

(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2007-527424

(P2007-527424A)

(43) 公表日 平成19年9月27日(2007.9.27)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 235/74 (2006.01)	C O 7 C 235/74 C S P	4 C O 3 4
C07D 295/08 (2006.01)	C O 7 D 295/08 Z	4 C O 5 4
A61K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/40	4 C O 5 6
A61K 31/167 (2006.01)	A 6 1 K 31/167	4 C O 6 3
C07D 295/12 (2006.01)	C O 7 D 295/12 Z	4 C O 6 9
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 112 頁) 最終頁に続く		

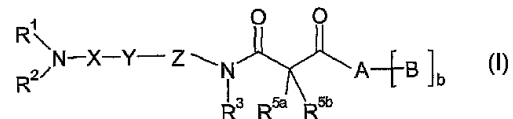
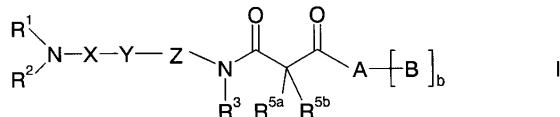
(21) 出願番号	特願2007-501195 (P2007-501195)	(71) 出願人	503385923
(86) (22) 出願日	平成17年3月1日(2005.3.1)		ペーリンガー インゲルハイム インター
(85) 翻訳文提出日	平成18年9月5日(2006.9.5)		ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2005/002132		シュレンクテル ハフツング
(87) 国際公開番号	W02005/085221		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(87) 国際公開日	平成17年9月15日(2005.9.15)		ハイム ビンガー シュトラーセ 1 7 3
(31) 優先権主張番号	102004010893.5	(74) 代理人	100082005
(32) 優先日	平成16年3月6日(2004.3.6)		弁理士 熊倉 禎男
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)	(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】 MCH拮抗作用を有するβ-ケトアミド化合物及びこれを含む医薬

(57) 【要約】

本発明は一般式(I)

【化1】



(式中、基A、B、b、X、Y、Z、R¹、R²、R³、R^{5a}及びR^{5b}は請求項1に記載された意味を有する)

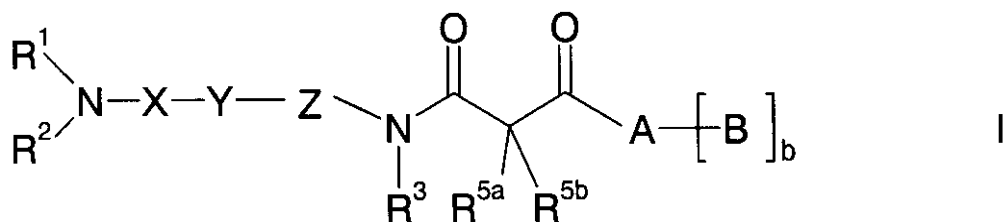
のβ-ケトアミド化合物に関する。また、本発明は少なくとも一種の本発明のアミドを含む薬物に関する。本発明の薬物は、そのMCH受容体拮抗活性の結果として、代謝障害及び／又は食事障害、特に肥満、多食症、拒食症、過食症及び糖尿病の治療に適している。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I

【化 1】



10

のβ-ケトアミド化合物、これらの互変異性体、ジアステレオマー、鏡像体、これらの混合物及びこれらの塩。

〔式中、

R^1 、 R^2 は互に独立にH、必要により基 R^{11} により一置換又は多置換されていてもよい C_{1-8} -アルキル基又は C_{3-7} -シクロアルキル基（5員、6員又は7員シクロアルキル基の3位又は4位の-CH₂-基は-O-、-S-、-NR¹³-により置換されていてもよい）、或いは必要により基 R^{20} により一置換又は多置換されていてもよく、かつ／又はニトロにより置換されていてもよいフェニル基又はピリジニル基を表し、又は

20

R^1 及び R^2 は C_{2-8} -アルキレンブリッジを形成し、

—1個又は2個の-CH₂-基は互いに独立に-CH=N-又は-CH=CH-により置換されていてもよく、かつ／又は

—1個又は2個の-CH₂-基は互に独立にヘテロ原子と一緒に直接結合されず、かつ基-CO-が基 R^1R^2N -に直接結合されないような方法で-O-、-S-、-SO-、-(SO₂)-、-C(=CH₂)-又は-NR¹³-により置換されていてもよく、

先に定義されたアルキレンブリッジ中で、1個以上のH原子が R^{14} により置換されていてもよく、かつ

先に定義されたアルキレンブリッジが1個又は2個の同じ又は異なる炭素環基又は複素環基Cyにより置換されていてもよく、その結果、アルキレンブリッジと基Cyの間の結合が—単結合又は二重結合を介して、

30

—スピロ環式環系を形成する共通のC原子を介して、

—縮合二環式環系を形成する2個の共通の隣接C原子及び／又はN原子を介して、又は

—ブリッジされた環系を形成する3個以上のC原子及び／又はN原子を介して

つくられ、

R^3 はH、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-4} -アルキル又はフェニル- C_{1-3} -アルキルを表し、

Xは C_{1-8} -アルキレンブリッジを表し、

—基 R^1R^2N -に直接結合されない-CH₂-基は-CH=CH-又は-C≡C-により置換されていてもよく、かつ／又は

—1個又は2個の非隣接-CH₂-基（これらは基 R^1R^2N -に直接結合されない）は互いに独立に夫々の場合に2個のO原子、S原子もしくはN原子又はO原子とS原子と一緒に直接結合されないような方法で-O-、-S-、-(SO)-、-(SO₂)-、-CO-又は-NR⁴-により置換されていてもよく、

40

ブリッジXは R^1 及びXに結合されたN原子を含む R^1 に連結されて複素環基を形成してもよく、更にブリッジXはまた R^2 及びXに連結されたN原子を含む R^2 に連結されて複素環基を形成してもよく、かつ

アルキレンブリッジの2個のC原子又はC原子とN原子は付加的な C_{1-4} -アルキレンブリッジにより一緒に結合されてもよく、かつ

ヘテロ原子に直接結合されないC原子は R^{10} により置換されていてもよく、かつ／又は1個もしくは2個のC原子は夫々の場合に C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アル

50

キニル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、 C_{4-7} -シクロアルケニル及び C_{4-7} -シクロアルケニル- C_{1-3} -アルキルから選ばれた1個又は2個の同じ又は異なる置換基により置換されていてもよく、2個のアルキル置換基及び／又はアルケニル置換基は一緒に結合されて、炭素環式環系を形成してもよく、かつ

Zは単結合又は $-CR^{7a}R^{7b}-CR^{7c}R^{7d}-$ を表し、

YはCyについて示された意味の一つを有し、

R^1 は基X及び R^1 とXに結合されたN原子を含むYに連結されて、Yに縮合された複素環基を形成してもよく、かつ／又は

XはYに連結されてYに縮合された炭素環基又は複素環基を形成してもよく、かつ

AはCyについて示された意味の一つを有し、

BはCyについて示された意味の一つを有し、

bは値0又は1を有し、

Cyは下記の意味

—飽和3～7員炭素環基、

—不飽和4～7員炭素環基、

—フェニル基、

—ヘテロ原子としてN、O又はS原子を有する飽和4～7員又は不飽和5～7員複素環基

、

—ヘテロ原子として2個以上のN原子又は1個もしくは2個のN原子と1個のO又はS原子を有する飽和又は不飽和5～7員複素環基、

—N、O及び／又はSから選ばれた1個以上の同じ又は異なるヘテロ原子を有する芳香族複素環5員又は6員基

の一つから選ばれた炭素環基又は複素環基を表し、

上記4員、5員、6員又は7員基は2個の共通の隣接C原子を介してフェニル環又はピリジン環に縮合されてもよく、かつ

上記5員、6員又は7員基中で、1個又は2個の非隣接 $-CH_2$ 基は互いに独立に $-CO$ -基、 $-C(=CH_2)$ -基、 $-(SO)$ -基又は $-(SO_2)$ -基により置換されていてもよく、かつ

上記飽和6員又は7員基はまたイミノブリッジ、N- $(C_{1-4}$ -アルキル)-イミノブリッジ、メチレンブリッジ、 C_{1-4} -アルキル-メチレンブリッジ又はジ- $(C_{1-4}$ -アルキル)-メチレンブリッジでブリッジされた環系として存在してもよく、かつ

上記環式基は1個以上のC原子の位置で R^{20} により一置換又は多置換されていてもよく、フェニル基の場合にはまた更にニトロにより一置換されていてもよく、かつ／又は1個以上のNH基が R^{21} により置換されていてもよく、

R^4 は R^{17} について示された意味の一つを有し、又は C_{3-6} -アルケニルもしくは C_{3-6} -アルキニルを表し、

R^{5a} 、 R^{5b} は互に独立にH、 C_{1-3} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、 CF_3 、F又はClを表し、アルキルを表す R^{5a} 及び R^{5b} は R^{5a} 及び R^{5b} が結合されているC原子と一緒になって C_{3-7} -シクロアルキル基を形成するように一緒に結合されてもよく、

R^{7a} 、 R^{7c} は互に独立にH、F、Cl、 C_{1-4} -アルキル又は CF_3 を表し、

R^{7b} 、 R^{7d} は互に独立にH、F、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル又は CF_3 を表し、

アルキルを表す R^{7a} 及び R^{7b} は R^{7a} 及び R^{7b} が結合されているC原子と一緒になって C_{3-7} -シクロアルキル基を形成するように一緒に結合されてもよく、かつ／又は

アルキルを表す R^{7c} 及び R^{7d} は R^{7c} 及び R^{7d} が結合されているC原子と一緒になって C_{3-7} -シクロアルキル基を形成するように一緒に結合されてもよく、又は

アルキルを表す R^{7b} 及び R^{7d} は R^{7b} 及び R^{7d} が結合されている2個のC原子と一緒になって C_{3-7} -シクロアルキル基を形成するように一緒に結合されてもよく、

R^{10} はヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、 $(C_{1-4}$ -アルコキシ)- C_{1-3} -アルキル、カルボキシ、 C_{1-4} -アルコキシカルボニル、アミノ、 C_{1-4} -アルキル-アミ

10

20

30

40

50

ノ、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ、シクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ、アミノ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルキル-アミノ-C₁₋₃-アルキル、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-C₁₋₃-アルキル、シクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ-C₁₋₃-アルキル、アミノ-C₁₋₃-アルコキシ、C₁₋₄-アルキル-アミノ-C₁₋₃-アルコキシ、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-C₁₋₃-アルコキシ、シクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ-C₁₋₃-アルコキシ、アミノカルボニル、C₁₋₄-アルキル-アミノカルボニル、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノカルボニル又はシクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ-カルボニルを表し、

R¹¹はC₁₋₃-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、R¹⁵-O-、R¹⁵-O-C₁₋₃-アルキル、R¹⁵-O-CO-、R¹⁵-CO-O-、シアノ、R¹⁶R¹⁷N-、R¹⁸R¹⁹N-CO-又はCyを表し、

R¹³はR¹⁷について示された意味の一つを有し、

R¹⁴はハロゲン、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、R¹⁵-O-、R¹⁵-O-CO-、R¹⁵-CO、R¹⁵-CO-O-、R¹⁶R¹⁷N-、R¹⁸R¹⁹N-CO-、R¹⁵-O-C₁₋₃-アルキル、R¹⁵-O-CO-C₁₋₃-アルキル、R¹⁵-O-CO-NH-、R¹⁵-SO₂-NH-、R¹⁵-O-CO-NH-C₁₋₃-アルキル、R¹⁵-SO₂-NH-C₁₋₃-アルキル、R¹⁵-CO-C₁₋₃-アルキル、R¹⁵-CO-O-C₁₋₃-アルキル、R¹⁶R¹⁷N-C₁₋₃-アルキル、R¹⁸R¹⁹N-CO-C₁₋₃-アルキル又はCy-C₁₋₃-アルキルを表し、

R¹⁵はH、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、フェニル、フェニル-C₁₋₃-アルキル、ピリジニル又はピリジニル-C₁₋₃-アルキルを表し、

R¹⁶はH、C₁₋₆-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、C₄₋₇-シクロアルケニル、C₄₋₇-シクロアルケニル-C₁₋₃-アルキル、ヒドロキシ-C₂₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ-C₂₋₃-アルキル、アミノ-C₂₋₆-アルキル、C₁₋₄-アルキル-アミノ-C₂₋₆-アルキル、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-C₂₋₆-アルキル又はシクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ-C₂₋₆-アルキルを表し、

R¹⁷はR¹⁶について示された意味の一つを有し、又は

フェニル、フェニル-C₁₋₃-アルキル、ピリジニル、ジオキソラン-2-イル、C₁₋₄-アルキルカルボニル、ヒドロキシ-カルボニル-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルコキシカルボニル、C₁₋₄-アルコキシカルボニル-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルキルカルボニルアミノ-C₂₋₃-アルキル、N-(C₁₋₄-アルキルカルボニル)-N-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-C₂₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルキルスルホニル、C₁₋₄-アルキルスルホニルアミノ-C₂₋₃-アルキルもしくはN-(C₁₋₄-アルキルスルホニル)-N-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-C₂₋₃-アルキルを表し、

R¹⁸、R¹⁹は互に独立にH又はC₁₋₆-アルキルを表し、

R²⁰はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₄-アルキル、R²²-C₁₋₃-アルキルを表し、又はR²²について示された意味の一つを有し、

R²¹はC₁₋₄-アルキル、ヒドロキシ-C₂₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ-C₂₋₆-アルキル、C₁₋₄-アルキル-アミノ-C₂₋₆-アルキル、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-C₂₋₆-アルキル、シクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ-C₂₋₆-アルキル、フェニル-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルキル-カルボニル、C₁₋₄-アルコキシ-カルボニル又はC₁₋₄-アルキルスルホニルを表し、

R²²はフェニル-C₁₋₃-アルコキシ、シクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ-C₂₋₄-アルコキシ、C₁₋₄-アルコキシ、C₁₋₄-アルキルチオ、カルボキシ、C₁₋₄-アルキルカルボニル、C₁₋₄-アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁₋₄-アルキルアミノカルボニル、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノカルボニル、シクロ-C₃₋₆-アルキル-アミノカルボニル、シクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ-カルボニル、シクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ-C₂₋₄-アルキル-アミノカルボニル、フェニル-アミノ-カルボニル、C₁₋₄-アルキル-スルホニル、C₁₋₄-アルキル-スルフィニル、C₁₋₄-アルキル-スルホニルアミノ、アミノ、C₁₋₄-アルキルアミノ、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ、C₁₋₄-アルキル-カルボニル-アミノ、シクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ、フェニル-C₁₋₃-アルキルアミノ、N-(C₁₋₄-アルキル)-フェニル-C₁₋₃-アルキルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、フェニルカルボニルアミノ、フェニルカルボニルメチルアミノ、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキルアミノカルボニル、(4-モルホリニル)-カルボニル、(1-ピロリジニル)-カルボニル、(1-ピペリジニル)-カルボニル、(ヘキサヒドロ-1

10

20

30

40

50

-アゼピニル)-カルボニル、(4-メチル-1-ピペラジニル)-カルボニル、アミノカルボニルアミノ又は C_{1-4} -アルキルアミノ-カルボニル-アミノを表し、

上記基、特にX、 $R^1 \sim R^4$ 、 $R^{10} \sim R^{22}$ 中で、夫々の場合に1個以上のC原子が更にFにより一置換又は多置換されていてもよく、かつ／又は夫々の場合に1個又は2個のC原子が互に独立に更にCl又はBrにより一置換されていてもよく、かつ／又は夫々の場合に1個以上のフェニル環が互に独立に更に基F、Cl、Br、I、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ、ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ、アセチルアミノ、アミノカルボニル、シアノ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルキルアミノ- C_{1-3} -アルキル及びジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ- C_{1-3} -アルキルから選ばれた1個、2個又は3個の置換基を含んでもよく、かつ／又はニトロにより一置換されていてもよく、かつ

10

存在するカルボキシ基のH原子又はN原子に結合されたH原子が夫々の場合に生体内で開裂し得る基により置換されていてもよい]

【請求項2】

R^1 、 R^2 が互に独立にH、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-5} -アルケニル、 C_{3-5} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルキル、ヒドロキシ- C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、(ヒドロキシ- C_{3-7} -シクロアルキル)- C_{1-3} -アルキル、ヒドロキシ- C_{2-4} -アルキル、NC- C_{2-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ- C_{2-4} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-4} -アルコキシ- C_{2-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ-カルボニル- C_{1-4} -アルキル、カルボキシル- C_{1-4} -アルキル、アミノ- C_{2-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキル-アミノ- C_{2-4} -アルキル、ジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ- C_{2-4} -アルキル、シクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノ- C_{2-4} -アルキル、ピロリジン-3-イル、N-(C_{1-4} -アルキル)-ピロリジニル、ピロリジニル- C_{1-3} -アルキル、N-(C_{1-4} -アルキル)-ピロリジニル- C_{1-3} -アルキル、ピペリジン-3-イルもしくは-4-イル、N-(C_{1-4} -アルキル)-ピペリジン-3-イルもしくは-4-イル、ピペリジニル- C_{1-3} -アルキル、N-(C_{1-4} -アルキル)-ピペリジニル- C_{1-3} -アルキル、テトラヒドロピラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロピラニル- C_{1-3} -アルキル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロフラニル- C_{1-3} -アルキル、フェニル、フェニル- C_{1-3} -アルキル、ピリジル又はピリジル- C_{1-3} -アルキルを表し、上記基及び残基中、1個以上のC原子がFにより一置換又は多置換されていてもよく、かつ／又は1個もしくは2個の炭素原子、特に1個の炭素原子が互に独立にClもしくはBrで一置換されていてもよく、かつフェニル基又はピリジル基が請求項1に定義された基 R^{20} により一置換又は多置換されていてもよく、かつ／又はニトロにより一置換されていてもよいことを特徴とする、請求項1記載の β -ケトアミド化合物。

20

30

【請求項3】

R^1 及び R^2 が請求項1記載のアルキレンブリッジを形成し、その結果、 R^1R^2N -がアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、2,5-ジヒドロ-1H-ピロール、1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン、2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-アゼピン、2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-アゼピン、ピペラジン(その遊離イミン官能基が R^{13} により置換されている)、ピペリジン-4-オン、モルホリン及びチオモルホリンの中から選ばれた基を形成し、

請求項1記載の1個以上のH原子が R^{14} により置換されていてもよく、かつ／又はアルキレンブリッジが請求項1記載の様式で1個又は2個の同じ又は異なる炭素環基又は複素環基Cyで置換されていてもよく、

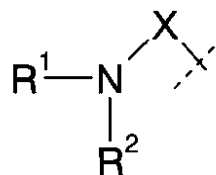
40

R^{13} 、 R^{14} 及びCyが請求項1に記載のように定義されることを特徴とする、請求項1記載の β -ケトアミド化合物。

【請求項4】

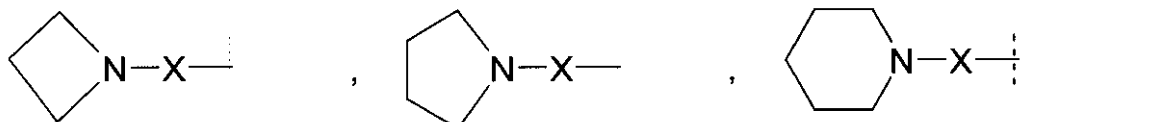
基

【化 2】

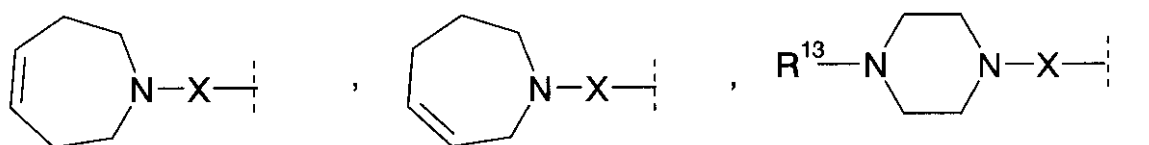
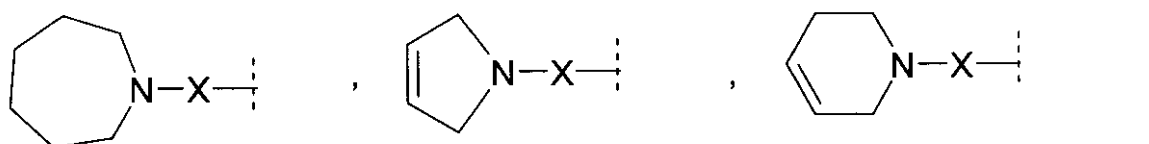


が下記の部分式

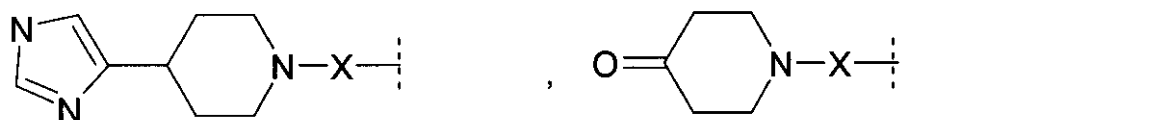
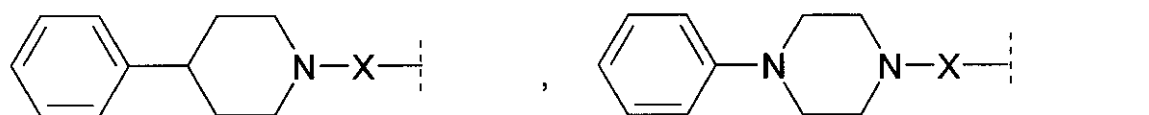
【化 3】



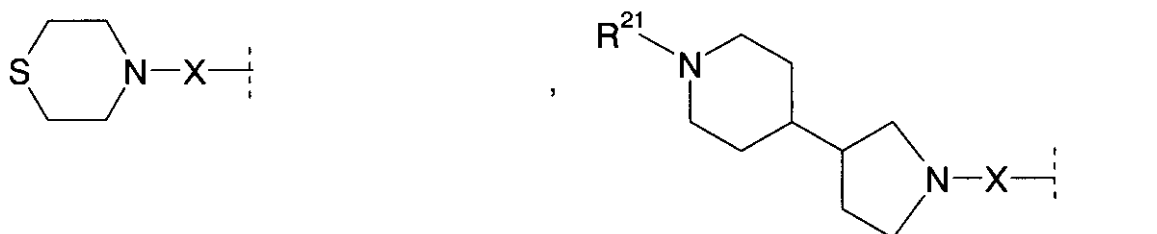
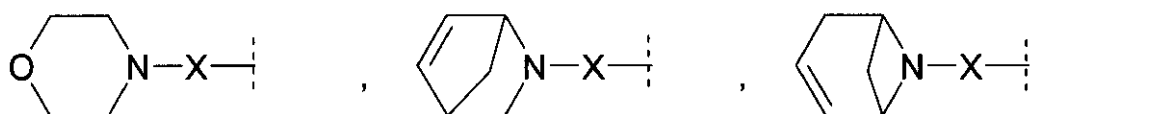
10



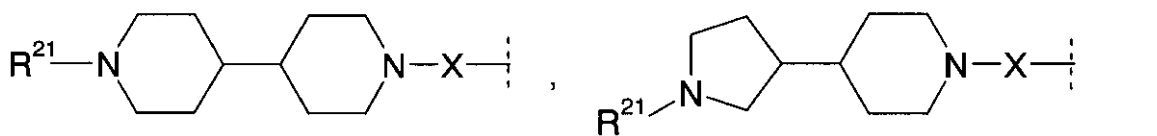
20



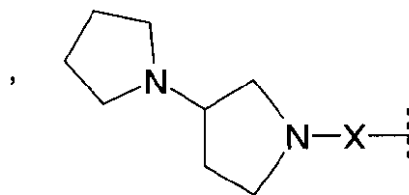
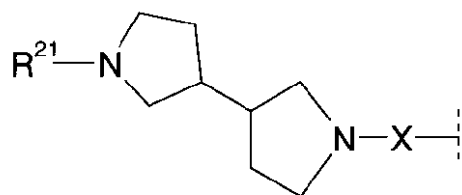
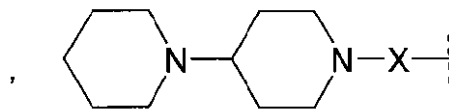
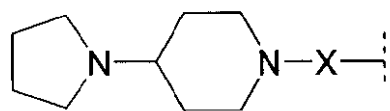
30



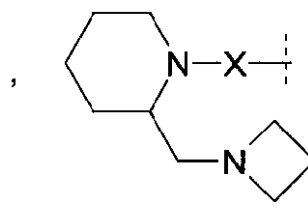
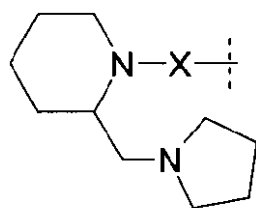
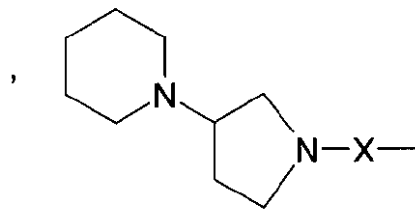
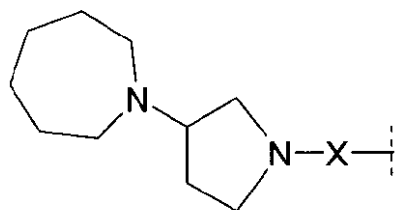
40



