

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-527717

(P2006-527717A)

(43) 公表日 平成18年12月7日(2006.12.7)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04 I07E	4C050
C07D 487/04 (2006.01)	C07D 487/04 CSP	4C065
A61K 31/553 (2006.01)	A61K 31/553	4C072
A61K 31/5025 (2006.01)	A61K 31/5025	4C086
A61K 31/4709 (2006.01)	A61K 31/4709	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 68 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2006-515894 (P2006-515894)
 (86) (22) 出願日 平成16年6月11日 (2004. 6. 11)
 (85) 翻訳文提出日 平成18年2月16日 (2006. 2. 16)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2004/006303
 (87) 国際公開番号 W02004/111051
 (87) 国際公開日 平成16年12月23日 (2004. 12. 23)
 (31) 優先権主張番号 10327439. 1
 (32) 優先日 平成15年6月18日 (2003. 6. 18)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(71) 出願人 503385923
 ベーリンガー インゲルハイム インター
 ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
 シュレンクテル ハフツング
 ドイツ連邦共和国 55216 インゲル
 ハイム ビンガー シュトラーセ 173
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100084009
 弁理士 小川 信夫
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 稲田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治

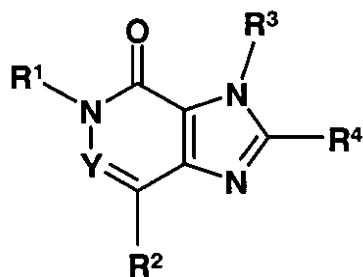
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規イミダゾピリダジノン誘導体及びイミダゾピリドン誘導体、その製法並びにその医薬組成物としての使用

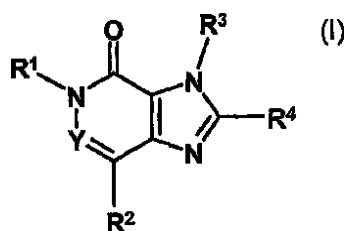
(57) 【要約】

本発明は、有益な薬理学的特性、特に酵素ジペプチジルペプチダーゼ-IV (DPP-IV) の活性に対する阻害効果を有する、下記一般式 (I) の置換イミダゾ-ピリジノン及びイミダゾ-ピリダジノン、その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、その混合物及びその塩に関する。

【化1】



(I)



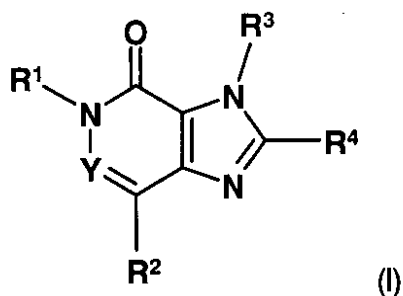
(式中、Y及びR¹~R⁴は、請求項1の定義どおりである。)

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式の化合物、その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、その混合物、そのプロドラッグ及びその塩。

【化1】



10

(式中、

R¹は、基R_aで置換されているC₁₋₃-アルキル基を表し、ここで、

R_aは、3,4-ジヒドロ-キノリニル、3,4-ジヒドロ-イソキノリニル、1,4-ジヒドロ-キナゾリニル、3,4-ジヒドロ-キナゾリニル、1H-ベンゾ[d][1,2]オキサジニル、4H-ベンゾ[e][1,3]オキサジニル、4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジニル若しくは2H-ベンゾ[1,4]オキサジニル基（各場合、該ベンゾ部分中、1～3個のメチン基がそれぞれ窒素原子で置き換わっていてもよく、該ヘテロ環部分中、メチレン基がカルボニル基で置き換わっていてもよい）

20

、
4H-ベンゾ[e][1,3]チアジニル、4H-ベンゾ[d][1,3]チアジニル若しくは2H-ベンゾ[1,4]チアジニル基（各場合、該ベンゾ部分中、1～3個のメチン基がそれぞれ窒素原子で置き換わっていてもよく、該ヘテロ環部分中、メチレン基がカルボニル基で置き換わっていてもよく、該イオウ原子がスルフィニル又はスルホニル基で置き換わっていてもよい）、

2-オキソ-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジニル若しくは2,2-ジオキソ-1H-ベンゾ[c][1,2]チアジニル基（各場合、該ベンゾ部分中、1～3個のメチン基がそれぞれ窒素原子で置き換わっていてもよい）、

2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピニル、4,5-ジヒドロ-3H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピニル若しくは5-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピニル基（各場合、該ベンゾ部分中、1～3個のメチン基がそれぞれ窒素原子で置き換わっていてもよく、該ヘテロ環中、メチレン基がカルボニル基で置き換わっていてもよい）、

30

2,3-ジヒドロ-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピニル若しくは2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b][1,4]オキサゼピニル基（各場合、該ベンゾ部分中、1～3個のメチン基がそれぞれ窒素原子で置き換わっていてもよく、該ヘテロ環部分中、メチレン基がカルボニル基で置き換わっていてもよい）、

2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b][1,4]チアゼピニル若しくは2,3-ジヒドロ-ベンゾ[f][1,4]チアゼピニル基（各場合、該ベンゾ部分中、1～3個のメチン基がそれぞれ窒素原子で置き換わっていてもよく、該ヘテロ環部分中、メチレン基がカルボニル基で置き換わっていてもよく、該イオウ原子がスルフィニル又はスルホニル基で置き換わっていてもよい）、

40

5-オキソ-4,5-ジヒドロ-ベンゾ[f][1,3,4]オキサジアゼピニル基（該ベンゾ部分中、1～3個のメチン基がそれぞれ窒素原子で置き換わっていてもよい）、

11H-ジベンゾ[b,e]アゼピニル若しくは5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテニル基（各場合、該ベンゾ部分中、1～3個のメチン基がそれぞれ窒素原子で置き換わっていてもよく、該ヘテロ環部分中のメチレン基が酸素若しくはイオウ原子、カルボニル、スルフィニル若しくはスルホニル基、又はR_xで置換されているイミノ基（ここで、R_xは、水素原子又はC₁₋₄-アルキル、C₂₋₄-アルケニル、C₂₋₄-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、アリール、アリール-C₁₋₃-アルキル、ヒドロキシ-C₂₋₄-アルキル、C₁₋₃-アルキルオキシ-C₂₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキルオキシ-C₂

50

-4-アルキル、アミノ-C₂₋₄-アルキル、C₁₋₃-アルキルアミノ-C₂₋₄-アルキル、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ-C₂₋₄-アルキル、C₁₋₃-アルキル-カルボニル、C₁₋₃-アルキルオキシ-カルボニル、C₁₋₃-アルキルオキシ-カルボニル-C₁₋₃-アルキル、アリール-カルボニル、C₁₋₃-アルキル-スルホニル若しくはアリール-スルホニル基を表す)で置き換わっていてもよい)、

フェナントリジニル基(該ベンゾ部分中、1~3個のメチン基がそれぞれ窒素原子で置き換わっていてもよい)、及び

1,2,3,4-テトラヒドロ-フェナントリジニル、1,2,3,4,4a,10b-ヘキサヒドロ-フェナントリジニル、2,3-ジヒドロ-1H-4-アザ-シクロペンタ[a]ナフチル若しくは8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6-アザ-シクロヘプタ[a]ナフチル基(各場合、該ベンゾ部分中、1~3個のメチン基がそれぞれ窒素原子で置き換わっていてもよく、1又は2個のメチレン基がそれぞれ酸素原子又はカルボニル基で置き換わっていてもよく、同時に、2個のメチレン基がそれぞれ酸素原子で置き換わっている場合、それら酸素原子は相互に少なくとも2個のメチレン単位で隔てられていなければならない)、

フェナントレニル基(各場合、1~4位及び5~8位のメチン基の1~3個がそれぞれ窒素原子で置き換わっていてもよい)、

1,2,3,4-テトラヒドロ-フェナントレニル若しくは1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロ-フェナントレニル基(各場合、1~4位及び5~8位のメチレン基の1又は2個がそれぞれ酸素原子又はカルボニル基で置き換わっていてもよく、同時に、2個のメチレン基がそれぞれ酸素原子で置き換わっている場合、それら酸素原子は相互に少なくとも2個のメチレン単位で隔てられていなければならない)、

5H-ベンゾ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピニル、チエノ[3,2-b][1,4]ベンゾオキサゼピニル、5H-ジベンゾ[d,f][1,3]ジアゼピニル若しくは5-オキサ-7-アザ-ジベンゾ[a,c]シクロヘプテニル基(各場合、該ベンゾ部分中、1~3個のメチン基がそれぞれ窒素原子で置き換わっていてもよい)、

ナフト[1,2-d]オキサゾリル、ナフト[2,1-d]オキサゾリル、ナフト[1,2-d]チアゾリル、ナフト[2,1-d]チアゾリル、ナフト[1,2-d]イミダゾリル、ナフト[1,2-b]フラニル若しくはナフト[2,1-b]フラニル基(各場合、該ナフチル部分中、1~3個のメチン基がそれぞれ窒素原子で置き換わっていてもよい)、

又はフロ[3,2-c]イソキノリニル、ピラゾロ[1,5-c]キナゾリニル若しくは1H-ペリミジニル基を表し、

同時に、上記基R_aのメチレン基及びメチン基は、基R¹⁰~R¹³で置換されていてもよく、さらにC₁₋₃-アルキル基で置換されていてもよく、上記基R_aのイミノ基は、前記定義どおりの基R_xで置換されていてもよく、かつ

R¹⁰は、水素原子、

フッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子、

C₁₋₄-アルキル、ヒドロキシ、若しくはC₁₋₄-アルキルオキシ基、ニトロ、アミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ、ジ-(C₁₋₃-アルキル)アミノ、シアノ-C₁₋₃-アルキルアミノ、N-(シアノ-C₁₋₃-アルキル)-N-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ、C₁₋₃-アルキルオキシ-カルボニル-C₁₋₃-アルキルアミノ、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、モルフォリン-4-イル、ピペラジン-1-イル、若しくは4-(C₁₋₃-アルキル)-ピペラジン-1-イル基、

C₁₋₃-アルキル-カルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アリール-C₁₋₃-アルキル-カルボニルアミノ、C₁₋₃-アルキルオキシ-カルボニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C₁₋₃-アルキルアミノカルボニルアミノ、ジ-(C₁₋₃-アルキル)アミノカルボニルアミノ、ピロリジン-1-イル-カルボニルアミノ、ピペリジン-1-イル-カルボニルアミノ、モルフォリン-4-イル-カルボニルアミノ、ピペラジン-1-イル-カルボニルアミノ若しくは4-(C₁₋₃-アルキル)-ピペラジン-1-イル-カルボニルアミノ、C₁₋₃-アルキル-スルホニルアミノ、ビス-(C₁₋₃-アルキルスルホニル)-アミノ、アミノスルホニルアミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ-スルホニルアミノ、ジ-(C₁₋₃-アルキル)アミノ-スルホニルアミノ、ピロ

リジン-1-イル-スルホニルアミノ、ピペリジン-1-イル-スルホニルアミノ、モルフォリン-4-イル-スルホニルアミノ、ピペラジン-1-イル-スルホニルアミノ若しくは4-(C₁₋₃-アルキル)-ピペラジン-1-イル-スルホニルアミノ、(C₁₋₃-アルキルアミノ)チオカルボニルアミノ、(C₁₋₃-アルキルオキシ-カルボニルアミノ)カルボニルアミノ、アリーールスルホニルアミノ若しくはアリーール-C₁₋₃-アルキル-スルホニルアミノ基、

N-(C₁₋₃-アルキル)-C₁₋₃-アルキル-カルボニルアミノ、N-(C₁₋₃-アルキル)-アリーールカルボニルアミノ、N-(C₁₋₃-アルキル)-アリーール-C₁₋₃-アルキル-カルボニルアミノ、N-(C₁₋₃-アルキル)-C₁₋₃-アルキルオキシ-カルボニルアミノ、N-(アミノカルボニル)-C₁₋₃-アルキルアミノ、N-(C₁₋₃-アルキル-アミノカルボニル)-C₁₋₃-アルキルアミノ、N-[ジ-(C₁₋₃-アルキル)アミノカルボニル]-C₁₋₃-アルキルアミノ、N-(C₁₋₃-アルキル)-C₁₋₃-アルキル-スルホニルアミノ、N-(C₁₋₃-アルキル)-アリーールスルホニルアミノ、若しくはN-(C₁₋₃-アルキル)-アリーール-C₁₋₃-アルキル-スルホニルアミノ基、

10

2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル、2,4-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル、2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル若しくは2-オキソ-ヘキサヒドロピリミジン-1-イル基(各場合、3位の窒素原子がメチル又はエチル基で置換されていてもよい)、

シアノ、カルボキシ、C₁₋₃-アルキルオキシ-カルボニル、アミノカルボニル、C₁₋₃-アルキル-アミノカルボニル、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノカルボニル、ピロリジン-1-イル-カルボニル、ピペリジン-1-イル-カルボニル、モルフォリン-4-イル-カルボニル、ピペラジン-1-イル-カルボニル若しくは4-(C₁₋₃-アルキル)-ピペラジン-1-イル-カルボニル基、

20

C₁₋₃-アルキル-カルボニル若しくはアリーールカルボニル基、

カルボキシ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキルオキシ-カルボニル-C₁₋₃-アルキル、シアノ-C₁₋₃-アルキル、アミノカルボニル-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキル-アミノカルボニル-C₁₋₃-アルキル、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノカルボニル-C₁₋₃-アルキル、ピロリジン-1-イル-カルボニル-C₁₋₃-アルキル、ピペリジン-1-イル-カルボニル-C₁₋₃-アルキル、モルフォリン-4-イル-カルボニル-C₁₋₃-アルキル、ピペラジン-1-イル-カルボニル-C₁₋₃-アルキル若しくは4-(C₁₋₃-アルキル)-ピペラジン-1-イル-カルボニル-C₁₋₃-アルキル基、

カルボキシ-C₁₋₃-アルキルオキシ、C₁₋₃-アルキルオキシ-カルボニル-C₁₋₃-アルキルオキシ、シアノ-C₁₋₃-アルキルオキシ、アミノカルボニル-C₁₋₃-アルキルオキシ、C₁₋₃-アルキル-アミノカルボニル-C₁₋₃-アルキルオキシ、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノカルボニル-C₁₋₃-アルキルオキシ、ピロリジン-1-イル-カルボニル-C₁₋₃-アルキルオキシ、ピペリジン-1-イル-カルボニル-C₁₋₃-アルキルオキシ、モルフォリン-4-イル-カルボニル-C₁₋₃-アルキルオキシ、ピペラジン-1-イル-カルボニル-C₁₋₃-アルキルオキシ若しくは4-(C₁₋₃-アルキル)-ピペラジン-1-イル-カルボニル-C₁₋₃-アルキルオキシ基、

30

ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキルオキシ-C₁₋₃-アルキル、アミノ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキルアミノ-C₁₋₃-アルキル、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ-C₁₋₃-アルキル、ピロリジン-1-イル-C₁₋₃-アルキル、ピペリジン-1-イル-C₁₋₃-アルキル、モルフォリン-4-イル-C₁₋₃-アルキル、ピペラジン-1-イル-C₁₋₃-アルキル若しくは4-(C₁₋₃-アルキル)-ピペラジン-1-イル-C₁₋₃-アルキル基、

40

ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキルオキシ、C₁₋₃-アルキルオキシ-C₁₋₃-アルキルオキシ、C₁₋₃-アルキルスルファニル-C₁₋₃-アルキルオキシ、C₁₋₃-アルキルスルフィニル-C₁₋₃-アルキルオキシ、C₁₋₃-アルキルスルホニル-C₁₋₃-アルキルオキシ、アミノ-C₁₋₃-アルキルオキシ、C₁₋₃-アルキルアミノ-C₁₋₃-アルキルオキシ、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ-C₁₋₃-アルキルオキシ、ピロリジン-1-イル-C₁₋₃-アルキルオキシ、ピペリジン-1-イル-C₁₋₃-アルキルオキシ、モルフォリン-4-イル-C₁₋₃-アルキルオキシ、ピペラジン-1-イル-C₁₋₃-アルキルオキシ若しくは4-(C₁₋₃-アルキル)-ピペラジン-1-イル-C₁₋₃-アルキルオキシ基、

メルカプト、C₁₋₃-アルキルスルファニル、C₁₋₃-アルキルスルフィニル、C₁₋₃-アルキルスルホニル、C₁₋₃-アルキルスルホニルオキシ、アリーールスルホニルオキシ、トリフ

50

ルオロメチルスルファニル、トリフルオロメチルスルフィニル若しくはトリフルオロメチルスルホニル基、

スルホ、アミノスルホニル、 C_{1-3} -アルキル-アミノスルホニル、ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノスルホニル、ピロリジン-1-イル-スルホニル、ピペリジン-1-イル-スルホニル、モルフォリン-4-イル-スルホニル、ピペラジン-1-イル-スルホニル若しくは4-(C_{1-3} -アルキル)-ピペラジン-1-イル-スルホニル基、

1 ~ 3 個のフッ素原子で置換されているメチル若しくはメトキシ基、

1 ~ 5 個のフッ素原子で置換されているエチル若しくはエトキシ基、

C_{2-4} -アルケニル若しくは C_{2-4} -アルキニル基、

C_{3-4} -アルケニルオキシ若しくは C_{3-4} -アルキニルオキシ基、

C_{3-6} -シクロアルキル若しくは C_{3-6} -シクロアルキルオキシ基、

C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル若しくは C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキルオキシ基又は

アリール、アリールオキシ、アリール- C_{1-3} -アルキル若しくはアリール- C_{1-3} -アルキルオキシ基を表し、

R^{11} 及び R^{12} は、同一又は異なってよく、各場合、水素原子、フッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子、 C_{1-3} -アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、 C_{1-3} -アルキルオキシ 若しくはシアノ基を表し、又は

R^{11} と R^{12} が隣接炭素原子に結合している場合、 R^{11} と R^{12} が一緒にメチレンジオキシ、ジフルオロメチレンジオキシ、エチレンジオキシ又は直鎖 C_{3-5} -アルキレン基をも表し、かつ

R^{13} は、水素原子、フッ素、塩素若しくは臭素原子、トリフルオロメチル、 C_{1-3} -アルキル若しくは C_{1-3} -アルキルオキシ基を表し、

R^2 は、水素、フッ素若しくは塩素原子、

C_{1-6} -アルキル基、

C_{2-4} -アルケニル基、

C_{3-4} -アルキニル基、

C_{3-6} -シクロアルキル基、

C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル基、

テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロピラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロフランニルメチル若しくはテトラヒドロピラニルメチル基、

アリール基、

アリール- C_{1-4} -アルキル基、

アリール- C_{2-3} -アルケニル基、

アリールカルボニル基、

アリールカルボニル- C_{1-2} -アルキル基、

ヘテロアリール基、

ヘテロアリール- C_{1-3} -アルキル基、

フラニルカルボニル、チエニルカルボニル、チアゾリルカルボニル若しくはピリジルカルボニル基、

フラニルカルボニルメチル、チエニルカルボニルメチル、チアゾリルカルボニルメチル若しくはピリジルカルボニルメチル基、

C_{1-4} -アルキル-カルボニル基、

C_{1-4} -アルキル-カルボニル- C_{1-2} -アルキル基、

C_{3-6} -シクロアルキル-カルボニル基、

C_{3-6} -シクロアルキル-カルボニル- C_{1-2} -アルキル基、

アリール-A 若しくはアリール-A- C_{1-3} -アルキル基(ここで、A は酸素若しくはイオウ原子、イミノ、 C_{1-3} -アルキルイミノ、スルフィニル若しくはスルホニル基を表す)、

基 R_b (ここで、 R_b は、シアノ、カルボキシ、 C_{1-3} -アルキルオキシ-カルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-3} -アルキルアミノ-カルボニル、ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ-カル

10

20

30

40

50

ボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル、ピペリジン-1-イルカルボニル、モルフォリン-4-イルカルボニル、ピペラジン-1-イルカルボニル、4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル、4-エチルピペラジン-1-イルカルボニル、ヒドロキシ、メルカプト、 C_{1-3} -アルキルオキシ、 C_{1-3} -アルキルスルフェニル、 C_{1-3} -アルキルスルフィニル、 C_{1-3} -アルキルスルホニル、アミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ、ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、モルフォリン-4-イル、ピペラジン-1-イル、4-メチル-ピペラジン-1-イル若しくは4-エチル-ピペラジン-1-イル基を表す)、

又は基 R_b で置換されている C_{1-4} -アルキル基 (R_b は前記定義どおりである) を表し、
Y は、窒素原子又は式 $C-R^5$ の基を表し (このとき、 R^5 は R^2 と同様に定義され、各場合、2 個の基 R^2 と R^5 の 1 つは水素原子又は C_{1-3} -アルキル基でなければならない)、

10

R^3 は、 C_{3-8} -アルキル基、

基 R_c で置換されている C_{1-3} -アルキル基 (ここで、

R_c は、任意に 1 又は 2 個の C_{1-3} -アルキル基で置換されていてもよい C_{3-7} -シクロアルキル基、

任意に 1 又は 2 個の C_{1-3} -アルキル基で置換されていてもよい C_{5-7} -シクロアルケニル基、

アリール基又は

フラニル、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、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジル若しくはピラジニル基 (このとき、上記ヘテロ環式基は、それぞれ 1 又は 2 個の C_{1-3} -アルキル基又はフッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子又はトリフルオロメチル、シアノ若しくは C_{1-3} -アルキルオキシ基で置換されていてもよい) を表す)、

