加温するのがよく、また通常の注射剤と同様にたとえば濾過滅菌、高圧加熱滅菌などを行うことにより注射剤として供することができる。注射用モルヒネ液水溶液はたとえば100℃～121℃の条件で5分～30分高圧加熱滅菌するのがよい。

15 さらに多回分割投与製剤として使用できるように、溶液の抗菌性を付与した製剤としてもよい。

#### 〔2〕徐放性製剤または速放性製剤およびその調製

薬物（例、モルヒネまたはその塩）を含んでなる核を所望により水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどの被膜剤で被覆してなる徐放性製剤が好ましい。

20 特に、薬物がモルヒネまたはその塩の場合、特に、1日1回投与型の経口投与用徐放性製剤が好ましい。

被膜剤に用いられる水不溶性物質としては、例えばエチルセルロース、ブチルセルロースなどのセルロースエーテル類、セルロースアセテート、セルロースプロピオネートなどのセルロースエステル類、ポリビニルアセテート、ポリビニルブチレートなどのポリビニルエステル類、アクリル酸／メタクリル酸共重合体、メチルメタクリレート共重合体、エトキシエチルメタクリレート／シンナモエチルメタクリレート／アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリアクリル酸、  
25 ポリメタクリル酸、メタクリル酸アルキルアミド共重合体、ポリ（メタクリル酸メチル）、ポリメタクリレート、ポリメタクリルアミド、アミノアルキルメタク



リレート共重合体、ポリ（メタクリル酸アンヒドリド）、グリシジルメタクリレート共重合体、とりわけオイドラギットRS-100, RL-100, RS-30D, RL-30D, RL-PO, RS-PO（アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチル・アンモニウムエチル共重合体）、

5 オイドラギットNE-30D（メタアクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体）などのオイドラギット類（ローム・ファーマ社）などのアクリル酸系ポリマー、硬化ヒマシ油（例、ラブリーワックス（フロイント産業）など）などの硬化油、カルナバワックス、脂肪酸グリセリンエステル、パラフィンなどのワックス類、ポリグリセリン脂肪酸エステル等が挙げられる。

- 10 膨潤性ポリマーとしては、酸性の解離基を有し、pH依存性の膨潤を示すポリマーが好ましく、胃内のような酸性領域では膨潤が少なく、小腸や大腸などの中性領域で膨潤が大きくなる酸性の解離基を有するポリマーが好ましい。

このような酸性の解離基を有し pH依存性の膨潤を示すポリマーとしては、例えばカーボマー（Carbomer）934P、940、941、974P、980、1

15 342等、ポリカーボフィル（polycarbophil）、カルシウムポリカーボフィル（calcium polycarbophil）（前記はいずれもBFグツドリッチ社製）、ハイビスワコー103、104、105、304（いずれも和光純薬（株）製）などの架橋型ポリアクリル酸重合体が挙げられる。

徐放性製剤に用いられる被膜剤は親水性物質をさらに含んでもよい。

- 20 該親水性物質としては、例えばプルラン、デキストリン、アルギン酸アルカリ金属塩などの硫酸基を有していてもよい多糖類、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのヒドロキシアルキル基またはカルボキシアルキル基を有する多糖類、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレング
- 25 リコールなどが挙げられる。

徐放性製剤の被膜剤における水不溶性物質の含有率は約30ないし約90%（w/w）、好ましくは約35ないし約80%（w/w）、さらに好ましくは約40ないし75%（w/w）、膨潤性ポリマーの含有率は約3ないし約30%（w/w）、好

ましくは約3ないし約15% (w/w)である。被膜剤は親水性物質をさらに含んでいてもよく、その場合被膜剤における親水性物質の含有率は約50% (w/w)以下、好ましくは約5～約40% (w/w)、さらに好ましくは約5～約35% (w/w)である。ここで上記% (w/w)は被膜剤液から溶媒(例、水、メタノール、エタノール等の低級アルコール等)を除いた被膜剤組成物に対する重量%を示す。

徐放性製剤は、以下に例示するように薬物を含む核を調製し、次いで得られた核を、水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどを加熱溶解あるいは溶媒に溶解または分散させた被膜剤液で被覆することにより製造される。

#### I. 薬物を含む核の調製。

10 被膜剤で被覆される薬物を含む核(以下、単に核と称することがある)の形態は特に制限されないが、好ましくは顆粒あるいは細粒などの粒子状に形成される。

核が顆粒または細粒の場合、その平均粒子径は、好ましくは約150ないし2,000 $\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは約500ないし約1,400 $\mu\text{m}$ である。

15 核の調製は通常の製造方法で実施することができる。例えば、薬物に適切な賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定化剤等を混合し、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより調製する。

核の薬物含量は、約0.5ないし約95% (w/w)、好ましくは約5.0ないし約80% (w/w)、さらに好ましくは約30ないし約70% (w/w)である。

20 核に含まれる賦形剤としては、例えば白糖、乳糖、マンニトール、グルコースなどの糖類、澱粉、結晶セルロース、リン酸カルシウム、コーンスターチなどが用いられる。中でも、結晶セルロース、コーンスターチが好ましい。

25 結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、プルロニックF68、アラビアゴム、ゼラチン、澱粉などが用いられる。崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム(ECG505)、クロスカルメロースナトリウム(Ac-Di-Sol)、架橋型ポリビニルピロリドン(クロスポビドン)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)などが用いられる。中でも、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが好

ましい。滑沢剤、凝集防止剤としては例えばタルク、ステアリン酸マグネシウムおよびその無機塩、また潤滑剤としてポリエチレングリコールなどが用いられる。安定化剤としては酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸が用いられる。

- 5 核は上記製造法以外にも、例えば核の中心となる不活性担体粒子上に水、低級アルコール（例、メタノール、エタノールなど）等の適当な溶媒に溶解した結合剤をスプレーしながら、薬物あるいはこれと賦形剤、滑沢剤などとの混合物を少量ずつ添加して行なう転動造粒法、パンコーティング法、流動層コーティング法や熔融造粒法によっても調製することができる。不活性担体粒子としては、例
- 10 えば白糖、乳糖、澱粉、結晶セルロース、ワックス類で製造されたものが使用でき、その平均粒子径は約100  $\mu\text{m}$ ないし約1,500  $\mu\text{m}$ であるものが好ましい。

- 核に含まれる薬物と被膜剤とを分離するために、防護剤で核の表面を被覆してもよい。防護剤としては、例えば前記親水性物質や、水不溶性物質等が用いられる。防護剤は、好ましくはポリエチレングリコールやヒドロキシアルキル基または
- 15 カルボキシアルキル基を有する多糖類、より好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースが用いられる。該防護剤には安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸等の酸や、タルクなどの滑沢剤を含んでいてもよい。防護剤を用いる場合、その被覆量は核に対して約1ないし約15% (w/w)、好ましくは約1ないし約10% (w/w)、さ
- 20 らに好ましくは約2ないし約8% (w/w) である。

防護剤は通常のコーティング法により被覆することができ、具体的には、防護剤を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで被覆することができる。

## II. 核の被膜剤による被覆

- 25 前記Iで得られた核を、前記水不溶性物質及びpH依存性の膨潤性ポリマー、および親水性物質を加熱溶解あるいは溶媒に溶解または分散させた被膜剤液により被覆することにより徐放性製剤が製造される。

核の被膜剤液による被覆方法として、例えば噴霧コーティングする方法などが

挙げられる。

被膜剤液中の水不溶性物質、膨潤性ポリマーまたは親水性物質の組成比は、被膜中の各成分の含有率がそれぞれ前記含有率となるように適宜選ばれる。

被膜剤の被覆量は、核（防護剤の被覆量を含まない）に対して約1ないし約9  
5 0%（w/w）、好ましくは約5ないし約50%（w/w）、さらに好ましくは約5ないし35%（w/w）である。

被膜剤液の溶媒としては水または有機溶媒を単独であるいは両者の混液を用いることができる。混液を用いる際の水と有機溶媒との混合比（水／有機溶媒：重量比）は、1ないし100%の範囲で変化させることができ、好ましくは1ないし約30%である。該有機溶媒としては、水不溶性物質を溶解するものであれば  
10 特に限定されないが、例えばメチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、*n*-ブチルアルコール等の低級アルコール、アセトンなどの低級アルカノン、アセトニトリル、クロロホルム、メチレンクロライドなどが用いられる。このうち低級アルコールが好ましく、エチルアルコール、イソプロピルアルコールが特に好ましい。水及び水と有機溶媒との混液が被膜剤の溶媒として好ま  
15 しく用いられる。この時、必要であれば被膜剤液中に被膜剤液安定化のために酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸を加えてもよい。

噴霧コーティングにより被覆する場合の操作は通常のコーティング法により実施することができ、具体的には、被膜剤液を例えば流動層コーティング法、パン  
20 コーティング法等により核にスプレーコーティングすることで実施することができる。この時必要であれば、タルク、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、軽質無水ケイ酸などを滑沢剤として、グリセリン脂肪酸エステル、硬化ヒマシ油、クエン酸トリエチル、セチルアルコール、ステアリルアルコールなどを可塑剤として添加してもよい。

25 被膜剤による被膜後、必要に応じてタルクなどの帯電防止剤を混合してもよい。

速放性製剤は、液状（溶液、懸濁液、乳化物など）であっても固形状（粒子状、丸剤、錠剤など）であってもよい。経口投与剤、注射剤など非経口投与剤が用いられるが、経口投与剤が好ましい。

速放性製剤は、通常、活性成分である薬物に加えて、製剤分野で慣用される担体、添加剤や賦形剤（以下、賦形剤と略称することがある）を含んでいてもよい。用いられる製剤賦形剤は、製剤賦形剤として常用される賦形剤であれば特に限定されない。例えば経口固形製剤用の賦形剤としては、乳糖、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース（旭化成（株）製、アビセルPH101など）、粉糖、グラニュー糖、マンニトール、軽質無水ケイ酸、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、L-システインなどが挙げられ、好ましくはコーンスターチおよびマンニトールなどが挙げられる。これらの賦形剤は一種または二種以上を組み合わせで使用できる。賦形剤の含有量は速放性製剤全量に対して、例えば約4.5～約9.4 w/w%、好ましくは約2.0～約9.8.5 w/w%、さらに好ましくは約3.0～約9.7 w/w%である。

速放性製剤における薬物の含量は、速放性製剤全量に対して、約0.5～約9.5%、好ましくは約1～約60%の範囲から適宜選択することができる。

速放性製剤が経口固型製剤の場合、通常上記成分に加えて、崩壊剤を含有する。このような崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム（五徳薬品製、ECG-505）、クロスカルメロースナトリウム（例えば、旭化成（株）製、アクジゾル）、クロスポビドン（例えば、BASF社製、コリドンCL）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学（株））、カルボキシメチルスターチ（松谷化学（株））、カルボキシメチルスターチナトリウム（木村産業製、エキsproタブ）、部分 $\alpha$ 化デンプン（旭化成（株）製、PCS）などが用いられ、例えば水と接触して吸水、膨潤、あるいは核を構成している有効成分と賦形剤との間にチャンネルを作るなどにより顆粒を崩壊させるものを用いることができる。これらの崩壊剤は、一種または二種以上を組み合わせで使用できる。崩壊剤の配合量は、用いる薬物の種類や配合量、放出性の製剤設計などにより適宜選択されるが、速放性製剤全量に対して、例えば約0.05～約30 w/w%、好ましくは約0.5～約15 w/w%である。

速放性製剤が経口固型製剤である場合、経口固型製剤の場合には上記の組成に加えて、所望により固型製剤において慣用の添加剤をさらに含んでいてもよい。

このような添加剤としては、例えば結合剤（例えば、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム末、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、プルラン、デキストリンなど）、滑沢剤（例えば、ポリエチレングリコール、ステアリン酸マグネシウム、タルク、軽質無水ケイ酸（例えば、アエロジル（日本アエロジル））、界面活性剤（例えば、アルキル硫酸ナトリウムなどのアニオン系界面活性剤、ポリオキシエチレン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体等の非イオン系界面活性剤など）、着色剤（例えば、タール系色素、カラメル、ベンガラ、酸化チタン、リボフラビン類）、必要ならば、橋味剤（例えば、甘味剤、香料など）、吸着剤、防腐剤、湿潤剤、帯電防止剤などが用いられる。また、安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸などの有機酸を加えてもよい。

上記結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコールおよびポリビニルピロリドンなどが好ましく用いられる。

速放性製剤は、通常の製剤の製造技術に基づき、前記各成分を混合し、必要により、さらに練合し、成型することにより調製することができる。上記混合は、一般に用いられる方法、例えば、混合、練合などにより行われる。具体的には、例えば速放性製剤を粒子状に形成する場合、前記徐放性製剤の核の調製法と同様の手法により、バーチカルグラニューレーター、万能練合機（畑鉄工所製）、流動層造粒機FD-5S（パウレック社製）等を用いて混合しその後、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより造粒することにより調製することができる。

このようにして得られた速放性製剤と徐放性製剤とは、そのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に常法により別々に製剤化後、同時あるいは任意の投与間隔を挟んで組み合わせて投与する製剤としてもよく、また両者をそのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に一つの経口投与製剤（例、顆粒剤、細粒剤、錠剤、カプセル等）に製剤化してもよい。両製剤を顆粒あるいは細粒に製して、同一のカプセル等に充填して経口投与用製剤としてもよい。

〔3〕アポモルフィン舌下錠、バツカルまたは口腔内速崩壊剤およびその調製

舌下錠、バツカル製剤、口腔内速崩壊剤は錠剤などの固形製剤であってもよいし、口腔粘膜貼付錠（フィルム）であってもよい。

アポモルフィン舌下錠、バツカルまたは口腔内速崩壊剤としてはアポモルフィンまたはその塩と賦形剤とを含有する製剤が好ましい。また、滑沢剤、等張化剤、  
5 親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤などの補助剤を含有していてもよい。また、吸収を容易にし、生体内利用率を高めるために $\beta$ -シクロデキストリン又は $\beta$ -シクロデキストリン誘導体（例、ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリンなど）などを含有していてもよい。

上記賦形剤としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、  
10 軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられ、特に、ステアリン酸マグネシウムやコロイドシリカが好ましい。等張化剤としては塩化ナトリウム、グルコース、フルクトース、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、サッカロース、グリセリン、尿素などが挙げられ、特にマンニトールが好  
15 ましい。親水性担体としては結晶セルロース、エチルセルロース、架橋性ポリビニルピロリドン、軽質無水珪酸、珪酸、リン酸二カルシウム、炭酸カルシウムなどの膨潤性親水性担体が挙げられ、特に結晶セルロース（例、微結晶セルロースなど）が好ましい。水分散性ポリマーとしてはガム（例、トラガカントガム、アカシアガム、グアーガム）、アルギン酸塩（例、アルギン酸ナトリウム）、セル  
20 ロース誘導体（例、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、ゼラチン、水溶性デンプン、ポリアクリル酸（例、カーボマー）、ポリメタクリル酸、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリカーボフィル、アスコルビン酸パルミチン酸塩などが挙げら  
25 れ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリアクリル酸、アルギン酸塩、ゼラチン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールなどが好ましい。特にヒドロキシプロピルメチルセルロースが好ましい。安定化剤としては、システイン、チオソルビトール、酒石酸、クエン酸、炭酸ナ

トリウム、アスコルビン酸、グリシン、亜硫酸ナトリウムなどが挙げられ、特に、クエン酸やアスコルビン酸が好ましい。

5 アポモルフィン舌下錠、バツカルまたは口腔内速崩壊剤はアポモルフィンまたはその塩と賦形剤とを自体公知の方法により混合することにより製造することができる。さらに、所望により上記した滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性  
10 ポリマー、安定化剤、着色剤、甘味剤、防腐剤などの補助剤を混合してもよい。上記成分を同時もしくは時間差をおいて混合した後、加圧打錠成形することにより舌下錠、バツカル錠または口腔内速崩壊錠が得られる。適度な硬度を得るため、打錠成形の過程の前後において必要に応じ水やアルコールなどの溶媒を用い  
15 て加湿・湿潤させ、成形後、乾燥させて製造してもよい。

粘膜貼付錠（フィルム）に成型する場合はアポモルフィンまたはその塩および上記した水分散性ポリマー（好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、賦形剤などを水などの溶媒に溶解させ、得られる溶液を流延させて（cast）フィルムとする。さらに、可塑剤、安定剤、酸化  
20 防止剤、保存剤、着色剤、緩衝剤、甘味剤などの添加物を加えてもよい。フィルムに適度の弾性を与えるためポリエチレングリコールやプロピレングリコールなどのグリコール類を含有させたり、口腔の粘膜ライニングへのフィルムの接着を高めるため生物接着性ポリマー（例、ポリカルボフィル、カルボポール）を含有  
25 させてもよい。流延は、非接着性表面に溶液を注ぎ、ドクターブレードなどの塗布用具で均一な厚さ（好ましくは10～1000ミクロン程度）にそれを広げ、次いで溶液を乾燥してフィルムを形成することにより達成される。このように形成されたフィルムは室温もしくは加温下乾燥させ、所望の表面積に切断すればよい。

好ましい口腔内速崩壊剤としてはアポモルフィンまたはその塩と、アポモルフィンまたはその塩とは不活性である水溶性もしくは水拡散性キャリアーとの網状  
25 体からなる固体状の急速拡散投与剤が挙げられる。該網状体は、アポモルフィンまたはその塩を適当な溶媒に溶解した溶液とから構成されている固体状の該組成物から溶媒を昇華することによって得られる。



該口腔内速崩壊剤の組成物中にはアポモルフィンまたはその塩に加えて、マトリックス形成剤と二次成分とを含んでいるのが好ましい。

該マトリックス形成剤としてはゼラチン類、デキストリン類ならびに大豆、小麦ならびにオオバコ (psyllium) 種子タンパクなどの動物性タンパク類もしくは植物性タンパク類；アラビアゴム、ガーガム、寒天ならびにキサンタンなどのゴム質物質；多糖類；アルギン酸類；カルボキシメチルセルロース類；カラゲナン類；デキストラン類；ペクチン類；ポリビニルピロリドンなどの合成ポリマー類；ゼラチン-アラビアゴムコンプレックスなどから誘導される物質が含まれる。さらに、マンニトール、デキストロース、ラクトース、ガラクトースならびにトレハロースなどの糖類；シクロデキストリンなどの環状糖類；リン酸ナトリウム、塩化ナトリウムならびにケイ酸アルミニウムなどの無機塩類；グリシン、L-アラニン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-ヒドロシキプロリン、L-イソロイシン、L-ロイシンならびにL-フェニルアラニンなどの炭素原子数が2から12までのアミノ酸などが含まれる。

マトリックス形成剤は、その1種もしくはそれ以上を、固形化の前に、溶液または懸濁液中に導入することができる。かかるマトリックス形成剤は、界面活性剤に加えて存在していてもよく、また界面活性剤が排除されて存在していてもよい。マトリックス形成剤はそのマトリックスを形成することに加えて、アポモルフィンまたはその塩の拡散状態をその溶液または懸濁液中に維持する助けをすることができる。

保存剤、酸化防止剤、界面活性剤、増粘剤、着色剤、pH調整剤、香味料、甘味料もしくは食味マスキング剤などの二次成分を組成物中に含有してよい。適当な着色剤としては、赤色、黒色ならびに黄色酸化鉄類およびエリス・アンド・エベラールド社のFD&Cブルー2号ならびにFD&Cレッド40号などのFD&C染料が挙げられる。適当な香味料には、ミント、ラズベリー、甘草、オレンジ、レモン、グレープフルーツ、カラメル、バニラ、テリーならびにグレープフレーバーおよびその組合せたものが含まれる。適当なpH調整剤は、クエン酸、酒石酸、リン酸、塩酸およびマレイン酸が含まれる。適当な甘味料としてはアス

パルテーム、アセスルフェームKならびにタウマチンなどが含まれる。適当な食味マスキング剤としては、重炭酸ナトリウム、イオン交換樹脂、シクロデキストリン包接化合物、吸着質物質ならびにマイクロカプセル化アポモルフィンが含まれる。

- 5 製剤には通常約0.1～約50重量%、好ましくは約0.1～約30重量%のアポモルフィンまたはその塩を含み、約1分～約60分の間、好ましくは約1分～約15分の間、より好ましくは約2分～約5分の間（水に）アポモルフィンまたはその塩の90%以上を溶解させることが可能な製剤（上記、舌下錠、バツカルなど）や、口腔内に入れられて1ないし60秒以内に、好ましくは1ないし30秒以内に、さらに好ましくは1ないし10秒以内に崩壊する口腔内速崩壊剤が好ましい。

- 15 上記賦形剤の製剤全体に対する含有量は、約10～約99重量%、好ましくは約30～約90重量%である。 $\beta$ -シクロデキストリン又は $\beta$ -シクロデキストリン誘導体の製剤全体に対する含有量は0～約30重量%である。滑沢剤の製剤全体に対する含有量は、約0.01～約10重量%、好ましくは約1～約5重量%である。等張化剤の製剤全体に対する含有量は、約0.1～約90重量%、好ましくは、約10～約70重量%である。親水性担体の製剤全体に対する含有量は約0.1～約50重量%、好ましくは約10～約30重量%である。水分散性ポリマーの製剤全体に対する含有量は、約0.1～約30重量%、好ましくは約10～約25重量%である。安定化剤の製剤全体に対する含有量は約0.1～約10重量%、好ましくは約1～約5重量%である。上記製剤はさらに、着色剤、甘味剤、防腐剤などの添加剤を必要に応じ含有していてもよい。

- 25 アポモルフィン製剤はアポモルフィンまたはその塩の男性勃起不全治療効果増強のためシルденаフィールなどのホスホジエステラーゼV阻害薬、バソマックスなどのプロスタグランジン製剤、ゾナゲンなどの $\alpha$ -ブロッカー製剤などと組み合わせて用いてもよい。

また、患者の男性勃起不全症が糖尿病などに起因するものであれば、アポモルフィン製剤はピオグリタゾン、トログリタゾン、ロジグリタゾン、インスリン、

メトフォルミンなどのスルホニルウレア系薬剤、ビグアナイド系薬剤などの糖尿病治療薬と組み合わせて用いることが効果的である場合もある。

本発明の医薬の一日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類などによって異なり、特に限定されない。化合物 (I) 及び (Ia) またはその塩として、その投与量は、副作用の問題とならない範囲で、特に限定されないが、通常、経口投与で哺乳動物 1 kg 体重あたり約 0.005 ~ 100 mg、好ましくは約 0.05 ~ 50 mg であり、更に好ましくは約 0.2 ~ 30 mg であり、これを通常 1 日 1 ~ 3 回に分けて投与する。

10 催吐作用を有する薬物は、副作用が問題とならない範囲でどのような量を設定することも可能である。催吐作用を有する薬物としての一日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類などによって異なり、特に限定されないが、薬物の量として通常、たとえば経口投与で哺乳動物 1 kg 体重あたり約 0.001 ~ 2000 mg、好ましくは約 0.01 ~ 500 mg、さらに好ましくは、約 0.1 ~ 100 mg 程度であり、これを通常 1 日 1 ~ 4 回に分けて投与する。

15 ①催吐作用を有する薬物がモルヒネまたはその塩である場合たとえば 1 日 1 回製剤において癌患者等の疼痛の予防・治療の場合、患者 1 人当たりのモルヒネまたはその塩の 1 日 (1 回) 投与量は、通常、約 4 ~ 1000 mg、好ましくは約 20 ~ 600 mg、さらに好ましくは、約 50 ~ 500 mg である。しかしながら、安全性が確保できる限り、必要に応じて前記範囲を超えて、投与することもできる。

25 ②催吐作用を有する薬物がアポモルフィンまたはその塩である場合たとえばインポテンツまたは男性勃起不全の治療の場合、1 回投与量は、通常、経口投与で哺乳動物 1 kg 体重あたり約 0.01 mg ~ 300 mg、好ましくは約 0.01 mg ~ 100 mg、さらに好ましくは、約 0.01 mg ~ 30 mg である。

アポモルフィンまたはその塩は性行為 (例、性交) 中、所定のアポモルフィン循環血清レベルおよび中脳組織レベルを維持するように、好ましくは性行為の約

5 から 60 分前、好ましくは約 15 ～ 20 分前に経口投与（好ましくは舌下投与）するのが好ましい。

本発明の医薬にセロトニン拮抗剤および／または糖質ステロイドを組み合わせ  
て併用する場合、セロトニン拮抗剤および／または糖質ステロイドの量は副作用  
5 が問題とならない範囲でどのような量を設定することも可能である。セロトニン  
拮抗剤、糖質ステロイドとしての一日投与量は、それぞれ通常哺乳動物 1 kg 体  
重あたり約 0.005 ～ 50 mg、好ましくは約 0.01 ～ 30 mg、より好ま  
しくは 0.01 ～ 10 mg 程度であり、これを通常 1 日 1 ～ 3 回に分けて投与す  
る。

10 本発明の医薬を投与するに際しては、同時期に投与してもよいが、催吐作用を  
有する薬物を先に投与し、嘔吐発症前もしくは発症後に化合物 (I) 及び (Ia) ま  
たはその塩を投与してもよいし、化合物 (I) 及び (Ia) またはその塩を先に投与  
し、その後で催吐作用を有する薬物を投与してもよい。時間差をおいて投与する  
場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、催  
15 吐作用を有する薬物を先に投与する場合、催吐作用を有する化合物を投与した後  
1 分～ 3 日以内、好ましくは 10 分～ 1 日以内、より好ましくは 15 分～ 1 時間  
以内に化合物 (I) 及び (Ia) またはその塩を投与する方法が挙げられる。化合物  
(I) 及び (Ia) またはその塩を先に投与する場合、化合物 (I) 及び (Ia) また  
はその塩を投与した後、1 分～ 1 日以内、好ましくは 10 分～ 6 時間以内、より  
20 好ましくは 15 分から 1 時間以内に催吐作用を有する化合物を投与する方法が挙  
げられる。

本発明の医薬にセロトニン拮抗剤および／または糖質ステロイドを組み合わせ  
て併用する場合、セロトニン拮抗剤および／または糖質ステロイドは化合物 (I)  
及び (Ia) またはその塩と同時期に投与してもよいが、異なる時期に投与してもよ  
25 い。時間差をおいて投与する場合、例えば催吐作用を有する薬物を先に投与する  
場合、催吐作用を有する化合物を投与した後、1 分～ 3 日以内、好ましくは ± 0  
分～ 1 日以内、より好ましくは 15 分～ 1 時間以内に投与する方法が挙げられる。

好ましい投与方法としては、例えば、経口投与製剤に製形された催吐作用を有

する薬物約0.001~200mg/kgを経口投与し、約15分後に経口投与製剤に製形された化合物(I)及び(Ia)またはその塩約0.005~100mg/kgを1日量として経口投与する。

5 本発明の医薬において、製剤全体に対する化合物(I)及び(Ia)又はその塩の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常、製剤全体に対して0.01~100重量%、好ましくは0.1~50重量%、さらに好ましくは0.5~20重量%程度である。本発明の医薬において、セロトニン拮抗剤および/または糖質ステロイドを併用する場合、製剤全体に対するセロトニン拮抗剤および/または糖質ステロイドの含有量はそれぞれ0.001~100重量%、好ましくは0.01~50重量%、さらに好ましくは0.5~20重量%程度である。

10 化合物(I)及び(Ia)またはその塩は嘔吐抑制剤として有用であり、特に催吐作用を有する薬物により惹起される嘔吐を安全に低薬量で速やかに抑制することができる。

15 以下に、参考例および実施例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明は実施例により限定されるものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

参考例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出は、特に言及しない限り、TLC(Thin Layer Chromatography、薄層クロマトグラフィー)による観察下に行われた。TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク(Merck)社製の60F<sub>254</sub>を用い、展開溶媒として、カラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を用いた。また、検出にはUV検出器を採用した。カラムクロマトグラフィー用のシリカゲルとしては、メルク社製のシリカゲル60(70-230メッシュ)を用いた。室温とあるのは通常約10℃から35℃の温度を意味する。さらに、抽出液の乾燥には硫酸ナトリウムまたは硫酸マグネシウムを用いた。

参考例における略号の意味は以下の通りである。

NMR：核磁気共鳴スペクトル

E I - MS : 電子衝撃質量分析スペクトル

S I - MS : 二次電子イオン質量分析スペクトル

DMF : ジメチルホルムアミド, THF : テトラヒドロフラン, DMSO : ジ  
メチルスルホキシド, Hz : ヘルツ, J : カップリング定数, m : マルチプレッ  
5 ト, q : クワルテット, t : トリプレット, d : ダブルレット, s : シングレット,  
b : ブロード, like : 近似。

【参考例】

参考例 1

N - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 7, 8 - ジヒドロ  
10 7 - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - (4 - メチルフェニル) - 8 - オキソ - 6  
- ピリド [3, 4 - b] ピリジンカルボキサミド

(工程 1)

マグネシウム (2.4 g) の THF (30 ml) 懸濁液に、窒素雰囲気下、室  
温で攪拌しながら、ヨウ素 (触媒量) を添加し、次いで 4 - ブロモトルエン (1  
15 7.1 g) の THF (20 ml) 溶液を滴下し、1 時間攪拌した。この混合液を、  
2, 3 - ピリジンジカルボン酸無水物 (12.7 g) の THF (50 ml) 溶液  
に、0 ~ 5 °C に保ちながら攪拌下に添加し、そのまま 30 分間、次いで室温で 1  
時間攪拌した。反応混合液から溶媒を留去し、残留物に水 (30 ml) を添加し、  
塩酸を用いて pH を 1.0 に調整した。この混合物をジクロロメタンで抽出し、  
20 水洗、乾燥した後、溶媒を留去した。残留物にジクロロメタン (約 10 ml) を  
添加し、次いでイソプロピルエーテル (約 70 ml) を添加し、室温で 16 時間  
攪拌したところ、3 - (4 - メチルベンゾイル) - 2 - ピリジンカルボン酸が無  
色結晶 (5.0 g) として得られた。

融点 : 168 - 170 °C (ジクロロメタン - 酢酸エチルから再結晶)

25 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 2.41 (3H, s), 7.24 (2H, d, J=8.4Hz), 7.62 (2H, d,  
J=8.4Hz), 7.70 (1H, dd, J=8.0, 4.8Hz), 7.85 (1H, dd, J=8.0, 1.5Hz), 8.77 (1H,  
dd, J=4.8, 1.5Hz)。

(工程 2)

工程1で得られた化合物(6.0g)、DMF(触媒量)、塩化チオニル(10ml)、THF(50ml)、ジクロロエタン(50ml)の混合物を3時間還流した。溶媒を留去した後、残留物をジクロロメタン(100ml)に溶解した。この溶液にイミノジアセトニトリル(3.0g)、トリエチルアミン(10ml)を加え、室温で16時間攪拌し、反応混合液を水、希塩酸、炭酸水素ナトリウム水、水で順次洗浄した後、乾燥し、溶媒を留去することにより、N,N-ビス(シアノメチル)-3-(4-メチルベンゾイル)-2-ピリジンカルボキサミドが淡褐色結晶(4.3g)として得られた。

融点: 166-168°C (酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶)

10 NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 2.44(3H, s), 4.55(2H, s), 4.69(2H, s), 7.31(2H, d, J=8.1Hz), 7.56(1H, dd, J=7.9, 4.9Hz), 7.69(2H, d, J=8.1Hz), 7.94(1H, dd, J=7.9, 1.6Hz), 8.78(1H, dd, J=4.9, 1.6Hz)

元素分析値:  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$  として

計算値(%): C 67.92, H 4.43, N 17.60

15 実測値(%): C 67.76, H 4.54, N 17.62。

(工程3)

工程2で得られた化合物(0.86g)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)(1ml)およびトルエン(40ml)の混合物を1時間加熱還流した。反応混合液を酢酸エチルで希釈した後、水、希釈酸、炭酸水素ナトリウム水、水で順次洗浄した後、乾燥し、溶媒を留去したところ、7-シアノメチル-7,8-ジヒドロ-5-(4-メチルエフェニル)-8-オキソ-6-ピリド[3,4-b]ピリジンカルボニトリルが淡褐色結晶(765mg)として得られた。

融点: 229-231°C (酢酸エチルから再結晶)

25 NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 2.48(3H, s), 5.28(2H, s), 7.31(2H, d, J=8.2Hz), 7.40(2H, d, J=8.2Hz), 7.64(1H, dd, J=8.2, 4.4Hz), 7.80(1H, dd, J=8.2, 1.4Hz), 9.06(1H, dd, J=4.4, 1.4Hz)

元素分析値:  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$  として

計算値 (%) : C 71.14, H 4.11, N 18.43

実測値 (%) : C 71.20, H 4.26, N 18.20。

(工程 4)

5 工程 3 で得られた化合物 (2.35 g)、塩酸 (25 ml)、酢酸 (25 ml) の混合物を 1.5 時間加熱還流した。溶媒を留去した後、水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。この抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、乾燥し、溶媒を留去することにより、7-カルボキシメチル-7,8-ジヒドロ-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド [3,4-b] ピリジンカルボニトリルが無色結晶 (1.62 g) として得られた。

10 融点 : 253-254°C (酢酸エチルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 2.46 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.64 (1H, bs, -CO<sub>2</sub>H), 7.32 (2H, d, J=8.2Hz), 7.37 (2H, d, J=8.2Hz), 7.62 (1H, dd, J=8.4, 4.4Hz), 7.82 (1H, d, J=8.4Hz), 9.09 (1H, d, J=4.4Hz)

元素分析値 : C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 0.1 H<sub>2</sub>O として

15 計算値 (%) : C 67.33, H 4.14, N 13.09

実測値 (%) : C 67.28, H 4.19, N 13.00。

(工程 5)

20 工程 4 で得られた化合物 (1.54 g) の THF (50 ml) 溶液にヒドロキシベンゾトリアゾール (770 mg) および 1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (1.23 g) を加え、室温で 3 時間攪拌した。次いで、この反応混合液に水素化ホウ素ナトリウム (550 mg) を加え、室温で 20 分間攪拌した。この反応混合液を酢酸エチルで希釈した後、水洗、乾燥し、溶媒を留去した。残留物にジクロロメタンを加え、不溶部を濾去した後、溶媒を留去した。残留物に塩酸 (50 ml) を加え、16 時間加熱還流した。溶媒を留去し、残留物に氷水を加え、炭酸カリウム水を用いてアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、水洗、乾燥し、溶媒を留去することにより、6,8,9,11-テトラヒドロ-5-(4-メチルフェニル)-6,11-ジオキソ [1,4] オキサジノ [3,4-g] [1,7] ナフチリジンが無色結晶 (0.86 g) として得られた。



融点：247-249℃（酢酸エチルから再結晶）

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.45 (3H, s), 4.48-4.72 (4H, m), 7.12 (2H, d, J=8.0Hz), 7.32 (2H, d, J=8.0Hz), 7.55 (1H, dd, J=8.4, 4.4Hz), 7.68 (1H, dd, J=8.4, 1.6Hz), 9.01 (1H, dd, J=4.4, 1.6Hz)

5 元素分析値：C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 0.2H<sub>2</sub>Oとして

計算値 (%) : C 69.76, H 4.68, N 9.04

実測値 (%) : C 69.64, H 4.86, N 8.95。

(工程6)

10 工程5で得られた化合物(410mg)と3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルアミン(1.2g)の混合物をアルゴン雰囲気下、150℃で2.5時間加熱した。室温まで冷却した後、イソプロピルエーテルを添加したところ、標題化合物が無色結晶(441mg)として得られた。

融点：123-125℃（酢酸エチルから再結晶）

15 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.28 (3H, s), 3.71 (2H, m), 3.97 (2H, m), 4.46 (2H, d, J=5.2Hz), 7.00-7.20 (4H, m), 7.37 (1H, dd, J=8.4, 4.2Hz), 7.52 (1H, dd, J=8.4, 1.6Hz), 7.66 (2H, s), 7.76 (1H, s), 8.51 (1H, bs), 8.61 (1H, dd, J=4.2, 1.6Hz)

元素分析値：C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>F<sub>6</sub>として

計算値 (%) : C 59.02, H 3.85, N 7.65

実測値 (%) : C 58.95, H 3.95, N 7.52。

20

参考例2

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-(3-クロロプロピル)-7,8-ジヒドロ-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド[3,4-b]ピリジンカルボキサミド

25 (工程1)

3-(4-メチルベンゾイル)-2-ピリジンカルボン酸(13.9g)、 $\gamma$ -ブ  
ロモマロン酸ジエチルエステル(15.4g)、トリエチルアミン(9.1ml)  
およびTHF(120ml)の混合物を6時間加熱還流した。溶媒を留去し、残

- 留物に酢酸エチルを添加し、水、希塩酸および飽和食塩水で順次洗浄した後、乾燥し、溶媒を留去した。残留物（油状）（20.5 g）のTHF（120 ml）溶液に、 $-78^{\circ}\text{C}$ でDBU（4.2 ml）を添加した。この混合物を $0^{\circ}\text{C}$ で15分間攪拌した後、溶媒を濃縮した。濃縮液を2N-HClに注いだ後、炭酸水素ナトリウムを用いてpHを約10に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥した後、溶媒を留去することにより、5,6-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-8H-ピラノ[3,4-b]ピリジン-6,6-ジカルボン酸ジエチルエステルが無色結晶（14.1 g）として得られた。
- 10 融点： $148-149^{\circ}\text{C}$ （酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶）  
NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1.06 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.21 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.31 (3H, s), 3.95-4.30 (4H, m), 4.65 (1H, s), 7.15 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.55 (1H, dd,  $J=8.0, 4.8\text{Hz}$ ), 7.65 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.47 (1H, dd,  $J=8.0, 1.4\text{Hz}$ ), 8.86 (1H, dd,  $J=4.8, 1.4\text{Hz}$ )
- 15 元素分析値： $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_7$  として  
計算値 (%) : C 63.15, H 5.30, N 3.51  
実測値 (%) : C 63.09, H 5.16, N 3.47。  
本化合物は以下に記載する方法によっても得られた。
- 20 3-(4-メチルベンゾイル)-2-ピリジンカルボン酸（3.0 g）、DMF（1滴）、塩化チオニル（4.5 ml）およびTHF（30 ml）の混合物を2時間加熱還流した。溶媒を留去し、得られた結晶性の残留物をTHF（50 ml）に溶解した。この溶液に $-10^{\circ}\text{C}$ で攪拌しながら、ヒドロキシマロン酸ジエチルエステル（4.1 g）を加え、次いで水素化ナトリウム（60%油状）（646 mg）を少量ずつ加えた。この反応混合物を $-10^{\circ}\text{C}$ で30分間攪拌した後、酢酸エチル（100 ml）と水（100 ml）の混合液に加えた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層と抽出液をあわせ、水および食塩水で洗浄、乾燥し溶媒を留去すると上記化合物が無色結晶（4.0 g）として得られた。本化合物の物理化学データは上記化合物のデータと合致した。
- 25

## (工程 2)

工程 1 で得られた化合物 (14.1 g)、酢酸 (100 ml) および塩酸 (100 ml) の混合物を 3 時間加熱還流した。溶媒を留去し、残留物に水を添加したところ、5 - (4 - メチルフェニル) - 8 - オキソ - 8 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - カルボン酸が無色結晶 (8.45 g) として得られた。

融点: 274 - 277 °C (240 °C 付近から褐色に変化) (THF - イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>)ppm: 2.43(3H, s), 6.10(1H, bs, -CO<sub>2</sub>H), 7.16(2H, d, J=8.0Hz), 7.29(2H, d, J=8.0Hz), 7.50-7.70(2H, m), 8.94(1H, m)

10 元素分析値: C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub> · 0.1H<sub>2</sub>O として

計算値 (%): C 67.89, H 3.99, N 4.95

実測値 (%): C 67.70, H 4.06, N 4.83。

## (工程 3)

3 - プロモプロピルアミン臭化水素酸塩 (1.5 g)、トリエチルアミン (2.0 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物に、5 - (4 - メチルフェニル) - 8 - オキソ - 8 H - ピラノ [3, 4 - b] ピリジン - 6 - カルボン酸 (150 mg) の THF (5 ml) 溶液を滴下し、室温で 2 時間攪拌した後、溶媒を留去した。残留物に塩酸 (10 ml) を添加し、室温で 14 時間攪拌した後、濃縮し、1 N - NaOH を用いて濃縮液の pH を 1 に調整した。析出した結晶を濾取し、水洗することにより、7 - (3 - プロモプロピル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 - (4 - メチルフェニル) - 8 - オキソ - 6 - ピリド [3, 4 - b] ピリジンカルボン酸が無色結晶 (131 mg) として得られた。

融点: 194 - 196 °C (THF - イソプロピルエーテルから再結晶)

25 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>-DMSO-d<sub>6</sub>)ppm: 2.30-2.60(2H, m), 2.42(3H, s), 3.54(2H, t, J=6.8Hz), 4.29(2H, t, J=7.2Hz), 5.42(1H, bs, -CO<sub>2</sub>H), 7.20-7.40(4H, m), 7.50(1H, m), 7.64(1H, d, J=8.0Hz), 8.88(1H, m)。

## (工程 4)

工程 3 で得られた化合物 (110 mg)、DMF (触媒量)、塩化チオニル (0.

3 ml)、1, 2-ジクロロメタン (3 ml) および THF (3 ml) の混合物を 40 分間加熱還流した後、溶媒を留去した。残留物に THF (5 ml)、3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジルアミン (82 mg)、トリエチルアミン (0.12 ml) および THF (2 ml) の混合物を添加し、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを添加し、水、希塩酸、炭酸水素ナトリウム水および水で順次洗浄し、乾燥した後、溶媒を留去することにより、表記化合物を無色結晶 (79 mg) として得た。

融点: 227-229°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

10 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.10-2.40 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.4-3.7 (4H, m), 4.49 (2H, d, J=5.8Hz), 7.07 (2H, d, J=7.6Hz), 7.24 (2H, d, J=7.6Hz), 7.40 (1H, dd, J=8.4, 4.2Hz), 7.54 (1H, dd, J=8.4, 1.4Hz), 7.67 (2H, s), 7.78 (1H, s), 8.06 (1H, bt), 8.70 (1H, dd, J=4.2, 1.4Hz)

元素分析値: C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>ClF<sub>6</sub> · 0.2H<sub>2</sub>O として

計算値 (%): C 57.43, H 3.86, N 7.18

15 実測値 (%): C 57.29, H 3.98, N 7.07。

### 参考例 3

20 N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル]-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-8H-ピラノ [3, 4-b] ピリジン-6-カルボキサミド

参考例 2 の工程 2 で得られた化合物と、3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジルアミンを用い、参考例 2 の工程 4 と同様にして反応させるとともに処理したところ、表記化合物が無色結晶として得られた。

融点: 182-183°C (酢酸エチル-エーテルから再結晶)

25 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.44 (3H, s), 4.63 (2H, d, J=6.4Hz), 7.17 (2H, d, J=8.1Hz), 7.34 (2H, d, J=8.1Hz), 7.50-7.65 (3H, m), 7.73 (2H, s), 7.80 (1H, s), 8.96 (1H, m)

元素分析値: C<sub>25</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>F<sub>6</sub> として

計算値 (%) : C 59.30, H 3.18, N 5.53

実測値 (%) : C 59.42, H 3.30, N 5.45。

#### 参考例 4

- 5 N-(2-メトキシベンジル)-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-8H-ピラノ[3,4-b]ピリジン-6-カルボキサミド

参考例 2 の工程 2 で得られた化合物と、2-メトキシベンジルアミンを用い、参考例 2 の工程 4 と同様にして反応させるとともに処理したところ、表記化合物が無色結晶として得られた。

- 10 融点 : 189-190°C (酢酸エチルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 2.44(3H, s), 3.90(3H, s), 4.48(2H, d, J=5.8Hz), 6.85-6.95(2H, m), 7.10-7.35(6H, m), 7.43(1H, bt), 7.50-7.63(2H, m), 8.93(1H, m)。

- 15 参考例 5

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7,8-ジヒドロ-7-(4-ヒドロキシブチル)-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド[3,4-b]ピリジンカルボキサミド

- 20 参考例 3 で得た化合物 (200 mg) の THF (5 ml) -メタノール (10 ml) 溶液に 0°C で 4-アミノ-1-ブタノール (0.5 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物から溶媒を留去し、残留物に塩酸 (15 ml) を加えて、室温で 14 時間攪拌した。反応液を炭酸カリウム水-氷に注いだ後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、乾燥し、溶媒を留去することにより、標題化合物が無色結晶 (144 mg) として得られた。

- 25 融点 : 187-188°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 1.3-1.5(2H, m), 1.6-1.9(2H, m), 2.29(3H, s), 2.82(1H, bs), 3.55(2H, t, J=5.7Hz), 3.69(2H, m), 4.48(2H, d, J=5.8Hz), 7.08(2H, d, J=8.1Hz), 7.21(2H, d, J=8.1Hz), 7.29(1H, dd, J=8.4, 4.2Hz),

7.52(1H, dd, J=8.4, 1.4Hz), 7.68(2H, s), 7.78(1H, s), 8.39(1H, bt), 8.61(1H, dd, J=4.2, 1.4Hz)。

#### 参考例6

5 7, 8-ジヒドロ-7-(3-ヒドロキシプロピル)-N-(2-メトキシベンジル)-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボキサミド

10 参考例4で得た化合物と3-アミノ-1-プロパノールを用いて、参考例5と同様にして反応し、処理したところ、標題化合物が得られた。本化合物は精製することなく、参考例58の反応に使用した。

#### 参考例7

15 7, 8-ジヒドロ-7-(4-ヒドロキシブチル)-N-(2-メトキシベンジル)-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボキサミド

参考例4で得た化合物と4-アミノ-1-ブタノールを用いて、参考例5と同様にして反応し、処理したところ、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：205-206℃(メタノール-エチルエーテルから再結晶)

20 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.57(2H, m), 1.95(2H, m), 2.33(3H, s), 2.71(1H, bs), 3.66(2H, t, J=6.0Hz), 3.75(3H, s), 4.00-4.15(2H, m), 4.29(2H, d, J=6.2Hz), 6.59(1H, bt), 6.71-6.92(3H, m), 7.04-7.30(5H, m), 7.41(1H, dd, J=8.4, 4.4Hz), 7.62(1H, dd, J=8.4, 1.4Hz), 8.82(1H, dd, J=4.4, 1.4Hz)。

#### 参考例8

25 N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7, 8-ジヒドロ-7-(5-ヒドロキシペンチル)-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボキサミド

参考例3で得た化合物と5-アミノ-1-ペンタノールを用いて、参考例5と

同様にして反応し、処理したところ、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：136-137℃（酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶）

NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm : 1.10-1.35 (2H, m), 1.35-1.55 (2H, m), 1.6-1.9 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.50-3.70 (4H, m), 4.47 (2H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 7.06 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ),  
5 7.19 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.35 (1H, dd,  $J=8.3, 4.4\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, d,  $J=8.3, 1.4\text{Hz}$ ),  
7.69 (2H, s), 7.78 (1H, s), 8.29 (1H, bt), 8.64 (1H, dd,  $J=4.4, 1.4\text{Hz}$ ).

#### 参考例9

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7, 8-ジヒドロ-  
10 7-(3-ヒドロキシプロピル)-8-オキソ-5-フェニル-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボキサミド

(工程1)

参考例2の工程1の3-(4-メチルベンゾイル)-2-ピリジンカルボン酸  
の代わりに3-ベンゾイル-2-ピリジンカルボン酸を用いて、参考例2の工程  
1と同様に反応し、処理すると5, 6-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-8-オキソ-  
15 5-フェニル-8H-ピラノ[3, 4-b]ピリジン-6, 6-ジカルボン酸  
ジエチルエステルが無色結晶として得られた。

融点：146-147℃（酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶）

NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm : 1.07 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.18 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ),  
20 4.00-4.25 (4H, m), 4.70 (1H, s), 7.30-7.40 (3H, m), 7.56 (1H, dd,  $J=8.0, 4.8\text{Hz}$ ),  
7.74-7.85 (2H, m), 8.48 (1H, dd,  $J=8.0, 1.5\text{Hz}$ ), 8.87 (1H, dd,  $J=4.8, 1.5\text{Hz}$ ).

(工程2)

工程1で得た化合物、酢酸および塩酸を用いて、参考例2の工程2と同様に反  
応し、処理すると8-オキソ-5-フェニル-8H-ピラノ[3, 4-b]ピリ  
25 ジン-6-カルボン酸が無色結晶として得られた。

融点：288-290℃（THF-メタノール-エーテルから再結晶）

NMR (200MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm : 7.28-7.60 (6H, m), 7.81 (1H, dd,  $J=8.2, 4.4\text{Hz}$ ),  
8.95 (1H, dd,  $J=4.4, 1.6\text{Hz}$ ).