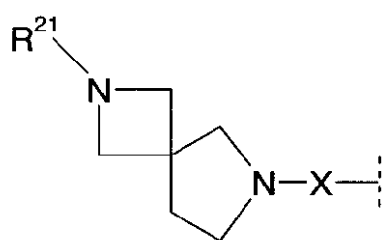
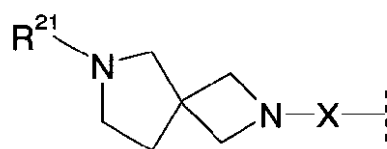
【化 4】



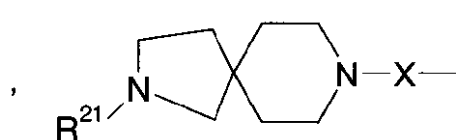
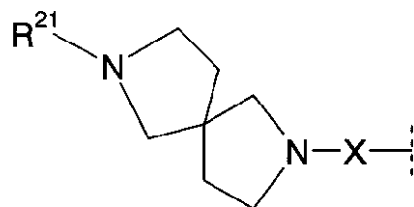
10



20

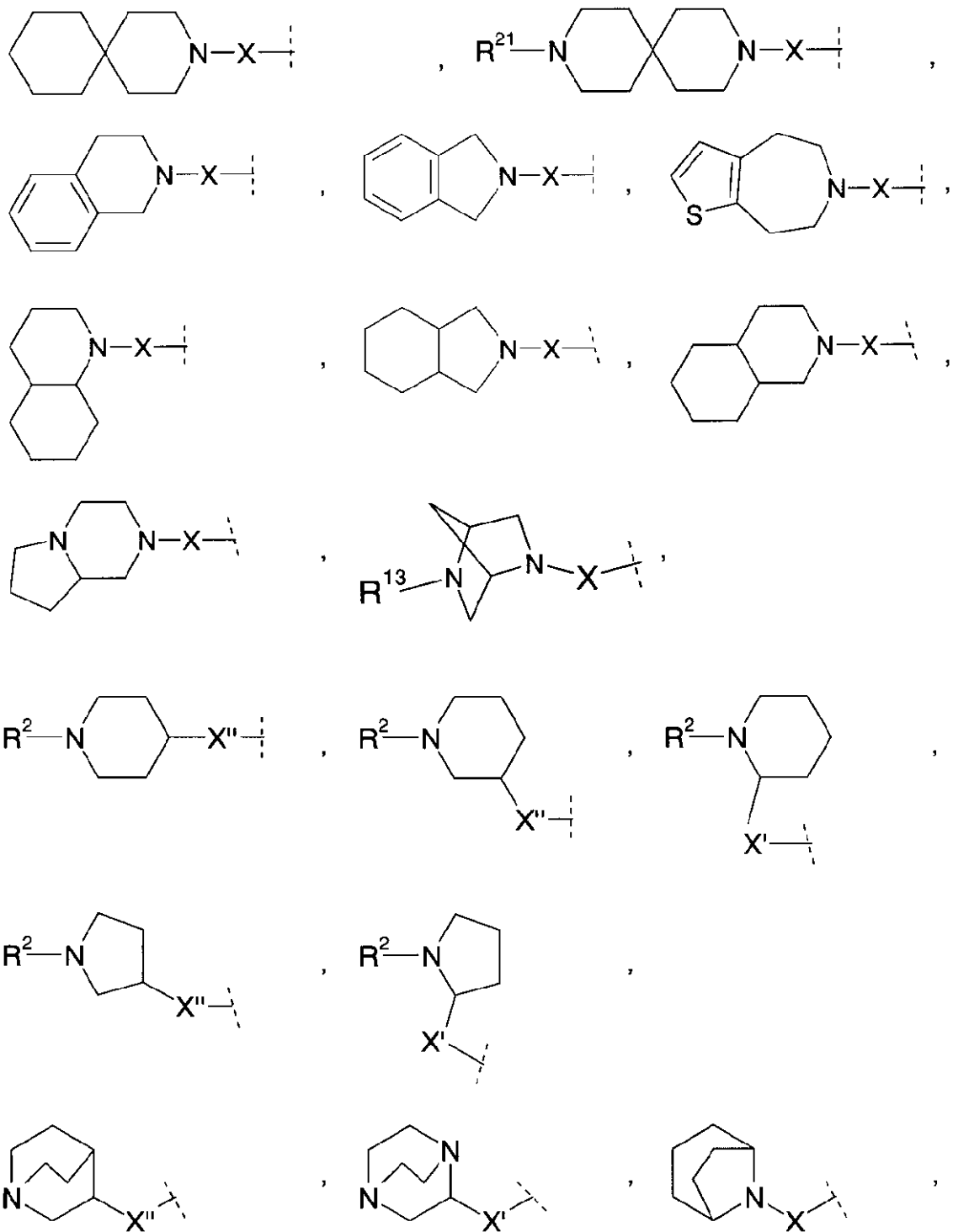


30



40

【化 5】



の一つに従って特定され、

基 $R^1 R^2 N$ -により形成された複素環の 1 個以上の H 原子が R^{14} により置換されていてもよく、かつ基 $R^1 R^2 N$ -により形成された複素環に連結された環が 1 個以上の C 原子の位置で R^2 により一置換又は多置換されていてもよく、またフェニル環の場合には更にニトロにより一置換されていてもよく、かつ

X' 、 X'' が互に独立に単結合又は C_{1-3} -アルキレンを表し、また

基 Y が C 原子を介して X' 又は X'' に結合される場合には、また $-C_{1-3}$ -アルキレン- O -、 $-C_{1-3}$ -アルキレン-NH-又は $-C_{1-3}$ -アルキレン-N(C_{1-3} -アルキル)-を表し、かつ

X'' が更にまた $-O-C_{1-3}$ -アルキレン、 $-NH-C_{1-3}$ -アルキレン又は $-N(C_{1-3}$ -アルキル)- C_{1-3} 50

-アルキレンを表し、かつ

基 Y が C 原子を介して X" に結合される場合には、また -NH-、-N(C₁₋₃-アルキル)-又は -O-を表し、

前記 X'、X" について示された意味中で、夫々の場合に C 原子が R¹⁰、好ましくはヒドロキシ基、ω-ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル基、ω-(C₁₋₄-アルコキシ)-C₁₋₃-アルキル基及び／又は C₁₋₄-アルコキシ基により置換されていてもよく、かつ／又は夫々の場合に 1 個又は 2 個の C 原子が C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、C₄₋₇-シクロアルケニル及び C₄₋₇-シクロアルケニル-C₁₋₃-アルキルから選ばれた 1 個又は 2 個の同じ又は異なる置換基により置換されていてもよく、2 個のアルキル置換基及び／又はアルケニル置換基と一緒に結合されて、炭素環式環系を形成してもよく、かつ

夫々の場合に互に独立に X'、X" 中で、1 個以上の C 原子が F により一置換又は多置換されていてもよく、かつ／又は夫々の場合に 1 個又は 2 個の C 原子が互いに独立に Cl 又は Br により一置換されていてもよく、かつ

R²、R¹⁰、R¹³、R¹⁴、R²⁰、R²¹及び X が請求項 1 に示された意味を有することを特徴とする、請求項 1 から 3 の一つ以上に記載の β-ケトアミド化合物。

【請求項 5】

X が非分岐 C₁₋₄-アルキレンブリッジを表し、かつ

基 Y が C 原子を介して X に結合される場合には、それがまた -CH₂-CH=CH-、-CH₂-C≡C-、C₂₋₄-アルキレンオキシ又は C₂₋₄-アルキレン-NR⁴-を表し、

そのブリッジ X が R¹ 及び X に連結された N 原子を含む、R¹ に連結されて、複素環基を形成してもよく、かつ

ブリッジ X が更に R² 及び X に連結された N 原子を含む、R² に連結されて、複素環基を形成してもよく、かつ

X 中で、C 原子が R¹⁰ により置換されていてもよく、かつ／又は 1 個もしくは 2 個の C 原子が夫々の場合に C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、C₄₋₇-シクロアルケニル及び C₄₋₇-シクロアルケニル-C₁₋₃-アルキルから選ばれた 1 個もしくは 2 個の同じもしくは異なる置換基により置換されていてもよく、2 個のアルキル置換基及び／又はアルケニル置換基と一緒に結合されて、炭素環式環系を形成してもよく、かつ

上記基中で、1 個以上の C 原子が F により一置換又は多置換されていてもよく、かつ／又は 1 個もしくは 2 個の C 原子が互いに独立に Cl 又は Br により一置換されていてもよく、かつ

R¹、R²、R⁴ 及び R¹⁰ が請求項 1 に定義されたとおりであることを特徴とする、請求項 1 から 4 の一つ以上に記載の β-ケトアミド化合物。

【請求項 6】

X が -CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-又は -CH₂-CH=CH-CH₂-を表し、かつ

基 Y が C 原子を介して X に結合される場合には、X がまた -CH₂-CH=CH-、-CH₂-C≡C-、-CH₂-CH₂-O-、-CH₂-CH₂-CH₂-O-、-CH₂-CH₂-NR⁴-又は -CH₂-CH₂-CH₂-NR⁴-を表し、

ブリッジ X が R¹ 及び X に連結された N 原子を含む R¹ に連結されて、複素環基を形成してもよく、かつ

X 中で、C 原子が R¹⁰、好ましくはヒドロキシ基、ω-ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル基、ω-(C₁₋₄-アルコキシ)-C₁₋₃-アルキル基及び／又は C₁₋₄-アルコキシ基により置換されていてもよく、かつ／又は 1 個又は 2 個の C 原子が互に独立に夫々 1 個又は 2 個の同じ又は異なる C₁₋₄-アルキル基により置換されていてもよく、2 個のアルキル基と一緒に結合されて、炭素環式環系を形成してもよく、かつ

夫々の場合に 1 個以上の C 原子が F により一置換又は多置換されていてもよく、かつ／又は夫々の場合に 1 個又は 2 個の C 原子が互いに独立に Cl 又は Br により一置換されていてもよく、かつ

R¹、R⁴ 及び R¹⁰ が請求項 1 に示された意味を有してもよいことを特徴とする、請求項 5

10

20

30

40

50

記載の β -ケトアミド化合物。

【請求項 7】

基 Y が 2 価の環状基フェニル、ピリジニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インドリル、ジヒドロインドリル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、ジヒドロイソキノリニル、テトラヒドロ-イソキノリニル及びベンゾオキサゾリニルの中から選ばれ、

上記環状基が 1 個以上の C 原子の位置で R^{20} により一置換又は多置換されていてもよく、フェニル基の場合にはまた更にニトロにより一置換されていてもよく、かつ／又は 1 個以上の N 原子の位置で R^{21} により置換されていてもよく、

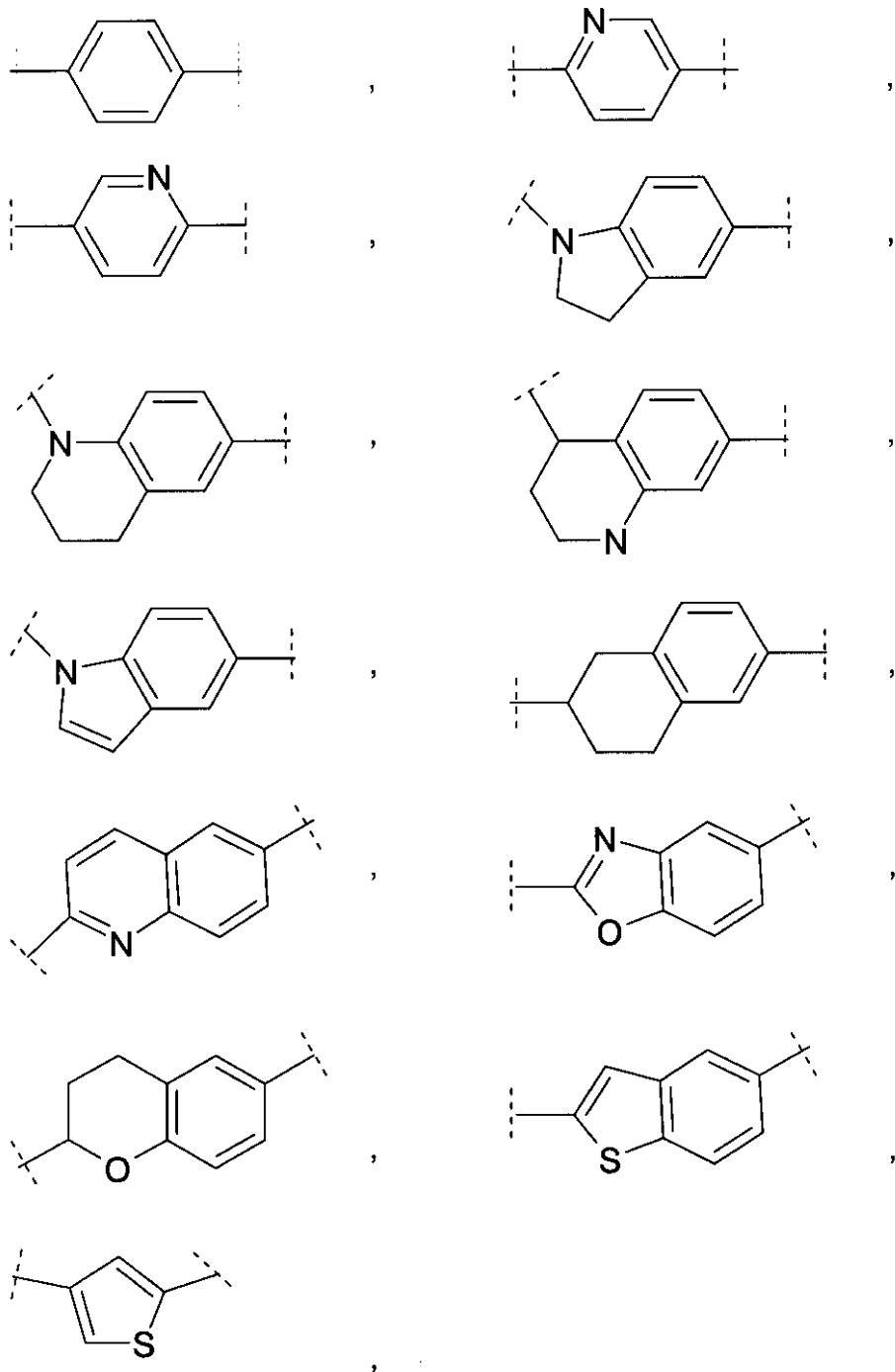
R^1 が Y に連結されてもよく、かつ／又は X が請求項 1 に明記されたように Y に連結されてもよく、かつ 10

X、 R^1 、 R^{20} 及び R^{21} が請求項 1 に示された意味を有することを特徴とする、請求項 1 から 6 の一つ以上に記載の β -ケトアミド化合物。

【請求項 8】

基 Y が 2 価の環状基

【化 6】



10

20

30

の中から選ばれ、

上記環状基が 1 個以上の C 原子の位置で R^{20} により一置換又は多置換されていてもよく、フェニル基の場合にはまた更にニトロにより一置換されていてもよく、かつ／又は 1 個以上の NH 基が R^{21} により置換されていてもよく、 R^{20} 及び R^{21} が請求項 1 に定義されたとおりであることを特徴とする、請求項 7 記載の β -ケトアミド化合物。

40

【請求項 9】

基 A がフェニル、ピリジル又はナフチルを表し、

上記環状基が 1 個以上の C 原子の位置で R^{20} により一置換又は多置換されていてもよく、フェニル環の場合にはまた更にニトロにより一置換されていてもよく、かつ

R^{20} 及び R^{21} が請求項 1 に示された意味を有してもよいことを特徴とする、請求項 1 から 8 の一つ以上に記載の β -ケトアミド化合物。

50

【請求項 10】

bが値0を有することを特徴とする、請求項1から9の一つ以上に記載のβ-ケトアミド化合物。

【請求項11】

bが値1を有し、かつBがフェニル、フラニル、チエニル及びピリジルの中から選ばれた意味を有し、

上記環状基が1個以上のC原子の位置で R^{20} により一置換又は多置換されていてもよく、フェニル環の場合にはまた更にニトロにより一置換されていてもよく、かつ

R^{20} が請求項1に示された意味を有することを特徴とする、請求項1から10の一つ以上に記載のβ-ケトアミド化合物。

【請求項12】

Zが単結合又は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ を表すことを特徴とする、請求項1から11の一つ以上に記載のβ-ケトアミド化合物。

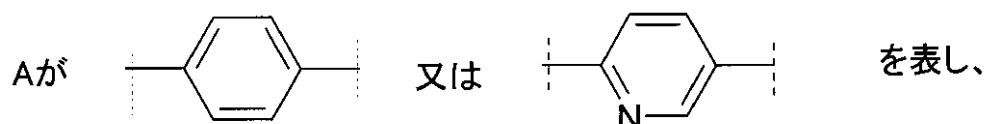
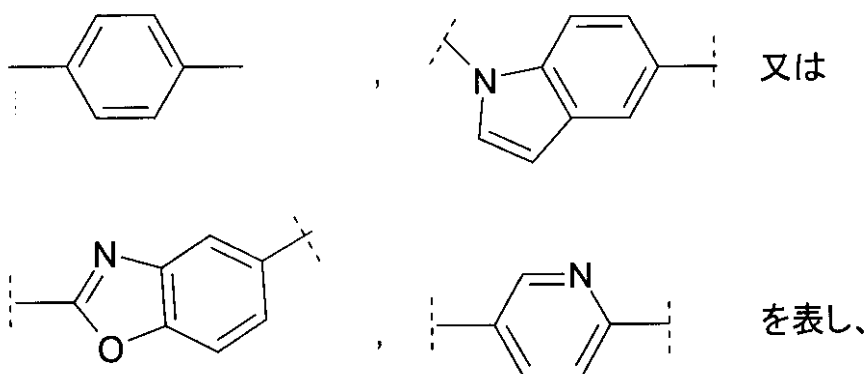
【請求項13】

R^3 がH又はメチルを表すことを特徴とする、請求項1から12の一つ以上に記載のβ-ケトアミド化合物。

【請求項14】

Yが

【化7】



Bがフェニルを表し、

Y、A及びBに関して前記された環状基が互いに独立に1個以上のC原子の位置で同じ又は異なる R^{20} により一置換又は多置換されていてもよく、フェニル基の場合にはまた更にニトロにより一置換されていてもよく、かつ

bが値0又は1を有することを特徴とする、請求項1から13の一つ以上に記載のβ-ケトアミド化合物。

【請求項15】

R^1 、 R^2 が請求項2又は3に定義されたとおりであり、

Xが請求項5に定義されたとおりであることを特徴とする、請求項14記載のβ-ケトアミド化合物。

【請求項16】

R^{20} がハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-4} -アルキル、 C_{2-4} -アルケニル、 C_{2-4} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-4} -ア

10

20

30

40

50

ルキル、 R^{22} - C_{1-3} -アルキルを表し、又は R^{22} について示された意味の一つを有し、かつ
 R^{22} が C_{1-4} -アルコキシ、 C_{1-4} -アルキルチオ、カルボキシ、 C_{1-4} -アルキルカルボニル、
 C_{1-4} -アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-4} -アルキルアミノカルボニル、ジ-
 $(C_{1-4}$ -アルキル)-アミノカルボニル、 C_{1-4} -アルキル-スルホニル、 C_{1-4} -アルキル-スルフ
 イニル、 C_{1-4} -アルキル-スルホニルアミノ、アミノ、 C_{1-4} -アルキルアミノ、ジ- $(C_{1-4}$ -ア
 ルキル)-アミノ、 C_{1-4} -アルキル-カルボニル-アミノ、ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキルアミノ
 カルボニル、アミノカルボニルアミノ又は C_{1-4} -アルキルアミノカルボニル-アミノを表し

、
 R^{20} 及び R^{22} について示された定義中で夫々の場合に1個以上のC原子が更にFにより一
 置換又は多置換されていてもよく、かつ／又は夫々の場合に1個もしくは2個のC原子が
 互に独立に更にCl又はBrにより一置換されていてもよいことを特徴とする、請求項1から
 15の一つ以上に記載のβ-ケトアミド化合物。 10

【請求項17】

請求項1から16の一つ以上に記載のβ-ケトアミド化合物の生理学上許される塩。

【請求項18】

必要により一種以上の生理学上許される賦形剤と一緒に請求項1から16の一つ以上に
 記載の少なくとも一種のβ-ケトアミド化合物及び／又は請求項17記載の塩を含むこと
 を特徴とする組成物。

【請求項19】

必要により一種以上の不活性担体及び／又は希釈剤と一緒に請求項1から16の一つ以
 上に記載の少なくとも一種のβ-ケトアミド化合物及び／又は請求項17記載の塩を含む
 ことを特徴とする医薬組成物。 20

【請求項20】

哺乳類の食事挙動に影響するための請求項1から16の一つ以上に記載の少なくとも一
 種のβ-ケトアミド化合物及び／又は請求項17記載の塩の使用。

【請求項21】

哺乳類の体重を減少し、かつ／又は体重の増加を防止するための請求項1から16の一
 つ以上に記載の少なくとも一種のβ-ケトアミド化合物及び／又は請求項17記載の塩の
 使用。

【請求項22】

MCH受容体拮抗活性を有する医薬組成物を調製するための請求項1から16の一つ以
 上に記載の少なくとも一種のβ-ケトアミド化合物及び／又は請求項17記載の塩の使用。 30

【請求項23】

MCHにより引き起こされ、又はそれ以外でMCHと原因上関連している症候及び／又は疾患
 の予防及び／又は治療に適している医薬組成物を調製するための請求項1から16の一
 つ以上に記載の少なくとも一種のβ-ケトアミド化合物及び／又は請求項17記載の塩の使
 用。

【請求項24】

代謝障害及び／又は食事障害、特に肥満、多食症、神経性多食症、悪液質、拒食症、神
 経性食欲不振並びに過食症の予防及び／又は治療に適している医薬組成物を調製するた
 めの請求項1から16の一つ以上に記載の少なくとも一種のβ-ケトアミド化合物及び／又
 は請求項17記載の塩の使用。 40

【請求項25】

肥満と関連する疾患及び／又は障害、特に糖尿病、特にII型糖尿病、糖尿病の合併症（
 糖尿病性網膜症、糖尿病性ニューロパシー、糖尿病性腎症、インスリン耐性、病的グルコ
 ーストレランスを含む）、脳出血、心不全、心血管疾患、特に動脈硬化及び高血圧、関節
 炎並びに膝関節炎の予防及び／又は治療に適している医薬組成物を調製するための請求
 項1から16の一つ以上に記載の少なくとも一種のβ-ケトアミド化合物及び／又は請求
 項17記載の塩の使用。

【請求項26】

高脂血症、蜂巣炎、脂肪蓄積、悪性肥満細胞症、全身性肥満細胞症、情緒障害、感情障害、鬱病、不安、睡眠障害、生殖障害、性的障害、記憶障害、癲癇、痴呆の形態及びホルモン障害の予防及び／又は治療に適している医薬組成物を調製するための請求項 1 から 16 の一つ以上に記載の少なくとも一種の β -ケトアミド化合物及び／又は請求項 17 記載の塩の使用。

【請求項 27】

排尿障害、例えば、尿失禁、活動亢進の膀胱、切迫排尿、夜間多尿及び遺尿症の予防及び／又は治療に適している医薬組成物を調製するための請求項 1 から 16 の一つ以上に記載の少なくとも一種の β -ケトアミド化合物及び／又は請求項 17 記載の塩の使用。

【請求項 28】

依存症及び／又は禁断症状の予防及び／又は治療に適している医薬組成物を調製するための請求項 1 から 16 の一つ以上に記載の少なくとも一種の β -ケトアミド化合物及び／又は請求項 17 記載の塩の使用。

【請求項 29】

請求項 1 から 16 の一つ以上に記載の少なくとも一種の β -ケトアミド化合物及び／又は請求項 17 記載の塩を非化学的方法により一種以上の不活性担体及び／又は希釈剤に混入することを特徴とする、請求項 18 から 28 の一つ以上に記載の組成物又は医薬組成物の調製方法。