20

C_{3-8} -アルケニル基、

フッ素、塩素若しくは臭素原子又はトリフルオロメチル基で置換されている C_{3-6} -アルケニル基、

C_{3-8} -アルキニル基、

アリール基又は

アリール- C_{2-4} -アルケニル基を表し、

かつ

R^4 は、アゼチジン-1-イル若しくはピロリジン-1-イル基 (3 位でアミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ又はジ-(C_{1-3} -アルキル)アミノ基によって置換されており、さらに 1 又は 2 個の C_{1-3} -アルキル基で置換されていてもよい)、

30

ピペリジン-1-イル若しくはヘキサヒドロアゼピン-1-イル基 (3 位又は 4 位でアミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ又はジ-(C_{1-3} -アルキル)アミノ基によって置換されており、さらに 1 又は 2 個の C_{1-3} -アルキル基で置換されていてもよい)、

3-アミノ-ピペリジン-1-イル基 (該ピペリジン-1-イル部分は、さらにアミノカルボニル、 C_{1-2} -アルキル-アミノカルボニル、ジ-(C_{1-2} -アルキル)アミノカルボニル、ピロリジン-1-イル-カルボニル、(2-シアノ-ピロリジン-1-イル-)カルボニル、チアゾリジン-3-イル-カルボニル、(4-シアノ-チアゾリジン-3-イル)カルボニル、ピペリジン-1-イルカルボニル又はモルフォリン-4-イルカルボニル基で置換されている)、

40

3-アミノ-ピペリジン-1-イル基 (該ピペリジン-1-イル部分は、4 位又は 5 位でヒドロキシ又はメトキシ基によってさらに置換されている)、

3-アミノ-ピペリジン-1-イル基 (2 位又は 6 位のメチレン基がカルボニル基で置き換わっている)、

ピペリジン-1-イル若しくはヘキサヒドロアゼピン-1-イル基 (3 位でアミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ又はジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ-基によって置換されており、各場合、該ピペリジン-1-イル若しくはヘキサヒドロアゼピン-1-イル-基の炭素骨格上の 2 個の水素原子が直鎖アルキレンブリッジで置き換わっており、このブリッジは、2 個の水素原子が同じ炭素原子上にある場合は 2 ~ 5 個の炭素原子を含み、又は 2 個の水素原子が隣接炭素原子上にある場合は 1 ~ 4 個の炭素原子を含み、又は 2 個の水素原子が 1 個の原子で隔て

50

られた炭素原子上にある場合は1～4個の炭素原子を含み、又は2個の水素原子が2個の原子で隔てられた炭素原子上にある場合は1～3個の炭素原子を含む)、

アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル若しくはヘキサヒドロアゼピン-1-イル基(アミノ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキルアミノ-C₁₋₃-アルキル又はジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ-C₁₋₃-アルキル基で置換されている)、

ピペラジン-1-イル若しくは[1,4]ジアゼパン-1-イル基(任意に、該炭素骨格で1又は2個のC₁₋₃-アルキル基によって置換されていてもよい)、

3-イミノ-ピペラジン-1-イル、3-イミノ-[1,4]ジアゼパン-1-イル若しくは5-イミノ-[1,4]ジアゼパン-1-イル基(任意に、該炭素骨格で1又は2個のC₁₋₃-アルキル基によって置換されていてもよい)、

10

[1,4]ジアゼパン-1-イル基(任意に、1又は2個のC₁₋₃-アルキル基で置換されていてもよく、6位でアミノ基によって置換されている)、

C₃₋₇-シクロアルキル基(アミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ又はジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基で置換されている)、

C₃₋₇-シクロアルキル基(アミノ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキルアミノ-C₁₋₃-アルキル又はジ-(C₁₋₃-アルキル)アミノ-C₁₋₃-アルキル基で置換されている)、

C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₂-アルキル基(該シクロアルキル部分がアミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ又はジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基で置換されている)、

C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₂-アルキル基(該シクロアルキル部分がアミノ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキルアミノ-C₁₋₃-アルキル又はジ-(C₁₋₃-アルキル)アミノ-C₁₋₃-アルキル基で置換されている)、

20

C₃₋₇-シクロアルキルアミノ基(該シクロアルキル部分がアミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ又はジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基で置換されており、同時に、該シクロアルキル部分の2個の窒素原子は少なくとも2個の炭素原子で相互に隔てられている)、

N-(C₃₋₇-シクロアルキル)-N-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基(該シクロアルキル部分がアミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ又はジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基で置換されており、同時に、該シクロアルキル部分の2個の窒素原子は少なくとも2個の炭素原子で相互に隔てられている)、

C₃₋₇-シクロアルキルアミノ基(該シクロアルキル部分がアミノ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキルアミノ-C₁₋₃-アルキル又はジ-(C₁₋₃-アルキル)アミノ-C₁₋₃-アルキル基で置換されている)、

30

N-(C₃₋₇-シクロアルキル)-N-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基(該シクロアルキル部分がアミノ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキルアミノ-C₁₋₃-アルキル又はジ-(C₁₋₃-アルキル)アミノ-C₁₋₃-アルキル基で置換されている)、

C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₂-アルキル-アミノ基(該シクロアルキル部分がアミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ又はジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基で置換されている)、

N-(C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₂-アルキル)-N-(C₁₋₂-アルキル)-アミノ基(該シクロアルキル部分がアミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ又はジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基で置換されている)、

C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₂-アルキル-アミノ基(該シクロアルキル部分がアミノ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキルアミノ-C₁₋₃-アルキル又はジ-(C₁₋₃-アルキル)アミノ-C₁₋₃-アルキル基で置換されている)、

40

N-(C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₂-アルキル)-N-(C₁₋₂-アルキル)-アミノ基(該シクロアルキル部分がアミノ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキルアミノ-C₁₋₃-アルキル又はジ-(C₁₋₃-アルキル)アミノ-C₁₋₃-アルキル基で置換されている)、

R¹⁹-C₂₋₄-アルキルアミノ基(式中、R¹⁹は、少なくとも2個の炭素原子で該C₂₋₄-アルキルアミノ部分の窒素原子から隔てられており、かつR¹⁹がアミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ又はジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基を表す)、

R¹⁹-C₂₋₄-アルキルアミノ基(式中、該C₂₋₄-アルキルアミノ部分の窒素原子はC₁₋₃-アルキル基で置換されており、かつR¹⁹は、少なくとも2個の炭素原子で該C₂₋₄-アル

50

キルアミノ部分の窒素原子から隔てられており、 R^{19} は前記定義どおりである)、

基 R^{20} で置換されているアミノ基(ここで、

R^{20} は、アゼチジン-3-イル、アゼチジン-2-イルメチル、アゼチジン-3-イルメチル、ピロリジン-3-イル、ピロリジン-2-イルメチル、ピロリジン-3-イルメチル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、ピペリジン-2-イルメチル、ピペリジン-3-イルメチル又はピペリジン-4-イルメチル基を表し、 R^{20} について述べた基は、それぞれ1又は2個の C_{1-3} -アルキル基で置換されていてもよい)、

基 R^{20} と C_{1-3} -アルキル基で置換されているアミノ基(ここで、 R^{20} は前記定義どおりであり、 R^{20} について述べた基は、それぞれ1又は2個の C_{1-3} -アルキル基で置換されていてもよい)、

10

R^{19} - C_{3-4} -アルキル基(該 C_{3-4} -アルキル部分は直鎖であり、かつさらに1又は2個の C_{1-3} -アルキル基で置換されていてもよく、 R^{19} は前記定義どおりである)、

3-アミノ-2-オキソ-ピペリジン-5-イル若しくは3-アミノ-2-オキソ-1-メチル-ピペリジン-5-イル基、

ピロリジン-3-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、ヘキサヒドロアゼピン-3-イル若しくはヘキサヒドロアゼピン-4-イル基(1位でアミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ又はジ-(C_{1-3} -アルキル)アミノ基によって置換されている)、

又はアゼチジン-2-イル- C_{1-2} -アルキル、アゼチジン-3-イル- C_{1-2} -アルキル、ピロリジン-2-イル- C_{1-2} -アルキル、ピロリジン-3-イル、ピロリジン-3-イル- C_{1-2} -アルキル、ピペリジン-2-イル- C_{1-2} -アルキル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-3-イル- C_{1-2} -アルキル、ピペリジン-4-イル若しくはピペリジン-4-イル- C_{1-2} -アルキル基(上記基は、それぞれ1又は2個の C_{1-3} -アルキル基で置換されていてもよい)を表し、

20

同時に、上記基の定義で述べたアリール基は、フェニル又はナフチル基(R_h で一若しくは二置換されていてもよく、置換基は同一又は異なってよい、かつ R_h は、フッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、メチルスルホニル、アセチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、 C_{1-3} -アルキル、シクロプロピル、エテニル、エチニル、ヒドロキシ、 C_{1-3} -アルキルオキシ、ジフルオロメトキシ若しくはトリフルオロメトキシ基を表す)を意味し、

上記基の定義で述べたヘテロアリール基は、ピロリル、フラニル、チエニル、ピリジル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル若しくはイソキノリニル基、

30

又はピロリル、フラニル、チエニル若しくはピリジル基(1又は2個のメチン基が窒素原子で置き換わっている)、

又はインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル若しくはイソキノリニル基(1~3個のメチン基が窒素原子で置き換わっている)を意味し、かつ

上記ヘテロアリール基は、 R_h で一又は二置換されていてもよく、置換基は同一又は異なってよく、かつ R_h は前記定義どおりであり、

同時に、特に言及しない限り、上記アルキル、アルケニル及びアルキニル基は直鎖又は分岐していてもよく、

かつ前記定義に含まれるメチル又はエチル基の水素原子は、すべて又は一部がフッ素原子で置き換わられていてもよい。)

40

【請求項2】

式中、

R^1 が、 R_a で置換されているメチル基を表し(ここで、

R_a は、3,4-ジヒドロ-キノリニル基、

3,4-ジヒドロ-イソキノリニル基、

1,4-ジヒドロ-キナゾリニル若しくは4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キナゾリニル基、

3,4-ジヒドロ-キナゾリニル若しくは4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリニル基、

1H-ベンゾ[d][1,2]オキサジニル若しくは1-オキソ-1H-ベンゾ[d][1,2]オキサジニル基、

4H-ベンゾ[e][1,3]オキサジニル若しくは4-オキソ-4H-ベンゾ[e][1,3]オキサジニル基、

50

4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジニル若しくは4-オキソ-4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジニル基、
 2H-ベンゾ[1,4]オキサジニル若しくは2-オキソ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジニル基、
 4H-ベンゾ[e][1,3]チアジニル若しくは4-オキソ-4H-ベンゾ[e][1,3]チアジニル基、
 4H-ベンゾ[d][1,3]チアジニル若しくは2H-ベンゾ [1,4]チアジニル基、
 2-オキソ-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジニル若しくは2,2-ジオキソ-1H-ベンゾ[c][1,2]チア
 ジニル基、
 2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピニル若しくは2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベン
 ゾ[e][1,4]ジアゼピニル基、
 4,5-ジヒドロ-3H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピニル若しくは4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ベン
 ゾ[b][1,4]ジアゼピニル基、
 5-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピニル基、
 2,3-ジヒドロ-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピニル若しくは2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b][1,4]オキ
 サゼピニル基、
 2,3-ジヒドロ-ベンゾ[f][1,4]チアゼピニル若しくは2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b][1,4]チアゼ
 ピニル基、
 5-オキソ-4,5-ジヒドロ-ベンゾ[f][1,3,4]オキサジアゼピニル基、
 11H-ジベンゾ[b,e]アゼピニル若しくは11-オキソ-11H-ジベンゾ[b,e]アゼピニル基、
 11H-ベンゾ[e]ピリド[3,2-b]アゼピニル若しくは5H-1,9,10-トリアザ-ジベンゾ[a,d]シク
 ロヘプテニル基、
 5H-ジベンゾ[b,e][1,4]ジアゼピニル若しくはジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピニル基、
 ジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピニル、5-オキソ-ジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピニル若しくは5
 ,5-ジオキソ-ジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピニル基、
 5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテニル若しくは5H-ジベンゾ[b,f]アゼピニル基、
 フェナントリジニル、ベンゾ[c][1,5]ナフチリジニル、ベンゾ[h][1,6]ナフチリジニル、
 ベンゾ[c][1,8]ナフチリジニル、ベンゾ[f][1,7]ナフチリジニル若しくは1,5,9-トリアザ
 -フェナントレニル基、
 1,2,3,4-テトラヒドロ-フェナントリジニル、1,2,3,4,4a,10b-ヘキサヒドロ-フェナント
 リジニル、2,3-ジヒドロ-1H-4-アザ-シクロペンタ[a]ナフチル若しくは8,9,10,11-テトラ
 ヒドロ-7H-6-アザ-シクロヘプタ[a]ナフチル基、
 2,3-ジヒドロ-1H-4-オキサ-10-アザ-フェナントレニル若しくは1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1
 H-4-オキサ-10-アザ-フェナントレニル基、
 フェナントレニル、ベンゾ[h]キノリニル、ベンゾ[f]キノリニル若しくはベンゾ[f]キノ
 キサリニル基、
 5H-ベンゾ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピニル、チエノ[3,2-b][1,4]ベンゾキサゼピニル
 、5H-ジベンゾ[d,f][1,3]ジアゼピニル若しくは5-オキサ-7-アザ-ジベンゾ[a,c]シクロヘ
 プテニル基、
 ナフト[1,2-d]オキサゾリル、ナフト[2,1-d]オキサゾリル、ナフト[1,2-d]チアゾリル、
 ナフト[2,1-d]チアゾリル、ナフト[1,2-d]イミダゾリル、ナフト[1,2-b]フラニル若しく
 はナフト[2,1-b]フラニル基、
 又はフロ[3,2-c]イソキノリニル、ピラゾロ[1,5-c]キナゾリニル若しくは1H-ペリミジニ
 ル基を表し、
 同時に、上記基 R_a のベンゾ基は基 $R^{10} \sim R^{13}$ で置換されており、上記基 R_a のアルキレン
 単位は、1若しくは2個のフッ素原子又は1若しくは2個の C_{1-3} -アルキル又は C_{1-3} -
 アルキルオキシ-カルボニル基で置換されていてもよく、かつ上記基 R_a のイミノ基は、 C
 $_{1-3}$ -アルキル基で置換されていてもよく、かつ
 R^{10} は、水素原子、
 フッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子、
 C_{1-3} -アルキル若しくはシクロプロピル基、
 ヒドロキシ、 C_{1-3} -アルキルオキシ若しくはシクロプロピルオキシ基、
 ニトロ、アミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ若しくはジ-(C_{1-3} -アルキル)アミノ基、

10

20

30

40

50

C₁₋₃-アルキル-カルボニルアミノ若しくはC₁₋₃-アルキル-スルホニルアミノ基、シアノ、カルボキシ、C₁₋₃-アルキルオキシ-カルボニル、アミノカルボニル、C₁₋₃-アルキル-アミノカルボニル若しくはジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノカルボニル基、メルカプト、C₁₋₃-アルキルスルファニル、C₁₋₃-アルキルスルフィニル、C₁₋₃-アルキルスルホニル若しくはアミノスルホニル基又はジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ若しくはトリフルオロメトキシ基を表し、かつ

R¹¹、R¹²及びR¹³は、同一又は異なってよく、各場合、水素原子、フッ素、塩素若しくは臭素原子、メチル、トリフルオロメチル又はメトキシ基を表す)、

R²が、水素原子又は

C₁₋₃-アルキル、シクロプロピル、トリフルオロメチル、シアノメチル若しくは2-シアノ-エチル基を表し、

Yが窒素原子又は式C-R⁵の基を表し(R⁵は水素原子又はC₁₋₃-アルキル基を表す)

R³が、2-ブテン-1-イル若しくは3-メチル-2-ブテン-1-イル基、

1-ブテン-1-イル基、

2-ブチン-1-イル基又は

1-シクロペンテン-1-イルメチル基を表し、

かつ

R⁴が(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)基を表し、

同時に、特に言及しない限り、上記アルキル基は直鎖又は分岐してよい、請求項1記載の一般式Iの化合物、その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、その混合物及びその塩。

【請求項3】

式中、

R¹が、R_aで置換されているメチル基を表し(ここで、

R_aは、3,4-ジヒドロ-キノリン-2-イル基、

3,4-ジヒドロ-イソキノリン-1-イル基、

1,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル若しくは4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル基

、3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル若しくは4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル基

、1H-ベンゾ[d][1,2]オキサジン-4-イル若しくは1-オキソ-1H-ベンゾ[d][1,2]オキサジン-4-イル基、

4H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-2-イル若しくは4-オキソ-4H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-2-イル基、

4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-イル若しくは4-オキソ-4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-イル基、

2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-イル若しくは2-オキソ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-イル基、

4H-ベンゾ[e][1,3]チアジン-2-イル若しくは4-オキソ-4H-ベンゾ[e][1,3]チアジン-2-イル基、

4H-ベンゾ[d][1,3]チアジン-2-イル若しくは2H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-イル基、

2-オキソ-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4-イル若しくは2,2-ジオキソ-1H-ベンゾ[c][1,2]チアジン-4-イル基、

2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル若しくは2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル基、

4,5-ジヒドロ-3H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2-イル若しくは4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2-イル基、

5-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-イル基、

10

20

30

40

50

2,3-ジヒドロ-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-イル若しくは2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4-イル基、
 2,3-ジヒドロ-ベンゾ[f][1,4]チアゼピン-5-イル若しくは2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b][1,4]チアゼピン-4-イル基、
 5-オキソ-4,5-ジヒドロ-ベンゾ[f][1,3,4]オキサジアゼピン-2-イル基、
 11H-ジベンゾ[b,e]アゼピン-6-イル若しくは11-オキソ-11H-ジベンゾ[b,e]アゼピン-6-イル基、
 11H-ベンゾ[e]ピリド[3,2-b]アゼピン-6-イル若しくは5H-1,9,10-トリアザ-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-11-イル基、
 5H-ジベンゾ[b,e][1,4]ジアゼピン-11-イル若しくはジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル基、
 ジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピン-11-イル、5-オキソ-ジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピン-11-イル若しくは5,5-ジオキソ-ジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピン-11-イル基、
 5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-10-イル若しくは5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-10-イル基、
 フェナントリジン-6-イル、ベンゾ[c][1,5]ナフチリジン-6-イル、ベンゾ[h][1,6]ナフチリジン-5-イル、ベンゾ[c][1,8]ナフチリジン-6-イル、ベンゾ[f][1,7]ナフチリジン-5-イル若しくは1,5,9-トリアザ-フェナントレン-10-イル基、
 1,2,3,4-テトラヒドロ-フェナントリジン-6-イル、1,2,3,4,4a,10b-ヘキサヒドロ-フェナントリジン-6-イル、2,3-ジヒドロ-1H-4-アザ-シクロペンタ[a]ナфта-5-イル若しくは8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6-アザ-シクロヘプタ[a]ナфта-5-イル基、
 2,3-ジヒドロ-1H-4-オキサ-10-アザ-フェナントレン-9-イル若しくは1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-4-オキサ-10-アザ-フェナントレン-9-イル基、
 フェナントレン-9-イル、ベンゾ[h]キノリン-6-イル、ベンゾ[f]キノリン-6-イル若しくはベンゾ[f]キノキサリン-6-イル基、
 5H-ベンゾ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-11-イル、チエノ[3,2-b][1,4]ベンゾキサアゼピン-9-イル、5H-ジベンゾ[d,f][1,3]ジアゼピン-6-イル若しくは5-オキサ-7-アザ-ジベンゾ[a,c]シクロヘプテン-6-イル基、
 ナフト[1,2-d]オキサゾール-2-イル、ナフト[2,1-d]オキサゾール-2-イル、ナフト[1,2-d]チアゾール-2-イル、ナフト[2,1-d]チアゾール-2-イル、ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル、ナフト[1,2-b]フラン-2-イル若しくはナフト[2,1-b]フラン-2-イル基、
 又はフロ[3,2-c]イソキノリン-5-イル、ピラゾロ[1,5-c]キナゾリン-5-イル若しくは1H-ペリミジン-2-イル基を表し、
 同時に、上記基 R_a のベンゾ基は基 $R^{10} \sim R^{13}$ で置換されており、上記 R_a のアルキレン単位は1若しくは2個のフッ素原子又は1若しくは2個のメチル基で置換されていてもよく、かつ上記 R_a のイミノ基はメチル基で置換されていてもよく、かつ
 R^{10} は、水素原子、
 フッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子、
 メチル若しくはエチル基、
 ヒドロキシ、メトキシ若しくはエトキシ基又は
 ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、若しくはトリフルオロメトキシ基を表し、かつ
 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} は、同一又は異なってよく、それぞれ水素、フッ素、塩素若しくは臭素原子又はメチル、トリフルオロメチル若しくはメトキシ基を表す)、
 R^2 が、水素原子又は
 メチル、シアノメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-シアノ-エチル、プロピル、シクロプロピル若しくはイソプロピル基を表し、
 Y が窒素原子又は式 $C-R^5$ の基を表し (R^5 は水素原子又はメチル、エチル、プロピル若しくはイソプロピル基を表す)、
 R^3 が、2-ブテン-1-イル若しくは3-メチル-2-ブテン-1-イル基、

10

20

30

40

50

1-ブテン-1-イル基、
 2-ブチン-1-イル基又は
 1-シクロペンテン-1-イルメチル基を表し、
 かつ

R⁴が(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)基を表す、請求項2記載の一般式Iの化合物、その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、その混合物及びその塩。