## (工程 3)

5 工程 2 で得た化合物と 3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジルアミンを用いて、参考例 3 と同様に反応し、処理すると N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -8-オキソ-5-フェニル-8H-ピラノ [3, 4-b] ピリジン-6-カルボキサミドが無色結晶として得られた。

融点: 182-183°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 4.61 (2H, t, J=6.2Hz), 7.24-7.34 (2H, m), 7.49-7.67 (6H, m), 7.72 (2H, s), 7.79 (1H, s), 8.96 (1H, dd, J=4.2, 1.6Hz)。

## (工程 4)

10 工程 3 で得た化合物と 3-アミノ-1-プロパノールを用いて、参考例 5 と同様にして反応し、処理すると、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点: 129-130°C (酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶)

15 NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1.91 (2H, m), 3.45 (2H, t, J=5.4Hz), 3.70 (2H, m), 4.46 (2H, d, J=6.0Hz), 7.2-7.4 (5H, m), 7.44 (1H, dd, J=8.4, 4.4Hz), 7.59 (1H, dd, J=8.4, 1.6Hz), 7.61 (2H, s), 7.78 (1H, s), 8.25 (1H, bt), 8.70 (1H, dd, J=4.4, 1.6Hz)。

## 参考例 10

20 N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -7, 8-ジヒドロ-7-(4-ヒドロキシブチル)-8-オキソ-5-フェニル-6-ピリド [3, 4-b] ピリジンカルボキサミド

参考例 9 の工程 3 で得た化合物と 4-アミノ-1-ブタノールを用いて、参考例 5 と同様にして反応し処理すると、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点: 155-157°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

25 NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1.45 (2H, m), 1.83 (2H, m), 3.58 (2H, t, J=5.8Hz), 3.73 (2H, m), 4.44 (2H, d, J=5.8Hz), 7.2-7.4 (6H, m), 7.54 (1H, dd, J=8.1, 1.1Hz), 7.60 (2H, s), 7.77 (1H, s), 8.05 (1H, bt), 8.66 (1H, dd, J=4.1, 1.1Hz)。



## 参考例 1 1

N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -1, 2-ジヒドロ-  
2- (4-ヒドロキシブチル) -4- (4-メチルフェニル) -1-オキソ-3  
-ピリド [3, 4-c] ピリジンカルボキサミド

## 5 (工程 1)

参考例 2 の工程 1 の 3- (4-メチルベンゾイル) -2-ピリジンカルボン酸  
に代えて 4- (4-メチルベンゾイル) -3-ピリジンカルボン酸を用い、参考  
例 2 の工程 1 と同様に反応し、処理すると 3, 4-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-  
4- (4-メチルフェニル) -1-オキソ-1H-ピラノ [3, 4-c] ピリジ  
10 ン-3, 3-ジカルボン酸 ジエチルエステルが黄色油状物として得られた。

NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1.08 (3H, t, J=7.1Hz), 1.21 (3H, t, J=7.2Hz), 2.31 (3H,  
s), 4.00-4.40 (4H, m), 4.72 (1H, bs), 7.14 (2H, d, J=8.4Hz), 7.64 (2H, d,  
J=8.4Hz), 8.05 (1H, d, J=5.3Hz), 8.85 (1H, d, J=5.3Hz), 9.12 (1H, s)。

## (工程 2)

15 工程 1 で得た化合物、酢酸および塩酸を用いて、参考例 2 の工程 2 と同様に反  
応し、処理すると 4- (4-メチルフェニル) -1-オキソ-1H-ピラノ [3,  
4-c] ピリジン-3-カルボン酸が無色結晶として得られた。

融点: 254-256°C (THF-イソプロピルエーテルから再結晶)

20 NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3 + d_6\text{-DMSO}$ ) ppm: 2.43 (3H, s), 5.31 (1H, bs, COOH), 7.04 (1H,  
d, J=5.5Hz), 7.16 (2H, d, J=7.8Hz), 7.29 (2H, d, J=7.8Hz), 8.81 (1H, d, J=5.5Hz),  
9.54 (1H, s)。

## (工程 3)

25 工程 2 で得た化合物と 3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジルアミンを  
用いて、参考例 3 と同様に反応し、処理すると N- [3, 5-ビス (トリフルオ  
ロメチル) ベンジル] -4- (4-メチルフェニル) -1-オキソ-1H-ピラ  
ノ [3, 4-c] ピリジン-3-カルボキサミドが無色結晶として得られた。

融点: 188-189°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 2.44 (3H, s), 4.61 (2H, d, J=6.2Hz), 7.05 (1H, d,

J=5.3Hz), 7.15(2H, d, J=8.1Hz), 7.32(2H, d, J=8.1Hz), 7.43(1H, bt), 7.7.0(2H, s), 7.80(1H, s), 8.85(1H, d, J=5.3Hz), 9.56(1H, s)。

(工程4)

5 工程3で得た化合物と4-アミノ-1-ブタノールを用いて、参考例5と同様に反応し、処理すると、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点: 128-131°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

10 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.45-1.70(2H, m), 1.75-2.05(2H, m), 2.31(3H, s), 3.65(2H, t, J=5.9Hz), 3.98(2H, m), 4.36(2H, d, J=6.0Hz), 7.00(1H, d, J=5.7Hz), 7.12(2H, d, J=8.1Hz), 7.18(2H, d, J=8.1Hz), 7.56(2H, s), 7.80(1H, s), 8.47(1H, d, J=5.7Hz), 9.41(1H, s)。

参考例12

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-クロロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-フェニル-3-ピリジンカルボキサミド

15 (工程1)

2-アミノエタノール (3.6ml) のTHF (30ml) 溶液に、3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルプロミド (1.1ml) を氷冷下に加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した後、酢酸エチル (30ml) を加え、水及び飽和塩化ナトリウム水で洗浄した。有機層を乾燥した後、溶媒を留去すると、N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-(2-ヒドロキシエチル)アミンが無色結晶 (1.38g) として得られた。

融点: 107-108°C (エタノール-エチルエーテルから再結晶)

20 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.83(2H, t, J=5.4Hz), 3.72(2H, t, J=5.4Hz), 3.96(2H, s), 7.78(1H, s), 7.82(2H, s)。

25 (工程2)

2-クロロ-4-フェニル-3-ピリジンカルボン酸 (318mg) の干THF (10ml) 溶液に、塩化チオニル (0.7ml) とDMF (触媒量) を加え、4時間加熱還流した。溶媒を留去し、残留物をTHF (5ml) に溶解した。こ

の溶液を、氷冷下、工程1で得られたN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-(2-ヒドロキシエチル)アミン(391mg)、トリエチルアミン(0.57ml)及びTHF(10ml)の混合物に加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を  
 5 水で洗浄し、乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で分離し精製すると、標題化合物が油状物(551mg)(アミド結合についてのシス-トランス異性体比 約2:1)として得られた。

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.82-3.92(4H, m), 4.16(1H×1/3, d, J=16.0Hz),  
 10 4.41(1H×1/3, d, J=16.0Hz), 4.73(1H×2/3, d, J=15.0Hz), 4.87(1H×2/3, d, J=15.0Hz), 7.20-8.85(9H, m), 8.43(1H, m)。

### 参考例13

(S)-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7,8-ジ  
 15 ヒドロ-7-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド[3,4-b]ピリジンカルボキサミド

参考例3で得た化合物(1.0g)のTHF(10ml)-メタノール(7.5ml)溶液に(S)-3-アミノ-2-メチル-1-プロパノール(307mg)を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物に希塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、乾燥し溶媒を留去した。残留物にアセトニトリル(3ml)、トルエン(21ml)およびDBU(0.42ml)を加え、1時間加熱還流した。反応液を冷却した後、酢酸エチルで希釈し、水、希塩酸、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を乾燥した後、溶媒を留去すると、標題化合物が無色結晶として得られた。

25 融点: 123-125°C(一旦融解後、再び固化)、215-216°C(再融解)(酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

$[\alpha]_D^{25}$ : +11.1°(C=0.350, CHCl<sub>3</sub>)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 0.79(3H, d, J=7.0Hz), 2.13(1H, m), 2.28(3H, s),

3.10-3.70(4H, m), 4.48(2H, d, J=6.2Hz), 7.00-7.25(4H, m), 7.43(1H, dd, J=8.4, 4.2Hz), 7.59(1H, dd, J=8.4, 1.6Hz), 7.69(2H, s), 7.79(1H, s), 8.38(1H, bt), 8.70(1H, dd, J=4.2, 1.6Hz)

元素分析値：C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>F<sub>6</sub>・0.5H<sub>2</sub>Oとして

5 計算値(%)：C 59.39, H 4.47, N 7.16

実測値(%)：C 59.64, H 4.31, N 7.01。

#### 参考例14

10 (R)-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7,8-ジ  
ヒドロ-7-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-8-オキソ-5-フェ  
ニル-6-ピリド[3,4-b]ピリジンカルボキサミド

参考例9の工程3で得た化合物と(R)-3-アミノ-2-メチル-1-プロ  
パノールを用いて、参考例13と同様にして反応し、処理したところ、標題化合  
物が無色結晶として得られた。

15 融点：101-103℃(エチルエーテル-イソプロピルエーテルから再結晶)  
NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>)ppm：0.77(3H, d, J=6.6Hz), 2.14(1H, m), 3.10-3.70(4H,  
m), 4.47(2H, d, J=5.8Hz), 7.1-7.4(5H, m), 7.45(1H, dd, J=8.4, 4.2Hz), 7.60(1H,  
d, J=8.4Hz), 7.65(2H, s), 7.78(1H, s), 8.60(1H, bt), 8.69(1H, d, J=4.2Hz)  
[α]<sub>D</sub>：-5.4°(C=0.512, CHCl<sub>3</sub>)。

20

#### 参考例15

(R)-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7,8-ジ  
ヒドロ-7-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(4-メチルフェ  
ニル)-8-オキソ-6-ピリド[3,4-b]ピリジンカルボキサミド

25 参考例3で得た化合物と(R)-3-アミノ-2-メチル-1-プロパノール  
を用いて、参考例13と同様にして反応し、処理したところ、標題化合物が無色  
結晶として得られた。

融点：123-125℃(一旦融解後、再び固化)、215-216℃(再融)

解（酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶）

NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 参考例 13 の化合物のスペクトルに同じ

$[\alpha]_D : -9.0^\circ$  (C=0.346,  $\text{CHCl}_3$ )。

5 参考例 16

(±)-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7,8-ジ  
ヒドロ-7-(4-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-8-オキソ-5-フェニ  
ル-6-ピリド[3,4-b]ピリジンカルボキサミド

10 参考例 9 の工程 3 で得た化合物と 4-アミノ-2-メチル-1-ブタノールを  
用いて、参考例 13 と同様にして反応し、処理したところ、標題化合物が無色結  
晶として得られた。

融点: 217-219°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)。

参考例 17

15 (±)-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7,8-ジ  
ヒドロ-7-(4-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-5-(4-メチルフェニ  
ル)-8-オキソ-6-ピリド[3,4-b]ピリジンカルボキサミド

20 参考例 3 で得た化合物と 4-アミノ-2-メチル-1-ブタノールを用いて、  
参考例 13 と同様にして反応し、処理したところ、標題化合物が無色結晶として  
得られた。

融点: 129-130°C (一旦融解後、再び固化)、188-190°C (再融  
解) (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

25 NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 0.79(3H, d, J=6.6Hz), 1.4-1.8(3H, m), 2.28(3H,  
s), 3.03(1H, t, J=6.6Hz, -OH), 3.2-3.7(4H, m), 4.49(2H, d, J=5.8Hz),  
7.0-7.3(4H, m), 7.30(1H, dd, J=8.4, 4.4Hz), 7.53(1H, dd, J=8.4, 1.4Hz),  
7.68(2H, s), 7.78(1H, s), 8.48(1H, t, J=6.0Hz), 8.61(1H, dd, J=4.4, 1.4Hz)。

参考例 18

(R)-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7,8-ジ  
ヒドロ-7-(4-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-8-オキソ-5-フェニ  
ル-6-ピリド[3,4-b]ピリジンカルボキサミド

5 参考例9の工程3で得た化合物と(R)-4-アミノ-2-メチル-1-ブタ  
ノール テトラヒドロピラニル (THP) エーテルを用いて、参考例13と同様  
にして反応し、処理したところ、標題化合物のTHPエーテルが淡橙色の油状物  
として得られた。この化合物をメタノール中でp-トルエンスルホン酸と室温で  
反応させてTHP基を除去すると、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点: 213-215°C (酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶)

10 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 参考例16の化合物のスペクトルに同じ

$[\alpha]_D^{25}$ : +1.0° (C=0.519, CHCl<sub>3</sub>)。

なお、(R)-4-アミノ-2-メチル-1-ブタノール THPエーテルは下  
記の方法により調製した。

15 (S)-(+)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸 メチルエステルを出  
発原料として用い、文献記載の方法〔森 謙二、テトラヘドロン (Tetrahedron)  
39巻、3107-3109頁(1983年): 鏡像体について合成法が記載さ  
れている。またはエッチ・マテス (H. Mattes) ら、ジャーナル オブ メディシ  
ナルケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、30巻、1948-1  
951頁(1987年)〕に準じて反応して、(R)-4-ヒドロキシ-3-メチ  
20 ルブタンニトリル THPエーテルを調製した。

〔無色油状物、NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.09 (3H×1/  
2, d, J=6.8Hz), 1.10 (3H×1/2, d, J=6.8Hz), 1.5-  
1.9 (6H, m), 2.1-2.6 (3H, m), 3.17-3.88 (4H, m),  
4.60 (1H, b)〕。

25 この化合物 (22.7g) のエチル エーテル (100ml) 溶液を、0°Cで水素  
化リチウムアルミニウム (3.7g) のエチル エーテル (200ml) の懸濁液中  
に激しく攪拌しながら徐々に加えた。次いで反応混合物を室温で1時間攪拌後、  
再び氷水で冷却し、水 (3ml)、15%水酸化ナトリウム水 (3ml) および水 (1

0 ml) を攪拌しながら加えた。沈殿物をセライト (Celite) を用いて濾別し、酢酸エチルで洗浄した。濾液と洗液を合わせ、炭酸カリウム水および食塩水で洗浄後、乾燥し、溶媒を留去すると(R)-4-アミノ-2-メチル-1-ブタノール THPエーテルが無色油状物 (21.7 g) として得られた。

- 5 NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 0.94 (3H $\times$ 1/2, d, J=6.8 Hz), 0.95 (3H $\times$ 1/2, d, J=6.8 Hz), 1.2-1.9 (11H, m), 3.13-3.90 (6H, m), 4.57 (1H, b)。

#### 参考例 19

- 10 (R)-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7, 8-ジヒドロ-7-(4-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボキサミド

- 15 参考例 3 で得た化合物と (R)-4-アミノ-2-メチル-1-ブタノール THPエーテルを用いて、参考例 13 と同様にして反応し、処理したところ、標題化合物の THPエーテルが淡橙色の油状物として得られた。この化合物をメタノール中で p-トルエンスルホン酸と室温で反応させて THP 基を除去すると、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点: 123-125 $^{\circ}\text{C}$  (一旦融解後、再び固化)、205-206 $^{\circ}\text{C}$  (再融解) (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

- 20 NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 参考例 17 の化合物のスペクトルに同じ  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: +1.2 $^{\circ}$  (C=0.471,  $\text{CHCl}_3$ )。

#### 参考例 20

- 25 (S)-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7, 8-ジヒドロ-7-(4-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-8-オキソ-5-フェニル-6-ピリド[3, 4-b]ピリジンカルボキサミド

参考例 18 における (R)-4-アミノ-2-メチル-1-ブタノール THPエーテルの代わりに (S)-4-アミノ-2-メチル-1-ブタノール THP

Pエーテルを用いて、参考例18と同様にして反応し、処理したところ、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：213-214℃（酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶）

NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 参考例16の化合物のスペクトルに同じ

5  $[\alpha]_D : -1.5^\circ$  (C=0.492,  $\text{CHCl}_3$ )。

#### 参考例21

(S)-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7,8-ジ  
ヒドロ-7-(4-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-5-(4-メチルフェニ  
10 ル)-8-オキソ-6-ピリド[3,4-b].ピリジンカルボキサミド

参考例19における(R)-4-アミノ-2-メチル-1-ブタノール TH  
Pエーテルの代わりに(S)-4-アミノ-2-メチル-1-ブタノール TH  
Pエーテルを用いて、参考例19と同様にして反応し、処理したところ、標題化  
合物が無色結晶として得られた。

15 融点：213-215℃（一旦融解後、再び固化）、207-208℃（再融  
解）（酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶）

NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 参考例17の化合物のスペクトルに同じ

$[\alpha]_D : -2.7^\circ$  (C=0.391,  $\text{CHCl}_3$ )。

#### 20 参考例22

N-(2-アミノエチル)-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベン  
ジル]-2-クロロ-4-フェニル-3-ピリジンカルボキサミド  
(工程1)

2-クロロ-4-フェニル-3-ピリジンカルボン酸(145mg)のTHF  
25 (5ml)溶液に塩化チオニル(0.15ml)とDMF(触媒量)を加え、2  
時間加熱還流した。溶媒を留去し、残留物をTHF(5ml)に溶解した。この  
溶液を氷冷下、N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-tert-  
ブトキシカルボニルエチレンジアミン(240mg)、トリエチルアミン



(0.26 ml) および THF (10 ml) の混合物に加えて、室温で3時間攪拌した。なお、N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N'-tert-ブトキシカルボニルエチレンジアミンは、エチレンジアミンとメタンスルホン酸3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルエステルをTHF中で反応させてN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]エチレンジアミンを油状物として得た後、この化合物を、THF中でトリエチルアミン存在下、二炭酸ジ-tert-ブチルと反応させることにより油状物として調製した。

反応混合物から溶媒を留去し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、乾燥し溶媒を留去するとN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]-2-クロロ-4-フェニル-3-ピリジンカルボキサミドが淡黄色油状物として得られた。

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.20-1.60 (total 9H, m), 2.70-4.90 (total 7H, m), 7.20-8.00 (total 9H, m), 8.46 (1H, d, J=5.2Hz)。

15 (工程2)

工程1で得た化合物に、4N-HCl酢酸エチル溶液(10 ml)を加え、室温で30分間攪拌した。溶媒を留去し、残留物に炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、乾燥し溶媒を留去すると、標題化合物が淡黄色油状物(349 mg)として得られた。

20 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.30-3.70 (4H, m), 4.15 (1H×2/5, d, J=16.2Hz), 4.38 (1H×2/5, d, J=16.2Hz), 4.65 (1H×3/5, d, J=15.2Hz), 4.84 (1H×3/5, d, J=15.2Hz), 7.20-7.60 (6H, m), 7.65-7.80 (6H, m), 8.47 (1H, m)。

### 参考例23

25 N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-クロロ-N-(3-ヒドロキシプロピル)-4-フェニル-3-ピリジンカルボキサミド (工程1)

参考例12の工程1における2-アミノエタノールの代わりに3-アミノ-1

ープロパノールを用いて、参考例 1 2 の工程 1 と同様にして反応し、処理したところ、N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -N- (3-ヒドロキシプロピル) アミンが無色結晶として得られた。

融点：57-58℃ (エチルエーテル-ヘキサンから再結晶)

5 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)ppm : 1.77(2H, quintet, J=5.8Hz), 2.89(2H, t, J=5.8Hz), 3.82(2H, t, J=5.8Hz), 3.93(2H, s), 7.89(3H, s)

元素分析値：C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NOF<sub>6</sub> として

計算値 (%) : C 47.85, H 4.35, N 4.65

実測値 (%) : C 47.76, H 4.32, N 4.65。

10 (工程 2)

参考例 1 2 の工程 2 における N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -N- (2-ヒドロキシエチル) アミンの代わりに工程 1 で得たアミンを用いて、参考例 1 2 の工程 2 と同様にして反応し、処理したところ、標題化合物が無色結晶として得られた (アミノ結合についてのシス-トランス異性体比 約 3 : 1)。

15

融点：121-122℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

20 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)ppm : 1.00-1.70(2H, m), 2.75-3.20(2H, m), 3.35-3.55(3H, m), 4.06(1H×1/4, d, J=16.2Hz), 4.31(1H×1/4, d, J=16.2Hz), 4.65(1H×3/4, d, J=15.2Hz), 4.76(1H×3/4, d, J=15.2Hz), 7.20-7.55(6H, m), 7.72(2H, s), 7.80(1H, s), 8.47(1H, d, J=5.2Hz)

元素分析値：C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>F<sub>6</sub> C 1 として

計算値 (%) : C 55.77, H 3.71, N 5.42

実測値 (%) : C 55.65, H 3.70, N 5.57。

25 参考例 2 4

N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -2-クロロ-N-(2-ヒドロキシエチル) -5-メチル-4-フェニル-3-ピリジんカルボキサミド

参考例 1 2 の工程 2 における 2-クロロ-4-フェニル-3-ピリジンカルボン酸の代わりに 2-クロロ-5-メチル-4-フェニル-3-ピリジンカルボン酸を用いて、参考例 1 2 の工程 2 と同様にして反応し、処理したところ、標題化合物が無色結晶として得られた。

5 融点：146-148℃（酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶）

NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm : 2.09(3H, s), 3.02(1H, dt, J=15.0, 5.6Hz), 3.25(1H, dt, J=15.0, 5.6Hz), 3.60(2H, m), 4.57(1H, d, J=15.2Hz), 4.79(1H, d, J=15.2Hz), 7.05-7.50(5H, m), 7.62(2H, s) 7.76(1H, s), 8.33(1H, s)。

10 参考例 2 5

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-クロロ-N-(3-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-4-フェニル-3-ピリジンカルボキサミド

15 参考例 1 2 の工程 2 における 2-クロロ-4-フェニル-3-ピリジンカルボン酸の代わりに 2-クロロ-5-メチル-4-フェニル-3-ピリジンカルボン酸を用い、N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-(2-ヒドロキシエチル)アミンの代わりに参考例 2 3 の工程 1 で得た N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-(3-ヒドロキシプロピル)アミンを用いて、参考例 1 2 の工程 2 と同様にして反応し、処理したところ、標題化合物が淡黄色油状物として得られた。

20 NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm : 1.10-1.80(2H, m), 2.06(3H×1/2, s), 2.08(3H×1/2, s), 2.80-3.30(3H, m), 3.35-3.70(1H, m), 4.08(1H×1/2, d, J=16.4Hz), 4.39(1H×1/2, d, J=15.0Hz), 4.47(1H×1/2, d, J=16.4Hz), 4.70(1H×1/2, d, J=15.0Hz), 6.90-7.62(7H, m), 7.72(1H×1/2, s), 7.77(1H×1/2, s), 8.28(1H×1/2, s), 8.31(1H×1/2, s)。

参考例 2 6

(±)-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7,8-ジ

ヒドロ-7-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド[3,4-b]ピリジンカルボキサミド

参考例3で得た化合物と(±)-3-アミノ-1,2-プロパンジオールを用いて、参考例13と同様にして反応し、処理したところ、標題化合物が淡黄色泡状物として得られた。

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.20 (3H, s), 3.50 (2H, m), 4.02-4.30 (5H, m), 4.75 (1H, b), 5.35 (1H, b), 6.92-7.46 (6H, m), 7.55 (2H, s), 7.70 (1H, s), 8.63 (1H, m), 8.83 (1H, b)。

10 参考例27

N-ベンジル-8-オキソ-5-フェニル-8H-ピラノ[3,4-b]ピリジン-6-カルボキサミド

参考例9の工程2で得た化合物とベンジルアミンとを用いて、参考例3と同様に反応し、処理すると、標題化合物が無色結晶として得られた。

15 融点: 188-189°C (アセトン-エチル エーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 4.48 (2H, d, J=5.4Hz), 7.2-7.4 (8H, m), 7.49-7.65 (5H, m), 8.95 (1H, dd, J=4.4, 2.0Hz)。

参考例28

20 N-(3,4-ジクロロベンジル)-8-オキソ-5-フェニル-8H-ピラノ[3,4-b]ピリジン-6-カルボキサミド

参考例9の工程2で得た化合物と3,4-ジクロロベンジルアミンを用いて、参考例3と同様に反応し処理すると、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点: 198-200°C (アセトン-エチル エーテルから再結晶)

25 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 4.44 (2H, d, J=6.0Hz), 7.10 (1H, dd, J=8.2, 2.0Hz), 7.25-7.70 (10H, m), 8.96 (1H, dd, J=4.3, 1.7Hz)。

参考例29

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-クロロ-N-[(S)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-5-メチル-4-フェニル-3-ピリジンカルボキサミド

5 3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルメタンスルホネートと(S)-3-アミノ-2-メチルプロパノールをTHF中で反応させてN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[(S)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]アミンを無色油状物として得た。

10 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 0.86(3H, d, J=6.8Hz), 1.98(1H, m), 2.63(1H, dd, J=9.4, 11.8Hz), 2.70-2.90(3H, m), 3.56(1H, dd, J=8.6, 10.6Hz), 3.71(1H, ddd, J=1.4, 4.0, 10.6Hz), 3.87(1H, d, J=13.8Hz), 3.98(1H, d, J=13.8Hz), 7.79(3H, s)

15 参考例12の工程2における2-クロロ-4-フェニル-3-ピリジンカルボン酸とN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-(2-ヒドロキシエチル)アミンの代わりに、各々、2-クロロ-5-メチル-4-フェニル-3-ピリジンカルボン酸と上記N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[(S)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]アミンを用いて、参考例12の工程2と同様に反応し、処理すると、標題化合物が無色油状物として得られた。

20 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 0.60-0.82(3H, m), 1.50-2.00(1H, m), 2.00-2.15(3H, m), 2.15-3.92(4H, m), 4.05-4.92(2H, m), 7.00-7.85(8H, m), 8.34(1H, m)。

#### 参考例30

25 N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-クロロ-N-[(R)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-5-メチル-4-フェニル-3-ピリジンカルボキサミド

参考例29のN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[(S)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]アミンの代わりにN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[(R)-3-ヒドロキシ-2-メチル

ルプロピル] アミンを用いて参考例 29 と同様に反応し、処理したところ、標題化合物が無色油状物として得られた。本品のNMR スペクトル(200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )は、参考例 29 で得た化合物のスペクトルと同一であった。

5 参考例 31

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-クロロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-6-メチル-4-フェニル-3-ピリジンカルボキサミド

(工程 1)

10 2-クロロ-6-メチル-4-フェニル-3-ピリジンカルボン酸 エチルエステル(15.43g)、エタノール(70ml)および4N-水酸化ナトリウム水溶液(70ml)の混合物を2.5時間加熱還流した。反応液を濃縮し、濃縮液を塩酸を用いて酸性(pH3)とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を留去すると、2-クロロ-6-メチル-4-フェニル-3-ピリジンカルボン酸が無色結晶(11.2g)として得られた。

融点: 191-194°C (酢酸エチル-イソプロピル エーテルから再結晶)

15 NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 2.59(3H, s), 7.16(1H, s), 7.45(5H, s), 9.53(1H, b).

(工程 2)

20 参考例 12 の工程 2 における 2-クロロ-4-フェニル-3-ピリジンカルボン酸の代わりに、工程 1 で得られた 2-クロロ-6-メチル-4-フェニル-3-ピリジンカルボン酸を用いて、参考例 12 の工程 2 と同様に反応し、処理したところ、標題化合物が淡黄色油状物として得られた。

25 NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1.95-3.80(4H, m), 2.58(3H, s), 4.15(1H×2/5, d, J=16.2Hz), 4.41(1H×2/5, d, J=16.2Hz), 4.75(1H×3/5, d, J=15.0Hz), 4.85(1H×3/5, d, J=15.0Hz), 7.15(1H×3/5, s), 7.17(1H×2/5, d, J=15.0Hz), 7.23-7.58(5H, m), 7.74(2H, s), 7.78(1H, s)。

参考例 32

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-クロロ-N-(3-ヒドロキシプロピル)-6-メチル-4-フェニル-3-ピリジンカルボキサミド

5 参考例12の工程2における2-クロロ-4-フェニル-3-ピリジンカルボン酸とN-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-(2-ヒドロキシエチル)アミンに代えて、各々、2-クロロ-6-メチル-4-フェニル-3-ピリジンカルボン酸とN-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-(3-ヒドロキシプロピル)アミンを用いて、参考例12の工程2と同様に反応し、処理したところ、標題化合物が淡黄色油状物として得られた。

10 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)ppm : 1.15-1.65(2H, m), 2.59(3H, s), 2.75-3.20(2H, m), 4.06(1H×2/5, d, J=15.4Hz), 4.31(1H×2/5, d, J=15.4Hz), 4.65(1H×3/5, d, J=15.2Hz), 4.74(1H×3/5, d, J=15.2Hz), 7.16(1H, s), 7.20-7.60(5H, m), 7.72(2H, s), 7.78(1H, s)。

15 参考例33

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-2-メチルアミノカルボニル-4-フェニル-3-ピリジンカルボキサミド

(工程1)

20 特開昭62-106081号公報に記載の方法に準じて調製した5-メチル-4-フェニル-2, 3-ピリジンジカルボン酸 ジエチルエステル [13.0g, 融点73-74℃ (エチル エーテル-イソプロピル エーテルから再結晶)]、水酸化カリウム (20g) および70%エタノール水溶液 (200ml) の混合物を3時間加熱還流した。溶媒を留去した後、残留物を水で希釈し、エチル エーテルで洗浄した。水層を2N-塩酸を用いてpH2-3とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を留去すると、5-メチル-4-フェニル-2, 3-ピリジンジカルボン酸が淡黄色結晶 (3.06g) として得られた。

融点：187-188℃ (THF-エチル エーテルから再結晶)

NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 2.10(3H, s), 7.20-7.30(2H, m), 7.40-7.55(3H, m), 8.65(1H, s)。

(工程2)

- 5 工程1で得られた化合物(2.9g)を無水酢酸(50ml)中で2時間加熱還流した。溶媒を留去した後、残留物にエタノール(50ml)を加え、室温で4時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物を酢酸エチルに溶解した。この溶液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を留去すると、5-メチル-4-フェニル-2,3-ピリジンジカルボン酸の2-エチルエステルと3-エチルエステルの
- 10 混合物(約3:2)が淡褐色油状物(3.39g)として得られた。

(工程3)

- 工程2で得られた油状物(1.94g)のTHF(30ml)溶液に、DMF(3滴)および塩化オキザリル(2.0ml)を加え、室温で30分間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物をTHF(40ml)に溶解した。この溶液にN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-(2-ヒドロキシエチル)ア
- 15 ミン(2.2g)およびトリエチルアミン(2.0ml)を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合液を酢酸エチルで希釈した後、水、希塩酸、炭酸カリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥した。溶媒を留去した後、残留物を、
- 20 シリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=1:2)に付して分離、精製すると、N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-エトキシカルボニル-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-4-フェニル-3-ピリジンカルボキサミドが無色結晶(1.31g)として得られた。

融点：138-139℃ (酢酸エチル-イソプロピル エーテルから再結晶)

- 25 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.45(3H×1/4, t, J=7.1Hz), 1.46(3H×3/4, t, J=7.1Hz), 2.18(3H×3/4, s), 2.19(3H×1/4, s), 2.82(1H, m), 3.2-3.7(3H, m), 4.15-4.62(4H, m), 7.05-7.80(8H, m), 8.65(1H×3/4, s), 8.68(1H×1/4, s)。

(工程4)



工程3で得られた化合物(377mg)のTHF(5ml)溶液に40%メチルアミン-メタノール溶液(15ml)を加えて、室温で16時間攪拌した。溶媒を留去すると、標題化合物が淡黄色油状物(370mg)として得られた。

NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm : 2.12(3H×2/3, s), 2.14(3H×1/3, s), 2.83(1H, m),  
5 3.03(3H×1/3, d, J=5.2Hz), 3.04(3H×2/3, d, J=4.8Hz), 3.25-3.80(3H, m),  
4.30(1H×2/3, d, J=15Hz), 4.36(1H×1/3, d, J=15Hz), 4.59(1H×1/3, d, J=15Hz),  
4.86(1H×2/3, d, J=15Hz), 7.0-7.9(8H, m), 8.02(1H×2/3, bd), 8.17(1H×1/3,  
bd), 8.46(1H, s)。

#### 10 参考例34

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチルアミノカルボニル-4-フェニル-3-ピリジンカルボキサミド

(工程1)

15 参考例33の工程1における5-メチル-4-フェニル-2,3-ピリジンジカルボン酸 ジエチルエステル代わりに4-フェニル-2,3-ピリジンジカルボン酸 ジエチルエステル[特開昭62-106081号公報]を用いて、参考例33の工程1と同様に反応し、処理すると、4-フェニル-2,3-ピリジンジカルボン酸が淡黄色結晶として得られた。

20 融点: 146-148°C (THF-イソプロピル エーテルから再結晶)

NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$ ) ppm : 7.3-7.6(6H, m), 8.69 (1H, d, J=5.0Hz)。

(工程2)

工程1で得られた化合物を用いて参考例33の工程2と同様に反応し、処理すると、4-フェニル-2,3-ピリジンジカルボン酸の2-エチルエステルと3-エチルエステルの混合物(約3:2)が淡褐色油状物として得られた。

25 (工程3)

工程2で得られた油状物を用いて参考例33の工程3と同様に反応し、処理するとN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-エトキシカル

ボニル-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-フェニル-3-ピリジンカルボキサミドが淡黄色油状物として得られた。

NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )ppm : 1.48(3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.71(1H, m), 3.1-3.7(3H, m), 4.1-4.9(4H, m), 7.18-7.52(6H, m), 7.65-7.82(3H, m), 8.78(1H $\times$ 3/4, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 8.80(1H $\times$ 1/4, d,  $J=4.8\text{Hz}$ )。

5

(工程4)

工程3で得られた化合物を用いて参考例33の工程4と同様に反応し、処理すると、標題化合物が淡黄色油状物として得られた。

NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )ppm : 2.73(1H, m), 3.05(3H $\times$ 1/3, d,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 3.06(3H $\times$ 2/3, d,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 3.1-3.9(3H, m), 4.29(1H $\times$ 1/3, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 4.52(1H $\times$ 2/3, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 4.54(1H $\times$ 1/3, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 4.93(1H $\times$ 2/3, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 7.0-7.9(9H, m), 7.95(1H $\times$ 2/3, bd), 8.19(1H $\times$ 1/3, bd), 8.59(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ )。

10

#### 参考例35

15

N-ベンジル-2-エトキシカルボニル-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-4-フェニル-3-ピリジンカルボキサミド

参考例33の工程2で得られた油状物とN-ベンジル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミンを用いて参考例33の工程3と同様に反応し、処理すると、標題化合物が淡黄色油状物として得られた。

20

NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )ppm : 1.44(3H $\times$ 1/4, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.46(3H $\times$ 3/4, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.15(3H $\times$ 3/4, s), 2.19(3H $\times$ 1/4, s), 2.6-3.7(4H, m), 3.96(1H $\times$ 3/4, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 4.00(1H $\times$ 1/4, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 4.4-4.6(2H+1H $\times$ 1/4, m), 5.37(1H $\times$ 3/4, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 6.48(2H $\times$ 3/4, m), 6.82(2H $\times$ 1/4, m), 7.0-7.6(8H, m), 8.65(1H $\times$ 3/4, s), 8.66(1H $\times$ 1/4, s)。

25

#### 参考例36

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-(3-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-2-メチルアミノカルボニル-4-フェニル-3-

## ピリジンカルボキサミド

## (工程 1)

参考例 3 3 の工程 2 で得られた油状物と N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-(3-ヒドロキシプロピル)アミンを用いて参考例 3 3  
5 の工程 3 と同様に反応し、処理すると、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-エトキシカルボニル-N-(3-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-4-フェニル-3-ピリジンカルボキサミドが淡黄色油状物として得られた。

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)ppm: 1.44(3H×1/4, t, J=7.1Hz), 1.45(3H×3/4, t, J=7.1Hz), 1.60(2H, m), 2.17(3H×3/4, s), 2.18(3H×1/4, s), 2.7-3.7(4H, m),  
10 3.96(1H×1/4, d, J=16Hz), 4.35-4.60(3H+1H×3/4, m), 7.10-7.80(8H, m), 8.64(1H×3/4, s), 8.68(1H×1/4, s)。

## (工程 2)

工程 1 で得られた化合物を用いて参考例 3 3 の工程 4 と同様に反応し、処理す  
15 ると、標題化合物が淡黄色油状物として得られた。

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)ppm: 1.3-1.9(2H, m), 2.11(3H×3/5, s), 2.14(3H×2/5, s), 2.7-3.8(4H, m), 3.02(3H×3/5, d, J=5.2Hz), 3.03(3H×2/5, d, J=5.2Hz), 4.04(1H×2/5, d, J=16Hz), 4.28(1H×3/5, d, J=15Hz), 4.46(1H×2/5, d, J=16Hz), 4.82(1H×3/5, d, J=15Hz), 7.0-7.6(5H, m), 7.63(2H×3/5, s), 7.67(2H×2/5, s), 7.73(1H, s), 7.96(1H×3/5, bd), 8.06(1H×2/5, bd), 8.45(1H×3/5, s),  
20 8.48(1H×2/5, s)。

参考例 3 7-4 5 の化合物は 2-クロロ-4-フェニル-3-ピリジンカルボ  
ン酸と N-置換-N-(置換)ベンジルアミン {各々、N-(2-ヒドロキシエ  
25 チル)-N-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)アミン、N-(3, 4-ジクロロベンジル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アミン、N-(3, 4-ジメトキシベンジル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アミン、N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミン、N-(2-ヒドロキシプロピル)-

5 N-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)アミン、 N-ベンジル-N-[(S)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]アミン、 N-ベンジル-N-[(R)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]アミン、 N-[3, 5-(ビストリフルオロメチル)ベンジル]-N-[(S)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]アミン、 およびN-[3, 5-(ビストリフルオロメチル)ベンジル]-N-[(R)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]アミン)を用いて、参考例12工程2と実質的に同様にして反応し、処理したところ各々淡黄色油状物として得られた。物理化学データを以下に記す。

10 参考例37

2-クロロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-フェニル-N-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)-3-ピリジンカルボキサミド

15 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)ppm : 2.05-2.50(2H, m), 2.80-4.00(12H, m), 4.00-4.40(1H×3/2, m), 4.93(1H×1/2, d, J=14.2Hz), 6.22(2H×1/2, s), 6.55(2H×1/2, s), 7.25-7.70(6H, m), 8.42(1H×1/2, d, J=6.2Hz), 8.48(1H×1/2, d, J=5.8Hz)。(アミド回転異性体1:1の混合物)。

参考例38

20 2-クロロ-N-(3, 4-ジクロロベンジル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-フェニル-3-ピリジンカルボキサミド

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)ppm : 1.80-3.85(5H, m), 3.96(1H×4/9, d, J=16.0Hz), 4.24(1H×4/9, d, J=16.0Hz), 4.44(1H×5/9, d, J=15.2Hz), 4.92(1H×5/9, d, J=15.2Hz), 6.50-6.85(2H, m), 7.10-7.70(7H, m), 8.46(1H, m)。

(アミド回転異性体5:4の混合物)。

25

参考例39

2-クロロ-N-(3, 4-ジメトキシベンジル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-フェニル-3-ピリジンカルボキサミド

NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )ppm : 2.70-4.30 (12H, m), 4.53 (1H $\times$ 1/2, d, J=14.8Hz), 4.74 (1H $\times$ 1/2, d, J=14.8Hz), 6.30-7.00 (3H, m), 7.20-7.65 (6H, m), 8.39 (1H $\times$ 1/2, d, J=5.0Hz), 8.46 (1H $\times$ 1/2, d, J=5.2Hz)。

(アミド回転異性体 1 : 1 の混合物)。

5

#### 参考例 4 0

N-ベンジル-2-クロロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-フェニル-3-ピリジンカルボキサミド

10 NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )ppm : 2.27 (1H $\times$ 1/2, b), 2.60 (1H $\times$ 1/2, b), 2.75-3.15 (1H, m), 3.25-3.65 (3H, m), 3.90 (1H $\times$ 1/2, d, J=15.4Hz), 4.26 (1H $\times$ 1/2, d, J=15.4Hz), 4.49 (1H $\times$ 1/2, d, J=15.0Hz), 4.95 (1H $\times$ 1/2, d, J=15.0Hz), 6.74 (2H $\times$ 1/2, m), 6.92 (2H $\times$ 1/2, m), 7.10-7.65 (9H, m), 8.42 (1H, m)。

(アミド回転異性体 1 : 1 の混合物)。

#### 15 参考例 4 1

2-クロロ-N-(2-ヒドロキシプロピル)-4-フェニル-N-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)-3-ピリジンカルボキサミド

20 NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )ppm : 1.10-2.30 (3H, m), 2.70-4.30 (14H+1H $\times$ 3/7, m), 4.88 (1H $\times$ 4/7, d, J=14.8Hz), 6.18 (2H $\times$ 4/7, s), 6.52 (2H $\times$ 3/7, s), 7.20-7.60 (6H, m), 8.47 (1H, m)。

(アミド回転異性体 4 : 3 の混合物)。

#### 参考例 4 2

25 N-ベンジル-2-クロロ-N-[(S)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-4-フェニル-3-ピリジンカルボキサミド

NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )ppm : 0.50-0.85 (3H, m), 1.40-1.85 (1H, m), 2.20-3.75 (5H, m), 3.80-5.15 (2H, m), 6.60-7.65 (11H, m), 8.42 (1H, m)。

(アミド回転異性体 2 : 1 の混合物)。

## 参考例 4 3

N-ベンジル-2-クロロ-N-[(R)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-4-フェニル-3-ピリジンカルボキサミド

5 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)ppm : 参考例 4 2 の化合物のスペクトルと同じ。

## 参考例 4 4

N-[3,5-(ビストリフルオロメチル)ベンジル]-2-クロロ-N-[(S)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-4-フェニル-3-ピリジンカルボキサミド

10

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)ppm : 0.53(3H×1/4, d, J=7.0Hz), 0.63(3H×1/4, d, J=7.0Hz), 0.75(3H×1/4, d, J=6.8Hz), 0.81(3H×1/4, d, J=6.8Hz), 1.50-1.90(1H, m), 2.42-3.80(5H, m), 4.00-4.95(2H, m), 7.10-7.90(9H, m), 8.42(1H, m)。

15 (アミド回転異性体 1 : 1 の混合物)。

## 参考例 4 5

N-[3,5-(ビストリフルオロメチル)ベンジル]-2-クロロ-N-[(R)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-4-フェニル-3-ピリジンカルボキサミド

20

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)ppm : 参考例 4 4 の化合物のスペクトルと同じ。

## 参考例 4 6

N-ベンジル-7,8-ジヒドロ-7-(4-ヒドロキシブチル)-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド[3,4-b]ピリジンカルボキサミド

25

(工程 1)

参考例 2 工程 2 で得た化合物とベンジルアミンを用いて、参考例 2 工程 4 と実

質的に同様にして反応し、処理したところ、N-ベンジル-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-8H-ピラノ[3,4-b]ピリジン-6-カルボキサミドが無色結晶として得られた。

融点：208-209℃ (アセトン-イソプロピル エーテルから再結晶)

5 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)ppm : 2.45(3H, s), 4.48(2H, d, J=5.6Hz), 7.10-7.40(10H, m), 7.58(2H, m), 8.94(1H, dd, J=3.6, 2.2Hz)。

(工程2)

10 工程1で得た化合物と4-アミノ-1-ブタノールを用いて、参考例13と実質的に同様にして反応し、処理したところ、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：205-207℃ (アセトン-イソプロピル エーテルから再結晶)

15 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)ppm : 1.48(2H, m), 1.83(2H, m), 2.45(3H, s), 2.86(1H, b), 3.57(2H, t, J=5.9Hz), 3.85(2H, m), 4.34(2H, d, J=6.0Hz), 6.8-7.1(2H, m), 7.10-7.35(8H, m), 7.50(1H, m), 7.55(1H, dd, J=8.4, 1.4Hz), 8.60(1H, dd, J=4.0, 1.4Hz)。

参考例47

20 (R)-N-ベンジル-7,8-ジヒドロ-7-(4-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド[3,4-b]ピリジンカルボキサミド

参考例46工程1で得た化合物と(R)-4-アミノ-2-メチル-1-ブタノールのTHPエーテルを用いて、参考例19と実質的に同様にして反応し、処理したところ標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：226-227℃ (アセトン-エチル エーテルから再結晶)

25 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)ppm : 0.81(3H, d, J=6.6Hz), 1.5-2.0(3H, m), 2.44(3H, s), 3.20-3.55(3H, m), 3.93(2H, m), 4.31(2H, d, J=5.4Hz), 6.75-6.90(2H, m), 7.1-7.3(8H, m), 7.39(1H, dd, J=8.2, 4.2Hz), 7.61(1H, d, J=8.2Hz), 8.68(1H, d, J=4.2Hz)。

## 参考例 4 8

(S) -N-ベンジル-7, 8-ジヒドロ-7-(4-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド [3, 4-b] ピリジンカルボキサミド

参考例 4 6 工程 1 で得た化合物と (S) -4-アミノ-2-メチル-1-ブタノールの THP エーテルを用いて、参考例 1 9 と実質的に同様に反応し、処理したところ標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：226-227℃ (アセトン-エチル エーテルから再結晶)

10 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)ppm : 参考例 4 7 の化合物のスペクトルに同じ。

## 参考例 4 9

(R) -7, 8-ジヒドロ-7-(4-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-N-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)-6-ピリド [3, 4-b] ピリジンカルボキサミド

(工程 1)

参考例 2 工程 2 で得た化合物と 3, 4, 5-トリメトキシベンジルアミンを用いて、参考例 2 工程 4 と実質的に同様に反応し、処理したところ、5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-N-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)-8H-ピラノ [3, 4-b] ピリジン-6-カルボキサミドが無色結晶として得られた。

融点：195-196℃ (アセトン-イソプロピル エーテルから再結晶)

25 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)ppm : 2.45(3H, s), 3.84(3H, s), 3.85(6H, s), 4.40(2H, d, J=5.8Hz), 6.50(2H, s), 7.17(2H, d, J=8.0Hz), 7.27(1H, b), 7.32(2H, d, J=8.0Hz), 7.58(2H, m), 8.94(1H, dd, J=4.0, 2.2Hz)。

(工程 2)

工程 1 で得た化合物と (R) -4-アミノ-2-メチル-1-ブタノールの THP エーテルを用いて、参考例 1 9 と実質的に同様に反応し、処理したとこ



ろ、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：194-195℃（アセトン-エチル エーテルから再結晶）

5 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)ppm : 0.84(3H, d, J=6.8Hz), 1.5-2.0(3H, m), 2.38(3H, s), 3.2-3.6(3H, m), 3.65-3.95(2H, m), 3.80(6H, s), 3.82(3H, s), 4.23(2H, d, J=6.0Hz), 6.40(2H, s), 7.05-7.40(4H, m), 7.32(1H, dd, J=8.2, 4.2Hz), 7.56(1H, dd, J=8.2, 1.6Hz), 7.80(1H, m), 8.63(1H, dd, J=4.2, 1.6Hz)。

#### 参考例 50

10 (S)-7,8-ジヒドロ-7-(4-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-6-ピリド[3,4-b]ピリジンカルボキサミド

参考例49工程1で得た化合物と(S)-4-アミノ-2-メチル-1-ブタノールのTHPエーテルを用いて、参考例19と実質的に同様にして反応し、処理したところ、標題化合物が無色結晶として得られた。

15 融点：194-195℃（アセトン-エチル エーテルから再結晶）

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)ppm : 参考例49の化合物のスペクトルに同じ。

#### 参考例 51

20 (R)-N-(3,5-ジメトキシベンジル)-7,8-ジヒドロ-7-(4-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド[3,4-b]ピリジンカルボキサミド

(工程1)

25 参考例2工程2で得た化合物と3,5-ジメトキシベンジルアミンを用いて、参考例2工程4と実質的に同様にして反応し、処理したところ、N-(3,5-ジメトキシベンジル)-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-8H-ピラノ[3,4-b]ピリジン-6-カルボキサミドが無色結晶として得られた。

融点：154-155℃（酢酸エチル-イソプロピル エーテルから再結晶）

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)ppm : 2.45(3H, s), 3.78(6H, s), 4.41(2H, d, J=5.4Hz),

6.41 (3H, m), 7.17 (2H, d, J=8.0Hz), 7.23 (1H, b), 7.33 (2H, d, J=8.0Hz), 7.58 (2H, m), 8.94 (1H, dd, J=4.0, 2.2Hz)。

(工程 2)

5 工程 1 で得た化合物 (R) - 4 - アミノ - 2 - メチル - 1 - ブタノールの THP エーテルを用いて、参考例 19 と実質的に同様にして反応し、処理したところ、  
標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：169 - 172℃ (アセトン - イソプロピル エーテルから再結晶)

10 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)ppm : 0.85 (3H, d, J=6.8Hz), 1.62 (1H, m), 1.79 (2H, m),  
2.40 (3H, s), 3.11 (1H, b), 3.25-3.60 (2H, m), 3.76 (6H, s), 3.86 (2H, m), 4.23 (2H,  
d, J=5.6Hz), 6.25 (2H, d, J=2.2Hz), 6.35 (1H, t, J=2.2Hz), 7.15-7.35 (4H, m),  
7.30 (1H, dd, J=8.4, 4.2Hz), 7.44 (1H, m), 7.56 (1H, dd, J=8.4, 1.6Hz), 8.65 (1H,  
dd, J=4.2, 1.6Hz)。

15 参考例 52 - 54 および参考例 144 の化合物は 2 - クロロ - 4 - (4 - メチルフェニル) - 3 - ピリジンカルボン酸 [2 - シアノ - 3 - メチル - 3 - (4 - メチルフェニル) プロペン酸 エチルエステルから、N, N - ジメチルアセタミド ジメチルアセタールと縮合後、塩化水素を用いて環化し、エステル基をアルカリ加水分解して調製：融点 205 - 208℃ (分解)] と N - 置換 - N - (置換) ベンジルアミン {各々、N - ベンジル - N - (2 - ヒドロキシエチル) アミン、N - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) アミン、N - ベンジル - N - [(S) - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル] アミン、および N - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - N - [(S) - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル] アミン} を用いて、  
20 参考例 12 工程 2 と実質的に同様にして反応し、処理したところ各々淡黄色油状物として得られた。物理化学データを以下に記す。  
25

参考例 52

N - ベンジル - 2 - クロロ - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (4 - メチ

ルフェニル) - 3 - ピリジンカルボキサミド

NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm : 2.43 (3H $\times$ 1/2, s), 2.46 (3H $\times$ 1/2, s), 2.70-  
3.80 (total 4H, m), 3.90 (1H $\times$ 1/2, d, J=15.4Hz), 4.24 (1H $\times$ 1/2, d, J=15.4Hz),  
4.51 (1H $\times$ 1/2, d, H=15.2Hz), 4.94 (1H $\times$ 1/2, d, J=15.2Hz), 6.74 (1H, m), 6.97 (1H,  
5 m), 7.10-7.55 (8H, m), 8.40 (1H, m)。

(アミド回転異性体 1 : 1 の混合物)。

#### 参考例 5 3

10 N - [ 3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル ] - 2 - クロロ - N - ( 2 -  
- ヒドロキシエチル ) - 4 - ( 4 - メチルフェニル ) - 3 - ピリジンカルボキサ  
ミド

NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm : 2.36 (3H $\times$ 7/11, s), 2.44 (3H $\times$ 4/11, s), 2.80-  
3.80 (total 4H, m), 4.16 (1H $\times$ 4/11, d, J=16.2Hz), 4.41 (1H $\times$ 4/11, d, J=16.2Hz),  
4.77 (1H $\times$ 7/11, d, H=15.0Hz), 4.90 (1H $\times$ 7/11, d, J=15.0Hz), 7.10-7.50 (6H, m),  
15 7.76 (2H, m), 8.42 (1H, m)。

(アミド回転異性体 7 : 4 の混合物)。

#### 参考例 5 4

20 N - ベンジル - 2 - クロロ - N - [ ( S ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロ  
ピル ] - 4 - ( 4 - メチルフェニル ) - 3 - ピリジンカルボキサミド

NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm : 0.59 (3H $\times$ 1/4, d, J=7.0Hz), 0.66 (3H $\times$ 1/4, d,  
J=7.0Hz), 0.77 (3H $\times$ 1/4, d, J=3.8Hz), 0.80 (3H $\times$ 1/4, d, J=3.8Hz), 1.40-  
1.90 (1H, m), 2.30-2.50 (3H, m), 2.50-3.80 (total 5H, m), 3.80-4.42 (2H $\times$ 3/4,  
m), 5.05 (2H $\times$ 1/4, m), 6.60-7.50 (total 10H, m), 8.40 (1H, m)。

25 (アミド回転異性体 1 : 1 の混合物)。

#### 参考例 5 5

7 - [ 3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル ] - 6, 7, 8, 9 - テ

トラヒドロ-5-(4-メチルフェニル)-6, 11-ジオキソ-11H-ピラジノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

参考例1で得た化合物(200mg)、トリエチルアミン(0.20ml)、  
 塩化メタンスルホニル(0.10ml)およびジクロロメタン(10ml)の混  
 5 合物を0℃で2時間攪拌した。反応混合液に酢酸エチルを加え、水洗、乾燥し、  
 溶媒を留去したところ、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]  
 -7, 8-ジヒドロ-7-(2-メタンスルホニルオキシエチル)-5-(4-  
 メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド [3, 4-b] ピリジンカルボキサ  
 ミドが生成した。この化合物をDMF(5ml)に溶解した後、水素化ナトリウ  
 10 ム(60%油状)(30mg)を添加し、室温で1.5時間攪拌した。反応混合  
 液を酢酸エチルで希釈し、水、希塩酸、水で順次洗浄、乾燥し溶媒を留去するこ  
 とにより、標題化合物が無色結晶(109mg)として得られた。

融点: 270-271℃(酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶)

15 NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>)ppm: 2.46(3H, s), 3.67(2H, t like, J=5.4Hz), 4.51(2H,  
 t like, J=5.4Hz), 4.81(2H, s), 7.13(2H, d, J=8.1Hz), 7.33(2H, d, J=8.1Hz),  
 7.52(1H, dd, J=8.4, 4.4Hz), 7.64(1H, dd, J=8.4, 1.6Hz), 7.70(2H, s), 7.84(1H,  
 s), 8.97(1H, dd, J=4.4, 1.6Hz)