【請求項 30】

必要により一種以上の不活性担体及び／又は希釈剤と一緒に、

請求項 1 から 16 の一つ以上に記載の β -ケトアミド化合物及び／又は請求項 17 記載の塩から選ばれた第一活性物質及び

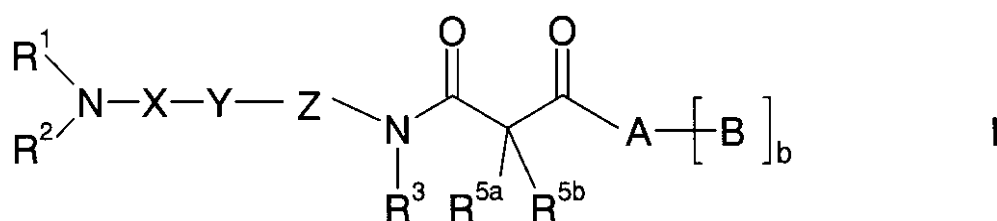
糖尿病の治療のための活性物質、糖尿病の合併症の治療のための活性物質、肥満の治療のための活性物質、好ましくは MCH アンタゴニスト以外、高血圧の治療のための活性物質、動脈硬化を含む、異常脂血症又は高脂血症の治療のための活性物質、関節炎の治療のための活性物質、不安状態の治療のための活性物質及び鬱病の治療のための活性物質からなる群から選ばれた第二活性物質

を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 31】

式 I

【化 8】

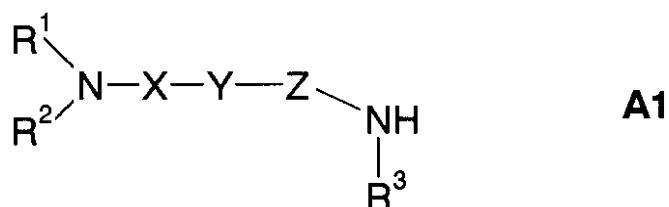


(式中、A、B、b、X、Y、Z、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{5a} 及び R^{5b} は請求項 1 に定義されたとおりである)

の β -ケトアミド化合物の調製方法であって、

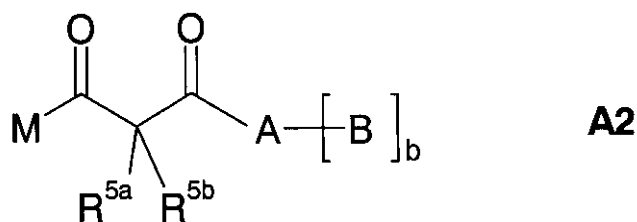
式 A1

【化 9】



(式中、X、Y、Z、 R^1 、 R^2 及び R^3 は先に定義されたとおりである)

のアミン化合物を溶媒又は溶媒の混合物中で少なくとも一種の塩基の存在下で式A2
【化10】



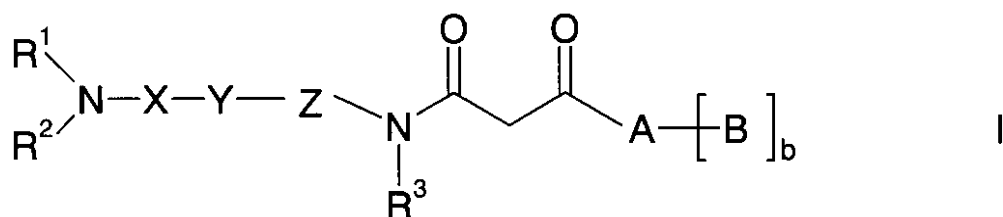
(式中、A、B、b、 R^{5a} 及び R^{5b} は先に定義されたとおりであり、かつ
基MはOH、Cl、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -アルキルチオ又は C_{1-6} -アルキル-COO-を表す)
のカルボン酸化合物又はカルボン酸誘導体と反応させることを特徴とする、前記化合物の
調製方法。

10

【請求項32】

式I

【化11】

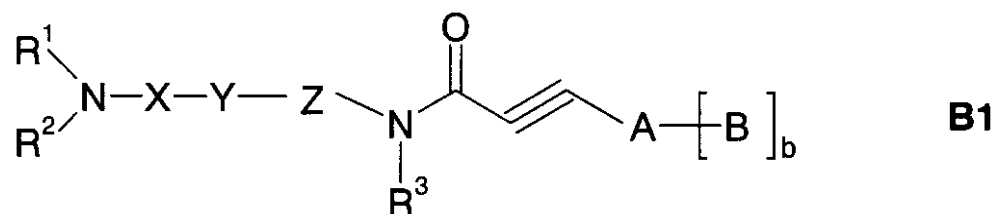


20

(式中、A、B、b、X、Y、Z、 R^1 、 R^2 及び R^3 は請求項1に定義されたとおりである)
のβ-ケトアミド化合物の調製方法であって、

式B1

【化12】



30

(式中、A、B、b、X、Y、Z、 R^1 、 R^2 及び R^3 は先に定義されたとおりである)
のプロピン酸アミド化合物を溶媒又は溶媒の混合物中で必要により活性化求核試薬の存在
下で酸又は塩基の添加により加水分解することの特徴とする、前記化合物の調製方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

40

本発明は新規β-ケトアミド化合物、それらの生理学上許される塩だけでなく、MCHによ
り引き起こされ、又は或るその他の様式でMCHと原因上関連する症候及び／又は疾患の予
防及び／又は治療に適している医薬製剤を調製する際のそれらの使用に関する。更に、本
発明は食事挙動に影響し、また哺乳類の体重を減少し、かつ／又は体重の増加を防止する
ための本発明の化合物の使用に関する。また、本発明は本発明の化合物を含む組成物及び
薬物並びにそれらの調製方法に関する。本発明の更なる目的は本発明の化合物の調製方法
に関する。

【背景技術】

【0002】

食物の摂取及び生体中のその転化は全ての生物の寿命に必須の部分である。それ故、食

50

物の摂取及び転化の逸脱は一般に問題そしてまた病気をもたらす。特に工業化された国における、ヒトのライフスタイル及び栄養の変化は、最近の数十年で病的な過度の体重（また肥大又は肥満として知られている）を促進していた。冒された人々では、肥満が制限された運動及び生活の質の低下を直接もたらす。肥満がしばしばその他の疾患、例えば、糖尿病、異常脂血症、高血圧、動脈硬化及び冠心臓疾患をもたらすという付加的な因子がある。更に、高体重単独は支持及び運動装置に増大された歪を加え、これが慢性の痛み及び疾患、例えば、関節炎又は骨関節炎をもたらし得る。こうして、肥満は社会に重大な健康問題である。

肥満という用語は生体中の過剰の脂肪組織を意味する。これに関して、肥満は基本的には健康リスクをもたらす肥満の増大されたレベルと見られるべきである。正常な個体と肥満を患っている個体の間に鮮明な区別はないが、肥満を伴う健康リスクは肥満のレベルが増大するにつれて絶えず上昇すると推定される。簡素化のために、本発明において、25の値より上、更に特に30より上の、体格指数(BMI)（これは自乗された身長（メートル）により割られた測定された体重（キログラム）と定義される）を有する個体は、肥満を患っていると見なされることが好ましい。

肉体的な活動及び栄養の変化は別にして、現在、体重を有効に減少するための確かな治療選択肢はない。しかしながら、肥満は重大かつ更には寿命に脅威の疾患の発生における主要なリスク因子であるので、肥満の予防及び／又は治療のための医薬活性物質を入手することはいっそう重要である。ごく最近提案された一つのアプローチはMCHアンタゴニストの治療上の使用である（とりわけ、WO 01/21577、WO 01/82925を参照のこと）。

【0003】

メラニン濃縮ホルモン(MCH)は19アミノ酸からなる環状ニューロペプチドである。それは主として哺乳類の視床下部中で合成され、そこから視床下部神経細胞の突起により脳のその他の部分に移動する。その生物学的活性はロドプシン関連GPCRのファミリーからの2種の異なるG-タンパク質結合受容体(GPCR)、即ち、MCH受容体1及び2（MCH-1R、MCH-2R）によりヒト中で媒介される。

動物モデルにおけるMCHの機能についての研究はエネルギーバランスを調節する際、即ち、代謝活性及び食物摂取を変化させる際のペプチドの役割について良好な指示を与えた〔1,2〕。例えば、ラットにおけるMCHの心室内投与後に、食物摂取が対照動物と較べて増大された。更に、対照動物より多くのMCHを生じるトランスジェニックラットは、高脂肪食を与えられた場合、実験で変化されたMCHレベルを生じない動物よりも有意に多い体重を得ることにより応答した。また、食物についての増大された欲求の段階とラットの視床下部中のMCH mRNAの量の間に顕著な相関関係があることがわかった。しかしながら、MCHノックアウトマウスによる実験がMCHの機能を示すのに特に重要である。ニューロペプチドの損失は減少された脂肪質量を有するやせた動物をもたらす、これらは対照動物より有意に少ない食物を摂取する。

MCHの食欲抑制の作用はおそらくげっ歯類でG_{α_s}-結合MCH-1Rにより媒介される〔3-6〕。何とならば、霊長類、白イタチ及びイヌと違って、第二MCH受容体サブタイプがげっ歯類では従来見られなかったからである。ノックアウトマウスにおけるMCH-1Rの損失は対照動物と較べて一層低い脂肪質量、増大されたエネルギー転化及び、高脂肪食で飼育された場合の、体重の増大のないことをもたらす。エネルギーバランスを調節する際のMCH系の重要性の別の指示は受容体アンタゴニスト（SNAP-7941）による実験に由来する〔3〕。長期試験では、アンタゴニストで治療された動物はかなりの量の体重を失う。

【0004】

MCH-1RアンタゴニストSNAP-7941は、その食欲抑制作用に加えて、ラットについての挙動実験で付加的な不安除去作用及び抗鬱作用をまた奏する〔3〕。こうして、MCH-MCH-1R系はエネルギーバランスを調節するだけでなく、感情性にも関係するという明らかな指示がある。

文献：

1. Qu, D.ら著“摂食挙動の重要な調節におけるメラニン濃縮ホルモンに関する役割” Na

10

20

30

40

50

ture, 1996. 380(6571): 243-7頁

2. Shimada, M.ら著 “メラニン濃縮ホルモンを欠いているマウスは食が細く、やせている” Nature, 1998. 396(6712): 670-4頁

3. Borowsky, B.ら著 “メラニン濃縮ホルモン-1受容体アンタゴニストの抗鬱作用、不安除去作用及び食欲抑制作用” Nat Med, 2002. 8(8): 825-30頁

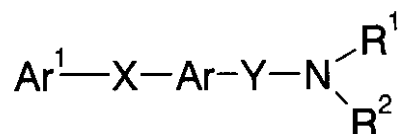
4. Chen, Y.ら著 “メラニン濃縮ホルモン受容体-1の標的断絶は摂食亢進及び食事誘発肥満に対する耐性をもたらす” Endocrinology, 2002. 143(7): 2469-77頁

5. Marsh, D.J.ら著 “メラニン濃縮ホルモン1受容体欠乏マウスはやせており、活動亢進であり、食が細く、変化した代謝を有する” Proc Natl Acad Sci USA, 2002. 99(5): 3240-5頁

6. Takekawa, S.ら著 “T-226296: 新規な、経口活性かつ選択的なメラニン濃縮ホルモン受容体アンタゴニスト” Eur J Pharmacol, 2002. 438(3): 129-35頁

特許文献に、或る種のアミン化合物がMCHアンタゴニストとして提案されている。こうして、W0 01/21577 (Takeda)はとりわけ肥満の治療のためのMCHアンタゴニストとして式【0005】

【化1】



【0006】

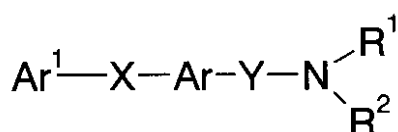
(式中、Ar¹は環式基を表し、Xはスペーサーを表し、Yは結合又はスペーサーを表し、Arは非芳香族環と縮合されてもよい芳香族環を表し、R¹及びR²は互いに独立にH又は炭化水素基を表し、R¹及びR²は隣接N原子と一緒にあってN含有複素環を形成してもよく、R²はまたArとともにスピロ環式環を形成してもよく、Rは隣接N原子及びYと一緒にあってN含有複素環を形成してもよい)

の化合物を記載している。

更に、W0 01/82925 (Takeda)はまた肥満の治療のためのMCHアンタゴニストとして式

【0007】

【化2】



【0008】

(式中、Ar¹は環式基を表し、X及びYはスペーサー基を表し、Arは必要により置換されてもよい縮合多環式芳香族環を表し、R¹及びR²は互いに独立にH又は炭化水素基を表し、R¹及びR²は隣接N原子と一緒にあってN含有複素環を形成してもよく、R²は隣接N原子及びYと一緒にあってN含有複素環を形成してもよい)

の化合物を記載している。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明の目的は新規β-ケトアミド化合物、特にMCHアンタゴニストとして有効である化合物を提供することである。

本発明はまた哺乳類の食事挙動に影響し、特に哺乳類の体重の減少を得、かつ／又は体重の増加を防止するのに使用し得る新規β-ケトアミド化合物を提供しようとする。

更に、本発明はMCHにより引き起こされ、又はそれ以外にMCHに原因上関連する症候及び／又は疾患の予防及び／又は治療に適している新規医薬組成物を提供しようとする。特に、本発明の目的は代謝障害、例えば、肥満及び／又は糖尿病だけでなく、肥満及び糖尿病

10

20

30

40

50

と関連する疾患及び／又は障害の治療のための医薬組成物を提供することである。本発明のその他の目的は本発明の化合物の有利な使用を実証することに関する。また、本発明は本発明のアミド化合物の調製方法を提供しようとする。本発明のその他の目的は以上の言及及び以下の言及から当業者に直ちに明らかであろう。

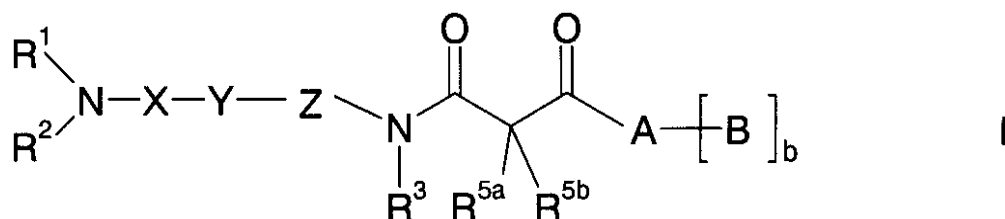
【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明は第一に一般式 I

【0011】

【化3】



10

【0012】

のβ-ケトアミド化合物、これらの互変異性体、ジアステレオマー、鏡像体、混合物及びこれらの塩に関する。

式中、

R¹、R²は互に独立にH、必要により基R¹¹により一置換又は多置換されていてもよいC₁₋₈-アルキル基又はC₃₋₇-シクロアルキル基（5員、6員又は7員シクロアルキル基の3位又は4位の-CH₂-基は-O-、-S-、-NR¹³-により置換されていてもよい）、或いは必要により基R²⁰により一置換又は多置換されていてもよく、かつ／又はニトロにより置換されていてもよいフェニル基又はピリジニル基を表し、又は

R¹及びR²はC₂₋₈-アルキレンブリッジを形成し、

—1個又は2個の-CH₂-基は互いに独立に-CH=N-又は-CH=CH-により置換されていてもよく、かつ／又は

—1個又は2個の-CH₂-基は互に独立にヘテロ原子と一緒に直接結合されず、かつ基-CO-が基R¹R²N-に直接結合されないような方法で-O-、-S-、-SO-、-(SO₂)-、-C(=CH₂)-又は-NR¹³-により置換されていてもよく、

先に定義されたアルキレンブリッジ中で、1個以上のH原子がR¹⁴により置換されていてもよく、かつ

先に定義されたアルキレンブリッジが1個又は2個の同じ又は異なる炭素環基又は複素環基Cyにより置換されていてもよく、その結果、アルキレンブリッジと基Cyの間の結合が—単結合又は二重結合を介して、

—スピロ環式環系を形成する共通のC原子を介して、

—縮合二環式環系を形成する2個の共通の隣接C原子及び／又はN原子を介して、又は—ブリッジされた環系を形成する3個以上のC原子及び／又はN原子を介して

つくられ、

R³はH、C₁₋₆-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₄-アルキル又はフェニル-C₁₋₃-アルキルを表し、

XはC₁₋₈-アルキレンブリッジを表し、

—基R¹R²N-に直接結合されない-CH₂-基は-CH=CH-又は-C≡C-により置換されていてもよく、かつ／又は

—1個又は2個の非隣接-CH₂-基（これらは基R¹R²N-に直接結合されない）は互いに独立に夫々の場合に2個のO原子、S原子もしくはN原子又はO原子とS原子と一緒に直接結合されないような方法で-O-、-S-、-(SO)-、-(SO₂)-、-CO-又は-NR⁴-により置換されていてもよく、

【0013】

20

30

40

50

ブリッジXは R^1 及びXに結合されたN原子を含む R^1 に連結されて複素環基を形成してもよく、更にブリッジXはまた R^2 及びXに連結されたN原子を含む R^2 に連結されて複素環基を形成してもよく、かつ

アルキレンブリッジの2個のC原子又はC原子とN原子は付加的な C_{1-4} -アルキレンブリッジにより一緒に結合されてもよく、かつ

ヘテロ原子に直接結合されないC原子は R^{10} により置換されていてもよく、かつ／又は1個もしくは2個のC原子は夫々の場合に C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、 C_{4-7} -シクロアルケニル及び C_{4-7} -シクロアルケニル- C_{1-3} -アルキルから選ばれた1個又は2個の同じ又は異なる置換基により置換されていてもよく、2個のアルキル置換基及び／又はアルケニル置換基は一緒に結合されて、炭素環式環系を形成してもよく、かつ

10

Zは単結合又は $-CR^{7a}R^{7b}-CR^{7c}R^{7d}$ を表し、

YはCyについて示された意味の一つを有し、

R^1 は基X及び R^1 とXに結合されたN原子を含むYに連結されて、Yに縮合された複素環基を形成してもよく、かつ／又は

XはYに連結されてYに縮合された炭素環基又は複素環基を形成してもよく、かつ

AはCyについて示された意味の一つを有し、

BはCyについて示された意味の一つを有し、

bは値0又は1を有し、

Cyは下記の意味

20

—飽和3～7員炭素環基、

—不飽和4～7員炭素環基、

—フェニル基、

—ヘテロ原子としてN、O又はS原子を有する飽和4～7員又は不飽和5～7員複素環基、

—ヘテロ原子として2個以上のN原子又は1個もしくは2個のN原子と1個のO又はS原子を有する飽和又は不飽和5～7員複素環基、

—N、O及び／又はSから選ばれた1個以上の同じ又は異なるヘテロ原子を有する芳香族複素環5員又は6員基

の一つから選ばれた炭素環基又は複素環基を表し、

30

【0014】

上記4員、5員、6員又は7員基は2個の共通の隣接C原子を介してフェニル環又はピリジン環に縮合されてもよく、かつ

上記5員、6員又は7員基中で、1個又は2個の非隣接-CH₂基は互いに独立に-CO-基、-C(=CH₂)-基、-(SO)-基又は-(SO₂)-基により置換されていてもよく、かつ

上記飽和6員又は7員基はまたイミノブリッジ、N-(C₁₋₄-アルキル)-イミノブリッジ、メチレンブリッジ、C₁₋₄-アルキル-メチレンブリッジ又はジ-(C₁₋₄-アルキル)-メチレンブリッジでブリッジされた環系として存在してもよく、かつ

上記環式基は1個以上のC原子の位置で R^{20} により一置換又は多置換されていてもよく、フェニル基の場合にはまた更にニトロにより一置換されていてもよく、かつ／又は1個以上のNH基が R^{21} により置換されていてもよく、

40

R^4 は R^{17} について示された意味の一つを有し、又は C_{3-6} -アルケニルもしくは C_{3-6} -アルキニルを表し、

R^{5a} 、 R^{5b} は互に独立にH、C₁₋₃-アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、CF₃、F又はClを表し、アルキルを表す R^{5a} 及び R^{5b} は R^{5a} 及び R^{5b} が結合されているC原子と一緒になって C_{3-7} -シクロアルキル基を形成するように一緒に結合されてもよく、

R^{7a} 、 R^{7c} は互に独立にH、F、Cl、C₁₋₄-アルキル又はCF₃を表し、

R^{7b} 、 R^{7d} は互に独立にH、F、C₁₋₄-アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル又はCF₃を表し、

50

【0015】

アルキルを表す R^{7a} 及び R^{7b} は R^{7a} 及び R^{7b} が結合されているC原子と一緒に becoming C_{3-7} -シクロアルキル基を形成するように一緒に結合されてもよく、かつ／又は

アルキルを表す R^{7c} 及び R^{7d} は R^{7c} 及び R^{7d} が結合されているC原子と一緒に becoming C_{3-7} -シクロアルキル基を形成するように一緒に結合されてもよく、又は

アルキルを表す R^{7b} 及び R^{7d} は R^{7b} 及び R^{7d} が結合されている2個のC原子と一緒に becoming C_{3-7} -シクロアルキル基を形成するように一緒に結合されてもよく、

R^{10} はヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、(C_{1-4} -アルコキシ)- C_{1-3} -アルキル、カルボキシ、 C_{1-4} -アルコキシカルボニル、アミノ、 C_{1-4} -アルキル-アミノ、ジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ、シクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノ、アミノ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルキル-アミノ- C_{1-3} -アルキル、ジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ- C_{1-3} -アルキル、シクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノ- C_{1-3} -アルキル、アミノ- C_{1-3} -アルコキシ、 C_{1-4} -アルキル-アミノ- C_{1-3} -アルコキシ、ジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ- C_{1-3} -アルコキシ、シクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノ- C_{1-3} -アルコキシ、アミノカルボニル、 C_{1-4} -アルキル-アミノカルボニル、ジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノカルボニル又はシクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノ-カルボニルを表し、

10

R^{11} は C_{1-3} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 R^{15} -O-、 R^{15} -O- C_{1-3} -アルキル、 R^{15} -O-CO-、 R^{15} -CO-O-、シアノ、 $R^{16}R^{17}N$ -、 $R^{18}R^{19}N$ -CO-又はCyを表し、

R^{13} は R^{17} について示された意味の一つを有し、

R^{14} はハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 R^{15} -O-、 R^{15} -O-CO-、 R^{15} -CO、 R^{15} -CO-O-、 $R^{16}R^{17}N$ -、 $R^{18}R^{19}N$ -CO-、 R^{15} -O- C_{1-3} -アルキル、 R^{15} -O-CO- C_{1-3} -アルキル、 R^{15} -O-CO-NH-、 R^{15} -SO₂-NH-、 R^{15} -O-CO-NH- C_{1-3} -アルキル、 R^{15} -SO₂-NH- C_{1-3} -アルキル、 R^{15} -CO- C_{1-3} -アルキル、 R^{15} -CO-O- C_{1-3} -アルキル、 $R^{16}R^{17}N$ - C_{1-3} -アルキル、 $R^{18}R^{19}N$ -CO- C_{1-3} -アルキル又はCy- C_{1-3} -アルキルを表し、

20

R^{15} はH、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、フェニル、フェニル- C_{1-3} -アルキル、ピリジニル又はピリジニル- C_{1-3} -アルキルを表し、

R^{16} はH、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、 C_{4-7} -シクロアルケニル、 C_{4-7} -シクロアルケニル- C_{1-3} -アルキル、ヒドロキシ- C_{2-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ- C_{2-3} -アルキル、アミノ- C_{2-6} -アルキル、 C_{1-4} -アルキル-アミノ- C_{2-6} -アルキル、ジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ- C_{2-6} -アルキル又はシクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノ- C_{2-6} -アルキルを表し、

30

R^{17} は R^{16} について示された意味の一つを有し、又は

フェニル、フェニル- C_{1-3} -アルキル、ピリジニル、ジオキソラン-2-イル、 C_{1-4} -アルキルカルボニル、ヒドロキシ-カルボニル- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシカルボニル、 C_{1-4} -アルコキシカルボニル- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルキルカルボニルアミノ- C_{2-3} -アルキル、N-(C_{1-4} -アルキルカルボニル)-N-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ- C_{2-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルキルスルホニル、 C_{1-4} -アルキルスルホニルアミノ- C_{2-3} -アルキルもしくはN-(C_{1-4} -アルキルスルホニル)-N-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ- C_{2-3} -アルキルを表し、

R^{18} 、 R^{19} は互に独立にH又は C_{1-6} -アルキルを表し、

40

【0016】

R^{20} はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-4} -アルキル、 R^{22} - C_{1-3} -アルキルを表し、又は R^{22} について示された意味の一つを有し、

R^{21} は C_{1-4} -アルキル、ヒドロキシ- C_{2-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ- C_{2-6} -アルキル、 C_{1-4} -アルキル-アミノ- C_{2-6} -アルキル、ジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ- C_{2-6} -アルキル、シクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノ- C_{2-6} -アルキル、フェニル- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルキル-カルボニル、 C_{1-4} -アルコキシ-カルボニル又は C_{1-4} -アルキルスルホニルを表し、

R^{22} はフェニル- C_{1-3} -アルコキシ、シクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノ- C_{2-4} -アルコキシ、 C_{1-4} -アルコキシ、 C_{1-4} -アルキルチオ、カルボキシ、 C_{1-4} -アルキルカルボニル、 C_{1-4} -ア