【請求項4】

式中、

R¹が、4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イルメチル基、

ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イルメチル基、

フェナントリジン-6-イルメチル基、

フェナントレン-9-イルメチル基又は

ナフト[1,2-d]オキサゾール-2-イルメチル若しくはナフト[2,1-d]オキサゾール-2-イルメチル基を表し、

R²が水素原子又はメチル基を表し、

Yが窒素原子を表し、

R³が2-ブチン-1-イル基を表し、

かつ

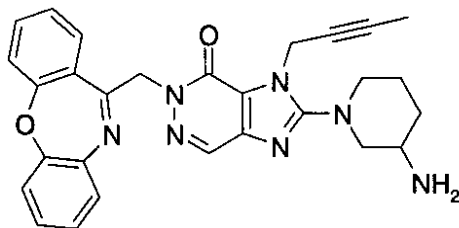
R⁴が(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)基を表す、請求項1記載の一般式Iの化合物、その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、その混合物及びその塩。

【請求項5】

請求項1記載の一般式Iの以下の化合物：

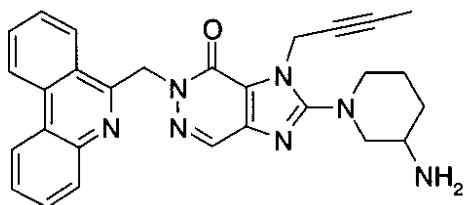
(1) 2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化2】



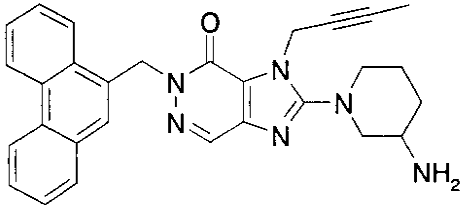
(2) 2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(フェナントリジン-6-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化3】



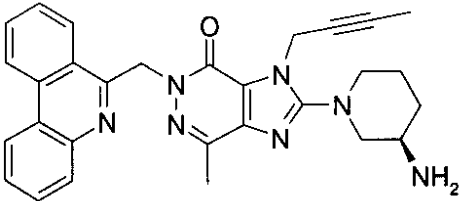
(3) 2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(フェナントレン-9-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 4】



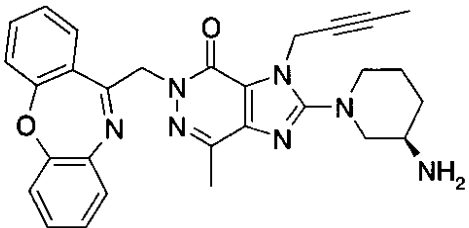
(4) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(フェナントリジン-6-イル)メチル]-7-メチル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 5】



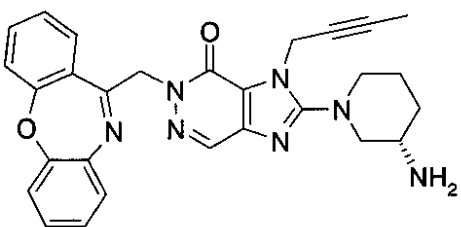
(5) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)メチル]-7-メチル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 6】



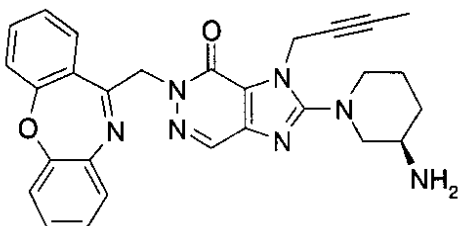
(6) 2-((S)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 7】



(7) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 8】



(8) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(ナフト[2,1-d]オキサゾール-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

10

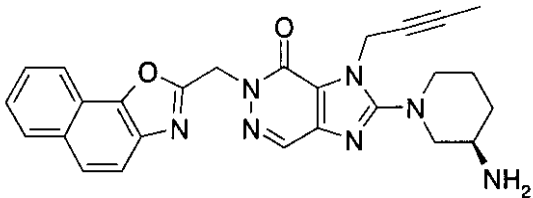
20

30

40

50

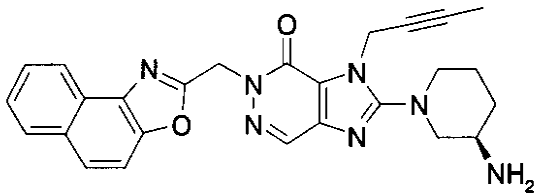
【化 9】



(9) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(ナフト[1,2-d]オキサゾール-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

10

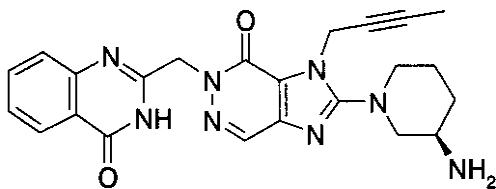
【化 10】



(10) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン、

20

【化 11】



そのエナンチオマー、その混合物及びその塩。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物の無機酸又は有機酸との医薬的に許容しうる塩。

30

【請求項 7】

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物又は請求項 6 記載の塩を、1 種以上の不活性担体及び / 又は希釈剤と共に含有する医薬組成物。

【請求項 8】

I 型糖尿病、II 型糖尿病、関節炎、肥満症、同種移植片移植及びカルシトニン誘発骨粗しょう症の治療に好適な医薬組成物を製造するための請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物又は請求項 6 記載の塩の使用。

【請求項 9】

請求項 7 記載の医薬組成物の製造方法であって、1 種以上の不活性担体及び / 又は希釈剤に、非化学的方法で請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物又は請求項 6 記載の塩

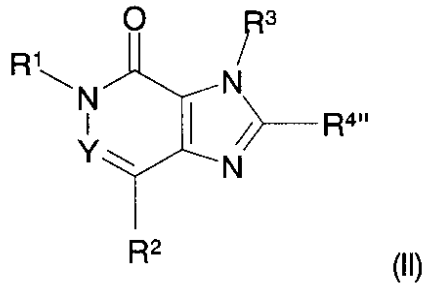
40

【請求項 10】

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の一般式 I の化合物の製造方法であって、

a) 下記一般式の化合物

【化12】



(式中、 R^1 、 R^2 、 Y 及び R^3 は前記定義どおりであり、かつ
 $R^{4''}$ は、前記 R^4 について述べた基(イミノ、アミノ又はアルキルアミノ基を含み、該イ
 ミノ、アミノ又はアルキルアミノ基が保護基で置換されている)の1つを表す)

を脱保護し、かつ

引き続き、所望により、反応中に反応性基を保護するために用いた保護基を切断し、及
 び/又は

このようにして得た一般式Iの化合物をその立体異性体に分割し、及び/又は

このようにして得た一般式Iの化合物をその塩、特に医薬用途のため、無機酸又は有機
 酸とのその生理学的に許容しうる塩に変換することを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

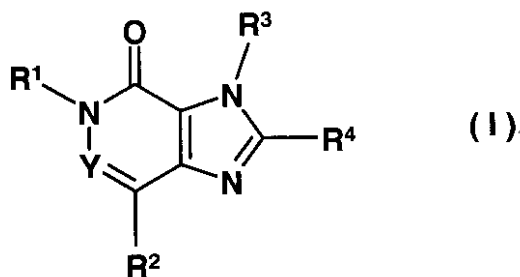
【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、有益な薬理学的特性、特に酵素ジペプチジルペプチダーゼ-IV(DPP-IV)の
 活性に対する阻害効果を有する下記一般式(I)の新規な置換イミダゾピリダジノン及びイ
 ミダゾピリドン、その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、その混合物、そ
 のプロドラッグ並びにその塩、特にその無機酸若しくは有機酸又は無機塩基若しくは有機
 塩基との生理学的に許容しうる塩、その製法、そのDPP-IV活性の増加に関連する病気若し
 くは状態、又はDPP-IV活性を低減することによって予防又は軽減できる病気若しくは状態
 、特にI型糖尿病若しくはII型糖尿病の予防又は治療のための使用、一般式(I)の化合物
 を含有する医薬組成物又はその生理学的に許容しうる塩並びにその製造方法に関する。

【0002】

【化1】



【0003】

従って、本発明は、有益な薬理学的特性を有する上記一般式Iの化合物、この薬理学的
 に有効な化合物を含有する医薬組成物、その使用及びその製造方法に関する。

上記一般式I中、

R^1 は、基 R_a で置換されている C_{1-3} -アルキル基を表し、ここで、

R_a は、3,4-ジヒドロ-キノリニル、3,4-ジヒドロ-イソキノリニル、1,4-ジヒドロ-キナ
 ゴリニル、3,4-ジヒドロ-キナゾリニル、1H-ベンゾ[d][1,2]オキサジニル、4H-ベンゾ[e]
 [1,3]オキサジニル、4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジニル若しくは2H-ベンゾ[1,4]オキサジニ
 ル基(各場合、該ベンゾ部分中、1~3個のメチン基がそれぞれ窒素原子で置き換わって
 いてもよく、該ヘテロ環部分中、メチレン基がカルボニル基で置き換わっていてもよい)

、

10

20

30

40

50

4H-ベンゾ[e][1,3]チアジニル、4H-ベンゾ[d][1,3]チアジニル若しくは2H-ベンゾ[1,4]チアジニル基（各場合、該ベンゾ部分中、1～3個のメチン基がそれぞれ窒素原子で置き換わっていてもよく、該ヘテロ環部分中、メチレン基がカルボニル基で置き換わっていてもよく、該イオウ原子がスルフィニル又はスルホニル基で置き換わっていてもよい）、
【0004】

2-オキソ-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジニル若しくは2,2-ジオキソ-1H-ベンゾ[c][1,2]チアジニル基（各場合、該ベンゾ部分中、1～3個のメチン基がそれぞれ窒素原子で置き換わっていてもよい）、

2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピニル、4,5-ジヒドロ-3H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピニル若しくは5-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピニル基（各場合、該ベンゾ部分中、1～3個のメチン基がそれぞれ窒素原子で置き換わっていてもよく、該ヘテロ環中、メチレン基がカルボニル基で置き換わっていてもよい）、

10

2,3-ジヒドロ-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピニル若しくは2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b][1,4]オキサゼピニル基（各場合、該ベンゾ部分中、1～3個のメチン基がそれぞれ窒素原子で置き換わっていてもよく、該ヘテロ環部分中、メチレン基がカルボニル基で置き換わっていてもよい）、

2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b][1,4]チアゼピニル若しくは2,3-ジヒドロ-ベンゾ[f][1,4]チアゼピニル基（各場合、該ベンゾ部分中、1～3個のメチン基がそれぞれ窒素原子で置き換わっていてもよく、該ヘテロ環部分中、メチレン基がカルボニル基で置き換わっていてもよく、該イオウ原子がスルフィニル又はスルホニル基で置き換わっていてもよい）、

20

5-オキソ-4,5-ジヒドロ-ベンゾ[f][1,3,4]オキサジアゼピニル基（該ベンゾ部分中、1～3個のメチン基がそれぞれ窒素原子で置き換わっていてもよい）、

【0005】

11H-ジベンゾ[b,e]アゼピニル若しくは5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテニル基（各場合、該ベンゾ部分中、1～3個のメチン基がそれぞれ窒素原子で置き換わっていてもよく、該ヘテロ環部分中のメチレン基が酸素若しくはイオウ原子、カルボニル、スルフィニル若しくはスルホニル基、又はR_xで置換されているイミノ基（ここで、R_xは、水素原子又はC₁₋₄-アルキル、C₂₋₄-アルケニル、C₂₋₄-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、アリール、アリール-C₁₋₃-アルキル、ヒドロキシ-C₂₋₄-アルキル、C₁₋₃-アルキルオキシ-C₂₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキルオキシ-C₂₋₄-アルキル、アミノ-C₂₋₄-アルキル、C₁₋₃-アルキルアミノ-C₂₋₄-アルキル、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ-C₂₋₄-アルキル、C₁₋₃-アルキル-カルボニル、C₁₋₃-アルキルオキシ-カルボニル、C₁₋₃-アルキルオキシ-カルボニル-C₁₋₃-アルキル、アリール-カルボニル、C₁₋₃-アルキル-スルホニル若しくはアリール-スルホニル基を表す）で置き換わっていてもよい）、

30

【0006】

フェナントリジニル基（該ベンゾ部分中、1～3個のメチン基がそれぞれ窒素原子で置き換わっていてもよい）、及び

1,2,3,4-テトラヒドロ-フェナントリジニル、1,2,3,4,4a,10b-ヘキサヒドロ-フェナントリジニル、2,3-ジヒドロ-1H-4-アザ-シクロペンタ[a]ナフチル若しくは8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6-アザ-シクロヘプタ[a]ナフチル基（各場合、該ベンゾ部分中、1～3個のメチン基がそれぞれ窒素原子で置き換わっていてもよく、1又は2個のメチレン基がそれぞれ酸素原子又はカルボニル基で置き換わっていてもよく、同時に、2個のメチレン基がそれぞれ酸素原子で置き換わっている場合、それら酸素原子は相互に少なくとも2個のメチレン単位で隔てられていなければならない）、

40

フェナントレニル基（各場合、1～4位及び5～8位のメチン基の1～3個がそれぞれ窒素原子で置き換わっていてもよい）、

1,2,3,4-テトラヒドロ-フェナントレニル若しくは1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロ-フェナントレニル基（各場合、1～4位及び5～8位のメチレン基の1又は2個がそれぞれ酸素原子又はカルボニル基で置き換わっていてもよく、同時に、2個のメチレン基がそれぞ

50

れ酸素原子で置き換わっている場合、それら酸素原子は相互に少なくとも2個のメチレン単位で隔てられていなければならない)、

5H-ベンゾ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピニル、チエノ[3,2-b][1,4]ベンゾオキサゼピニル、5H-ジベンゾ[d,f][1,3]ジアゼピニル若しくは5-オキサ-7-アザ-ジベンゾ[a,c]シクロヘプテニル基(各場合、該ベンゾ部分中、1~3個のメチン基がそれぞれ窒素原子で置き換わっていてもよい)、

【0007】

ナフト[1,2-d]オキサゾリル、ナフト[2,1-d]オキサゾリル、ナフト[1,2-d]チアゾリル、ナフト[2,1-d]チアゾリル、ナフト[1,2-d]イミダゾリル、ナフト[1,2-b]フラニル若しくはナフト[2,1-b]フラニル基(各場合、該ナフト部分中、1~3個のメチン基がそれぞれ窒素原子で置き換わっていてもよい)、

10

又はフロ[3,2-c]イソキノリニル、ピラゾロ[1,5-c]キナゾリニル若しくは1H-ペリミジニル基を表し、

同時に、上記基 R_a のメチレン基及びメチン基は、基 $R^{10} \sim R^{13}$ で置換されていてもよく、さらに C_{1-3} -アルキル基で置換されていてもよく、上記基 R_a のイミノ基は、前記定義どおりの基 R_x で置換されていてもよく、かつ

R^{10} は、水素原子、

フッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子、

C_{1-4} -アルキル、ヒドロキシ、若しくは C_{1-4} -アルキルオキシ基、

ニトロ、アミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ、ジ-(C_{1-3} -アルキル)アミノ、シアノ- C_{1-3} -アルキルアミノ、N-(シアノ- C_{1-3} -アルキル)-N-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ、 C_{1-3} -アルキルオキシ-カルボニル- C_{1-3} -アルキルアミノ、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、モルフォリン-4-イル、ピペラジン-1-イル、若しくは4-(C_{1-3} -アルキル)-ピペラジン-1-イル基、

20

【0008】

C_{1-3} -アルキル-カルボニルアミノ、アリアルカルボニルアミノ、アリアル- C_{1-3} -アルキル-カルボニルアミノ、 C_{1-3} -アルキルオキシ-カルボニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノカルボニルアミノ、ジ-(C_{1-3} -アルキル)アミノカルボニルアミノ、ピロリジン-1-イル-カルボニルアミノ、ピペリジン-1-イル-カルボニルアミノ、モルフォリン-4-イル-カルボニルアミノ、ピペラジン-1-イル-カルボニルアミノ若しくは4-(C_{1-3} -アルキル)-ピペラジン-1-イル-カルボニルアミノ、 C_{1-3} -アルキル-スルホニルアミノ、ビス-(C_{1-3} -アルキルスルホニル)-アミノ、アミノスルホニルアミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ-スルホニルアミノ、ジ-(C_{1-3} -アルキル)アミノ-スルホニルアミノ、ピロリジン-1-イル-スルホニルアミノ、ピペリジン-1-イル-スルホニルアミノ、モルフォリン-4-イル-スルホニルアミノ、ピペラジン-1-イル-スルホニルアミノ若しくは4-(C_{1-3} -アルキル)-ピペラジン-1-イル-スルホニルアミノ、(C_{1-3} -アルキルアミノ)チオカルボニルアミノ、(C_{1-3} -アルキルオキシ-カルボニルアミノ)カルボニルアミノ、アリアルスルホニルアミノ若しくはアリアル- C_{1-3} -アルキル-スルホニルアミノ基、

30

【0009】

N-(C_{1-3} -アルキル)- C_{1-3} -アルキル-カルボニルアミノ、N-(C_{1-3} -アルキル)-アリアルカルボニルアミノ、N-(C_{1-3} -アルキル)-アリアル- C_{1-3} -アルキル-カルボニルアミノ、N-(C_{1-3} -アルキル)- C_{1-3} -アルキルオキシ-カルボニルアミノ、N-(アミノカルボニル)- C_{1-3} -アルキルアミノ、N-(C_{1-3} -アルキル-アミノカルボニル)- C_{1-3} -アルキルアミノ、N-[ジ-(C_{1-3} -アルキル)アミノカルボニル]- C_{1-3} -アルキルアミノ、N-(C_{1-3} -アルキル)- C_{1-3} -アルキル-スルホニルアミノ、N-(C_{1-3} -アルキル)-アリアルスルホニルアミノ、若しくはN-(C_{1-3} -アルキル)-アリアル- C_{1-3} -アルキル-スルホニルアミノ基、

40

2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル、2,4-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル、2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル若しくは2-オキソ-ヘキサヒドロピリミジン-1-イル基(各場合、3位の窒素原子がメチル又はエチル基で置換されていてもよい)、

シアノ、カルボキシ、 C_{1-3} -アルキルオキシ-カルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-3} -

50

アルキル-アミノカルボニル、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノカルボニル、ピロリジン-1-イル-カルボニル、ピペリジン-1-イル-カルボニル、モルフォリン-4-イル-カルボニル、ピペラジン-1-イル-カルボニル若しくは4-(C₁₋₃-アルキル)-ピペラジン-1-イル-カルボニル基、

C₁₋₃-アルキル-カルボニル若しくはアリールカルボニル基、

【0010】

カルボキシ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキルオキシ-カルボニル-C₁₋₃-アルキル、シアノ-C₁₋₃-アルキル、アミノカルボニル-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキル-アミノカルボニル-C₁₋₃-アルキル、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノカルボニル-C₁₋₃-アルキル、ピロリジン-1-イル-カルボニル-C₁₋₃-アルキル、ピペリジン-1-イル-カルボニル-C₁₋₃-アルキル、モルフォリン-4-イル-カルボニル-C₁₋₃-アルキル、ピペラジン-1-イル-カルボニル-C₁₋₃-アルキル若しくは4-(C₁₋₃-アルキル)-ピペラジン-1-イル-カルボニル-C₁₋₃-アルキル基、

10

カルボキシ-C₁₋₃-アルキルオキシ、C₁₋₃-アルキルオキシ-カルボニル-C₁₋₃-アルキルオキシ、シアノ-C₁₋₃-アルキルオキシ、アミノカルボニル-C₁₋₃-アルキルオキシ、C₁₋₃-アルキル-アミノカルボニル-C₁₋₃-アルキルオキシ、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノカルボニル-C₁₋₃-アルキルオキシ、ピロリジン-1-イル-カルボニル-C₁₋₃-アルキルオキシ、ピペリジン-1-イル-カルボニル-C₁₋₃-アルキルオキシ、モルフォリン-4-イル-カルボニル-C₁₋₃-アルキルオキシ、ピペラジン-1-イル-カルボニル-C₁₋₃-アルキルオキシ若しくは4-(C₁₋₃-アルキル)-ピペラジン-1-イル-カルボニル-C₁₋₃-アルキルオキシ基、

20

ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキルオキシ-C₁₋₃-アルキル、アミノ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキルアミノ-C₁₋₃-アルキル、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ-C₁₋₃-アルキル、ピロリジン-1-イル-C₁₋₃-アルキル、ピペリジン-1-イル-C₁₋₃-アルキル、モルフォリン-4-イル-C₁₋₃-アルキル、ピペラジン-1-イル-C₁₋₃-アルキル若しくは4-(C₁₋₃-アルキル)-ピペラジン-1-イル-C₁₋₃-アルキル基、

【0011】

ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキルオキシ、C₁₋₃-アルキルオキシ-C₁₋₃-アルキルオキシ、C₁₋₃-アルキルスルファニル-C₁₋₃-アルキルオキシ、C₁₋₃-アルキルスルフィニル-C₁₋₃-アルキルオキシ、C₁₋₃-アルキルスルホニル-C₁₋₃-アルキルオキシ、アミノ-C₁₋₃-アルキルオキシ、C₁₋₃-アルキルアミノ-C₁₋₃-アルキルオキシ、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ-C₁₋₃-アルキルオキシ、ピロリジン-1-イル-C₁₋₃-アルキルオキシ、ピペリジン-1-イル-C₁₋₃-アルキルオキシ、モルフォリン-4-イル-C₁₋₃-アルキルオキシ、ピペラジン-1-イル-C₁₋₃-アルキルオキシ若しくは4-(C₁₋₃-アルキル)-ピペラジン-1-イル-C₁₋₃-アルキルオキシ基、

30

メルカプト、C₁₋₃-アルキルスルファニル、C₁₋₃-アルキルスルフィニル、C₁₋₃-アルキルスルホニル、C₁₋₃-アルキルスルホニルオキシ、アリールスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルファニル、トリフルオロメチルスルフィニル若しくはトリフルオロメチルスルホニル基、