元素分析値: C<sub>27</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F<sub>6</sub>として

計算値(%): C 61.02, H 3.60, N 7.91

20 実測値(%): C 61.07, H 3.50, N 7.85。

#### 参考例56

7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 1  
 0, 12-ヘキサヒドロ-5-(4-メチルフェニル)-6, 12-ジオキソ [1,  
 25 4] ジアゼピノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

参考例2で得たN-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7-  
 (3-クロロプロピル)-7, 8-ジヒドロ-5-(4-メチルフェニル)-8-  
 -オキソ-6-ピリド [3, 4-b] ピリジンカルボキサミド(66mg)、水

素化ナトリウム（60%油状）（84mg）およびTHF（3ml）の混合物を室温で14時間攪拌した。反応混合液に2N-HClを加えた後、炭酸カリウム水を用いてアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥し、溶媒を留去することにより、表記化合物を無色結晶（35mg）として得た。

5 融点：194-195℃（酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶）

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.16(2H, m), 2.42(3H, s), 3.25-3.70(3H, m), 4.12(1H, d, J=15Hz), 5.34(1H, d, J=15Hz), 5.52(1H, m), 6.93(1H, d, J=8.2Hz), 7.20(1H, d, J=8.2Hz), 7.30-7.45(2H, m), 7.51(1H, dd, J=8.4, 4.4Hz), 7.62(2H, s), 7.70(1H, dd, J=8.4, 1.6Hz), 7.84(1H, s), 8.93(1H, dd, J=4.4, 1.6Hz)

10 元素分析値：C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F<sub>6</sub>として

計算値(%)：C 61.65, H 3.88, N 7.70

実測値(%)：C 61.29, H 4.06, N 7.61。

#### 参考例57

15 7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-1, 3H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジン

参考例5で得た化合物を用いて、参考例55と同様にして反応して処理したところ、標題化合物が無色結晶として得られた。

20 融点：192-193℃（酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶）

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.7-2.5(4H, m), 2.37(3H, s), 3.25(1H, m), 3.40-3.72(2H, m), 4.01(1H, d, J=15Hz), 5.13(1H, dd, J=14, 5.4Hz), 5.46(1H, d, J=15Hz), 6.85(1H, d, J=7.9Hz), 7.05(1H, d, J=7.9Hz), 7.26(1H, d, J=7.8Hz), 7.34(1H, d, J=7.8Hz), 7.42-7.60(2H, m), 7.47(2H, s), 7.81(1H, s), 8.92(1H, m)。

25

#### 参考例58

6, 7, 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-7-(2-メトキシベンジル)

− 5 − (4 − メチルフェニル) − 6, 12 − ジオキソ [1, 4] ジアゼピノ [2, 1 − g] [1, 7] ナフチリジン

参考例 6 で得た化合物を用いて、参考例 5 5 と同様にして反応して処理したところ、標題化合物が無色結晶として得られた。

5 融点：264 − 266 °C (酢酸エチル − エチル エーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 1.7-2.1(2H, m), 2.43(3H, s), 3.25-3.52(3H, m), 3.84(3H, s), 4.67(2H, s), 5.39(1H, dd, J=14, 5.8Hz), 6.85-7.00(3H, m), 7.10-7.22(2H, m), 7.22-7.44(3H, m), 7.48(1H, dd, J=8.4, 4.4Hz), 7.72(1H, dd, J=8.4, 1.4Hz), 8.90(1H, dd, J=4.4, 1.4Hz)。

10

参考例 5 9

6, 7, 8, 9, 10, 11 − ヘキサヒドロ − 7 − (2 − メトキシベンジル) − 5 − (4 − メチルフェニル) − 6, 13 − ジオキソ − 13H − [1, 4] ジアゾシノ [2, 1 − g] [1, 7] ナフチリジン

15 参考例 7 で得た化合物を用いて、参考例 5 5 と同様にして反応し、処理したところ、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：235 − 236 °C (酢酸エチルから再結晶)

20 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 1.6-2.3(4H, m), 2.46(3H, s), 3.15-3.30(1H, m), 3.38-3.65(2H, m), 3.80(3H, s), 4.24(1H, d, J=15Hz), 5.04(1H, d, J=15Hz), 5.13(1H, dd, J=15, 6.4Hz), 6.25(1H, dd, J=7.6, 1.4Hz), 6.63(1H, dt, J<sub>d</sub>=0.5Hz, J<sub>t</sub>=7.6Hz), 6.82(1H, d, J=7.4Hz), 6.96(1H, dd, J=7.6, 2.0Hz), 7.11-7.34(3H, m), 7.38-7.47(1H, m), 7.47(1H, dd, J=8.3, 4.3Hz), 7.62(1H, dd, J=8.3, 1.7Hz), 8.90(1H, dd, J=4.3, 1.7Hz)。

25

参考例 6 0

7 − [3, 5 − ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] − 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14 − オクタヒドロ − 5 − (4 − メチルフェニル) − 6, 14 − ジオキソ [1, 4] ジアゾニノ [2, 1 − g] [1, 7] ナフチリジン

参考例 8 で得た化合物を用いて、参考例 5 5 と同様にして反応し、処理したところ、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：177-179℃（酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶）

5 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 1.45-1.95(4H, m), 2.10(2H, m), 2.33(3H, s), 3.06-3.24(1H, m), 3.32-3.56(2H, m), 3.86(1H, d, J=15Hz), 4.95(1H, dt, Jd=15Hz, Jt=4.8Hz), 5.38(1H, d, J=15Hz), 6.86(1H, dd, J=8.0, 1.5Hz), 7.00(1H, d, J=8.0Hz), 7.17(1H, d, J=8.2Hz), 7.29(1H, dd, J=8.2, 1.5Hz), 7.40-7.54(2H, m), 7.44(2H, s), 7.79(1H, s), 8.89(1H, dd, J=3.8, 2.0Hz)。

10 参考例 6 1

7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6,7,8,9,10,12-ヘキサヒドロ-6,12-ジオキソ-5-フェニル[1,4]ジアゼピノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン

15 参考例 9 で得た化合物を用いて、参考例 5 5 と同様にして反応し、処理したところ、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：244-245℃（酢酸エチル-THF-エチルエーテルから再結晶）

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 2.00-2.25(2H, m), 3.25-3.70(3H, m), 4.15(1H, d, J=15Hz), 5.30(1H, d, J=15Hz), 5.52(1H, m), 7.05(1H, d, J=7.4Hz), 7.3-7.7(6H, m), 7.62(2H, s), 7.84(1H, s), 8.93(1H, dd, J=4.2, 1.6Hz)。

20

参考例 6 2

7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-6,13-ジオキソ-5-フェニル-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン

25 参考例 10 で得た化合物を用いて、参考例 5 5 と同様にして反応し、処理したところ、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：205-206℃（酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶）

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 1.70-2.35(4H, m), 3.18-3.36(1H, m), 3.4-3.7(2H,

m), 3.98(1H, d, J=15Hz), 5.14(1H, dd, J=14, 5.8Hz), 5.43(1H, d, J=15Hz), 6.94(1H, d, J=7.3Hz), 7.19(1H, t, J=7.3Hz), 7.3-7.6(5H, m), 7.44(2H, s), 7.79(1H, s), 8.91(1H, dd, J=4.0, 1.8Hz)。

5 参考例 6 3

7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-1, 3H-[1, 4]ジアゾシノ[1, 2-b][2, 7]ナフチリジン

10 参考例 1 1 で得た化合物を用いて、参考例 5 5 と同様にして反応し、処理したところ、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：231-233℃(THF-イソプロピルエーテルから再結晶)

15 NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.7-2.3(4H, m), 2.37(3H, s), 3.2-3.7(3H, m), 4.00(1H, d, J=15Hz), 5.05(1H, dd, J=15, 6.2Hz), 5.44(1H, d, J=15Hz), 6.83(1H, dd, J=7.8, 1.6Hz), 6.98(1H, d, J=5.4Hz), 7.04(1H, d, J=7.8Hz), 7.25(1H, d, J=7.8Hz), 7.33(1H, dd, J=7.8, 1.6Hz), 7.46(2H, s), 7.81(1H, s), 8.64(1H, d, J=5.4Hz), 9.68(1H, s)。

参考例 6 4

20 7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11-デカヒドロ-2-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-1, 3H-[1, 4]ジアゾシノ[1, 2-b][2, 7]ナフチリジン

25 参考例 6 3 で得た化合物(250mg)、ヨードメタン(3ml)および酢酸エチル(6ml)の混合物を1.5時間加熱還流した。溶媒を留去後、残留物をメタノール(15ml)に溶解した。この溶液を0℃で、攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム(50mg)を加え、0℃で1時間攪拌した後、濃縮した。濃縮液に酢酸エチルを加え、水洗、乾燥し、溶媒を留去した。残留物をメタノール(15ml)に溶解し、10%パラジウム・炭素(50%含水)(100mg)を加え、



水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液から溶媒を留去した。残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール=4：1）に付すと、標題化合物が淡黄色結晶（150mg）として得られた。

5 融点：233-235℃（THF-酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶）

NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm : 1.7-2.6 (8H, m), 2.31 (3H, s), 2.47 (3H, s), 3.1-3.8 (5H, m), 3.95 (1H, d, J=15Hz), 4.93 (1H, dd, J=14, 6.2Hz), 5.41 (1H, d, J=15Hz), 6.72 (1H, d, J=7.8Hz), 6.98 (1H, d, J=7.8Hz), 7.19 (2H, s), 7.42 (2H, s), 7.78 (1H, s)。

#### 参考例65

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン

15 N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-クロロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-フェニル-3-ピリジンカルボキサミド(参考例12) (348mg)のTHF(15ml)溶液に水素化ナトリウム(60%油状)(60mg)を加え、加熱還流下、2時間攪拌した。反応混合液に酢酸エチルを加え、水洗、乾燥後、溶媒を留去することにより、標題化合物が無色結晶(278mg)として得られた。

融点：200-201℃（エタノール-ヘキサンから再結晶）

NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm : 3.70 (2H, t, J=5.8Hz), 4.47 (2H, t, J=5.8Hz), 4.88 (2H, s), 7.24 (1H, d, J=5.2Hz), 7.25-7.55 (5H, m), 7.80 (2H, s), 7.86 (1H, s), 8.44 (1H, d, J=5.2Hz)

EI-MS m/z : 466 ( $\text{M}^+$ ) [  $(\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_6)^+$  ]。

#### 参考例66

(9R) - 7 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] - 6, 7, 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 12-ジオキソ[1, 4]ジアゼピノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジン

5 参考例13で得た化合物(700mg)、トリエチルアミン(0.41ml)、塩化メタンスルホニル(0.224ml)およびTHF(15ml)の混合物を室温で30分間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水(15ml)を加え、室温でさらに30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を希塩酸、飽和食塩水で洗浄した後、乾燥し溶媒を留去した。残留物をTHF(15ml)に溶解した後、水素化ナトリウム(60%油状)(76mg)を加え、室温で1.5時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、希塩酸、炭酸ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄した後、乾燥し溶媒を留去した。残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=9:1)に付し、精製すると、標題化合物が無色結晶(408mg)として得られた。

15 融点: 179-180°C(酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>)ppm: 1.05(3H×2/3, d, J=7.0Hz), 1.22(3H×1/3, d, J=7.0Hz), 2.39(3H×1/3, s), 2.42(3H×2/3, s), 2.52(1H, m), 3.0-3.3(2H, m), 3.48(1H×2/3, dd, J=14, 4.6Hz), 3.71(1H×1/3, dd, J=16, 5.2Hz), 4.06(1H×1/3, d, J=15Hz), 4.12(1H×2/3, d, J=15Hz), 5.28-5.65(2H, m), 6.83(1H×1/3, d, J=7.4Hz), 6.96(1H×2/3, d, J=7.6Hz), 7.09(1H×1/3, d, J=7.4Hz), 7.20(1H×2/3, d, J=7.6Hz), 7.35(2H, m), 7.42-7.75(4H, m), 7.83(1H, s), 8.92(1H, d, J=3.6Hz)

元素分析値: C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F<sub>6</sub>として

計算値(%): C 62.25, H 4.14, N 7.51

25 実測値(%): C 62.00, H 4.08, N 7.24

[α]<sub>D</sub>: -60.2°(C=0.348, MeOH)。

参考例67

(9S) - 7 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] - 6, 7, 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 12-ジオキソ-5-フェニル [1, 4] ジアゼピノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

5 参考例 14 で得た化合物を用いて、参考例 66 と同様にして反応して処理したところ、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：150 - 152℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

10 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)ppm : 1.06 (3H×2/3, d, J=7.0Hz), 1.21 (3H×1/3, d, J=7.0Hz), 2.50 (1H, m), 3.05-3.30 (2H, m), 3.49 (1H×2/3, dd, J=14, 4.6Hz), 3.72 (1H×1/3, dd, J=16, 5.4Hz), 4.07 (1H×1/3, d, J=15Hz), 4.14 (1H×2/3, d, J=15Hz), 5.25-5.62 (2H, m), 6.94 (1H×1/3, d, J=7.6Hz), 7.08 (1H×2/3, d, J=7.4Hz), 7.2-7.7 (8H, m), 7.83 (1H, s), 8.93 (1H, dd, J=4.3, 1.7Hz)

元素分析値：C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F<sub>6</sub> として

計算値 (%) : C 61.65, H 3.88, N 7.70

実測値 (%) : C 61.33, H 3.89, N 7.51

15  $[\alpha]_D$  : +69.8° (C=0.353, MeOH)。

#### 参考例 68

20 (9S) - 7 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] - 6, 7, 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 12-ジオキソ [1, 4] ジアゼピノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

参考例 15 で得た化合物を用いて、参考例 66 と同様にして反応して処理したところ、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：179 - 180℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

25 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)ppm : 参考例 60 の化合物のスペクトルに同じ

元素分析値：C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F<sub>6</sub> として

計算値 (%) : C 62.25, H 4.14, N 7.51

実測値 (%) : C 61.94, H 4.16, N 7.24

$[\alpha]_D : +58.2^\circ$  (C=0.353, MeOH)。

参考例 69

(±) - 7 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] - 6, 7, 8,  
5 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-5-フェニ  
ル-13H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

参考例 16 で得た化合物 (830 mg)、トリエチルアミン (0.56 ml)  
の THF (15 ml) 溶液に、氷冷下攪拌しながら、塩化メタンスルホニル (0.  
29 ml) を加えた。この混合物を氷冷下で 50 分間攪拌した後、飽和炭酸水素  
10 ナトリウム水 (15 ml) を加え、室温でさらに 40 分間攪拌した。反応混合物  
を酢酸エチルで抽出し、抽出液を希塩酸、飽和食塩水で洗浄した後、乾燥し溶媒  
を留去した。残留物を THF (25 ml) に溶解した後、水素化ナトリウム (6  
0% 油状) (90 mg) を加え、加熱還流下、1 時間攪拌した。この反応混合物  
を酢酸エチルで希釈し、希塩酸、炭酸ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄した後、  
15 乾燥し溶媒を留去すると標題化合物が無色結晶 (460 mg) として得られた。

融点: 257 - 258°C (酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz,  $CDCl_3$ ) ppm: 0.92 (3H, d, J=6.6Hz), 1.73 (1H, m), 1.95-2.40 (2H,  
m), 2.98 (1H, d, J=15Hz), 3.30-3.65 (2H, m), 3.97 (1H, d, J=15Hz), 5.11 (1H, dd,  
J=14, 5.9Hz), 5.43 (1H, d, J=15Hz), 6.93 (1H, d, J=7.6Hz), 7.19 (1H, dd, J=7.6,  
20 7.0Hz), 7.3-7.6 (7H, m), 7.81 (1H, s), 8.91 (1H, dd, J=4.0, 2.0Hz)

元素分析値:  $C_{29}H_{23}N_3O_2F_6$  として

計算値 (%) : C 62.25, H 4.14, N 7.51

実測値 (%) : C 61.93, H 4.05, N 7.57。

25 参考例 70

(±) - 7 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] - 6, 7, 8,  
9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル) - 6,  
13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフ

## チリジン

参考例 17 で得た化合物を用いて、参考例 69 と同様にして反応して処理したところ、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：280 - 281°C (酢酸エチル-THF-イソプロピルエーテルから再結晶)

5 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)ppm : 0.91 (3H, d, J=6.8Hz), 1.73 (1H, m), 1.95-2.40 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.97 (1H, d, J=15Hz), 3.35-3.62 (2H, m), 3.99 (1H, d, J=15Hz), 5.10 (1H, dd, J=14, 5.3Hz), 5.46 (1H, d, J=15Hz), 6.83 (1H, dd, J=7.8, 1.6Hz), 7.05 (1H, d, J=7.8Hz), 7.25 (1H, d, J=7.8Hz), 7.34 (1H, dd, J=7.8, 1.6Hz), 10 7.46 (1H, dd, J=8.4, 4.2Hz), 7.47 (2H, s), 7.55 (1H, dd, J=8.4, 1.8Hz), 7.81 (1H, s), 8.91 (1H, dd, J=4.2, 1.8Hz)

元素分析値：C<sub>30</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F<sub>6</sub> として

計算値 (%) : C 62.83, H 4.39, N 7.33

実測値 (%) : C 62.61, H 4.21, N 7.12。

15

## 参考例 71

(9R) - 7 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 6, 7, 8, 9, 10, 11 - ヘキサヒドロ - 9 - メチル - 6, 13 - ジオキソ - 5 - フェニル - 13H - [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

20 参考例 18 で得た化合物を用いて、参考例 69 と同様にして反応し、処理したところ、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：245 - 247°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)ppm : 参考例 69 の化合物のスペクトルに同じ

[α]<sub>D</sub> : +133.8° (C=0.51, MeOH)

25 元素分析値：C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F<sub>6</sub> として

計算値 (%) : C 62.25, H 4.14, N 7.51

実測値 (%) : C 62.13, H 4.13, N 7.40。

## 参考例 7 2

(9R) - 7 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 6, 7, 8, 9, 10, 11 - ヘキサヒドロ - 9 - メチル - 5 - (4 - メチルフェニル) - 6, 13 - ジオキソ - 13H - [1, 4] ジアゾシノ [2, 1 - g] [1, 7] ナフチリジン

参考例 19 で得た化合物を用いて、参考例 69 と同様にして反応し、処理したところ、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：226 - 228℃ (酢酸エチル - イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)ppm：参考例 70 の化合物のスペクトルに同じ

10  $[\alpha]_D : +109.4^\circ$  (C=0.541, MeOH)

元素分析値：C<sub>30</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F<sub>6</sub> として

計算値 (%)：C 62.83, H 4.39, N 7.33

実測値 (%)：C 62.55, H 4.56, N 7.10。

## 15 参考例 7 3

(9S) - 7 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 6, 7, 8, 9, 10, 11 - ヘキサヒドロ - 9 - メチル - 6, 13 - ジオキソ - 5 - フェニル - 13H - [1, 4] ジアゾシノ [2, 1 - g] [1, 7] ナフチリジン

20 参考例 20 で得た化合物を用いて、参考例 69 と同様にして反応し、処理したところ、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：242 - 244℃ (酢酸エチル - イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)ppm：参考例 69 の化合物のスペクトルに同じ

$[\alpha]_D : -130.4^\circ$  (C=0.496, MeOH)

元素分析値：C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F<sub>6</sub> として

25 計算値 (%)：C 62.25, H 4.14, N 7.51

実測値 (%)：C 62.07, H 4.15, N 7.36。

## 参考例 7 4

(9S) - 7 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] - 6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジン

- 5 参考例 21 で得た化合物を用いて、参考例 69 と同様にして反応し、処理したところ、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：227-228℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)ppm: 参考例 70 の化合物のスペクトルに同じ

[α]<sub>D</sub>: -107.1° (C=0.521, MeOH)

- 10 元素分析値: C<sub>30</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F<sub>6</sub> として

計算値 (%): C 62.83, H 4.39, N 7.33

実測値 (%): C 62.55, H 4.40, N 7.13。

#### 参考例 75

- 15 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニル-1H-ピリド[2, 3-e][1, 4]ジアゼピン

- 20 参考例 22 で得た化合物 (370mg)、無水炭酸カリウム (200mg) およびキシレン (10ml) の混合物を加熱還流下、9時間攪拌した。反応混合物を冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、乾燥し溶媒を留去すると標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：242-243℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)ppm: 3.60-3.80(4H, m), 4.81(2H, s), 4.86(1H, s), 6.87(1H, d, J=5.2Hz), 7.30-7.50(6H, m), 7.79(2H, s), 7.85(1H, s), 8.21(1H, d, J=5.2Hz)

- 25 元素分析値: C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>OF<sub>6</sub> として

計算値 (%): C 59.36, H 3.68, N 9.03

実測値 (%): C 59.24, H 3.66, N 9.06

EI-MS m/z: 465 (M<sup>+</sup>) [(C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>OF<sub>6</sub>)<sup>+</sup>]

## 参考例 76

5 5- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テ  
トラヒドロ-6-オキソ-7-フェニル-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 5]  
オキサゾシン

参考例 23 で得た化合物を用いて、参考例 65 と同様にして反応し、処理した  
ところ、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：188-189℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

10 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 1.65-1.88(1H, m), 2.18-2.45(1H, m), 3.36(1H, dd,  
J=15.2Hz), 3.73(1H, m), 4.17(1H, d, J=15.2Hz), 4.32(1H, dt, J=12.6, 3.6Hz),  
4.67(1H, ddd, J=12.6, 5.6, 2.4Hz), 5.50(1H, d, J=15.2Hz), 7.16(1H, d,  
J=5.2Hz), 7.20-7.45(5H, m), 7.71(2H, s), 7.83(1H, s), 8.41(1H, d, J=5.2Hz)

元素分析値：C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>F<sub>6</sub> として

計算値 (%) : C 60.00, H 3.78, N 5.83

15 実測値 (%) : C 59.92, H 3.76, N 5.89。

## 参考例 77

20 4- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テ  
トラヒドロ-7-メチル-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f] [1,  
4] オキサゼピン

参考例 24 で得た化合物を用いて、参考例 65 と同様にして反応し、処理した  
ところ、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：179-181℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

25 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 2.13(3H, s), 3.57(2H, t, J=5.8Hz), 4.42(2H, t,  
J=5.8Hz), 4.80(2H, s), 7.16(2H, m), 7.47(3H, m), 7.65(2H, s), 7.81(1H, s),  
8.32(1H, s)。

## 参考例 78



5- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テ  
トラヒドロ-8-メチル-6-オキソ-7-フェニル-6H-ピリド [2, 3-  
b] [1, 5] オキサゾシン

5 参考例25で得た化合物を用いて、参考例65と同様にして反応し、処理した  
ところ、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：180-182℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

10 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.71(1H, m), 2.07(3H, m), 2.28(1H, m), 3.24(1H,  
dd, J=15.2, 3.8Hz), 3.64(1H, dd, J=15.2, 12.0Hz), 4.05(1H, d, J=15.6Hz),  
4.27(1H, dt, J=12.6, 3.8Hz), 4.63(1H, ddd, J=12.6, 5.4, 2.0Hz), 5.45(1H, d,  
J=15.6Hz), 7.38(5H, m), 7.54(2H, s), 7.78(1H, s), 8.29(1H, s)

#### 参考例79

15 (±)-7- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8,  
9, 10, 12-ヘキサヒドロ-9-ヒドロキシ-5-(4-メチルフェニル)  
-6, 12-ジオキソ [1, 4] ジアゼピノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリ  
ジン

参考例26で得た化合物を用いて、参考例56と同様にして反応し、処理した  
ところ、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：282-283℃ (アセトン-エチルエーテルから再結晶)

20 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.43(3H, s), 3.35-3.63(3H, m), 4.02(1H×3/8, d,  
J=3.5Hz, -OH), 4.21(1H×3/8, d, J=15Hz), 4.30(1H×5/8, d, J=3.5Hz, -OH),  
4.38(1H×5/8, d, J=15Hz), 4.60(1H, m), 5.24(1H×3/8, d, J=15Hz), 5.61(1H  
×5/8, d, J=15Hz), 5.68(1H, m), 6.92(1H, t-like, J=3.8Hz), 7.19-7.86(8H, m),  
8.95(1H, d, J=4Hz)

25 元素分析値：C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>F<sub>6</sub> · 1/4H<sub>2</sub>Oとして

計算値 (%) : C 59.42, H 3.83, N 7.42

実測値 (%) : C 59.45, H 3.74, N 7.39

EI-MS m/z : 561 (M<sup>+</sup>) [ (C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>F<sub>6</sub>)<sup>+</sup> ] 。

## 参考例 80

7-ベンジル-6, 7, 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-6, 12-ジオキソ-5-フェニル [1, 4] ジアゼピノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

5

参考例 27 で得た化合物と 3-アミノ-1-プロパノールを用いて、参考例 13 と同様にして反応し、処理することにより、7-ベンジル-7, 8-ジヒドロ-7-(3-ヒドロキシプロピル)-8-オキソ-5-フェニル-6-ピリド [3, 4-b] ピリジンカルボキサミドを調製した。この化合物を用いて参考例 12 と

10

融点：210-212℃ (酢酸エチル-エチル エーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.7-2.2 (2H, m), 3.2-3.6 (3H, m), 4.30 (1H, d, J=14Hz), 4.89 (1H, d, J=14Hz), 5.43 (1H, dd, J=14, 5.7Hz), 7.0-7.7 (11H, m), 7.70 (1H, dd, J=8.4, 1.6Hz), 8.92 (1H, dd, J=4.4, 1.6Hz)。

15

## 参考例 81

7-ベンジル-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-6, 13-ジオキソ-5-フェニル-13H- [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

20

参考例 27 で得た化合物と 4-アミノ-1-ブタノールを用いて、参考例 16 と同様にして反応、処理して 7-ベンジル-7, 8-ジヒドロ-7-(4-ヒドロキシブチル)-8-オキソ-5-フェニル-6-ピリド [3, 4-b] ピリジンカルボキサミドを調製し、この化合物を用いて参考例 69 と同様に反応し、処理すると、標題化合物が無色結晶として得られた。

25

融点：243-244℃ (アセトン-エチル エーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.6-2.3 (4H, m), 3.15 (1H, m), 3.35-3.65 (2H, m), 3.76 (1H, d, J=15Hz), 5.15 (1H, dd, J=14, 5.7Hz), 5.42 (1H, d, J=15Hz), 6.64 (2H, d, J=6.2Hz), 7.0-7.3 (4H, m), 7.3-7.7 (6H, m), 8.91 (1H, dd, J=4.2, 1.8Hz)。

## 参考例 8 2

7-ベンジル-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14-オクタヒドロ-6, 14-ジオキソ-5-フェニル [1, 4] ジアゾニノ [2, 1-g] [1, 7]

## 5 ナフチリジン

参考例 27 で得た化合物と 5-アミノ-1-ペンタノールを用いて、参考例 16 と同様にして反応、処理して 7-ベンジル-7, 8-ジヒドロ-7-(5-ヒドロキシペンチル)-8-オキソ-5-フェニル-6-ピリド [3, 4-b] ピリジンカルボキサミドを調製し、この化合物を用いて参考例 69 と同様に反応し、

10 処理すると、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：224-226℃ (酢酸エチル-エチル エーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 1.3-1.9(4H, m), 2.09(2H, m), 2.85-3.05(1H, m), 3.15-3.40(1H, m), 3.50(1H, dt, Jd=15Hz, Jt=6.4Hz), 3.64(1H, d, J=15Hz), 4.97(1H, dt, Jd=15Hz, Jt=4.8Hz), 5.48(1H, d, J=15Hz), 6.43(2H, d, J=7.2Hz), 7.05-7.25(4H, m), 7.3-7.7(6H, m), 8.91(1H, dd, J=4.2, 1.8Hz)。

15

## 参考例 8 3

7-(3, 4-ジクロロベンジル)-6, 7, 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-6, 12-ジオキソ-5-フェニル [1, 4] ジアゼピノ [2, 1-g]

## 20 [1, 7] ナフチリジン

参考例 28 で得た化合物と 3-アミノ-1-プロパノールを用いて、参考例 13 と同様にして反応、処理して 7-(3, 4-ジクロロベンジル)-7, 8-ジヒドロ-7-(3-ヒドロキシプロピル)-8-オキソ-5-フェニル-6-ピリド [3, 4-b] ピリジンカルボキサミドを調製し、この化合物を用いて参考

25 例 66 と同様に反応し、処理すると、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：224-226℃ (酢酸エチル-エチル エーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 1.9-2.3(2H, m), 3.2-3.6(3H, m), 4.01(1H, d, J=15Hz), 5.05(1H, d, J=15Hz), 5.49(1H, dd, J=13, 5.0Hz), 6.9-7.1(2H, m),

7.25(1H, m), 7.38(1H, d, J=8.6Hz), 7.3-7.8(6H, m), 8.93(1H, d, J=4.0Hz)。

#### 参考例 8 4

7-(3,4-ジクロロベンジル)-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒ  
5 ドロ-6,13-ジオキソ-5-フェニル-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,  
1-g][1,7]ナフチリジン

参考例 28 で得た化合物と 4-アミノ-1-ブタノールを用いて、参考例 16  
と同様にして反応、処理して 7-(3,4-ジクロロベンジル)-7,8-ジヒ  
ドロ-7-(4-ヒドロキシブチル)-8-オキソ-5-フェニル-6-ピリド  
10 [3,4-b]ピリジンカルボキサミドを調製し、この化合物を用いて参考例 1  
5 と同様に反応し、処理すると、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：236-238℃ (アセトン-エチル エーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.7-2.3(4H, m), 3.14(1H, m), 3.39-3.60(2H,  
m) 3.70(1H, d, J=15Hz), 5.14(1H, dd, J=15, 5.9Hz), 5.35(1H, d, J=15Hz),  
15 6.35(1H, dd, J=8.4, 2.0Hz), 7.02(2H, m), 7.18(1H, d, J=8.4Hz), 7.3-7.6(6H,  
m), 8.91(1H, dd, J=4.0, 1.8Hz)。

#### 参考例 8 5

(S)-5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,3,4,  
20 5-テトラヒドロ-3,8-ジメチル-6-オキソ-7-フェニル-6H-ピリ  
ド[2,3-b][1,5]オキサゾシン

参考例 29 で得た化合物を用いて、参考例 65 と同様にして反応し、処理した  
ところ、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：147-148℃ (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 0.83(3H, d, J=7.4Hz), 2.07(3H, s), 2.39(1H, m),  
2.97(1H, d, J=15.4Hz), 3.48(1H, m), 3.87(1H, dd, J=10.4, 12.4Hz), 4.06(1H,  
25 d, J=15.6Hz), 4.59(1H, dd, J=5.2, 12.4Hz), 5.44(1H, d, J=15.4Hz), 7.37(5H,  
s), 7.53(2H, s), 7.78(1H, s), 8.29(1H, s)

元素分析値：C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>F<sub>6</sub>として

計算値(%)：C 61.42, H 4.36, N 5.51

実測値(%)：C 61.30, H 4.52, N 5.70

$[\alpha]_D^{20}$ ：-106.8° (C=0.257, CHCl<sub>3</sub>)。

5

#### 参考例 86

(R)-5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-3,8-ジメチル-6-オキソ-7-フェニル-6H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾシン

10 参考例30で得た化合物を用いて、参考例65と同様にして反応し、処理したところ、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：147-149°C (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 参考例85のスペクトルに同じ

元素分析値：C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>として

15 計算値(%)：C 61.42, H 4.36, N 5.51

実測値(%)：C 61.26, H 4.33, N 5.69

$[\alpha]_D^{20}$ ：+102.5° (C=0.573, CHCl<sub>3</sub>)。

#### 参考例 87

20 4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-8-メチル-5-オキソ-6-フェニルピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン

参考例31で得た化合物を用いて、参考例65と同様にして反応し、処理したところ、標題化合物が無色結晶として得られた。

25 融点：151-153°C (酢酸エチル-イソプロピル エーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.58(3H, s), 3.69(2H, t, J=5.4Hz), 4.47(2H, t, J=5.4Hz), 4.87(2H, s), 7.11(1H, s), 7.17-7.56(5H, m), 7.80(2H, s), 7.86(1H, s)

元素分析値：C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>F<sub>6</sub> · 1/4 H<sub>2</sub>Oとして

計算値 (%) : C 59.44, H 3.85, N 5.78

実測値 (%) : C 59.42, H 3.82, N 5.84。

5 参考例 8 8

5- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-9-メチル-6-オキソ-7-フェニル-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 5] オキサゾシン

10 参考例 3 2 で得た化合物を用いて、参考例 6 5 と同様にして反応し、処理したところ、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：164-165℃ (酢酸エチル-イソプロピル エーテルから再結晶)  
NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 1.79(1H, m), 2.30(1H, m), 2.56(3H, s), 3.35(1H, m), 3.77(1H, m), 4.14(1H, d, J=15.2Hz), 4.31(1H, m), 4.65(1H, m), 5.49(1H, d, J=15.2Hz), 7.02(1H, s), 7.20-7.50(5H, m), 7.72(2H, s), 7.83(1H, s)

15 元素分析値：C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>F<sub>6</sub> として

計算値 (%) : C 60.73, H 4.08, N 5.67

実測値 (%) : C 60.43, H 4.04, N 5.74。

参考例 8 9

20 4- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8-メチル-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン 9-オキシド

参考例 8 7 で得た化合物 (1.20 g) のクロロホルム (30 ml) 溶液に m-クロロ過安息香酸 (870 mg) を加え、室温で 20 時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物に炭酸カリウム水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸カリウム水溶液で洗浄した後、乾燥し、溶媒を留去すると、標題化合物が無色結晶 (1.10 g) として得られた。

融点：181-183℃ (THF-イソプロピル エーテルから再結晶)

NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm : 2.62 (3H, s), 3.72 (2H, m), 4.65 (2H, m), 4.89 (2H, s), 7.18 (1H, s), 7.20-7.50 (5H, m), 7.79 (2H, s), 7.87 (1H, s)

元素分析値 :  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}_6$  として

計算値 (%) : C 57.03, H 3.79, N 5.54

5 実測値 (%) : C 57.15, H 3.77, N 5.16

#### 参考例 90

5- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -2, 3, 4, 5-テ  
トラヒドロ-9-メチル-6-オキソ-7-フェニル-6H-ピリド [2, 3-  
10 b] [1, 5] オキサゾシン 10-オキシド

参考例 88 で得た化合物を用いて、参考例 89 と同様にして反応し、処理した  
ところ、標題化合物が無色結晶 (727 mg) として得られた。

融点 : 116-118°C (エタノール-エチル エーテルから再結晶)

15 NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1.60-1.82 (1H, m), 2.42 (1H, m), 2.61 (3H, s), 3.43 (1H, dd, J=6.0, 17.0Hz), 3.81 (1H, m), 4.18 (1H, d, J=15.4Hz), 4.25 (1H, m), 4.78 (1H, dd, J=5.2, 12.6Hz), 5.52 (1H, d, J=15.4Hz), 7.16 (1H, s), 7.18-7.50 (5H, m), 7.72 (2H, s), 7.84 (1H, s)

元素分析値 :  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$  として

計算値 (%) : C 58.31, H 4.01, N 5.44

20 実測値 (%) : C 58.17, H 4.38, N 5.31。

#### 参考例 91

8-アセトキシメチル-4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル]  
-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド- [3, 2-  
25 -f] [1, 4] オキサゼピン

参考例 89 で得た化合物 (939 mg) と、無水酢酸 (25 ml) の混合物を  
20 分間加熱還流した。溶媒を留去し、残留物に炭酸カリウム水溶液を加えて酢  
酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、乾燥し、溶媒を留去すると、標題化合物

が無色結晶 (740 mg) として得られた。

融点: 122-124°C (酢酸エチル-イソプロピル エーテルから再結晶)  
 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)ppm: 2.18(3H, s), 3.71(2H, t, J=5.6Hz), 4.50(2H, t, J=5.6z), 4.88(2H, s), 5.21(2H, s), 7.18-7.50(6H, m), 7.79(2H, s), 7.87(1H, s)

5

元素分析値: C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>F<sub>6</sub> として

計算値 (%) : C 58.00, H 3.74, N 5.20

実測値 (%) : C 57.60, H 4.02, N 5.09。

#### 10 参考例 9 2

9-アセトキシメチル-5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-6-オキソ-7-フェニル-6H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾシン

参考例 9 0 で得た化合物を用いて、参考例 9 1 と同様にして反応し、処理したところ、標題化合物が無色結晶 (479 mg) として得られた。

15

融点: 156-157°C (酢酸エチル-イソプロピル エーテルから再結晶)  
 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)ppm: 1.60-1.95(1H, m), 2.00-2.20(1H, m), 2.17(3H, s), 3.36(1H, m), 3.75(1H, m), 4.14(1H, d, J=15.2Hz), 4.31(1H, m), 4.61(1H, m), 5.20(2H, s), 5.48(1H, d, J=15.2Hz), 7.18(1H, s), 7.20-7.50(5H, m), 7.70(2H, s), 7.83(1H, s)

20

元素分析値: C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>F<sub>6</sub> として

計算値 (%) : C 58.70, H 4.01, N 5.07

実測値 (%) : C 58.81, H 4.11, N 5.17。

#### 25 参考例 9 3

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-8-クロロメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン



参考例 89 で得た化合物 (4.40 g) のジクロロメタン (100 ml) 溶液に、攪拌下、室温でオキシ塩化リン (1.24 ml) とトリエチルアミン (1.85 ml) を同時に滴加した。この混合物を 1 時間加熱還流した後、溶媒を留去した。残留物に炭酸カリウム水を加えて酢酸エチル-THF で抽出した。抽出液を水洗後、乾燥し、溶媒を留去すると、標題化合物が無色結晶 (1.44 g) として得られた。

融点: 183-184°C (酢酸エチル-イソプロピル エーテルから再結晶)  
NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)ppm: 3.73(2H, t, J=5.4Hz), 4.51(2H, t, J=5.4Hz), 4.66(2H, s), 4.89(2H, s), 7.27(1H, s), 7.30-7.55(5H, m), 7.81(2H, s), 7.88(1H, s)

10 元素分析値: C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>F<sub>6</sub> Cl として

計算値 (%) : C 55.99, H 3.33, N 5.44

実測値 (%) : C 55.75, H 3.53, N 5.27。

#### 参考例 94

15 4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-8-メトキシメチル-5-オキソ-6-フェニルピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン

参考例 93 で得た化合物 (151 mg)、THF (2 ml)、メタノール (1 ml) および 28% ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 (1 ml) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、乾燥し、溶媒を留去すると、標題化合物が無色結晶 (18 mg) として得られた。

25 融点: 139-140°C (酢酸エチル-イソプロピル エーテルから再結晶)  
NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)ppm: 3.51(3H, s), 3.71(2H, t, J=5.6Hz), 4.49(2H, t, J=5.6Hz), 4.58(2H, s), 4.89(2H, s), 7.27(1H, s), 7.30-7.52(5H, m), 7.81(2H, s), 7.87(1H, s)

元素分析値: C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>F<sub>6</sub> として

計算値 (%) : C 58.83, H 3.95, N 5.49

実測値 (%) : C 58.73, H 3.95, N 5.57。

参考例 9 5

4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 3, 4, 5-テ  
5 トラヒドロ-8- (1-メチルエチルオキシ) -5-オキソ-6-フェニルピリ  
ド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン

参考例 9 3 で得た化合物 (150 mg)、THF (1 ml)、イソプロパノール (10 ml) および水素化ナトリウム (60%油状) (120 mg) の混合物  
10 を室温で3時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出  
した。抽出液を水洗後、乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルを用いる  
カラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル=1:1) に付し、精製する  
と、標題化合物が無色結晶 (74 mg) として得られた。

融点 : 134-136°C (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶)

15 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 1.26 (6H, d, J=6.0Hz), 3.60-3.90 (3H, m), 4.48 (2H,  
t, J=5.4Hz), 4.63 (2H, s), 4.89 (2H, s), 7.27 (1H, s), 7.30-7.55 (5H, m), 7.81 (2H,  
s), 7.87 (1H, s)

元素分析値 : C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub> O<sub>3</sub> F<sub>6</sub> として

計算値 (%) : C 60.22, H 4.49, N 5.20

実測値 (%) : C 60.00, H 4.61, N 5.07。

20

参考例 9 6

4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 3, 4, 5-テ  
25 トラヒドロ-8-メチルチオメチル-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-  
f] [1, 4] オキサゼピン

参考例 9 3 で得た化合物 (125 mg)、メタノール (5 ml) および15%  
メチルメルカプタンナトリウム水溶液 (1 ml) の混合物を室温で10分間攪拌  
した。溶媒を留去し、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗  
後、乾燥し、溶媒を留去すると、標題化合物が無色結晶 (103 mg) として得

られた。

融点：165-166℃（酢酸エチル-イソプロピル エーテルから再結晶）  
 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)ppm: 2.14(3H, s), 3.72(2H, t, J=5.4Hz), 3.79(2H, s),  
 4.49(2H, t, J=5.4Hz), 4.89(2H, s), 7.30-7.50(5H, m), 7.34(1H, s), 7.81(2H,  
 5 s), 7.87(1H, s)

元素分析値：C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> SF<sub>6</sub> · 1/6 H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%)：C 56.71, H 3.87, N 5.29

実測値(%)：C 56.67, H 3.87, N 5.23。

#### 10 参考例97

8-アミノメチル-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン

15 参考例93で得た化合物(500mg)、THF(10ml)および25%アンモニア水(10ml)の混合物を、封管中、120℃で1時間加熱した。冷却後、溶媒を留去し、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、乾燥し、溶媒を留去すると、標題化合物が無色結晶(443mg)として得られた。

融点：188-191℃(THF-エチル エーテルから再結晶)

20 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)ppm: 3.71(2H, t, J=5.6Hz), 4.00(2H, s), 4.50(2H, t, J=5.6Hz), 4.89(2H, s), 7.20-7.60(6H, m), 7.81(2H, s), 7.87(1H, s)

元素分析値：C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F<sub>6</sub>として

計算値(%)：C 58.19, H 3.87, N 8.48

実測値(%)：C 58.36, H 3.81, N 8.00。

25

#### 参考例98

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-8-メチルアミノメチル-5-オキソ-6-フェニルピリド[3,

## 2-f] [1, 4] オキサゼピン

参考例 93 で得た化合物 (150 mg) および 40% メチルアミン-メタノール溶液 (10 ml) の混合物を室温で 30 分間攪拌した。溶媒を留去し、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、乾燥し、溶媒を留去すると、標題化合物が無色結晶 (115 mg) として得られた。

融点: 152-154°C (酢酸エチル-イソプロピル エーテルから再結晶)  
NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.50 (3H, s), 3.70 (2H, t, J=5.6Hz), 3.89 (2H, s), 4.48 (2H, t, J=5.6Hz), 4.88 (2H, s), 7.22-7.50 (6H, m), 7.80 (2H, s), 7.86 (1H, s)

10 元素分析値: C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F<sub>6</sub> として

計算値 (%) : C 58.94, H 4.15, N 8.25

実測値 (%) : C 58.71, H 4.25, N 8.35。

## 参考例 99

15 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-8-ジメチルアミノメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン

参考例 93 で得た化合物 (150 mg) の THF (3 ml) 溶液にジメチルアミン (1 ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。溶媒を留去し、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、乾燥し、溶媒を留去すると、標題化合物が無色結晶 (128 mg) として得られた。

20 融点: 186-188°C (酢酸エチル-イソプロピル エーテルから再結晶)  
NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.33 (6H, s), 3.60 (2H, s), 3.71 (2H, t, J=5.6Hz), 4.49 (2H, t, J=5.6Hz), 4.89 (2H, s), 7.26 (1H, s), 7.30-7.50 (5H, m), 7.81 (2H, s), 7.86 (1H, s)

25 元素分析値: C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F<sub>6</sub> として

計算値 (%) : C 59.66, H 4.43, N 8.03

実測値 (%) : C 59.43, H 4.49, N 7.84。

## 参考例 100

4- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-8-シクロプロピル  
アミノメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリ  
5 ド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン

参考例 93 で得た化合物 (155 mg) の THF (10 ml) 溶液にシクロプロ  
ピルアミン (0.5 ml) を加え、15 時間攪拌下に加熱還流した。溶媒を留  
去し、残留物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、乾燥し、溶  
媒を留去した。残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー (酢酸エ  
10 チル:メタノール=9:1) に付し、分離、精製すると、標題化合物が無色結晶  
(127 mg) として得られた。

融点: 129-131°C (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 0.44 (4H, m), 2.19 (1H, m), 3.69 (2H, t, J=5.6Hz),  
3.97 (2H, s), 4.48 (2H, t, J=5.6Hz), 4.87 (2H, s), 7.25 (1H, s), 7.26-7.55 (5H,  
15 m), 7.79 (2H, s), 7.86 (1H, s)。

元素分析値: C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F<sub>6</sub> · 1/6 H<sub>2</sub>O として

計算値 (%): C 60.22, H 4.37, N 7.80

実測値 (%): C 59.98, H 4.40, N 7.85。

## 20 参考例 101

4- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テ  
トラヒドロ-8-(N-メチルピペラジノメチル)-5-オキソ-6-フェニル  
ピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン

参考例 93 で得た化合物 (150 mg) の THF (1 ml) 溶液に N-メチル  
25 ピペラジン (1 ml) を加え、室温で 15 時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物  
に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、乾燥し、溶媒を留去する  
と、標題化合物が無色結晶 (105 mg) として得られた。

融点: 181-182°C (酢酸エチル-イソプロピル エーテルから再結晶)

NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 2.30(3H, s), 2.48(4H, br), 2.59(4H, br), 3.68(2H, s), 3.71(2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.48(2H, t;  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.89(2H, s), 7.27(1H, s), 7.30-7.50(5H, m), 7.81(2H, m), 7.87(1H, s)

元素分析値:  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_6$  として

5 計算値 (%) : C 60.20, H 4.88, N 9.68

実測値 (%) : C 59.96, H 5.00, N 9.51。

#### 参考例 102

10 8-アセチルアミノメチル-4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン

15 参考例97で得た化合物(150mg)のピリジン(3ml)溶液に無水酢酸(1ml)を加え、室温で20分間攪拌した。溶媒を留去し、残留物に酢酸エチルを加えた。この混合物を1N塩酸および水で洗浄後、乾燥し、溶媒を留去すると、標題化合物が無色結晶(113mg)として得られた。

融点: 223-224°C (THF-エチル エーテルから再結晶)

NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 2.07(3H, s), 3.72(2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 4.49(2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 4.56(2H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 4.88(2H, s), 6.62(1H, br), 7.21(1H, s), 7.22-7.55(5H, m), 7.80(2H, s), 7.87(1H, s)

20 元素分析値:  $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_6$  として

計算値 (%) : C 58.10, H 3.94, N 7.82

実測値 (%) : C 58.06, H 3.97, N 7.99。

#### 参考例 103

25 4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-8-メタンスルホニルアミノメチル-5-オキソ-6-フェニルピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン

参考例97で得た化合物(150mg)のTHF(5ml)溶液にトリエチル

アミン (0.085 ml) および塩化メタンスルホニル (0.050 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物に酢酸エチルを加えた。この混合物を炭酸カリウム水および水で洗浄後、乾燥し、溶媒を留去すると、標題化合物が無色結晶 (108 mg) として得られた。

5 融点: 194-195°C (THF-イソプロピル エーテルから再結晶)

NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 2.99(3H, s), 3.72(2H, t, J=5.4Hz), 4.44(2H, d, J=6.0Hz), 4.48(2H, t, J=5.4Hz), 4.88(2H, s), 5.55(1H, t, J=6.0Hz), 7.26(1H, s), 7.27-7.50(5H, m), 7.80(2H, s), 7.87(1H, s)

元素分析値:  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{SF}_6 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$  として

10 計算値 (%): C 51.55, H 3.80, N 7.21

実測値 (%): C 51.43, H 3.78, N 7.07。

#### 参考例 104

15 6-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-3,9-ジメチル-5,10-ジオキソ-4-フェニルピリド[2,3-f][1,4]ジアゾシン

参考例 33 で得た化合物 (370 mg) の THF (15 ml) 溶液に、冷却下、トリエチルアミン (0.42 ml) および塩化メタンスルホニル (0.24 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水 (15 ml) を加え、室温でさらに40分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を希塩酸および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を留去した。残留物を THF (30 ml) に溶解後、水素化ナトリウム (60%油状) (84 mg) を加え、40分間加熱還流した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、希塩酸、炭酸ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し溶媒を留去すると、標題化合物が無色結晶 (213 mg) として得られた。

25 融点: 203-205°C (酢酸エチル-イソプロピル エーテルから再結晶)  
NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1.72(1H, dd, J=15, 7.2Hz), 2.18(3H, s), 2.75(1H, m), 3.04(3H, s), 3.54(3H, m), 4.09(1H, dd, J=14, 7.2Hz), 7.2-7.6(5H, m), 7.48(2H,

s), 7.74(1H, s), 8.69(1H, s)

元素分析値 :  $C_{26}H_{21}N_3 O_2 F_6 \cdot 0.2 H_2 O$  として

計算値 (%) : C 59.48, H 4.11, N 8.00

実測値 (%) : C 59.39, H 4.13, N 7.83

5 EI-MS m/s : 521 ( $M^+$ ) [ $(C_{26}H_{21}N_3 O_2 F_6)^+$ ].

#### 参考例 105

6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 7, 8, 9,  
10-ヘキサヒドロ-9-メチル-5, 10-ジオキソ-4-フェニルピリド[2,  
3-f][1, 4]ジアゾシン

参考例 34 で得た化合物を用いて参考例 104 と同様にして反応し、処理すると、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点 : 167-169°C (酢酸エチル-イソプロピル エーテルから再結晶)

15 NMR (200MHz,  $CDCl_3$ ) ppm : 2.05(1H, m), 2.87(1H, m), 3.10(3H, s), 3.36(1H, d, J=14Hz), 3.48(1H, d, J=14Hz), 3.97(1H, m), 4.26(1H, dd, J=15, 7.1Hz), 7.35(3H, m), 7.53(5H, m), 7.71(1H, s), 8.81(1H, d, J=5.0Hz)

元素分析値 :  $C_{25}H_{19}N_3 O_2 F_6$  として

計算値 (%) : C 59.18, H 3.77, N 8.28

実測値 (%) : C 58.90, H 3.81, N 8.05。

20

#### 参考例 106

6-ベンジル-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-3, 9-ジメチル-5, 10-ジオキソ-4-フェニルピリド[2, 3-f][1, 4]ジアゾシン

25 参考例 35 で得た化合物とメチルアミンを用いて、参考例 33 の工程 4 と同様に反応し、処理して N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-2-メチルアミノカルボニル-4-フェニル-3-ピリジンカルボキサミドを調製し、この化合物を用いて参考例 104 と同様に反応し、処理すると、標題化



化合物が無色結晶として得られた。

融点：183-184℃（酢酸エチル-イソプロピル エーテルから再結晶）

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.46(1H, dd, J=15, 8.1Hz), 2.17(3H, s), 2.69(1H, m), 3.02(3H, s), 3.27(1H, d, J=13Hz), 3.44(1H, d, J=13Hz), 3.56(1H, m),  
5 4.00(1H, m), 7.01(2H, m), 7.2-7.6(8H, m), 8.68(1H, s)

元素分析値：C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> として

計算値 (%) : C 74.78, H 6.01, N 10.90

実測値 (%) : C 74.52, H 6.13, N 10.82。

10 参考例 107

6-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-エチル-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-3-メチル-5,10-ジオキソ-4-フェニルピリド[2,3-f][1,4]ジアゾシン