50

ルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-4} -アルキルアミノカルボニル、ジ- $(C_{1-4}$ -アルキル)-アミノカルボニル、シクロ- C_{3-6} -アルキル-アミノカルボニル、シクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノ-カルボニル、シクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノ- C_{2-4} -アルキル-アミノカルボニル、フェニル-アミノ-カルボニル、 C_{1-4} -アルキル-スルホニル、 C_{1-4} -アルキル-スルフィニル、 C_{1-4} -アルキル-スルホニルアミノ、アミノ、 C_{1-4} -アルキルアミノ、ジ- $(C_{1-4}$ -アルキル)-アミノ、 C_{1-4} -アルキル-カルボニル-アミノ、シクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノ、フェニル- C_{1-3} -アルキルアミノ、N- $(C_{1-4}$ -アルキル)-フェニル- C_{1-3} -アルキルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、フェニルカルボニルアミノ、フェニルカルボニルメチルアミノ、ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキルアミノカルボニル、(4-モルホリニル)-カルボニル、(1-ピロリジニル)-カルボニル、(1-ピペリジニル)-カルボニル、(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)-カルボニル、(4-メチル-1-ピペラジニル)-カルボニル、アミノカルボニルアミノ又は C_{1-4} -アルキルアミノ-カルボニル-アミノを表し、

上記基、特にX、 $R^1 \sim R^4$ 、 R^{10} 、 R^{11} 、 $R^{13} \sim R^{22}$ 中で、夫々の場合に1個以上のC原子が更にFにより一置換又は多置換されていてもよく、かつ／又は夫々の場合に1個又は2個のC原子が互に独立に更にCl又はBrにより一置換されていてもよく、かつ／又は夫々の場合に1個以上のフェニル環が互に独立に更に基F、Cl、Br、I、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ、ジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ、アセチルアミノ、アミノカルボニル、シアノ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルキルアミノ- C_{1-3} -アルキル及びジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ- C_{1-3} -アルキルから選ばれた1個、2個又は3個の置換基を含んでもよく、かつ／又はニトロにより一置換されていてもよく、かつ

存在するカルボキシ基のH原子又はN原子に結合されたH原子が夫々の場合に生体内で開裂し得る基により置換されていてもよい。

【0017】

生理学上許される塩を含む、本発明の化合物は、MCH受容体、特にMCH-1受容体のアンタゴニストとして特に有効であり、MCH受容体結合研究で非常に良好なアフィニティーを示す。加えて、本発明の化合物はMCH受容体に関する高い～非常に高い選択性を有する。一般に本発明の化合物は低毒性を有し、それらは経口経路により良く吸収され、良好な脳内移行性、特に脳接近性を有する。

また、本発明は個々の光学異性体、個々のジアステレオマーの混合物、鏡像体もしくはラセミ体の形態、互変異性体の形態及び遊離塩基又は薬理学上安全な酸との相当する酸付加塩の形態の化合物に関する。本発明の主題はまた1個以上の水素原子が重水素により置換されている、本発明の化合物（それらの塩を含む）を含む。

また、本発明は上記され、以下に記載される本発明の β -ケトアミド化合物の生理学上許される塩を含む。

また、必要により一種以上の生理学上許される賦形剤と一緒に本発明の少なくとも一種の β -ケトアミド化合物及び／又は本発明の塩を含むことを特徴とする組成物が本発明により含まれる。

また、本発明により、必要により一種以上の不活性担体及び／又は希釈剤と一緒に本発明の少なくとも一種の β -ケトアミド化合物及び／又は本発明の塩を含むことを特徴とする医薬組成物が含まれる。

また、本発明は哺乳類の食事挙動に影響するための本発明の少なくとも一種の β -ケトアミド化合物及び／又は本発明の塩の使用に関する。

また、本発明は哺乳類の体重を減少し、かつ／又は体重の増加を防止するための本発明の少なくとも一種の β -ケトアミド化合物及び／又は本発明の塩の使用に関する。

【0018】

また、本発明はMCH-受容体拮抗活性、特にMCH-1受容体拮抗活性を有する医薬組成物を調製するための本発明の少なくとも一種の β -ケトアミド化合物及び／又は本発明の塩の使用に関する。

更に、本発明はMCHにより引き起こされ、又はそれ以外にMCHと原因上関連している症候及び／又は疾患の予防及び／又は治療に適している医薬組成物を調製するための本発明の少なくとも一種のβ-ケトアミド化合物及び／又は本発明の塩の使用に関する。

また、本発明は代謝障害及び／又は食事障害、特に肥満、多食症、神経性多食症、悪液質、拒食症、神経性食欲不振並びに過食症の予防及び／又は治療に適している医薬組成物を調製するための本発明の少なくとも一種のβ-ケトアミド化合物及び／又は本発明の塩の使用に関する。

また、本発明は肥満と関連する疾患及び／又は障害、特に糖尿病、特にII型糖尿病、糖尿病の合併症（糖尿病性網膜症、糖尿病性ニューロパシー、糖尿病性腎症、インスリン耐性、病的グルコーストレランスを含む）、脳出血、心不全、心血管疾患、特に動脈硬化及び高血圧、関節炎並びに膝関節炎の予防及び／又は治療に適している医薬組成物を調製するための本発明の少なくとも一種のβ-ケトアミド化合物及び／又は本発明の塩の使用に関する。

更に、本発明は高脂血症、蜂巣炎、脂肪蓄積、悪性肥満細胞症、全身性肥満細胞症、情緒障害、感情障害、鬱病、不安、睡眠障害、生殖障害、性的障害、記憶障害、癲癇、痴呆の形態及びホルモン障害の予防及び／又は治療に適している医薬組成物を調製するための本発明の少なくとも一種のβ-ケトアミド化合物及び／又は本発明の塩の使用に関する。

【0019】

本発明の別の対象は排尿障害、例えば、尿失禁、活動亢進の膀胱、切迫排尿、夜間多尿及び遺尿症の予防及び／又は治療に適している医薬組成物を調製するための本発明の少なくとも一種のβ-ケトアミド化合物及び／又は本発明の塩の使用である。

更に、本発明は依存症及び／又は禁断症状の予防及び／又は治療に適している医薬組成物を調製するための本発明の少なくとも一種のβ-ケトアミド化合物及び／又は本発明の塩の使用に関する。

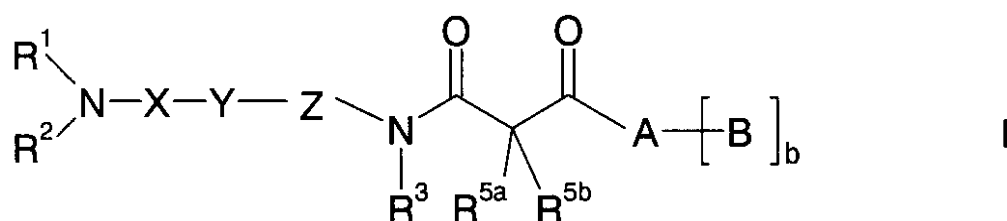
更に、本発明は本発明の少なくとも一種のβ-ケトアミド化合物及び／又は本発明の塩を非化学的方法により一種以上の不活性担体及び／又は希釈剤に混入することを特徴とする、本発明の医薬組成物の調製方法に関する。

更に、本発明は必要により一種以上の不活性担体及び／又は希釈剤と一緒に、本発明のβ-ケトアミド化合物及び／又は相当する塩から選ばれる第一活性物質並びに糖尿病の治療のための活性物質、糖尿病の合併症の治療のための活性物質、肥満の治療のための活性物質、好ましくはMCHアンタゴニスト以外、高血圧の治療のための活性物質、動脈硬化を含む、異常脂血症又は高脂血症の治療のための活性物質、関節炎の治療のための活性物質、不安状態の治療のための活性物質及び鬱病の治療のための活性物質からなる群から選ばれる第二活性物質を含む医薬組成物に関する。

また、本発明は式I

【0020】

【化4】



【0021】

（式中、A、B、b、X、Y、Z、R¹、R²、R³、R^{5a}及びR^{5b}は先に、また以下に示される意味を有する）

のβ-ケトアミド化合物の調製方法であって、

式A1

【0022】

10

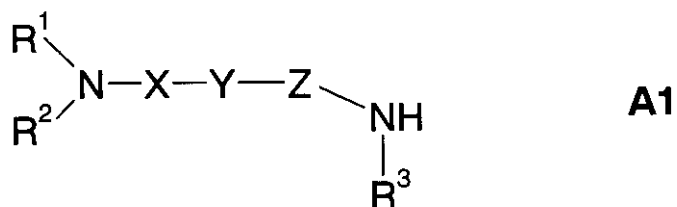
20

30

40

50

【化5】



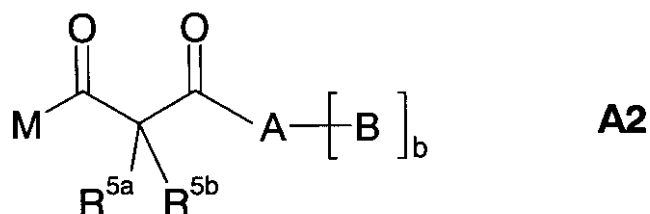
【0023】

(式中、X、Y、Z、 R^1 、 R^2 及び R^3 は先に、また以下に示される意味を有する)
 のアミン化合物を溶媒又は溶媒の混合物中で少なくとも一種の塩基の存在下で式A2

10

【0024】

【化6】



20

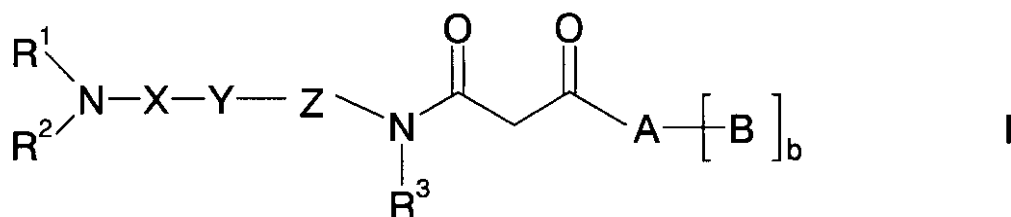
【0025】

(式中、A、B、b、 R^{5a} 及び R^{5b} は先に定義されたとおりであり、かつ
 基MはOH、Cl、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -アルキルチオ又は C_{1-6} -アルキル-COO-を表す)
 のカルボン酸化合物又はカルボン酸誘導体と反応させることを特徴とする、前記化合物の
 調製方法に関する。

更に、本発明は式I

【0026】

【化7】



30

【0027】

(式中、A、B、b、X、Y、Z、 R^1 、 R^2 及び R^3 は先に、また以下に示される意味を有する)

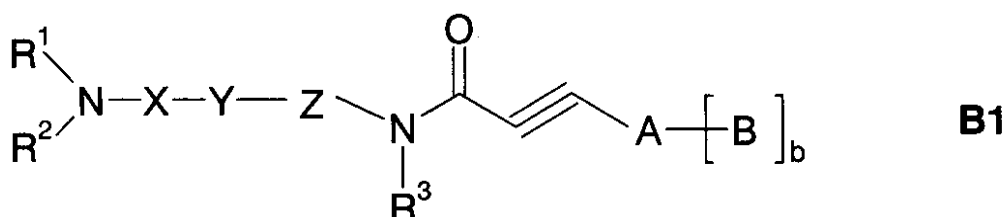
のβ-ケトアミド化合物の調製方法であって、

式B1

40

【0028】

【化8】



【0029】

50

(式中、A、B、b、X、Y、Z、 R^1 、 R^2 及び R^3 は先に定義されたとおりである)
のプロピン酸アミド化合物を溶媒又は溶媒の混合物中で必要により活性化求核試薬の存在下で酸又は塩基の添加により加水分解することの特徴とする、前記化合物の調製方法に関する。

本発明の合成に使用される出発物質及び中間体生成物、特に式A1、A2及びB1の化合物がまた本発明の主題である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0030】

特に明記されない限り、基、残基及び置換基、特にA、B、X、Y、Z、 $R^1 \sim R^4$ 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{10} 、 R^{11} 、 $R^{13} \sim R^{22}$ 、及び指数bは先に示された意味を有する。

10

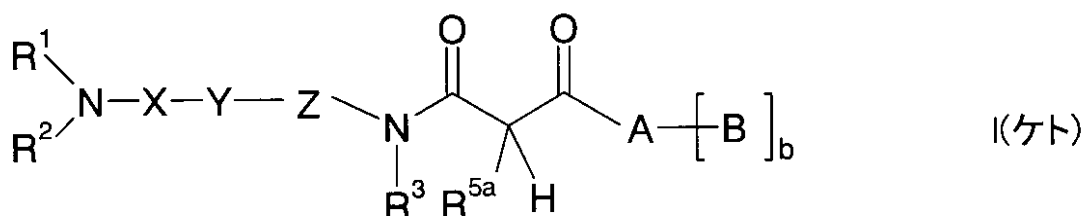
基、残基及び／又は置換基が化合物中に1回より多く現れる場合、それらは夫々の場合と同じ又は異なる意味を有してもよい。

本発明によれば、式Iの化合物の互変異性体、特に式Iにより表されるケト形態のエノール互変異性体がまた含まれる。

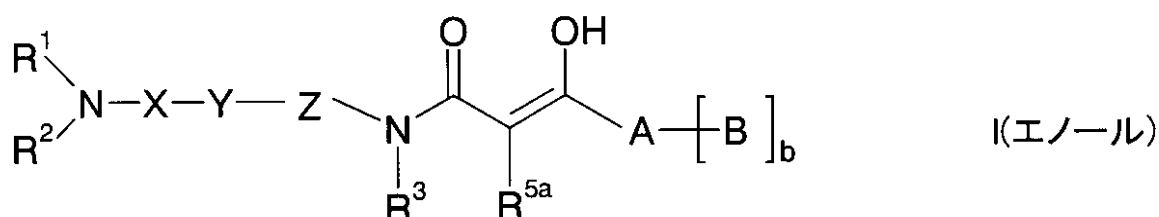
R^{5b} がH原子を表す場合には、下記の化合物が本発明に従って含まれ、式I(ケト)はケト形態を示し、式I(エノール)は関連エノール形態を示す。

【0031】

【化9】



20



30

【0032】

以下に記載される実施態様及び実施例において、ケト形態のみが明らかに記載される。当業者により容易に得られる相当するエノール形態がまた本発明によれば夫々の場合に含まれる。

基 R^{5a} 、 R^{5b} の特に好ましい定義は夫々の場合に互に独立にH、F、Cl、 CF_3 、メチル、エチル、特にH、F、メチル、エチル、特に好ましくはH、F、メチルである。別の好ましい実施態様によれば、メチルを表す R^{5a} 及び R^{5b} は R^{5a} 及び R^{5b} が結合されているC原子と一緒にシクロプロピル基を形成するような方法で一緒に結合される。

40

R^{5a} 、 R^{5b} がHを表すことが最も特に好ましい。

置換基 R^3 の好ましい意味はH、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル又は C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、特にH又は C_{1-3} -アルキルである。 R^3 がH又はメチル、特にHを表すことが特に好ましい。

置換基 R^1 及び R^2 は別々の基として先に、また以下に示される意味を有してもよく、又はブリッジとして互に連結されてもよい。簡素化のために、別々の基としての R^1 及び R^2 の好ましい意味が最初に記載され、次いでブリッジを形成するために互に連結された基 R^1 及び R^2 の好ましい意味が示されるであろう。それ故、本発明の好ましい化合物はブリッジを形成するために互に連結された基として、以下に記載される、 R^1 及び R^2 の好ましい意味の一

50

つと組み合わされた、別々の基として、以下に記載される、 R^1 及び R^2 の好ましい意味の一つを有する。

【0033】

R^1 及び R^2 がアルキレンブリッジを介して一緒に結合されない場合、 R^1 及び R^2 は互に独立に必要により基 R^{11} により一置換又は多置換されていてもよい C_{1-8} -アルキル基又は C_{3-7} -シクロアルキル基（5員、6員又は7員シクロアルキル基の3位又は4位の-CH₂-基は-O-、-S-又は-NR¹³-により置換されていてもよい）、或いは必要により基 R^{20} により一置換又は多置換されていてもよく、かつ／又はニトロにより一置換されていてもよいフェニル基又はピリジニル基を表すことが好ましく、基 R^1 及び R^2 の一つはまたHを表してもよい。基 R^1 及び R^2 中で、1個以上のC原子がFにより一置換又は多置換されていてもよく、かつ／又は1個もしくは2個のC原子が互いに独立にCl、Br又はCNにより一置換されていてもよい。

基 R^{11} の好ましい意味は C_{1-3} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 R^{15} -O-、シアノ、 $R^{16}R^{17}N$ -、 C_{3-7} -シクロアルキル、シクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノ、ピロリジニル、-N-(C_{1-4} -アルキル)-ピロリジニル、ピペリジニル、N-(C_{1-4} -アルキル)-ピペリジニル、フェニル及びピリジルであり、上記基及び残基中で、1個以上のC原子がFにより一置換又は多置換されていてもよく、かつ／又は1個もしくは2個のC原子が互いに独立にCl、Br又はCNにより一置換されていてもよく、上記環状基は1個以上のC原子の位置で R^{20} により一置換又は多置換されていてもよく、フェニル基の場合にはまた更にニトロにより一置換されていてもよく、かつ／又は1個以上のNH基が R^{21} により置換されていてもよい。 R^{11} が意味 R^{15} -O-、シアノ、 $R^{16}R^{17}N$ -又はシクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノの一つを有する場合、 R^{11} により置換されたアルキル基又はシクロアルキル基のC原子はヘテロ原子、例えば、基-N-Xに直接連結されないことが好ましい。

【0034】

基 R^1 、 R^2 が互に独立にH、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-5} -アルケニル、 C_{3-5} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルキル、ヒドロキシ- C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、（ヒドロキシ- C_{3-7} -シクロアルキル）- C_{1-3} -アルキル、ヒドロキシ- C_{2-4} -アルキル、NC- C_{2-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ- C_{2-4} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-4} -アルコキシ- C_{2-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ-カルボニル- C_{1-4} -アルキル、カルボキシル- C_{1-4} -アルキル、アミノ- C_{2-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキル-アミノ- C_{2-4} -アルキル、ジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ- C_{2-4} -アルキル、シクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノ- C_{2-4} -アルキル、ピロリジン-3-イル、N-(C_{1-4} -アルキル)-ピロリジニル、ピロリジニル- C_{1-3} -アルキル、N-(C_{1-4} -アルキル)-ピロリジニル- C_{1-3} -アルキル、ピペリジン-3-イルもしくは-4-イル、N-(C_{1-4} -アルキル)-ピペリジン-3-イルもしくは-4-イル、ピペリジニル- C_{1-3} -アルキル、N-(C_{1-4} -アルキル)-ピペリジニル- C_{1-3} -アルキル、テトラヒドロピラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロピラニル- C_{1-3} -アルキル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロフラニル- C_{1-3} -アルキル、フェニル、フェニル- C_{1-3} -アルキル、ピリジル又はピリジル- C_{1-3} -アルキルを表すことが好ましく、上記基及び残基中、1個以上のC原子がFにより一置換又は多置換されていてもよく、かつ／又は1個もしくは2個の炭素原子、特に1個の炭素原子が互に独立にClもしくはBrで一置換されていてもよく、かつフェニル基又はピリジル基が基 R^{20} により一置換又は多置換されていてもよく、かつ／又はニトロにより一置換されていてもよい。好ましくは、上記シクロアルキル環はヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルキル又は C_{1-3} -アルキルオキシ、特にヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メチル及びメトキシから選ばれた置換基により一置換又は多置換されていてもよい。また好ましくは、定義ヒドロキシ- C_{2-4} -アルキル及び C_{1-4} -アルコキシ- C_{2-4} -アルキル中の C_{2-4} -アルキルブリッジは更にヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルキル又は C_{1-3} -アルキルオキシ、特にヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メチル又はメトキシにより一置換されていてもよい。上記フェニル基又はピリジル基の好ましい置換基はF、Cl、Br、I、シアノ、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ、ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ、ア

セチルアミノ、アミノカルボニル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキルアミノ-C₁₋₃-アルキル及びジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ-C₁₋₃-アルキルの中から選ばれ、フェニル基はまたニトロにより一置換されていてもよい。

【0035】

基R¹及び／又はR²の特に好ましい定義はH、C₁₋₆-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、テトラヒドロピラン-3又は-4-イル、テトラヒドロピラニル-C₁₋₃-アルキル、ピペリジン-3-イル又は-4-イル、N-(C₁₋₄-アルキル)-ピペリジン-3-イル又は-4-イル、ピペリジニル-C₁₋₃-アルキル、N-(C₁₋₄-アルキル)-ピペリジニル-C₁₋₃-アルキル、フェニル、ピリジル、フェニル-C₁₋₃-アルキル、ピリジル-C₁₋₃-アルキル、ヒドロキシ-C₂₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ-C₂₋₄-アルキル、アミノ-C₂₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルキル-アミノ-C₂₋₄-アルキル及びジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-C₂₋₄-アルキルの中から選ばれ、シクロアルキル環はヒドロキシ、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキル又はC₁₋₃-アルキルオキシ、特にヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メチル及びメトキシから選ばれた置換基により一置換、二置換又は三置換されていてもよく、定義ヒドロキシ-C₂₋₄-アルキル及びC₁₋₄-アルコキシ-C₂₋₄-アルキル中のC₂₋₄-アルキルブリッジは更にヒドロキシ、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキル又はC₁₋₃-アルキルオキシ、特にヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メチル又はメトキシにより一置換されていてもよく、アルキル基はFにより一置換又は多置換されていてもよく、かつ／又はClにより一置換されていてもよい。

基R¹及び／又はR²の特に好ましい定義はまたH、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₅-アルケニル、C₃₋₅-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ-C₂₋₃-アルキル、ピリジル及びベンジルの中から選ばれ、そのアルキル基、シクロアルキル基又はシクロアルキルアルキル基はヒドロキシにより一置換又は二置換されていてもよく、Fにより一置換又は多置換されていてもよく、又はBr、ClもしくはCNにより一置換されていてもよく、基R¹及びR²の一つはまたHを表してもよい。

【0036】

最も特に好ましい基R¹及び／又はR²はH、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、プロペン-3-イル、プロピン-3-イル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、フェニル、ピリジル、フェニルメチル、ピリジルメチル、テトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロピラン-4-イル-メチル、ピペリジン-4-イル、N-(C₁₋₄-アルキル)-ピペリジン-4-イル、ピペリジン-4-イル-メチル、N-(C₁₋₄-アルキル)-ピペリジン-4-イル-メチルの中から選ばれ、上記エチル基、プロピル基及びブチル基はアミノ、メチルアミノもしくはジメチルアミノにより一置換されていてもよく、又はヒドロキシ、メトキシもしくはエトキシにより一置換もしくは二置換されていてもよく、上記シクロアルキル環はヒドロキシ、ヒドロキシメチル又はメチルにより一置換又は二置換されていてもよく、メチル基はフッ素により一置換又は多置換されていてもよい。

基R¹及び／又はR²の最も特に好ましい定義の例はメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-プロピル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル、2-メトキシエチル、3-アミノ-プロピル、プロペン-3-イル、プロピン-3-イル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、(1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル、フェニル、ピリジル、フェニルメチル、ピリジルメチル、テトラヒドロピラン-4-イル、N-メチル-ピペリジン-4-イル、N-(メチルカルボニル)-ピペリジン-4-イル及びN-(tert.ブチルオキシカルボニル)-ピペリジン-4-イルであり、ヒドロキシアルキル基は更にヒドロキシにより置換されていてもよく、基R¹、R²の一つはまたHを表してもよい。

置換基R¹が好ましいとして上記された意味の一つを有するが、Hではない場合、置換基R²はH、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、2-ヒドロキシエチル又は2-メトキシエチルを表すことが最も特に好ましい。

特に好ましくは基R¹、R²の少なくとも一つ、最も特に好ましくは両方の基は、H以外の

意味を有する。

R^1 及び R^2 がアルキレンブリッジを形成する場合、これは C_{3-7} -アルキレンブリッジであることが好ましく、

— R^1R^2N 基の N 原子に隣接しない $-CH_2-$ 基は $-CH=CH-$ により置換されていてもよく、かつ／又は

— R^1R^2N -基の N 原子に隣接しないことが好ましい $-CH_2-$ 基はヘテロ原子と一緒に直接結合されず、かつ基 $-CO-$ が基 R^1R^2N -に直接結合されないような方法で $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 又は $-NR^{13}-$ 、特に好ましくは $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NR^{13}-$ により置換されていてもよく、