スルホ、アミノスルホニル、C₁₋₃-アルキル-アミノスルホニル、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノスルホニル、ピロリジン-1-イル-スルホニル、ピペリジン-1-イル-スルホニル、モルフォリン-4-イル-スルホニル、ピペラジン-1-イル-スルホニル若しくは4-(C₁₋₃-アルキル)-ピペラジン-1-イル-スルホニル基、

40

【0012】

1～3個のフッ素原子で置換されているメチル若しくはメトキシ基、

1～5個のフッ素原子で置換されているエチル若しくはエトキシ基、

C₂₋₄-アルケニル若しくはC₂₋₄-アルキニル基、

C₃₋₄-アルケニルオキシ若しくはC₃₋₄-アルキニルオキシ基、

C₃₋₆-シクロアルキル若しくはC₃₋₆-シクロアルキルオキシ基、

C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル若しくはC₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキルオキシ基又は

50

アリール、アリーロキシ、アリール-C₁₋₃-アルキル若しくはアリール-C₁₋₃-アルキルオキシ基を表し、

R¹¹及びR¹²は、同一又は異なってよく、各場合、水素原子、フッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子、C₁₋₃-アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、C₁₋₃-アルキルオキシ若しくはシアノ基を表し、又は

R¹¹とR¹²が隣接炭素原子に結合している場合、R¹¹とR¹²と一緒にメチレンジオキシ、ジフルオロメチレンジオキシ、エチレンジオキシ又は直鎖C₃₋₅-アルキレン基をも表し、かつ

【0013】

R¹³は、水素原子、フッ素、塩素若しくは臭素原子、トリフルオロメチル、C₁₋₃-アルキル若しくはC₁₋₃-アルキルオキシ基を表し、 10

R²は、水素、フッ素若しくは塩素原子、

C₁₋₆-アルキル基、

C₂₋₄-アルケニル基、

C₃₋₄-アルキニル基、

C₃₋₆-シクロアルキル基、

C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル基、

テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロピラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロフランニルメチル若しくはテトラヒドロピラニルメチル基、

アリール基、 20

アリール-C₁₋₄-アルキル基、

アリール-C₂₋₃-アルケニル基、

アリールカルボニル基、

【0014】

アリールカルボニル-C₁₋₂-アルキル基、

ヘテロアリール基、

ヘテロアリール-C₁₋₃-アルキル基、

フラニルカルボニル、チエニルカルボニル、チアゾリルカルボニル若しくはピリジルカルボニル基、

フラニルカルボニルメチル、チエニルカルボニルメチル、チアゾリルカルボニルメチル若しくはピリジルカルボニルメチル基、 30

C₁₋₄-アルキル-カルボニル基、

C₁₋₄-アルキル-カルボニル-C₁₋₂-アルキル基、

C₃₋₆-シクロアルキル-カルボニル基、

C₃₋₆-シクロアルキル-カルボニル-C₁₋₂-アルキル基、

アリール-A若しくはアリール-A-C₁₋₃-アルキル基(ここで、Aは酸素若しくはイオウ原子、イミノ、C₁₋₃-アルキルイミノ、スルフィニル若しくはスルホニル基を表す)、

【0015】

基R_b(ここで、R_bは、シアノ、カルボキシ、C₁₋₃-アルキルオキシ-カルボニル、アミノカルボニル、C₁₋₃-アルキルアミノ-カルボニル、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ-カルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル、ピペリジン-1-イルカルボニル、モルフォリン-4-イルカルボニル、ピペラジン-1-イルカルボニル、4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル、4-エチルピペラジン-1-イルカルボニル、ヒドロキシ、メルカプト、C₁₋₃-アルキルオキシ、C₁₋₃-アルキルスルフェニル、C₁₋₃-アルキルスルフィニル、C₁₋₃-アルキルスルホニル、アミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、モルフォリン-4-イル、ピペラジン-1-イル、4-メチル-ピペラジン-1-イル若しくは4-エチル-ピペラジン-1-イル基を表す)、 40

又は基R_bで置換されているC₁₋₄-アルキル基(R_bは前記定義どおりである)を表し、

Yは、窒素原子又は式C-R⁵の基を表し(このとき、R⁵はR²と同様に定義され、各場合、2個の基R²とR⁵の1つは水素原子又はC₁₋₃-アルキル基でなければならない)、 50

R^3 は、 C_{3-8} -アルキル基、

【0016】

基 R_c で置換されている C_{1-3} -アルキル基（ここで、

R_c は、任意に 1 又は 2 個の C_{1-3} -アルキル基で置換されていてもよい C_{3-7} -シクロアルキル基、

任意に 1 又は 2 個の C_{1-3} -アルキル基で置換されていてもよい C_{5-7} -シクロアルケニル基、

アリール基又は

フラニル、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、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジル若しくはピラジニル基（このとき、上記ヘテロ環式基は、それぞれ 1 又は 2 個の C_{1-3} -アルキル基又はフッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子又はトリフルオロメチル、シアノ若しくは C_{1-3} -アルキルオキシ基で置換されていてもよい）を表す）、

C_{3-8} -アルケニル基、

フッ素、塩素若しくは臭素原子又はトリフルオロメチル基で置換されている C_{3-6} アルケニル基、

C_{3-8} -アルキニル基、

アリール基又は

アリール- C_{2-4} -アルケニル基を表し、

かつ

【0017】

R^4 は、アゼチジン-1-イル若しくはピロリジン-1-イル基（3 位でアミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ又はジ- (C_{1-3} -アルキル)アミノ基によって置換されており、さらに 1 又は 2 個の C_{1-3} -アルキル基で置換されていてもよい）、

ピペリジン-1-イル若しくはヘキサヒドロアゼピン-1-イル基（3 位又は 4 位でアミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ又はジ- (C_{1-3} -アルキル)アミノ基によって置換されており、さらに 1 又は 2 個の C_{1-3} -アルキル基で置換されていてもよい）、

3-アミノ-ピペリジン-1-イル基（該ピペリジン-1-イル部分は、さらにアミノカルボニル、 C_{1-2} -アルキル-アミノカルボニル、ジ- (C_{1-2} -アルキル)アミノカルボニル、ピロリジン-1-イル-カルボニル、(2-シアノ-ピロリジン-1-イル-)カルボニル、チアゾリジン-3-イル-カルボニル、(4-シアノ-チアゾリジン-3-イル)カルボニル、ピペリジン-1-イルカルボニル又はモルフォリン-4-イルカルボニル基で置換されている）、

3-アミノ-ピペリジン-1-イル基（該ピペリジン-1-イル部分は、4 位又は 5 位でヒドロキシ又はメトキシ基によってさらに置換されている）、

3-アミノ-ピペリジン-1-イル基（2 位又は 6 位のメチレン基がカルボニル基で置き換わっている）、

【0018】

ピペリジン-1-イル若しくはヘキサヒドロアゼピン-1-イル基（3 位でアミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ又はジ- (C_{1-3} -アルキル)-アミノ-基によって置換されており、各場合、該ピペリジン-1-イル若しくはヘキサヒドロアゼピン-1-イル-基の炭素骨格上の 2 個の水素原子が直鎖アルキレンブリッジで置き換わっており、このブリッジは、2 個の水素原子が同じ炭素原子上にある場合は 2 ~ 5 個の炭素原子を含み、又は 2 個の水素原子が隣接炭素原子上にある場合は 1 ~ 4 個の炭素原子を含み、又は 2 個の水素原子が 1 個の原子で隔てられた炭素原子上にある場合は 1 ~ 4 個の炭素原子を含み、又は 2 個の水素原子が 2 個の原子で隔てられた炭素原子上にある場合は 1 ~ 3 個の炭素原子を含む）、

アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル若しくはヘキサヒドロアゼピン-1-イル基（アミノ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルキルアミノ- C_{1-3} -アルキル又はジ- (C_{1-3} -アルキル)-アミノ- C_{1-3} -アルキル基で置換されている）、

ピペラジン-1-イル若しくは [1,4]ジアゼパン-1-イル基（任意に、該炭素骨格で 1 又は 2 個の C_{1-3} -アルキル基によって置換されていてもよい）、

10

20

30

40

50

3-イミノ-ピペラジン-1-イル、3-イミノ-[1,4]ジアゼパン-1-イル若しくは5-イミノ-[1,4]ジアゼパン-1-イル基（任意に、該炭素骨格で1又は2個のC₁₋₃-アルキル基によって置換されていてもよい）、

【0019】

[1,4]ジアゼパン-1-イル基（任意に、1又は2個のC₁₋₃-アルキル基で置換されていてもよく、6位でアミノ基によって置換されている）、

C₃₋₇-シクロアルキル基（アミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ又はジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基で置換されている）、

C₃₋₇-シクロアルキル基（アミノ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキルアミノ-C₁₋₃-アルキル又はジ-(C₁₋₃-アルキル)アミノ-C₁₋₃-アルキル基で置換されている）、

C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₂-アルキル基（該シクロアルキル部分がアミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ又はジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基で置換されている）、

C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₂-アルキル基（該シクロアルキル部分がアミノ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキルアミノ-C₁₋₃-アルキル又はジ-(C₁₋₃-アルキル)アミノ-C₁₋₃-アルキル基で置換されている）、

C₃₋₇-シクロアルキルアミノ基（該シクロアルキル部分がアミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ又はジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基で置換されており、同時に、該シクロアルキル部分の2個の窒素原子は少なくとも2個の炭素原子で相互に隔てられている）、

【0020】

N-(C₃₋₇-シクロアルキル)-N-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基（該シクロアルキル部分がアミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ又はジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基で置換されており、同時に、該シクロアルキル部分の2個の窒素原子は少なくとも2個の炭素原子で相互に隔てられている）、

C₃₋₇-シクロアルキルアミノ基（該シクロアルキル部分がアミノ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキルアミノ-C₁₋₃-アルキル又はジ-(C₁₋₃-アルキル)アミノ-C₁₋₃-アルキル基で置換されている）、

N-(C₃₋₇-シクロアルキル)-N-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基（該シクロアルキル部分がアミノ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキルアミノ-C₁₋₃-アルキル又はジ-(C₁₋₃-アルキル)アミノ-C₁₋₃-アルキル基で置換されている）、

【0021】

C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₂-アルキル-アミノ基（該シクロアルキル部分がアミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ又はジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基で置換されている）、

N-(C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₂-アルキル)-N-(C₁₋₂-アルキル)-アミノ基（該シクロアルキル部分がアミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ又はジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基で置換されている）、

C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₂-アルキル-アミノ基（該シクロアルキル部分がアミノ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキルアミノ-C₁₋₃-アルキル又はジ-(C₁₋₃-アルキル)アミノ-C₁₋₃-アルキル基で置換されている）、

N-(C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₂-アルキル)-N-(C₁₋₂-アルキル)-アミノ基（該シクロアルキル部分がアミノ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキルアミノ-C₁₋₃-アルキル又はジ-(C₁₋₃-アルキル)アミノ-C₁₋₃-アルキル基で置換されている）、

R¹⁹-C₂₋₄-アルキルアミノ基（式中、R¹⁹は、少なくとも2個の炭素原子で該C₂₋₄-アルキルアミノ部分の窒素原子から隔てられており、かつR¹⁹がアミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ又はジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基を表す）、

R¹⁹-C₂₋₄-アルキルアミノ基（式中、該C₂₋₄-アルキルアミノ部分の窒素原子はC₁₋₃-アルキル基で置換されており、かつR¹⁹は、少なくとも2個の炭素原子で該C₂₋₄-アルキルアミノ部分の窒素原子から隔てられており、R¹⁹は前記定義どおりである）、

【0022】

基R²⁰で置換されているアミノ基（ここで、

R²⁰は、アゼチジン-3-イル、アゼチジン-2-イルメチル、アゼチジン-3-イルメチル、

10

20

30

40

50

ピロリジン-3-イル、ピロリジン-2-イルメチル、ピロリジン-3-イルメチル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、ピペリジン-2-イルメチル、ピペリジン-3-イルメチル又はピペリジン-4-イルメチル基を表し、 R^{20} について述べた基は、それぞれ 1 又は 2 個の C_{1-3} -アルキル基で置換されていてもよい)、

基 R^{20} と C_{1-3} -アルキル基で置換されているアミノ基 (ここで、 R^{20} は前記定義どおりであり、 R^{20} について述べた基は、それぞれ 1 又は 2 個の C_{1-3} -アルキル基で置換されていてもよい)、

R^{19} - C_{3-4} -アルキル基 (該 C_{3-4} -アルキル部分は直鎖であり、かつさらに 1 又は 2 個の C_{1-3} -アルキル基で置換されていてもよく、 R^{19} は前記定義どおりである)、

【0023】

3-アミノ-2-オキソ-ピペリジン-5-イル若しくは3-アミノ-2-オキソ-1-メチル-ピペリジン-5-イル基、

ピロリジン-3-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、ヘキサヒドロアゼピン-3-イル若しくはヘキサヒドロアゼピン-4-イル基 (1 位でアミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ又はジ-(C_{1-3} -アルキル)アミノ基によって置換されている)、

又はアゼチジン-2-イル- C_{1-2} -アルキル、アゼチジン-3-イル- C_{1-2} -アルキル、ピロリジン-2-イル- C_{1-2} -アルキル、ピロリジン-3-イル、ピロリジン-3-イル- C_{1-2} -アルキル、ピペリジン-2-イル- C_{1-2} -アルキル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-3-イル- C_{1-2} -アルキル、ピペリジン-4-イル若しくはピペリジン-4-イル- C_{1-2} -アルキル基 (上記基は、それぞれ 1 又は 2 個の C_{1-3} -アルキル基で置換されていてもよい) を表し、

同時に、上記基の定義で述べたアリール基は、フェニル又はナフチル基 (R_h で一若しくは二置換されていてもよく、置換基は同一又は異なってよい、かつ R_h は、フッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、メチルスルホニル、アセチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、 C_{1-3} -アルキル、シクロプロピル、エチニル、エチニル、ヒドロキシ、 C_{1-3} -アルキルオキシ、ジフルオロメトキシ若しくはトリフルオロメトキシ基を表す) を意味し、

【0024】

上記基の定義で述べたヘテロアリール基は、ピロリル、フラニル、チエニル、ピリジル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル若しくはイソキノリニル基、

又はピロリル、フラニル、チエニル若しくはピリジル基 (1 又は 2 個のメチン基が窒素原子で置き換わっている)、

又はインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル若しくはイソキノリニル基 (1 ~ 3 個のメチン基が窒素原子で置き換わっている) を意味し、かつ

上記ヘテロアリール基は、 R_h で一又は二置換されていてもよく、置換基は同一又は異なってよく、かつ R_h は前記定義どおりであり、

同時に、特に言及しない限り、上記アルキル、アルケニル及びアルキニル基は直鎖又は分岐していてもよく、

かつ前記定義に含まれるメチル又はエチル基の水素原子は、すべて又は一部がフッ素原子で置き換わっていてもよい。

【0025】

インビボ切断されうる 1 個以上の基を含む上記一般式 I の化合物は、いわゆるプロドラッグである。

上記基の定義で述べたカルボキシ基は、カルボキシ基にインビボ変換しうる基又は生理的条件下で負に荷電する基で置き換えることができ、

かつさらに上記基の定義で述べたアミノ基及びイミノ基は、インビボ切断されうる基で置換されていてもよい。このような基は、例えば WO 98/46576 に記載されており、また N.M. Nielsen らによって International Journal of Pharmaceutics 39, 75-85 (1987) に記載されている。

【0026】

10

20

30

40

50

カルボキシ基にインビポ変換しうる基は、例えば、ヒドロキシメチル基、アルコールでエステル化されているカルボキシ基を意味する。ここで、前記アルコール部分は、好ましくはC₁₋₆-アルカノール、フェニル-C₁₋₃-アルカノール、C₃₋₉-シクロアルカノール（このとき、C₅₋₈-シクロアルカノールはさらに1又は2個のC₁₋₃-アルキル基で置換されていてもよい）、C₅₋₈-シクロアルカノール（3又は4位のメチレン基が酸素原子、又は任意にC₁₋₃-アルキル、フェニル-C₁₋₃-アルキル、フェニル-C₁₋₃-アルキルオキシカルボニル若しくはC₂₋₆-アルカノイル基で置換されていてもよいイミノ基で置き換わっており、かつ該シクロアルカノール部分がさらに1又は2個のC₁₋₃-アルキル基で置換されていてもよい）、C₄₋₇-シクロアルケノール、C₃₋₅-アルケノール、フェニル-C₃₋₅-アルケノール、C₃₋₅-アルキノール若しくはフェニル-C₃₋₅-アルキノール（但し、二重結合又は三重結合を有する炭素原子から始まる酸素原子への結合はないことを条件とする）、C₃₋₈-シクロアルキル-C₁₋₃-アルカノール、ビスシクロアルカノール（全部で8～10個の炭素原子を有し、さらに該ビスシクロアルキル部分内で1又は2個のC₁₋₃-アルキル基で置換されていてもよい）、1,3-ジヒドロ-3-オキソ-1-イソベンゾフラノール又は下記式のアルコールである。

10

【0027】



(式中、

R_pは、C₁₋₈-アルキル、C₅₋₇-シクロアルキル、C₁₋₈-アルキルオキシ、C₅₋₇-シクロアルキルオキシ、フェニル又はフェニル-C₁₋₃-アルキル基を表し、

20

R_qは、水素原子、C₁₋₃-アルキル、C₅₋₇-シクロアルキル又はフェニル基を表し、かつ

R_rは、水素原子又はC₁₋₃-アルキル基を表す。)

【0028】

生理的条件下で負に荷電する基は、例えば、テトラゾール-5-イル、フェニルカルボニルアミノカルボニル、トリフルオロメチルカルボニルアミノカルボニル、C₁₋₆-アルキルスルホニルアミノ、フェニルスルホニルアミノ、ベンジルスルホニルアミノ、トリフルオロメチルスルホニルアミノ、C₁₋₆-アルキルスルホニルアミノカルボニル、フェニルスルホニルアミノカルボニル、ベンジルスルホニルアミノカルボニル又はペルフルオロ-C₁₋₆-アルキルスルホニルアミノカルボニル基を意味する。

30

【0029】

イミノ基又はアミノ基からインビポ切断されうる基は、例えば、ヒドロキシ基、又は任意にフッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子、C₁₋₃-アルキル若しくはC₁₋₃-アルキルオキシ基で置換されていてもよいフェニルカルボニル基のようなアシル基（このとき、前記置換基は同一又は異なってよい）、ピリジノイル基又はC₁₋₁₆-アルカノイル基（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブタノイル、ペンタノイル又はヘキサノイル）、3,3,3-トリクロロプロピオニル又はアリルオキシカルボニル基、C₁₋₁₆-アルキルオキシカルボニル又はC₁₋₁₆-アルキルカルボニルオキシ基（水素原子はすべて又は一部がフッ素若しくは塩素原子で置き換わっていてもよく、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert.ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、ヘキサオキシカルボニル、オクチルオキシカルボニル、ノニルオキシカルボニル、デシルオキシカルボニル、ウンデシルオキシカルボニル、ドデシルオキシカルボニル、ヘキサデシルオキシカルボニル、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、2,2,2-トリクロロエチルカルボニルオキシ、プロピルカルボニルオキシ、イソプロピルカルボニルオキシ、ブチルカルボニルオキシ、tert.ブチルカルボニルオキシ、ペンチルカルボニルオキシ、ヘキシルカルボニルオキシ、オクチルカルボニルオキシ、ノニルカルボニルオキシ、デシルカルボニルオキシ、ウンデシルカルボニルオキシ、ドデシルカルボニルオキシ若しくはヘキサデシルカルボニルオキシ基）、フェニル-C₁₋₆-アルキルオキシカルボニル基（例えばベンジルオキシカルボニル、フェニルエトキシカルボニル又はフェニルプロポキシカルボニル基）、3-アミノ-プロピ

40

50

オニル基（該アミノ基は、 C_{1-6} -アルキル又は C_{3-7} -シクロアルキル基で一又は二置換されていてもよく、置換基は同一又は異なってよい）、 C_{1-3} -アルキルスルホニル- C_{2-4} -アルキルオキシカルボニル、 C_{1-3} -アルキルオキシ- C_{2-4} -アルキルオキシ- C_{2-4} -アルキルオキシカルボニル、 R_p -CO-O-(R_q CR_r)-O-CO、 C_{1-6} -アルキル-CO-NH-(R_s CR_t)-O-CO又は C_{1-6} -アルキル-CO-O-(R_s CR_t)-(R_s CR_t)-O-CO基（式中、 $R_p \sim R_r$ は前記定義どおりであり、 R_s 及び R_t は、同一又は異なってよく、水素原子又は C_{1-3} -アルキル基を表す）を意味する。

【0030】

さらに、前記定義で述べた、また後述する2個より多くの炭素原子を含む置換アルキル及びアルキルオキシ部分は、特に言及しない限り、例えばイソプロピル、tert.ブチル、イソブチル基などのような、その分岐異性体をも包含する。

10

上記一般式Iの好ましい化合物は、式中、

R^1 が、 R_a で置換されているメチル基を表し（ここで、

R_a は、3,4-ジヒドロ-キノリニル基、

3,4-ジヒドロ-イソキノリニル基、

1,4-ジヒドロ-キナゾリニル若しくは4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キナゾリニル基、

3,4-ジヒドロ-キナゾリニル若しくは4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリニル基、

1H-ベンゾ[d][1,2]オキサジニル若しくは1-オキソ-1H-ベンゾ[d][1,2]オキサジニル基、

4H-ベンゾ[e][1,3]オキサジニル若しくは4-オキソ-4H-ベンゾ[e][1,3]オキサジニル基、

4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジニル若しくは4-オキソ-4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジニル基、

20

2H-ベンゾ[1,4]オキサジニル若しくは2-オキソ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジニル基、