15 参考例33の工程3で得た化合物とエチルアミンを用いて、参考例33の工程4と同様に反応し、処理してN-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-エチルアミノカルボニル-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-4-フェニル-3-ピリジンカルボキサミドを調製し、この化合物を用いて参考例104と同様に反応し、処理すると、標題化合物が無色結晶として得られた。

20 融点：228-229℃（酢酸エチル-イソプロピル エーテルから再結晶）

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.33(3H, t, J=7.0Hz), 1.51(1H, dd, J=15, 7.6Hz), 2.18(3H, s), 2.72(1H, m), 3.39(1H, m), 3.42(1H, d, J=14Hz), 3.57(1H, d, J=14Hz), 3.57(1H, m), 3.77(1H, m), 4.03(1H, dd, J=15, 7.6Hz), 7.2-7.6(5H, m), 7.48(2H, s), 7.74(1H, s), 8.69(1H, s)

25 元素分析値：C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F<sub>6</sub> として

計算値 (%) : C 60.56, H 4.33, N 7.85

実測値 (%) : C 60.28, H 4.51, N 7.65。

## 参考例 108

6- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-3, 10-ジメチル-5, 11-ジオキソ-4-フェニル-5H-ピリド [2, 3-g] [1, 5] ジアゾニン

- 5 参考例 36 で得た化合物を用いて、参考例 104 と同様に反応し、処理すると、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：247-249℃ (THF-酢酸エチル-イソプロピル エーテルから再結晶)

- 10 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 1.2-1.4(1H, m), 1.8-2.3(1H, m), 2.15(3H, s), 3.0-3.6(4H, m), 3.04(3H, s), 3.91(1H, d, J=15Hz), 5.32(1H, d, J=15Hz), 7.0-7.5(7H, m), 7.75(1H, s), 8.59(1H, s)

元素分析値：C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F<sub>6</sub> として

計算値 (%) : C 60.56, H 4.33, N 7.85

実測値 (%) : C 60.41, H 4.46, N 7.87

- 15 EI-MS m/s : 535 (M<sup>+</sup>) [ (C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F<sub>6</sub>)<sup>+</sup> ]。

## 参考例 109

- 20 4- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-8-ヒドロキシメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン

- 25 8-アセトキシメチル-4- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン (参考例 91) (4.51g)、エタノール (50ml) および 4N-NaOH (50ml) の混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物に水を加えた。この混合物の pH を希塩酸を用いて約 8 に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、乾燥後、溶媒を留去すると標題化合物が無色結晶 (4.10g) として得られた。

融点：199-201℃ (酢酸エチル-イソプロピル エーテルから再結晶)

NMR(200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm : 3.10(1H, b), 3.71(2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.50(2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.78(2H, s), 4.88(2H, s), 7.20-7.50(6H, m), 7.80(2H, m), 7.87(1H, s)

5 参考例110

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-8-カルボン酸

10 4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-8-ヒドロキシメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン(参考例109)(3.49g)、2N-NaOH(100ml)および過マンガン酸カリウム(2.22g)の混合物を室温で45時間攪拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液(10ml)を加え、pHを塩酸を用いて約3に調整後、酢酸エチル-THF(1:2)で抽出  
15 した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を留去すると標題化合物が無色結晶(2.74g)として得られた。

融点: 199-203°C(メタノール-エチル エーテルから再結晶)

NMR(200MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm : 3.94(2H, b), 4.46(2H, b), 4.91(2H, s), 7.25-7.55(5H, m), 7.90(1H, s), 8.06(2H, s), 8.12(1H, s)

20

参考例111

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-8-カルボキサミド

25 4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-8-カルボン酸(参考例110)(220mg)、THF(15ml)、DMF(触媒量)および塩化チオニル(0.087ml)の混合物を過熱還流下

に2.5時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物をTHF(10ml)に溶解した。この溶液にアンモニア水(2ml)を加え、この混合物を室温で1時間攪拌後、溶媒を濃縮した。濃縮物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、乾燥後、溶媒を留去すると標題化合物が無色結晶(163mg)として得られた。

- 5 融点: 221-222°C (酢酸エチル-イソプロピル エーテルから再結晶)  
NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 3.74(2H, t, J=5.6Hz), 4.50(2H, t, J=5.6Hz), 4.92(2H, s), 5.80(1H, b), 7.30-7.55(6H, m), 7.83(2H, s), 7.89(1H, s), 8.20(1H, s)

- 10 参考例112-117の化合物は4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-8-カルボン酸(参考例110)を酸クロリドを経由して、置換アミン類(メチルアミン、ジメチルアミン、n-ブチルアミン、ピペリジン、モルホリン、1-メチルピペラジン)と、参考例111と同様に反応させ、処理することにより得られた。物理化学データを以下に記す。

- 15 参考例112

4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-8-カルボキサミド

融点: 145°C (分解) (THF-エチル エーテルから再結晶)

- 20 NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 3.04(3H, d, J=5.2Hz), 3.73(2H, t, J=5.4Hz), 4.48(2H, t, J=5.4Hz), 4.09(2H, s), 7.25-7.60(5H, m), 7.65-7.95(1H, b), 7.81(2H, s), 7.87(1H, s), 8.17(1H, s)

参考例113

- 25 4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N,N-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-8-カルボキサミド

融点: 235-236°C (酢酸エチル-イソプロピル エーテルから再結晶)

NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm : 3.11 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.72 (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.47 (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.90 (2H, s), 7.25-7.50 (5H, m), 7.60 (1H, s), 7.82 (2H, s), 7.88 (1H, s)

5 参考例 114

4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -N-n-ブチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン-8-カルボキサミド

融点 : 194-196°C (酢酸エチル-イソプロピル エーテルから再結晶)

10 NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm : 0.96 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.20-1.80 (6H, m), 4.78 (2H, m), 3.73 (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.49 (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.91 (2H, s), 7.30-7.58 (5H, m), 7.82 (2H, s), 7.88 (1H, s), 8.18 (1H, s)

参考例 115

15 4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニル-8-ピペリジノカルボニルピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン

融点 : 218-220°C (THF-イソプロピル エーテルから再結晶)

20 NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm : 1.60 (2H, b), 1.69 (4H, b), 3.44 (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 3.72 (4H, m), 4.46 (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.89 (2H, s), 7.20-7.60 (6H, m), 7.81 (2H, s), 7.87 (1H, s)

参考例 116

25 4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8-モルホリノカルボニル-5-オキソ-6-フェニルピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン

融点 : 265-266°C (酢酸エチル-イソプロピル エーテルから再結晶)

NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm : 3.55-3.90 (10H, m), 4.46 (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.89 (2H,

s), 7.25-7.52(5H, m), 7.59(1H, s), 7.81(2H, s), 7.88(1H, s)

参考例 1 1 7

4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 3, 4, 5 - テ  
5 トラヒドロ - 8 - [1 - (4 - メチルピペラジニル) カルボニル] - 5 - オキソ  
- 6 - フェニルピリド [3, 2 - f] [1, 4] オキサゼピン

融点: 196 - 198°C (THF - イソプロピル エーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.35(3H, s), 2.45(2H, m), 2.54(2H, m), 3.61(2H,  
m), 3.72(2H, t, J=5.6Hz), 3.84(2H, m), 4.46(2H, t, J=5.6Hz), 4.89(2H, s),  
10 7.25-7.50(5H, m), 7.54(1H, s), 7.81(2H, s), 7.88(1H, s)

参考例 1 1 8 から参考例 1 2 6 の化合物は、各々、参考例 3 7 から参考例 4 5  
の化合物を用いて、参考例 6 5 と実質的に同様にして反応 (THF 中で水素化ナ  
トリウム の存在下に環化反応)、処理することにより無色結晶として得られた。

15 各々の物理化学データを以下に示す。

参考例 1 1 8

2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 5 - オキソ - 6 - フェニル - 4 - (3, 4,  
5 - トリメトキシベンジル) ピリド [3, 2 - f] [1, 4] オキサゼピン

融点: 177 - 179°C (アセトン - エチル エーテルから再結晶)

20 NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 3.70(2H, t, J=5.6Hz), 3.85(6H, s), 3.87(3H, s),  
4.34(2H, t, J=5.6Hz), 4.72(2H, s), 6.60(2H, s), 7.24(1H, d, J=5.2Hz),  
7.30-7.55(5H, m), 8.42(1H, d, J=5.2Hz)

参考例 1 1 9

25 4 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 5 - オ  
キソ - 6 - フェニルピリド [3, 2 - f] [1, 4] オキサゼピン

融点: 189 - 192°C (THF - エチル エーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 3.67(2H, t, J=5.4Hz), 4.42(2H, t, J=5.4Hz), 4.71(2H,

s), 7.10-7.70(9H, m), 8.43(1H, d, J=5.2Hz)

参考例 1 2 0

5 4-(3,4-ジメトキシベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド [3,2-f] [1,4] オキサゼピン

融点: 175-176°C (THF-エチル エーテルから再結晶)

NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 3.67(2H, t, J=5.4Hz), 3.85(3H, s), 3.91(3H, s), 4.29(2H, t, J=5.4Hz), 4.72(2H, s), 6.80-7.00(3H, m), 7.22(1H, d, J=5.2Hz), 7.30-7.50(5H, m), 8.40(1H, d, J=5.2Hz)

10

参考例 1 2 1

4-ベンジル-2,3,4,5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド [3,2-f] [1,4] オキサゼピン

融点: 209-211°C (メタノール-エチル エーテルから再結晶)

15 NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 3.64(2H, t, J=5.6Hz), 4.33(2H, t, J=5.6Hz), 4.77(2H, s), 7.22(1H, d, J=5.2Hz), 7.30-7.55(5H, m), 8.39(1H, d, J=5.2Hz)

参考例 1 2 2

20 2,3,4,5-テトラヒドロ-6-オキソ-7-フェニル-5-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-6H-ピリド [2,3-b] [1,5] オキサゾシン

融点: 155-156°C (酢酸エチル-エチル エーテルから再結晶)

25 NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.65-1.85(1H, m), 2.29(1H, m), 3.40-3.75(2H, m), 3.77(6H, s), 3.87(3H, s), 4.07(1H, d, J=14.2Hz), 4.27(1H, m), 4.66(1H, m), 5.22(1H, d, J=14.2Hz), 6.53(2H, s), 7.15(1H, d, J=5.2Hz), 7.35(5H, m), 8.40(1H, d, J=5.2Hz)

参考例 1 2 3

(S) - 5 - ベンジル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 6 - オキソ - 7 - フェニル - 6H - ピリド [2, 3 - b] [1, 5] オキサゾシン

融点: 139 - 141 °C (酢酸エチル - イソプロピル エーテルから再結晶)

5 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 0.84 (3H, d, J=7.0Hz), 2.43 (1H, m), 3.12 (1H, d, J=14.8Hz), 3.39 (1H, dd, J=15.4, 10.2Hz), 3.72-4.00 (2H, m), 4.60 (1H, dd, J=12.4, 5.2Hz), 5.51 (1H, d, J=14.8Hz), 7.16 (1H, d, J=5.0Hz), 7.20-7.50 (10H, m), 8.39 (1H, d d, J=5.0Hz)

参考例 124

10 (R) - 5 - ベンジル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 6 - オキソ - 7 - フェニル - 6H - ピリド [2, 3 - b] [1, 5] オキサゾシン

融点: 139 - 141 °C (酢酸エチル - イソプロピル エーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 参考例 123 の化合物のスペクトルと同じ。

15 参考例 125

(S) - 5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 6 - オキソ - 7 - フェニル - 6H - ピリド [2, 3 - b] [1, 5] オキサゾシン

融点: 142 - 143 °C (酢酸エチル - イソプロピル エーテル再結晶)

20 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 0.87 (3H, d, J=7.0Hz), 2.46 (1H, m), 3.10 (1H, d, J=15.4Hz), 3.59 (1H, dd, J=15.0, 10.6Hz), 3.92 (1H, dd, J=12.6, 10.4Hz), 4.20 (1H, d, J=15.4Hz), 4.63 (1H, dd, J=12.6, 5.2Hz), 5.50 (1H, d, J=15.4Hz), 7.18 (1H, d, J=5.0Hz), 7.20-7.50 (5H, m), 7.72 (2H, s), 7.84 (1H, s), 8.43 (1H, d, J=5.0Hz)

25

参考例 126

(R) - 5 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 - メチル - 6 - オキソ - 7 - フェニル - 6H - ピリド [2,



## 3-b] [1, 5] オキサゾシン

融点：142-143℃（酢酸エチル-イソプロピル エーテルから再結晶）

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 参考例 125 の化合物のスペクトルと同じ。

## 5 参考例 127

7-ベンジル-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

10 参考例 46 で得た化合物を用いて参考例 69 と同様に反応し、処理すると標記化合物が無色結晶として得られた。

融点：239-241℃（酢酸エチル-イソプロピル エーテルから再結晶）

15 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.6-2.1 (4H, m), 2.50 (3H, s), 3.14 (1H, dd, J=15, 3.8Hz), 3.3-3.7 (2H, m), 3.77 (1H, d, J=15Hz), 5.14 (1H, dd, J=14, 5.9Hz), 5.42 (1H, d, J=15Hz), 6.67 (2H, d, J=7.0Hz), 6.92 (1H, dd, J=7.6, 1.8Hz), 7.1-7.5 (6H, m), 7.46 (1H, dd, J=8.4, 4.4Hz), 7.60 (1H, dd, J=8.4, 1.8Hz), 8.90 (1H, dd, J=4.4, 1.8Hz)

## 参考例 128

20 (9R)-7-ベンジル-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

参考例 47 で得た化合物を用いて参考例 69 と同様に反応し、処理すると標記化合物が無色結晶として得られた。

融点：218-220℃（酢酸エチル-イソプロピル エーテルから再結晶）

25 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 0.85 (3H, d, J=7.0Hz), 1.50-1.75 (1H, m), 1.90-2.35 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.89 (1H, d, J=15Hz), 3.26 (1H, dd, J=14, 10Hz), 3.59 (1H, dd, J=14, 11Hz), 3.75 (1H, d, J=15Hz), 5.10 (1H, dd, J=14, 6.1Hz), 5.42 (1H, d, J=15Hz), 6.69 (2H, d, J=6.8Hz), 6.91 (1H, dd, J=7.8, 1.8Hz), 7.1-7.5 (6H, m),

7.46(1H, dd, J=8.4, 4.2Hz), 7.60(1H, dd, J=8.4, 1.8Hz), 8.90(1H, dd, J=4.2, 1.8Hz)

#### 参考例 1 2 9

- 5 (9S) - 7 - ベンジル - 6, 7, 8, 9, 10, 11 - ヘキサヒドロ - 9 -  
メチル - 5 - (4 - メチルフェニル) - 6, 13 - ジオキソ - 13H - [1, 4]  
ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

参考例 47 で得た化合物を用いて参考例 69 と同様に反応し、処理すると標記化合物が無色結晶として得られた。

- 10 融点: 218 - 220 °C (酢酸エチル - イソプロピル エーテルから再結晶)  
NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 参考例 128 の化合物のスペクトルに同じ。

#### 参考例 1 3 0

- 15 (9R) - 6, 7, 8, 9, 10, 11 - ヘキサヒドロ - 9 - メチル - 5 - (4 -  
メチルフェニル) - 6, 13 - ジオキソ - 7 - (3, 4, 5 - トリメトキシベ  
ンジル) - 13H - [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジ  
ン

参考例 49 で得た化合物を用いて参考例 69 と同様に反応し、処理すると標記化合物が無色結晶として得られた。

- 20 白色粉末

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 0.90(3H, d, J=6.6Hz), 1.5-1.8(1H, m), 1.9-2.5(2H, m), 2.41(3H, s), 3.11(1H, d, J=15Hz), 3.35(1H, dd, J=15, 11Hz), 3.56(1H, dd, J=14, 11Hz), 3.7-3.9(1H, m), 3.75(6H, s), 3.87(3H, s), 5.07(1H, dd, J=14, 5.9Hz), 5.19(1H, d, J=15Hz), 6.30(2H, s), 6.77(1H, d, J=8.0Hz), 6.97(1H, d, J=8.0Hz), 7.29(1H, d, J=8.2Hz), 7.37(1H, d, J=8.2Hz), 7.45(1H, dd, J=8.4, 4.0Hz), 7.58(1H, dd, J=8.4, 1.4Hz), 8.89(1H, dd, J=4.0, 1.4Hz)

#### 参考例 1 3 1

(9S) - 6, 7, 8, 9, 10, 11 - ヘキサヒドロ - 9 - メチル - 5 - (4 - メチルフェニル) - 6, 13 - ジオキソ - 7 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンジル) - 13H - [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

- 5 参考例 50 で得た化合物を用いて参考例 69 と同様に反応し、処理すると標記化合物が無色結晶として得られた。

白色粉末

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 参考例 130 の化合物のスペクトルと同じ。

- 10 参考例 132

(9R) - 7 - (3, 5 - ジメトキシベンジル) - 6, 7, 8, 9, 10, 11 - ヘキサヒドロ - 9 - メチル - 5 - (4 - メチルフェニル) - 6, 13 - ジオキソ - 13H - [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

- 15 参考例 51 で得た化合物を用いて参考例 69 と同様に反応し、処理すると標記化合物が無色結晶として得られた。

融点 : 206 - 208 °C (エタノール - イソプロピル エーテルから再結晶)

- 20 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 0.87(3H, d, J=7.0Hz), 1.67(1H, m), 1.9-2.4(2H, m), 2.42(3H, s), 3.05(1H, d, J=15Hz), 3.24-3.40(1H, m), 3.45-3.85(2H, m), 3.74(6H, s), 5.08(1H, dd, J=14, 5.8Hz), 5.26(1H, d, J=14Hz), 6.12(2H, d, J=2.0Hz), 6.38(1H, t, J=2.0Hz), 6.84(1H, d, J=7.0Hz), 7.09(1H, d, J=7.0Hz), 7.29(1H, d, J=9.2Hz), 7.38(1H, d, J=9.2Hz), 7.46(1H, dd, J=8.2, 4.2Hz), 7.62(1H, dd, J=8.2, 1.6Hz), 8.89(1H, dd, J=4.2, 1.6Hz)

- 25 参考例 133 から参考例 136 の化合物は、各々、参考例 52 から参考例 54 および参考例 144 の化合物を用いて、参考例 65 と実質的に同様にして反応 (THF 中で水素化ナトリウムの存在下に環化反応)、処理することにより無色結晶として得られた。各々の物理化学データを以下に記す。

参考例 133

4-ベンジル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-(4-メチルフェニル)ピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン

融点: 203-204°C (メタノール-エチル エーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.41(3H, s), 3.64(2H, t, J=5.4Hz), 4.32(2H, t, J=5.4Hz), 4.78(2H, s), 7.21(1H, d, J=5.2Hz), 7.25(4H, s), 7.38(5H, s), 8.37(1H, d, J=5.2Hz)

#### 参考例 134

4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-(4-メチルフェニル)ピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン

融点: 212-213°C (アセトン-イソプロピル エーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.40(3H, s), 3.70(2H, t, J=5.6Hz), 4.47(2H, t, J=5.6Hz), 4.89(2H, s), 7.24(total 5H, m), 7.81(2H, s), 7.87(1H, s), 8.41(1H, d, J=5.2Hz)

#### 参考例 135

(S)-5-ベンジル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3-メチル-7-(4-メチルフェニル)-6-オキソ-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 5] オキサゾシン

融点: 148-149°C (アセトン-エチル エーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 0.83(3H, d, J=7.4Hz), 2.30-2.60(1H, b), 2.42(3H, s), 3.11(1H, d, J=15.4Hz), 3.40(1H, dd, J=15.4, 10.4Hz), 3.75-4.00(2H, m), 4.59(1H, dd, J=12.4, 4.8Hz), 5.50(1H, d, J=15.0Hz), 7.15(1H, d, J=4.8Hz), 7.20-7.40(total 9H, m), 8.37(1H, d, J=4.8Hz)

#### 参考例 136

(S)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4,

5-テトラヒドロ-3-メチル-7-(4-メチルフェニル)-6-オキソ-6H-ピリド[2,3-b][1,5]オキサゾシン

融点: 159-160°C (アセトン-イソプロピル エーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 0.86(3H, d, J=7.0Hz), 2.20-2.60(1H, b), 2.37(3H, s), 3.09(1H, d, J=15.4Hz), 3.58(1H, dd, J=15.4, 10.4Hz), 3.89(1H, t, J=11.6Hz), 4.18(1H, d, J=15.4Hz), 4.62(1H, dd, J=12.2, 5.2Hz), 5.53(1H, d, J=15.4Hz), 7.17(total 5H, m), 7.72(2H, s), 7.84(1H, s), 8.40(1H, d, J=5.2Hz)

#### 参考例 137

10 (9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-5-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-9-メチル-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン

15 酵母エキス0.4%、麦芽エキス1%、グルコース0.4%、寒天2%(ISP Medium No. 2)を含むpH7.3の寒天スラント上でストレプトミセス・サルチラス(*Streptomyces subrutilus*) IFO 13388を28°Cで14日間培養した。別にグルコース0.5%、デキストリン5%、脱脂大豆粉(soy bean meal)3.5%、炭酸カルシウム0.7%を含む培地を調整し、200ml容三角フラスコに40ml入れ、120°Cで20分間蒸気殺菌した。この培地に前記の培養菌体を  
20 1白金耳接種し、28°Cで48時間振盪培養した。得られた培養液をさらに同様の培地を含むフラスコ13本に1mlずつ移し、28°Cで48時間振盪培養した。この各培養液に参考例72で得られた(9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン(104mg)のDMSO(5.2ml)溶液を0.4mlずつに分けて添加し、28°Cで48時間振盪し、反応させた。反応後、2N硫酸で  
25 pH4に調整し、500mlの酢酸エチルで抽出した。

抽出液を濃縮し、濃縮液をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(酢

酸エチル-メタノール=9:1) に付して分離、精製すると標題化合物が無色結晶 (30mg) として得られた。

融点 240-241°C (酢酸エチル-エチル エーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 0.91 (3H, d, J=6.6Hz),  
 5 1.5-1.9 (2H, m), 1.95-2.40 (2H, m), 2.98 (1H, d,  
 J=15Hz), 3.35-3.65 (2H, m), 4.02 (1H, d, J=15Hz),  
 4.75 (2H, s), 5.10 (1H, dd, J=15, 5.5Hz), 5.46 (1  
 H, d, J=15Hz), 6.97 (1H, d, J=8.0Hz), 7.26 (1H, d,  
 J=8.0Hz), 7.4-7.6 (6H, m), 7.81 (1H, s), 8.93 (1  
 10 H, dd, J=4.0, 1.8Hz)

元素分析値: C<sub>30</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>F<sub>6</sub>として

計算値 (%): C 61.12, H 4.27, N 7.13

実測値 (%): C 61.15, H 4.21, N 7.03

EI-MS m/z: 589 (M<sup>+</sup>) [(C<sub>30</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>F<sub>6</sub>)<sup>+</sup>].

15

#### 参考例 138

(9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-(4-ホルミルフェニル)-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン

20

酵母エキス0.4%、麦芽エキス1%、グルコース0.4%、寒天2% (ISP Medium No. 2) を含むpH7.3の寒天スラント上でストレプトミセス・タナシエンシス・サブスピーシス・セファロミセチカス (Streptomyces tanashiensis subsp. cephalomyceticus) IFO 13929を28°Cで14日間培養した。別にグルコース0.5%、デキストリン5%、脱脂大豆粉 (soy bean meal) 3.5%、  
 25 炭酸カルシウム0.7%を含む培地を調整し、200ml容三角フラスコに40ml 入れ、120°Cで20分間蒸気殺菌した。この培地に前記の培養菌体を1白金耳接種し、28°Cで48時間振盪培養した。得られた培養液をさらに同様の培地を含むフラスコ25本に1mlずつ移し、28°Cで48時間振盪培養した。この各培

養液に参考例 72 で得られた (9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン (200mg) の DMSO (10ml) 溶液を 0.4ml ずつに分けて  
5 添加し、28℃で48時間振盪し、反応させた。反応後、2N硫酸でpH4に調整し、1Lの酢酸エチルで抽出した。

抽出液を濃縮し、濃縮液をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール=9:1) に付して分離、精製すると標題化合物を含む無色結晶が得られた。本品の構造は、別途に参考例 139 で調整した化合物と NM  
10 Rスペクトルを比較し決定した。

#### 参考例 139

(9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-(4-ホルミルフェニル)-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6,13-  
15 ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン

参考例 137 で得られた (9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-5-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-9-メチル-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン (109mg)、二酸化マンガン (1.3g) およびジクロロメタン (13ml) の混合物を室温で2時間攪拌した後、セライト (Celite)  
20 を用いて沈殿物を濾別した。濾液を濃縮すると標題化合物が無色結晶 (70mg) として得られた。

融点 213-214℃ (酢酸エチル-エチル エーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 0.95 (3H, d, J=6.6Hz),  
25 1.60-1.85 (1H, m), 1.95-2.40 (2H, m), 3.05 (1H, d, J=15Hz), 3.35-3.65 (2H, m), 4.00 (1H, d, J=15.5Hz), 5.11 (1H, dd, J=14, 5.7Hz), 5.38 (1H, d, J=15.5Hz), 7.12 (1H, d, J=8.4Hz), 7.40-7.55 (4H, m),

7.60-7.75 (2H, m), 7.78 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.94 (1H, m), 10.03 (1H, s)

元素分析値:  $C_{30}H_{23}N_3O_3F_6$ として

計算値 (%): C 61.33, H 3.95, N 7.15

5 実測値 (%): C 61.25, H 4.04, N 7.11

EI-MS m/z: 587 ( $M^+$ ) [ $(C_{30}H_{23}N_3O_3F_6)^+$ ].

#### 参考例 140

(9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-(4-カルボキシフェニル)-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン

酵母エキス0.4%、麦芽エキス1%、グルコース0.4%、寒天2% (ISP Medium No. 2)を含むpH7.3の寒天スラント上でストレプトミセス・ラベンドグリセウス (*Streptomyces lavenduligriseus*) IFO 13405を28℃で14日間培養した。別にグルコース0.5%、デキストリン5%、脱脂大豆粉 (soy bean meal) 3.5%、炭酸カルシウム0.7%を含む培地を調整し、200ml容三角フラスコに40ml入れ、120℃で20分間蒸気殺菌した。この培地に前記の培養菌体を1白金耳接種し、28℃で48時間振盪培養した。得られた培養液をさらに同様の培地を含むフラスコ25本に1mlずつ移し、28℃で48時間振盪培養した。この各培養液に参考例72で得られた(9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン (200mg) のDMSO (10ml) 溶液を0.4mlずつに分けて添加し、28℃で48時間振盪し、反応させた。反応後、2N硫酸でpH4に調整し、1Lの酢酸エチルで抽出した。

抽出液を濃縮し、濃縮液を1N水酸化ナトリウム水で抽出した。抽出液を2N塩酸を用いてpH3-4に調整した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥し溶媒を留去した。残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマ



トグラフィー（酢酸エチル-メタノール=9:1）に付して分離、精製すると標題化合物が無色結晶（5.8mg）として得られた。

融点 300-301°C（酢酸エチル-エチル エーテルから再結晶）

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 0.96 (3H, d, J=6.6 Hz),  
5 1.76 (1H, m), 1.95-2.40 (2H, m), 3.09 (1H, d, J=1  
5 Hz), 3.40-3.65 (2H, m), 4.02 (1H, d, J=15 Hz), 5.  
12 (1H, dd, J=14, 5.6 Hz), 5.36 (1H, d, J=15 Hz), 7.  
04 (1H, dd, J=8.0, 1.6 Hz), 7.45-7.65 (5H, m), 7.  
83 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.20 (1H, dd, J  
10 =8.4, 1.8 Hz), 8.97 (1H, dd, J=3.6, 2.2 Hz)

EI-MS m/z: 603 (M<sup>+</sup>) [(C<sub>30</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>F<sub>6</sub>)<sup>+</sup>].

#### 参考例141

(9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6,7,8,9,1  
15 0,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6,13-ジ  
オキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン N-オ  
キシド

参考例72で得られた(9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジ  
ル]-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフ  
20 エニル)-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]  
ナフチリジン (1.60g)、m-クロロ過安息香酸 (1.2g) およびジクロロ  
メタン (20ml) の混合物を室温で3時間攪拌した後、溶媒を留去した。残留物  
を酢酸エチルに溶解し、炭酸カリウム水および飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。  
溶媒を留去すると標題化合物が淡黄色結晶 (0.73g) として得られた。

25 融点 237-239°C（酢酸エチル-エチル エーテルから再結晶）

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 0.91 (3H, d, J=6.6 Hz),  
1.73 (1H, m), 1.9-2.4 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.97  
(1H, d, J=15 Hz), 3.3-3.5 (2H, m), 3.97 (1H, d, J=

1.5 Hz), 4.97 (1H, dd, J = 1.4, 5.2 Hz), 5.41 (1H, d, J = 1.5 Hz), 6.82 (2H, m), 7.04 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.15-7.35 (3H, m), 7.44 (2H, s), 7.81 (1H, s), 8.31 (1H, dd, J = 5.4, 0.8 Hz)

- 5 元素分析値:  $C_{30}H_{25}N_3O_3F_6$ として  
 計算値(%): C 61.12, H 4.27, N 7.13  
 実測値(%): C 60.77, H 4.55, N 7.00

参考例 142

- 10 (9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-5-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-9-メチル-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン N-オキシド

- 15 参考例 137 で得られた (9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-5-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-9-メチル-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン (100mg)、4-ジメチルアミノピリジン (触媒量)、無水酢酸 (0.1ml) およびピリジン (3ml) の混合物を室温で 16 時間攪拌した後、溶媒を留去した。残留物に酢酸エチルを加え、希塩酸および飽和食塩水で洗
- 20 浄、乾燥後、溶媒を留去し、残留物をジクロロメタン (10ml) に溶解した。この溶液に m-クロロ過安息香酸 (102mg) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈後、0.1N 水酸化ナトリウム水で洗浄、乾燥し、溶媒を留去した。残留物にメタノール (10ml) および 1N 水酸化ナトリウム水 (2
- 25 抽出液を飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、溶媒を留去すると標題化合物が淡黄色結晶 (28mg) として得られた。

融点 240-243°C (酢酸エチル-エチル エーテルから再結晶)

NMR (200MHz,  $CDCl_3$ ) ppm: 0.91 (3H, d, J = 6.2 Hz),

1.5-2.4 (4H, m), 2.98 (1H, d, J=15 Hz), 3.44 (2H, m), 4.00 (1H, d, J=15 Hz), 4.74 (2H, s), 4.98 (1H, m), 5.40 (1H, d, J=15 Hz), 6.88 (1H, m), 7.26 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.45 (6H, m), 7.81 (1H, s), 8.32 (1H, m)

## 参考例 143

(9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-(4-カルボキシフェニル)-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン N-オキシド

参考例 140 で得られた (9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-(4-カルボキシフェニル)-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン (200 mg) の THF (20 ml) 溶液にジアゾメタン (N-ニトロソメチルウレアと水酸化カリウムを用いて調整) のエチルエーテル (10 ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。溶媒を留去後、残留物をジクロロメタン (20 ml) に溶解した。この溶液に m-クロロ過安息香酸 (0.6 g) を少量ずつ加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈後、1 N 水酸化ナトリウム水および水で洗浄、乾燥し、溶媒を留去した。残留物にメタノール (20 ml) および 1 N 水酸化ナトリウム水 (5 ml) を加え、30 分間加熱還流した。溶媒を留去した後、残留物に水を加え、2 N 塩酸を用いて pH 2-3 に調整した。この溶液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、溶媒を留去すると標題化合物が淡黄色結晶 (88 mg) として得られた。

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 0.95 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.75 (1H, m), 1.9-2.4 (2H, m), 3.08 (1H, d, J=15 Hz), 3.47 (2H, m), 4.00 (1H, d, J=15 Hz), 5.00 (1H, dd, J=14, 6.0 Hz), 5.29 (1H, d, J=15 Hz), 6.80 (1H,

d,  $J=8.4$  Hz), 7.02 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.28 (1H, dd,  $J=7.0, 6.6$  Hz), 7.46 (2H, s), 7.54 (1H, d,  $J=7.0$  Hz), 7.81 (1H, s), 7.88 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 8.16 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.39 (1H, d,  $J=6.6$  Hz)。

5

## 参考例 144

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-クロロ-N-[(S)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-4-(4-メチルフェニル)-3-ピリジンカルボキサミド

10 NMR(200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )ppm: 0.54(3H $\times$ 1/4, d,  $J=7.0$ Hz), 0.63(3H $\times$ 1/4, d,  $J=7.0$ Hz), 0.79(3H $\times$ 1/4, d,  $J=7.0$ Hz), 0.84(3H $\times$ 1/4, d,  $J=7.0$ Hz), 1.50-1.90(1H, m), 2.25-2.45(3H, m), 2.45-3.90(total 5H, m), 4.05-4.45(1H, m), 4.50-4.95(1H, m), 7.00-7.20(1H, m), 7.20-7.50(total 5H, m), 7.70-7.85(2H, m), 8.42(1H, m)。

15 (アミド回転異性体 1 : 1 の混合物)。

## 参考例 145

(9R) - [10,10,11,11- $^2\text{H}_4$ ] - 7 - [3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] - 8,9,10,11-テトラヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-7H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン-6,13-ジオン (参考例 72 の化合物の  $\text{d}_4$  体)

20 (工程 1)

(S) - (+) - 3-ヒドロキシ-2-メチルプロピオン酸 メチルエステル THP エーテル (39.5 g) (文献記載の方法 [森 謙二、テトラヘドロン 39 巻、3107-3109 頁 (1983 年) : 鏡像体について合成法が記載されている。] に準じて調製した。) のエチル エーテル (60 ml) 溶液を、 $0^\circ\text{C}$  で重水素化リチウムアルミニウム (5.80 g) のエチル エーテル (200 ml) の懸濁液中に激しく攪拌しながら徐々に加えた。次いで反応混合物を室温で 1 時間攪

5 拌後、再び氷水で冷却し、1 N水酸化ナトリウム水 (24 ml) およびTHF (24 ml) の混合液を攪拌しながら加えた。沈殿物をセライトを用いて濾別した後、濾液を乾燥し、溶媒を留去すると (S) - [1, 1-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>] - 2-メチル-1, 3-プロパンジオール モノTHPエーテルが無色油状物 (35.6 g) として得られた。

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 0.90 (3H×1/2, d, J=7.0 Hz), 0.91 (3H×1/2, d, J=7.0 Hz), 1.4-1.9 (6H, m), 2.01 (1H, m), 2.74 (1H, bs), 3.3-3.6 (3H, m), 3.89 (1H, m), 4.58 (1H, b)。

10 (工程2)

工程1で得た化合物 (35.6 g) のピリジン (150 ml) 溶液に冷却下かき混ぜながら、塩化p-トルエンスルホニル (39 g) を加えた。この混合物を室温で終夜攪拌後、エチル エーテルで希釈し、水、希塩酸、食塩水で洗浄後、乾燥し、溶媒を留去した。残留物をDMSO (150 ml) に溶解後、シアン化ナトリウム (13 g) を加え、室温で6時間攪拌した。ヘキサンで希釈した後、水洗、乾燥し、溶媒を留去すると (R) - [2, 2-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>] - 4-ヒドロキシ-3-メチルブタンニトリル THPエーテルが淡黄色油状物 (19.1 g) として得られた。

15 NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.09 (3H×1/2, d, J=6.8 Hz), 1.10 (3H×1/2, d, J=6.8 Hz), 1.5-1.9 (6H, m), 2.16 (1H, m), 3.16-3.88 (4H, m), 4.60 (1H, b)。

(工程3)

25 工程2で得た化合物 (19.1 g) のエチル エーテル (80 ml) 溶液を、0℃で重水素化リチウムアルミニウム (4.85 g) のエチル エーテル (200 ml) の懸濁液中に激しく攪拌しながら徐々に加えた。次いで反応混合物を室温で1時間攪拌後、再び氷水で冷却し、1 N水酸化ナトリウム水 (20 ml) およびTHF (20 ml) の混合液を攪拌しながら加えた。沈殿物をセライトを用いて濾別した後、濾液を乾燥し、溶媒を留去すると (R) - [3, 3, 4, 4-<sup>2</sup>H<sub>4</sub>] - 4-アミノ-2-メチル-1-ブタノール THPエーテルが淡黄色油状物 (19.3 g)

として得られた。

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 0.93 (3H×1/2, d, J=6.8 Hz), 0.94 (3H×1/2, d, J=6.8 Hz), 1.2-1.9 (9H, m), 3.13-3.27 (1H, m), 3.45-3.64 (2H, m), 3.86 (1H, m), 4.57 (1H, b)。

(工程4)

工程3で得た化合物と参考例3で得た化合物を用いて、参考例5と同様に反応して処理したところ、(R)-N-[3,5-(ビストリフルオロメチル)ベンジル]-7,8-ジヒドロ-7-([1,1,2,2-<sup>2</sup>H<sub>4</sub>]-4-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-1,7-ナフチリジン-6-カルボキサミドが無色結晶として得られた。

融点: 205-207°C (酢酸エチル-エチル エーテルから再結晶)

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 0.78 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.55 (1H, m), 2.28 (3H, s), 3.14 (1H, b, OH), 3.2-3.5 (2H, m), 4.50 (2H, d, J=6.0 Hz), 7.0-7.3 (4H, m), 7.29 (1H, dd, J=8.4, 4.4 Hz), 7.54 (1H, dd, J=8.4, 1.6 Hz), 7.69 (2H, s), 7.78 (1H, s), 8.55 (1H, t, J=6.0 Hz), 8.61 (1H, dd, J=4.4, 1.6 Hz)。

元素分析値: C<sub>30</sub>H<sub>23</sub>D<sub>4</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 1/2H<sub>2</sub>Oとして

計算値 (%): C, 59.60 H, 4.00 D, 1.33 N, 6.95

実測値 (%): C, 59.94 H, 3.82 D, 1.29 N, 7.13。

(工程5)

工程4で得た化合物を用い、参考例69と同様に反応し処理したところ、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点: 227-229°C (酢酸エチル-メタノール-エチル エーテルから再結晶)

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 0.91 (3H, d, J=7.0 Hz), 2.08 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.97 (1H, dd, J=15,

- 1.4 Hz), 3.45 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 3.99 (1H, d, J=15 Hz), 5.46 (1H, d, J=15 Hz), 6.83 (1H, dd, J=7.8, 1.8 Hz), 7.05 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.26 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.34 (1H, dd, J=7.8, 1.8 Hz), 7.47 (1H, dd, J=8.6, 4.4 Hz), 7.48 (2H, s), 7.56 (1H, dd, J=8.6, 1.8 Hz), 7.82 (1H, s), 8.91 (1H, dd, J=4.1, 1.8 Hz)。
- 元素分析値: C<sub>30</sub>H<sub>21</sub>D<sub>4</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>として
- 計算値 (%): C, 62.39 H, 3.66 D, 1.39 N, 7.28
- 実測値 (%): C, 62.41 H, 3.65 D, 1.35 N, 7.21。
- 10 EI-MS m/z: 577 (M<sup>+</sup>), 558, 350, 313
- [α]<sub>D</sub>: +116.6° (c=0.541, MeOH)。

#### 参考例 146

- 15 (9R) - [10, 10, 11, 11-<sup>2</sup>H<sub>4</sub>] - 7 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] - 8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-5-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-9-メチル-7H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン-6, 13-ジオン (参考例 137 の化合物の d<sub>4</sub>体)

参考例 145 で得た化合物を用い、参考例 137 と同様に反応し処理したところ、標題化合物が無色結晶として得られた。

- 20 融点: 241-242°C (酢酸エチル-メタノール-エチル エーテルから再結晶)

- 25 NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 0.91 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.85 (1H, m), 2.09 (1H, m), 2.98 (1H, dd, J=15, 1.4 Hz), 3.47 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 4.02 (1H, d, J=15 Hz), 4.75 (2H, d, J=4.4 Hz), 5.45 (1H, d, J=15 Hz), 6.97 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.25 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.4-7.6 (6H, m), 7.81 (1H, s), 8.91 (1H, dd, J=4.0, 2.2 Hz)。

元素分析値：C<sub>30</sub>H<sub>21</sub>D<sub>4</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>・1/2H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%)：C, 59.80 H, 3.68 D, 1.34 N, 6.97

実測値(%)：C, 59.76 H, 3.78 D, 1.40 N, 6.73。

EI-MS m/z：593 (M<sup>+</sup>)、554、519、366、313

5  $[\alpha]_D$ ：+94.2° (c=0.538, MeOH)。

#### 参考例147

(9R) - [10, 10, 11, 11-<sup>2</sup>H<sub>4</sub>] - 7 - [3, 5-ビス(トリフルオ  
ロメチル)ベンジル] - 5 - (4-ホルミルフェニル) - 8, 9, 10, 11-テト  
10 ラヒドロ-9-メチル-7H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1, 7]ナフ  
チリジン-6, 13-ジオン(参考例138の化合物のd<sub>4</sub>体)

参考例146で得た化合物を用い、参考例138または参考例139と同様に  
反応し処理したところ、標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：215-216°C(酢酸エチル-エチル エーテルから再結晶)

15 NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm： 0.95(3H, d, J=7.0Hz),  
2.10(1H, m), 3.05(1H, dd, J=15, 1.4Hz), 3.47(1H,  
dd, J=15, 1.1Hz), 4.00(1H, d, J=15Hz), 5.39(1H, d,  
J=15Hz), 7.12(1H, dd, J=8.0, 1.8Hz), 7.40-7.55  
(4H, m), 7.62-7.74(2H, m), 7.79(1H, s), 7.97(1  
20 H, dd, J=8.0, 1.8Hz), 8.94(1H, dd, J=4.0, 1.8Hz),  
10.04(1H, s)。

元素分析値：C<sub>30</sub>H<sub>19</sub>D<sub>4</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>として

計算値(%)：C, 60.91 H, 3.24 D, 1.36 N, 7.10

実測値(%)：C, 60.89 H, 3.31 D, 1.36 N, 6.99。

25 EI-MS m/z：591 (M<sup>+</sup>)、572、517、364、313

$[\alpha]_D$ ：+106.1° (c=0.510, MeOH)。

#### 参考例148



(9S) - [10, 10, 11, 11-<sup>2</sup>H<sub>4</sub>] - 7 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] - 5 - (4-カルボキシフェニル) - 8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-9-メチル-7H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジン-6, 13-ジオン (参考例140の化合物のd<sub>4</sub>体)

- 5 参考例146で得た化合物(2.0g)、t-ブタノール(80ml)、0.3N水酸化ナトリウム水(55ml)の混合物に0℃で攪拌しながら、過マンガン酸カリウム(1.7g)を少量ずつ加えた。室温で1時間攪拌した後、エタノール(10ml)を加え、室温で30分間攪拌した。沈殿物をセライトを用いて濾別し、エタノールで洗浄した。濾液と洗液を合わせ、溶媒を留去した後、残留物を1N水酸化ナトリウム水に溶解した。この溶液をエチル エーテルおよびTHFの混合液で洗浄した後、2N塩酸を用いて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄後、乾燥し、溶媒を留去すると標題化合物が無色結晶(1.71g)として得られた。
- 10

- 融点: 302-303℃ (酢酸エチル-メタノール-エチル エーテルから再結晶)
- 15

- NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 0.95 (3H, d, J=6.6Hz), 2.09 (1H, m), 3.09 (1H, d, J=14Hz), 3.49 (1H, dd, J=14, 9.4Hz), 4.02 (1H, d, J=15Hz), 5.36 (1H, d, J=15Hz), 7.04 (1H, d, J=8.0Hz), 7.50 (4H, m), 7.59 (1H, d, J=8.4Hz), 7.82 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=8.4Hz), 8.20 (1H, d, J=8.0Hz), 8.97 (1H, dd, J=3.6, 2.2Hz)。
- 20

元素分析値: C<sub>30</sub>H<sub>19</sub>D<sub>4</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · 1/2H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 58.44 H, 3.27 D, 1.31 N, 6.82

- 25 実測値(%): C, 58.47 H, 3.21 D, 1.32 N, 6.89。

EI-MS m/z: 607 (M<sup>+</sup>), 568, 533, 380, 313

[α]<sub>D</sub>: +123.2° (c=0.545, MeOH)。

## 参考例 149

(R) -N- [3, 5-ジ (ベンジルオキシ) ベンジル] -7, 8-ジヒドロ  
-7- (4-ヒドロキシ-3-メチルブチル) -5- (4-メチルフェニル) -  
8-オキソ-6-ピリド [3, 4-b] ピリジンカルボキサミド

## 5 (工程 1)

参考例 2 の工程 2 で得られた化合物と 3, 5-ジ (ベンジルオキシ) ベンジル  
アミンを用い、参考例 2 の工程 4 と同様にして反応し、処理したところ、N- [3,  
5-ジ (ベンジルオキシ) ベンジル] -5- (4-メチルフェニル) -8-オキ  
ソ-8H-ピラノ [3, 4-b] ピリジン-6-カルボキサミドが無色結晶とし  
10 て得られた。

融点: 177-179°C (酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 2.43 (3H, s), 4.40 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.01 (4H,  
s), 6.51 (3H, m), 7.1-7.5 (15H, m), 7.57 (2H, m), 8.94 (1H, dd, J = 3.6, 2.2  
Hz)

15 元素分析値: C<sub>37</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>として

計算値 (%): C 76.27, H 5.19, N 4.81

実測値 (%): C 76.36, H 5.11, N 4.78。

## (工程 2)

工程 1 で得た化合物と (R) -4-アミノ-2-メチル-1-ブタノールの T  
20 HP エーテルを用いて参考例 19 と同様にして反応し、処理したところ標題化合  
物が無色結晶として得られた。

融点: 168-170°C (酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 0.83 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.5-1.9 (3H, m), 2.30  
(3H, s), 2.99 (1H, m), 3.2-3.6 (2H, m), 3.75-3.95 (2H, m), 4.21 (2H, d, J  
25 = 6.0 Hz), 4.98 (4H, s), 6.33 (2H, d, J = 1.8 Hz), 6.50 (1H, bt), 7.1-7.5  
(16H, m), 7.58 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.67 (1H, dd, J = 4.4, 1.2 Hz)

元素分析値: C<sub>42</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> · 0.3H<sub>2</sub>Oとして

計算値 (%): C 74.93, H 6.23, N 6.24

実測値 (%) : C 74.80, H 6.25, N 6.28。

参考例 150

(R) -N-(3, 5-ジメトキシベンジル) -7, 8-ジヒドロ-7-(4-  
5 -ヒドロキシ-3-メチルブチル)-8-オキソ-5-フェニル-6-ピリド[3,  
4-b] ピリジンカルボキサミド

(工程 1)

参考例 9 の工程 2 で得られた化合物と 3, 5-ジメトキシベンジルアミンを用  
い、参考例 2 の工程 4 と同様にして反応し、処理したところ、N-(3, 5-ジ  
10 -メトキシベンジル) -8-オキソ-5-フェニル-8H-ピラノ [3, 4-b]  
ピリジン-6-カルボキサミドが無色結晶として得られた。

融点 : 126 - 127 °C (酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 3.78 (6H, s), 4.40 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.41 (3H,  
m), 7.20-7.35 (3H, m), 7.45-7.65 (5H, m), 8.95 (1H, dd, J = 4.0, 1.4 Hz)

15 元素分析値 : C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>として

計算値 (%) : C 69.22, H 4.84, N 6.73

実測値 (%) : C 69.27, H 4.72, N 6.83。

(工程 2)

工程 1 で得た化合物と (R) -4-アミノ-2-メチル-1-ブタノールの T  
20 HP エーテルを用いて参考例 19 と同様にして反応し、処理したところ標題化  
合物が無色結晶として得られた。

融点 : 150 - 151 °C (酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 0.83 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.5-1.9 (3H, m), 3.09  
(1H, m), 3.2-3.6 (2H, m), 3.6-3.9 (2H, m), 3.76 (6H, s), 4.20 (2H, d, J =  
25 5.8 Hz), 6.27 (2H, d, J = 2.2 Hz), 6.35 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.2-7.7 (8H,  
m), 8.61 (1H, dd, J = 4.4, 1.4 Hz)

元素分析値 : C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>として

計算値 (%) : C 69.44, H 6.23, N 8.38

実測値 (%) : C 69.11, H 6.04, N 8.51。

参考例 151

(R) -N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -5- (4-クロロフェニル) -7, 8-ジヒドロ-7- (4-ヒドロキシ-3-メチルブチル) -8-オキソ-6-ピリド [3, 4-b] ピリジンカルボキサミド

(工程 1)

参考例 2 の工程 1 の 3- (4-メチルベンゾイル) -2-ピリジンカルボン酸のかわりに 3- (4-クロロベンゾイル) -2-ピリジンカルボン酸を用いて、参考例 2 の工程 1 及び 2 と同様に反応し、処理したところ 5- (4-クロロフェニル) -8-オキソ-8H-ピラノ [3, 4-b] ピリジン-6-カルボン酸が無色結晶として得られた。

NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$ ) ppm : 7.24 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.47 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.63 (1H, dd,  $J = 8.0, 4.4$  Hz), 8.96 (1H, d,  $J = 4.4$  Hz)。

(工程 2)

工程 1 で得られた化合物と 3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジルアミンを用い、参考例 2 の工程 4 と同様にして反応し、処理したところ、N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] -5- (4-クロロフェニル) -8-オキソ-8H-ピラノ [3, 4-b] ピリジン-6-カルボキサミドが無色結晶として得られた。

融点 : 217 - 219 °C (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm : 4.63 (2H, d,  $J = 6.2$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.51 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.53 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz), 7.65 (1H, dd,  $J = 8.4, 4.4$  Hz), 7.6-7.8 (1H, m), 7.73 (2H, s), 7.80 (1H, s), 8.98 (1H, dd,  $J = 4.4, 1.6$  Hz)。

(工程 3)

工程 2 で得た化合物と (R) -4-アミノ-2-メチル-1-ブタノールの TH

Pエーテルを用いて参考例19と同様にして反応し、処理したところ標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：259-261℃（酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶）

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 0.78 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.4-1.8 (3H, m), 3.02  
5 (1H, m), 3.2-3.7 (4H, m), 4.48 (2H, m), 7.1-7.4 (5H, m), 7.46 (1H, d, J =  
8.0 Hz), 7.72 (2H, s), 7.85 (1H, s), 8.60 (2H, m)。

#### 参考例152

(R)-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-(3,  
10 4-ジクロロフェニル)-7,8-ジヒドロ-7-(4-ヒドロキシ-3-メチ  
ルブチル)-8-オキソ-6-ピリド[3,4-b]ピリジンカルボキサミド  
(工程1)

参考例2の工程1の3-(4-メチルベンゾイル)-2-ピリジンカルボン酸  
のかわりに3-(3,4-ジクロロベンゾイル)-2-ピリジンカルボン酸を用  
15 いて、参考例2の工程1及び2と同様に反応し、処理したところ5-(3,4-  
ジクロロフェニル)-8-オキソ-8H-ピラノ[3,4-b]ピリジン-6-  
カルボン酸が無色結晶として得られた。

NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm : 7.34 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.50 (1H, dd,  
J = 8.4, 1.4 Hz), 7.66 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.72-7.85 (2H, m), 8.96 (1H, dd,  
20 J = 4.4, 1.4 Hz)。