【0037】

先に定義されたアルキレンブリッジ中で、1 個以上の H 原子が R^{14} により置換されていてもよく、かつ 10

先に定義されたアルキレンブリッジはアルキレンブリッジと基 Cy の間の結合が

—単結合又は二重結合を介して、

—スピロ環式環系を形成する共通の C 原子を介して、

—縮合二環式環系を形成する 2 個の共通の隣接 C 原子及び／又は N 原子を介して、又は

—ブリッジされた環系を形成する 3 個以上の C 原子及び／又は N 原子を介して

つくられるような方法で炭素環基又は複素環基 Cy により置換されていてもよい。

R^{13} は H、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-4} -アルキルカルボニル又は C_{1-4} -アルキルオキシカルボニルを表すことが好ましい。 R^{13} は H 又は C_{1-6} -アルキル、特に H、メチル、エチル又はプロピルを表すことが特に好ましい。 20

また、 R^1 及び R^2 がアルキレンブリッジを形成し、その結果、 R^1R^2N -がアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、2,5-ジヒドロ-1H-ピロール、1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン、2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-アゼピン、2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-アゼピン、ピペラジン（その遊離イミン官能基が R^{13} により置換されている）、ピペリジン-4-オン、モルホリン及びチオモルホリンの中から選ばれ、

特にピロリジン、ピペリジン、ピペリジン-4-オン、2,5-ジヒドロ-1H-ピロール、ピペラジン（その遊離イミン官能基が R^{13} により置換されている）、モルホリン及びチオモルホリンから選ばれた基を表すことが好ましく、

R^1 及び R^2 の一般の定義によれば、1 個以上の H 原子が R^{14} により置換されていてもよく、かつ／又は上記基が R^1 及び R^2 の一般の定義に従って明記された様式で 1 個又は 2 個の同じ又は異なる炭素環基又は複素環基 Cy で置換されていてもよい。これに特に好ましい基 Cy はフェニル、 C_{3-7} -シクロアルキル、アザ- C_{4-7} -シクロアルキル、特にフェニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、シクロ- C_{3-5} -アルキレンイミノであるだけでなく、N- C_{1-4} -アルキル-（アザ- C_{4-6} -シクロアルキル）-であり、環状基 Cy は明記されたように置換されていてもよい。 30

【0038】

R^1 及び R^2 により形成されたアルキレンブリッジ（ $-CH_2-$ 基が明記されたように置換されていてもよい）は、記載されたように、1 個又は 2 個の同じ又は異なる炭素環基又は複素環基 Cy（これは先に定義されたように置換されていてもよい）により置換されていてもよい。

アルキレンブリッジが単結合を介して基 Cy に結合される場合には、Cy は C_{3-7} -シクロアルキル、シクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノ、ピペラジニル、1H-イミダゾール、チエニル及びフェニル、特に C_{3-6} -シクロアルキル、ピロリジニル、ピペリジニル及びピペラジニル（これらは明記されたように置換されていてもよい）からなる群から選ばれることが好ましく、特に N 原子が夫々の場合に C_{1-4} -アルキルにより置換されていてもよい。 40

アルキレンブリッジがスピロ環式環系を形成する共通の C 原子を介して基 Cy に結合される場合には、Cy は C_{3-7} -シクロアルキル、アザ- C_{4-8} -シクロアルキル、オキサ- C_{4-8} -シクロアルキル、2,3-ジヒドロ-1H-キナゾリン-4-オン、特にシクロペンチル及びシクロヘキシル（これらは明記されたように置換されていてもよい）からなる群から選ばれることが好ましく、特に N 原子が夫々の場合に C_{1-4} -アルキルにより置換されていてもよい。

アルキレンブリッジが縮合二環式環系を形成する 2 個の共通の隣接 C 原子及び／又は N 50

原子を介して基Cyに結合される場合には、Cyは C_{4-7} -シクロアルキル、アザ- C_{4-7} -シクロアルキル、フェニル、チエニル、特にフェニル及びピロリジニル（これらは明記されたように置換されていてもよい）からなる群から選ばれることが好ましく、特にN原子が夫々の場合に C_{1-4} -アルキルにより置換されていてもよい。

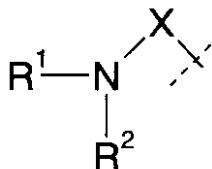
アルキレンブリッジがブリッジされた環系を形成する3個以上のC原子及び／又はN原子を介して基Cyに結合される場合には、Cyは C_{4-8} -シクロアルキル又はアザ- C_{4-8} -シクロアルキルを表すことが好ましい。

基

【0039】

【化10】

10



【0040】

が下記の部分式

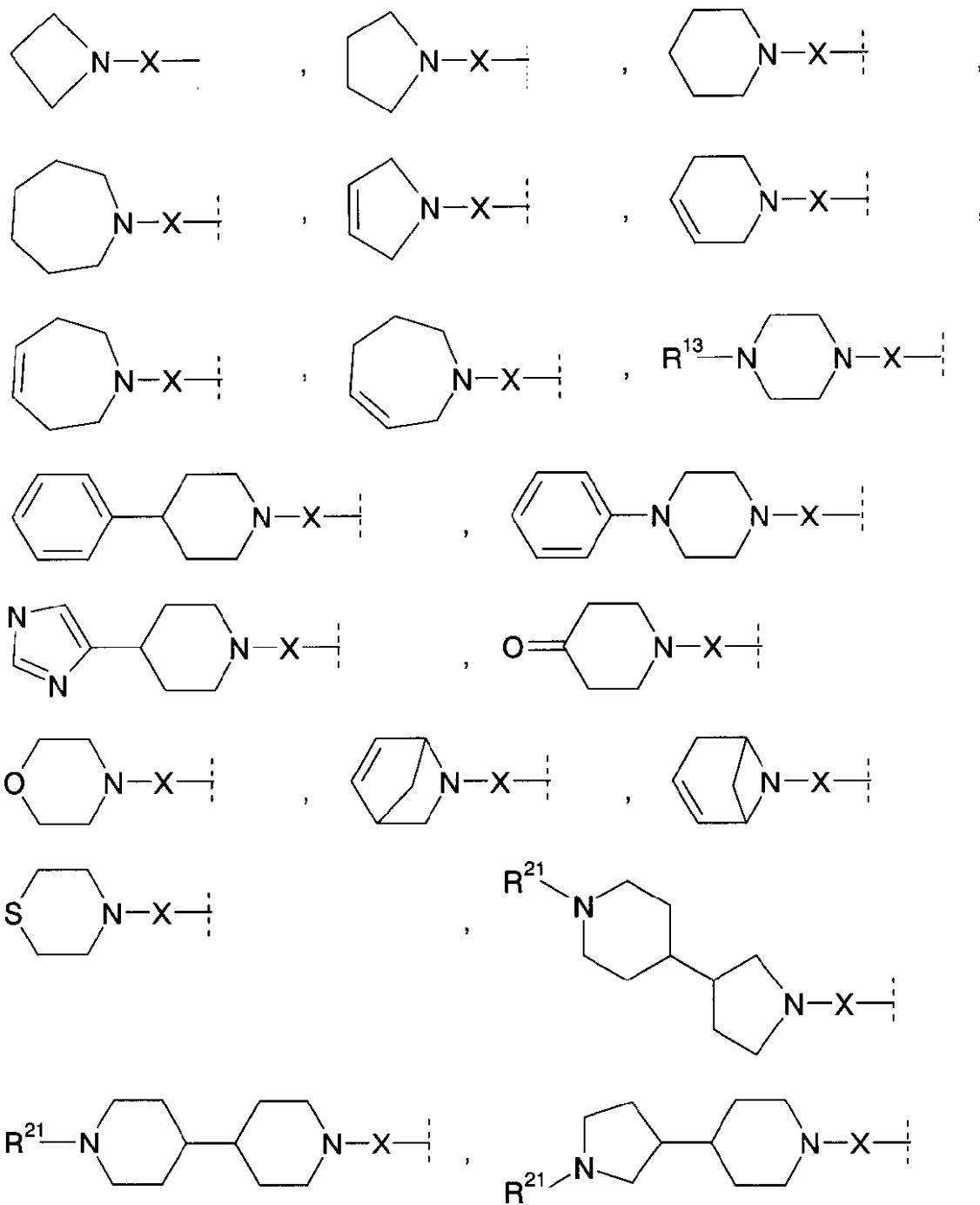
20

30

【0041】

40

【化 1 1】



10

20

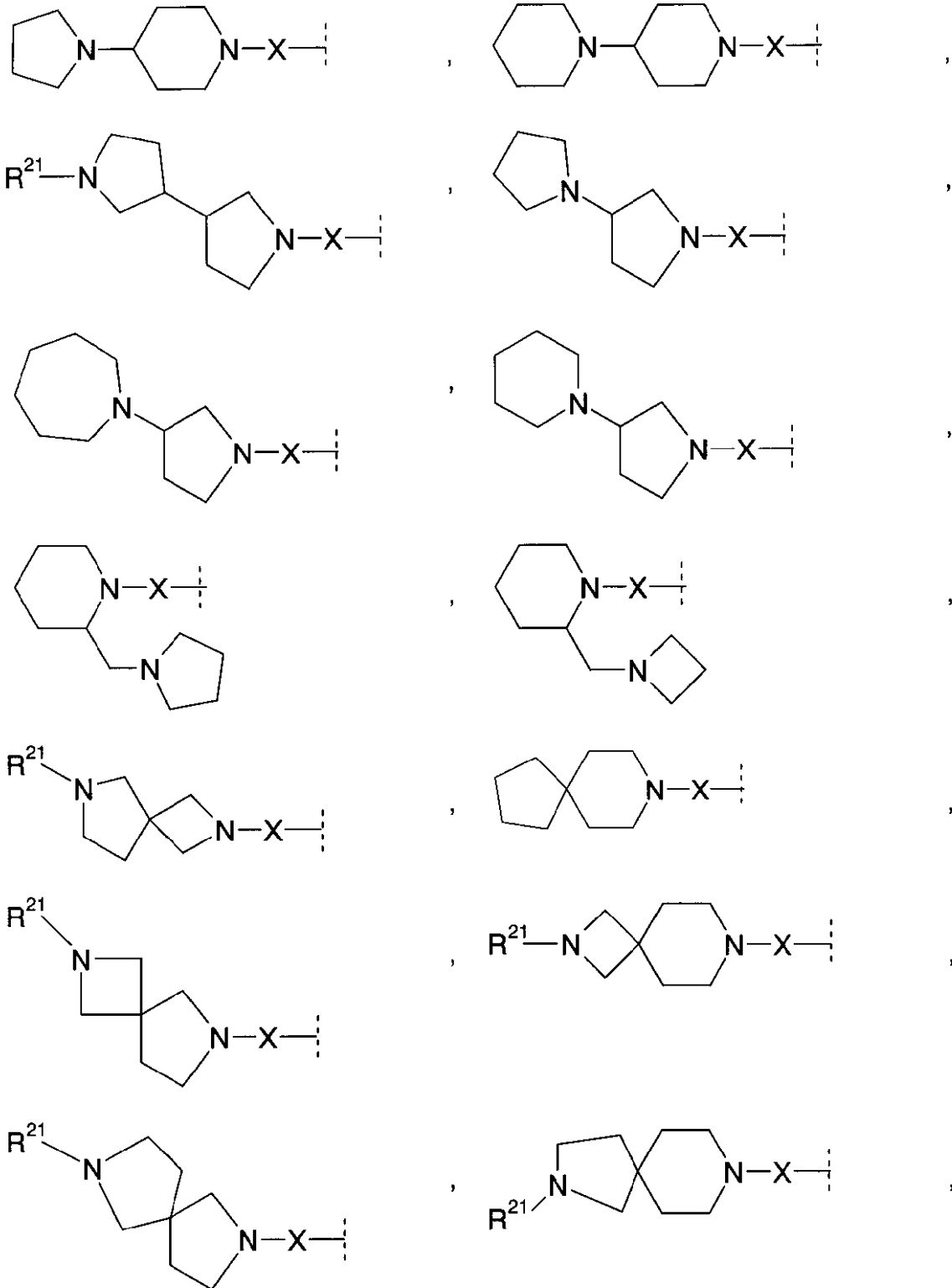
30

40

【0 0 4 2】

50

【化 1 2】



10

20

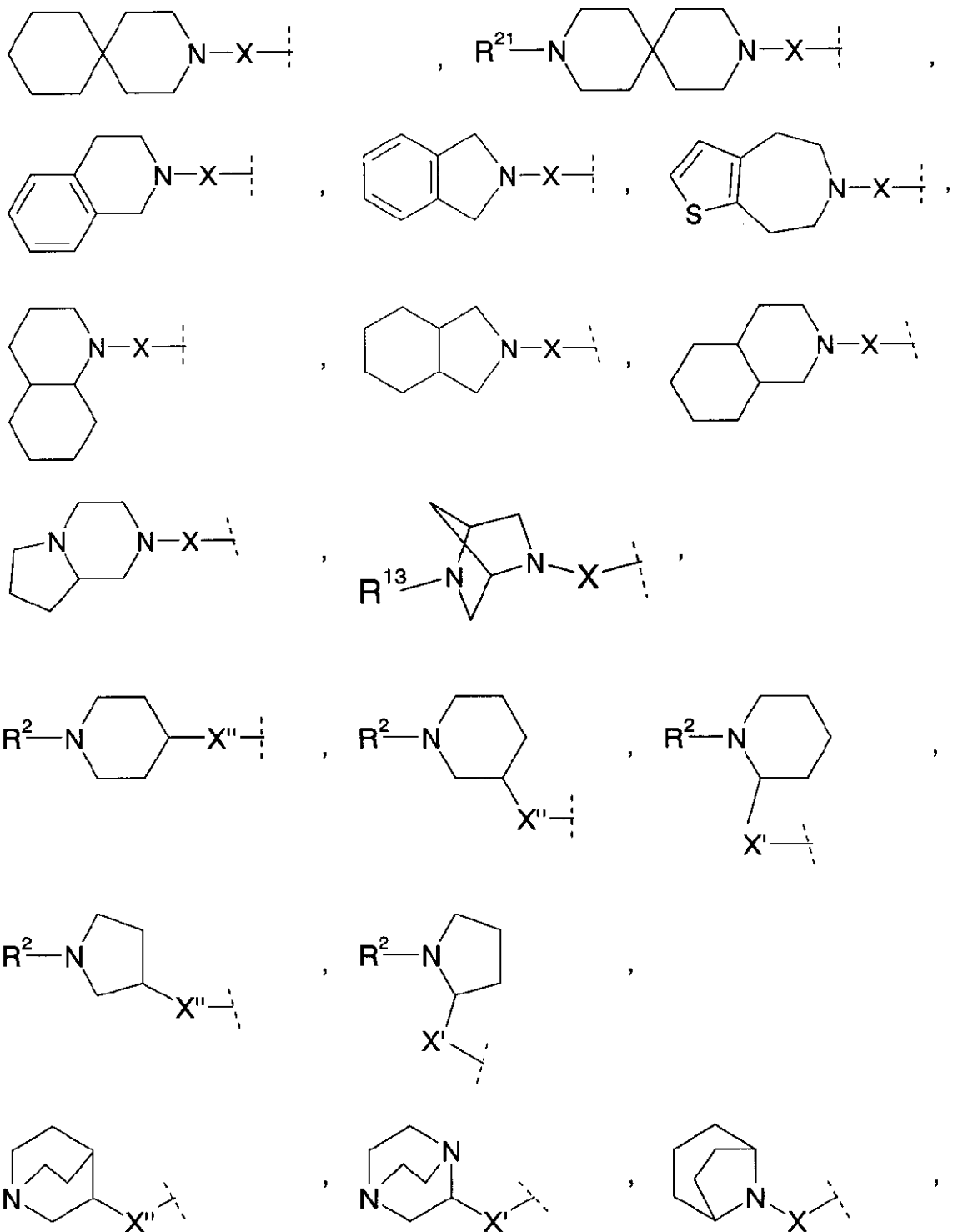
30

40

【 0 0 4 3】

50

【化 1 3】



10

20

30

40

【0044】

の一つに従って特定されることが特に好ましく、

基 $R^1 R^2 N$ -により形成された複素環中で1個以上のH原子が R^{14} により置換されていてもよく、かつ／又はH原子が C_{3-7} -シクロアルキル（これは R^{20} 、特にF、ヒドロキシ、 C_{1-3} -アルキル、 CF_3 、 C_{1-3} -アルキルオキシ、 OCF_3 又はヒドロキシ- C_{1-3} -アルキルにより一置換又は多置換されていてもよい）として特定されたCyにより置換されていてもよく、基 $R^1 R^2 N$ -により形成された複素環に連結された環が1個以上のC原子の位置で R^{20} により一置換又は多置換されていてもよく、またフェニル環の場合には更にニトロにより一置換されていてもよく、かつ

50

X'、X" が互に独立に単結合又はC₁₋₃-アルキレンを表し、また

基YがC原子（基Yの）を介してX'又はX" に結合される場合には、また-C₁₋₃-アルキレン-0-、-C₁₋₃-アルキレン-NH-又は-C₁₋₃-アルキレン-N(C₁₋₃-アルキル)-を表し、かつX" が更にまた-0-C₁₋₃-アルキレン、-NH-C₁₋₃-アルキレン又は-N(C₁₋₃-アルキル)-C₁₋₃-アルキレンを表し、また

基YがC原子（基Yの）を介してX" に結合される場合には、また-NH-、-N(C₁₋₃-アルキル)-又は-0-を表し、

前記X'、X" について示された意味中で、夫々の場合にC原子がR¹⁰、好ましくはヒドロキシ基、ω-ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル基、ω-(C₁₋₄-アルコキシ)-C₁₋₃-アルキル基及び／又はC₁₋₄-アルコキシ基により置換されていてもよく、かつ／又は夫々の場合に1個又は2個のC原子がC₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、C₄₋₇-シクロアルケニル及びC₄₋₇-シクロアルケニル-C₁₋₃-アルキルから選ばれた1個又は2個の同じ又は異なる置換基により置換されていてもよく、2個のアルキル置換基及び／又はアルケニル置換基と一緒に結合されて、炭素環式環系を形成してもよく、かつ

夫々の場合に互に独立にX'、X" 中で、1個以上のC原子がFにより一置換又は多置換されていてもよく、かつ／又は夫々の場合に1個又は2個のC原子が互いに独立にCl又はBrにより一置換されていてもよく、かつ

R²、R¹⁰、R¹³、R¹⁴、R¹⁸、R²⁰、R²¹及びXが先に、また以下に示される意味を有する。

【0045】

X'、X" は互に独立に単結合又はC₁₋₃-アルキレンを表すことが好ましく、基YがC原子を介してX'又はX" に結合される場合には、また-C₁₋₃-アルキレン-0-、-C₁₋₃-アルキレン-NH-又は-C₁₋₃-アルキレン-N(C₁₋₃-アルキル)-を表してもよく、更にX" はまた-0-C₁₋₃-アルキレン、-NH-C₁₋₃-アルキレン又は-N(C₁₋₃-アルキル)-C₁₋₃-アルキレンを表し、基YがC原子を介してX" に結合される場合には、X" はまた-NH-、-N(C₁₋₃-アルキル)-又は-0-を表す。X'、X" は互に独立に単結合又はメチレンを表すことが特に好ましく、基YがC原子を介してX'又はX" に結合される場合には、また-CH₂-0-、-CH₂-NH-又は-CH₂-N(C₁₋₃-アルキル)-を表し、基YがC原子を介してX" に結合される場合には、X" はまた-NH-、-N(C₁₋₃-アルキル)又は-0-を表す。

【0046】

先にリストされたR¹R²N-の好ましい意味及び特に好ましい意味において、置換基R¹⁴の下記の定義が好ましい：F、Cl、Br、C₁₋₄-アルキル、C₂₋₄-アルケニル、C₂₋₄-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、ω-(C₁₋₄-アルコキシ)-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルキル-カルボニル、カルボキシ、C₁₋₄-アルコキシカルボニル、ヒドロキシ-カルボニル-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルコキシカルボニル-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ-カルボニルアミノ、C₁₋₄-アルコキシ-カルボニル-アミノ-C₁₋₃-アルキル、アミノ、C₁₋₄-アルキル-アミノ、C₃₋₇-シクロアルキル-アミノ、N-(C₃₋₇-シクロアルキル)-N-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ、アミノ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルキル-アミノ-C₁₋₃-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-アミノ-C₁₋₃-アルキル、N-(C₃₋₇-シクロアルキル)-N-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-C₁₋₃-アルキル、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-C₁₋₃-アルキル、シクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ-C₁₋₃-アルキル、アミノカルボニル、C₁₋₄-アルキル-アミノ-カルボニル、C₃₋₇-シクロアルキル-アミノ-カルボニル、N-(C₃₋₇-シクロアルキル)-N-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-カルボニル、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-カルボニル、ピリジニル-オキシ、ピリジニル-アミノ、ピリジニル-C₁₋₃-アルキル-アミノ。基R¹⁴の上記意味において、1個以上のC原子がFにより一置換又は多置換されていてもよく、かつ／又は1個もしくは2個のC原子が互いに独立にClもしくはBrにより一置換されていてもよく、特にアルキル基がフッ素により一置換又は多置換されていてもよい。

基R¹⁴の最も特に好ましい意味はF、Cl、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、C₁₋₄-アルコキシ

10

20

30

40

50

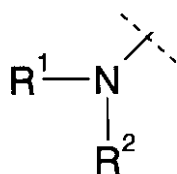
-C₁₋₃-アルキル、アミノ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₄-アルキル-アミノ-C₁₋₃-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-アミノ-C₁₋₃-アルキル、N-(C₃₋₇-シクロアルキル)-N-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-C₁₋₃-アルキル、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-C₁₋₃-アルキル、シクロ-C₃₋₆-アルキレンイミノ-C₁₋₃-アルキル、アミノカルボニル及びピリジルアミノである。基R¹⁴の上記意味において、1個以上のC原子、特にアルキル基はフッ素により一置換又は多置換されていてもよい。こうして、R¹⁴の好ましい意味はまた、例えば、-CF₃及び-OCF₃を含む。

基R¹R²N-により形成された複素環中で、H原子がC₃₋₇-シクロアルキル（これはR²⁰により一置換又は多置換されていてもよい）を表すCyにより置換されている場合、CyはC₃₋₆-シクロアルキルを表すことが好ましく、またR²⁰はF、ヒドロキシ、C₁₋₃-アルキル、CF₃、C₁₋₃-アルキルオキシ、OCF₃又はヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、特にF、ヒドロキシ、メチル、メトキシ、CF₃、OCF₃又はヒドロキシメチルを表すことが好ましい。Cyの特に好ましい意味はC₃₋₆-シクロアルキル及び1-ヒドロキシ-C₃₋₅-シクロアルキルである。

基

【0047】

【化14】

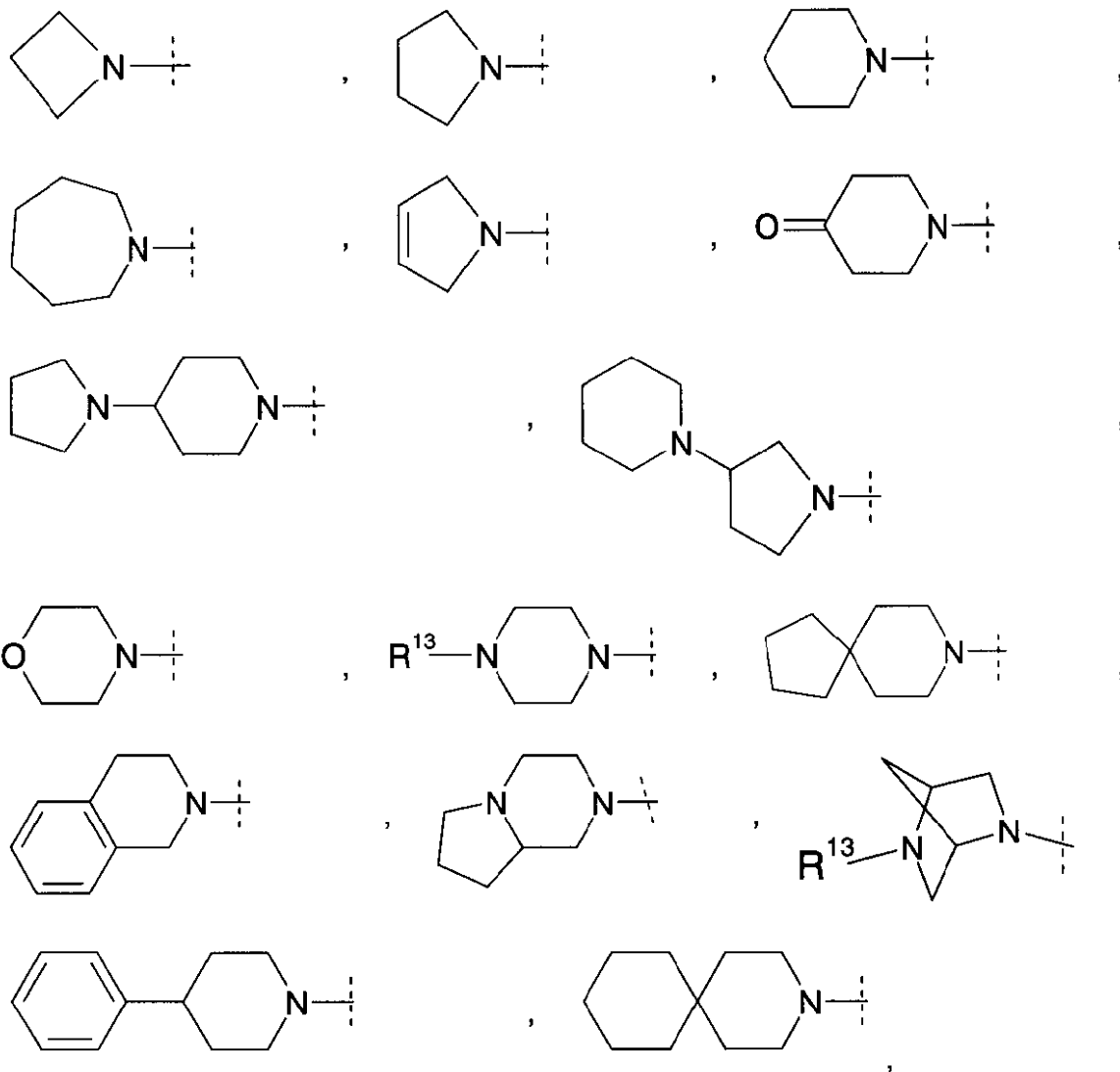


【0048】

が下記の部分式

【0049】

【化 15】



10

20

30

【0050】

の一つに従って特定されることが最も特に好ましく、

基 R^{13} は先に、また以下に示される意味を有し、かつ

基 R^1R^2N -により形成された複素環中で1個以上のH原子が R^{14} により置換されていてもよく、かつ／又はH原子が C_{3-6} -シクロアルキル（これは R^{20} 、特にF、ヒドロキシ、 C_{1-3} -アルキル、 CF_3 、 C_{1-3} -アルキルオキシ、 OCF_3 又はヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル、特に好ましくはF、ヒドロキシ、メチル、メトキシ、 CF_3 、 OCF_3 又はヒドロキシメチルにより一置換又は多置換されていてもよい）を表すCyにより置換されていてもよく、また