4H-ベンゾ[e][1,3]チアジニル若しくは4-オキソ-4H-ベンゾ[e][1,3]チアジニル基、

4H-ベンゾ[d][1,3]チアジニル若しくは2H-ベンゾ [1,4]チアジニル基、

【0031】

2-オキソ-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジニル若しくは2,2-ジオキソ-1H-ベンゾ[c][1,2]チアジニル基、

2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピニル若しくは2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピニル基、

4,5-ジヒドロ-3H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピニル若しくは4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピニル基、

30

5-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピニル基、

2,3-ジヒドロ-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピニル若しくは2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b][1,4]オキサゼピニル基、

2,3-ジヒドロ-ベンゾ[f][1,4]チアゼピニル若しくは2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b][1,4]チアゼピニル基、

【0032】

5-オキソ-4,5-ジヒドロ-ベンゾ[f][1,3,4]オキサジアゼピニル基、

11H-ジベンゾ[b,e]アゼピニル若しくは11-オキソ-11H-ジベンゾ[b,e]アゼピニル基、

11H-ベンゾ[e]ピリド[3,2-b]アゼピニル若しくは5H-1,9,10-トリアザ-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテニル基、

40

5H-ジベンゾ[b,e][1,4]ジアゼピニル若しくはジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピニル基、

ジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピニル、5-オキソ-ジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピニル若しくは5,5-ジオキソ-ジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピニル基、

5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテニル若しくは5H-ジベンゾ[b,f]アゼピニル基、

フェナントリジニル、ベンゾ[c][1,5]ナフチリジニル、ベンゾ[h][1,6]ナフチリジニル、

ベンゾ[c][1,8]ナフチリジニル、ベンゾ[f][1,7]ナフチリジニル若しくは1,5,9-トリアザ-フェナントレニル基、

1,2,3,4-テトラヒドロ-フェナントリジニル、1,2,3,4,4a,10b-ヘキサヒドロ-フェナントリジニル、2,3-ジヒドロ-1H-4-アザ-シクロペンタ[a]ナフチル若しくは8,9,10,11-テトラ

ヒドロ-7H-6-アザ-シクロヘプタ[a]ナフチル基、

50

2,3-ジヒドロ-1H-4-オキサ-10-アザ-フェナントレニル若しくは1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-4-オキサ-10-アザ-フェナントレニル基、

【0033】

フェナントレニル、ベンゾ[h]キノリニル、ベンゾ[f]キノリニル若しくはベンゾ[f]キノキサリニル基、

5H-ベンゾ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピニル、チエノ[3,2-b][1,4]ベンゾキサゼピニル、5H-ジベンゾ[d,f][1,3]ジアゼピニル若しくは5-オキサ-7-アザ-ジベンゾ[a,c]シクロヘプテニル基、

ナフト[1,2-d]オキサゾリル、ナフト[2,1-d]オキサゾリル、ナフト[1,2-d]チアゾリル、ナフト[2,1-d]チアゾリル、ナフト[1,2-d]イミダゾリル、ナフト[1,2-b]フラニル若しくは

10

ナフト[2,1-b]フラニル基、
又はフロ[3,2-c]イソキノリニル、ピラゾロ[1,5-c]キナゾリニル若しくは1H-ペリミジニル基を表し、

同時に、上記基 R_a のベンゾ基は基 $R^{10} \sim R^{13}$ で置換されており、上記基 R_a のアルキレン単位は、1若しくは2個のフッ素原子又は1若しくは2個の C_{1-3} -アルキル又は C_{1-3} -アルキルオキシ-カルボニル基で置換されていてもよく、かつ上記基 R_a のイミノ基は C_{1-3} -アルキル基で置換されていてもよく、かつ

【0034】

R^{10} は、水素原子、

フッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子、

20

C_{1-3} -アルキル若しくはシクロプロピル基、

ヒドロキシ、 C_{1-3} -アルキルオキシ若しくはシクロプロピルオキシ基、

ニトロ、アミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ若しくはジ-(C_{1-3} -アルキル)アミノ基、

C_{1-3} -アルキル-カルボニルアミノ若しくは C_{1-3} -アルキル-スルホニルアミノ基、

シアノ、カルボキシ、 C_{1-3} -アルキルオキシ-カルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-3} -アルキル-アミノカルボニル若しくはジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノカルボニル基、

メルカプト、 C_{1-3} -アルキルスルファニル、 C_{1-3} -アルキルスルフィニル、 C_{1-3} -アルキルスルホニル若しくはアミノスルホニル基又は

ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ若しくはトリフルオロメトキシ基を表し、かつ

30

R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} は、同一又は異なってよく、各場合、水素原子、フッ素、塩素若しくは臭素原子、メチル、トリフルオロメチル又はメトキシ基を表す)、

【0035】

R^2 が、水素原子又は

C_{1-3} -アルキル、シクロプロピル、トリフルオロメチル、シアノメチル若しくは2-シアノ-エチル基を表し、

Y が窒素原子又は式 $C-R^5$ の基を表し (R^5 は水素原子又は C_{1-3} -アルキル基を表す)

R^3 が、2-ブテン-1-イル若しくは3-メチル-2-ブテン-1-イル基、

1-ブテン-1-イル基、

40

2-ブチン-1-イル基又は

1-シクロペンテン-1-イルメチル基を表し、

かつ

R^4 が (3-アミノ-ピペリジン-1-イル)基を表し、

同時に、特に言及しない限り、上記アルキル基は直鎖又は分岐してよい、化合物、その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、その混合物及びその塩である。

【0036】

特に好ましくは、上記一般式 I 中、

R^1 が、 R_a で置換されているメチル基を表し (ここで、

R_a は、3,4-ジヒドロ-キノリン-2-イル基、

50

3,4-ジヒドロ-イソキノリン-1-イル基、

1,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル若しくは4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル基

、

3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル若しくは4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル基

、

1H-ベンゾ[d][1,2]オキサジン-4-イル若しくは1-オキソ-1H-ベンゾ[d][1,2]オキサジン-4-イル基、

4H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-2-イル若しくは4-オキソ-4H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-2-イル基、

【0037】

4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-イル若しくは4-オキソ-4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-イル基、

2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-イル若しくは2-オキソ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-イル基、

4H-ベンゾ[e][1,3]チアジン-2-イル若しくは4-オキソ-4H-ベンゾ[e][1,3]チアジン-2-イル基、

4H-ベンゾ[d][1,3]チアジン-2-イル若しくは2H-ベンゾ[1,4]チアジン-3-イル基、

2-オキソ-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-4-イル若しくは2,2-ジオキソ-1H-ベンゾ[c][1,2]チアジン-4-イル基、

2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル若しくは2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-5-イル基、

4,5-ジヒドロ-3H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2-イル若しくは4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-2-イル基、

5-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-イル基、

2,3-ジヒドロ-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-イル若しくは2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4-イル基、

【0038】

2,3-ジヒドロ-ベンゾ[f][1,4]チアゼピン-5-イル若しくは2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b][1,4]チアゼピン-4-イル基、

5-オキソ-4,5-ジヒドロ-ベンゾ[f][1,3,4]オキサジアゼピン-2-イル基、

11H-ジベンゾ[b,e]アゼピン-6-イル若しくは11-オキソ-11H-ジベンゾ[b,e]アゼピン-6-イル基、

11H-ベンゾ[e]ピリド[3,2-b]アゼピン-6-イル若しくは5H-1,9,10-トリアザ-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-11-イル基、

5H-ジベンゾ[b,e][1,4]ジアゼピン-11-イル若しくはジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル基、

【0039】

ジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピン-11-イル、5-オキソ-ジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピン-11-イル若しくは5,5-ジオキソ-ジベンゾ[b,f][1,4]チアゼピン-11-イル基、

5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-10-イル若しくは5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-10-イル基

、

フェナントリジン-6-イル、ベンゾ[c][1,5]ナフチリジン-6-イル、ベンゾ[h][1,6]ナフチリジン-5-イル、ベンゾ[c][1,8]ナフチリジン-6-イル、ベンゾ[f][1,7]ナフチリジン-5-イル若しくは1,5,9-トリアザ-フェナントレン-10-イル基、

1,2,3,4-テトラヒドロ-フェナントリジン-6-イル、1,2,3,4,4a,10b-ヘキサヒドロ-フェナントリジン-6-イル、2,3-ジヒドロ-1H-4-アザ-シクロペンタ[a]ナфта-5-イル若しくは8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6-アザ-シクロヘプタ[a]ナфта-5-イル基、

2,3-ジヒドロ-1H-4-オキサ-10-アザ-フェナントレン-9-イル若しくは1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-4-オキサ-10-アザ-フェナントレン-9-イル基、

【0040】

10

20

30

40

50

フェナントレン-9-イル、ベンゾ[h]キノリン-6-イル、ベンゾ[f]キノリン-6-イル若しくはベンゾ[f]キノキサリン-6-イル基、
 5H-ベンゾ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-11-イル、チエノ[3,2-b][1,4]ベンゾキサアゼピン-9-イル、5H-ジベンゾ[d,f][1,3]ジアゼピン-6-イル若しくは5-オキサ-7-アザ-ジベンゾ[a,c]シクロヘブテン-6-イル基、
 ナフト[1,2-d]オキサゾール-2-イル、ナフト[2,1-d]オキサゾール-2-イル、ナフト[1,2-d]チアゾール-2-イル、ナフト[2,1-d]チアゾール-2-イル、ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル、ナフト[1,2-b]フラン-2-イル若しくはナフト[2,1-b]フラン-2-イル基、
 又はフロ[3,2-c]イソキノリン-5-イル、ピラゾロ[1,5-c]キナゾリン-5-イル若しくは1H-ペリミジン-2-イル基を表し、

10

【0041】

同時に、上記基 R_a のベンゾ基は基 $R^{10} \sim R^{13}$ で置換されており、上記 R_a のアルキレン単位は1若しくは2個のフッ素原子又は1若しくは2個のメチル基で置換されていてもよく、かつ上記 R_a のイミノ基はメチル基で置換されていてもよく、かつ

R^{10} は、水素原子、
 フッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子、
 メチル若しくはエチル基、
 ヒドロキシ、メトキシ若しくはエトキシ基又は
 ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、若しくはトリフルオロメトキシ基を表し、かつ

20

R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} は、同一又は異なってよく、それぞれ水素、フッ素、塩素若しくは臭素原子又はメチル、トリフルオロメチル若しくはメトキシ基を表す)、

【0042】

R^2 が、水素原子又は
 メチル、シアノメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-シアノ-エチル、プロピル、シクロプロピル若しくはイソプロピル基を表し、

Y が窒素原子又は式 $C-R^5$ の基を表し (R^5 は水素原子又はメチル、エチル、プロピル若しくはイソプロピル基を表す)、

R^3 が、2-ブテン-1-イル若しくは3-メチル-2-ブテン-1-イル基、
 1-ブテン-1-イル基、
 2-ブチン-1-イル基又は
 1-シクロペンテン-1-イルメチル基を表し、
 かつ

30

R^4 が(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)基を表す、化合物、
 その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、その混合物及びその塩である。

【0043】

最も特に好ましくは、上記一般式 I 中、

R^1 が、4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イルメチル基、
 ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イルメチル基、

フェナントリジン-6-イルメチル基、

40

フェナントレン-9-イルメチル基又は

ナフト[1,2-d]オキサゾール-2-イルメチル若しくはナフト[2,1-d]オキサゾール-2-イルメチル基を表し、

R^2 が水素原子又はメチル基を表し、

Y が窒素原子を表し、

R^3 が2-ブチン-1-イル基を表し、

かつ

R^4 が(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)基を表す、化合物、

その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、その混合物及びその塩である。

【0044】

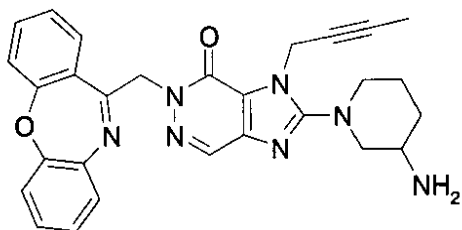
50

一般式 I の以下の化合物が特筆すべき化合物である。

(1) 2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(ジベンゾ[b, f][1,4]オキサゼピン-11-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【0045】

【化2】



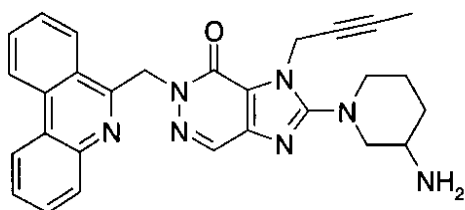
10

【0046】

(2) 2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(フェナントリジン-6-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【0047】

【化3】



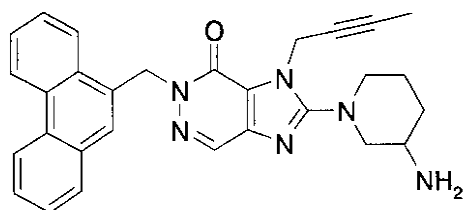
20

【0048】

(3) 2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(フェナントレン-9-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【0049】

【化4】



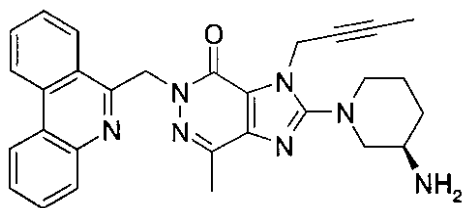
30

【0050】

(4) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(フェナントリジン-6-イル)メチル]-7-メチル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【0051】

【化5】



40

【0052】

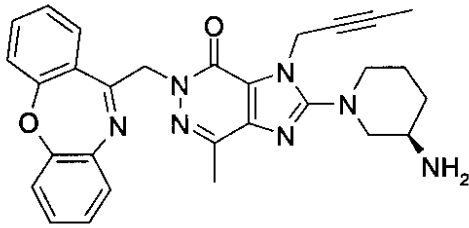
(5) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(ジベンゾ[b, f][1,4]オキサゼピン-11-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

50

4]オキサゼピン-11-イル)メチル]-7-メチル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【0053】

【化6】



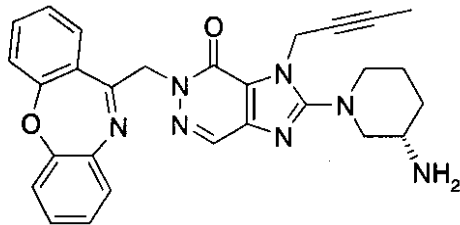
10

【0054】

(6) 2-((S)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【0055】

【化7】



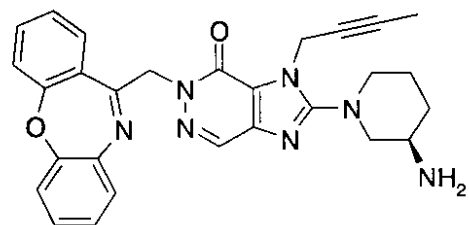
20

【0056】

(7) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【0057】

【化8】



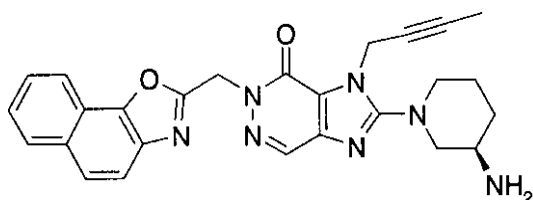
30

【0058】

(8) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(ナフト[2,1-d]オキサゾール-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【0059】

【化9】



40

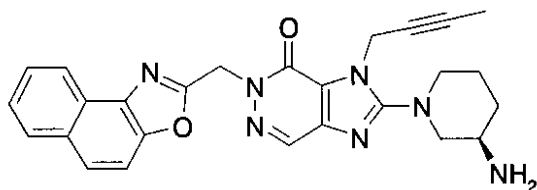
【0060】

50

(9) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(ナフト[1,2-d]オキサゾール-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【0061】

【化10】



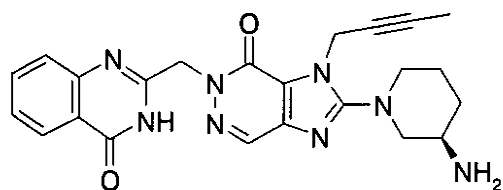
10

【0062】

(10) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン、

【0063】

【化11】



20

【0064】

その互変異性体、その混合物及びその塩。

【0065】

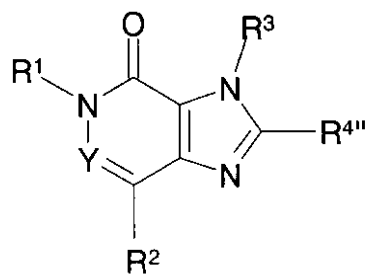
本発明により、それ自体公知の方法、例えば、以下の方法で一般式 I の化合物が得られる。

a) 下記一般式 (II) の化合物を脱保護する。

30

【0066】

【化12】



(II)

40

【0067】

(式中、 R^1 、 R^2 、 Y 及び R^3 は前記定義どおりであり、かつ $R^{4''}$ は、前記 R^4 について述べた基 (イミノ、アミノ又はアルキルアミノ基を含み、該イミノ、アミノ又はアルキルアミノ基が保護基で置換されている) の 1 つを表す。)

【0068】

保護された前駆体からのアミノ基の遊離は、合成有機化合物の標準的な反応である。好適な保護基の多くの例がある。保護基の化学の概要は Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, 1991, published by John Wiley and Sons, and in Philip J. Kocienski, *Protecting Groups* (Georg Th

50

ieme出版, 1994) で見つけられる。

以下は保護基の例である。

tert.-ブチルオキシカルボニル基 (任意に塩化メチレン、酢酸エチル、ジオキサン、メタノール、イソプロパノール又はジエチルエーテルのような溶媒を用い、0 ~ 80 の温度範囲で、例えばトリフルオロ酢酸又は塩酸のような酸で処理し、或いはプロトトリメチルシラン又はヨードトリメチルシランで処理することによって切断できる)、

2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基 (酢酸又はテトラヒドロフランと弱酸水溶液の混合物のような溶媒中、0 ~ 使用溶媒の沸点の温度で、例えば亜鉛又はカドミウムのような金属で処理することによって切断できる) 及び

カルボベンジルオキシカルボニル基 (例えばパラジウム-木炭のような貴金属触媒と例えばアルコール、酢酸エチル、ジオキサン、テトラヒドロフラン又はこれら溶媒の混合物のような溶媒の存在下、0 ~ 溶媒の沸点の温度での加水分解によって、或いは塩化メチレン中、-20 ~ 周囲温度の温度にて三臭化ホウ素で処理することによって、或いは0 ~ 周囲温度の温度にて塩化アルミニウム/アニソール) で処理することによって切断できる)。

【0069】

また、上述したように、得られた一般式 I の化合物は、そのエナンチオマー及び/又はジアステレオマーに分割することができる。従って、例えば、シス/トランス混合物をそのシス異性体とトランス異性体に分割することができ、また少なくとも1個の立体中心のある化合物をそのエナンチオマーに分離することができる。

従って、例えば、得られたシス/トランス混合物は、クロマトグラフィーでそのシス異性体とトランス異性体に分割することができ、またラセミ化合物として存在する一般式 I の化合物は、それ自体公知の方法 (Allinger N. L. and Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971参照) でその光学対掌体に分離することができ、また少なくとも2個の不斉炭素原子を有する一般式 I の化合物は、それ自体公知の方法、例えばクロマトグラフィー及び/又は分別結晶によって、その物理的-化学的差異に基づいてそのジアステレオマーに分割することができ、かつこれら化合物がラセミ形態で得られる場合、それらを引き続き上述したようにエナンチオマーに分割することができる。

【0070】

好ましくは、キラル相上のカラム分離によって、或いは又は光学活性溶媒からの再結晶によって、或いは該ラセミ化合物と塩又は例えばエステル若しくはアミドのような誘導体を形成する光学活性物質、特に酸及びその活性化誘導体又はアルコールで処理し、こうして得られた塩又は誘導体のジアステレオマー混合物を例えば溶解度の差に基づいて分離することによって (同時にこの純粋なジアステレオマー塩又は誘導体から適切な薬剤の作用でフリーな対掌体を遊離させうる) エナンチオマーを分離しする。一般的に使用される光学活性酸は、例えば、D-及びL-型の酒石酸又はジベンゾイル酒石酸、ジ-0-p-トルオイル酒石酸、リンゴ酸、マンデル酸、樟脳スルホン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸又はキナ酸である。光学活性アルコールは、例えば (+)-又は (-)-メントールでよく、アミド中の光学活性なアシル基は、例えば (+)-又は (-)-メチルオキシカルボニルでよい。

さらに、得られた式 I の化合物を塩、特に医薬用途のため、無機酸又は有機酸との生理学的に許容しうる塩に変換することができる。この目的で使用しうる酸として、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、リン酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸、酒石酸又はマレイン酸が挙げられる。

また、このようにして得られた式 I の新規化合物がカルボキシ基を含む場合、所望により、引き続き無機又は有機塩基とのその塩、特に医薬用途のため、生理学的に許容しうる塩に変換することができる。この目的に好適な塩基として、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アルギニン、シクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン及びトリエタノールアミンが挙げられる。

出発原料として使用する一般式 II の化合物は文献公知であり、或いは文献公知の方法で

得ることができる（実施例 I ~ XVI 参照）。

【0071】

既に前述したように、本発明の一般式 I の化合物及びその生理学的に許容しうる塩は、有益な薬理学的特性、特に酵素 DPP-IV に対する阻害効果を有する。

この新規化合物の生物学的性質を以下のように調べた。

本物質及びその対応する塩の DPP-IV 活性を阻害する能力は、ヒト大腸癌細胞系 Caco-2 の抽出物を DPP-IV 源として用いる試験装置で実証することができる。DPP-IV 発現を誘発するための前記細胞の分化は、Reiherらによって論文（表題“腸細胞系 Caco-2 の発現の増加”、Proc. Natl. Acad. Sci. Vol. 90, 5757-5761 ページ (1993)）に記載されているとおりに行った。緩衝液（10mM Tris HCl, 0.15M NaCl, 0.04t.i.u. アプロチニン (aprotinin), 0.5% Nonidet-P40, pH 8.0）に可溶化した細胞から、35,000g で 30 分間 4 で遠心分離（細胞デブリを除去）して細胞抽出物を得た。