#### (工程2)

工程1で得られた化合物と3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルアミ  
ンを用い、参考例2の工程4と同様にして反応し、処理したところ、N-[3,  
5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-(3,4-ジクロロフェニル)  
25 -8-オキソ-8H-ピラノ[3,4-b]ピリジン-6-カルボキサミドが無  
色結晶として得られた。

融点：220-221℃（酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶）

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 4.64 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.4,

1.8 Hz), 7.39 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.5-7.8 (4H, m), 7.75 (2H, s), 7.81 (1H, s), 8.99 (1H, dd, J = 4.4, 1.4 Hz)。

(工程3)

5 工程2で得た化合物と(R)-4-アミノ-2-メチル-1-ブタノールのTHPエーテルを用いて参考例19と同様にして反応し、処理したところ標題化合物が得られた。本化合物は精製することなく実施例7の反応に使用した。

参考例153

10 (R)-5-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(3,5-ジメトキシベンジル)-7,8-ジヒドロ-7-(4-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-8-オキソ-6-ピリド[3,4-b]ピリジンカルボキサミド

(工程1)

15 参考例152の工程1で得られた化合物と3,5-ジメトキシベンジルアミンを用い、参考例2の工程4と同様にして反応し、処理したところ、5-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(3,5-ジメトキシベンジル)-8-オキソ-8H-ピラノ[3,4-b]ピリジン-6-カルボキサミドが無色結晶として得られた。

融点: 220-221°C (酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶)

20 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 3.78 (6H, s), 4.41 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.38-6.48 (3H, m), 7.15 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.34-7.82 (5H, m), 8.96 (1H, dd, J = 4.2, 1.6 Hz)

元素分析値: C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>として

計算値(%): C 59.40, H 3.74, N 5.77

実測値(%): C 59.13, H 3.81, N 5.77。

25 (工程2)

工程1で得た化合物と(R)-4-アミノ-2-メチル-1-ブタノールのTHPエーテルを用いて参考例19と同様にして反応し、処理したところ標題化合物が得られた。本化合物は精製することなく実施例8の反応に使用した。

## 参考例 154

(R)-N-(3,5-ジメチルベンジル)-7,8-ジヒドロ-7-(4-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-

5 6-ピリド[3,4-b]ピリジンカルボキサミド

## (工程 1)

参考例 2 の工程 2 で得られた化合物と 3,5-ジメチルベンジルアミンを用い、参考例 2 の工程 4 と同様にして反応し、処理したところ、N-(3,5-ジメチルベンジル)-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-8H-ピラノ[3,4-b]ピリジン-6-カルボキサミドが無色結晶として得られた。

10

融点：201-202℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 2.30 (6H, s), 2.45 (3H, s), 4.39 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.88 (2H, s), 6.93 (1H, s), 7.17 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.19 (1H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.57 (2H, m), 8.93 (1H, dd, J = 4.0, 2.2 Hz)

15

元素分析値：C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として

計算値 (%) : C 75.36, H 5.57, N 7.03

実測値 (%) : C 74.93, H 5.58, N 7.00。

## (工程 2)

工程 1 で得た化合物と (R)-4-アミノ-2-メチル-1-ブタノールの THP エーテルを用いて参考例 19 と同様にして反応し、処理したところ標題化合物が無色結晶として得られた。

20

融点：193-194℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 0.86 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.5-2.0 (3H, m), 2.25 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.14 (1H, m), 3.2-3.4 (2H, m), 3.89 (2H, m), 4.20 (2H, d, J = 5.4 Hz), 6.61 (2H, s), 6.87 (1H, s), 7.1-7.4 (6H, m), 7.58 (1H, dd, J = 8.4, 1.4 Hz), 8.62 (1H, dd, J = 4.4, 1.4 Hz)

25

元素分析値：C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 0.3H<sub>2</sub>Oとして

計算値 (%) : C 73.69, H 6.93, N 8.59

実測値 (%) : C 73.85, H 6.95, N 8.52。

参考例 155

(R) - N - (3, 5-ジクロロベンジル) - 7, 8-ジヒドロ-7-(4-  
5 ヒドロキシ-3-メチルブチル) - 5-(4-メチルフェニル) - 8-オキソ-  
6-ピリド [3, 4-b] ピリジンカルボキサミド

(工程 1)

参考例 2 の工程 2 で得られた化合物と 3, 5-ジクロロベンジルアミンを用い、  
参考例 2 の工程 4 と同様にして反応し、処理したところ、N-(3, 5-ジクロ  
10 ロベンジル) - 5-(4-メチルフェニル) - 8-オキソ-8H-ピラノ [3,  
4-b] ピリジン-6-カルボキサミドが無色結晶として得られた。

融点 : 232-233°C (THF-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 2.45 (3H, s), 4.44 (2H, d, J = 6.4 Hz), 7.1-  
7.3 (5H, m), 7.34 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.43 (1H, bt), 7.59 (2H, m), 8.95 (1H,  
15 dd, J = 4.0, 2.2 Hz)

元素分析値 : C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>として

計算値 (%) : C 62.89, H 3.67, N 6.38

実測値 (%) : C 62.62, H 3.70, N 6.36。

(工程 2)

工程 1 で得た化合物と (R) - 4-アミノ-2-メチル-1-ブタノールの TH  
20 Pエーテルを用いて参考例 19 と同様にして反応し、処理したところ標題化合物  
が無色結晶として得られた。

融点 : 123-125°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 0.81 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.5-2.0 (3H, m), 2.39  
25 (3H, s), 3.17 (1H, m), 3.2-3.8 (4H, m), 4.34 (2H, d, J = 6.2 Hz), 6.95 (2H,  
d, J = 2.0 Hz), 7.1-7.4 (5H, m), 7.31 (1H, dd, J = 8.2, 4.4 Hz), 7.56 (1H,  
dd, J = 8.2, 1.6 Hz), 8.31 (1H, bt), 8.62 (1H, dd, J = 4.4, 1.6 Hz)

元素分析値 : C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>として



計算値 (%) : C 64.13, H 5.19, N 8.01

実測値 (%) : C 63.82, H 5.01, N 7.96。

参考例 156

5 (R) - 5 - (3, 4-ジクロロフェニル) - N - (3, 5-ジメチルベンジル) - 7, 8-ジヒドロ-7-(4-ヒドロキシ-3-メチルブチル) - 8-オキソ-6-ピリド [3, 4-b] ピリジンカルボキサミド

(工程 1)

10 参考例 152 の工程 1 で得られた化合物と 3, 5-ジメチルベンジルアミンを用い、参考例 2 の工程 4 と同様にして反応し、処理したところ、5-(3, 4-ジクロロフェニル) - N - (3, 5-ジメチルベンジル) - 8-オキソ-8H-ピラノ [3, 4-b] ピリジン-6-カルボキサミドが無色結晶として得られた。

融点 : 210 - 211 °C (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

15 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 2.30 (6H, s), 4.40 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.89 (2H, s), 6.94 (1H, s), 7.16 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 7.30 (1H, bt), 7.39 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.4, 4.4 Hz), 8.97 (1H, dd, J = 4.4, 1.6 Hz)

元素分析値 : C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> · 0.2H<sub>2</sub>O として

計算値 (%) : C 63.09, H 4.06, N 6.13

20 実測値 (%) : C 63.13, H 3.94, N 6.14。

(工程 2)

工程 1 で得た化合物と (R) - 4-アミノ-2-メチル-1-ブタノールの THP エーテルを用いて参考例 19 と同様にして反応し、処理したところ標題化合物が無色泡状物として得られた。

25 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 0.86 (3H, d, J = 5.8 Hz), 1.4-1.9 (3H, m), 2.29 (6H, s), 2.90 (1H, m), 3.25-3.85 (4H, m), 4.29 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.72 (2H, s), 6.93 (1H, s), 7.25-7.55 (5H, m), 7.75 (1H, m), 8.60 (1H, m)。

## 参考例 157

(R) -N-(3, 5-ジメトキシベンジル) -5-(4-フルオロフェニル) -7, 8-ジヒドロ-7-(4-ヒドロキシ-3-メチルブチル) -8-オキソ-6-ピリド [3, 4-b] ピリジンカルボキサミド

## 5 (工程 1)

参考例 2 の工程 1 の 3-(4-メチルベンゾイル) -2-ピリジンカルボン酸のかわりに 3-(4-フルオロベンゾイル) -2-ピリジンカルボン酸を用いて、参考例 2 の工程 1 及び 2 と同様に反応し、処理したところ 5-(4-フルオロフェニル) -8-オキソ-8H-ピラノ [3, 4-b] ピリジン-6-カルボン酸

10

が無色結晶として得られた。  
NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm : 7.25-7.50 (5H, m), 7.81 (1H, dd, J = 8.4, 4.4 Hz), 8.95 (1H, dd, J = 4.4, 1.4 Hz)。

## (工程 2)

工程 1 で得られた化合物と 3, 5-ジメトキシベンジルアミンを用い、参考例 2 の工程 4 と同様にして反応し、処理したところ、N-(3, 5-ジメトキシベンジル) -5-(4-フルオロフェニル) -8-オキソ-8H-ピラノ [3, 4-b] ピリジン-6-カルボキサミドが無色結晶として得られた。

15

融点 : 193 - 194 °C (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 3.78 (6H, s), 4.41 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.42 (3H, m), 7.2-7.4 (5H, m), 7.52 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.4, 4.4 Hz), 8.97 (1H, dd, J = 4.4, 1.6 Hz)

20

元素分析値 : C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>F として

計算値 (%) : C 66.36, H 4.41, N 6.45

実測値 (%) : C 66.07, H 4.55, N 6.27。

## 25 (工程 3)

工程 2 で得た化合物と (R) -4-アミノ-2-メチル-1-ブタノールの FHP エーテルを用いて参考例 19 と同様にして反応し、処理したところ標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：170-171℃（酢酸エチル-エチルエーテル-イソプロピルエーテルから再結晶）

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 0.82 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.5-1.9 (3H, m), 3.06 (1H, m), 3.2-3.6 (2H, m), 3.65-3.85 (2H, m), 3.78 (6H, s), 4.27 (2H, d, J = 6.2 Hz), 6.26 (2H, d, J = 2.2 Hz), 6.36 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.07 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.4, 4.0 Hz), 7.35-7.50 (2H, m), 7.46 (1H, dd, J = 8.4, 1.4 Hz), 7.91 (1H, bt), 8.59 (1H, dd, J = 4.0, 1.4 Hz)

元素分析値：C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Fとして

計算値 (%) : C 67.04, H 5.82, N 8.09

10 実測値 (%) : C 66.87, H 5.73, N 8.04。

#### 参考例 158

(R)-5-(4-クロロフェニル)-N-(3,5-ジメトキシベンジル)-7,8-ジヒドロ-7-(4-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-8-オキソ-6-ピリド[3,4-b]ピリジンカルボキサミド  
15 (工程1)

参考例151の工程1で得られた化合物と3,5-ジメトキシベンジルアミンを用い、参考例2の工程4と同様にして反応し、処理したところ、5-(4-クロロフェニル)-N-(3,5-ジメトキシベンジル)-8-オキソ-8H-ピラノ[3,4-b]ピリジン-6-カルボキサミドが無色結晶として得られた。  
20

融点：179-180℃（酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶）

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 3.78 (6H, s), 4.41 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.42 (3H, m), 7.23 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.34 (1H, bt), 7.51 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.2, 1.6 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.2, 4.4 Hz), 8.97 (1H, dd, J = 4.4, 1.6 Hz)  
25

元素分析値：C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Clとして

計算値 (%) : C 63.93, H 4.25, N 6.21

実測値 (%) : C 63.70, H 4.37, N 6.11。

## (工程2)

工程1で得た化合物と(R)-4-アミノ-2-メチル-1-ブタノールのTHPエーテルを用いて参考例19と同様にして反応し、処理したところ標題化合物が無色結晶として得られた。

- 5 融点：181-182℃(酢酸エチル-エチルエーテル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 0.83 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.4-1.8 (3H, m), 2.98 (1H, m), 3.2-3.4 (2H, m), 3.60-3.85 (2H, m), 3.78 (6H, s), 4.27 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.29 (2H, d, J = 2.2 Hz), 6.38 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.22-7.45 (5H, m), 7.45 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.82 (1H, bt), 8.60 (1H, dd, J = 4.0, 1.8 Hz)

元素分析値：C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Clとして

計算値(%) : C 64.98, H 5.64, N 7.84

実測値(%) : C 64.79, H 5.58, N 7.73。

15

## 参考例159

(R)-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-7,8-ジヒドロ-7-(4-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-8-オキソ-6-ピリド[3,4-b]ピリジンカルボキサミド

20 (工程1)

参考例157の工程1で得られた化合物と3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルアミンを用い、参考例2の工程4と同様にして反応し、処理したところ、N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-8-オキソ-8H-ピラノ[3,4-b]ピリジン-6-カルボキサミドが無色結晶として得られた。

25

融点：166-167℃(酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 4.63 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.1-7.3 (4H, m), 7.54 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.6-7.8 (1H, m), 7.65 (1H, dd, J = 8.4, 4.4 Hz),

7.73 (2H, s), 7.80 (1H, s), 8.98 (1H, dd, J = 4.4, 1.6 Hz)

元素分析値：C<sub>24</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>F<sub>7</sub>として

計算値 (%) : C 56.48, H 2.57, N 5.49

実測値 (%) : C 56.52, H 2.68, N 5.47。

5 (工程2)

工程1で得た化合物と(R)-4-アミノ-2-メチル-1-ブタノールのTHPエーテルを用いて参考例19と同様にして反応し、処理したところ標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：212-213℃(酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

10 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 0.77 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.4-1.8 (3H, m), 3.1-3.7 (5H, m), 4.51 (2H, m), 6.84-7.00 (2H, m), 7.25-7.48 (3H, m), 7.48 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.69 (2H, s), 7.82 (1H, s), 8.60 (1H, dd, J = 4.2, 1.8 Hz), 8.76 (1H, bt)

元素分析値：C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>F<sub>7</sub>として

15 計算値 (%) : C 58.49, H 4.06, N 7.06

実測値 (%) : C 58.28, H 4.06, N 7.02。

参考例160

20 (±)-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-7,8-ジヒドロ-7-(4-ヒドロキシ-3-エチルブチル)-5-(4-メチルフェニル)-8-オキソ-6-ピリド[3,4-b]ピリジンカルボキサミド

参考例3で得た化合物と(±)-4-アミノ-2-エチル-1-ブタノールを用いて、参考例5と同様にして反応し、処理すると標題化合物が無色油状物として得られた。

25 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 0.86 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.0-1.4 (3H, m), 1.5-1.9 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.0-3.6 (5H, m), 4.50 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.1-7.3 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J = 8.0, 4.2 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.0, 1.4 Hz), 7.68 (2H, s), 7.78 (1H, s), 8.43 (1H, bt), 8.65 (1H,

m)。

#### 参考例 1 6 1

(±) -N- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] -7, 8-ジ  
5 ヒドロ-7-[4-ヒドロキシ-3-(1-メチルエチル)ブチル] -5-(4-  
メチルフェニル) -8-オキソ-6-ピリド [3, 4-b] ピリジンカルボキサミド

参考例 3 で得た化合物と (±) -4-アミノ-2-(1-メチルエチル) -1-  
10 -ブタノールを用いて、参考例 5 と同様にして反応し、処理すると標題化合物が  
無色油状物として得られた。

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 0.82 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.3-2.0 (4H, m), 2.27  
(3H, s), 3.30 (1H, m), 3.52 (4H, m), 4.50 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.07 (2H, d,  
J = 8.6 Hz), 7.20-7.35 (3H, m), 7.54 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.67 (2H,  
s), 7.78 (1H, s), 8.51 (1H, bt), 8.63 (1H, dd, J = 4.4, 1.6 Hz)。

15

#### 参考例 1 6 2

(±) -5-(3, 4-ジクロロフェニル) -N-(3, 5-ジメトキシベン  
ジル) -7, 8-ジヒドロ-7-(4-ヒドロキシ-3-エチルブチル) -8-  
オキソ-6-ピリド [3, 4-b] ピリジンカルボキサミド

20 参考例 1 5 3 の工程 1 で得た化合物と (±) -4-アミノ-2-エチル-1-  
ブタノールを用いて、参考例 5 と同様にして反応し、処理すると標題化合物が得  
られた。本化合物は精製することなく実施例 1 7 の反応に使用した。

#### 参考例 1 6 3

25 (±) -5-(3, 4-ジクロロフェニル) -N-(3, 5-ジメトキシベン  
ジル) -7, 8-ジヒドロ-7-[4-ヒドロキシ-3-(1-メチルエチル)  
ブチル] -8-オキソ-6-ピリド [3, 4-b] ピリジンカルボキサミド

参考例 1 5 3 の工程 1 で得た化合物と (±) -4-アミノ-2-(1-メチル

エチル) - 1 - ブタノールを用いて、参考例 5 と同様にして反応し、処理すると標題化合物が無色油状物として得られた。本化合物は精製することなく実施例 18 の反応に使用した。

5 参考例 164

(±) - 7 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 6, 7, 8, 9, 10, 11 - ヘキサヒドロ - 10 - メチル - 5 - (4 - メチルフェニル) - 6, 13 - ジオキソ - 13H - [1, 4] ジアゾシノ [2, 1 - g] [1, 7] ナフチリジン

10 (工程 1)

参考例 3 で得た化合物と (±) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 1 - ブタノールを用いて、参考例 5 と同様にして反応し、処理すると (±) - N - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 7, 8 - ジヒドロ - 7 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチルブチル) - 5 - (4 - メチルフェニル) - 8 - オキソ - 6 - ピリド [3, 4 - b] ピリジンカルボキサミドが無色泡状物として得られた。

15

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 0.81 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.3-2.4 (3H, m), 2.30 (3H, s), 2.95 (1H, m), 3.4-3.9 (4H, m), 4.46 (2H, m), 7.0-7.4 (5H, m), 7.52 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.71 (2H, s), 7.78 (1H, s), 8.56 (1H, bt), 8.64 (1H, d, J = 3.0 Hz)。

20 (工程 2)

工程 1 で得た化合物を用いて、参考例 69 と同様にして反応し、処理したところ標題化合物が無色粉末として得られた。

25

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 1.18 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.4-2.5 (3H, m), 2.37 (3H, s), 3.1-3.8 (3H, m), 4.02 (1H, d, J = 15 Hz), 4.81 (1H, d, J = 14 Hz), 5.46 (1H, d, J = 15 Hz), 6.84 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.06 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.2-7.6 (4H, m), 7.48 (2H, s), 7.81 (1H, s), 8.90 (1H, m)。

参考例 165

(9R) - 7 - [3, 5 - ジ (ベンジルオキシ) ベンジル] - 6, 7, 8, 9, 10, 11 - ヘキサヒドロ - 9 - メチル - 5 - (4 - メチルフェニル) - 6, 13 - ジオキソ - 13H - [1, 4] ジアゾシノ [2, 1 - g] [1, 7] ナフチリジン

- 5 参考例 149 で得た化合物を用いて、参考例 69 と同様にして反応し、処理したところ標題化合物が無色粉末として得られた。

NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm : 0.82 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.65 (1H, m), 1.8-2.4 (2H, m), 2.15 (3H, s), 3.02 (1H, d,  $J = 15$  Hz), 3.32 (1H, dd,  $J = 15, 10$  Hz), 3.52 (1H, dd,  $J = 14, 10$  Hz), 3.81 (1H, d,  $J = 14$  Hz), 4.97 (4H, s),  
 10 5.04 (1H, dd,  $J = 14, 5.6$  Hz), 5.24 (1H, d,  $J = 14$  Hz), 6.28 (2H, d,  $J = 2.2$  Hz), 6.55 (1H, bt), 6.86 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.03 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.2-7.5 (13H, m), 7.60 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.2$  Hz), 8.88 (1H, dd,  $J = 4.4, 1.2$  Hz)

元素分析値 :  $\text{C}_{42}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値 (%) : C 76.57, H 6.12, N 6.38

- 15 実測値 (%) : C 76.19, H 6.33, N 6.25。

#### 参考例 166

(9R) - 7 - (3, 5 - ジヒドロキシベンジル) - 6, 7, 8, 9, 10, 11 - ヘキサヒドロ - 9 - メチル - 5 - (4 - メチルフェニル) - 6, 13 - ジオキソ - 13H - [1, 4] ジアゾシノ [2, 1 - g] [1, 7] ナフチリジン  
 20

参考例 165 で得た化合物 (2.3 g)、10%パラジウム - 炭素 (50%含水) (3.0 g) およびメタノール (70 ml) の混合物を水素雰囲気下、15 時間加熱還流した。触媒をセライトを用いて濾去した後、濾液を濃縮すると標題化合物が無色粉末 (1.08 g) として得られた。

- 25 NMR (200MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm : 0.78 (3H, d,  $J = 6.2$  Hz), 1.1-1.6 (1H, m), 1.9-2.5 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.90 (1H, d,  $J = 15$  Hz), 3.0-3.6 (2H, m), 3.87 (1H, d,  $J = 14$  Hz), 4.7-4.9 (1H, m), 4.84 (1H, d,  $J = 14$  Hz), 5.88 (2H, d,  $J = 1.8$  Hz), 6.17 (1H, bt), 6.9-7.3 (4H, m), 7.5-7.7 (2H, m), 8.84 (1H, m),



9.21 (2H, s)。

#### 参考例 167

(9R) - 7 - (3, 5-ジエトキシベンジル) - 6, 7, 8, 9, 10, 1  
5 1-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオ  
キソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

参考例 166 で得た化合物 (200 mg)、水素化ナトリウム (60% 油状)  
(70 mg) および DMF (7 ml) の混合物を室温で 30 分間攪拌した後、氷  
10 冷下ヨウ化エチルを加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し  
た後、水、希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水および飽和食塩水で順次洗浄した。  
有機層を乾燥した後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ  
ィー (酢酸エチル:メタノール=9:1) に付して精製すると標題化合物が無色  
粉末 (66.5 mg) として得られた。

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 0.86 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.43 (6H, t, J = 6.9  
15 Hz), 1.66 (1H, m), 1.9-2.4 (2H, m), 2.42 (3H, s), 3.06 (1H, d, J = 15 Hz),  
3.33 (1H, dd, J = 15, 11 Hz), 3.56 (1H, dd, J = 14, 11 Hz), 3.81 (1H, d, J  
= 14 Hz), 3.95 (4H, q, J = 6.9 Hz), 5.06 (1H, dd, J = 14, 5.6 Hz), 5.23 (1H,  
d, J = 14 Hz), 6.17 (2H, d, J = 2.2 Hz), 6.38 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.88 (1H,  
dd, J = 7.8, 1.6 Hz), 7.15 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 7.8 Hz),  
20 7.36 (1H, dd, J = 7.8, 1.6 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.4, 4.4 Hz), 7.63 (1H,  
dd, J = 8.4, 1.4 Hz), 8.90 (1H, dd, J = 4.4, 1.4 Hz)。

#### 参考例 168

(9R) - 7 - [3, 5-ジ(1-メチルエチルオキシ)ベンジル] - 6, 7,  
25 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)  
-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7]  
ナフチリジン

参考例 166 で得た化合物および 2-ヨードプロパンを用いて参考例 167 と

同様に反応し、処理すると標題化合物が無色粉末として得られた。

NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm : 0.84 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.34 (12H, d,  $J = 6.0$  Hz), 1.65 (1H, m), 1.9-2.4 (2H, m), 2.44 (3H, s), 3.06 (1H, d,  $J = 15$  Hz), 3.35 (1H, dd,  $J = 15, 10$  Hz), 3.55 (1H, dd,  $J = 14, 11$  Hz), 3.88 (1H, d,  $J = 14$  Hz), 4.48 (2H, m), 5.05 (1H, dd,  $J = 14, 5.7$  Hz), 5.19 (1H, d,  $J = 14$  Hz), 6.18 (2H, d,  $J = 2.2$  Hz), 6.37 (1H, t,  $J = 2.2$  Hz), 6.95 (1H, d,  $J = 7.4$  Hz), 7.23 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.29 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.36 (1H, d,  $J = 7.4$  Hz), 7.47 (1H, dd,  $J = 8.4, 4.2$  Hz), 7.65 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz), 8.90 (1H, dd,  $J = 4.2, 1.6$  Hz)。

10

## 参考例 169

(9R) - 7 - (3, 5-ジメトキシベンジル) - 6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-5-フェニル-13H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

15

参考例 150 で得た化合物を用いて、参考例 69 と同様にして反応し、処理したところ標題化合物が無色結晶として得られた。

融点 : 199 - 201 °C (酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm : 0.87 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.70 (1H, m), 1.90-2.29 (2H, m), 3.05 (1H, d,  $J = 15$  Hz), 3.33 (1H, dd,  $J = 15, 10$  Hz), 3.56 (1H, dd,  $J = 14, 11$  Hz), 3.73 (6H, s), 3.80 (1H, d,  $J = 14$  Hz), 5.08 (1H, dd,  $J = 14, 5.7$  Hz), 5.23 (1H, d,  $J = 14$  Hz), 6.12 (2H, d,  $J = 2.2$  Hz), 6.37 (1H, t,  $J = 2.2$  Hz), 6.97 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 7.23-7.55 (5H, m), 7.59 (1H, dd,  $J = 8.2, 1.4$  Hz), 8.90 (1H, dd,  $J = 4.2, 1.4$  Hz)

20

元素分析値 :  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$  として

25

計算値 (%) : C 72.03, H 6.04, N 8.69

実測値 (%) : C 71.94, H 6.09, N 8.93。

## 参考例 170

(9R) - 7 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] - 5 - (4-クロロフェニル) - 6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

- 5 参考例 151 で得た化合物を用いて、参考例 69 と同様にして反応し、処理したところ標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：226 - 227 °C (酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶)

- 10 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 0.92 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.73 (1H, m), 1.9-2.4 (2H, m), 3.02 (1H, d, J = 16 Hz), 3.35-3.65 (2H, m), 4.01 (1H, d, J = 15 Hz), 5.10 (1H, dd, J = 14, 5.2 Hz), 5.39 (1H, d, J = 15 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.4-7.6 (6H, m), 7.85 (1H, s), 8.93 (1H, t, J = 3.0 Hz)。

参考例 171

- 15 (9R) - 7 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] - 5 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

- 20 参考例 152 で得た化合物を用いて、参考例 69 と同様にして反応し、処理したところ標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：280 - 282 °C (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

- 25 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 0.93 (3H×5/9, d, J = 6.6 Hz), 0.96 (3H×4/9, d, J = 6.2 Hz), 1.67 (1H, m), 1.9-2.4 (2H, m), 3.02 (1H×5/9, d, J = 15 Hz), 3.13 (1H×4/9, d, J = 15 Hz), 3.35-3.65 (2H, m), 4.04 (1H×5/9, d, J = 15 Hz), 4.05 (1H×4/9, d, J = 15 Hz), 5.00-5.18 (1H, m), 5.26 (1H×4/9, d, J = 15 Hz), 5.41 (1H×5/9, d, J = 15 Hz), 6.79 (1H×5/9, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 6.98 (1H×4/9, d, J = 2.0 Hz), 7.25-7.65 (6H, m), 7.85 (1H, s), 8.94 (1H, m)。

## 参考例 172

(9R) - 7 - (3, 5-ジメトキシベンジル) - 5 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7]ナフチリジン

参考例 153 で得た化合物を用いて、参考例 69 と同様にして反応し、処理したところ標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：207-208℃ (酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶)

10 NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm : 0.88 (3H×1/2, d, J = 6.8 Hz), 0.89 (3H×1/2, d, J = 6.8 Hz), 1.65 (1H, m), 1.9-2.4 (2H, m), 3.00-3.38 (2H, m), 3.44-3.90 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.77 (3H, s), 5.07 (1H, dd, J = 14, 6.2 Hz), 5.25 (1H, dd, J = 15, 7.4 Hz), 5.99 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.12 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.36 (1H×1/2, t, J = 2.2 Hz), 6.40 (1H×1/2, t, J = 2.2 Hz), 6.79 (1H×1/2, dd, J = 8.0, 2.2 Hz), 7.11 (1H×1/2, d, J = 1.8 Hz), 7.25-7.65 (4H, m), 8.91 (1H, m)

元素分析値： $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{Cl}_2$ として

計算値 (%) : C 63.05, H 4.93, N 7.61

実測値 (%) : C 62.73, H 5.07, N 7.64。

20

## 参考例 173

(9R) - 7 - (3, 5-ジメチルベンジル) - 6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7]ナフチリジン

25 参考例 154 で得た化合物を用いて、参考例 69 と同様にして反応し、処理したところ標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：200-202℃ (THF-イソプロピルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm : 0.85 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.67 (1H, m), 1.9-

2.4 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.44 (3H, s), 2.97 (1H, d, J = 15 Hz), 3.27 (1H, dd, J = 15, 10 Hz), 3.58 (1H, dd, J = 14, 11 Hz), 3.73 (1H, d, J = 15 Hz), 5.08 (1H, dd, J = 14, 5.7 Hz), 5.38 (1H, d, J = 15 Hz), 6.50 (2H, s), 6.92 (2H, m), 7.15 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.45 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.2, 4.2 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 8.2, 1.6 Hz), 8.90 (1H, dd, J = 4.2, 1.6 Hz)

元素分析値：C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>として

計算値 (%) : C 77.39, H 6.71, N 9.03

実測値 (%) : C 77.01, H 6.75, N 8.95。

10

参考例 174

(9R) - 7 - (3, 5 - ジクロロベンジル) - 6, 7, 8, 9, 10, 11 - ヘキサヒドロ - 9 - メチル - 5 - (4 - メチルフェニル) - 6, 13 - ジオキソ - 13H - [1, 4] ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

15

参考例 155 で得た化合物を用いて、参考例 69 と同様にして反応し、処理したところ標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：139 - 141 °C (酢酸エチル - エチルエーテルから再結晶)

20

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 0.90 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.70 (1H, m), 1.9 - 2.4 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.95 (1H, d, J = 15 Hz), 3.38 (1H, dd, J = 15, 11 Hz), 3.52 (1H, dd, J = 15, 11 Hz), 3.74 (1H, d, J = 15 Hz), 5.08 (1H, dd, J = 15, 5.6 Hz), 5.39 (1H, d, J = 15 Hz), 6.79 (2H, d, J = 1.8 Hz), 6.88 (1H, dd, J = 7.6, 1.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.29 (1H, s), 7.31 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 7.6, 1.8 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.4, 4.4 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 8.90 (1H, dd, J = 4.4, 1.8 Hz)

25

元素分析値：C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> · 0.3H<sub>2</sub>Oとして

計算値 (%) : C 65.71, H 5.04, N 8.21

実測値 (%) : C 65.40, H 4.90, N 8.17。

## 参考例 175

(9R) - 5 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 7 - (3, 5-ジメチルベン  
 ジル) - 6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-  
 ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジ  
 ン

5

参考例 156 で得た化合物を用いて、参考例 69 と同様にして反応し、処理し  
 たところ標題化合物が無色粉末として得られた。

融点：137 - 139℃

NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm : 0.86 (3H×1/2, d, J = 6.2 Hz), 0.89 (3H×1/2,  
 10 d, J = 6.0 Hz), 1.5-2.3 (3H, m), 2.25 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.90-3.84 (4H,  
 m), 5.07 (1H, dd, J = 14, 5.8 Hz), 5.31 (1H, dd, J = 14, 9.2 Hz), 6.50 (1H,  
 s), 6.57 (1H, s), 6.78 (1H×1/2, dd, J = 8.0, 1.8 Hz), 6.93 (1H, d, J = 6.0  
 Hz), 7.12 (1H×1/2, d, J = 1.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.4-7.7 (3H,  
 m), 8.92 (1H, m)

15 元素分析値： $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_2 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C 66.24, H 5.29, N 7.99

実測値 (%) : C 66.21, H 5.49, N 7.70。

## 参考例 176

(9R) - 7 - (3, 5-ジメトキシベンジル) - 5 - (4-フルオロフェニ  
 ル) - 6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジ  
 オキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジ  
 ン

20

参考例 157 で得た化合物を用いて、参考例 69 と同様にして反応し、処理し  
 たところ標題化合物が無色結晶として得られた。

25 融点：192 - 193℃ (酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm : 0.88 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.5-1.8 (1H, m), 1.9-2.4  
 (2H, m), 3.03 (1H, d, J = 15 Hz), 3.36 (1H, dd, J = 15, 10 Hz), 3.56 (1H,  
 dd, J = 14, 11 Hz), 3.75 (1H, d, J = 15 Hz), 3.76 (6H, s), 5.08 (1H, dd, J

= 14, 5.6 Hz), 5.27 (1H, d, J = 15 Hz), 6.03 (2H, d, J = 2.2 Hz), 6.37 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.9-7.1 (2H, m), 7.19 (1H, m), 7.45-7.60 (3H, m), 8.91 (1H, dd, J = 4.2, 2.0 Hz)

$[\alpha]_D = +109.4^\circ$  (c = 0.497%, メタノール)

5 元素分析値:  $C_{29}H_{28}N_3O_4F$ として

計算値(%) : C 69.45, H 5.63, N 8.38

実測値(%) : C 69.32, H 5.57, N 8.31。

参考例 177

10 (9R) - 5 - (4-クロロフェニル) - 7 - (3, 5-ジメトキシベンジル) - 6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジン

参考例 158 で得た化合物を用いて、参考例 69 と同様にして反応し、処理したところ標題化合物が無色結晶として得られた。

15 融点: 229 - 230 °C (酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶)

NMR (200MHz,  $CDCl_3$ ) ppm : 0.88 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.5-1.8 (1H, m), 1.9-2.4 (2H, m), 3.06 (1H, d, J = 15 Hz), 3.29 (1H, dd, J = 15, 9.8 Hz), 3.56 (1H, dd, J = 14, 11 Hz), 3.76 (1H, d, J = 15 Hz), 3.77 (6H, s), 5.07 (1H, dd, J = 14, 5.6 Hz), 5.27 (1H, d, J = 15 Hz), 6.08 (2H, d, J = 2.2 Hz), 6.39 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.46 (2H, m), 7.48 (1H, dd, J = 8.4, 4.0 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 8.91 (1H, dd, J = 4.0, 1.8 Hz)

元素分析値:  $C_{29}H_{28}N_3O_4Cl \cdot 0.2H_2O$ として

計算値(%) : C 66.78, H 5.49, N 7.99

25 実測値(%) : C 66.78, H 5.54, N 7.88。

参考例 178

(9R) - 7 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] - 5 - (4

−フルオロフェニル) − 6, 7, 8, 9, 10, 11−ヘキサヒドロ−9−メチル−6, 13−ジオキソ−13H− [1, 4] ジアゾシノ [2, 1−g] [1, 7] ナフチリジン

5 参考例 159 で得た化合物を用いて、参考例 69 と同様にして反応し、処理したところ標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：234−236℃ (酢酸エチル−エチルエーテルから再結晶)

10 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 0.93 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.73 (1H, m), 2.0−2.4 (2H, m), 3.00 (1H, d, J = 15 Hz), 3.34−3.62 (2H, m), 3.97 (1H, d, J = 15 Hz), 5.10 (1H, dd, J = 15, 5.2 Hz), 5.42 (1H, d, J = 15 Hz), 6.85−6.95 (2H, m), 7.13 (1H, dt, J<sub>d</sub> = 2.2, J<sub>t</sub> = 9.0 Hz), 7.40−7.52 (3H, m), 7.45 (2H, s), 7.83 (1H, s), 8.92 (1H, t, J = 2.9 Hz)

元素分析値：C<sub>29</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Fとして

計算値 (%) : C 60.31, H 3.84, N 7.28

実測値 (%) : C 60.43, H 3.98, N 7.13。

15

参考例 179

20 (±) − 7 − [3, 5−ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] − 9 − エチル − 6, 7, 8, 9, 10, 11−ヘキサヒドロ−5− (4−メチルフェニル) − 6, 13−ジオキソ−13H− [1, 4] ジアゾシノ [2, 1−g] [1, 7] ナフチリジン

参考例 160 で得た化合物を用いて、参考例 69 と同様にして反応し、処理したところ標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：258−260℃ (酢酸エチル−イソプロピルエーテルから再結晶)

25 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 0.90 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.0−1.4 (2H, m), 1.5−1.9 (2H, m), 2.28 (1H, m), 2.39 (3H, s), 3.04 (1H, d, J = 15 Hz), 3.39 (1H, dd, J = 15, 9.6 Hz), 3.52 (1H, dd, J = 15, 11 Hz), 3.97 (1H, d, J = 15 Hz), 5.11 (1H, dd, J = 15, 6.6 Hz), 5.48 (1H, d, J = 15 Hz), 6.82 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.06 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.2−7.6 (4H, m), 7.48 (2H, s), 7.82 (1H, s), 8.91



(1H, dd, J = 4.0, 1.8 Hz)

元素分析値：C<sub>31</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F<sub>6</sub>として

計算値 (%) : C 63.37, H 4.63, N 7.15

実測値 (%) : C 63.24, H 4.67, N 7.29。

5

参考例 180

(±) - 7 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] - 6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-(1-メチルエチル)-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g]  
10 [1, 7]ナフチリジン

参考例 161 で得た化合物を用いて、参考例 69 と同様にして反応し、処理したところ標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：228 - 229℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

15 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 0.82 (3H, d, J = 6.6 Hz), 0.87 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.5-2.4 (4H, m), 2.39 (3H, s), 3.06 (1H, d, J = 15 Hz), 3.38 (1H, dd, J = 15, 9.0 Hz), 3.50 (1H, dd, J = 14, 10 Hz), 3.95 (1H, d, J = 15 Hz), 5.14 (1H, dd, J = 14, 5.6 Hz), 5.49 (1H, d, J = 15 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.07 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 8.0, 1.4 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.4, 4.4 Hz), 7.48 (2H, s), 7.56 (1H, 20 dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.82 (1H, s), 8.91 (1H, dd, J = 4.4, 1.8 Hz)

元素分析値：C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F<sub>6</sub>として

計算値 (%) : C 63.89, H 4.86, N 6.98

実測値 (%) : C 63.82, H 4.70, N 7.13。

25

参考例 181

(±) - 5 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 7 - (3, 5-ジメトキシベンジル) - 9 - エチル - 6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g] [1, 7]ナフチリジ

ン

参考例 1 6 2 で得た化合物を用いて、参考例 6 9 と同様にして反応し、処理したところ標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：2 6 0 - 2 6 2 °C (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

- 5 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 0.85-1.00 (3H, m), 1.0-1.4 (2H, m), 1.5-1.9 (2H, m), 2.23 (1H, m), 3.19 (2H, m), 3.47-3.80 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.77 (3H, s), 5.09 (1H, dd, J = 14, 6.2 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 14, 7.6 Hz), 5.99 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.13 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.36 (1H×1/2, t, J = 2.2 Hz), 6.40 (1H×1/2, t, J = 2.2 Hz), 6.76 (1H×1/2, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 7.09 (1H×1/2, d, J = 2.2 Hz), 7.25-7.62 (4H, m), 8.91 (1H, m)

元素分析値：C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>として

計算値 (%) : C 63.61, H 5.16, N 7.42

実測値 (%) : C 63.20, H 5.15, N 7.58。

- 15 参考例 1 8 2

(±) - 5 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 7 - (3, 5-ジメトキシベンジル) - 6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-(1-メチルエチル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

- 20 参考例 1 6 3 で得た化合物を用いて、参考例 6 9 と同様にして反応し、処理したところ標題化合物が無色結晶として得られた。

融点：2 0 2 - 2 0 5 °C (酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶)

- 25 NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm : 0.85 (6H, m), 1.4-2.0 (3H, m), 2.15 (1H, m), 3.18 (2H, m), 3.4-3.8 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.77 (3H, s), 5.11 (1H, dd, J = 14, 6.4 Hz), 5.28 (1H, dd, J = 14, 6.2 Hz), 5.9-6.8 (3.5H, m), 7.0-7.6 (4.5H, m), 8.91 (1H, m)。

参考例 1 8 3

- |   |                       |         |
|---|-----------------------|---------|
|   | (1) 参考例 7 2 の化合物      | 10.0 mg |
|   | (2) 乳糖                | 60.0 mg |
|   | (3) コーンスターチ           | 35.0 mg |
|   | (4) ヒドロキシプロピルメチルセルロース | 3.0 mg  |
| 5 | (5) ステアリン酸マグネシウム      | 2.0 mg  |

参考例 7 2 で得られた化合物 10.0 mg と乳糖 60.0 mg およびコーンスターチ 35.0 mg との混合物を、10 重量% ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液 0.03 ml (ヒドロキシプロピルメチルセルロースとして 3.0 mg) を用いて顆粒化した後、40℃ で乾燥し篩過した。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム 2.0 mg と混合し、圧縮した。得られた錠剤を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸濁液による糖衣でコーティングした。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得た。

#### 参考例 1 8 4

- |    |                  |         |
|----|------------------|---------|
| 15 | (1) 参考例 7 2 の化合物 | 10.0 mg |
|    | (2) 乳糖           | 70.0 mg |
|    | (3) コーンスターチ      | 50.0 mg |
|    | (4) 可溶性デンプン      | 7.0 mg  |
|    | (5) ステアリン酸マグネシウム | 3.0 mg  |

参考例 7 2 で得られた化合物 10.0 mg とステアリン酸マグネシウム 3.0 mg を可溶性デンプンの水溶液 0.07 ml (可溶性デンプンとして 7.0 mg) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 70.0 mg およびコーンスターチ 50.0 mg と混合した。混合物を圧縮して錠剤を得た。

#### 25 参考例 1 8 5

- |  |                    |         |
|--|--------------------|---------|
|  | (1) 参考例 1 7 6 の化合物 | 10.0 mg |
|  | (2) 乳糖             | 60.0 mg |
|  | (3) コーンスターチ        | 35.0 mg |

(4) ヒドロキシプロピルメチルセルロース 3.0 mg

(5) ステアリン酸マグネシウム 2.0 mg

参考例 176 で得られた化合物 10.0 mg と乳糖 60.0 mg およびコーン  
 5 スターチ 35.0 mg との混合物を、10 重量% ヒドロキシプロピルメチルセル  
 ロース水溶液 0.03 ml (ヒドロキシプロピルメチルセルロースとして 3.0  
 mg) を用いて顆粒化した後、40℃ で乾燥し篩過した。得られた顆粒をステア  
 リン酸マグネシウム 2.0 mg と混合し、圧縮した。得られた錠剤を、蔗糖、二  
 酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸濁液による糖衣でコーティングし  
 た。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得た。

10

#### 参考例 186

(1) 参考例 176 の化合物 10.0 mg

(2) 乳糖 70.0 mg

(3) コーンスターチ 50.0 mg

15 (4) 可溶性デンプン 7.0 mg

(5) ステアリン酸マグネシウム 3.0 mg

参考例 176 で得られた化合物 10.0 mg とステアリン酸マグネシウム 3.  
 0 mg を可溶性デンプンの水溶液 0.07 ml (可溶性デンプンとして 7.0 m  
 g) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 70.0 mg およびコーンスターチ 50.0  
 20 mg と混合した。混合物を圧縮して錠剤を得た。

#### 参考例 187

(1) 化合物 No. 2 10.0 mg

(2) 乳糖 60.0 mg

25 (3) コーンスターチ 35.0 mg

(4) ヒドロキシプロピルメチルセルロース 3.0 mg

(5) ステアリン酸マグネシウム 2.0 mg

化合物 No. 2 10.0 mg と乳糖 60.0 mg およびコーンスターチ 35.

- 0 mgとの混合物を、10重量%ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液0.03 ml (ヒドロキシプロピルメチルセルロースとして3.0 mg)を用いて顆粒化した後、40℃で乾燥し篩過した。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム2.0 mgと混合し、圧縮した。得られた素錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸濁液による糖衣でコーティングした。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得た。

## 参考例188

- |    |                  |         |
|----|------------------|---------|
| 10 | (1) 化合物No. 1     | 10.0 mg |
|    | (2) 乳糖           | 70.0 mg |
|    | (3) コーンスターチ      | 50.0 mg |
|    | (4) 可溶性デンプン      | 7.0 mg  |
|    | (5) ステアリン酸マグネシウム | 3.0 mg  |

- 15 化合物No. 1 10.0 mgとステアリン酸マグネシウム3.0 mgを可溶性デンプンの水溶液0.07 ml (可溶性デンプンとして7.0 mg)で顆粒化した後、乾燥し、乳糖70.0 mgおよびコーンスターチ50.0 mgと混合した。混合物を圧縮して錠剤を得た。

## 参考例189

- |    |           |         |
|----|-----------|---------|
| 20 | 塩酸モルヒネ    | 200 mg  |
|    | 安息香酸ナトリウム | 200 mg  |
|    | 注射用蒸留水    | 全量 2 ml |

塩酸モルヒネ及び安息香酸ナトリウムを注射用蒸留水に溶解し、無菌に製する。

## 25 参考例190

- |  |           |         |
|--|-----------|---------|
|  | 塩酸モルヒネ    | 200 mg  |
|  | 安息香酸ナトリウム | 500 mg  |
|  | 注射用蒸留水    | 全量 2 ml |

塩酸モルヒネ及び安息香酸ナトリウムを注射用蒸留水に溶解し、無菌に製する。

参考例 191

|   |           |    |       |
|---|-----------|----|-------|
|   | 塩酸モルヒネ    |    | 300mg |
| 5 | 安息香酸ナトリウム |    | 700mg |
|   | 塩酸        |    | 適量    |
|   | 注射用蒸留水    | 全量 | 2ml   |

塩酸モルヒネ及び安息香酸ナトリウムを注射用蒸留水に溶解し、塩酸でpHを6に調整した後無菌に製したのち、高圧加熱滅菌した。

10

参考例 192

|    |           |    |       |
|----|-----------|----|-------|
|    | 塩酸モルヒネ    |    | 400mg |
|    | 安息香酸ナトリウム |    | 500mg |
|    | ブドウ糖      |    | 400mg |
| 15 | 注射用蒸留水    | 全量 | 2ml   |

塩酸モルヒネ、安息香酸ナトリウム及びブドウ糖を注射用蒸留水に溶解し、無菌に製したのち高圧加熱滅菌した。

参考例 193

|    |            |    |       |
|----|------------|----|-------|
| 20 | 塩酸モルヒネ     |    | 400mg |
|    | サリチル酸ナトリウム |    | 400mg |
|    | ベンジルアルコール  |    | 20mg  |
|    | 注射用蒸留水     | 全量 | 2ml   |

25 塩酸モルヒネ、サリチル酸ナトリウム及びベンジルアルコールを注射用蒸留水に溶解し、無菌に製したのち、高圧加熱滅菌した。

参考例 194

|  |        |  |       |
|--|--------|--|-------|
|  | 塩酸モルヒネ |  | 500mg |
|--|--------|--|-------|

安息香酸ナトリウム 300 mg  
 サリチル酸ナトリウム 300 mg  
 注射用蒸留水 全量 2 ml

5 塩酸モルヒネ、安息香酸ナトリウムおよびサリチル酸ナトリウムを注射用蒸留水に溶解し、無菌に製したのち、高圧加熱滅菌した。

参考例 195 モルヒネ速放性顆粒の調製

速放性顆粒の処方例を以下に示す。

| 成分               | 処方1   | 処方2   | 処方3   | 処方4   | 処方5   |
|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 10 塩酸モルヒネ        | 24 mg | 48 mg | 48 mg | 24 mg | 48 mg |
| D-マンニトール         | 14    | 20    | 20    | -     | -     |
| 結晶セルロース          | -     | -     | -     | 14.2  | 20    |
| コンスターチ           | 6.7   | 6.5   | 6.5   | 4.5   | 4.5   |
| 低置換度ヒトロキシアピセルロース |       |       |       |       |       |
| 15               | 1.5   | 1.5   | 1.5   | 1.5   | 1.5   |
| ヒトロキシアピセルロース     |       |       |       |       |       |
|                  | 1.5   | 1.5   | 1.5   | 1.0   | 1.0   |
| ポリビニルピロリドン       | -     | -     | -     | 3.0   | 3.0   |
| ポリエチレングリコール 6000 |       |       |       |       |       |
| 20               | -     | -     | -     | 0.5   | 0.5   |
| 酒石酸              | 2.0   | 2.0   | -     | 1.0   | 1.0   |
| クエン酸             | -     | -     | 2.0   | -     | -     |
| ステアリン酸マグネシウム     | 0.3   | 0.5   | 0.5   | 0.3   | 0.5   |
| 計                | 50 mg | 80 mg | 80 mg | 50 mg | 80 mg |

25

(1) 塩酸モルヒネ 48 g  
 D-マンニトール 28  
 コンスターチ 13.4

低置換度ヒドロキシプロセルロース 3

を混合した後、ヒドロキシプロセルロース 3g および酒石酸 4g を含む水溶液 30g を加え、乳鉢で練合した。得られた練合物を減圧乾燥(40℃, 16時間)後、16メッシュの篩で整粒した。この整粒末 89.5g に、ステアリン酸マグネシウム 0.54g を加え、速放性顆粒 1 とした。

5

|                  |      |
|------------------|------|
| (2) 塩酸モルヒネ       | 48 g |
| D-マンニトール         | 20   |
| コーンスターチ          | 6.5  |
| 低置換度ヒドロキシプロセルロース | 1.5  |

10 を混合した後、ヒドロキシプロセルロース 1.5g および酒石酸 2g を含む水溶液 15g を加え、乳鉢で練合した。得られた練合物を減圧乾燥(40℃, 16時間)後、16メッシュ篩を用い整粒した。この整粒末 71.5g に、ステアリン酸マグネシウム 0.45g を加え、速放性顆粒 2 とした。

|                  |      |
|------------------|------|
| (3) 塩酸モルヒネ       | 48 g |
| 15 結晶セルロース       | 28.4 |
| コーンスターチ          | 9    |
| 低置換度ヒドロキシプロセルロース | 3    |
| ポリエチレングリコール 6000 | 1    |

20 を混合した後、ヒドロキシプロセルロース 2g, ポリビニルピロリドン 6g および酒石酸 2g を含む水溶液 25g を加え、乳鉢で練合した。得られた練合物を減圧乾燥(40℃, 16時間)後、16メッシュ篩を用い整粒した。この整粒末 89.5g に、ステアリン酸マグネシウム 0.54g を加え、速放性顆粒 3 とした。

|                  |      |
|------------------|------|
| (4) 塩酸モルヒネ       | 48 g |
| 25 結晶セルロース       | 20   |
| コーンスターチ          | 4.5  |
| 低置換度ヒドロキシプロセルロース | 1.5  |
| ポリエチレングリコール 6000 | 0.5  |

を混合した後、ヒドロキシプロセルロース 1g, ポリビニルピロリドン 3g および酒石酸 1g を含



む水溶液 14g を加え、乳鉢で練合した。得られた練合物を減圧乾燥(40°C, 16 時間)後、16メッシュ篩を用い整粒した。この整粒末 71.5g に、ステアリン酸マグネシウム 0.45g を加え、速放性顆粒 4 とした。

5 参考例 196 モルヒネ徐放性(放出制御)顆粒の調製

(1) 素(核)顆粒の調製

|    |                    |       |
|----|--------------------|-------|
|    | 塩酸モルヒネ             | 780 g |
|    | 結晶セルロース            | 144   |
|    | コンスターチ             | 108   |
| 10 | 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース | 36    |
|    | ヒドロキシプロピルセルロース     | 24    |
|    | ポリビニルピロリドン         | 72    |