基 R^1R^2N -により形成された複素環に連結された環が1個以上のC原子の位置で R^{20} により一置換又は多置換、好ましく一置換されていてもよく、又はフェニル環の場合には更にまたニトロにより一置換されていてもよく、かつ

40

R^{14} が夫々の場合に互に独立にF、Cl、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルキルオキシ、 C_{1-4} -アルコキシ- C_{1-3} -アルキル、ピリジルアミノ又はアミノカルボニルを表し、夫々の場合に1個以上のC原子、特にアルキル基が更にFにより一置換又は多置換されていてもよく；最も特に好ましくはメチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル、1-ヒドロキシシクロプロピル、メトキシ、エトキシ、メトキシメチル、ピリジルアミノ又はアミノカルボニルを表し、かつ

50

R^{13} が先に定義されたとおりであり、特にH又は C_{1-3} -を表す。

【0051】

Xは C_{1-6} -アルキレンブリッジを表すことが好ましく、
 $-R^1R^2N$ -基のN原子に隣接しない $-CH_2$ 基が $-CH=CH-$ 又は $-C\equiv C-$ により置換されていてもよく、
 かつ／又は
 $-R^1R^2N$ 基のN原子に隣接しない $-CH_2-$ 基は夫々の場合に2個のO原子、S原子又はN原子
 或いはO原子とS原子と一緒に直接結合されないような方法で $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 又は $-NR^4-$
 、特に好ましくは $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NR^4-$ により置換されていてもよく、
 R^4 がYに結合されて、互いと複素環系を形成してもよく、
 ブリッジXが R^1 及びXに結合されたN原子を含む R^1 に連結されて、複素環基を形成して 10
 もよく、かつ

ヘテロ原子に直接連結されないC原子が R^{10} により置換されていてもよく、かつ／又は
 1個もしくは2個のC原子が C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-7} -
 シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、 C_{4-7} -シクロアルケニル及び C_{4-7} -
 シクロアルケニル- C_{1-3} -アルキル、特に C_{1-4} -アルキルから選ばれた1個又は2個の同じ
 又は異なる置換基により夫々置換されていてもよく、2個のアルキル置換基及び／又はアル
 ケニル置換基と一緒に結合されて炭素環式環系、特にシクロプロピル基、シクロブチル
 基又はシクロペンチル基を形成してもよい。ブリッジXの上記定義において、アルキレン
 ブリッジの2個のC原子又はC原子とN原子は付加的な C_{1-4} -アルキレンブリッジにより
 一緒に結合されてもよい。 20

【0052】

好ましくは、基X中で、基 R^1R^2N -に直接隣接しない $-CH_2$ -基は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(SO)-$ 、 $-(SO_2)$
 $-$ 、 $-CO-$ 又は $-NR^4-$ により置換されない。

基X中で、1個又は2個の $-CH_2$ -基が互に独立に $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(SO)-$ 、 $-(SO_2)-$ 、 $-CO-$ 又は
 $-NR^4-$ により置換される場合、これらの基は少なくとも2個のC原子を含むアルキレンブ
 リッジにより R^1R^2N -基から隔置されることが好ましい。

基X中で、2個の $-CH_2$ 基が互に独立に $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(SO)-$ 、 $-(SO_2)-$ 、 $-CO-$ 又は $-NR^4-$ によ
 り置換される場合、これらの基は少なくとも2個のC原子を含むアルキレンブリッジによ
 り互いから分離されることが好ましい。

基X中で、アルキレンブリッジの $-CH_2$ -基が本発明に従って置換される場合、この $-CH_2-$ 30
 基はヘテロ原子、二重結合又は三重結合に直接連結されないことが好ましい。

アルキレンブリッジX、X'又はX''はイミノ基を有さず、又はせいぜい唯一のイミノ基
 を有することが好ましい。アルキレンブリッジX、X'又はX''内のイミノ基の位置はアミ
 ナール官能基がアミノ基 NR^1R^2 又は別の隣接アミノ基と一緒に形成されず、又は2個のN
 原子が互いに隣接しないように選ばれることが好ましい。

Xが非分岐 C_{1-4} -アルキレンブリッジを表すことが好ましく、かつ

基YがC原子(基Yの)を介してXに結合される場合には、それがまた $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-$
 $CH_2-C\equiv C-$ 、 C_{2-4} -アルキレンオキシ又は C_{2-4} -アルキレン- NR^4- 、特に C_{2-4} -アルキレンオキ
 シ又は C_{2-4} -アルキレン- NR^4- を表し、

R^4 がYに連結されて、複素環系を形成してもよく、 40

そのブリッジXが R^1 及びXに連結されたN原子を含む、 R^1 に連結されて、複素環基を形
 成してもよく、かつ

X中で、C原子が R^{10} により置換されていてもよく、かつ／又は1個もしくは2個のC
 原子が夫々の場合に C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロア
 ルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、 C_{4-7} -シクロアルケニル及び C_{4-7} -シクロ
 アルケニル- C_{1-3} -アルキル、特に C_{1-4} -アルキルから選ばれた1個もしくは2個の同じも
 しくは異なる置換基により置換されていてもよく、2個のアルキル置換基及び／又はアル
 ケニル置換基と一緒に結合されて、炭素環式環系を形成してもよく、かつ

上記基中で、1個以上のC原子がFにより一置換又は多置換されていてもよく、かつ／
 又は1個もしくは2個のC原子が互いに独立にCl又はBrにより一置換されていてもよく、 50

かつ

R^1 、 R^4 及び R^{10} が先に定義されたとおりである。

【0053】

Xが $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ もしくは $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ を表すことが特に好ましく、かつ

基YがC原子（基Yの）を介してXに結合される場合には、Xがまた $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ もしくは $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^4-$ 又は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^4-$ 、特に $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^4-$ 又は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^4-$ を表し、

R^4 がYに連結されて互いと複素環系を形成してもよく、

ブリッジXが R^1 及びXに連結されたN原子を含む R^1 に連結されて、複素環基を形成してもよく、かつ 10

X中で、C原子が R^{10} 、好ましくはヒドロキシ基、 ω -ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル基、 ω -(C_{1-4} -アルコキシ)- C_{1-3} -アルキル基及び／又は C_{1-4} -アルコキシ基により置換されていてもよく、かつ／又は1個又は2個のC原子が互に独立に夫々1個又は2個の同じ又は異なる C_{1-4} -アルキル基により置換されていてもよく、2個のアルキル基が一緒に結合されて、炭素環式環系を形成してもよく、かつ

夫々の場合に1個以上のC原子がFにより一置換又は多置換されていてもよく、かつ／又は夫々の場合に1個又は2個のC原子が互に独立にCl又はBrにより一置換されていてもよい。

最も特に好ましくは、基YがC原子（基Yの）を介してXに結合される場合には、Xが $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^4-$ 又は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^4-$ （これらは記載されたように未置換又は置換されていてもよい）を表す。 20

R^4 は R^{17} について示された意味の一つ、好ましくは R^{16} について示された意味の一つを有する。

置換基 R^4 の特に好ましい意味はH、 C_{1-6} -アルキル及び C_{3-6} -アルケニルである。 R^4 はH、メチル又はエチルを表すことが最も特に好ましい。 R^4 がYに結合されて、複素環系を形成する場合、 R^4 の特に好ましい意味は C_{2-6} -アルキル及び C_{2-6} -アルケニルである。

【0054】

R^4 がYに結合されて互いと複素環系を形成する場合には、Yがフェニルを表すことが好ましく、 R^4 が C_{2-6} -アルキル又は C_{2-6} -アルケニルを表すことが好ましい。形成されることが好ましい複素環系はインドール、ジヒドロインドール、キノリン、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン及びベンゾオキサゾールである。 30

R^4 がYに結合されて複素環系を形成する場合にのみ、基 R^4 がビニルを表すことが好ましい。

置換基 R^{10} はヒドロキシ、 ω -ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ又は ω -(C_{1-4} -アルコキシ)- C_{1-3} -アルキル、特にヒドロキシ、ヒドロキシメチル又はメトキシを表すことが好ましい。

基Xはカルボニル基を含まないことが好ましい。

X、X'又はX''中でC原子が置換されている場合、好ましい置換基は C_{1-4} -アルキル基、 C_{2-4} -アルケニル基、 C_{2-4} -アルキニル基、 C_{3-7} -シクロアルキル基、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル基、ヒドロキシ基、 ω -ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル基、 ω -(C_{1-4} -アルコキシ)- C_{1-3} -アルキル基及び C_{1-4} -アルコキシ基の中から選ばれる。更に、X、X'又はX''中で、C原子が二置換されていてもよく、かつ／又は1個もしくは2個のC原子が一置換又は二置換されていてもよく、好ましい置換基が C_{1-4} -アルキル、 C_{2-4} -アルケニル、 C_{2-4} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルキル及び C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、特に C_{1-4} -アルキルの中から選ばれ、2個の C_{1-4} -アルキル置換基及び／又は C_{2-4} -アルケニル置換基がまた一緒に結合されて飽和又はモノ不飽和炭素環式環を形成してもよい。 40

基X、X'又はX''中で1個以上のC原子がヒドロキシ基及び／又は C_{1-4} -アルコキシ基により置換されている場合、置換されたC原子は別のヘテロ原子に直ぐに隣接しないことが 50

好ましい。

X、X'又はX"中の1個又は2個のC原子の最も特に好ましい置換基はメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、シクロプロピル、シクロプロピルメチルから選ばれ、C原子にある2個のアルキル置換基と一緒に結合されて炭素環式環を形成してもよい。

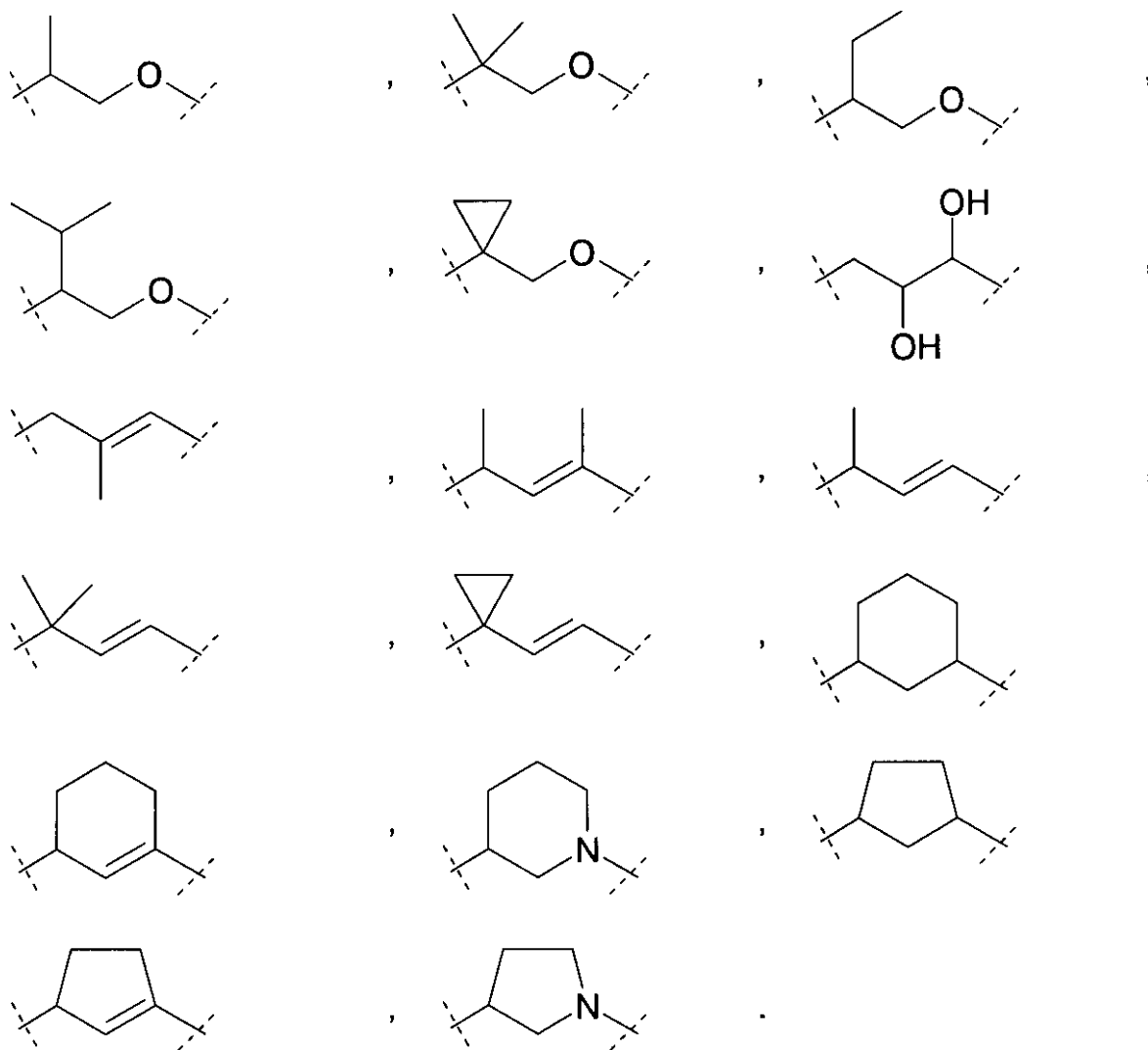
ブリッジX、X'及び／又はX"の置換基の定義並びに先に、また以下に記載されるブリッジX、X'及び／又はX"それら自体の定義において、夫々の場合に1個以上のC原子が更にFにより一置換又は多置換されていてもよく、かつ／又は夫々の場合に1個もしくは2個のC原子が互いに独立に更にClもしくはBrにより一置換されていてもよい。

基X、X'又はX"中で1個以上のC原子が先に明記されたように置換されている場合、X、X'及びX"の特に好ましい意味は下記の中から選ばれる。

10

【0055】

【化16】



20

30

40

【0056】

Yが縮合二環式環系を表す場合、基Xの好ましい定義は-CH₂-、-CH₂-CH₂-及び-CH₂-CH₂-CH₂-、特に-CH₂-又は-CH₂-CH₂-であり、これらは明記されたように置換されていてもよい。

基Yは2価の環状基フェニル、ピリジニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インドリル、ジヒドロインドリル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、ジヒドロイソキノリニル、テトラヒドロ-イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリニル、クロマニル、クロメン-4-オンイル、チエニル、ベンゾチエニル、ピリミジニル又はベンゾフラニルの中から選ばれた意味を有することが好

50

ましく、上記環状基が1個以上のC原子の位置で R^{20} により一置換又は多置換されていてもよく、フェニル基の場合にはまた更にニトロにより一置換されていてもよく、かつ／又は1個以上のN原子の位置で R^{21} により置換されていてもよい。 R^1 がYに連結されてもよく、かつ／又はXが先に明記されたようにYに連結されてもよく、Yがフェニルを表すことが好ましい。

基Yがフェニル又はピリジニルを表す場合、ブリッジX及びZはパラ位で基Yに連結されることが好ましい。

基Yは下記の2価の環状基の中から選ばれた意味を有することが特に好ましい。

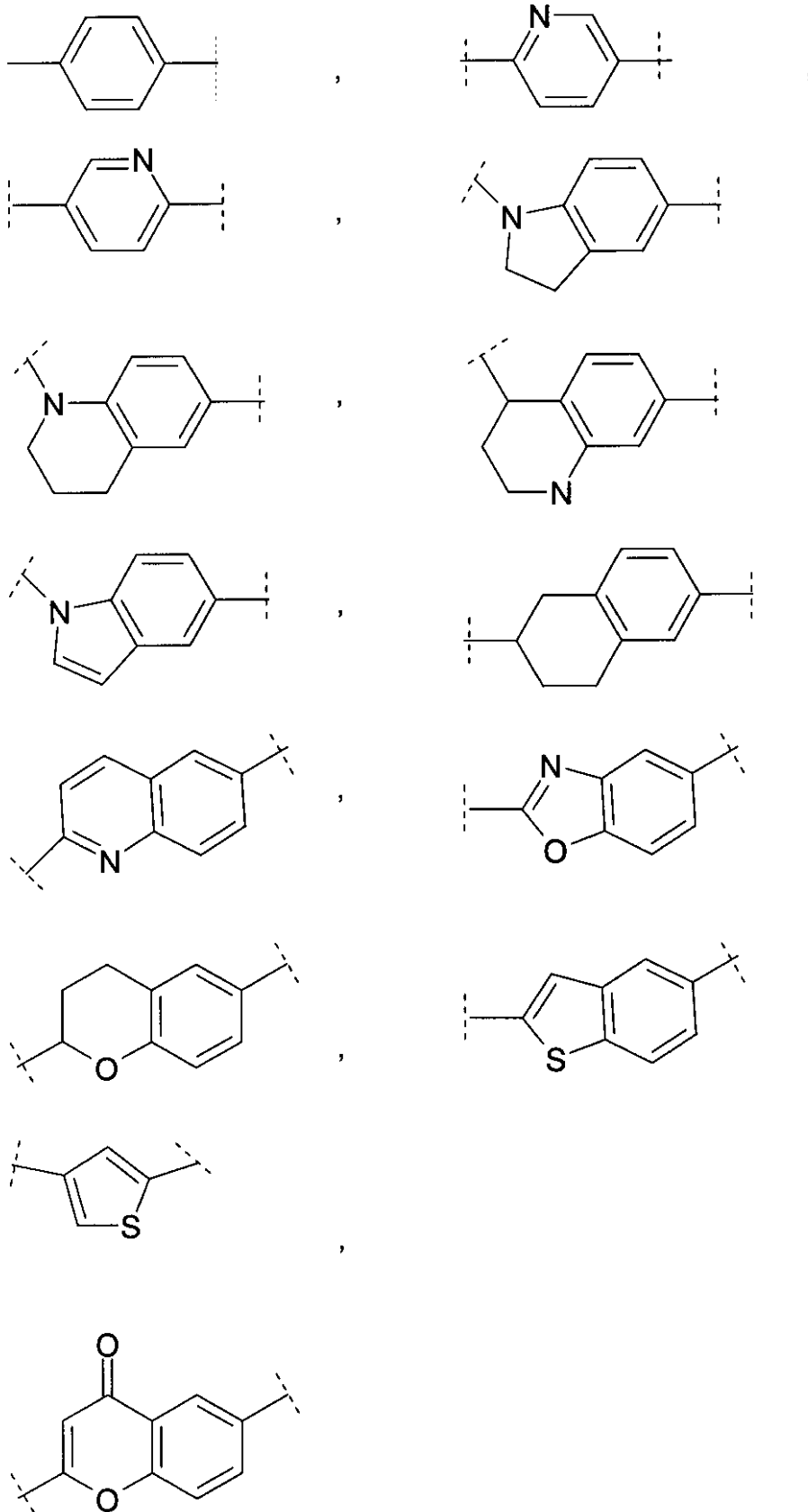
10

20

30

40

【化 1 7】



10

20

30

40

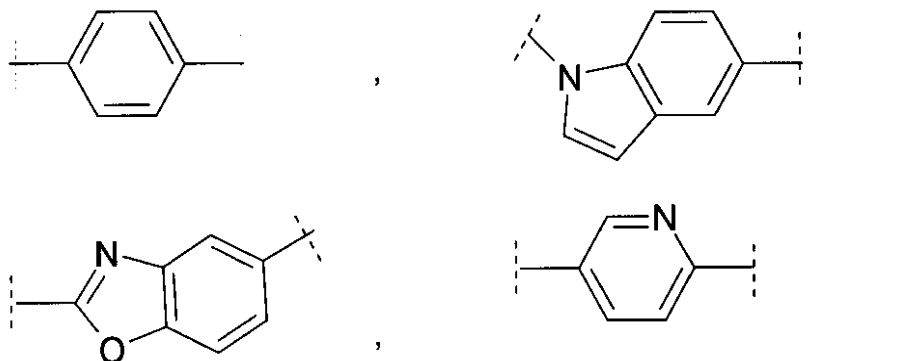
【0058】

特に Y は下記の意味の一つを有する。

【0059】

50

【化 18】



10

【0060】

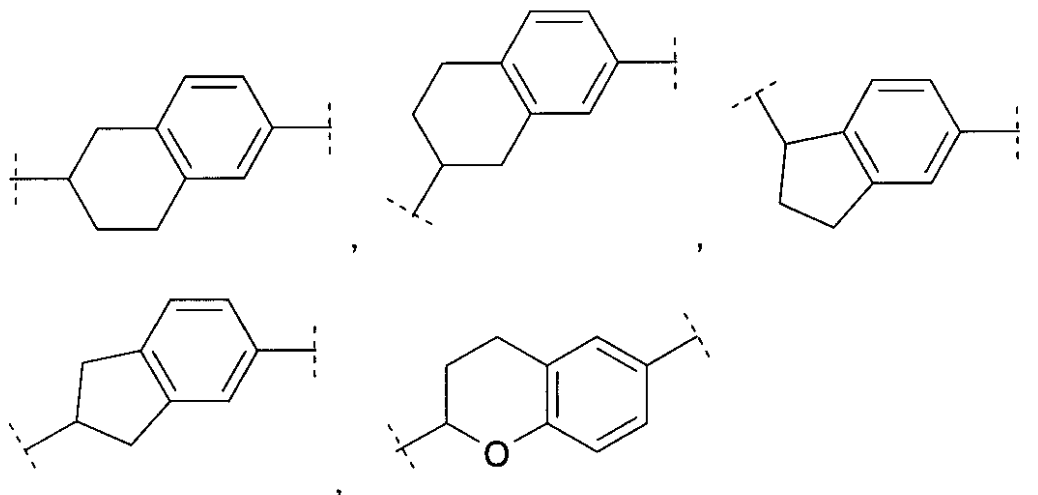
上記環状基が1個以上のC原子の位置で R^{20} により一置換又は多置換されていてもよく、フェニル環の場合にはまた更にニトロにより一置換されていてもよく、かつ／又は1個以上のNH基が R^{21} により置換されていてもよい。

フェニルを表す基Yは基Xに結合されてYに縮合された炭素環基又は複素環基を形成してもよい。互いに結合された基-X-Y-の好ましい定義は下記の基を含むリストから選ばれる。

【0061】

20

【化 19】



30

【0062】

上記環状基は1個以上のC原子の位置で R^{20} により一置換又は多置換されていてもよく、フェニル環の場合にはまた更にニトロにより一置換されていてもよい。

基Yは未置換であり、又は一置換もしくは二置換されていることが好ましい。

基Yの特に好ましい置換基 R^{20} はフッ素、塩素、臭素、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、ヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 C_{2-4} -アルキニル、 C_{1-4} -アルコキシカルボニル、 C_{1-4} -アルコキシ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ-カルボニルアミノ、アミノ、 C_{1-4} -アルキル-アミノ、ジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ、アミノカルボニル、 C_{1-4} -アルキル-アミノ-カルボニル及びジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ-カルボニルの中から選ばれる。