【0072】

以下のように DPP-IV アッセイを行った。

50 μ l の基質溶液 (AFC; AFC はアミド-4-トリフルオロメチルクマリンである)、最終濃度 100 μ M を黒色微量定量プレートに置いた。20 μ l のアッセイ緩衝液 (最終濃度 50mM Tris HCl pH 7.8, 50mM NaCl, 1% DMSO) をピペットで入れた。30 μ l の可溶化 Caco-2 タンパク質 (最終濃度 0.14 μ g のタンパク質 / 1 ウェル) を添加して反応を開始させた。調べるべき試験物質は、通常 20 μ l 中で予備希釈して加え、それに応じてアッセイ緩衝液の量を減らした。反応は周囲温度で行い、60 分間インキュベートした。次に Victor 1420 Multilabel Counter (励起波長 405nm、発光波長 535nm) で蛍光を測定した。Caco-2 タンパク質のない混合物 (アッセイ緩衝液で体積を置き換えた) でブランクの読み (0% の活性に相当する) を得、物質を加えない混合物で対照値 (100% の活性に相当する) を得た。問題の試験物質の効力 (IC_{50} 値で表される) は、各場合に 11 の測定点から成る用量 / 活性曲線から計算した。以下の結果を得た。

【0073】

【表 1】

化合物 (実施例番号)	DPP IV 阻害 IC_{50} [nM]
1	14
1(1)	17
1(2)	58
1(3)	8
1(4)	9
1(7)	3
1(8)	7
1(9)	3

【0074】

本発明に従って調製した化合物は、例えば 10mg/kg の実施例 1 の化合物をラットに経口投与した場合、動物の挙動に変化が検出されなかったというように、よく耐えられる。

DPP-IV 活性を阻害する能力を考えると、本発明の一般式 I の化合物及びその対応する医薬的に許容しうる塩は、DPP-IV 活性の阻害によって影響を受けうるすべての状態又は病気の治療に好適である。従って、本発明の化合物は、I 型及び II 型糖尿病、糖尿病合併症、代謝性アシドーシス又はケトーシス、インシュリン耐性、種々の原因の異脂肪血症、関節炎、アテローム性動脈硬化症と関連疾患、肥満症、同種移植片移植及びカルシトニン誘発骨粗しょう症のような病気又は状態の予防又は治療に適すると期待される。さらに、これら物質は、膵臓 B 細胞のアポトーシス又は壊死のような B 細胞の変性を予防することができる。本物質は、膵臓細胞の機能を改善又は回復させ、また膵臓 B 細胞の数と大きさを増

やすためにも好適である。さらに、かつ例えばGLP-1及びGLP-2のようなグルカゴン様ペプチドの役割及びそのDPP-IV阻害との連鎖に基づき、本発明の化合物は、とりわけ鎮痛又は不安軽減効果を達成するために好適であり、また手術後の異化状態又はホルモンストレス反応に有利に作用し、或いは心筋梗塞後の死亡率又は罹患率を下げる化合物でもあるようだ。本化合物は、上記効果に関連するすべての状態及びGLP-1又はGLP-2で媒介されるすべての状態の治療にも好適である。本発明の化合物は、利尿剤又は抗高血圧症薬としても使用でき、急性腎不全の予防と治療にも好適である。本化合物は、慢性炎症性腸疾患の予防と治療にも好適である。また、DPP-IVインヒビター、よって本発明の化合物を用いてもヒト又は哺乳類の不妊症（特に不妊症がインシュリン耐性又は多嚢胞性卵巣症候群に関係している場合）を治療し、又は繁殖を高めると予想される。本物質は、低身長に関連する成長ホルモンの欠乏症の治療にも好適である。

10

【0075】

本発明の化合物を他の活性物質と併用することもできる。このような併用に好適な治療薬として、例えば、メトホルミン、スルホニルウレア（例えばグリベンクラミド、トルブタミド、グリメピリド）、ナテグリニド(nateglinide)、レパグリニド(repaglinide)、チアゾリジンジオン（例えばロシグリタゾン(rosiglitazone)、ピオグリタゾン(pioglitazone)）、PPAR- α アゴニスト（例えばGI 262570）、 α -グルコシダーゼインヒビター（例えばアカボース(acarbose)、ボグリボース(voglibose)）、 β 2アンタゴニスト、インシュリン及びインシュリン類似体、GLP-1及びGLP-1類似体（例えばエクセンジン(exendin-4)）又はアミリンのような抗糖尿病薬が挙げられる。また、タンパク質チロシンホスファターゼ1のインヒビター、肝臓内における調節解除されたグルコース生産に影響を与える物質、例えば、グルコース-6-ホスファターゼのインヒビター、又はフルクトース-1,6-ビスホスファターゼ、グリコーゲンホスホリラーゼ、グルカゴン受容体アンタゴニスト及びホスホフェノールピルビン酸カルボキシキナーゼ、グリコーゲン合成キナーゼ又はピルビン酸デヒドロキナーゼのインヒビター、脂質低減剤、例えばHMG-CoA-レダクターゼインヒビター（例えばシムバスタチン(simvastatin)、アトルバスタチン(atorvastatin)）、フィブラート(fibrates)（例えばベンザフィブラート(bezafibrate)、フェノフィブラート(fenofibrate)）、ニコチン酸及びその誘導体、コレステロール吸収インヒビター（例えばエゼタミベ(ezetimibe)、胆汁酸-結合物質（例えばコレステラミン）、HDL-上昇化合物（例えばCETPのインヒビター）又はABC1の調節薬又は肥満症の治療用活性物質（例えば、シブトラミン(sibutramine)又はテトラヒドロリポスタチン）、又はSB-418790若しくはAD-9677のような β -アゴニストが挙げられる。

20

30

【0076】

高血圧を治療するための薬物、例えばすべてのアンタゴニスト又はACEインヒビター、利尿薬、 β -ブロッカー等、又はそれらの組合せを本化合物と併用することもできる。

このような効果を果たすために必要な薬用量は、便宜上、静脈内経路では1~100mg、好ましくは1~30mg、経口では1~1000mg、好ましくは1~100mg、各場合1日1~4回である。この目的では、本発明に従って調製される式Iの化合物を、任意に他の活性物質と併用して、1種以上の不活性な通常担体及び/又は希釈剤、例えば、コーンスターチ、ラクトース、グルコース、微結晶性セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、クエン酸、酒石酸、水、水/エタノール、水/グリセロール、水/ソルビトール、水/ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、セチルステアリルアルコール、カルボキシメチルセルロース又は脂肪物質（例えばハードファット）又はそれらの適宜の混合物と一緒に組み入れて、プレーン若しくはコーティング錠剤、カプセル剤、散剤、懸濁剤若しくは座剤のような通常ガレヌス剤にすることができる。

40

【0077】

以下の実施例は、本発明を説明することを意図している。

〔出発化合物の調製〕

〔実施例I〕

2-[3-(tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-3-(2-ブチン-1-イ

50

ル)-5-[(ジベンゾ[b, f][1, 4]オキサゼピン-11-イル)メチル]-3, 5-ジヒドロ-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン

317mgの11-クロロメチル-ジベンゾ[b, f][1, 4]オキサゼピンを、4mlのN, N-ジメチルホルムアミド中の400mgの2-[3-(tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-3-(2-ブチン-1-イル)-3, 5-ジヒドロ-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オンと276mgの炭酸カリウムに加える。反応混合物を2時間80 で攪拌する。仕上げに混合物を水と混ぜ合わせ、生じた沈殿を吸引ろ過する。粗生成物をシリカゲルカラム上クロマトグラフィーで溶出液として塩化メチレン/メタノール(100:0 70:30)を用いて精製する。

収量：120mg(理論の20%)

質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 594 [M+H]⁺

10

【0078】

実施例Iと同様に以下の化合物を得る。

(1) 2-[3-(tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(フェナントリジン-6-イル)メチル]-3, 5-ジヒドロ-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン

(2) 2-[3-(tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(フェナントレン-9-イル)メチル]-3, 5-ジヒドロ-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン

(3) 2-[(R)-3-(tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(フェナントリジン-6-イル)メチル]-7-メチル-3, 5-ジヒドロ-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン

20

R_f値：0.41(シリカゲル、シクロヘキサン/酢酸エチル = 3:7)

質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 592 [M+H]⁺

(4) 2-[(R)-3-(tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(ジベンゾ[b, f][1, 4]オキサゼピン-11-イル)メチル]-7-メチル-3, 5-ジヒドロ-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン

R_f値：0.50(シリカゲル、シクロヘキサン/酢酸エチル = 2:8)

質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 608 [M+H]⁺

(5) 2-プロモ-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(ジベンゾ[b, f][1, 4]オキサゼピン-11-イル)メチル]-3, 5-ジヒドロ-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン

30

質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 474, 476 [M+H]⁺

(6) 2-プロモ-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(ナフト[2, 1-d]オキサゾール-2-イル)メチル]-3, 5-ジヒドロ-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン

R_f値：0.80(シリカゲル、塩化メチレン/エタノール = 9:1)

(7) 2-プロモ-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(ナフト[1, 2-d]オキサゾール-2-イル)メチル]-3, 5-ジヒドロ-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン

R_f値：0.50(シリカゲル、塩化メチレン/メタノール = 19:1)

(8) 2-[(R)-3-(tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-3-(2-ブチン-1-イル)-5-シアノメチル-3, 5-ジヒドロ-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン

R_f値：0.40(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル = 1:4)

40

質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 426 [M+H]⁺

【0079】

〔実施例II〕

2-[3-(tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-3-(2-ブチン-1-イル)-3, 5-ジヒドロ-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン

2.50gの3-(tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ)-ピペリジンを、5mlのジメチルスルホキシド中の2.65gの2-プロモ-3-(2-ブチン-1-イル)-3, 5-ジヒドロ-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オンと2.12gの炭酸ナトリウムに加える。反応混合物を一晩85 で攪拌する。

周囲温度に冷ました後、混合物を水と混ぜ合わせ、酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた有機相を炭素マグネシウム上で乾燥させ、エバポレートする。粗生成物はさらに精製せ

50

ずにさらに反応させる。

質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 387$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

実施例IIと同様に以下の化合物を得る。

(1) 2-[(R)-3-(tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-3-(2-ブチン-1-イル)-7-メチル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

R_f 値: 0.15(シリカゲル、シクロヘキサン/酢酸エチル = 3:7)

質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 401$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

(2) 2-[(S)-3-(tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

10

質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 594$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

(3) 2-[(R)-3-(tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 594$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

(4) 2-[(R)-3-(tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(ナフト[2,1-d]オキサゾール-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

R_f 値: 0.70(シリカゲル、塩化メチレン/エタノール = 9:1)

(5) 2-[(R)-3-(tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(ナフト[1,2-d]オキサゾール-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

20

R_f 値: 0.65(シリカゲル、塩化メチレン/メタノール = 9:1)

質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 568$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

(6) 2-[(R)-3-(tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-3-(2-ブチン-1-イル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 387$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

R_f 値: 0.50(シリカゲル、塩化メチレン/エタノール = 9:1)

【0080】

〔実施例III〕

2-プロモ-3-(2-ブチン-1-イル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

30

0.63mlのヒドラジン水和物を、50mlのエタノール中の3.68gの2-プロモ-3-(2-ブチン-1-イル)-5-ホルミル-3H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルに一滴ずつ加える。反応混合物を1時間周囲温度で攪拌してから、3mlの酢酸を加え、反応混合物をさらに1時間還流させる。生じた沈殿を吸引ろ過し、エタノールとジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させる。収量: 2.65g(理論の77%)

質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 267, 269$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

【0081】

〔実施例IV〕

2-プロモ-3-(2-ブチン-1-イル)-5-ホルミル-3H-イミダゾール-4-カルボン酸メチル

40

45mlのジイソブチルアルミニウムヒドリド(トルエン中1M)を、アルゴン雰囲気下-65で150mlのテトラヒドロフラン中の12.45gの2-プロモ-3-(2-ブチン-1-イル)-1H-イミダゾール-4,5-ジカルボン酸ジメチルに一滴ずつ加える。反応混合物を2時間-65で攪拌してから、さらに9mlのジイソブチルアルミニウムヒドリド溶液を加える。さらに1時間後、反応混合物を-65にて1Mの塩酸とテトラヒドロフラン(1:1)でクエンチして10分間攪拌する。次いで冷浴を除去し、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、エバポレートする。粗生成物をシリカゲルラム上クロマトグラフィーでシクロヘキサン/酢酸エチル(2:1 1:1)で精製する。

収量: 9.58g(理論の85%)

質量スペクトル(ESI^+): $m/z = 285, 287$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

50

実施例IVと同様に以下の化合物を得る。

(1) 2-ブロモ-3-(3-メチル-2-ブテン-1-イル)-5-ホルミル-3H-イミダゾール-4-カルボン酸ジメチル

質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 301, 303 [M+H]⁺

【0082】

〔実施例V〕

2-ブロモ-3-(2-ブチン-1-イル)-1H-イミダゾール-4,5-ジカルボン酸ジメチル

4.53mlの1-ブロモ-2-ブチンを、70mlのN,N-ジメチルホルムアミド中の13.20gの2-ブロモ-1H-イミダゾール-4,5-ジカルボン酸ジメチルと8.57gの炭酸カリウムに加え、反応混合物を一晩周囲温度で撹拌する。

仕上げに、混合物を水と混ぜ合わせ、酢酸エチルで抽出する、混ぜ合わせた有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、エバポレートする。

収量: 14.58g(理論の92%)

質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 315, 317 [M+H]⁺

実施例Vと同様に以下の化合物を得る。

(1) 2-ブロモ-3-(3-メチル-2-ブテン-1-イル)-1H-イミダゾール-4,5-ジカルボン酸ジメチル

質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 331, 333 [M+H]⁺

〔実施例VI〕

2-ブロモ-1H-イミダゾール-4,5-ジカルボン酸ジメチル

6.11mlの臭素を、600mlの塩化メチレン中の19.80gの1H-イミダゾール-4,5-ジカルボン酸ジメチルと14.92gの炭酸カリウムに加える。反応混合物を1時間周囲温度で撹拌してから、亜硫酸ナトリウム飽和溶液と塩化ナトリウム飽和溶液の混合物(1:1)を加える。有機相を大部分分離し、水相を酢酸エチルで数回抽出する。混ぜ合わせた有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、エバポレートすると約7.40gの粗生成物が残る。水相を酢酸エチルと混ぜ合わせ、抽出装置内で一晩抽出する。酢酸エチル抽出液をエバポレートし、既に得ていた粗生成物とフラスコ残渣を混ぜ合わせる。

収量: 13.10g(理論の46%)

質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 263, 265 [M+H]⁺

【0083】

〔実施例VII〕

2-ブロモ-3-(2-ブチン-1-イル)-7-メチル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

0.50mlの1-ブロモ-2-ブチンを、30mlのN,N-ジメチルホルムアミド中の1.30gの2-ブロモ-7-メチル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オンと0.99mlのヒューニツヒ塩基に加える。反応混合物を3時間周囲温度で撹拌する。次に、回転式エバポレーターを用いて真空中溶媒を除去する。フラスコ残渣を40mlの水及び0.5mlの濃アンモニア水溶液と共に撹拌し、吸引ろ過し、エタノールとジエチルエーテルで洗浄する。

収量: 1.30g(理論の82%)

R_f値: 0.60(シリカゲル、シクロヘキサン/酢酸エチル = 3:7)

質量スペクトル(ESI⁺): m/z = 281, 283 [M+H]⁺

【0084】

〔実施例VIII〕

2-ブロモ-7-メチル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

5.20mlの1.8M臭素溶液(アセトニトリル中)を、40mlのアセトニトリル中の1.40gの7-メチル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オンと1.30gの炭酸カリウムにゆっくり一滴ずつ加える。次に、反応混合物を70℃に加熱すると、混合物が急速に脱色する。さらに反応がHPLC-MSで終了するまで臭素溶液と炭酸カリウムをバッチ形式で加える。仕上げに、反応混合物をエバポレートし、100mlの水と撹拌し、吸引ろ過する。ろ液1Mの塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥さ

10

20

30

40

50

せ、エバポレートする。

収量：1.30g(理論の61%)

R_f 値：0.37(シリカゲル、塩化メチレン/メタノール = 9:1)

質量スペクトル(ESI^+)： $m/z = 229, 231 [M+H]^+$

【0085】

〔実施例IX〕

7-メチル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

15mlの水中の4.00gの亜硝酸ナトリウムの溶液を、30mlの酢酸、5mlの水及び0.5mlの濃硫酸の混合物中の2.20gの4-アミノ-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジンに50 で一滴ずつ加える。反応混合物を50 でさらに2時間攪拌してから90 に1時間加熱する。周囲温度に冷却後、反応混合物を30mlの水で希釈する。生じた沈殿を吸引ろ過し、水、エタノール及びジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させる。

10

収量：1.00g(理論の45%)

質量スペクトル(ESI^+)： $m/z = 151 [M+H]^+$

【0086】

〔実施例X〕

4-アミノ-7-メチル-3H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン

50mlのエタノール中の2.00gの5-アセチル-3H-イミダゾール-4-カルボニトリルと4.00mlのヒドラジン水和物の混合物を、HPLC-MSで反応が完了するまで100 に加熱する。周囲温度に冷却後、反応混合物をエバポレートし、20mlの冷エタノールと共に攪拌し、吸引ろ過する。フィルターケーキをジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させる。

20

収量：2.10g(理論の95%)

質量スペクトル(ESI^+)： $m/z = 150 [M+H]^+$

【0087】

〔実施例XI〕

5-アセチル-3H-イミダゾール-4-カルボニトリル

臭化メチルマグネシウムの3M溶液(57ml,ジエチルエーテル中)を、アルゴン雰囲気下で温度を5 ~ 15 に維持しながら、80mlのテトラヒドロフラン中7.00gの4,5-ジシアノ-イミダゾールを加える。

2時間後、薄層クロマトグラフィーで反応を完了させ、反応混合物を400mlの酢酸エチルで希釈する。次いで400mlの飽和塩化アンモニウム溶液をゆっくり添加する。10分後、混合物を半濃硫酸で酸性にし、さらに20分間攪拌後、有機相を分離する。水相を酢酸エチルで抽出し、混ぜ合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、エバポレートする。フラスコ残渣を酢酸エチルと攪拌し、吸引ろ過し、酢酸エチルとジエチルエーテルで洗浄する。

30

収量：3.30g(理論の43%)

質量スペクトル(ESI^+)： $m/z = 136 [M+H]^+$

【0088】

〔実施例XII〕

2-クロロメチル-ナフト[2,1-d]オキサゾール

40

2.93gの2-アミノ-1-ナフトールを、5mlのエタノール中の3.54gの2-クロロ-1,1,1-トリエトキシ-エタンと60 で反応させて調製する。

収量：1.90g(理論の58%)

R_f 値：0.55(シリカゲル,石油エーテル/酢酸エチル = 9:1)

質量スペクトル(ESI^+)： $m/z = 218, 220 [M+H]^+$

実施例XIIと同様に以下の化合物を得る。

(1) 2-クロロメチル-ナフト[1,2-d]オキサゾール

R_f 値：0.90(シリカゲル,塩化メチレン/メタノール = 19:1)

質量スペクトル(ESI^+)： $m/z = 218, 220 [M+H]^+$

【0089】

50

〔実施例XIII〕

2-ブロモ-3-(3-メチル-2-ブテン-1-イル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン

1.55gのバージェス(Burgess)試薬(メトキシカルボニルスルファモイル-トリエチルアンモニウム-N-ベタイン)を、20mlの塩化メチレンと4mlのテトラヒドロフラン中の1.60gの2-ブロモ-7-ヒドロキシ-3-(3-メチル-2-ブテン-1-イル)-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オンに加える。反応混合物を60℃で8時間攪拌してからさらに0.3当量のバージェス試薬を加える。さらに2時間後、冷めた反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液と混ぜ合わせて酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、エバポレートする。溶出液として塩化メチレン/メタノール(1:0 10:1)を用い、シリカゲルカラムを通してフラスコ残渣をクロマトグラフ処理する。

収量：1.06g(理論の60%)

質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 282, 284 [M+H]⁺

【0090】

〔実施例XIV〕

2-ブロモ-7-ヒドロキシ-3-(3-メチル-2-ブテン-1-イル)-3,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン

90mlの水と5.40gの鉄粉を270mlのエタノール中の4.15g2-ブロモ-5-(1-ヒドロキシ-2-ニトロ-エチル)-3-(3-メチル-2-ブテン-1-イル)-3H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルに加える。混合物を還流させ、36mlの氷酢酸と混ぜ合わせ、還流温度で1時間半攪拌する。冷めた反応溶液をCeliteでろ過する。ろ液をエバポレートし、エタノールと混ぜ合わせ、固体炭酸ナトリウムで塩基性にする。混合物を60℃で3時間攪拌する。次に蒸留でエタノールを除去し、フラスコ残渣を水と混ぜ合わせ、酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた抽出液を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、エバポレートする。溶出液として塩化メチレン/メタノール(1:1 7:1)を用い、シリカゲル上クロマトグラフィーで粗生成物を精製する。

収量：1.62g(理論の47%)