を混合した後、ポリエチレングリコール 6000 12g および酒石酸 24g を含む水溶液 290g を加え、ハチカクラキュレーター(FM-VG-10 型, パウレック)で練合した。得られた練合物をドムグラン(DG-L 1 型, 不二パウナル)にて押し出し、マルマイザ(QJ-230)にて粒化した。得られた粒状物を減圧乾燥(40°C, 16 時間)後、篩過、分級し、粒子径 500~1250 μm の素(核)顆粒約 1050g を得た。

(2) 下掛け顆粒の製造

20 ヒドロキシプロピルセルロース 22.5g 酒石酸 0.45g を含水エタノール 340ml (80%エタノール(W/W))に溶解させた後、タルク 4.05g を分散させた下掛け液を調製した。(1)で得られた素(核)顆粒 450g をワスタ-型の流動造粒機(FD-3 型, パウレック)に入れ、下掛け液を噴霧し、下掛け被覆顆粒約 470g を得た。

(3) 放出制御膜液(被膜剤液)の処方例

| 成分                       | 処方 1    | 処方 2    | 処方 3    |
|--------------------------|---------|---------|---------|
| 25 イソセルロース(45cps)        | 11.6 mg | 12.2 mg | 12.6 mg |
| 架橋型ポリアクリル酸重合体(ハイビスコ-103) | 1.6     | 1.6     | 1.6     |
| ヒドロキシプロピルセルロース           | 4       | 4       | 4       |

|   |                     |          |          |          |
|---|---------------------|----------|----------|----------|
|   | ポリエチレン glycol 6000  | 2.4      | 1.8      | 1.4      |
|   | 酒石酸                 | 0.4      | 0.4      | 0.4      |
|   | セチルアルコール            | 0.7      | 0.7      | 0.7      |
|   | タルク                 | 6        | 6        | 6        |
| 5 | エタノール/水 (90/10 w/w) | 480      | 480      | 480      |
|   | 計                   | 506.7 mg | 506.7 mg | 506.7 mg |

## (i) モルヒネ徐放性顆粒の製造例 1

10 (2) で得られた下掛け顆粒 200g をワスタ-型の流動造粒機 (FD-3 型, パウレック) に  
 入れ、放出制御膜液処方 1 を噴霧し、徐放性顆粒を得た。なお、被覆量は下掛け  
 顆粒に対し、固形物として 25 重量%とした。篩過、分級後、粒子径 600~1600  
 $\mu\text{m}$  の徐放性顆粒約 250g を得た。この顆粒 250g にタルク 0.25g を混合し、徐放性顆  
 粒 1 を得た

## (ii) モルヒネ徐放性顆粒の製造例 2

15 (2) で得られた下掛け顆粒 200g をワスタ-型の流動造粒機 (FD-3 型, パウレック) に  
 入れ、放出制御膜液処方 2 を用い、(i) と同様の方法で製造し、徐放性顆粒 2  
 を約 250g 得た。

## 参考例 197 モルヒネカプセル剤の処方例

20 参考例 195 (1) で得た速放性顆粒 1 50mg と参考例 196 (3) (ii) で  
 得た徐放性顆粒 2 184mg を 2 号の大きさのカプセルに充填し、塩酸モルヒネ 20mg を含む  
 カプセル剤を得た。

## 参考例 198 モルヒネカプセル剤の処方例

25 参考例 195 (4) で得た速放性顆粒 4 40mg と参考例 196 (3) (i) で  
 得た徐放性顆粒 1 69mg を 3 号の大きさのカプセルに充填し、塩酸モルヒネ 60mg を含むカ  
 プセル剤を得た。

参考例 199 エルビネ<sup>®</sup>カプセル剤の処方例

参考例 195 (4) で得た速放性顆粒 420mg と参考例 196 (3) (ii) で得た徐放性顆粒 235mg を 4号の大きさのカプセルに充填し、塩酸エルビネ30mg を含むカプセル剤を得た。

5

## 参考例 200

速放性製剤の処方例を以下に示す。

| 成分                 | 処方 1  | 処方 2  | 処方 3  |
|--------------------|-------|-------|-------|
| 塩酸エルビネ             | 5 mg  | 10 mg | 10 mg |
| 10 D-マンニトール        | 33    | 28    | 38    |
| コンスターチ             | 6.7   | 6.7   | 6.65  |
| 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース | 1.5   | 1.5   | 1.5   |
| ヒドロキシプロピルセルロース     | 1.5   | 1.5   | 1.5   |
| 酒石酸                | 2.0   | -     | 2.0   |
| 15 クエン酸            | -     | 2.0   | -     |
| ステアリン酸マグネシウム       | 0.3   | 0.3   | 0.35  |
| 計                  | 50 mg | 50 mg | 60 mg |

|                    |      |
|--------------------|------|
| (1) 塩酸エルビネ         | 50 g |
| 20 D-マンニトール        | 330  |
| コンスターチ             | 67   |
| 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース | 15   |

を混合した後、ヒドロキシプロピルセルロース 15g および酒石酸 20g を含む水溶液 150g を加え、パナチカ<sup>®</sup>ラニュレーター (FM-VG-10 型, パウレック) で練合した。得られた練合物を減圧乾燥 (40℃, 16 時間) 後、パウミル (P-3 型, 昭和科学機械工作所) を用い、1.0mm のパンチングスクリーンで篩過し、整粒末とした。この整粒末 447g に、ステアリン酸マグネシウム 2.7g を加え、充填用顆粒とした。

25 カプセル充填機 (6F 型, ザナシ) により、充填用顆粒 50mg を 5号の大きさのカプセルに

充填し、塩酸モルヒネを 5mg 含むカプセルを約 3,000 個得た。

|                  |       |
|------------------|-------|
| (2) 塩酸モルヒネ       | 100 g |
| D-マンニトール         | 380   |
| コンスターチ           | 66.5  |
| 5 低置換度ヒドロキシステロイド | 15    |

を混合した後、ヒドロキシステロイド 15g および酒石酸 20g を含む水溶液 150g を加え、ハッチャックラキュレーター (FM-VG-10 型, パウロック) で練合した。得られた練合物を減圧乾燥 (40°C, 16 時間) 後、パウリル (P-3 型, 昭和科学機械工作所) を用い、1.0mm のパウリルスクリーンで篩過し、整粒末とした。この整粒末 536g に、ステアリン酸マグネシウム 3.2g を加え、充填用顆粒とした。

10

カプセル充填機 (6F 型, サナシ-) により、充填用顆粒 60mg を 5 号の大きさのカプセルに充填し、塩酸モルヒネ 10mg を含むカプセルを約 1,500 個得た。

また、充填顆粒 30mg を同様に 5 号の大きさのカプセルに充填し、塩酸モルヒネを 5mg 含むカプセルを約 2,000 個得た。

15

参考例 201

塩酸アポモルフィン舌下錠剤の処方例を以下に示す。

|                              |       |     |
|------------------------------|-------|-----|
| (1) 塩酸アポモルフィン                | 2.00  | 重量% |
| マンニトール                       | 66.67 |     |
| 20 アスコルビン酸                   | 3.33  |     |
| クエン酸                         | 2.00  |     |
| Avicel PH102 (結晶セルロース)       | 15.00 |     |
| Methocel E4M (ヒドロキシメチルセルロース) | 10.00 |     |
| アスパルテーム                      | 0.67  |     |
| 25 ステアリン酸マグネシウム              | 0.33  |     |
| (2) 塩酸アポモルフィン                | 2.66  | 重量% |
| マンニトール                       | 66.00 |     |

|    |                                  |       |     |
|----|----------------------------------|-------|-----|
|    | アスコルビン酸                          | 3.33  |     |
|    | クエン酸                             | 2.00  |     |
|    | Avicel PH102 (結晶セルロース)           | 15.00 |     |
|    | Methocel E4M (ヒドロキシプロピルメチルセルロース) | 10.00 |     |
| 5  | アスパルテーム                          | 0.67  |     |
|    | ステアリン酸マグネシウム                     | 0.33  |     |
|    | (3) 塩酸アポモルフィン                    | 3.33  | 重量% |
|    | マンニトール                           | 65.34 |     |
| 10 | アスコルビン酸                          | 3.33  |     |
|    | クエン酸                             | 2.00  |     |
|    | Avicel PH102 (結晶セルロース)           | 15.00 |     |
|    | Methocel E4M (ヒドロキシプロピルメチルセルロース) | 10.00 |     |
|    | アスパルテーム                          | 0.67  |     |
| 15 | ステアリン酸マグネシウム                     | 0.33  |     |

参考例 202 (3R, 4S, 5S, 6R) - 5 - メトキシ - 4 - [(2R, 3R) - 2 - メチル - 3 - (3 - メチル - 2 - ブテニル) オキシラニル] - 1 - オキサスピロ [2.5] オクト - 6 - イル (クロロアセチル) カルバメートの製造

(1) フマギリン・ジシクロヘキシルアンモニウムからフマギロールの製造

フマギリン・ジシクロヘキシルアンモニウム 640g を 1.5N 水酸化ナトリウム溶液 2133ml に加えて、約 25℃ で 24 時間攪拌した。該混合溶液に酢酸エチル 1600ml と食塩 288g を加えて約 10 分間攪拌し、析出した結晶を濾過し、酢酸エチルで洗浄した後、濾液を分液して有機層を得た。次に、有機層を水洗した後に、0.4N 硫酸に硫酸アンモニウムを溶かした水溶液と 5% 硫酸アンモニウム水溶液で洗浄した。有機層に硫酸マグネシウム(無水)を加えて脱水、硫酸マグネシウムを濾過した後、有機層を減圧下で濃縮して黄褐色のオイル状物を得た。次にこのオイル状物を塩化メ

5 フルン酢酸エチル混液（3：1（v/v））に溶解し、シリカゲルカラムに吸着させ、塩化メフルン酢酸エチルの混液を用いて溶出し、有効区分を採取、減圧下で濃縮して淡黄色のオイル状物を得た。このオイル状物に n-ヘキサンを加えて約 40℃で溶解し、該溶液を約 3℃まで徐々に冷却しながら約 4 時間攪拌して晶出させた。結晶を濾過した

10 (2) フマギロールから (3R, 4S, 5S, 6R) - 5-メトキシ-4-〔(2R, 3R) - 2-メチル-3-(3-メチル-2-ブテニル) オキシラニル〕 - 1-オキサスピロ〔2.5〕オクト-6-イル (クロロアセチル) カルバメートの製造

15 上記 (1) で得たフマギロール 198g を塩化メフルン 3260ml に加えて溶解した。溶解液を窒素雰囲気下で約 -3℃に冷却してから、 $\alpha$ -クロロアセチルリシアネート 92g を内温 4℃以下に保ちながら、約 10 分間で滴加した。その後、-5~4℃で約 20 分間攪拌した。反応液に 5℃以下に冷却した水 1160ml を加え、約 15 分間静置後に分

20 液して得られた有機層と水層を塩化メチレンで 2 回抽出して得られた有機層を合わせ、食塩水 (20% (w/v)) で洗浄した。有機層に硫酸マグネシウム (無水) を加えて脱水、硫酸マグネシウムを濾過した後、有機層を減圧下で濃縮してオイル状物を得た。該オイル状物を n-ヘキサン酢酸エチル (3：1 (v/v)) の混液に溶解し、シリカゲルカラムに吸着させ、n-ヘキサン酢酸エチルの混液を用いて溶出し、有効区分を採取、減圧下

25 で濃縮して淡黄色の粗 (3R, 4S, 5S, 6R) - 5-メトキシ-4-〔(2R, 3R) - 2-メチル-3-(3-メチル-2-ブテニル) オキシラニル〕 - 1-オキサスピロ〔2.5〕オクト-6-イル (クロロアセチル) カルバメートの乾固物を得た。次に、粗 (3R, 4S, 5S, 6R) - 5-メトキシ-4-〔(2R, 3R) - 2-メチル-3-(3-メチル-2-ブテニル) オキシラニル〕 - 1-オキサスピロ〔2.5〕オクト-6-イル (クロロアセチル) カルバメートの乾固物にイソプロピルエーテルを加えて約 40℃で溶解後、活性炭を加えた。約 10 分間攪拌後に活性炭を濾過し濾過液を約 15℃まで冷却し、種晶を添加して晶出させた。

得られた結晶を濾過した後、冷却したイソプロピルアルコールで洗浄し、約 30℃で真空乾燥して、乾燥結晶を得た。該乾燥結晶を約 10℃に冷却した n-ヘキサンに攪拌下に加え、次いで蒸留水を少量攪拌下滴下して、約 4 時間攪拌してから結晶を濾過した。

- 5 結晶を約 30℃で約 15 時間真空乾燥して、(3R, 4S, 5S, 6R) - 5-メトキシ-4-[(2R, 3R) - 2-メチル-3-(3-メチル-2-ブテニル)オキシラニル] - 1-オキサスピロ[2.5]オクト-6-イル(クロロアセチル)カルバメートの白色結晶 192g を得た。(収率:68%)

#### 参考例 203

- |    |                  |         |
|----|------------------|---------|
| 10 | (1) オンダンセトロン     | 10.0 mg |
|    | (2) 乳糖           | 70.0 mg |
|    | (3) コーンスターチ      | 50.0 mg |
|    | (4) 可溶性デンプン      | 7.0 mg  |
|    | (5) ステアリン酸マグネシウム | 3.0 mg  |

- 15 オンダンセトロン 10.0 mg とステアリン酸マグネシウム 3.0 mg を可溶性デンプンの水溶液 0.07 ml (可溶性デンプンとして 7.0 mg) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 70.0 mg およびコーンスターチ 50.0 mg と混合した。混合物を圧縮して錠剤を得る。

#### 20 参考例 204

- |    |                  |         |
|----|------------------|---------|
| 20 | (1) デキサメタゾン      | 10.0 mg |
|    | (2) 乳糖           | 70.0 mg |
|    | (3) コーンスターチ      | 50.0 mg |
|    | (4) 可溶性デンプン      | 7.0 mg  |
| 25 | (5) ステアリン酸マグネシウム | 3.0 mg  |

デキサメタゾン 10.0 mg とステアリン酸マグネシウム 3.0 mg を可溶性デンプンの水溶液 0.07 ml (可溶性デンプンとして 7.0 mg) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 70.0 mg およびコーンスターチ 50.0 mg と混合した。

混合物を圧縮して錠剤を得る。

参考例 205

アポモルフィンの口腔内速崩壊剤（急速拡散投与剤型）の製造

5 (a) アポモルフィン塩酸塩 20% 拡散物の製造

ゼラチン (792 g) とマンニトール (594 g) とバキューウムミキサーのボウル中で完全に混合して精製水 (16 kg) の 1 部中に拡散させた。次いで、得られた混合物を  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  に加熱して、10 分間ホモゲナイズした。

その後、その混合物を室温 ( $20 - 24^{\circ}\text{C}$ ) に冷却した。冷却した段階で、アポモルフィン塩酸塩 (360 g) を添加した。この混合物をホモゲナイズして、  
10 薬剤の溶解を確保した。クエン酸 (166.32 g) を攪拌しながら徐々に添加して、溶液の pH を 3.0 に調整した。残りの水 (87.68 g) をミキサーに加えて、バルクの混合物をホモゲナイズして溶解を確保して、上記拡散剤を得た。

15 (b) アポモルフィン塩酸塩 10 mg ユニットの製造

上記 (a) で生成されたアポモルフィン塩酸塩 2.0% 拡散物 500 mg を、16 mm のポケット内径を持つ 1 連のブリスターポケットのそれぞれの中に分包した。ブリスターラミネートは PVC 1 平方メートル当たり 40 g の割合でコートされた PVC 200  $\mu\text{m}$  から構成された。製品は液体窒素フリーズト  
20 ンネル中に直ちに投入して凍結された。凍結された製品は次いで、 $+10^{\circ}\text{C}$  の乾燥温度と塔内圧力が 0.5 hPa とを用いたフリーズドライヤー中での凍結乾燥前に  $-20^{\circ}\text{C}$  で最低 12 時間保存された。次いで、凍結乾燥されたユニットは、致命的な欠陥がないかどうかの検査をして、バッチの残りをペーパー/ホイルラミネート (20  $\mu\text{m}$  アルミニウム) からなる蓋用ホイルで密封した。その後、各ブリスターには、バッチ番号をコードして、ブリスターを小袋に入れ、  
25 その小袋の開口端を完全に密封することによって、小袋中に包装した。各小袋には次いで製品名、バッチ番号、製造日および供給者名をラベルした。

| 成分 | 重量 (mg) | 対組成物重量% |
|----|---------|---------|
|----|---------|---------|



|   |                  |         |       |
|---|------------------|---------|-------|
|   | 精製水USP/EP*       | 446.880 | 89.4  |
|   | アポモルフィンHCl EP/EP | 10.000  | 2.0   |
|   | ゼラチンEP/USNF      | 22.000  | 4.4   |
|   | マンニトールEP/USP     | 16.500  | 3.3   |
| 5 | クエン酸EP/USP       | 4.620   | 0.9   |
|   | 計                | 500.000 | 100.0 |

\* ) 凍結乾燥工程中に除去されたことを意味する。

以下の参考例は上記方法を用いて製造することができる処方例を更に例示したものである。

|    |                  |         |         |
|----|------------------|---------|---------|
| 10 | 成分               | 重量 (mg) | 対組成物重量% |
|    | 精製水EP/USP*       | 438.500 | 87.70   |
|    | アポモルフィンHCl BP/EP | 10.000  | 2.00    |
|    | ゼラチンEP/USNF      | 25.000  | 5.00    |
|    | マンニトールEP/USP     | 20.000  | 4.00    |
| 15 | クエン酸EP/USP       | 1.500   | 0.30    |
|    | アスパルテームEP/USNF   | 2.500   | 0.50    |
|    | ペパーミント香料         | 2.500   | 0.50    |
|    | 計                | 500.000 | 100.0   |

\* ) 凍結乾燥工程中に除去されたことを意味する。

|    |                  |         |         |
|----|------------------|---------|---------|
| 20 | 成分               | 重量 (mg) | 対組成物重量% |
|    | 精製水EP/USP*       | 215.000 | 86.00   |
|    | アポモルフィンHCl BP/EP | 10.000  | 4.00    |
|    | ゼラチンEP/USNF      | 11.500  | 4.60    |
| 25 | マンニトールEP/USP     | 10.000  | 4.00    |
|    | クエン酸EP/USP       | 1.500   | 0.60    |
|    | アスパルテームEP/USNF   | 2.000   | 0.80    |
|    | 計                | 250.000 | 100.0   |

\*) 凍結乾燥工程中に除去されたことを意味する。

|    | 成分               | 重量 (mg) | 対組成物重量% |
|----|------------------|---------|---------|
|    | 精製水EP/USP*       | 441.000 | 88.20   |
| 5  | アポモルフィンHCl BP/EP | 10.000  | 2.00    |
|    | ゼラチンEP/USNF      | 25.000  | 5.00    |
|    | マンニトールEP/USP     | 20.000  | 4.00    |
|    | クエン酸EP/USP       | 1.500   | 0.30    |
|    | アスパルテームEP/USNF   | 2.500   | 0.50    |
| 10 | 計                | 500.000 | 100.0   |

\*) 凍結乾燥工程中に除去されたことを意味する。

#### 【実施例】

15 実施例1 制がん薬シスプラチン誘発性急性嘔吐に対する経口投与した (9R)  
 -7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-1, 3H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン (化合物No. 3) の作用

20 (1) フェレットにおけるシスプラチン急性嘔吐に対する経口投与した化合物No. 3の作用

#### 〔方法〕

25 一群5~6頭の雄性フェレット(1.2~2.3kg)を用いた。シスプラチンは10mg/10ml/kgを腹腔内投与した。シスプラチン投与1時間前に少量の餌を動物に摂取させ、シスプラチン投与30分前に化合物No. 3を所定量経口投与した。対照動物も同様に、非絶食下で0.5%メチルセルロース(MC)溶液を経口投与した。嘔吐の回数はシスプラチン投与5時間後まで数えた。

化合物No. 3は0.5%メチルセルロース溶液に所定の濃度に懸濁し、体重1kgあたり1mlの割合で経口投与した。また、0.5%メチルセルロース溶液は体重1kg

あたり 1 ml の割合で経口投与した。嘔吐の回数、初回嘔吐までの時間(潜時)及び嘔吐が発現してから終了するまでの時間に関するデータは、Dunnett test により対照群との差を統計解析した。

〔結果〕

- 5 フェレットにおけるシスプラチンの急性嘔吐パターンを〔図1〕に示した。対照動物ではシスプラチン投与後  $1.5 \pm 0.1$  時間(平均値 $\pm$ 標準誤差)から空吐き及び嘔吐が始まり、投与 1.5 から 2.5 時間後にかけて頻発し、その後も継続的にみられた。5 時間の観察時間内に惹起した空吐き及び嘔吐は各々  $126.7 \pm 19.4$  回及び  $10.7 \pm 1.2$  回であった。この嘔吐は化合物 No. 3 の 3 mg/kg を経口投与することにより有意に抑制され、10 mg/kg で著明に抑制された。結果を〔図2〕および〔表1〕に示す。

〔表1〕

| 前処理        | 投与量<br>(mg/kg,<br>p. o.) | 空吐きしたフェレット数/<br>試験したフェレット数 | 空吐き回数<br>(平均値 $\pm$ 標準誤差) | 初回空吐きまでの時間<br>(時間, 平均値 $\pm$ 標準誤差) | 空吐き持続時間<br>(時間, 平均値 $\pm$ 標準誤差) |
|------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| 0.5%MC     | -                        | 6/6                        | $126.7 \pm 19.4$          | $1.5 \pm 0.1$                      | $2.4 \pm 0.4$                   |
| Cpd. No. 3 | 1                        | 6/6                        | $79.0 \pm 15.1$           | $1.5 \pm 0.1$                      | $1.7 \pm 0.4$                   |
|            | 3                        | 6/6                        | $59.3 \pm 12.0$ b         | $1.6 \pm 0.1$                      | $1.7 \pm 0.3$                   |
|            | 10                       | 5/6                        | $14.8 \pm 3.7$ b          | $2.1 \pm 0.6$                      | $2.4 \pm 0.5$                   |

| 前処理        | 投与量<br>(mg/kg,<br>p. o.) | 嘔吐したフェレット数/<br>試験したフェレット数 | 嘔吐回数<br>(平均値 $\pm$ 標準誤差) | 初回嘔吐までの時間<br>(時間, 平均値 $\pm$ 標準誤差) | 嘔吐持続時間<br>(時間, 平均値 $\pm$ 標準誤差) |
|------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| 0.5%MC     | -                        | 6/6                       | $10.7 \pm 1.2$           | $1.5 \pm 0.1$                     | $2.1 \pm 0.4$                  |
| Cpd. No. 3 | 1                        | 6/6                       | $8.3 \pm 2.2$            | $1.6 \pm 0.1$                     | $1.4 \pm 0.4$                  |
|            | 3                        | 6/6                       | $7.8 \pm 1.3$            | $1.6 \pm 0.1$                     | $1.6 \pm 0.4$                  |
|            | 10                       | 5/6                       | $3.2 \pm 1.0$ b          | $2.2 \pm 0.6$                     | $1.0 \pm 0.4$                  |

(b  $P < 0.01$ )

- 15 フェレットにおけるシスプラチン誘発性急性嘔吐は化合物 No. 3 の経口投与により抑制されることが明らかとなった。

(2) イヌにおけるシスプラチン急性嘔吐に対する経口投与した化合物 No. 3 の作用

〔方法〕

一群 3 あるいは 4 頭のビーグル犬 (7.9~13.3 kg) を雌雄の区別なく用いた。シスプラチンは 3 mg/3 ml/kg を静脈内投与した。シスプラチン投与 1 時間前に少量の餌を動物に摂取させ、シスプラチン投与 30 分前に化合物 No. 3 を所定量経口投与した。対照動物も同様に、非絶食下で 0.5%メチルセルロース溶液を経口投与した。嘔吐の回数はシスプラチン投与 5 時間後まで数えた。

化合物 No. 3 は 0.5%メチルセルロース溶液に所定濃度に懸濁し、体重 1 kg あたり 1 ml の割合で経口投与した。また、0.5%メチルセルロース溶液は体重 1 kg あたり 1 ml の割合で経口投与した。嘔吐の回数、初回嘔吐までの時間(潜時)及び嘔吐が発現してから終了するまでの時間に関するデータは、Dunnett test により対照群との差を統計解析した。

〔結果〕

イヌにおけるシスプラチンの嘔吐パターンを〔図 3〕に示した。対照動物ではシスプラチン投与後 1.3±0.2 時間(平均値±標準誤差)から嘔吐が始まり、投与 2 から 3 時間後にかけて頻発し、その後徐々に減少した。5 時間の観察時間内に惹起した嘔吐は 13.7±0.3 回であった。化合物 No. 3 は 3 mg/kg 以上でシスプラチンの嘔吐を有意に抑制した。また、化合物 No. 3 の 10 mg/kg はこの嘔吐をほぼ完全に抑制し、潜時を延長させた。結果を〔図 4〕および〔表 2〕に示す。

〔表 2〕

| 前処理        | 投与量<br>(mg/kg,<br>p. o.) | 嘔吐したイヌ<br>の数/試験し<br>たイヌの数 | 嘔吐回数<br>(平均値±<br>標準誤差) | 初回嘔吐まで<br>の時間<br>(時間, 平均値<br>± 標準誤差) | 嘔吐持続時間<br>(時間, 平均値<br>±標準誤差) |
|------------|--------------------------|---------------------------|------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| 0.5%MC     | -                        | 3/3                       | 13.7±0.3               | 1.3±0.2                              | 1.8±0.2                      |
| Cpd. No. 3 | 1                        | 4/4                       | 11.3±0.5               | 1.6±0.2                              | 1.5±0.2                      |
|            | 3                        | 4/4                       | 6.3±0.8 <sup>a</sup>   | 1.9±0.1                              | 1.1±0.2                      |
|            | 10                       | 2/4                       | 1.0±0.7 <sup>a</sup>   | 3.6±0.8 <sup>a</sup>                 | 0.2±0.2 <sup>a</sup>         |

(<sup>a</sup> P<0.01)

20

イヌにおけるシスプラチン誘発性急性嘔吐は化合物 No. 3 の経口投与により抑制されることが明らかとなった。

(3) 経口投与した化合物 No. 3 のシスプラチン誘発性急性嘔吐抑制率

急性嘔吐抑制率および急性嘔吐抑制率を下記式により算出し、その結果を〔表

3) および〔表4〕に示す。

$$\frac{[\text{Cont. の空吐きまたは嘔吐回数}] - [\text{化合物No. 3投与動物の空吐きまたは嘔吐回数}]}{[\text{Cont. の空吐きまたは嘔吐回数}]} \times 100 (\%)$$

〔表3〕

〔フェレットにおける効果〕

|                | 投与量<br>(mg/kg, p. o.) | 急性空吐き抑制率     | 急性嘔吐抑制率    |
|----------------|-----------------------|--------------|------------|
| Cont. (0.5%MC) | 1 ml/kg               | 空吐き回数：126.7回 | 嘔吐回数：10.7回 |
| Cpd. No. 3     | 1                     | 38 % NS      | 22 % NS    |
|                | 3                     | 53 % b       | 27 % NS    |
|                | 10                    | 88 % b       | 70 % b     |

5 (b  $p < 0.01$ , NS: 統計学的有意差なし)

〔表4〕

〔イヌにおける効果〕

|                | 投与量<br>(mg/kg, p. o.) | 急性嘔吐抑制率    |
|----------------|-----------------------|------------|
| Cont. (0.5%MC) | 1 ml/kg               | 嘔吐回数：13.7回 |
| Cpd. No. 3     | 1                     | 18 % NS    |
|                | 3                     | 54 % b     |
|                | 10                    | 93 % b     |

( b  $p < 0.01$ , NS: 統計学的有意差なし)

10 実施例2 制がん薬シスプラチン誘発性急性嘔吐に対する腹腔内あるいは静脈内投与した化合物No. 3の作用

(1) フェレットにおけるシスプラチン急性嘔吐に対する腹腔内投与した化合物No. 3の作用

〔方法〕

15 一群6~9頭の雄性フェレット(1.2~1.7kg)を用いた。シスプラチンは10mg/10ml/kgを腹腔内投与した。化合物No. 3をシスプラチン投与30分前に絶食下で所定量腹腔内投与した。対照動物も同様に、絶食下でPEG400を腹腔内投与した。嘔吐の回数はシスプラチン投与5時間後まで数えた。

化合物No. 3はPEG400に溶解し、体重1kgあたり1mlの割合で腹腔内投与した。また、PEG400は体重1kgあたり1mlの割合で腹腔内投与した。嘔吐の回数、潜時及び嘔吐が発現してから終了するまでの時間に関するデータは、*t* testにより対照群との差を統計解析した。

5 [結果]

対照動物ではシスプラチン投与後 $1.3 \pm 0.2$ 時間(平均値 $\pm$ 標準誤差)から嘔吐が始まり、5時間の観察時間内に惹起した空吐き及び嘔吐はそれぞれ $123.3 \pm 12.7$ 回及び $11.2 \pm 1.6$ 回であった。化合物No. 3は1mg/kgでシスプラチンの空吐き及び嘔吐を有意に抑制した〔表5〕。

10 [表5]

| 前処理        | 投与量<br>(mg/kg,<br>i. p.) | 空吐きしたフ<br>エレット数/<br>試験したフェ<br>レット数 | 空吐き回数<br>(平均値 $\pm$<br>標準誤差) | 初回空吐きま<br>での時間<br>(分, 平均値 $\pm$<br>標準誤差) | 空吐き持続時<br>間<br>(分, 平均値 $\pm$<br>標準誤差) |
|------------|--------------------------|------------------------------------|------------------------------|--|---------------------------------------|
| PEG400     | -                        | 6/6                                | $123.3 \pm 12.7$             | $1.3 \pm 0.2$                            | $2.8 \pm 0.2$                         |
| Cpd. No. 3 | 1                        | 6/6                                | $57.5 \pm 6.2$ b             | $1.5 \pm 0.1$                            | $2.6 \pm 0.3$                         |
| 前処理        | 投与量<br>(mg/kg,<br>i. p.) | 嘔吐したフェ<br>レット数/試<br>験したフェレ<br>ット数  | 嘔吐回数<br>(平均値 $\pm$<br>標準誤差)  | 初回嘔吐まで<br>の時間<br>(分, 平均値 $\pm$<br>標準誤差)  | 嘔吐持続時間<br>(分, 平均値 $\pm$<br>標準誤差)      |
| PEG400     | -                        | 6/6                                | $11.2 \pm 1.6$               | $1.4 \pm 0.2$                            | $2.7 \pm 0.2$                         |
| Cpd. No. 3 | 1                        | 6/6                                | $5.7 \pm 1.0$ a              | $1.8 \pm 0.1$                            | $1.7 \pm 0.3$ b                       |

( a  $P < 0.05$ , b  $P < 0.01$  )

フェレットにおけるシスプラチン誘発性急性嘔吐は化合物No. 3の腹腔内投与により抑制されることが明らかとなった。

15 (2) イヌにおけるシスプラチン急性嘔吐に対する静脈内投与した化合物No. 3の作用

[方法]

一群3頭のビーグル犬(7.3~12.0 kg)を雌雄の区別なく用いた。シスプラチンは3mg/3ml/kgを静脈内投与した。化合物No. 3をシスプラチン投与30分前に絶食下で所定量静脈内投与した。対照動物も同様に、絶食下でPEG400を所定量静脈内投与した。

化合物No. 3はPEG400に溶解し、体重1kgあたり1mlの割合で静脈内投与した。また、PEG400は体重1kgあたり1mlの割合で静脈内投与した。嘔吐の回数、潜時及び嘔吐が発現してから終了するまでの時間に関するデータは、Dunnett testにより対照群との差を統計解析した。

## 5 [結果]

対照動物ではシスプラチン投与後 $0.9 \pm 0.1$ 時間(平均値 $\pm$ 標準誤差)から嘔吐が始まり、5時間の観察時間内に惹起した嘔吐は $18.3 \pm 1.9$ 回であった。化合物No. 3は0.3 mg/kg以上でシスプラチンの嘔吐を有意に抑制した。また、化合物No. 3の3 mg/kgはこの嘔吐をほぼ完全に抑制し、潜時を延長させた。結果を〔図5〕および〔表6〕に示す。

〔表6〕

| 前処理        | 投与量<br>(mg/kg,<br>i. v.) | 嘔吐したイヌ<br>数/試験した<br>イヌ数 | 嘔吐回数<br>(平均値 $\pm$<br>標準誤差) | 初回嘔吐まで<br>の時間<br>(時間, 平均<br>値 $\pm$ 標準誤<br>差) | 嘔吐持続時間<br>(時間, 平均<br>値 $\pm$ 標準誤差) |
|------------|--------------------------|-------------------------|-----------------------------|---|------------------------------------|
| PEG400     | -                        | 3/3                     | $18.3 \pm 1.9$              | $0.9 \pm 0.1$                                 | $2.2 \pm 0.1$                      |
| Cpd. No. 3 | 0.3                      | 3/3                     | $12.0 \pm 1.5$ a            | $1.6 \pm 0.2$                                 | $1.6 \pm 0.2$                      |
|            | 1                        | 3/3                     | $5.3 \pm 1.2$ a             | $1.4 \pm 0.3$                                 | $1.7 \pm 0.5$                      |
|            | 3                        | 1/3                     | $0.7 \pm 0.7$ a             | $3.9 \pm 1.1$ a                               | $0.1 \pm 0.1$ a                    |

(a  $P < 0.01$ )

## 15 (3) 腹腔内あるいは静脈内投与した化合物No. 3のシスプラチン誘発性急性嘔吐抑制率

急性空吐抑制率および急性嘔吐抑制率は実施例1(3)と同様にして求めた。その結果を〔表7〕および〔表8〕に示す。

〔表7〕

〔フェレットにおける腹腔内投与の効果〕

|                | 投与量<br>(mg/kg, i. p.) | 急性空吐抑制率      | 急性嘔吐抑制率     |
|----------------|-----------------------|--------------|-------------|
| Cont. (PEG400) | 1 ml/kg               | 空吐回数: 123.3回 | 嘔吐回数: 11.2回 |
| Cpd. No. 3     | 1                     | 53 % b       | 49 % a      |

20 (a  $p < 0.05$ , b  $p < 0.01$ )

〔表 8〕

〔イヌにおける静脈内投与の効果〕

|                | 投与量<br>(mg/kg, i. v.) | 急性嘔吐抑制率       |
|----------------|-----------------------|---------------|
| Cont. (PEG400) | 1 ml/kg               | 嘔吐回数 : 18.3 回 |
| Cpd. No. 3     | 0.3                   | 34 % b        |
|                | 1                     | 71 % b        |
|                | 3                     | 96 % b        |

(b)  $p < 0.01$ )

5

実施例 3 制がん薬シスプラチンによる遅発性嘔吐に対する経口投与した化合物 N o. 3 の作用

(1) フェレットにおけるシスプラチンによる急性及び遅発性嘔吐に対する経口投与した化合物 N o. 3 の作用

## 10 〔方法〕

一群 4~6 頭の雄性フェレット (1.1~2.2 kg) を用いた。シスプラチンは 5 mg/5 ml/kg を腹腔内投与した。化合物 N o. 3 は 1 日 1 回投与の場合はシスプラチン投与 30 分前、投与 24 及び 48 時間後に、1 日 2 回投与の場合はシスプラチン投与 30 分前、投与 12、24、36、48 及び 60 時間後に所定量経口投与した。いずれの投与も化合物 N o. 3 投与 30 分前に少量の餌を動物に摂取させた。対照動物も同様に、非絶食下で 0.5%メチルセルロース溶液を所定量経口投与した。オンダンセトロンは、絶食下で所定量経口投与した。オンダンセトロンの対照動物は絶食下で生理食塩液を所定量経口投与した。嘔吐の回数はシスプラチン投与 72 時間後まで数えた。

15

20 化合物 N o. 3 は 0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、体重 1 kg あたり 1 ml の割合で所定量経口投与した。オンダンセトロンは 0.2% (w/v) 濃度の注射剤を所定量経口投与した。また、0.5%メチルセルロース溶液は体重 1 kg あたり 1 ml の割合で、生理食塩液は体重 1 kg あたり 0.5~1.5 ml の割合で経口投与した。嘔吐の回数、初回嘔吐までの時間 (潜時) 及び嘔吐が発現してから終了するまでの時間



に関するデータは、Dunnett test により対照群との差を統計解析した。

〔結果〕

フェレットにシスプラチンの 5 mg/kg を腹腔内投与すると投与 24 時間までに発  
現する空吐き及び嘔吐(急性嘔吐)の平均回数は 109.8 回、投与 24 時間後から 72  
5 時間後までに発現する空吐き及び嘔吐(遅発性嘔吐)の平均回数は 347.8 回であり、  
3 日間にみられた平均の総嘔吐回数は 457.5 回であった。これらの空吐き及び嘔  
吐は化合物 No. 3 の 3 mg/kg を 1 日 1 回投与することにより有意に抑制された  
(抑制率: 42%)。化合物 No. 3 の 10 mg/kg を 1 日 1 回投与すると、急性及び遅  
10 発性嘔吐は有意に抑制され、その抑制率は急性嘔吐で 83%、遅発性嘔吐で 65%であ  
った(〔図 8〕、〔図 9〕および〔表 1 1〕)。また、化合物 No. 3 の 1 mg/kg  
を 1 日 2 回投与すると、遅発性嘔吐は 70%抑制され、3 日間にみられる急性及び遅  
発性嘔吐の平均回数は 54%抑制された。更に、化合物 No. 3 の 3 mg/kg を 1 日 2  
15 回投与すると、急性及び遅発性嘔吐は著明に抑制され、その抑制率は急性嘔吐で  
82%、遅発性嘔吐で 59%であった。結果を〔図 6〕、〔図 7〕、〔表 9〕および〔表  
1 0〕に示す。

20

25

〔表 9〕

〔化合物No. 3の1日2回投与〕

| 前処理        | 投与量<br>(mg/kg × 2,<br>p. o.) | 日数 0 (0-24 時間)                    |                                   | 日数 1-2 (24-72 時間)                  |                                   |
|------------|------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
|            |                              | 嘔吐したフェ<br>レット数/試<br>験したフェレ<br>ット数 | 空吐きおよび<br>嘔吐回数<br>(平均値 ±<br>標準誤差) | 嘔吐したフェ<br>レット数/試験<br>したフェレッ<br>ット数 | 空吐きおよび<br>嘔吐回数<br>(平均値 ±<br>標準誤差) |
| 0.5%MC     | -                            | 4/4                               | 33.0 ± 5.0                        | 4/4                                | 354.8 ± 18.6                      |
| Cpd. No. 3 | 0.03                         | 3/4                               | 24.8 ± 14.8                       | 4/4                                | 245.8 ± 34.3                      |
|            | 0.1                          | 3/4                               | 26.0 ± 11.2                       | 4/4                                | 222.0 ± 20.7 <sup>a</sup>         |
|            | 0.3                          | 0/4                               | 0                                 | 4/4                                | 209.3 ± 14.0 <sup>b</sup>         |
|            | 1                            | 4/4                               | 71.8 ± 20.6                       | 4/4                                | 108.0 ± 9.6 <sup>b</sup>          |
|            | 3                            | 2/4                               | 6.0 ± 4.5                         | 4/4                                | 145.0 ± 50.5 <sup>b</sup>         |

| 前処理        | 投与量<br>(mg/kg<br>× 2, p. o.) | 空吐きおよび嘔吐<br>の合計回数<br>(日数 0-2 : 0-72 時間) | 潜時<br>(時間, 平均値 ±<br>標準誤差) | 持続時間<br>(時間, 平均値 ±<br>標準誤差) |
|------------|------------------------------|---|---------------------------|-----------------------------|
|            |                              |   |                           |                             |
| Cpd. No. 3 | 0.03                         | 270.5 ± 43.7                            | 13.4 ± 4.9                | 50.8 ± 7.3                  |
|            | 0.1                          | 248.0 ± 10.7 <sup>a</sup>               | 13.3 ± 6.3                | 54.8 ± 6.1                  |
|            | 0.3                          | 209.3 ± 14.0 <sup>b</sup>               | 34.5 ± 3.4 <sup>b</sup>   | 31.1 ± 1.9 <sup>a</sup>     |
|            | 1                            | 179.8 ± 21.0 <sup>b</sup>               | 3.4 ± 1.1                 | 64.8 ± 2.2                  |
|            | 3                            | 150.8 ± 53.1 <sup>b</sup>               | 25.8 ± 10.7               | 40.9 ± 13.9                 |

( a P&lt;0.05, b P&lt;0.01)

〔表 10〕

5 〔オンダンセトロン の 1日2回投与〕

| 前処理          | 投与量<br>(mg/kg<br>× 2,<br>p. o.) | 日数 0 (0-24 時間)                    |                                   | 日数 1-2 (24-72 時間)                 |                                   |
|--------------|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
|              |                                 | 嘔吐したフェ<br>レット数/試<br>験したフェレ<br>ット数 | 空吐きおよび<br>嘔吐回数<br>(平均値 ±<br>標準誤差) | 嘔吐したフェ<br>レット数/試<br>験したフェレ<br>ット数 | 空吐きおよび<br>嘔吐回数<br>(平均値 ±<br>標準誤差) |
| 生理食塩液        | -                               | 5/5                               | 66.8 ± 20.2                       | 5/5                               | 323.8 ± 34.6                      |
| オンダンセ<br>トロン | 1                               | 5/5                               | 70.2 ± 25.2                       | 5/5                               | 327.4 ± 88.8                      |
|              | 3                               | 4/6                               | 27.8 ± 13.1                       | 6/6                               | 221.7 ± 62.9                      |

| 前処理          | 投与量<br>(mg/kg × 2, p. o.) | 空吐きおよび嘔吐の<br>合計回数<br>(日数 0-2 : 0-72 時間) | 潜時<br>(時間,<br>平均値 ±<br>標準誤差) | 持続時間<br>(時間,<br>平均値 ±<br>標準誤差) |
|--------------|---------------------------|---|------------------------------|--------------------------------|
|              |                           |   |                              |                                |
| オンダンセ<br>トロン | 1                         | 397.6 ± 72.0                            | 8.7 ± 0.9                    | 56.5 ± 2.6                     |
|              | 3                         | 249.5 ± 74.2                            | 15.7 ± 5.6                   | 44.2 ± 8.4                     |

〔表 1 1〕

〔化合物No. 3の1日1回投与〕

| 前処理        | 投与量<br>(mg/kg,<br>p. o.) | 日数 0 (0-24 時間)                    |                                   | 日数 1-2 (24-72 時間)                  |                                   |
|------------|--------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
|            |                          | 嘔吐したフェ<br>レット数/試<br>験したフェレ<br>ット数 | 空吐きおよび<br>嘔吐回数<br>(平均値 ±<br>標準誤差) | 嘔吐したフェ<br>レット数/試験<br>したフェレッ<br>ット数 | 空吐きおよび<br>嘔吐回数<br>(平均値 ±<br>標準誤差) |
| 0.5%MC     | -                        | 4/4                               | 109.8 ± 19.6                      | 4/4                                | 347.8 ± 74.6                      |
| Cpd. No. 3 | 3                        | 4/4                               | 56.8 ± 18.4                       | 4/4                                | 209.5 ± 23.6                      |
|            | 10                       | 3/4                               | 19.0 ± 11.0 <sup>b</sup>          | 4/4                                | 120.5 ± 5.0 <sup>a</sup>          |

| 前処理        | 投与量<br>(mg/kg,<br>p. o.) | 空吐きおよび嘔吐<br>の合計回数<br>(日数 0-2 : 0-72 時間) | 潜時                  | 持続時間                    |
|------------|--------------------------|---|---------------------|-------------------------|
|            |                          |   | (時間,<br>平均値 ± 標準誤差) | (時間,<br>平均値 ± 標準誤差)     |
| 0.5%MC     | -                        | 457.5 ± 73.6                            | 4.1 ± 1.4           | 67.3 ± 1.7              |
| Cpd. No. 3 | 3                        | 266.3 ± 20.6 <sup>a</sup>               | 7.8 ± 1.1           | 61.2 ± 1.2              |
|            | 10                       | 139.5 ± 8.3 <sup>b</sup>                | 16.2 ± 5.6          | 51.4 ± 7.0 <sup>a</sup> |

( a P&lt;0.05, b P&lt;0.01)

5

化合物No. 3の0.1 mg/kg以上を1日2回経口投与することにより、シスプラチンによるフェレットの遅発性嘔吐は有意に抑制された。また、10 mg/kgを1日1回経口投与することにより、シスプラチンによるフェレットの急性及び遅発性嘔吐は有意に抑制された。

10 (2) 化合物No. 3のフェレットにおけるシスプラチン誘発性急性及び遅発性嘔吐抑制率

急性嘔吐抑制率、遅発性嘔吐抑制率および全嘔吐抑制率を下記式により算出し、その結果を〔表 1 2〕および〔表 1 3〕に示す。

$$\frac{[\text{Cont. の空吐きまたは嘔吐回数}] - [\text{化合物No. 3 投与動物の空吐きまたは嘔吐回数}]}{[\text{Cont. の空吐きまたは嘔吐回数}]} \times 100 (\%)$$

15

〔表 1 2〕

〔1 日 2 回経口投与の効果〕

|                   | 投与量<br>(mg/kg, p. o.) | 急性嘔吐抑制率<br>(シスプラチン投与<br>後 0~24 時間) | 遅発性嘔吐抑制率<br>(シスプラチン投与<br>後 24~72 時間) | 全嘔吐抑制率<br>(シスプラチン投与<br>後 0~72 時間) |
|-------------------|-----------------------|------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| Cont. (0.5%MC)    | 1 ml/kg               | 嘔吐回数：33.0 回                        | 嘔吐回数：354.8 回                         | 嘔吐回数：387.8 回                      |
| Cpd. No. 3        | 0.03                  | 25 % NS                            | 31 % NS                              | 30 % NS                           |
|                   | 0.1                   | 21 % NS                            | 37 % a                               | 36 % a                            |
|                   | 0.3                   | 100 % NS                           | 41 % b                               | 46 % b                            |
|                   | 1                     | 0 % NS                             | 70 % b                               | 54 % b                            |
|                   | 3                     | 82 % NS                            | 59 % b                               | 61 % b                            |
| Cont. (生理食塩<br>液) | 0.5 ml/kg             | 嘔吐回数：66.8 回                        | 嘔吐回数：323.8 回                         | 嘔吐回数：390.6 回                      |
| オンダンセトロン          | 1                     | 0 % NS                             | 0 % NS                               | 0 % NS                            |
|                   | 3                     | 58 % NS                            | 32 % NS                              | 36 % NS                           |

(a $p$ <0.05, b $p$ <0.01, NS: 統計学的有意差なし)

5 〔表 1 3〕

〔1 日 1 回経口投与の効果〕

|                | 投与量<br>(mg/kg, p. o.) | 急性嘔吐抑制率<br>(シスプラチン投与<br>後 0~24 時間) | 遅発性嘔吐抑制率<br>(シスプラチン投与<br>後 24~72 時間) | 全嘔吐抑制率<br>(シスプラチン投与<br>後 0~72 時間) |
|----------------|-----------------------|------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| Cont. (0.5%MC) | 1 ml/kg               | 嘔吐回数：109.8 回                       | 嘔吐回数：347.8 回                         | 嘔吐回数：457.5 回                      |
| Cpd. No. 3     | 3                     | 48 % NS                            | 40 % NS                              | 42 % a                            |
|                | 10                    | 83 % b                             | 65 % a                               | 70 % b                            |

(a $p$ <0.05, b $p$ <0.01, NS: 統計学的有意差なし)

実施例 4 制がん薬メソトレキセート (MTX) による遅発性嘔吐に対する経口  
10 投与した化合物 No. 3 の作用

(1) イヌにおけるメソトレキセートによる遅発性嘔吐に対する経口投与した化  
合物 No. 3 の作用

〔方法〕

15 一群 3 あるいは 4 頭のビーグル犬 (8.3~12.6 kg) を雌雄の区別なく用いた。メ  
ソトレキセートは 2.5 mg/ml/kg を静脈内投与した。化合物 No. 3、オンダンセ  
トロン及び 0.5%メチルセルロース溶液はいずれもメソトレキセート投与 8、24 及

び48時間後に所定量経口投与した。化合物No. 3及び0.5%メチルセルロース溶液は投与30分前に少量の餌を動物に摂取させた後に、オンダンセトロンは絶食下で投与した。嘔吐の回数はメソトレキセート投与72時間後まで数えた。

5 化合物No. 3は0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、体重1kgあたり0.25~1mlの割合で経口投与した。オンダンセトロンは0.2%(w/v)濃度の注射剤を所定量経口投与した。また、0.5%メチルセルロース溶液は体重1kgあたり1mlの割合で経口投与した。嘔吐の回数、潜時及び嘔吐が発現してから終了するまでの時間に関するデータは、Dunnett testにより対照群との差を統計解析した。

〔結果〕

10 溶媒を投与した動物におけるメソトレキセートの嘔吐パターンを〔図10〕に示した。対照動物ではメソトレキセート投与後25.3±1.5時間(平均値±標準誤差)から嘔吐が始まり、投与約70時間後まで継続して観察された。72時間の観察時間内に惹起した嘔吐は12.3±0.7回であった。メソトレキセートの嘔吐は化合物No. 3の0.01mg/kg以上で有意に抑制され、嘔吐が発現してから終了するまでの時間は有意に短縮した。また、この嘔吐は化合物No. 3の10mg/kg  
15 でほぼ完全に抑制された。結果を〔図11〕および〔表14〕に示す。

〔表14〕

| 前処理        | 投与量<br>(mg/kg, p.o.) | 嘔吐したイヌ数/試験したイヌ数 | 嘔吐回数 (平均値±標準誤差)  |                      |                      | 潜時<br>(時間, 平均値±標準誤差)  | 持続時間<br>(時間, 平均値±標準誤差) |
|------------|----------------------|-----------------|------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|
|            |                      |                 | 日数 0<br>(0-24時間) | 日数 1+2<br>(24-72時間)  | 合計数<br>(0-72時間)      |                       |                        |
| 0.5%MC     | -                    | 3/3             | 0.7±0.3          | 11.7±0.9             | 12.3±0.7             | 25.3±1.5              | 44.0±1.7               |
| Cpd. No. 3 | 0.01                 | 3/3             | 0 <sup>b</sup>   | 4.7±0.7 <sup>b</sup> | 4.7±0.7 <sup>b</sup> | 33.8±4.8              | 21.8±5.8 <sup>a</sup>  |
|            | 0.1                  | 3/3             | 0 <sup>b</sup>   | 3.0±1.0 <sup>b</sup> | 3.0±1.0 <sup>b</sup> | 35.7±7.1              | 15.0±8.0 <sup>b</sup>  |
|            | 1                    | 3/3             | 0 <sup>b</sup>   | 3.7±0.7 <sup>b</sup> | 3.7±0.7 <sup>b</sup> | 46.7±8.7              | 14.4±6.1 <sup>b</sup>  |
|            | 3                    | 3/3             | 0 <sup>b</sup>   | 1.7±0.3 <sup>b</sup> | 1.7±0.3 <sup>b</sup> | 45.5±3.3              | 6.4±5.9 <sup>b</sup>   |
|            | 10                   | 1/4             | 0 <sup>b</sup>   | 0.3±0.3 <sup>b</sup> | 0.3±0.3 <sup>b</sup> | 66.2±5.8 <sup>b</sup> | 0 <sup>b</sup>         |
| オンダンセトロン   | 10                   | 3/3             | 0 <sup>b</sup>   | 9.3±2.3              | 9.3±2.3              | 28.6±3.9              | 27.8±2.7               |