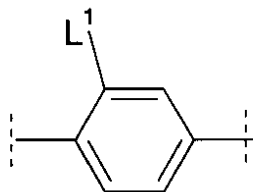
基Yの最も特に好ましい置換基 R^{20} はフッ素、塩素、臭素、シアノ、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ、 C_{1-4} -アルコキシカルボニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノの中から選ばれ、フェニル環の場合にはまたニトロから選ばれる。

基Yは部分式

【0063】

50

【化 2 0】



【0 0 6 4】

(式中、 L^1 は R^{20} について既を示された意味、好ましくはF、Cl、Br、I、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 、 OCF_3 、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、CN、アミノ又は NO_2 の一つを有し、又はHを表す) 10

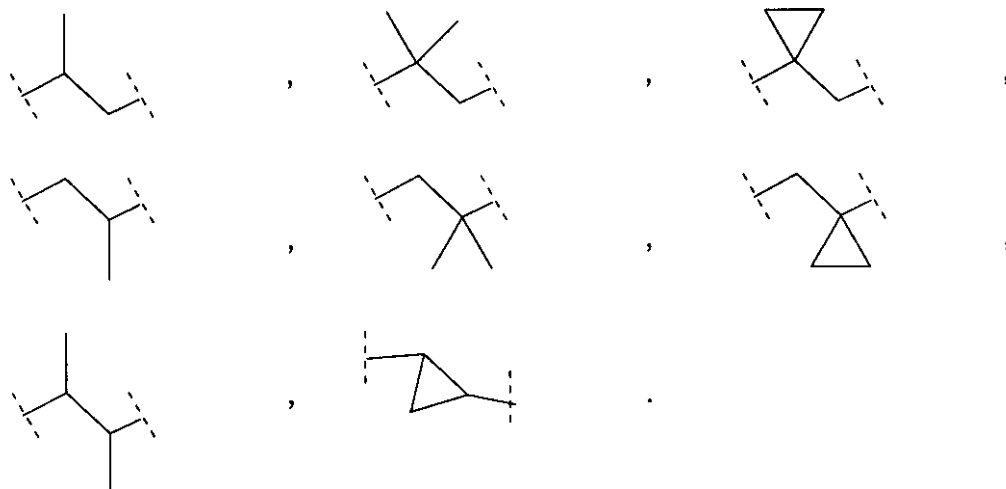
の置換フェニレンを表すことが最も特に好ましい。置換基 L^1 の特に好ましい意味はH、Cl又はメトキシである。

ブリッジZは単結合又は $-CR^{7a}R^{7b}-CR^{7c}R^{7d}$ (式中、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} は互いに独立にH、F、 CH_3 又は CF_3 を表すことが好ましい)を表す。

ブリッジZのその他の好ましい定義は下記の中から選ばれる。

【0 0 6 5】

【化 2 1】



20

30

【0 0 6 6】

ブリッジZの特に好ましい定義は単結合及び $-CH_2-CH_2-$ である。Zは単結合であることが最も特に好ましい。

基Aの好ましい意味はアリール又はヘテロアリールである。

基Aは環状基フェニル、ピリジニル又はナフチルの中から選ばれることが好ましく、これらは1個以上のC原子の位置で R^{20} により一置換又は多置換されていてもよく、フェニル環の場合には更にまたニトロにより一置換されていてもよい。

bが値0を有する場合、基Aは一置換、二置換又は三置換されていることが好ましい。 40

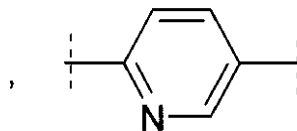
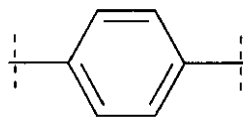
bが値1を有する場合、基Aは未置換であり、又は一置換もしくは二置換されていることが好ましい。bが値1を有し、かつ基Aが一置換されている場合、その置換基は β -ケトアミド基を基準としてオルト位にあることが好ましい。

Aは下記の基の一つであることが最も特に好ましい。

【0 0 6 7】

50

【化 2 2】



【0068】

これらの基は明記されたように R^{20} により一置換又は多置換されていてもよい。

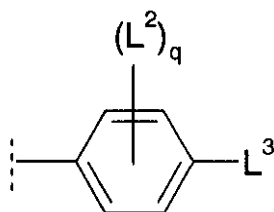
基Aの特に好ましい置換基 R^{20} はフッ素、塩素、臭素、シアノ、 C_{1-4} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、ヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 C_{2-4} -アルキニル、カルボキシ、 C_{1-4} -アルコキシカルボニル、 C_{1-4} -アルコキシ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ-カルボニルアミノ、アミノ、 C_{1-4} -アルキル-アミノ、ジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ、シクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノ、アミノカルボニル、 C_{1-4} -アルキル-アミノ-カルボニル及びジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ-カルボニルの中から選ばれる。

基Aの最も特に好ましい置換基 R^{20} はフッ素、塩素、臭素、シアノ、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、カルボキシ、 C_{1-4} -アルコキシカルボニル、 C_{1-4} -アルキル-アミノ及びジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノの中から選ばれる。

bが値0を有する場合には、基Aの特に好ましい定義は下記の部分式の置換フェニルである。

【0069】

【化 2 3】



30

【0070】

式中、

L^2 は R^{20} について示された意味の一つを有し、又はH、好ましくはF、Cl、Br、I、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 、 OCF_3 、CN又は NO_2 を表し、

L^3 は R^{20} について示された意味の一つを有し、又はH、好ましくはF、Cl、Br、I、 CF_3 、 OCF_3 、CN、 NO_2 、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、 C_{3-7} -シクロアルキル-0、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルコキシ、 $-COO-C_{1-4}$ -アルキル又は $-COOH$ 、特に好ましくはF、Cl、Br、 C_{1-4} -アルキル、 CF_3 、メトキシ、 OCF_3 、CN又は NO_2 、最も特に好ましくはCl、Br、 CF_3 又は NO_2 を表し、

qは値0、1又は2を有し、

40

但し、フェニル基がせいぜいニトロにより一置換し得ることを条件とする。

Aはqが1又は2を表し、かつ／又は少なくとも一つの置換基 L^2 が置換基 L^3 に対しメタ位にある、上記部分式記載の置換フェニルであることが特に好ましい。

置換基 L^2 の特に好ましい定義はClである。

置換基 L^3 の特に好ましい意味はCl、メトキシ及び CF_3 である。

b = 1 の場合には、基Aは未置換フェニル又は L^2 により置換されたフェニルを表すことが好ましく、 L^2 がβ-ケトアミド基に対しオルト位にあることが好ましい。 L^2 は先に定義されたとおりである。

bが値1を有する場合には、基Bの好ましい定義はアリール又はヘテロアリールであり、これらは明記されたように置換されていてもよい。

50

基 B の好ましい定義はフェニル、ピリジル、チエニル及びフラニルの中から選ばれる。基 B はフェニルを表すことが特に好ましい。明記されたように定義される基 B は R^{20} により一置換又は多置換されていてもよく、フェニル基は更にまたニトロにより一置換されていてもよい。基 B は置換されておらず、又は一置換、二置換又は三置換されていることが好ましく、特に置換されておらず、又は一置換もしくは二置換されている。一置換の場合には、置換基が基 A に対しオルト位又はパラ位、特にパラ位にあることが好ましい。

基 B の好ましい置換基 R^{20} はフッ素、塩素、臭素、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} -アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 C_{2-4} -アルキニル、カルボキシ、 C_{1-4} -アルコキシカルボニル、 C_{1-4} -アルコキシ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ-カルボニルアミノ、アミノ、 C_{1-4} -アルキル-アミノ、ジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ、シクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノ、アミノカルボニル、 C_{1-4} -アルキル-アミノ-カルボニル及びジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ-カルボニルの中から選ばれる。

基 B の特に好ましい置換基 R^{20} はフッ素、塩素、臭素、シアノ、 CF_3 、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、トリフルオロメトキシ及びニトロ、特にフッ素、塩素、臭素、メトキシ、 CF_3 及びトリフルオロメトキシの中から選ばれる。

基 B の最も特に好ましい置換基 R^{20} は塩素及びメトキシの中から選ばれる。

【0071】

以下は本発明によればその他の置換基の好ましい定義である。

置換基 R^{13} は R^{16} について示された意味の一つを有することが好ましい。 R^{13} は H、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、 ω -ヒドロキシ- C_{2-3} -アルキル、 ω -(C_{1-4} -アルコキシ)- C_{2-3} -アルキルを表すことが特に好ましい。 R^{13} は H 又は C_{1-4} -アルキルを表すことが最も特に好ましい。上記アルキル基は Cl により一置換されていてもよく、又は F により一置換もしくは多置換されていてもよい。

置換基 R^{15} の好ましい意味は H、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキルであり、先に定義されたように、夫々の場合に 1 個以上の C 原子が更に F により一置換もしくは多置換されていてもよく、かつ／又は夫々の場合に 1 個もしくは 2 個の C 原子が互いに独立に更に Cl もしくは Br により一置換されていてもよい。 R^{15} は H、メチル、エチル、プロピル又はブチルを表すことが特に好ましい。

置換基 R^{16} は H、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、 ω -ヒドロキシ- C_{2-3} -アルキル又は ω -(C_{1-4} -アルコキシ)- C_{2-3} -アルキルを表すことが好ましく、先に定義されたように、夫々の場合に 1 個以上の C 原子が更に F により一置換もしくは多置換されていてもよく、かつ／又は夫々の場合に 1 個もしくは 2 個の C 原子が互いに独立に更に Cl もしくは Br により一置換されていてもよい。 R^{16} は H、 C_{1-3} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル又は C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキルを表すことが特に好ましい。

置換基 R^{17} は好ましい意味として R^{16} について示された意味の一つを有し、又はフェニル、フェニル- C_{1-3} -アルキル、ピリジニルもしくは C_{1-4} -アルキルカルボニルを表わすことが好ましい。 R^{17} は好ましい意味として R^{16} について示された意味の一つを有することが特に好ましい。

【0072】

置換基 R^{20} はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-4} -アルキル、 C_{2-4} -アルケニル、 C_{2-4} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-4} -アルキル、 R^{22} - C_{1-3} -アルキルを表し、又は好ましい意味として R^{22} について示された意味の一つを有することが好ましく、先に定義されたように、夫々の場合に 1 個以上の C 原子が更に F により一置換もしくは多置換されていてもよく、かつ／又は夫々の場合に 1 個もしくは 2 個の C 原子が互いに独立に更に Cl もしくは Br により一置換されていてもよい。

基 R^{20} の特に好ましい定義はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル及び C_{1-4} -アルコキシであり、先に定義されたように、夫々の場合に 1 個以

10

20

30

40

50

上のC原子が更にFにより一置換もしくは多置換されていてもよく、かつ／又は夫々の場合に1個もしくは2個のC原子が互いに独立に更にClもしくはBrにより一置換されていてもよい。 R^{20} はF、Cl、Br、I、OH、シアノ、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソ-プロポキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル又はアミノを表わすことが最も特に好ましい。

置換基 R^{22} は C_{1-4} -アルコキシ、 C_{1-4} -アルキルチオ、カルボキシ、 C_{1-4} -アルキルカルボニル、 C_{1-4} -アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-4} -アルキルアミノカルボニル、ジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノカルボニル、 C_{1-4} -アルキル-スルホニル、 C_{1-4} -アルキル-スルフィニル、 C_{1-4} -アルキル-スルホニルアミノ、アミノ、 C_{1-4} -アルキルアミノ、ジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ、 C_{1-4} -アルキル-カルボニル-アミノ、ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキルアミノカルボニル、アミノカルボニルアミノ又は C_{1-4} -アルキルアミノカルボニル-アミノを表わすことが好ましく、先に定義されたように、夫々の場合に1個以上のC原子が更にFにより一置換もしくは多置換されていてもよく、かつ／又は夫々の場合に1個もしくは2個のC原子が互いに独立に更にClもしくはBrにより一置換されていてもよい。

【0073】

基 R^{21} の好ましい定義は C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキルカルボニル、 C_{1-4} -アルキルスルホニル、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH-C_{1-3}$ -アルキル、 $-SO_2-N(C_{1-3}-アルキル)_2$ 及びシクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノ-スルホニルであり、先に定義されたように、夫々の場合に1個以上のC原子が更にFにより一置換もしくは多置換されていてもよく、かつ／又は夫々の場合に1個もしくは2個のC原子が互いに独立に更にClもしくはBrにより一置換されていてもよい。

R^{21} の最も特に好ましい意味はH、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキルカルボニル、 C_{1-4} -アルコキシカルボニル、特にH及び C_{1-3} -アルキルである。

Cyは C_{3-7} -シクロアルキル、特に C_{3-6} -シクロアルキル基、 C_{5-7} -シクロアルケニル基、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、フェニル環（これに C_{5-7} -シクロアルキル基又はアザ- C_{4-7} -シクロアルキル基が縮合されている）、アリール又はヘテロアリールを表わすことが好ましく、アリール又はヘテロアリールは単環式環系又は縮合二環式環系を表わすことが好ましく、上記環状基は1個以上のC原子の位置で R^{20} により一置換又は多置換されていてもよく、フェニル基の場合にはまた更にニトロにより一置換されていてもよく、かつ／又は1個以上のNH基が R^{21} により置換されていてもよい。

アリールという用語はフェニル又はナフチル、特にフェニルを表わすことが好ましい。

ヘテロアリールという用語はピリジル、インドリル、キノリニル及びベンゾオキサゾリルを含むことが好ましい。

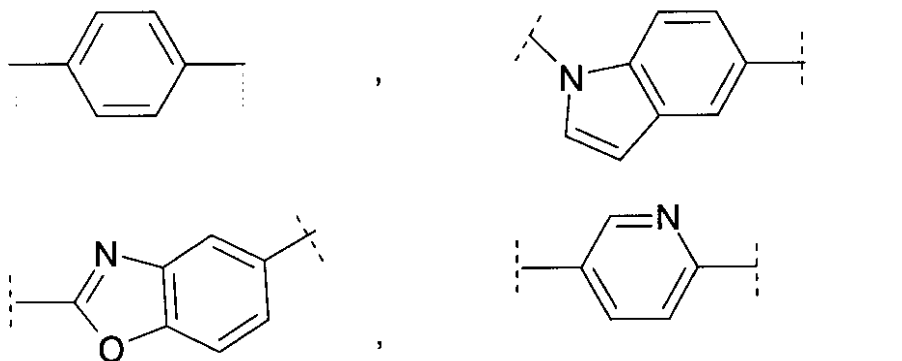
本発明の好ましい化合物は基、置換基及び／又は指数の一つ以上が好ましいと先に明記された意味の一つを有する化合物である。

本発明の特に好ましい化合物は

Yが下記の意味の一つを有し、

【0074】

【化 2 4】



10

【0075】

上記環状基が1個以上のC原子の位置で R^{20} により一置換又は多置換されていてもよく、フェニル環の場合にはまた更にニトロにより一置換されていてもよく、かつ／又は

Aがフェニル又はピリジルを表し、これらが R^{20} により一置換又は多置換されていてもよく、また更にニトロにより一置換されていてもよく、かつ／又は

Bがフェニルを表し、これが R^{20} により一置換又は多置換されていてもよく、また更にニトロにより一置換されていてもよく、かつ／又は

bが値0又は1を有する、化合物である。

A、B、b、X、Y、Z、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{5a} 及び R^{5b} が互いに独立に上記の好ましい意味
20
の一つ以上を有する、本発明のこれらの化合物が最も特に好ましい。

本発明の化合物の好ましい群が下記の式、特にI.a、I.b及びI.cにより記載し得る。

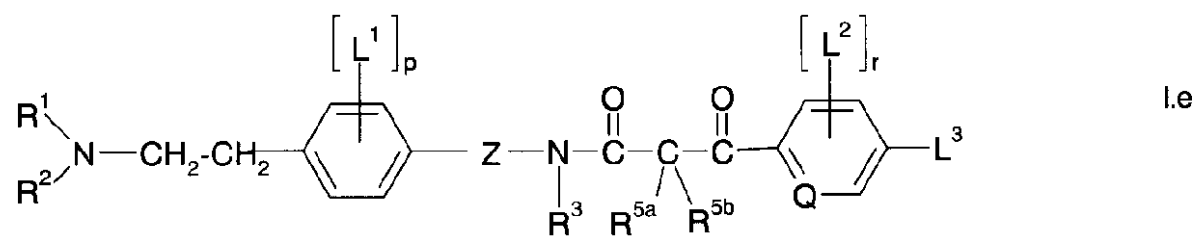
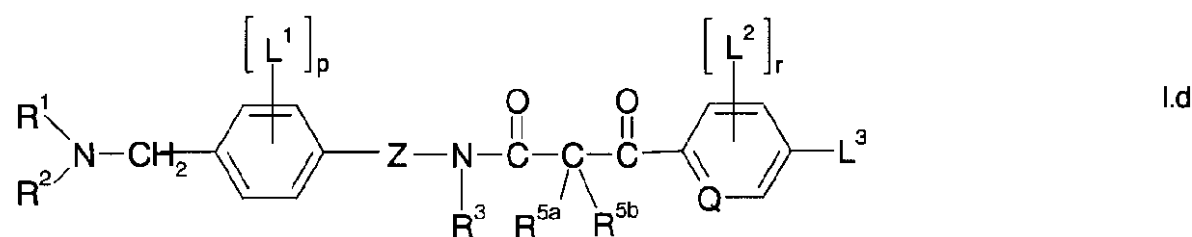
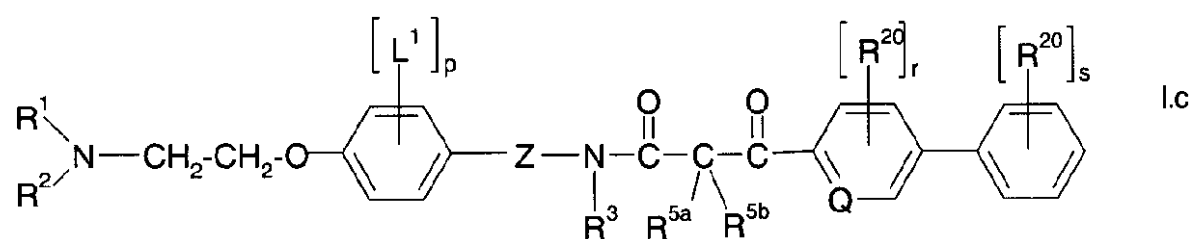
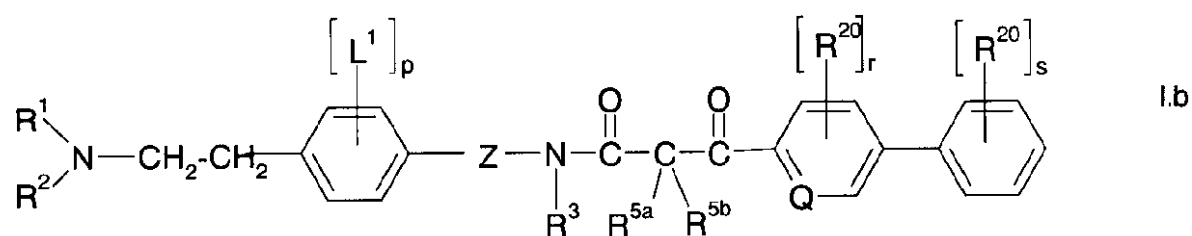
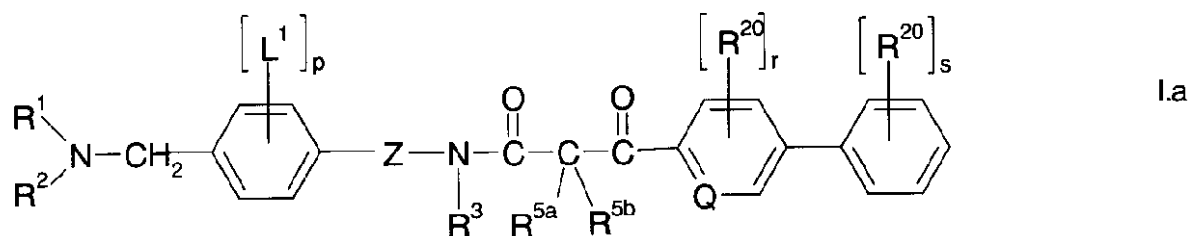
30

40

50

【 0 0 7 6 】

【化 2 5】



【 0 0 7 7 】

10

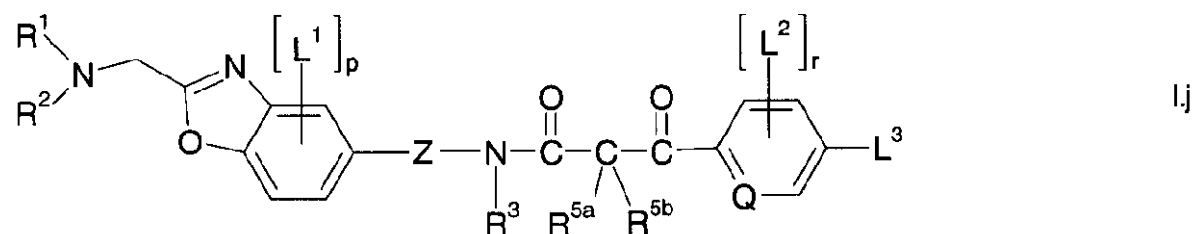
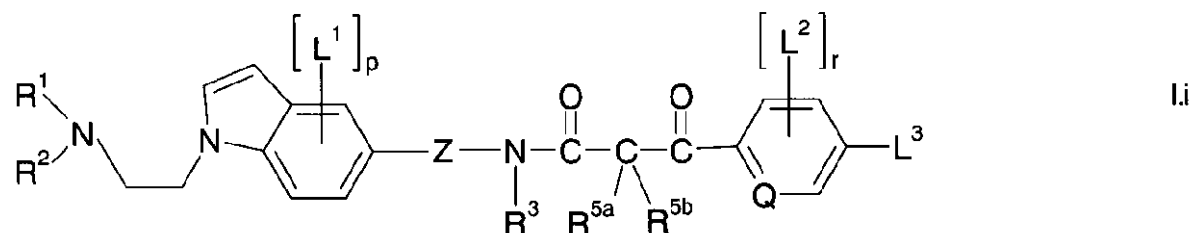
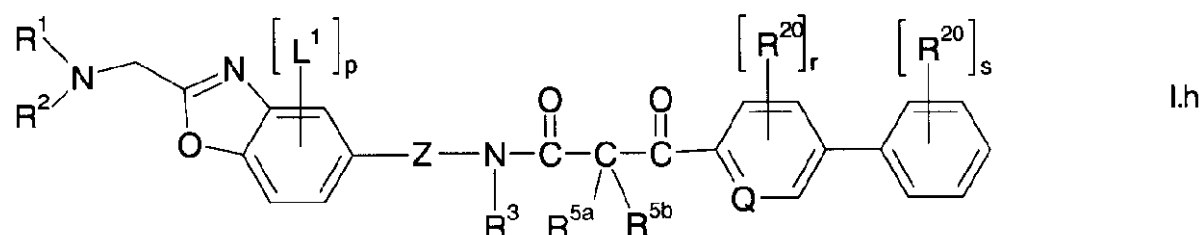
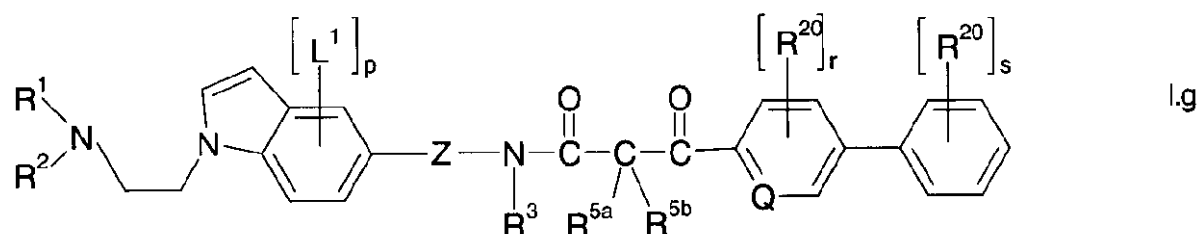
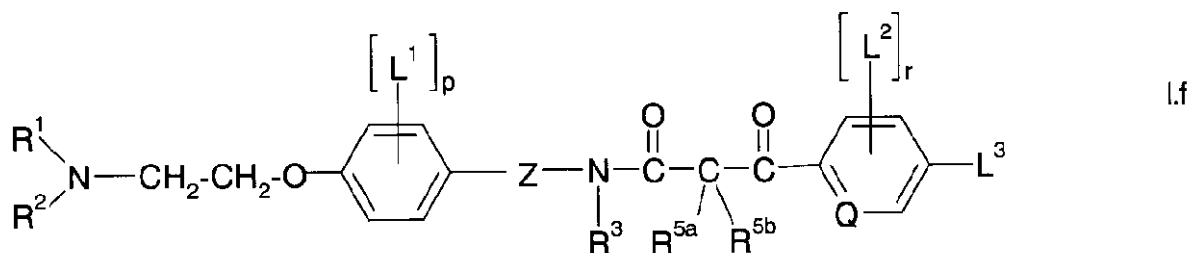
20