質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 300, 302 [M+H]⁺

【0091】

〔実施例XV〕

2-ブロモ-5-(1-ヒドロキシ-2-ニトロ-エチル)-3-(3-メチル-2-ブテン-1-イル)-3H-イミダゾール-4-カルボン酸メチル

35mlのニトロメタンを、15mlのメタノール中の1.14gの炭酸セシウムに周囲温度で加える。次に、20mlのメタノールと5mlの塩化メチレン中の3.50gの2-ブロモ-3-(3-メチル-2-ブテン-1-イル)-5-ホルミル-3H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルの溶液と混合物を混ぜ合わせ、周囲温度で15分間攪拌する。次いで0.5mlの酢酸を加え、溶液を真空中エバポレートする。フラスコ残渣を炭酸ナトリウム水溶液と混ぜ合わせて酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、エバポレートする。

収量：4.15g(理論の99%)

質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 362, 364 [M+H]⁺

【0092】

〔実施例XVI〕

2-[(R)-3-(tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

40mgのナトリウムメトキシド(95%)を9mlのメタノール中の605mgの2-[(R)-3-(tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-3-(2-ブチン-1-イル)-5-シアノメチル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オンの溶液に加える。混合物を周囲温度で1時間攪拌してから41μLの氷酢酸で中和する。次に、2mlのメタノール中の195mgのアントラニル酸の溶液を加え、反応混合物を70℃に加熱する。約2時間後、白色のかさばる沈殿が生成し、反応混合物を周囲温度に冷ます。生成沈殿を吸引ろ過し、冷メタノールで

10

20

30

40

50

洗浄して乾燥させる。

収量：234mg(理論の30%)

質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 545 [M+H]⁺

【0093】

〔最終化合物の調製〕

〔実施例1〕

2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

0.33mlのトリフルオロ酢酸を、氷浴で冷却しながら3mlの塩化メチレン中の120mgの2-[3-(tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オンに加える。反応混合物を周囲温度で一晩攪拌する。仕上げに反応混合物を冷炭酸カリウム飽和溶液に注ぎ、塩化メチレンで抽出する。有機相を分離し、エバポレートする。溶出液として塩化メチレン/メタノール(100:0 70:30)を用いてシリカゲル上クロマトグラフィーで粗生成物を精製する。

収量：63mg(理論の63%)

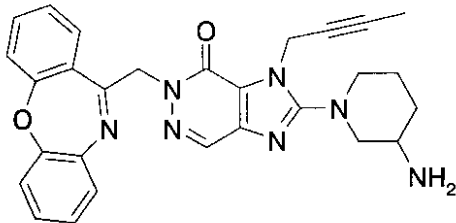
質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 494 [M+H]⁺

実施例1と同様に以下の化合物が得られる。

(1) 2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(フェナントリジン-6-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【0094】

【化13】



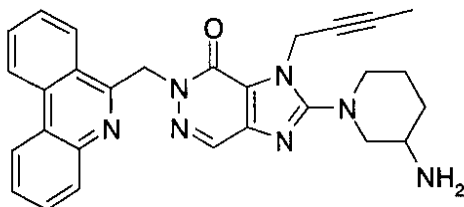
【0095】

質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 478 [M+H]⁺

(2) 2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(フェナントレン-9-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【0096】

【化14】



【0097】

質量スペクトル(ESI⁺)：m/z = 477 [M+H]⁺

(3) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(フェナントリジン-6-イル)メチル]-7-メチル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン x トリフルオロ酢酸

【0098】

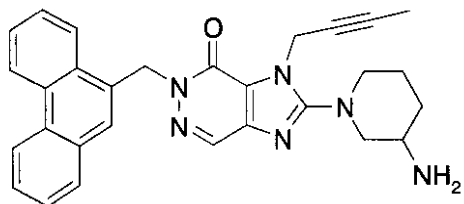
10

20

30

40

【化15】



【0099】

R_f 値 : 0.45 (既製の逆相TLCプレート (E. Merck)、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸 = 50:50:0.1)

質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 492$ [M+H]⁺

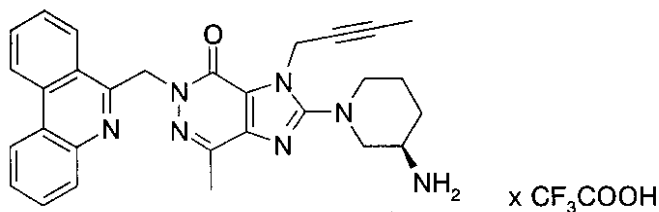
(4) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)メチル]-7-メチル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

10

20

【0100】

【化16】



【0101】

塩化メチレン中のイソプロパノール性塩酸 (5~6M) で実施。

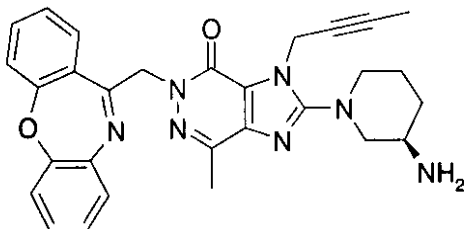
質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 508$ [M+H]⁺

(5) 2-((S)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

30

【0102】

【化17】



40

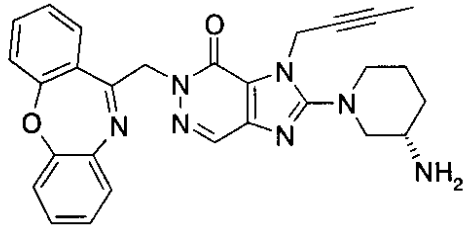
【0103】

質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 494$ [M+H]⁺

(6) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(ジベンゾ[b,f][1,4]オキサゼピン-11-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【0104】

【化18】



【0105】

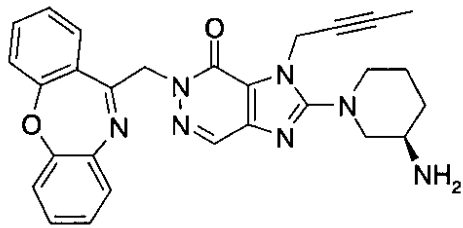
質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 494 [M+H]⁺

10

(7) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(ナフト[2,1-d]オキサゾール-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【0106】

【化19】



20

【0107】

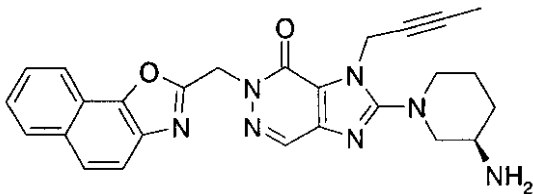
R_f 値 : 0.40 (シリカゲル、塩化メチレン/エタノール/濃アンモニア水 = 90 : 10 : 2)

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 468 [M+H]⁺

(8) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(ナフト[1,2-d]オキサゾール-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【0108】

【化20】



30

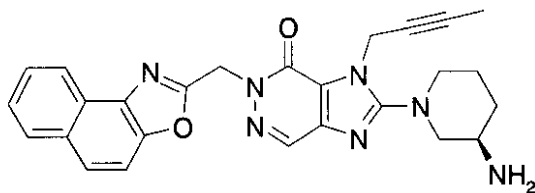
【0109】

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 468 [M+H]⁺

(9) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【0110】

【化21】



40

【0111】

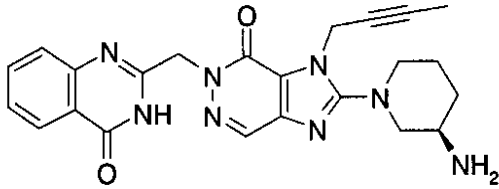
質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 445 [M+H]⁺

上記実施例1及び文献公知の他の方法と同様にして以下の化合物も得られる。

【0112】

50

【化 2 2】



10

20

【 0 1 1 3 】

【化 2 3】

No.	名称	構造式
(1)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブテン-1-イル)-5-[(3,4-ジヒドロキノリン-2-イル)メチル]-6,7-ジメチル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン	
(2)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(3,4-ジヒドロイソキノリン-1-イル)メチル]-7-シクロプロピル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン	
(3)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン	
(4)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン	

30

40

50

10

20

【 0 1 1 4 】

【化 2 4】

(5)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(1-メチル-1,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン	
(6)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(1-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン	
(7)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブテン-1-イル)-5-[(5,6,7,8-テトラフルオロ-1-メチル-1,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン	
(8)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブテン-1-イル)-5-[(3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン	
(9)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(3-メチル-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン	
(10)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(3-メチル-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン	
(11)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(1-ブテン-1-イル)-5-[(1H-ベンゾ[d][1,2]オキサジン-4-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン	
(12)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(1-オキソ-1H-ベンゾ[d][1,2]オキサジン-4-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン	

10

20

30

40

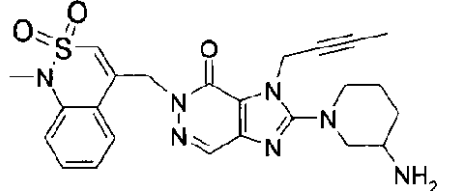
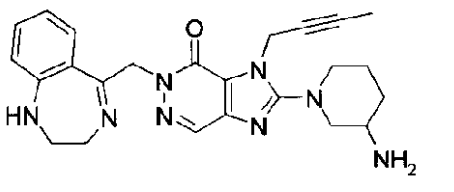
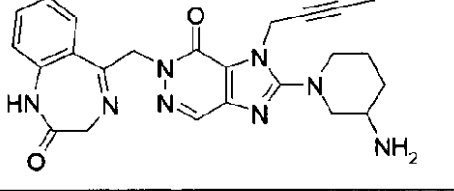
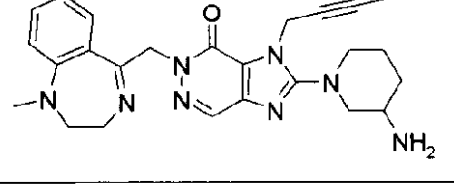
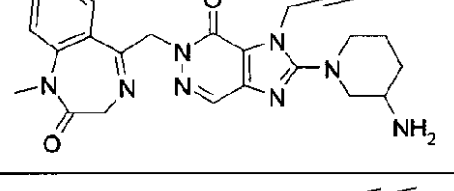
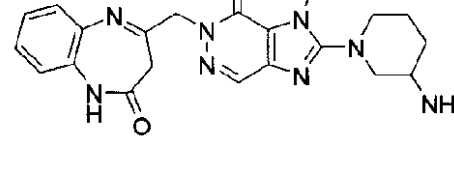
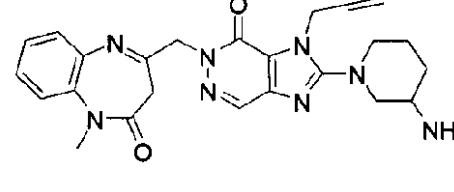
【化 2 5】

(13)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(4 <i>H</i> -ベンゾ[e][1,3]オキサジン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>d</i>]ピリダジン-4-オン		
(14)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブテン-1-イル)-5-[(4,4-ジメチル-4 <i>H</i> -ベンゾ[e][1,3]オキサジン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>d</i>]ピリダジン-4-オン		10
(15)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(4-オキソ-4 <i>H</i> -ベンゾ[e][1,3]オキサジン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>d</i>]ピリダジン-4-オン		
(16)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(4 <i>H</i> -ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>d</i>]ピリダジン-4-オン		20
(17)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(4 <i>H</i> -ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-イル)メチル]-7-メチル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>c</i>]ピリジン-4-オン		
(19)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(4,4-ジメチル-4 <i>H</i> -ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>d</i>]ピリダジン-4-オン		30
(20)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(4-オキソ-4 <i>H</i> -ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>d</i>]ピリダジン-4-オン		
(21)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(2 <i>H</i> -ベンゾ[1,4]オキサジン-3-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>d</i>]ピリダジン-4-オン		40

【化 2 6】

(22)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(2-オキソ-2 <i>H</i> -ベンゾ[1,4]オキサジン-3-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>d</i>]ピリダジン-4-オン		
(23)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(2,2-ジメチル-2 <i>H</i> -ベンゾ[1,4]オキサジン-3-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>d</i>]ピリダジン-4-オン		10
(24)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[4 <i>H</i> -ベンゾ[<i>e</i>][1,3]チアジン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>d</i>]ピリダジン-4-オン		
(25)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[4,4-ジメチル-4 <i>H</i> -ベンゾ[<i>e</i>][1,3]チアジン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>d</i>]ピリダジン-4-オン		20
(26)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[4-オキソ-4 <i>H</i> -ベンゾ[<i>c</i>][1,3]チアジン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>d</i>]ピリダジン-4-オン		
(27)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(4 <i>H</i> -ベンゾ[<i>d</i>][1,3]チアジン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>d</i>]ピリダジン-4-オン		30
(28)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(2 <i>H</i> -ベンゾ[1,4]チアジン-3-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>d</i>]ピリダジン-4-オン		
(29)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(2-オキソ-2 <i>H</i> -ベンゾ[<i>e</i>][1,3]オキサジン-4-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>d</i>]ピリダジン-4-オン		40

【化 2 7】

(30)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(1-メチル-2,2-ジオキソ-1 <i>H</i> -ベンゾ[<i>c</i>][1,2]チアジン-4-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>d</i>]ピリダジン-4-オン		
(31)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ベンゾ[<i>e</i>][1,4]ジアゼピン-5-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>d</i>]ピリダジン-4-オン		10
(32)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ベンゾ[<i>e</i>][1,4]ジアゼピン-5-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>d</i>]ピリダジン-4-オン		
(33)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(1-メチル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ベンゾ[<i>e</i>][1,4]ジアゼピン-5-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>d</i>]ピリダジン-4-オン		20
(34)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ベンゾ[<i>e</i>][1,4]ジアゼピン-5-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>d</i>]ピリダジン-4-オン		
(35)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3 <i>H</i> -ベンゾ[<i>b</i>][1,4]ジアゼピン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>d</i>]ピリダジン-4-オン		30
(36)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3 <i>H</i> -ベンゾ[<i>b</i>][1,4]ジアゼピン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>d</i>]ピリダジン-4-オン		40

【化 2 8】

(37)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[5-オキソ-4,5-ジヒドロ-3#ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン		10
(38)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-3#ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン		20
(39)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン		30
(40)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン		40
(41)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-5-イル)メチル]-7-メチル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン		50
(42)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4-イル)メチル]-7-メチル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン		
(43)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(6,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4-イル)メチル]-7-メチル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン		

【化 2 9】

(44)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[<i>b</i>][1,4]チアゼピン-4-イル)メチル]-7-メチル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>d</i>]ピリダジン-4-オン		10
(45)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[<i>b</i>][1,4]チアゼピン-4-イル)メチル]-7-メチル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>d</i>]ピリダジン-4-オン		20
(46)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[<i>f</i>][1,4]チアゼピン-5-イル)メチル]-7-メチル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>d</i>]ピリダジン-4-オン		30
(47)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-ベンゾ[<i>f</i>][1,3,4]オキサジアゼピン-2-イル)メチル]-7-メチル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>d</i>]ピリダジン-4-オン		40
(48)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(11 <i>H</i> -ジベンゾ[<i>b</i> , <i>e</i>]アゼピン-6-イル)メチル]-7-エチル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>d</i>]ピリダジン-4-オン		50
(49)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(11 <i>H</i> -ジベンゾ[<i>b</i> , <i>e</i>]アゼピン-6-イル)メチル]-7-シアノメチル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>d</i>]ピリダジン-4-オン		60
(50)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(11,11-ジフルオロ-11 <i>H</i> -ジベンゾ[<i>b</i> , <i>e</i>]アゼピン-6-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>c</i>]ピリジン-4-オン		70

【化 3 0】

(51)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(11-オキソ-11 <i>H</i> -ジベンゾ[<i>b, e</i>]アゼピン-6-イル)メチル]-7-(2-シアノエチル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>d</i>]ピリダジン-4-オン	
(52)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(1-ブテン-1-イル)-5-[(11 <i>H</i> -ベンゾ[<i>e</i>]ピリド[3,2- <i>b</i>]アゼピン-6-イル)メチル]-7-メチル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>d</i>]ピリダジン-4-オン	
(53)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-(2-ブチン-1-イル)-5-[(5 <i>H</i> -1,9,10-トリアザ-ジベンゾ[<i>a, d</i>]シクロヘプテン-11-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>c</i>]ピリジン-4-オン	
(54)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブテン-1-イル)-5-[(5-メチル-5 <i>H</i> -ジベンゾ[<i>b, e</i>][1,4]ジアゼピン-11-イル)メチル]-7-メチル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>d</i>]ピリダジン-4-オン	
(55)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(1-ブテン-1-イル)-5-[(ジベンゾ[<i>b, f</i>][1,4]オキサゼピン-11-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>c</i>]ピリジン-4-オン	
(56)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(ジベンゾ[<i>b, f</i>][1,4]チアゼピン-11-イル)メチル]-7-メチル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>d</i>]ピリダジン-4-オン	

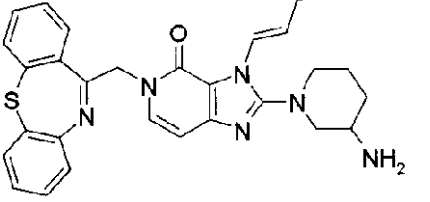
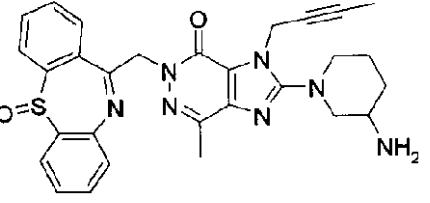
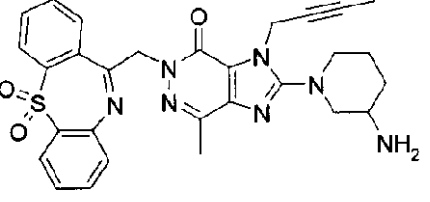
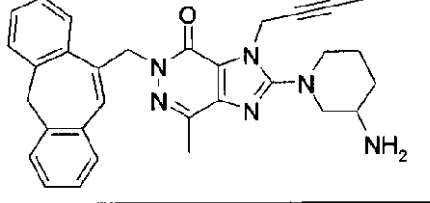
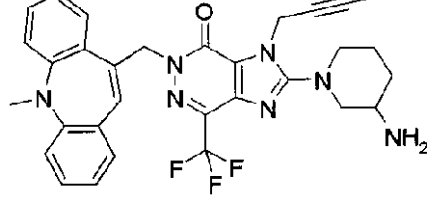
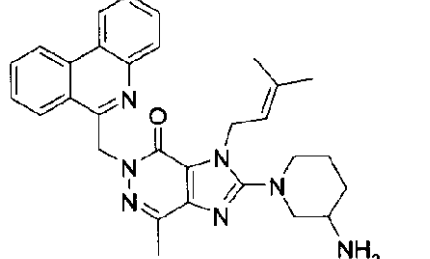
10

20

30

40

【化 3 1】

(57)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(1-ブテン-1-イル)-5-[(ジベンゾ[<i>b, f</i>][1,4]チアゼピン-11-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>c</i>]ピリジン-4-オン	
(58)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(5-オキソ-ジベンゾ[<i>b, f</i>][1,4]チアゼピン-11-イル)メチル]-7-メチル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>d</i>]ピリダジン-4-オン	
(59)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(5,5-ジオキソ-ジベンゾ[<i>b, f</i>][1,4]-チアゼピン-11-イル)メチル]-7-メチル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>d</i>]ピリダジン-4-オン	
(60)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(5 <i>H</i> -ジベンゾ[<i>a, d</i>]シクロヘプテン-10-イル)メチル]-7-メチル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>d</i>]ピリダジン-4-オン	
(61)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(5-メチル-5 <i>H</i> -ジベンゾ[<i>b, f</i>]アゼピン-10-イル)メチル]-7-トリフルオロメチル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>d</i>]ピリダジン-4-オン	
(62)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(3-メチル-2-ブテン-1-イル)-5-[(フェナントリジン-6-イル)メチル]-7-メチル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>d</i>]ピリダジン-4-オン	

10

20

30

40

【化 3 2】

(63)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブテン-1-イル)-5-[(フェナントリジン-6-イル)メチル]-7-メチル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン		10
(64)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(1-ブテン-1-イル)-5-[(フェナントリジン-6-イル)メチル]-7-メチル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン		20
(65)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-[(1-シクロペンテン-1-イル)メチル]-5-[(フェナントリジン-6-イル)メチル]-7-メチル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン		30
(66)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(1-ブテン-1-イル)-5-[(フェナントリジン-6-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン		40
(67)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(ベンゾ[c][1,5]ナフチリジン-6-イル)メチル]-7-シクロプロピル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン		50
(68)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(ベンゾ[h][1,6]ナフチリジン-5-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン		60