(<sup>a</sup> P<0.05, <sup>b</sup> P<0.01)

20 メソトレキセートによって誘発されるイヌの遅発性嘔吐は、化合物No. 3を

1 日 1 回経口投与することにより抑制されることが明らかとなった。

(2) 化合物No. 3のイヌにおけるメソトレキセート誘発性遅発性嘔吐抑制率

遅発性嘔吐抑制率および全嘔吐抑制率を下記式により算出し、その結果を〔表 15〕に示す。

5 〔表 15〕

[1 日 1 回経口投与の効果]

|                | 投与量<br>(mg/kg, p. o.) | 遅発性嘔吐抑制率<br>(MTX 投与後 24~72 時間) | 全嘔吐抑制率<br>(MTX 投与後 0~72 時間) |
|----------------|-----------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| Cont. (0.5%MC) | 1 ml/kg               | 嘔吐回数：11.7 回                    | 嘔吐回数：12.3 回                 |
| Cpd. No. 3     | 0.01                  | 60 % b                         | 62 % b                      |
|                | 0.1                   | 74 % b                         | 76 % b                      |
|                | 1                     | 68 % b                         | 70 % b                      |
|                | 3                     | 85 % b                         | 86 % b                      |
|                | 10                    | 97 % b                         | 98 % b                      |
| オンダンセトロン       | 10                    | 21 % NS                        | 24 % NS                     |

(<sup>b</sup> $p < 0.01$ , NS: 統計学的有意差なし)

実施例 5 鎮痛薬モルヒネによる嘔吐に対する経口投与した化合物No. 3の作  
10 用

(1) フェレットにおけるモルヒネによる嘔吐に対する経口投与した化合物No. 3の作用

〔方法〕

15 一群 6~7 頭の雄性フェレット (1.6~2.0 kg) を用いた。モルヒネは 0.3 mg/0.3 ml/kg を皮下投与した。モルヒネ投与 2.5 時間前に少量の餌を動物に摂取させ、その 30 分後に化合物No. 3 を所定量経口投与した。対照動物も同様に、非絶食下で 0.5%メチルセルロース溶液を所定量経口投与した。オンダンセトロンは絶食下で所定量経口投与した。オンダンセトロンの対照動物には絶食下で生理食塩液を所定量経口投与した。嘔吐の回数はモルヒネ投与 30 分後まで数えた。

20 化合物No. 3 は 0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、体重 1 kg あたり 1 ml の割合で経口投与した。オンダンセトロンは 0.2%(w/v)濃度の注射剤を経口投与した。また、0.5%メチルセルロース溶液は体重 1 kg あたり 1 ml の割合で、生理

食塩液は体重 1 kg あたり 1.5 ml の割合で経口投与した。嘔吐の回数、初回嘔吐までの時間(潜時)及び嘔吐が発現してから終了するまでの時間に関するデータは、Dunnett test あるいは *t* test により対照群との差を統計解析した。

〔結果〕

5 対照動物ではモルヒネ投与後 3.3~3.6 分(平均値)から空吐きあるいは嘔吐が始まり、その後約 10 分間継続してみられた。30 分間の観察時間内に惹起した空吐き及び嘔吐はそれぞれ  $31.9 \pm 5.2$  及び  $3.6 \pm 0.7$  回であった。この空吐き及び嘔吐は化合物 No. 3 の 1 mg/kg の経口投与で抑制傾向を示し、3 mg/kg で有意に抑制された。一方、オンダンセトロン の 3 mg/kg を経口投与してもこの嘔吐  
 10 は抑制されなかった。測定結果を〔図 1 2〕、〔図 1 3〕、〔表 1 6〕および〔表 1 7〕に示す。

〔表 1 6〕

[化合物 No. 3 投与効果]

| 前処理        | 投与量<br>(mg/kg<br>, p. o.) | 空吐きしたフェレット数/試験したフェレット数 | 空吐き回数<br>(平均値±標準誤差)        | 初回空吐きまでの時間<br>(分, 平均値±標準誤差) | 空吐き持続時間<br>(分, 平均値±標準誤差) |
|------------|---------------------------|------------------------|----------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| 0.5%MC     | -                         | 7/7                    | $31.9 \pm 5.2$             | $3.3 \pm 0.3$               | $8.0 \pm 1.5$            |
| Cpd. No. 3 | 1                         | 4/6                    | $18.3 \pm 7.0$             | $12.3 \pm 5.6$              | $5.5 \pm 1.9$            |
|            | 3                         | 5/6                    | $6.8 \pm 2.6$ <sup>b</sup> | $10.5 \pm 3.9$              | $2.7 \pm 1.7$            |

| 前処理        | 投与量<br>(mg/kg<br>, p. o.) | 嘔吐したフェレット数/試験したフェレット数 | 嘔吐回数<br>(平均値±標準誤差)         | 初回嘔吐までの時間<br>(分, 平均値±標準誤差)  | 嘔吐持続時間<br>(分, 平均値±標準誤差) |
|------------|---------------------------|-----------------------|----------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| 0.5%MC     | -                         | 7/7                   | $3.6 \pm 0.7$              | $3.7 \pm 0.4$               | $5.6 \pm 1.5$           |
| Cpd. No. 3 | 1                         | 4/6                   | $2.5 \pm 1.0$              | $13.3 \pm 5.4$              | $3.8 \pm 1.9$           |
|            | 3                         | 1/6                   | $0.5 \pm 0.5$ <sup>a</sup> | $25.8 \pm 4.2$ <sup>b</sup> | $1.5 \pm 1.5$           |

( a  $P < 0.05$ , b  $P < 0.01$  )

15

20

[表17]

[オンダンセトロン投与効果]

| 前処理          | 投与量<br>(mg/kg<br>, p. o.) | 空吐きしたフェ<br>レット数/試験<br>したフェレット<br>数 | 空吐き回数<br>(平均値±標準<br>誤差) | 初回空吐きまで<br>の時間<br>(分, 平均値±<br>標準誤差) | 空吐き持続時間<br>(分, 平均値±<br>標準誤差) |
|--------------|---------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|------------------------------|
| 生理食塩液        | -                         | 6/6                                | 19.5 ± 8.5              | 5.5 ± 0.9                           | 3.5 ± 2.4                    |
| オンダンセ<br>トロン | 3                         | 5/6                                | 17.2 ± 6.4              | 8.8 ± 4.3                           | 5.0 ± 2.3                    |
| 前処理          | 投与量<br>(mg/kg<br>, p. o.) | 嘔吐したフェレ<br>ット数/試験し<br>たフェレット数      | 嘔吐回数<br>(平均値±標準<br>誤差)  | 初回嘔吐までの<br>時間<br>(分, 平均値±<br>標準誤差)  | 嘔吐持続時間<br>(分, 平均値±<br>標準誤差)  |
| 生理食塩液        | -                         | 5/6                                | 2.2 ± 0.9               | 8.7 ± 4.3                           | 2.8 ± 2.5                    |
| オンダンセ<br>トロン | 3                         | 5/6                                | 2.3 ± 1.2               | 9.2 ± 4.2                           | 3.7 ± 2.6                    |

5 フェレットにおけるモルヒネ誘発性嘔吐は化合物No. 3の経口投与により抑  
制されることが明らかとなった。

(2) イヌにおけるモルヒネによる嘔吐に対する経口投与した化合物No. 3の  
作用

[方法]

10 一群3~5頭のビーグル犬(8.8~14.5 kg)を雌雄の区別なく用いた。モルヒネは  
0.3 mg/0.03 ml/kgを皮下投与した。モルヒネ投与2.5時間前に少量の餌を動物  
に摂取させ、その30分後に化合物No. 3を所定量経口投与した。対照動物も同  
様に、非絶食下で0.5%メチルセルロース溶液を所定量経口投与した。オンダンセ  
トロンは絶食下で所定量経口投与した。オンダンセトロンの対照動物には絶食下  
15 で生理食塩液を所定量経口投与した。嘔吐の回数はモルヒネ投与30分後まで数  
えた。

20 化合物No. 3は0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、体重1 kgあたり1 ml  
の割合で経口投与した。オンダンセトロンは0.2%(w/v)濃度の注射剤を経口投与  
した。また、0.5%メチルセルロース溶液は体重1 kgあたり1 mlの割合で、生理  
食塩液は体重1 kgあたり0.5 mlの割合で経口投与した。嘔吐の回数、初回嘔吐  
までの時間(潜時)及び嘔吐が発現してから終了するまでの時間に関するデータは、



Dunnnett test あるいは *t* test により対照群との差を統計解析した。

〔結果〕

対照動物ではモルヒネ投与 5.6 ± 0.5 分後(平均値 ± 標準誤差)から嘔吐が始まり、その後約 2 分間継続してみられた。30 分間の観察時間内に惹起した嘔吐は 2.2 ± 0.5 回であった。この嘔吐は化合物 No. 3 の 0.3 mg/kg の経口投与で有意に抑制され、1 mg/kg で完全に抑制された。一方、オンダンセトロン の 1 mg/kg を経口投与してもこの嘔吐は抑制されなかった。結果を〔表 18〕および〔表 19〕に示す。

〔表 18〕

10 [化合物 No. 3 投与効果]

| 前処理        | 投与量<br>(mg/kg<br>, p. o.) | 嘔吐したイヌ<br>数/試験した<br>イヌ数 | 嘔吐回数<br>(平均値 ± 標準<br>誤差) | 初回嘔吐までの<br>時間<br>(分, 平均値 ± 標<br>準誤差) | 嘔吐持続時間<br>(分, 平均値 ± 標<br>準誤差) |
|------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|
| 0.5%MC     | -                         | 5/5                     | 2.2 ± 0.5                | 5.6 ± 0.5                            | 1.8 ± 0.9                     |
| Cpd. No. 3 | 0.1                       | 3/3                     | 1.0 ± 0                  | 8.7 ± 1.2                            | 0                             |
|            | 0.3                       | 1/3                     | 0.3 ± 0.3 <sup>a</sup>   | 22.0 ± 8.0 <sup>a</sup>              | 0                             |
|            | 1                         | 0/3                     | 0 <sup>b</sup>           | 30 <sup>b</sup>                      | 0                             |

(<sup>a</sup> *P* < 0.05, <sup>b</sup> *P* < 0.01)

〔表 19〕

[オンダンセトロン投与効果]

| 前処理          | 投与量<br>(mg/kg<br>, p. o.) | 嘔吐したイヌ<br>数/試験した<br>イヌ数 | 嘔吐回数<br>(平均値 ± 標準<br>誤差) | 初回嘔吐までの<br>時間<br>(分, 平均値 ± 標<br>準誤差) | 嘔吐持続時間<br>(分, 平均値 ± 標<br>準誤差) |
|--------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|
| 生理食塩液        | -                         | 4/4                     | 3.3 ± 0.9                | 4.5 ± 1.2                            | 1.8 ± 0.6                     |
| オンダンセ<br>トロン | 1                         | 3/3                     | 1.7 ± 0.3                | 5.0 ± 1.0                            | 1.0 ± 0.6                     |

15

イヌにおけるモルヒネ誘発性嘔吐は化合物 No. 3 の経口投与により抑制されることが明らかとなった。

経口投与した化合物 No. 3 のモルヒネ誘発性嘔吐抑制率を以下に示す。

空吐き抑制率および嘔吐抑制率を下記式により算出し、その結果を〔表 20〕

20 および〔表 21〕に示す。

$$\frac{[\text{Cont. の空吐きまたは嘔吐回数}] - [\text{化合物No. 3 投与動物の空吐きまたは嘔吐回数}]}{[\text{Cont. の空吐きまたは嘔吐回数}]} \times 100 (\%)$$

[表 2 0]

[フェレットにおける効果]

|                | 投与量<br>(mg/kg, p. o.) | 空吐き抑制率      | 嘔吐抑制率     |
|----------------|-----------------------|-------------|-----------|
| Cont. (0.5%MC) | 1 ml/kg               | 空吐き回数：31.9回 | 嘔吐回数：3.6回 |
| Cpd. No. 3     | 1                     | 43 % NS     | 31 % NS   |
|                | 3                     | 79 % b      | 86 % a    |
| Cont. (生理食塩液)  | 1.5 ml/kg             | 空吐き回数：19.5回 | 嘔吐回数：2.2回 |
| オンダンセトロン       | 3                     | 12 % NS     | 0 % NS    |

(a  $p < 0.05$ , b  $p < 0.01$ , NS: 統計学的有意差なし)

5

[表 2 1]

[イヌにおける効果]

|                | 投与量<br>(mg/kg, p. o.) | 嘔吐抑制率     |
|----------------|-----------------------|-----------|
| Cont. (0.5%MC) | 1 ml/kg               | 嘔吐回数：2.2回 |
| Cpd. No. 3     | 0.1                   | 55 % NS   |
|                | 0.3                   | 86 % a    |
|                | 1                     | 100 % b   |
| Cont. (生理食塩液)  | 0.5 ml/kg             | 嘔吐回数：3.3回 |
| オンダンセトロン       | 1                     | 48 % NS   |

(a  $p < 0.05$ , b  $p < 0.01$ , NS: 統計学的有意差なし)

10 実施例 6 イヌにおける中枢性催吐薬ロペラミド誘発性嘔吐に対する経口投与した化合物No. 3の作用

[方法]

15 一群3頭のビーグル犬(7.7~12.7 kg)を雌雄の区別なく用いた。ロペラミドは1 mg/ml/kgを皮下投与した。ロペラミド投与2.5時間前に少量の餌を動物に摂取させ、その30分後に化合物No. 3を所定量経口投与した。対照動物も同様に、非絶食下で0.5%メチルセルロース溶液を所定量経口投与した。ナロキソン及びオンダンセトロンは、ロペラミド投与30分前に絶食下でそれぞれ所定量静脈内及び

経口投与した。嘔吐の回数はロペラミド投与 3 時間後まで数えた。

化合物 No. 3 は 0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、体重 1 kg あたり 0.25 ~1 ml の割合で経口投与した。ナロキソンは 0.05%(w/v)濃度溶液を静脈内投与した。オndanセトロンは 0.2%(w/v)濃度の注射剤を経口投与した。また、0.5%メチルセルロース溶液は体重 1 kg あたり 1 ml の割合で経口投与した。嘔吐の回数、  
5 潜時及び嘔吐が発現してから終了するまでの時間に関するデータは、Dunnett test により対照群との差を統計解析した。

〔結果〕

対照動物ではロペラミド投与後 0.73±0.04 時間(平均値±標準誤差)から嘔吐  
10 が始まり、その後約 1.5 時間継続してみられた。3 時間の観察時間内に惹起した嘔吐は 10.0±0.6 回であった。この嘔吐は化合物 No. 3 の 0.03 mg/kg 以上の経口投与で有意に抑制され、10 mg/kg で完全に抑制された。また、ナロキシソンの 0.5 mg/kg を静脈内投与することにより、この嘔吐はほぼ完全に抑制された。一方、オndanセトロンの 10 mg/kg を経口投与してもこの嘔吐は抑制されな  
15 かった。測定結果を〔図 1 4〕、〔図 1 5〕および〔表 2 2〕に示す。

〔表 2 2〕

| 前処理           | 投与量<br>(mg/kg,<br>p. o.) | 嘔吐したイヌ<br>数/試験した<br>イヌ数 | 嘔吐回数<br>(平均値±標準誤<br>差) | 初回嘔吐まで<br>の時間<br>(時間, 平均<br>値±標準誤<br>差) | 嘔吐持続時間<br>(時間, 平均<br>値±標準誤<br>差) |
|---------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|---|----------------------------------|
| 0.5%MC        | -                        | 3/3                     | 10.0±0.6               | 0.73±0.04                               | 1.56±0.32                        |
| Cpd. No. 3    | 0.01                     | 3/3                     | 8.0±2.5                | 0.74±0.07                               | 1.24±0.21                        |
|               | 0.03                     | 3/3                     | 2.0±0.6 a              | 1.08±0.11                               | 0.44±0.22                        |
|               | 0.1                      | 2/3                     | 2.7±2.2 a              | 1.98±0.55 a                             | 0.59±0.59                        |
|               | 1                        | 3/3                     | 3.3±1.2 a              | 1.25±0.35                               | 0.68±0.34                        |
|               | 3                        | 3/3                     | 3.0±0.6 a              | 1.63±0.34                               | 0.38±0.13 a                      |
|               | 10                       | 0/3                     | 0 b                    | 3 b                                     | 0 b                              |
| オndanセ<br>トロン | 10                       | 3/3                     | 9.7±2.7                | 0.50±0.14                               | 1.30±0.11                        |
| ナロキシソ<br>ン    | 0.5 mg/kg<br>i. v.       | 1/3                     | 0.7±0.7 b              | 2.61±0.39 b                             | 0.01±0.01 b                      |

( a  $P<0.05$ , b  $P<0.01$  )

イヌにおけるロペラミド誘発性嘔吐は化合物 No. 3 の経口投与により抑制さ

れることが明らかとなった。

化合物No. 3のイヌにおけるロペラミド誘発性嘔吐抑制率を以下に示す。

嘔吐抑制率を下記式により算出し、その結果を〔表23〕に示す。

$$\frac{[\text{Cont. の空吐きまたは嘔吐回数}] - [\text{化合物No. 3 投与動物の空吐きまたは嘔吐回数}]}{[\text{Cont. の空吐きまたは嘔吐回数}]} \times 100 (\%)$$

5 〔表23〕

|                | 投与量<br>(mg/kg, p. o.) | 嘔吐抑制率      |
|----------------|-----------------------|------------|
| Cont. (0.5%MC) | 1 ml/kg               | 嘔吐回数：10.0回 |
| Cpd. No. 3     | 0.01                  | 20 % NS    |
|                | 0.03                  | 80 % a     |
|                | 0.1                   | 73 % a     |
|                | 1                     | 67 % a     |
|                | 3                     | 70 % a     |
|                | 10                    | 100 % b    |
| オンダンセトロン       | 10                    | 3 % NS     |
| ナロキソン          | 0.5 mg/kg i. v.       | 93 % b     |

(a  $p < 0.05$ , b  $p < 0.01$ , NS: 統計学的有意差なし)

10 実施例7 イヌにおける中枢性催吐薬アポモルフィン誘発性嘔吐に対する化合物No. 3の作用

〔方法〕

15 一群3頭のビーグル犬(7.8~15.9 kg)を雌雄の区別なく用いた。アポモルフィンは0.1 mg/ml/kgを皮下投与した。アポモルフィン投与2.5時間前に少量の餌を動物に摂取させ、その30分後に化合物No. 3を所定量経口投与した。対照動物も同様に、非絶食下で0.5%メチルセルロース溶液を所定量経口投与した。オンダンセトロンは、絶食下で所定量経口投与した。嘔吐の回数はアポモルフィン投与1時間後まで数えた。

化合物No. 3は0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、体重1 kgあたり1 mlの割合で経口投与した。オンダンセトロンは0.2% (w/v)濃度の注射剤を経口投与

した。また、0.5%メチルセルロース溶液は体重1 kgあたり1 mlの割合で経口投与した。嘔吐の回数、潜時及び嘔吐が発現してから終了するまでの時間に関するデータは、Dunnett testにより対照群との差を統計解析した。

〔結果〕

- 5 対照動物ではアポモルフィン投与4.2±0.0分後(平均値±標準誤差)から嘔吐が始まり、その後約30分間継続してみられた。1時間の観察時間内に惹起した嘔吐は12.0±3.6回であった。この嘔吐は化合物No. 3の3 mg/kgで抑制傾向を示し、10 mg/kgで著明に抑制された。更に、化合物No. 3の10 mg/kgは嘔吐が発現してから終了するまでの時間を著明に短縮した。一方、オンダンセトロンの10 mg/kgを経口投与してもこの嘔吐は抑制されなかった。結果を〔図16〕、
- 10 〔図17〕および〔表24〕に示す。

〔表24〕

| 前処理          | 投与量<br>(mg/kg,<br>p. o.) | 嘔吐したイヌ<br>数/試験した<br>イヌ数 | 嘔吐回数<br>(平均値±<br>標準誤差) | 初回嘔吐までの<br>時間(分, 平均<br>値± 標準誤差) | 嘔吐持続時間<br>(時間, 平均値± 標<br>準誤差) |
|--------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| 0.5%MC       | -                        | 3/3                     | 12.0±3.6               | 4.2±0.0                         | 28.2±12.0                     |
| Cpd. No. 3   | 3                        | 3/3                     | 6.3±1.3                | 7.2±0.6                         | 12.0±3.0                      |
|              | 10                       | 2/3                     | 1.3±0.9 <sup>b</sup>   | 27.6±13.8                       | 1.2±1.2 <sup>a</sup>          |
| オンダン<br>セトロン | 10                       | 3/3                     | 13.7±2.4               | 2.4±0.6                         | 22.8±3.6                      |

(<sup>a</sup> P<0.05, <sup>b</sup> P<0.01)

- 15 イヌにおけるアポモルフィン誘発性嘔吐は化合物No. 3の経口投与により抑制されることが明らかとなった。

化合物No. 3のイヌにおけるアポモルフィン誘発性嘔吐抑制率を以下に示す。

嘔吐抑制率を下記式により算出し、その結果を〔表25〕に示す。

$$\frac{[\text{Cont. の空吐きまたは嘔吐回数}] - [\text{化合物No. 3投与動物の空吐きまたは嘔吐回数}]}{[\text{Cont. の空吐きまたは嘔吐回数}]} \times 100 (\%)$$

〔表 2 5〕

|                | 投与量<br>(mg/kg, p. o.) | 嘔吐抑制率         |
|----------------|-----------------------|---------------|
| Cont. (0.5%MC) | 1 ml/kg               | 嘔吐回数 : 12.0 回 |
| Cpd. No. 3     | 3                     | 48 % NS       |
|                | 10                    | 89 % b        |
| オンダンセトロン       | 10                    | 0 % NS        |

(b)  $p < 0.01$ , NS: 統計学的有意差なし)

5 実施例 8 制がん薬シスプラチン誘発性急性嘔吐に対する化合物No. 3とオン  
ダンセトロンとの併用効果

〔方法〕

10 雄性フェレット(0.8~1.6 kg)を用いた。シスプラチンは10 mg/10 ml/kgを腹  
腔内投与した。シスプラチン投与30分前に化合物No. 3 (3mg/kg) およびオン  
ダンセトロン (0.03mg/kg) を経口投与した。対照動物も同様に、0.5%(W/V)メチ  
ルセルローズ (MC) 溶液を経口投与した。空吐きおよび嘔吐の回数はシスプラ  
チン投与180分後まで数えた。動物行動はclosed-circuitビデオ記録システム  
で記録し、実験終了後に分析した。空吐きおよび嘔吐回数に関するデータは、  
Dunnett testにより対照群との差を統計解析した。

〔結果〕

15 対照動物ではシスプラチン投与後180分の観察時間内に惹起した空吐き及び  
嘔吐は $116.5 \pm 22.5$ 回であった。この空吐き及び嘔吐の回数は、化合物No. 3  
(3 mg/kg) とオンダンセトロン (0.03mg/kg) との併用により、有意に抑制され  
た〔図18〕。

20 この結果から、フェレットにおけるシスプラチン誘発性急性嘔吐は化合物No.  
3およびオンダンセトロンの併用により有意に抑制されることが明らかとなった。

実施例 9 制がん薬シスプラチンによる遅発性嘔吐に対する化合物No. 3とデ  
キサメタゾンとの併用効果

〔方法〕

雄性フェレット(1.2~1.9 kg)を用いた。シスプラチンは5 mg/5 ml/kgを腹腔内投与した。化合物No. 3 (3mg/kg) およびデキサメタゾン (1mg/kg) をシスプラチン投与30分後に経口投与した。対照動物も同様に、0.5%(W/V)メチルセルロース(MC)溶液を経口投与した。シスプラチン投与後31~44時間の13  
5 時間の間の空吐きおよび嘔吐の数を計測した。フェレットが経口投与後1時間以内に嘔吐した場合、そのフェレットのデータは使用しなかった。動物行動は closed-circuit ビデオ記録システムで記録し、実験終了後に分析した。空吐きおよび嘔吐数に関するデータは、Dunnett testにより対照群との差を統計解析した。

10 [結果]

対照動物ではシスプラチン投与後31~44時間の空吐き及び嘔吐回数は74.0±20.7回であった。化合物No. 3 (3 mg/kg) とデキサメタゾン (1mg/kg) との併用では、空吐き及び嘔吐の数は有意に抑制された〔図19〕。

この結果から、フェレットにおけるシスプラチン誘発性遅延嘔吐は化合物No.  
15 3およびデキサメタゾンの併用により有意に抑制されることが明らかとなった。

実施例10 制がん薬シスプラチンによる急性嘔吐に対する化合物No. 3、オ  
ンダンセトロンおよびデキサメタゾンの併用効果

[方法]

20 雄性フェレット(1.7~2.0 kg)を用いた。シスプラチンは10 mg/10 ml/kgを腹腔内投与した。化合物No. 3 (3mg/kg)、オンダンセトロン(0.03mg/kg)およびデキサメタゾン (1mg/kg) をシスプラチン投与30分前に経口投与した。対照動物も同様に、0.5%(W/V)メチルセルロース(MC)溶液を経口投与した。シスプラチン投与後180分間の空吐きおよび嘔吐の数を計測した。動物行動は closed-  
25 circuit ビデオ記録システムで記録し、実験終了後に分析した。空吐きおよび嘔吐数に関するデータは、Student's t testにより対照群との差を統計解析した。

[結果]

対照動物は、空吐き及び嘔吐回数は227±52回であった。化合物No. 3、オ

ンダンセトロンおよびデキサメタゾンの併用では、空吐き及び嘔吐の数は有意に抑制された。結果を〔図20〕および〔表26〕に示す。

〔表26〕

| 前処理     | 空吐きしたフェレット数/<br>試験したフェレット数 | 空吐き回数<br>(平均値 ± 標準誤差) |
|---------|----------------------------|-----------------------|
| 0.5%MC  | 4/4                        | 207±51                |
| 3 drugs | 4/4                        | 44±18*                |
| 前処理     | 嘔吐したフェレット数/<br>試験したフェレット数  | 嘔吐回数<br>(平均値 ± 標準誤差)  |
| 0.5%MC  | 4/4                        | 20.3±1.7              |
| 3 drugs | 4/4                        | 5.0±1.4**             |

3 drugs は化合物No. 3、オンダンセトロンおよびデキサメタゾンを示す。

5

この結果から、フェレットにおけるシスプラチン誘発性急性嘔吐は化合物No. 3、オンダンセトロンおよびデキサメタゾンの併用により有意に抑制されることが明らかとなった。

10 実施例11 制がん薬シスプラチンによる遅延嘔吐に対する化合物No. 3、オンダンセトロンおよびデキサメタゾンの併用効果

## 〔方法〕

15 雄性フェレット(1.7~1.9 kg)を用いた。シスプラチンは5 mg/5 ml/kgを腹腔内投与した。化合物No. 3 (3mg/kg)、オンダンセトロン(0.03mg/kg)およびデキサメタゾン(1mg/kg)をシスプラチン投与30分後に経口投与した。対照動物も同様に、0.5%(W/V)メチルセルロース(MC)溶液を経口投与した。シスプラチン投与後31~44時間の13時間間の空吐きおよび嘔吐の数を計測した。動物行動はclosed-circuitビデオ記録システムで記録し、実験終了後に分析した。空吐きおよび嘔吐数に関するデータは、Student's t testにより対照群との差を統計解析した。

20

## 〔結果〕

対照動物は、空吐き及び嘔吐回数は63.0±9.1回であった。化合物No. 3、オンダンセトロンおよびデキサメタゾンの併用では、空吐き及び嘔吐の数は有意に抑制された〔図21〕。



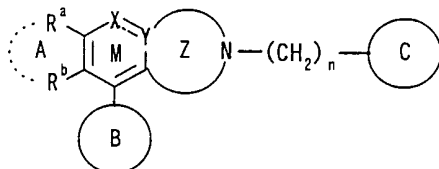
この結果から、フェレットにおけるシスプラチン誘発性遅延嘔吐は化合物No. 3、オンダンセトロンおよびデキサメタゾンの併用により有意に抑制されることが明らかとなった。

#### 5 産業上の利用の可能性

化合物(1) またはその塩は催吐作用を有する薬物により惹起される嘔吐を安全に低薬量で速やかに抑制することができ、副作用として催吐作用を有する薬物の適用範囲を広げるとともに患者のQOLを向上させることができる。

## 請求の範囲

## 1. 式



- 〔式中、M環は、部分構造  $-X \equiv Y <$  として  $-N=C <$ ,  $-CO-N <$  または  $-CS-N <$  を有する複素環；
- 5 R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> は共に結合してA環を形成するか、あるいは同一又は異なって水素原子又はM環における置換基；
- A環およびB環は、それぞれ置換基を有していてもよい同素又は複素環で、その少なくとも一方が置換基を有していてもよい複素環；
- 10 C環は置換基を有していてもよい同素又は複素環；
- Z環は置換されていてもよい含窒素複素環；および
- nは1ないし6の整数を示す。〕
- で表される化合物(I)またはその塩と催吐作用を有する薬物とを組み合わせる医療。

15

2. R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> がそれぞれ水素原子または
- (1) ハロゲン原子；
- (2) (i) ヒドロキシル基, (ii) C<sub>1-6</sub> アルコキシ基, (iii) C<sub>1-6</sub> アルキルチオ基, (iv) アミノ基, (v) C<sub>1-7</sub> アシルアミノ基, (vi) カルボキシル基,
- 20 (vii) ニトロ基, (viii) モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ基, (ix) モノ-又はジ-C<sub>3-8</sub> シクロアルキルアミノ基, (x) C<sub>6-10</sub> アリールアミノ基, (xi) C<sub>1-6</sub> アルキルで置換されていてもよい、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1~3個含んでいてもよい5~9員の環状アミノ基,
- (xii) 炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ

- 原子を1個ないし3個含む5又は6員の芳香族複素環基, (xiii) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個ないし3個含む5ないし9員の非芳香族複素環基, (xiv)  $C_{1-4}$ アルキルスルホニルアミノ基, (xv)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基および (xvi) ハロゲン原子から
- 5 選ばれた1~5個の置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基,
- (3) ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基,
- (4) ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基,
- (5)  $C_{3-10}$ シクロアルキル基,
- (6)  $C_{6-10}$ アリール基,
- 10 (7)  $C_{1-7}$ アシルアミノ基,
- (8)  $C_{1-3}$ アシルオキシ基,
- (9) ヒドロキシ基,
- (10) ニトロ基,
- (11) シアノ基,
- 15 (12) アミノ基,
- (13) モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基,
- (14)  $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい、窒素原子以外に酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1~3個含んでいてもよい5~9員の環状アミノ基,
- 20 (15)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基,
- (16)  $C_{1-6}$ アルキル-スルホニルアミノ基,
- (17)  $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基,
- (18) カルボキシ基,
- (19)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基,
- 25 (20) カルバモイル基,
- (21) モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基, および
- (22)  $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基
- から選ばれる置換基を示すか;  $R^a$ および $R^b$ が共に結合してA環を形成し、

A環が

- (1) ハロゲン原子,
- (2) (i)ヒドロキシル基, (ii)アミノ基, (iii)カルボキシル基, (iv)ニトロ基, (v)モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基, (vi) $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基および (vii)ハロゲン原子から選ばれた1~5個の置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基,
- (3) ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基,
- (4) ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基,
- (5)  $C_{6-10}$ アリール基,
- (6)  $C_{1-7}$ アシルアミノ基,
- (7)  $C_{1-3}$ アシルオキシ基,
- (8) ヒドロキシル基,
- (9) ニトロ基,
- (10) シアノ基,
- (11) アミノ基,
- (12) モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基,
- (13) 窒素原子以外に酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1~3個含んでもよい5~9員の環状アミノ基,
- (14)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基,
- (15)  $C_{1-6}$ アルキル-スルホニルアミノ基,
- (16)  $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基,
- (17) カルボキシル基,
- (18)  $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基,
- (19) カルバモイル基,
- (20) モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基,
- (21)  $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基および
- (22) オキソ基から選ばれる1ないし4個の置換基で置換されていてもよい①炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1種または2種の

ヘテロ原子を1個ないし3個含む5ないし9員の芳香族複素環、②炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1種または2種のヘテロ原子を1個ないし3個含む5ないし9員の非芳香族複素環または③3ないし10員の環状炭化水素を示し；

- 5 B環が
- (1) ハロゲン原子,
  - (2) (i)ヒドロキシル基, (ii)アミノ基, (iii)カルボキシル基, (iv)ニトロ基, (v)モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基, (vi) $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基および (vii)ハロゲン原子から選ばれた1~5個の置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基,
  - 10 (3)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基,
  - (4)ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基,
  - (5) $C_{6-10}$ アリール基,
  - (6) $C_{1-7}$ アシルアミノ基,
  - 15 (7) $C_{1-3}$ アシルオキシ基,
  - (8)ヒドロキシル基,
  - (9)ニトロ基,
  - (10)シアノ基,
  - (11)アミノ基,
  - 20 (12)モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基,
  - (13)窒素原子以外に酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1~3個含んでいてもよい5~9員の環状アミノ基,
  - (14) $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基,
  - (15) $C_{1-6}$ アルキル-スルホニルアミノ基,
  - 25 (16) $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基,
  - (17)カルボキシル基,
  - (18) $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基,
  - (19)カルバモイル基,

- (20) モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基,  
(21)  $C_{1-6}$ アルキルスルホニルおよび  
(22) オキシ基から選ばれる1ないし4個の置換基で置換されていてもよい①炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1種または2種のヘテロ原子を1個ないし3個含む5ないし9員の芳香族複素環、②炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1種または2種のヘテロ原子を1個ないし3個含む5ないし9員の非芳香族複素環または③3ないし10員の環状炭化水素を示し；
- C環が
- 10 (1) ハロゲン原子,  
(2) ハロゲン化されていてもよい $C_{1-10}$ アルキル基,  
(3) アミノ基で置換された $C_{1-4}$ アルキル基,  
(4) モノー又はジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノ基で置換された $C_{1-4}$ アルキル基,  
(5) カルボキシ基で置換された $C_{1-4}$ アルキル基,
- 15 (6)  $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル基で置換された $C_{1-4}$ アルキル基,  
(7) ヒドロキシ基で置換された $C_{1-4}$ アルキル基,  
(8)  $C_{3-10}$ シクロアルキル基,  
(9) ニトロ基,  
(10) シアノ基,
- 20 (11) ヒドロキシ基,  
(12) ハロゲン化されていてもよい $C_{1-10}$ アルコキシ基,  
(13) ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキルチオ基,  
(14) アミノ基,  
(15) モノー又はジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノ基,
- 25 (16) 窒素原子以外に酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1~3個含んでいてもよい5~9員の環状アミノ基,  
(17)  $C_{1-4}$ アルキルカルボニルアミノ基,  
(18) アミノカルボニルオキシ基,

- (19) モノー又はジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノカルボニルオキシ基,  
(20)  $C_{1-4}$ アルキルスルホニルアミノ基,  
(21)  $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル基,  
(22) アラルキルオキシカルボニル基,  
5 (23) カルボキシル基,  
(24)  $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基,  
(25)  $C_{3-6}$ シクロアルキルカルボニル基,  
(26) カルバモイル基,  
(27) モノー又はジ- $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル基,  
10 (28)  $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基または  
(29) 1ないし3個のハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基で置換されていてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族単環式複素環から選ばれる1ないし5個の置換基で置換されていてもよい、炭素原子以外  
15 に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1種または2種のヘテロ原子を1個ないし3個含む5ないし9員の複素環；または  
(1) ハロゲン原子,  
(2) ハロゲン化されていてもよい $C_{1-10}$ アルキル基,  
(3) アミノ基で置換された $C_{1-4}$ アルキル基,  
20 (4) モノー又はジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノ基で置換された $C_{1-4}$ アルキル基,  
(5) カルボキシル基で置換された $C_{1-4}$ アルキル基,  
(6)  $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル基で置換された $C_{1-4}$ アルキル基,  
(7) ヒドロキシル基で置換された $C_{1-4}$ アルキル基,  
(8)  $C_{3-10}$ シクロアルキル基,  
25 (9) ニトロ基,  
(10) シアノ基,  
(11) ヒドロキシル基,  
(12) ハロゲン化されていてもよい $C_{1-10}$ アルコキシ基,

- (13) ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキルチオ基,  
 (14) アミノ基,  
 (15) モノ-又はジ-C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基,  
 (16) 窒素原子以外に酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1~3  
 5 個含んでいてもよい5~9員の環状アミノ基,  
 (17) C<sub>1-4</sub>アルキル-カルボニルアミノ基,  
 (18) アミノカルボニルオキシ基,  
 (19) モノ-又はジ-C<sub>1-4</sub>アルキルアミノカルボニルオキシ基,  
 (20) C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニルアミノ基,  
 10 (21) C<sub>1-4</sub>アルコキシ-カルボニル基,  
 (22) アラルキルオキシカルボニル基,  
 (23) カルボキシ基,  
 (24) C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基,  
 (25) C<sub>3-6</sub>シクロアルキル-カルボニル基,  
 15 (26) カルバモイル基,  
 (27) モノ-又はジ-C<sub>1-4</sub>アルキルカルバモイル基,  
 (28) C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基および  
 (29) 1ないし3個のハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基で置換され  
 ていてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1  
 20 種または2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5または6員の芳香族単環式複  
 素環から選ばれる1ないし5個の置換基で置換されていてもよい3ないし10員  
 の同素環であり;

## Z環が

- (1) C<sub>1-6</sub>アルキル基,  
 25 (2) C<sub>2-6</sub>アルケニル基,  
 (3) C<sub>2-6</sub>アルキニル基,  
 (4) C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基,  
 (5) C<sub>3-8</sub>シクロアルキル-C<sub>1-4</sub>アルキル基,



- (6) C<sub>6-14</sub>アリール基,
- (7) ニトロ基,
- (8) シアノ基,
- (9) ヒドロキシル基,
- 5 (10) C<sub>1-4</sub>アルコキシ基,
- (11) C<sub>1-4</sub>アルキルチオ基
- (12) アミノ基,
- (13) モノー又はジ- C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基,
- (14) 窒素原子以外に酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1~3
- 10 個含んでいてもよい5~9員の環状アミノ基,
- (15) C<sub>1-4</sub>アルキル-カルボニルアミノ基,
- (16) C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニルアミノ基,
- (17) C<sub>1-4</sub>アルコキシ-カルボニル基,
- (18) カルボキシル基,
- 15 (19) C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基,
- (20) カルバモイル基,
- (21) モノー又はジ- C<sub>1-4</sub>アルキルカルバモイル基,
- (22) C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基,
- (23) オキソ基および
- 20 (24) チオキソ基から選ばれる1ないし5個の置換基で置換されていてもよい、  
Y及び炭素原子及び窒素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選  
択された少なくとも1つのヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし12員の複素  
環である請求項1記載の医薬。
- 25 3. R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>が共に結合してA環を形成し、C環が置換基を有していてもよ  
いベンゼン環又は置換基を有していてもよい複素環、Z環がオキソ化されてい  
てもよい含窒素複素環、およびnが1または2である請求項1記載の医薬。

4. Z環がオキシ化されていてもよい含窒素複素環である請求項1記載の医薬。
5. A環およびB環の一方が置換基を有していてもよい芳香環で、他方が置換基を有していてもよい芳香族複素環である請求項1記載の医薬。
- 5
6. A環が置換基を有していてもよい芳香族複素環であり、B環が置換基を有していてもよいベンゼン環である請求項1記載の医薬。
7. 芳香族複素環が炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれたヘテロ原子を1種または2種含む5または6員の芳香族複素環である請求項
- 10 5記載の医薬。
8. C環が置換されていてもよいベンゼン環である請求項1記載の医薬。
- 15 9. C環が、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基およびハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選ばれた置換基を1ないし3個有するベンゼン環である請求項1記載の医薬。
10. Z環が1または2個のオキシ基で置換されていてもよい5ないし10員の
- 20 環である請求項1記載の医薬。
11.  $-X \equiv Y <$  が  $-CO-N <$  又は  $-N=C <$  である請求項1記載の医薬。
- 25 12. nが1である請求項1記載の医薬。
13. A環が置換基を有していてもよいピリジン環、B環が置換基を有していて

もよいベンゼン環、C環が置換基を有していてもよいベンゼン環、Z環がオキシ化されていてもよい5ないし10員環、

—X ≡ Y< が—CO—N<又は—N=C< ; および

nが1である請求項1記載の医薬。

5

14. R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>が同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、ハロゲン化されていてもよいアルコキシ基、ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基、シクロアルキル基、アリール基、アシルアミノ基、アシルオキシ基、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノー又はジールキルアミノ基、環状アミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、アルキルカルボニル基、カルバモイル基、モノー又はジールキルカルバモイル基、アルキルスルホニル基またはオキシ基である請求項1記載の医薬。

10

15. R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>が同一又は異なって水素原子又は①C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、②C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、③アミノ基、④C<sub>1-7</sub>アシルアミノ基、⑤モノー又はジールキルアミノ基、⑥C<sub>3-10</sub>環状アミノ基、⑦C<sub>1-6</sub>アルキル基で置換されていてもよい5又は6員の環状アミノ基、⑧C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基又は⑨C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルオキシ基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、

20

又はR<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>が共に結合してハロゲン原子およびC<sub>1-4</sub>アルキル基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいピリジン環を形成し、

B環が①ハロゲン原子、②ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基および③ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいベンゼン環であり、

25

C環が①ハロゲン原子、②ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基、③ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基、④C<sub>1-4</sub>アルキル基で置換されて

いてもよいアミノ基、⑤C<sub>1-3</sub>アシルオキシ基および⑥水酸基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいベンゼン環であり、  
Z環がC<sub>1-4</sub>アルキル基又は水酸基で置換されていてもよくオキシ化されていてもよい5ないし10員の含窒素複素環基であり、

- 5  $-X \equiv Y <$  が  $-CO-N <$  又は  $-N=C <$  であり、  
nが1である請求項1記載の医薬。

16. R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>が共に結合してハロゲン原子およびC<sub>1-4</sub>アルキル基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいピリジン環を形成し、

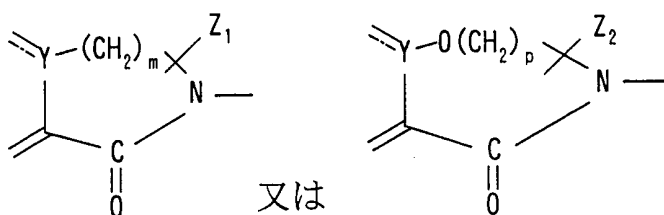
- 10  $-X \equiv Y <$  が  $-CO-N <$   
である請求項15記載の医薬。

17. ピリジン環が無置換のピリジン環である請求項16記載の医薬。

- 15 18. B環がハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基を1ないし3個有していてもよいベンゼン環である請求項15記載の医薬。

- 20 19. C環が①ハロゲン原子、②ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基および③ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいベンゼン環である請求項15記載の医薬。

20. Z環が式



[式中、mおよびpは同一又は異なって1ないし5の整数を示し、Z<sub>1</sub>およびZ<sub>2</sub>は同一又は異なって水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基又は水酸基を示し、Yは請求項15記載と同意義を示す] で表される請求項15記載の医薬。

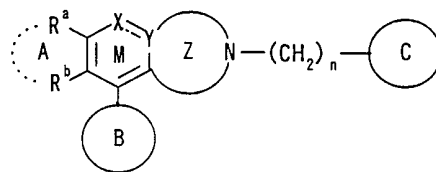
- 5 21. 化合物(I)が(9S)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6,7,8,9,10,12-ヘキサヒドロ-9-メチル-6,12-ジオキソ-5-フェニル[1,4]ジアゼピノ[2,1-g][1,7]ナフチリジンである請求項1記載の医薬。
- 10 22. 化合物(I)が(9S)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6,7,8,9,10,12-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6,12-ジオキソ-[1,4]ジアゼピノ[2,1-g][1,7]ナフチリジンである請求項1記載の医薬。
- 15 23. 化合物(I)が(9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6,13-ジオキソ-5-フェニル-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジンである請求項1記載の医薬。
- 20 24. 化合物(I)が(9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジンである請求項1記載の医薬。
- 25 25. 化合物(I)が(9R)-7-(3,5-ジメトキシベンジル)-5-(4-フルオロフェニル)-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジンである請求項1記載の医薬。

26. 化合物(I)が(9R)-7-(3,5-ジメトキシベンジル)-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジンである請求項1記載の医薬。
- 5
27. 催吐作用を有する薬物が制癌剤である請求項1記載の医薬。
28. 催吐作用を有する薬物がモルヒネもしくはその誘導体またはその塩である請求項1記載の医薬。
- 10
29. 催吐作用を有する薬物がアポモルフィンまたはその塩である請求項1記載の医薬。
- 15
30. 化合物(I)またはその塩を経口投与用製剤に含有せしめた請求項28記載の医薬。
31. モルヒネもしくはその誘導体またはその塩を徐放性製剤に含有せしめた請求項28記載の医薬。
- 20
32. モルヒネもしくはその誘導体またはその塩を経口投与用製剤に含有せしめた請求項28記載の医薬。
33. 経口投与用製剤が舌下錠またはバッカルである請求項32記載の医薬。
- 25
34. 経口投与用製剤が口腔内速崩壊剤である請求項32記載の医薬。
35. 化合物(I)またはその塩を含有してなる経口投与用製剤と、モルヒネもしくは

はその誘導体またはその塩を含有してなる注射剤または経口投与用製剤とを組み合わせる請求項 28 記載の医薬。

36. さらにセロトニン拮抗剤および/または糖質ステロイドを組み合わせる請求項 1 記載の医薬。

37. 式



[ 式中、M環は、部分構造  $-x \equiv y <$  として  $-N=C <$ ,  $-CO-N <$  または  $-CS-N <$  を有する複素環；

10 R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> は共に結合して A 環を形成するか、あるいは同一又は異なって水素原子又は M 環における置換基；

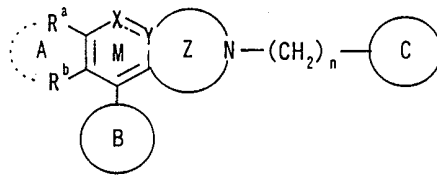
A 環および B 環は、それぞれ置換基を有していてもよい同素又は複素環で、その少なくとも一方が置換基を有していてもよい複素環；

C 環は置換基を有していてもよい同素又は複素環；

15 Z 環は置換されていてもよい含窒素複素環；および  
n は 1 ないし 6 の整数を示す。]

で表される化合物 (I) またはその塩と催吐作用を有する薬物とを含有してなる医薬。

20 38. 催吐作用を有する薬物の嘔吐を抑制する医薬を製造するための式



[式中、M環は、部分構造  $-x \equiv y <$  として  $-N=C <$ 、 $-CO-N <$  または  $-CS-N <$  を有する複素環；

$R^a$  および  $R^b$  は共に結合してA環を形成するか、あるいは同一又は異なって水素原子又はM環における置換基；

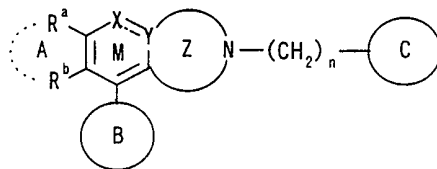
- 5 A環およびB環は、それぞれ置換基を有していてもよい同素又は複素環で、その少なくとも一方が置換基を有していてもよい複素環；

C環は置換基を有していてもよい同素又は複素環；

Z環は置換されていてもよい含窒素複素環；および  
nは1ないし6の整数を示す。]

- 10 で表される化合物(I)またはその塩の用途。

39. 催吐作用を有する薬物が投与されるまたは投与された哺乳動物に式



[式中、M環は、部分構造  $-x \equiv y <$  として  $-N=C <$ 、 $-CO-N <$  または  $-CS-N <$  を有する複素環；

- 15  $R^a$  および  $R^b$  は共に結合してA環を形成するか、あるいは同一又は異なって水素原子又はM環における置換基；

A環およびB環は、それぞれ置換基を有していてもよい同素又は複素環で、その少なくとも一方が置換基を有していてもよい複素環；

C環は置換基を有していてもよい同素又は複素環；

- 20 Z環は置換されていてもよい含窒素複素環；および



nは1ないし6の整数を示す。]

で表される化合物(I)またはその塩を投与することを特徴とする該催吐作用を有する薬物が惹起する嘔吐の抑制方法。

図 1

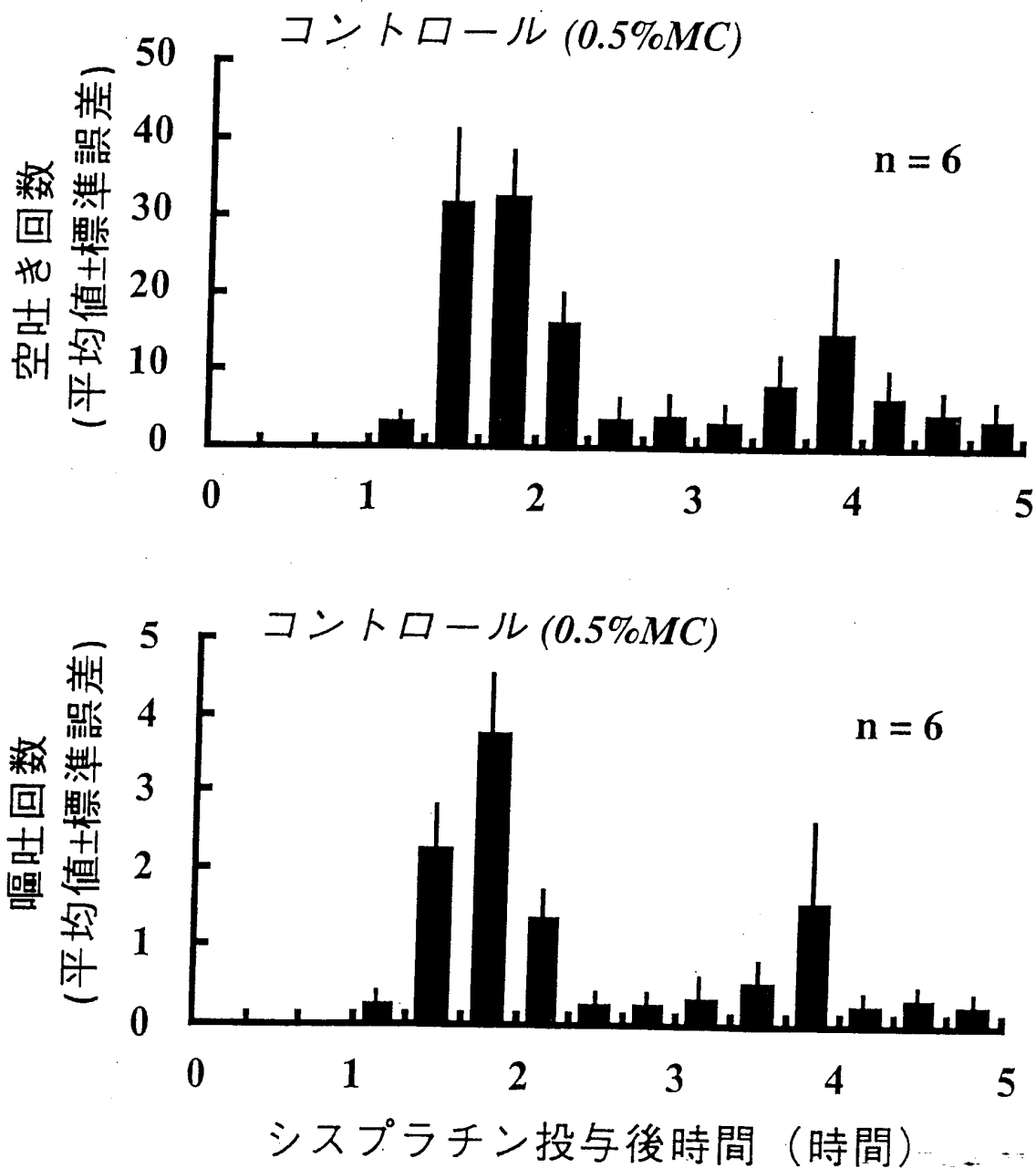


図 2

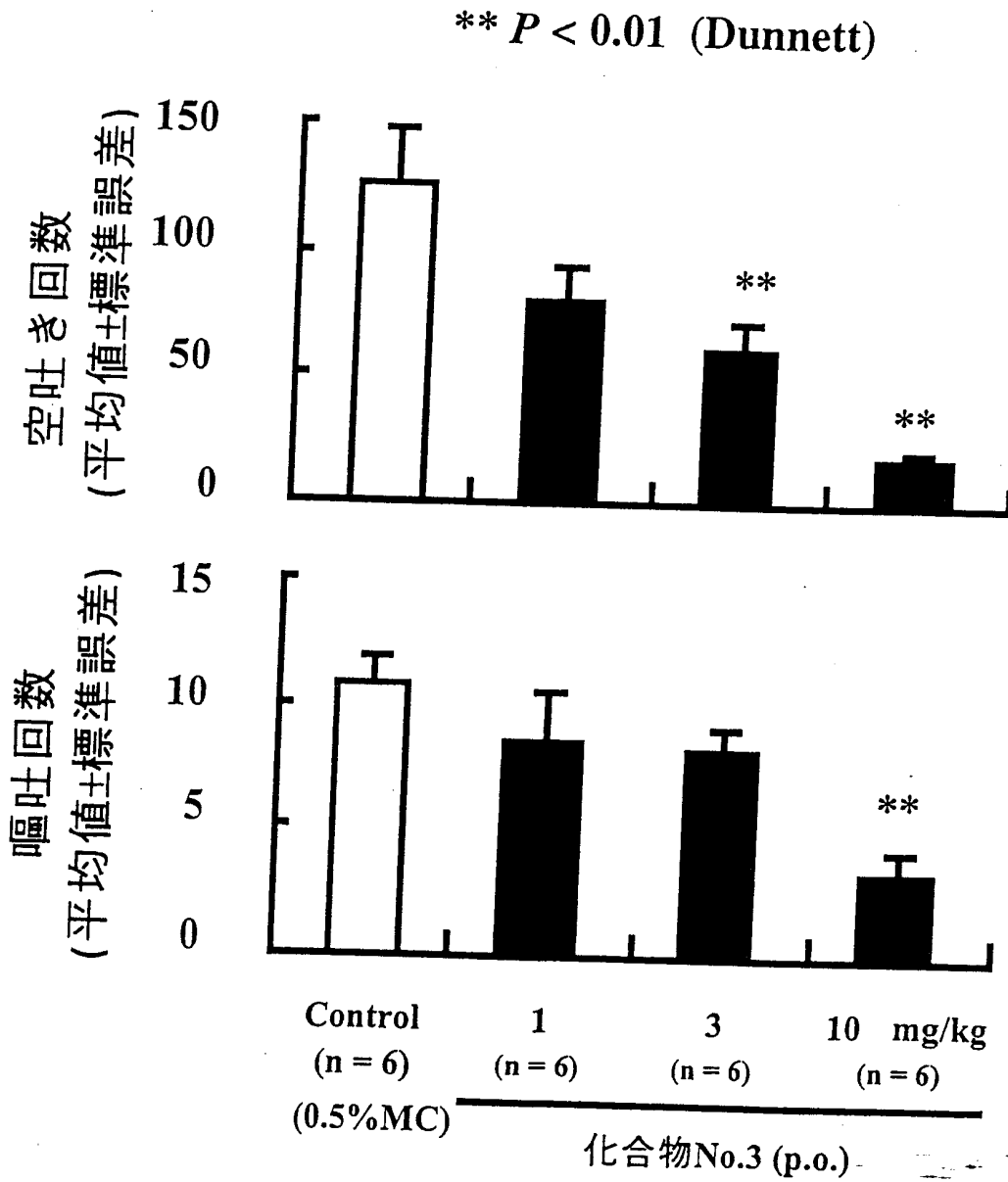


図 3

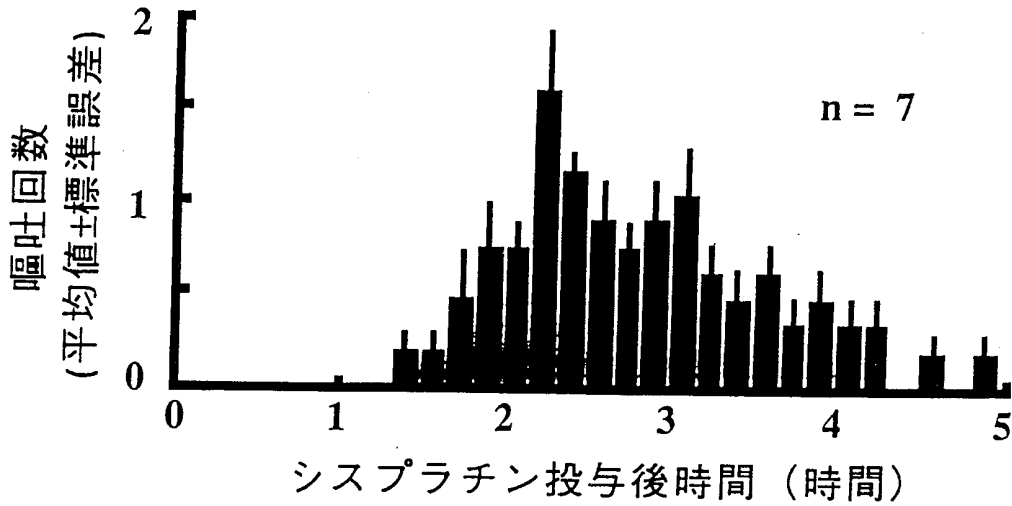


図 4

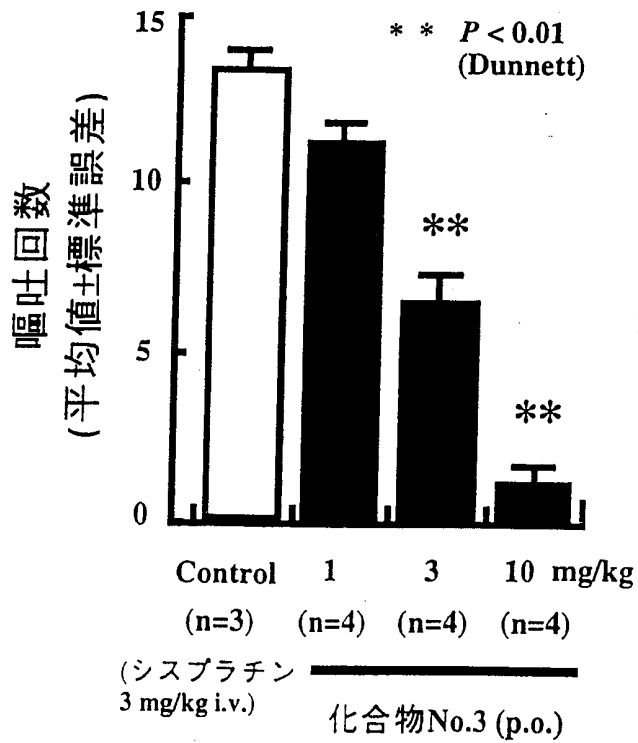


図 5

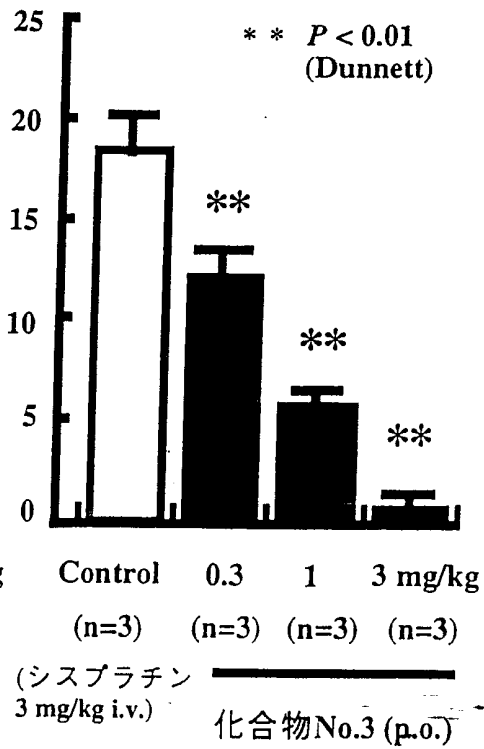


図 6

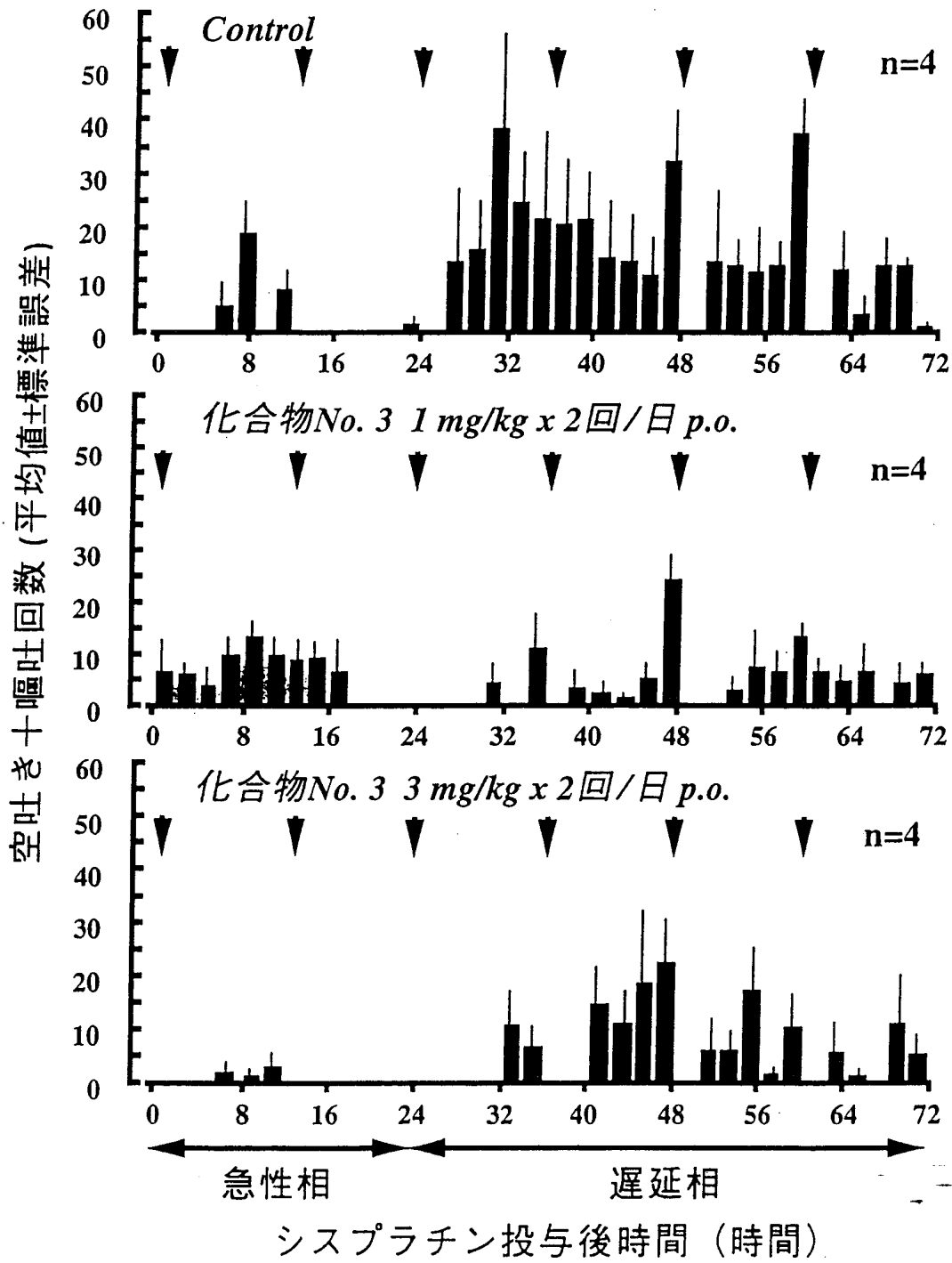
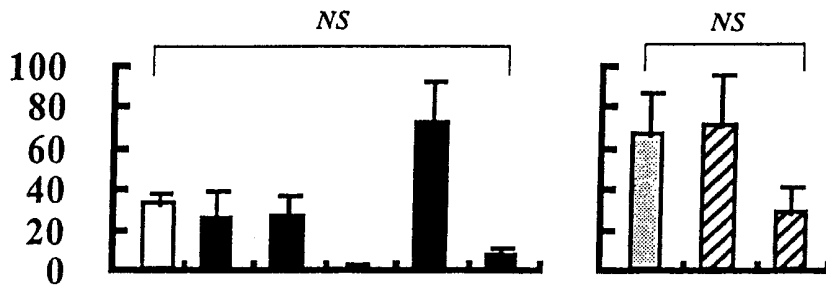


図 7

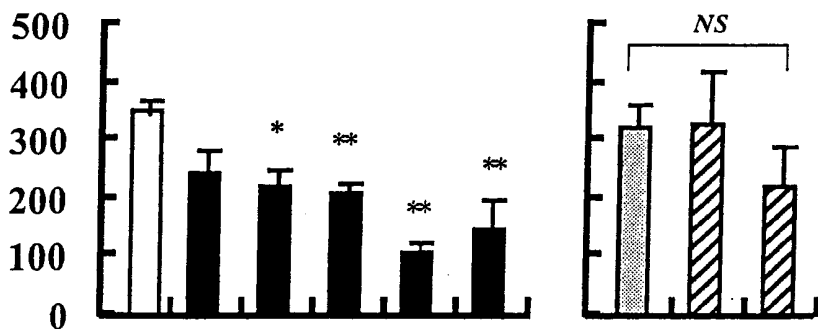
\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  (Dunnett)

空吐き+嘔吐回数 (平均値±標準誤差)

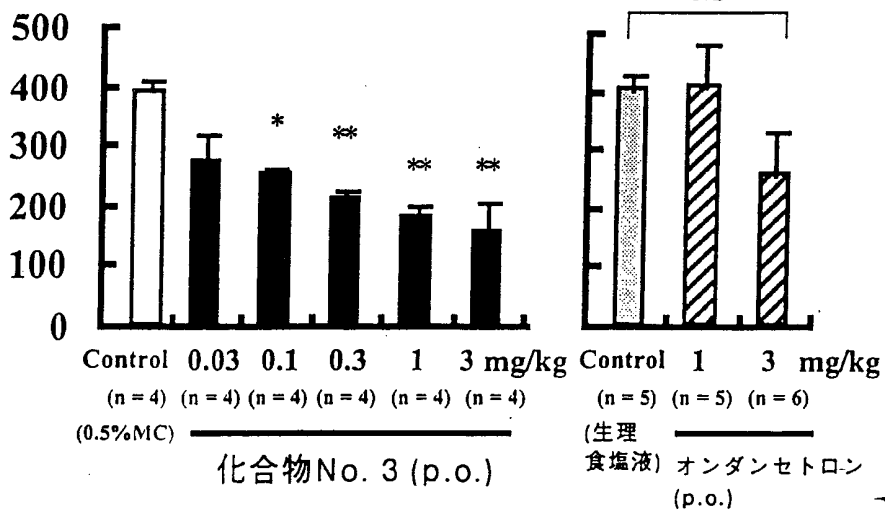
急性相 (0-24時間)



遅延相 (24-72時間)



合計 (0-72時間)



Control (n=4) 0.03 (n=4) 0.1 (n=4) 0.3 (n=4) 1 (n=4) 3 (n=4) mg/kg Control (n=5) 1 (n=5) 3 (n=6) mg/kg  
 (0.5%MC) (生理食塩液) オンダンセトロン (p.o.)  
 化合物No. 3 (p.o.)

図 8

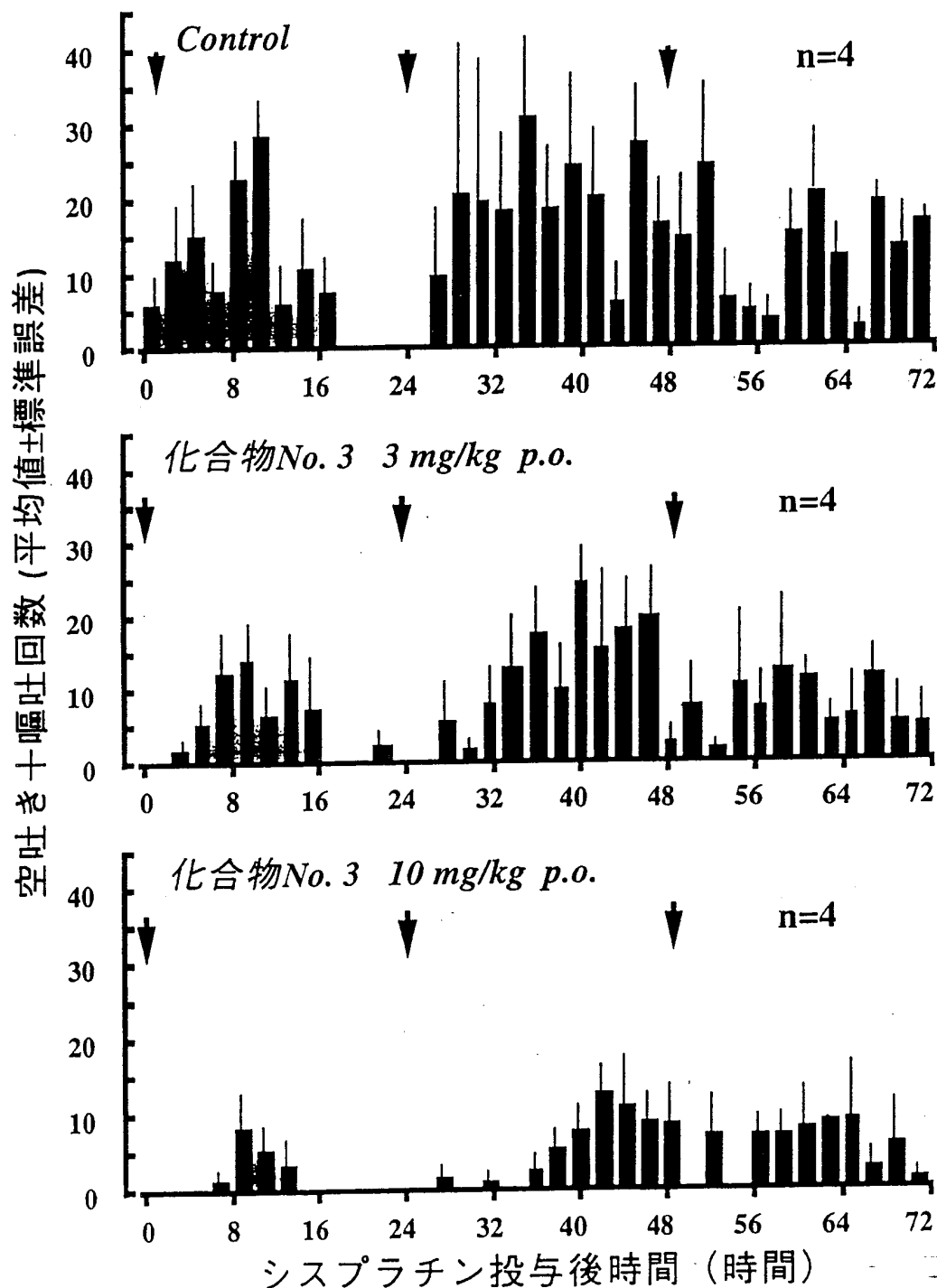


図 9

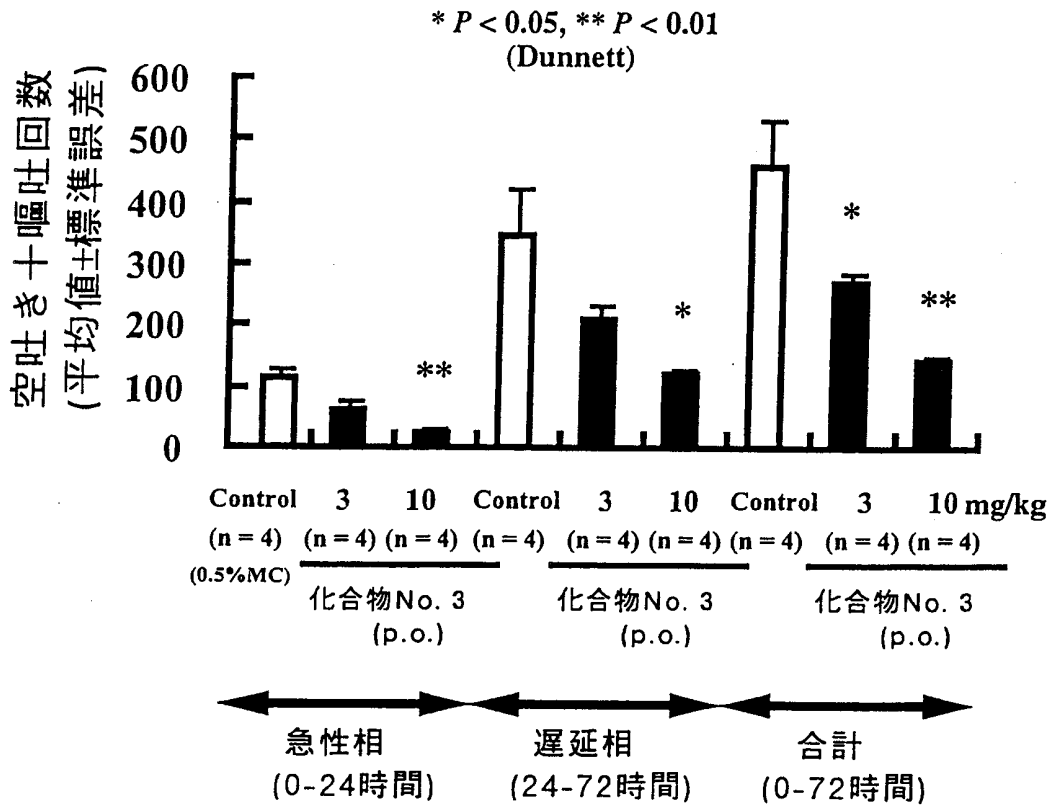




図 10

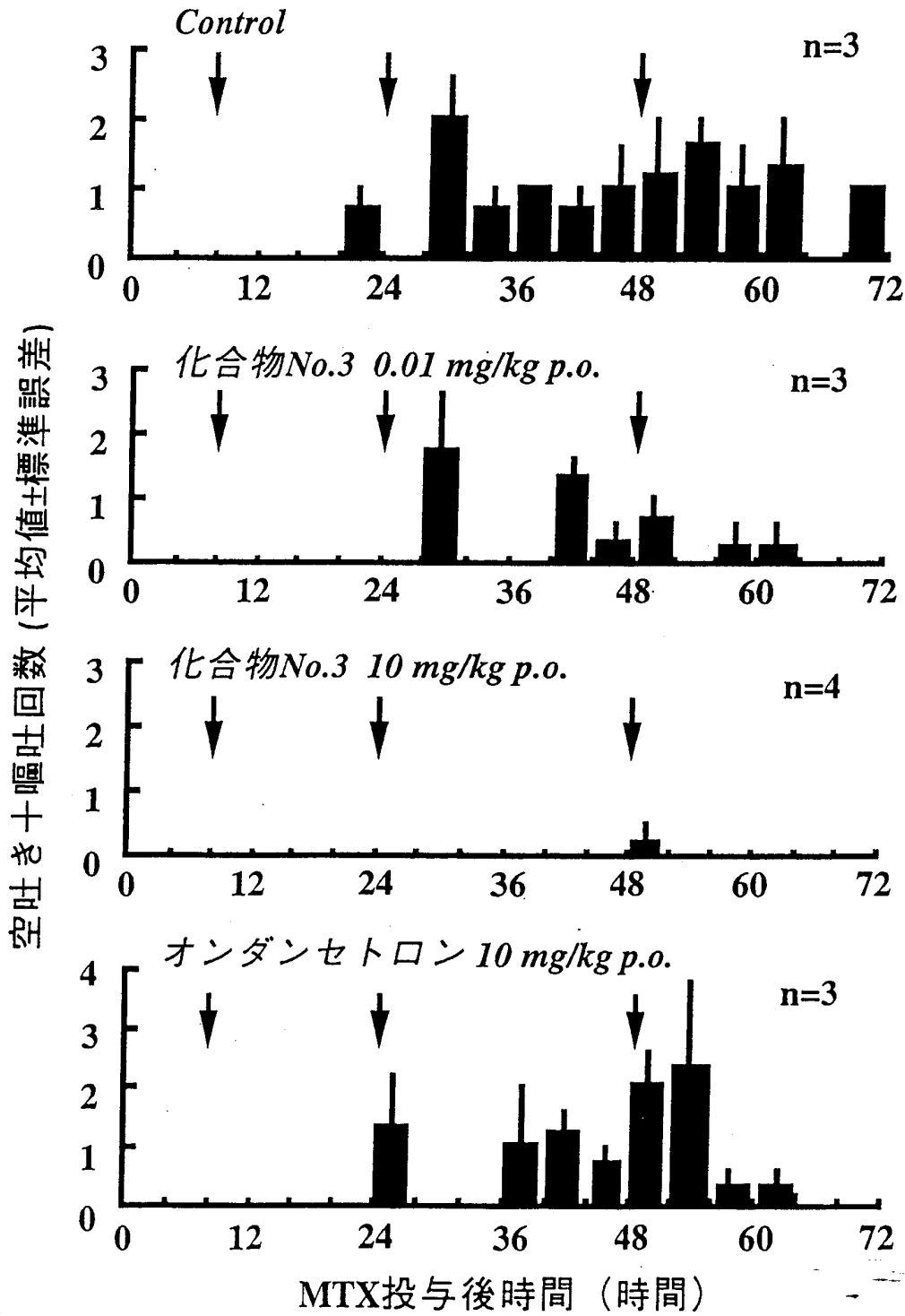
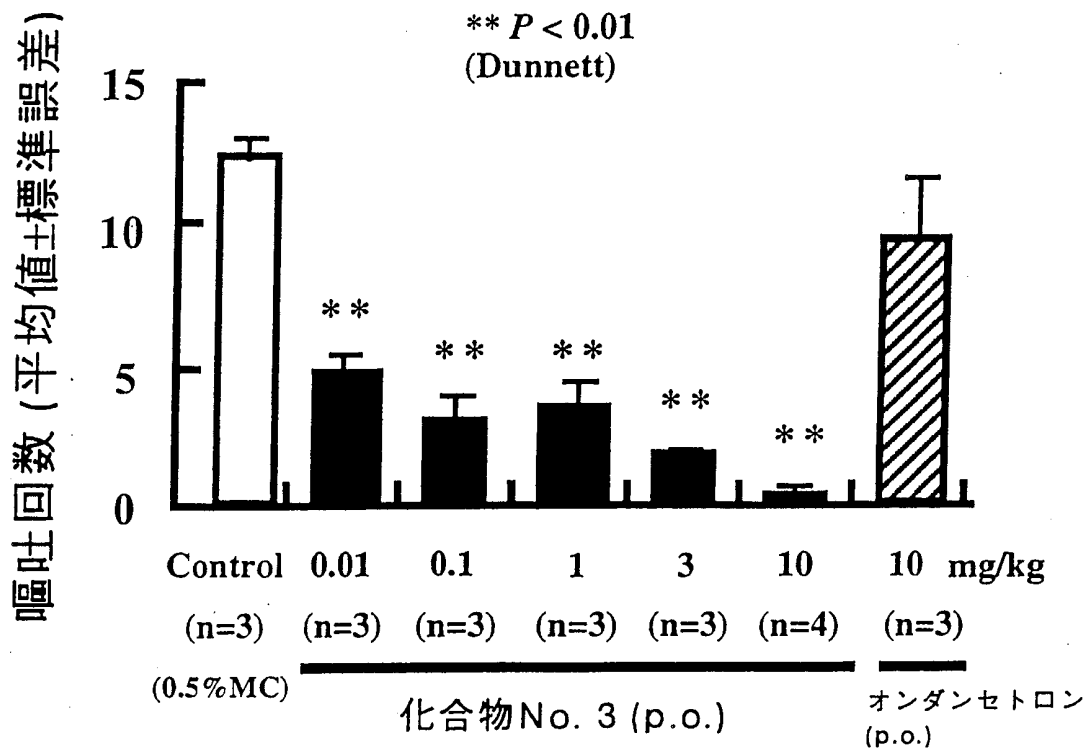


図 11



10/14

図 12

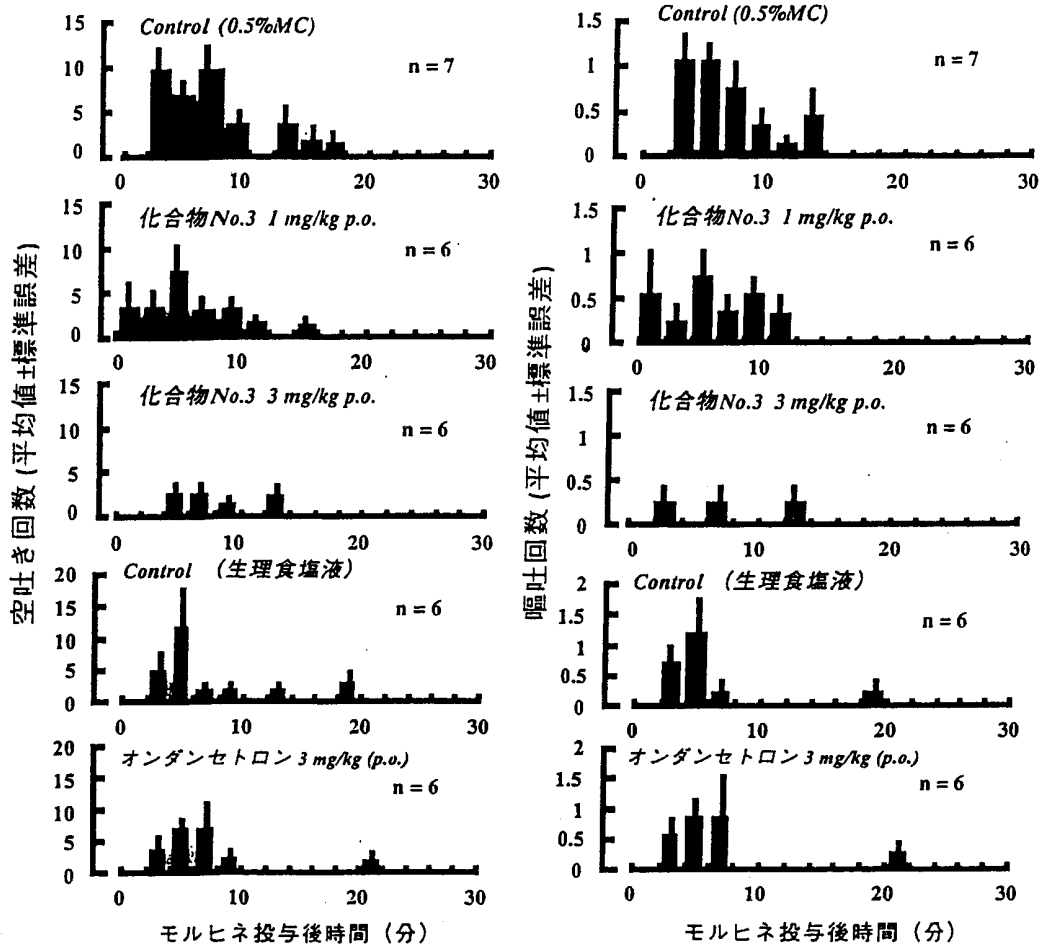


図 13

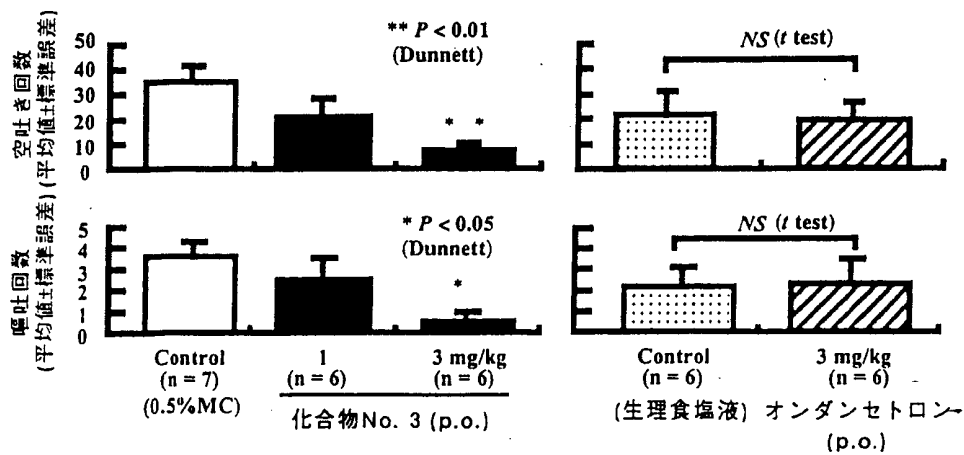


図 14

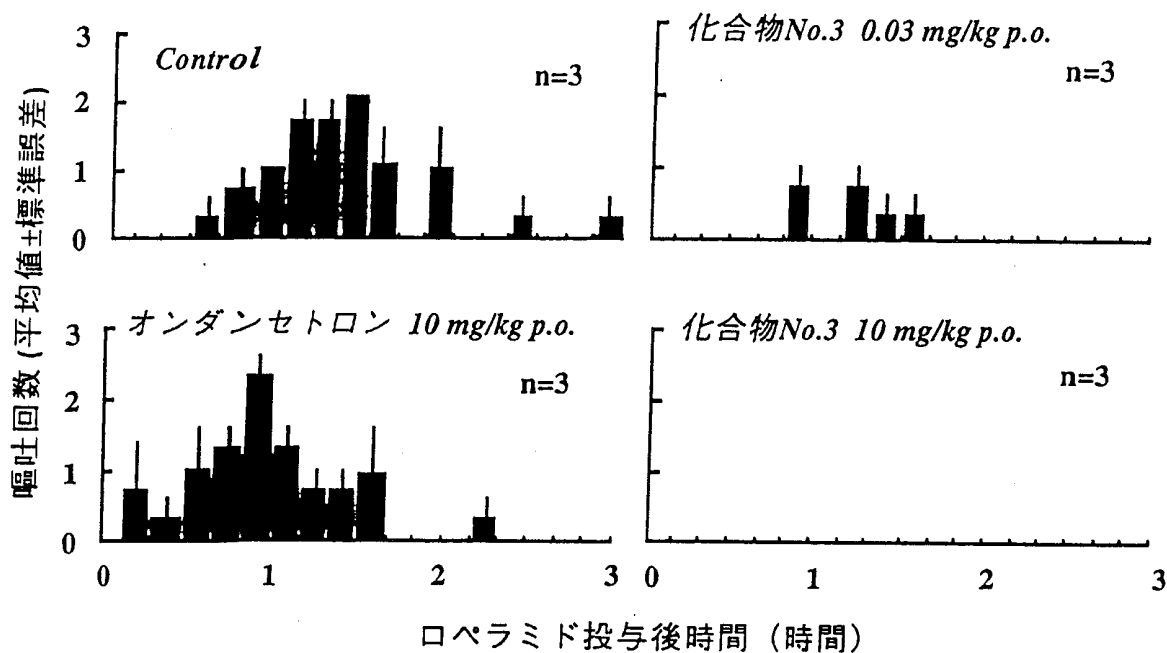


図 15

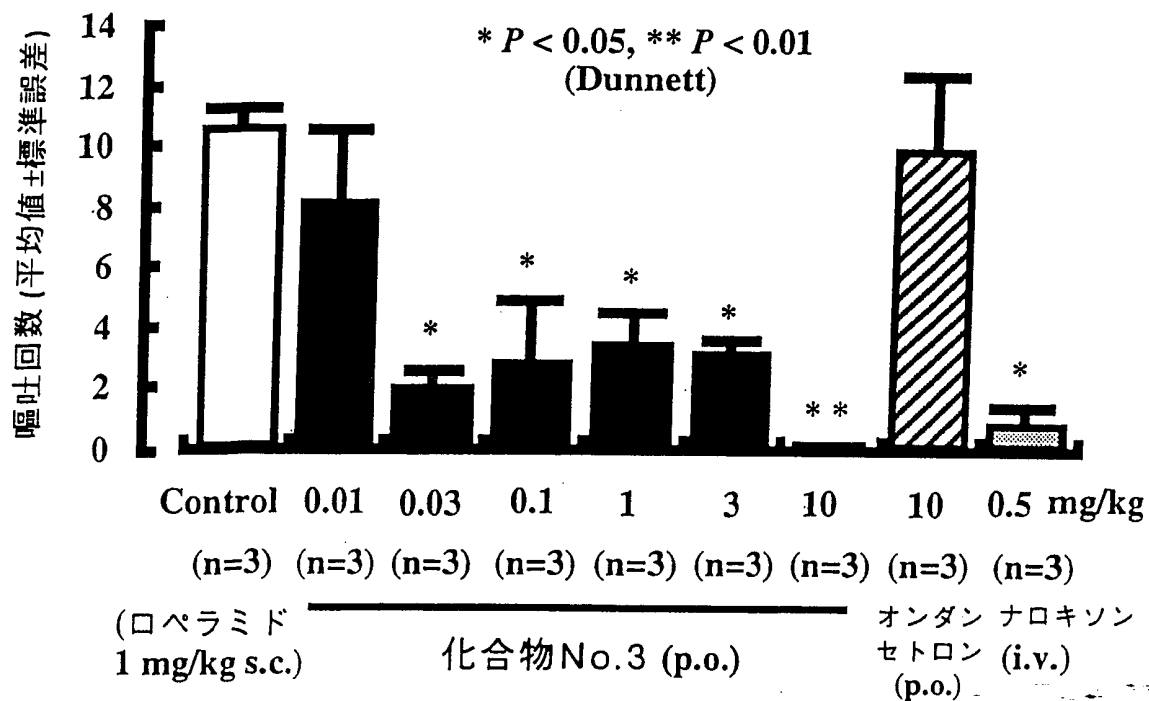


図 16

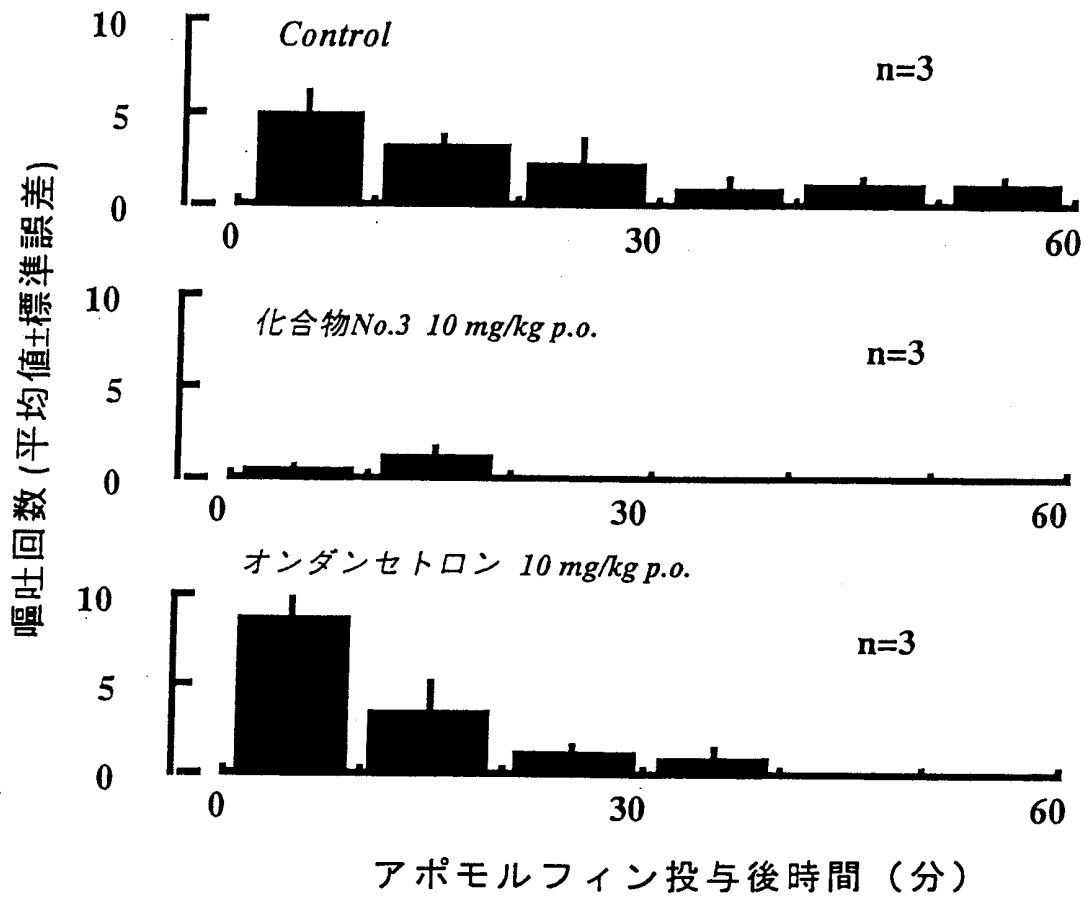


図 17

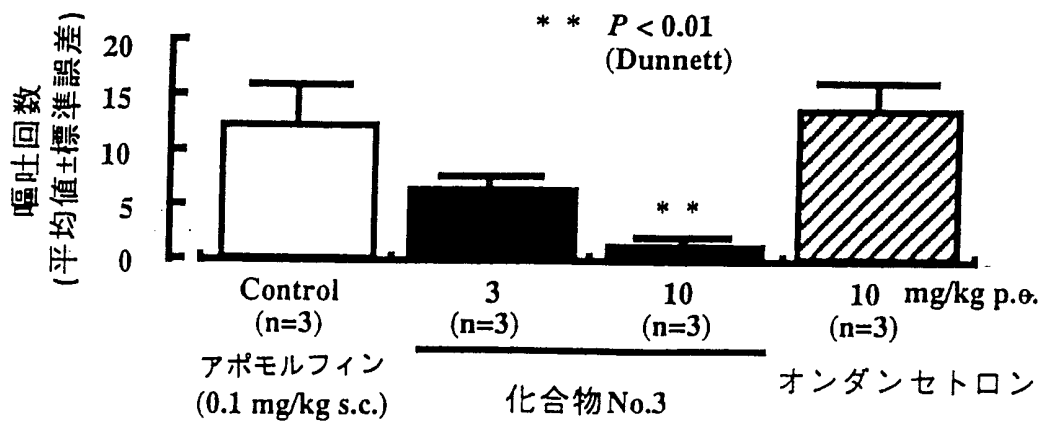


図 18

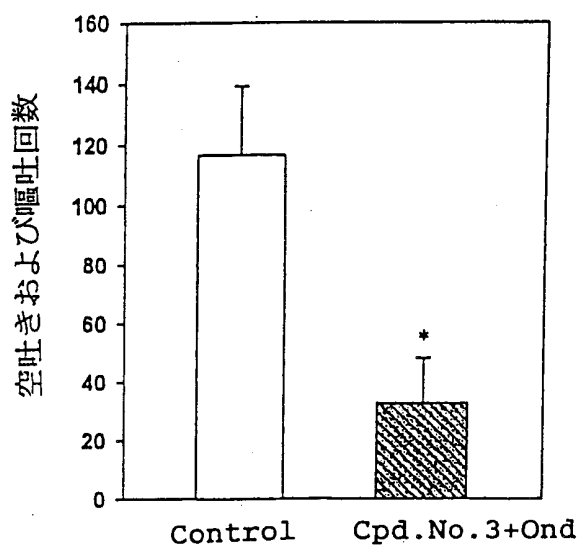


図 19

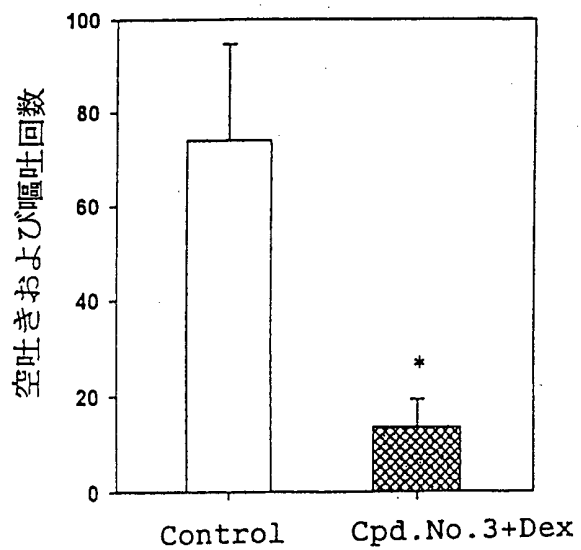


図 20

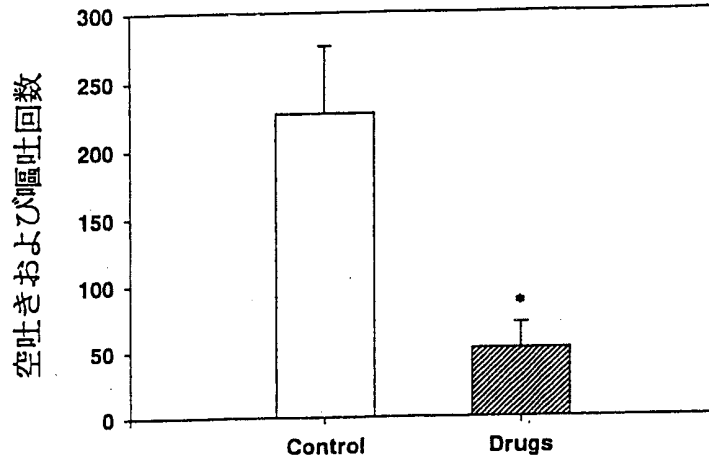
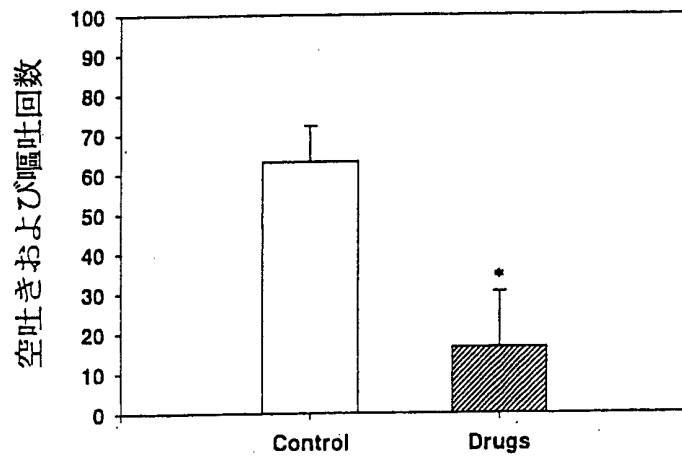


図 21



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/06569

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/4375, A61K31/4985, A61K45/00, A61P1/08

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)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/4375, A61K31/4985, A61K45/00, A61P1/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

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

CAS (STN), MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                 | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| Y         | EP, 733632, A1 (TAKEDA CHEM. IND. LTD.),<br>25 September, 1996 (25.09.96),<br>Claims<br>& JP, 9-263585, A          | 1-38                  |
| Y         | EP, 533280, A1 (GLAXO GROUP LTD.),<br>24 March, 1993 (24.03.93),<br>Claims<br>& JP, 6-107563, A & US, 5360820, A   | 1-38                  |
| Y         | EP, 627221, A1 (PFIZER INC.),<br>07 December, 1994 (07.12.94),<br>Claims<br>& JP, 7-53362, A & US, 5393762, A      | 1-38                  |
| Y         | EP, 615751, A1 (GLAXO GROUP LTD.),<br>21 September, 1994 (21.09.94),<br>Claims<br>& JP, 7-2658, A & US, 5547964, A | 1-38                  |

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

|   |  |
|---|--|
| * Special categories of cited documents:  | "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  |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  | "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   |
| "E" earlier document but published on or after the international filing date  | "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 |
| "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) | "&" document member of the same patent family  |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  |  |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed  |  |

Date of the actual completion of the international search  
06 March, 2000 (06.03.00)

Date of mailing of the international search report  
14 March, 2000 (14.03.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/06569

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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.: 39  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
The subject matter of claim 39 includes a method for treatment of the human body by therapy or operation, which does not require an international search report by this International Search Authority in accordance with PCT Article 17(2) (a)(i) and Rule 39.1(iv).
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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 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 additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- 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))<br>Int. C1 <sup>7</sup> A61K31/4375, A61K31/4985, A61K45/00, A61P1/08  |   |                  |
| B. 調査を行った分野<br>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))<br>Int. C1 <sup>7</sup> A61K31/4375, A61K31/4985, A61K45/00, A61P1/08  |   |                  |
| 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   |   |                  |
| 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)<br>CAS (STN), MEDLINE  |   |                  |
| C. 関連すると認められる文献  |   |                  |
| 引用文献の<br>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<br>請求の範囲の番号 |
| Y  | EP, 733632, A1 (TAKEDA CHEM. IND. LTD.)<br>25. 9月. 1996 (25. 09. 96)<br>特許請求の範囲<br>& JP, 9-263585, A            | 1-38             |
| Y  | EP, 533280, A1 (GLAXO GROUP LTD.)<br>24. 3月. 1993 (24. 03. 93)<br>特許請求の範囲<br>& JP, 6-107563, A & US, 5360820, A | 1-38             |
| <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<br>「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<br>「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<br>「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)<br>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献<br>「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<br>「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<br>「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<br>「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<br>「&」 同一パテントファミリー文献 |   |                  |
| 国際調査を完了した日<br>06. 03. 00   | 国際調査報告の発送日<br>14.03.00  |                  |
| 国際調査機関の名称及びあて先<br>日本国特許庁 (ISA/J P)<br>郵便番号100-8915<br>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)<br>森井 隆信   | 4C 9841          |
| 電話番号 03-3581-1101 内線 6460  |   |                  |

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |   |                  |
|-----------------------|---|------------------|
| 引用文献の<br>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<br>請求の範囲の番号 |
| Y                     | EP, 6 2 7 2 2 1, A 1 (PFIZER INC.)<br>7. 12月. 1994 (07. 12. 94)<br>特許請求の範囲<br>& JP, 7-53362, A & US, 5393762, A     | 1-38             |
| Y                     | EP, 6 1 5 7 5 1, A 1 (GLAXO GROUP LTD.)<br>21. 9月. 1994 (21. 09. 94)<br>特許請求の範囲<br>& JP, 7-2658, A & US, 5547964, A | 1-38             |

## 第 I 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 (PCT 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 39 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 39 は手術または治療による人体の処置方法を包含するものであるので、PCT 第 17 条 (2) (a) (i) 及び PCT 規則 39.1 (iv) の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

## 第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

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

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、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なかった。