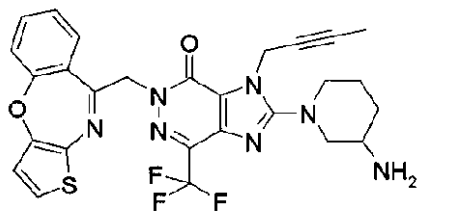
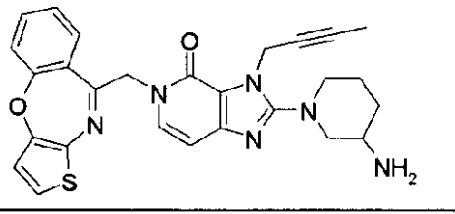
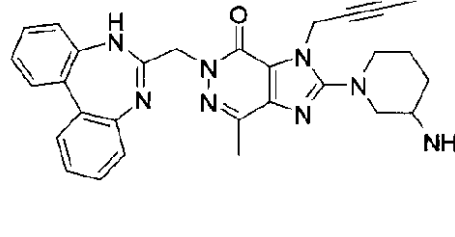
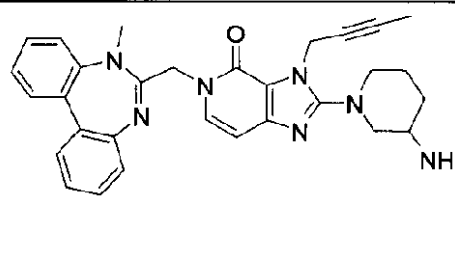
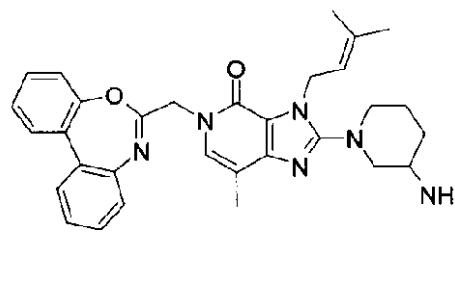
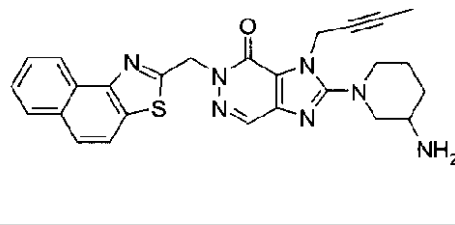
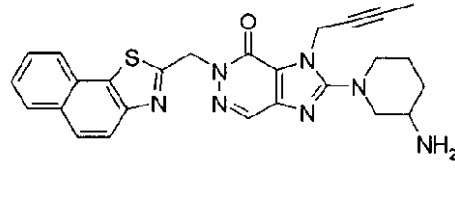
【化 3 3】

(69)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(ベンゾ[c][1,8]ナフチリジン-6-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン		
(70)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(5-ベンゾ[a][1,7]ナフチリジン-5-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン		10
(71)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(1,5,9-トリアザ-フェナントレン-10-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン		20
(72)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(1,2,3,4-テトラヒドロフェナントリジン-6-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン		30
(73)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(1,2,3,4,4a,10b-ヘキサヒドロフェナントリジン-6-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン		40
(74)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(2,3-ジヒドロ-1H-4-アザ-シクロペンタ[a]ナфта-5-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン		50
(75)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(8,9,10,11-テトラヒドロ-7H-6-アザ-シクロヘプタ[a]ナфта-5-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン		60

【化 3 4】

(76)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -4-オキサ-10-アザ-フェナントレン-9-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>c</i>]ピリジン-4-オン		10
(77)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -4-オキサ-10-アザ-フェナントレン-9-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>c</i>]ピリジン-4-オン		20
(78)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(10-シアノフェナントレン-9-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>c</i>]ピリジン-4-オン		30
(79)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(ベンゾ[<i>h</i>]キノリン-6-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>c</i>]ピリジン-4-オン		40
(80)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(ベンゾ[<i>f</i>]キノリン-6-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>d</i>]ピリダジン-4-オン		50
(81)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(ベンゾ[<i>f</i>]キノキサリン-6-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>d</i>]ピリダジン-4-オン		
(82)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(5 <i>H</i> -ベンゾ[<i>c</i>]ピロロ[1,2- <i>a</i>][1,4]ジアゼピン-11-イル)メチル]-7-メチル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5- <i>d</i>]ピリダジン-4-オン		

【化 3 5】

(83)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(チエノ[3,2-b][1,4]ベンゾオキサゼピン-9-イル)メチル]-7-トリフルオロメチル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン		10
(84)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(チエノ[3,2-b][1,4]ベンゾオキサゼピン-9-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン		20
(85)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(5#ジベンゾ[d,f][1,3]ジアゼピン-6-イル)メチル]-7-メチル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン		30
(86)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(5-メチル-5#ジベンゾ[d,f][1,3]ジアゼピン-6-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン		40
(87)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(3-メチルブタ-2-エン-1-イル)-5-[(5-オキサ-7-アザ-ジベンゾ[a,c]シクロヘプテン-6-イル)メチル]-7-メチル-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン		50
(88)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(ナフト[1,2-d]チアゾール-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン		10
(89)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(ナフト[2,1-d]チアゾール-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン		10

【化 3 6】

(90)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(3#ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン		10
(91)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(ナフト[1,2-b]フラン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン		20
(92)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(ナフト[2,1-b]フラン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン		30
(93)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(2-メチル-フロ[3,2-c]イソキノリン-5-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン		40
(94)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(ピラゾロ[1,5-c]キナゾリン-5-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン		50
(95)	2-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(1H-ペリミジン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン		

【 0 1 2 7 】

〔 実施例 2 〕

(75mgの活性物質を含有するコーティング錠剤)

1 錠剤コアは以下の成分を含有：

活性物質	75.0mg
リン酸カルシウム	93.0mg
コーンスターチ	35.5mg
ポリビニルピロリドン	10.0mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	15.0mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5mg
	230.0mg

【 0 1 2 8 】

調製：

活性物質をリン酸カルシウム、コーンスターチ、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び指定量の半分のステアリン酸マグネシウムと混合する。錠剤製造機で直径13mmのブランクを作り、適宜の機械を用いてこれらをメッシュサイズ1.5mmの篩いで裏ごしし、残りのステアリン酸マグネシウムと混合する。この顆粒を錠剤製造機で圧縮して所望形状の錠剤を形成する。

コアの重量：230mg

ダイ：9mm、凸状

このようにして製造した錠剤コアを本質的にヒドロキシプロピルメチルセルロースから成るフィルムでコーティングする。完成フィルムコーティング錠剤を蜜蝋で磨く。

コーティング錠剤の重量：245mg。

10

【0129】

〔実施例3〕

(100mgの活性物質を含有する錠剤)

組成：

1錠は以下の成分を含有：

活性物質	100.0mg	
ラクトース	80.0mg	
コーンスターチ	34.0mg	
ポリビニルピロリドン	4.0mg	
ステアリン酸マグネシウム	<u>2.0mg</u>	20
	220.0mg	

20

【0130】

調製方法：

活性物質、ラクトース及びコーンスターチと一緒に混合し、ポリビニルピロリドンの水溶液で均一に湿らせる。この湿潤組成物を篩い(2.0mmメッシュサイズ)、ラック型乾燥器内50で乾燥させた後、再び篩い(1.5mmメッシュサイズ)、潤沢剤を加える。完成混合物を圧縮して錠剤を形成する。

錠剤の重量：220mg

直径：10mm、二平面で、両面に小面が切り出されており一面にノッチがある。

【0131】

30

〔実施例4〕

(150mgの活性物質を含有する錠剤)

組成：

1錠は以下の成分を含有：

活性物質	150.0mg	
粉末ラクトース	89.0mg	
コーンスターチ	40.0mg	
コロイドシリカ	10.0mg	
ポリビニルピロリドン	10.0mg	
ステアリン酸マグネシウム	<u>1.0mg</u>	40
	300.0mg	

40

【0132】

調製：

ラクトース、コーンスターチ及びシリカと混合した活性物質を20%のポリビニルピロリドン水溶液で湿らせ、メッシュサイズ1.5mmの篩いに通す。45で乾燥させた顆粒を同じ篩いに再び通し、指定量のステアリン酸と混合する。この混合物から打錠する。

錠剤の重量：300mg

ダイ：10mm、フラット。

【0133】

〔実施例5〕

50

(150mgの活性物質を含有する硬ゼラチンカプセル剤)

1カプセルは以下の成分を含有：

活性物質	150.0mg
コーンスターチ(乾燥)	約80.0mg
ラクトース(粉末)	約87.0mg
ステアリン酸マグネシウム	3.0mg
	約420.0mg

【0134】

調製：

活性物質を賦形剤と混合し、メッシュサイズ0.75mmの篩に通し、適切な装置を用いて均質に混合する。最終混合物を1号サイズの硬ゼラチンカプセルに詰める。 10

カプセル充填物：約320mg

カプセルシェル：1号サイズのゼラチンカプセル。

【0135】

〔実施例6〕

(150mgの活性物質を含有する座剤)

1座剤は以下の成分を含有：

活性物質	150.0mg	
ポリエチレングリコール1500	550.0mg	
ポリエチレングリコール6000	460.0mg	20
ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート	840.0mg	
	2,000.0mg	

調製：

座剤練薬を融かした後、活性物質をその中に均質に分布させ、熔融物を冷却鋳型中に注ぐ。

【0136】

〔実施例7〕

(50mgの活性物質を含有する懸濁剤)

100mlの懸濁剤は以下の成分を含有：

活性物質	1.00g	30
カルボキメチルセルロース-Na塩	0.10g	
p-ヒドロキシ安息香酸メチル	0.05g	
p-ヒドロキシ安息香酸プロピル	0.01g	
グルコース	10.00g	
グリセロール	5.00g	
70%ソルビトール溶液	20.00g	
調味料	0.30g	
蒸留水を加えて	100ml	

【0137】

調製：

蒸留水を70 に加熱する。p-ヒドロキシ安息香酸メチル及びp-ヒドロキシ安息香酸プロピルをグリセロール及びカルボキメチルセルロースのナトリウム塩と一緒に攪拌しながら溶かす。この溶液を周囲温度に冷まし、活性物質を加え、攪拌しながら溶液中に均質に分散させる。糖、ソルビトール溶液及び調味料を添加かつ溶解後、懸濁液を攪拌しながら脱気して空気を除去する。 40

5 mlの懸濁剤は50mgの活性物質を含有する。

【0138】

〔実施例8〕

(10mgの活性物質を含有するアンプル)

活性物質	10.0mg	50
------	--------	----

0.01N 塩酸	適量
2 回蒸留した水を加えて	2.0ml

調製：

活性物質を必要量の0.01N 塩酸に溶かし、塩化ナトリウムで等張にし、滅菌ろ過して2 mlのアンブルに移す。

【0139】

〔実施例9〕

(50mgの活性物質を含有するアンブル)

活性物質	50.0mg
------	--------

0.01N 塩酸	適量
----------	----

2 回蒸留した水を加えて	10.0ml
--------------	--------

調製：

活性物質を必要量の0.01N 塩酸に溶かし、塩化ナトリウムで等張にし、滅菌ろ過して10 mlのアンブルに移す。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International Application No EP2004/006303
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D487/04 C07D471/04 C07D519/00 A61K31/5025 A61P3/10 //(C07D487/04,237:00,231:00),(C07D471/04,235:00,221:00),(C07D519/00,471:00,471:00),(C07D519/00,498:00,471:00)		
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) IPC 7 C07D A61K A61P		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99/29695 A (ASTRA PHARMA PROD ; COOPER MARTIN (GB); PERRY MATTHEW (GB); THORNE PHI) 17 June 1999 (1999-06-17) page 19, line 22; claim 1; example 34	1-10
A	WO 02/02560 A (CHRISTIANSEN LISE BROWN ; KRISTIANSEN MARIT (DK); LUNDBECK JANE MARIE) 10 January 2002 (2002-01-10) page 7, line 16 - page 11, line 2; examples 133-141,154-150	1-10
A	US 5 389 642 A (DORSCH DIETER ET AL) 14 February 1995 (1995-02-14) column 4, line 23 - line 47; examples 1,5	1-10
A	EP 0 657 454 A (MERCK PATENT GMBH) 14 June 1995 (1995-06-14) page 7, line 9 - line 21; claim 1	1-10
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 8 October 2004		Date of mailing of the international search report 18/10/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016		Authorized officer Härtinger, S

Form PCT/ISA(210) (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ational Application No
/EP2004/006303

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	US 2004/116328 A1 (CLARK RICHARD ET AL) 17 June 2004 (2004-06-17) claim 1; examples 115i, 116e, 117, 263, 275, 281	1-10
P, A	-& WO 03/104229 A (KIRA KAZUNOBU ; RICHARD CLARK (JP); EISAI CO LTD (JP); EMORI EITA (JP)) 18 December 2003 (2003-12-18) abstract	1-10
E	WO 2004/050658 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; ECKHARDT MATTHIAS (DE); HIMMELSBACH FRAN) 17 June 2004 (2004-06-17) claim 1	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

/EP2004/006303

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9929695	A	17-06-1999	AT 223413 T	15-09-2002
			AU 1791699 A	28-06-1999
			BR 9813373 A	03-10-2000
			CA 2312419 A1	17-06-1999
			CN 1284079 T	14-02-2001
			DE 69807741 D1	10-10-2002
			DE 69807741 T2	15-07-2004
			EE 200000318 A	15-08-2001
			EP 1036076 A1	20-09-2000
			HU 0100280 A2	28-10-2001
			ID 25628 A	19-10-2000
			JP 2001525413 T	11-12-2001
			NO 20002788 A	01-08-2000
			NZ 504452 A	31-05-2002
			PL 340836 A1	26-02-2001
			WO 9929695 A1	17-06-1999
			SK 8402000 A3	12-03-2001
			TR 200001603 T2	23-10-2000
			US 2002099055 A1	25-07-2002
			US 6342601 B1	29-01-2002
US 2004162410 A1	19-08-2004			
WO 0202560	A	10-01-2002	AU 6895801 A	14-01-2002
			BR 0112123 A	06-05-2003
			CA 2411864 A1	10-01-2002
			CN 1440288 T	03-09-2003
			CZ 20030019 A3	14-05-2003
			WO 0202560 A2	10-01-2002
			EP 1301187 A2	16-04-2003
			HU 0301622 A2	29-09-2003
			JP 2004502690 T	29-01-2004
			NO 20030021 A	03-03-2003
			US 2004034014 A1	19-02-2004
			US 2002161001 A1	31-10-2002
			ZA 200209714 A	19-08-2003
			US 5389642	A
AU 665877 B2	18-01-1996			
AU 5228693 A	30-06-1994			
CA 2111362 A1	17-06-1994			
CN 1094044 A	26-10-1994			
CZ 9302758 A3	13-07-1994			
EP 0602521 A1	22-06-1994			
HU 66037 A2	28-09-1994			
JP 6228137 A	16-08-1994			
MX 9307940 A1	31-08-1994			
NO 934622 A	17-06-1994			
PL 301483 A1	27-06-1994			
SK 143593 A3	07-12-1994			
ZA 9309433 A	09-08-1994			
EP 0657454	A	14-06-1995	DE 4339868 A1	24-05-1995
			AU 7895094 A	01-06-1995
			CA 2136288 A1	24-05-1995
			CN 1109057 A	27-09-1995
			CZ 9402873 A3	14-06-1995
			EP 0657454 A1	14-06-1995
			HU 71113 A2	28-11-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

/EP2004/006303

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0657454	A	JP 7267959 A NO 944469 A PL 305928 A1 SK 140994 A3 ZA 9409260 A	17-10-1995 24-05-1995 29-05-1995 11-07-1995 03-08-1995
US 2004116328	A1	17-06-2004 WO 03104229 A1	18-12-2003
WO 03104229	A	18-12-2003 WO 03104229 A1 US 2004116328 A1	18-12-2003 17-06-2004
WO 2004050658	A	17-06-2004 DE 10256264 A1 DE 10309927 A1 WO 2004050658 A1	24-06-2004 16-09-2004 17-06-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ationales Aktenzeichen
/EP2004/006303

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D487/04 C07D471/04 C07D519/00 A61K31/5025 A61P3/10 /(C07D487/04, 237:00, 231:00), (C07D471/04, 235:00, 221:00), (C07D519/00, 471:00, 471:00), (C07D519/00, 498:00, 471:00)		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D A61K A61P		
Rechercherte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 99/29695 A (ASTRA PHARMA PROD ; COOPER MARTIN (GB); PERRY MATTHEW (GB); THORNE PHI) 17. Juni 1999 (1999-06-17) Seite 19, Zeile 22; Anspruch 1; Beispiel 34	1-10
A	WO 02/02560 A (CHRISTIANSEN LISE BROWN ; KRISTIANSEN MARIT (DK); LUNDBECK JANE MARIE) 10. Januar 2002 (2002-01-10) Seite 7, Zeile 16 - Seite 11, Zeile 2; Beispiele 133-141, 154-150	1-10
A	US 5 389 642 A (DORSCH DIETER ET AL) 14. Februar 1995 (1995-02-14) Spalte 4, Zeile 23 - Zeile 47; Beispiele 1,5	1-10
	----- -/-	
<input checked="" type="checkbox"/>	Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input checked="" type="checkbox"/>
	Siehe Anhang Patentfamilie	
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :		
A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist		
E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist		
L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)		
O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht		
P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist		
T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist		
X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden		
Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist		
Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
8. Oktober 2004		18/10/2004
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Härtinger, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ationales Aktenzeichen

/EP2004/006303

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 657 454 A (MERCK PATENT GMBH) 14. Juni 1995 (1995-06-14) Seite 7, Zeile 9 - Zeile 21; Anspruch 1 -----	1-10
E	US 2004/116328 A1 (CLARK RICHARD ET AL) 17. Juni 2004 (2004-06-17) Anspruch 1; Beispiele 115i, 116e, 117, 263, 275, 281	1-10
P, A	-& WO 03/104229 A (KIRA KAZUNOBU ; RICHARD CLARK (JP); EISAI CO LTD (JP); EMORI EITA (JP)) 18. Dezember 2003 (2003-12-18) Zusammenfassung -----	1-10
E	WO 2004/050658 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ; ECKHARDT MATTHIAS (DE); HIMMELSBACH FRAN) 17. Juni 2004 (2004-06-17) Anspruch 1 -----	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

ationales Aktenzeichen

EP/EP2004/006303

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9929695	A	17-06-1999	AT 223413 T 15-09-2002
			AU 1791699 A 28-06-1999
			BR 9813373 A 03-10-2000
			CA 2312419 A1 17-06-1999
			CN 1284079 T 14-02-2001
			DE 69807741 D1 10-10-2002
			DE 69807741 T2 15-07-2004
			EE 200000318 A 15-08-2001
			EP 1036076 A1 20-09-2000
			HU 0100280 A2 28-10-2001
			ID 25628 A 19-10-2000
			JP 2001525413 T 11-12-2001
			NO 20002788 A 01-08-2000
			NZ 504452 A 31-05-2002
			PL 340836 A1 26-02-2001
			WO 9929695 A1 17-06-1999
			SK 8402000 A3 12-03-2001
			TR 200001603 T2 23-10-2000
			US 2002099055 A1 25-07-2002
			US 6342601 B1 29-01-2002
US 2004162410 A1 19-08-2004			
WO 0202560	A	10-01-2002	AU 6895801 A 14-01-2002
			BR 0112123 A 06-05-2003
			CA 2411864 A1 10-01-2002
			CN 1440288 T 03-09-2003
			CZ 20030019 A3 14-05-2003
			WO 0202560 A2 10-01-2002
			EP 1301187 A2 16-04-2003
			HU 0301622 A2 29-09-2003
			JP 2004502690 T 29-01-2004
			NO 20030021 A 03-03-2003
			US 2004034014 A1 19-02-2004
			US 2002161001 A1 31-10-2002
			ZA 200209714 A 19-08-2003
US 5389642	A	14-02-1995	DE 4242459 A1 23-06-1994
			AU 665877 B2 18-01-1996
			AU 5228693 A 30-06-1994
			CA 2111362 A1 17-06-1994
			CN 1094044 A 26-10-1994
			CZ 9302758 A3 13-07-1994
			EP 0602521 A1 22-06-1994
			HU 66037 A2 28-09-1994
			JP 6228137 A 16-08-1994
			MX 9307940 A1 31-08-1994
			NO 934622 A 17-06-1994
			PL 301483 A1 27-06-1994
			SK 143593 A3 07-12-1994
ZA 9309433 A 09-08-1994			
EP 0657454	A	14-06-1995	DE 4339868 A1 24-05-1995
			AU 7895094 A 01-06-1995
			CA 2136288 A1 24-05-1995
			CN 1109057 A 27-09-1995
			CZ 9402873 A3 14-06-1995
			EP 0657454 A1 14-06-1995
			HU 71113 A2 28-11-1995

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

nationales Aktenzeichen

T/EP2004/006303

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0657454 A		JP 7267959 A NO 944469 A PL 305928 A1 SK 140994 A3 ZA 9409260 A	17-10-1995 24-05-1995 29-05-1995 11-07-1995 03-08-1995
US 2004116328 A1	17-06-2004	WO 03104229 A1	18-12-2003
WO 03104229 A	18-12-2003	WO 03104229 A1 US 2004116328 A1	18-12-2003 17-06-2004
WO 2004050658 A	17-06-2004	DE 10256264 A1 DE 10309927 A1 WO 2004050658 A1	24-06-2004 16-09-2004 17-06-2004

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 1 1
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 31/5513 (2006.01)	A 6 1 K 31/5513	
A 6 1 K 31/554 (2006.01)	A 6 1 K 31/554	
	C 0 7 D 519/00	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72) 発明者 エックハルト マティアス

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ キルシェンヴェーク 7

(72) 発明者 ハウエル ノルベルト

ドイツ連邦共和国 8 8 4 3 3 シェンマーホーフエン マルダーヴェーク 1 2

(72) 発明者 ランクコープフ エルケ

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 7 ヴァルトハウゼン シュロス 3

(72) 発明者 ヒンメルスパッハ フランク

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 1 ミッテルビベラッハ アーホルンヴェーク 1 6

(72) 発明者 カウフマン ヘフナー イリス

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 8 アッテンヴァイラー エールバッハシュトラッセ 1 0 / 1

(72) 発明者 タダイオン モハンマド

ドイツ連邦共和国 8 9 0 8 3 ウルム シューリンシュトラッセ 3 1

(72) 発明者 マルク ミハエル

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ ヒューゴー ヘリング シュトラッセ 5 0

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE04 FF01 GG03 HH04

4C065 AA05 BB09 CC01 DD03 EE02 HH09 JJ04 KK09 LL08 PP12

PP13

4C072 MM01 MM06 MM08

4C086 AA01 AA03 CB05 CB22 CB30 MA01 MA04 NA14 ZA70 ZA96

ZA97 ZB08 ZC35