30

40

50

【化 2 6】



【0078】

式I.a～I.j中に現れて $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 及び $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ を表すブリッジXは互いに独立に C_{1-3} -アルキル及び C_{3-5} -シクロアルキルの中から選ばれた1個又は2個の置換基を有してもよく、二つのアルキル置換基は一緒に結合されて、 C_{3-6} -シクロアルキル基を形成してもよく、特に好ましくは、特に $-\text{CH}_2-$ を表す、上記ブリッジXは1個又は2個のメチル置換基を有してもよく、二つのメチル置換基は一緒に結合されてシクロプロピル基を形成してもよく、かつ

L^1 、 L^2 、 L^3 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{5a} 、 R^{5b} 及び R^{20} は先に定義されたとおりであり、数回現れる置換基は同じ又は異なる意味を有してもよく、特に

10

20

30

40

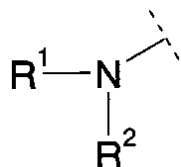
50

R^1 、 R^2 は互いに独立にH、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、テトラヒドロピラン-3又は-4-イル、テトラヒドロピラニル- C_{1-3} -アルキル、ピペリジン-3-イル又は-4-イル、N-(C_{1-4} -アルキル)-ピペリジン-3-イル又は-4-イル、ピペリジニル- C_{1-3} -アルキル、N-(C_{1-4} -アルキル)-ピペリジニル- C_{1-3} -アルキル、フェニル、ピリジル、フェニル- C_{1-3} -アルキル、ピリジル- C_{1-3} -アルキル、ヒドロキシ- C_{2-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ- C_{2-4} -アルキル、アミノ- C_{2-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキル-アミノ- C_{2-4} -アルキル又はジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ- C_{2-4} -アルキルを表し、シクロアルキル環はヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルキル又は C_{1-3} -アルキルオキシ、特にヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メチル及びメトキシから選ばれた置換基により一置換、二置換又は三置換されていてもよく、定義ヒドロキシ- C_{2-4} -アルキル及び C_{1-4} -アルコキシ- C_{2-4} -アルキル中の C_{2-4} -アルキルブリッジは更にヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルキル又は C_{1-3} -アルキルオキシ、特にヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メチル又はメトキシにより一置換されていてもよく、アルキル基はFにより一置換もしくは多置換されていてもよく、かつ／又はClにより一置換されていてもよく； R^1 、 R^2 は互いに独立にメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-プロピル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル、2-メトキシエチル、3-アミノ-プロピル、プロペン-3-イル、プロピン-3-イル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、(1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル、フェニル、ピリジル、フェニルメチル、ピリジルメチル、テトラヒドロピラン-4-イル、N-メチル-ピペリジン-4-イル、N-(メチルカルボニル)-ピペリジン-4-イル又はN-(tert.ブチルオキシカルボニル)-ピペリジン-4-イルを表し、ヒドロキシアルキル基は更にヒドロキシにより置換されていてもよく、基 R^1 、 R^2 の一つはまたHを表してもよく、又は

R^1 、 R^2 は基

【0079】

【化27】



【0080】

が下記の部分式

【0081】

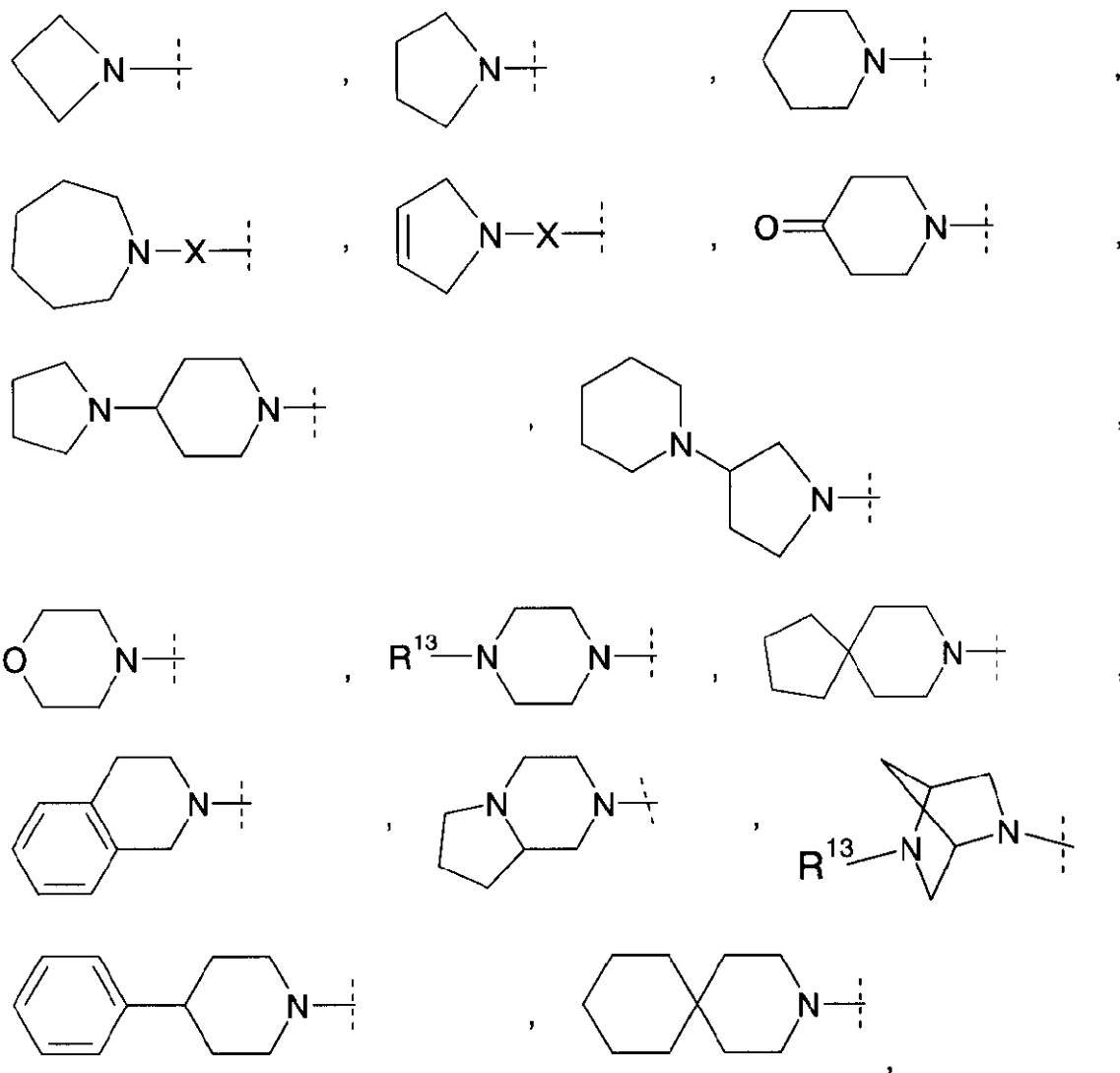
10

20

30

40

【化 28】



10

20

30

【0082】

の一つに従って特定されるように一緒に結合され、

基 $R^1 R^2 N$ -により形成された複素環中で、1個以上のH原子が R^{14} により置換されていてもよく、かつ／又はH原子が C_{3-6} -シクロアルキル（これは R^{20} 、特にF、ヒドロキシ、 C_{1-3} -アルキル、 CF_3 、 C_{1-3} -アルキルオキシ、 OCF_3 又はヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル、特に好ましくはF、ヒドロキシ、メチル、メトキシ、 CF_3 、 OCF_3 又はヒドロキシメチルにより一置換又は多置換されていてもよい）を表すCyにより置換されていてもよく、かつ

基 $R^1 R^2 N$ -により形成された複素環に連結された環が1個以上のC原子の位置で R^{20} により一置換又は多置換、好ましくは一置換されていてもよく、フェニル環の場合にはまた更にニトロにより一置換されていてもよく、かつ

40

【0083】

R^3 がH又はメチルを表すことが好ましく、

R^{14} が夫々の場合に互いに独立にF、Cl、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルキルオキシ、 C_{1-4} -アルコキシ- C_{1-3} -アルキル、ピリジルアミノ又はアミノカルボニルを表し、夫々の場合に1個以上のC原子が更にFにより一置換もしくは多置換されていてもよく、又は夫々の場合にC原子がClにより一置換されていてもよく；最も特に好ましくはメチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル、メトキシ、エトキシ、メトキシメチル、ピ

50

リジルアミノ又はアミノカルボニルを表し、かつ

R^{13} がH、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキルカルボニル又は C_{1-4} -アルキルオキシカルボニルを表し、特に好ましくはH又は C_{1-3} -アルキルを表し、かつ

QがCH又はNを表し、特にCHを表し、CHは R^{20} により置換されていてもよく、

L^1 、 L^2 、 L^3 が夫々の場合に互いに独立に R^{20} について既に示された意味の一つを有し、好ましくはフッ素、塩素、臭素、シアノ、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ又はニトロを表し、

pが値0又は1を有し、

r、sが夫々の場合に互いに独立に値0、1、2又は3、好ましくは0、1又は2、特に好ましくは0又は1を有し、かつ

Z、 R^{5a} 、 R^{5b} 及び R^{20} が先に定義されたとおりであり、1回より多く現れる置換基が同じ又は異なる意味を有してもよく、特に

Zが単結合又は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、特に好ましくは単結合を表し、

R^{5a} 、 R^{5b} が互いに独立にH、F、Cl、メチル又はエチル、特に好ましくはHを表し、

R^{20} が夫々の場合に互いに独立に好ましくはフッ素、塩素、臭素、シアノ、 C_{1-4} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、ヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 C_{2-4} -アルキニル、カルボキシ、 C_{1-4} -アルコキシカルボニル、 C_{1-4} -アルコキシ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ-カルボニルアミノ、アミノ、 C_{1-4} -アルキル-アミノ、ジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ、シクロ- C_{3-6} -アルキレンイミノ、アミノカルボニル、 C_{1-4} -アルキル-アミノ-カルボニル及びジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ-カルボニルを表し、

特に好ましくは、 R^{20} がフッ素、塩素、臭素、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} -アルキル、ヒドロキシ、 ω -ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 C_{2-4} -アルキニル、カルボキシ、 C_{1-4} -アルコキシカルボニル及び C_{1-4} -アルコキシ- C_{1-3} -アルキルから選ばれる。

実験の節にリストされる化合物が本発明によれば好ましい。幾つかの特に好ましい化合物が以下に示される。

10

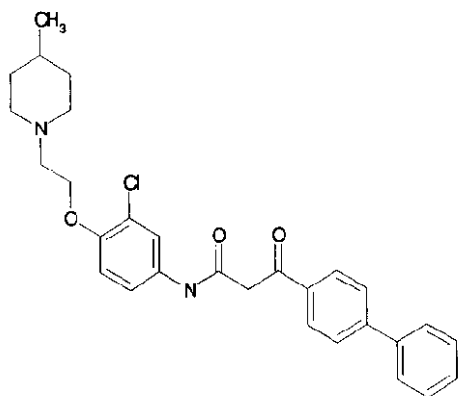
20

30

40

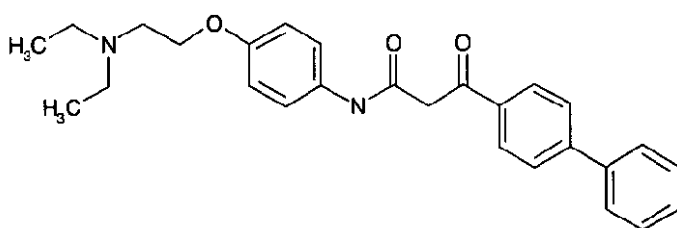
50

【化 2 9】



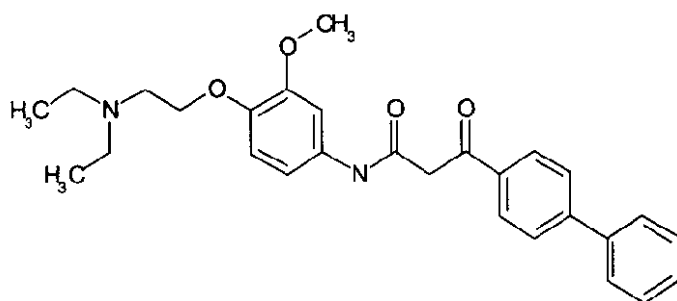
A.1

10



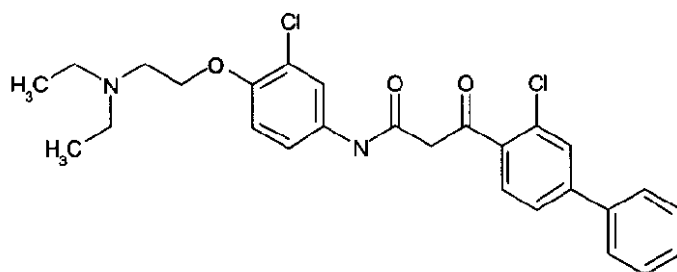
A.2

20



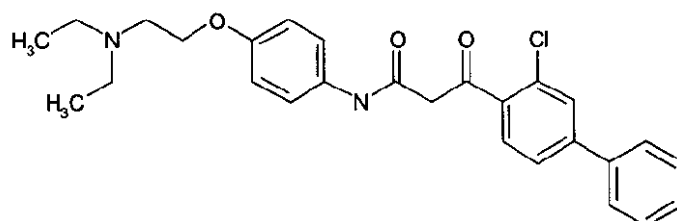
A.3

30



A.4

40

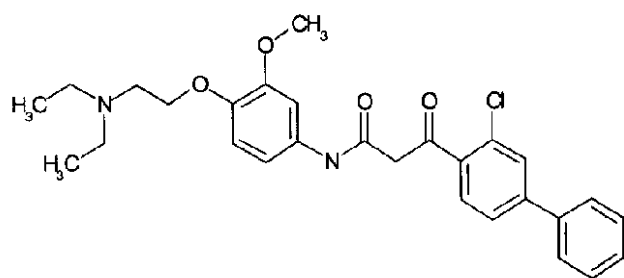


A.5

【 0 0 8 5 】

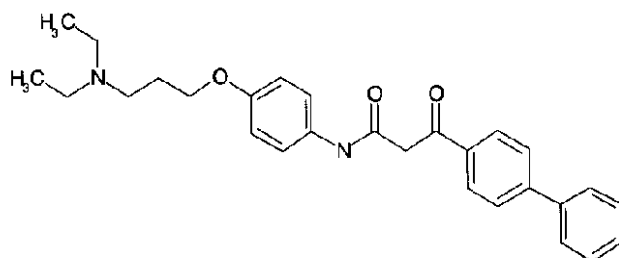
50

【化 3 0】



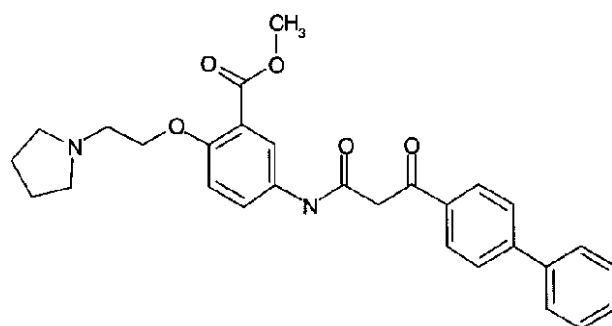
A.6

10



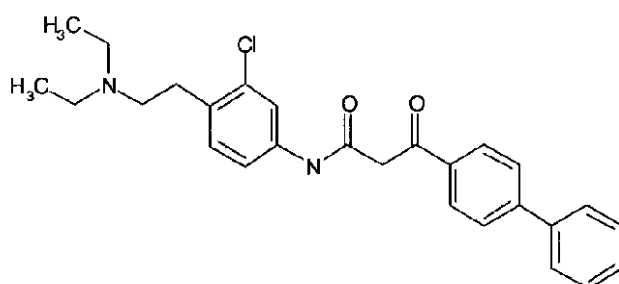
A.7

20



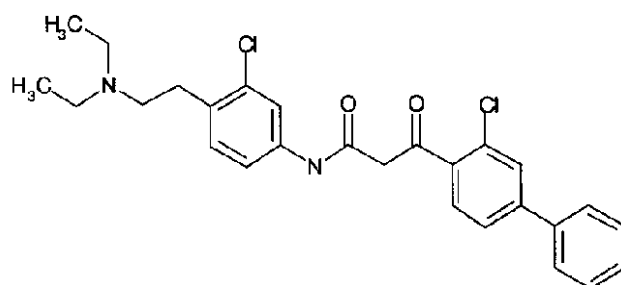
A.8

30



A.9

40

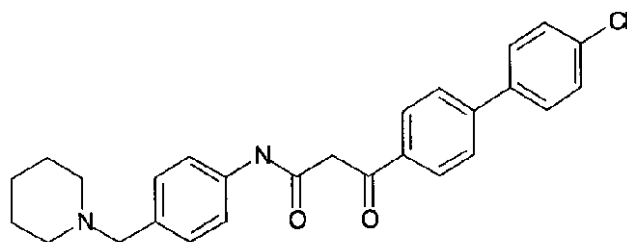


A.10

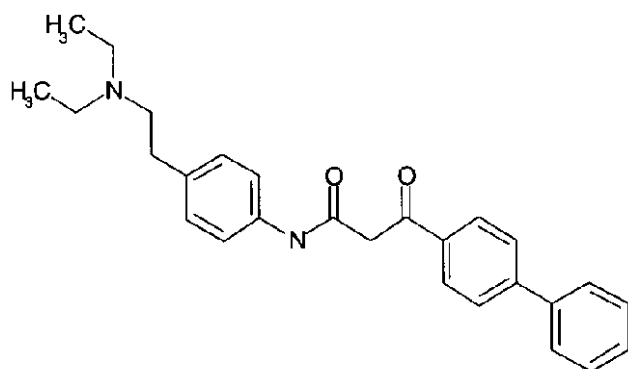
【 0 0 8 6】

50

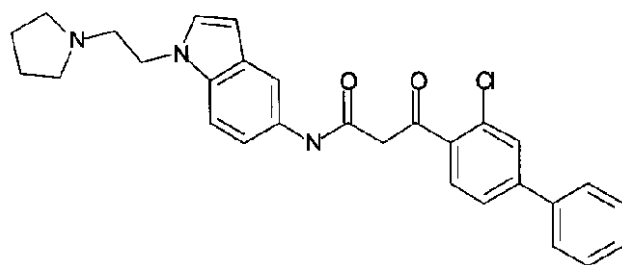
【化 3 1】



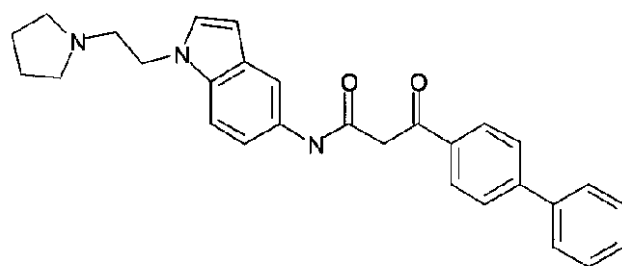
A.11



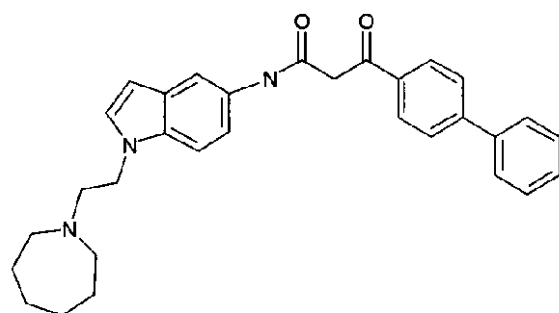
A.12



A.13



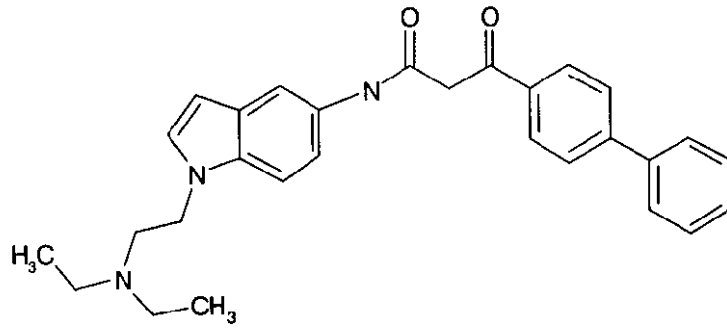
A.14



A.15

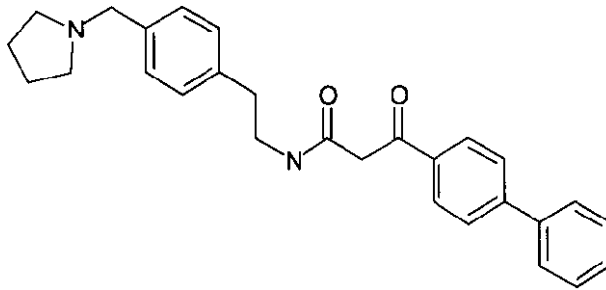
【 0 0 8 7 】

【化 3 2】



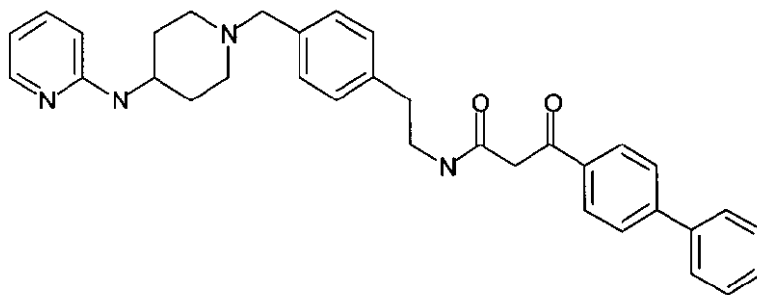
A.16

10



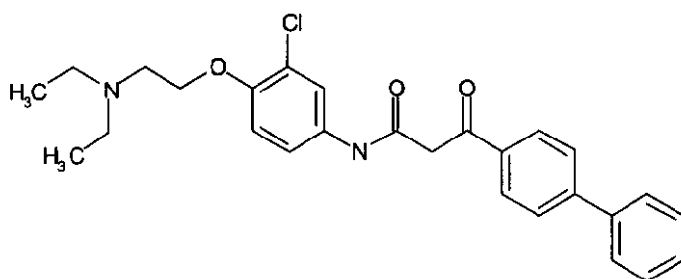
A.17

20



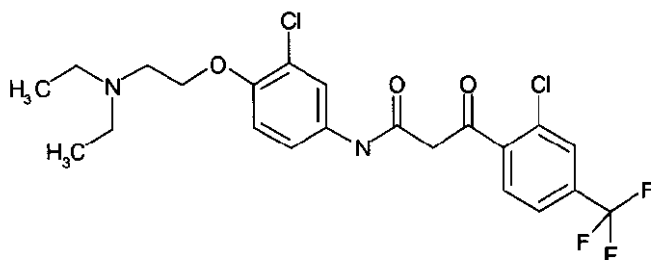
A.18

30



A.19

40



A.20

【0088】

本発明の化合物を記載するのに先に使用され、また以下に使用される幾つかの表現が今更に十分に定義される。

50

ハロゲンという用語はF、Cl、Br及びI、特にF、Cl及びBrの中から選ばれた原子を表す。

C_{1-n} -アルキル (n は3～8の値を有する) という用語は、1～ n 個のC原子を有する飽和、分岐又は非分岐炭化水素基を表す。このような基の例として、メチル、エチル、 n -プロピル、イソ-プロピル、ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、 n -ペンチル、イソ-ペンチル、ネオ-ペンチル、tert-ペンチル、 n -ヘキシル、イソ-ヘキシル等が挙げられる。

C_{1-n} -アルキレン (n は1～8の値を有してもよい) という用語は、1～ n 個のC原子を有する飽和、分岐又は非分岐炭化水素ブリッジを表す。このような基の例として、メチレン(-CH₂-)、エチレン(-CH₂-CH₂-)、1-メチル-エチレン(-CH(CH₃)-CH₂-)、1,1-ジメチル-エチレン(-C(CH₃)₂-CH₂-)、 n -プロプ-1,3-イレン(-CH₂-CH₂-CH₂-)、1-メチルプロプ-1,3-イレン(-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-)、2-メチルプロプ-1,3-イレン(-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-)等だけでなく、相当する鏡対称形態が挙げられる。

C_{2-n} -アルケニル (n は3～6の値を有する) という用語は、2～ n 個のC原子及び少なくとも一つのC=C二重結合を有する分岐又は非分岐炭化水素基を表す。このような基の例として、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、イソ-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等が挙げられる。

C_{2-n} -アルキニル (n は3～6の値を有する) という用語は、2～ n 個のC原子及び少なくとも一つのC≡C三重結合を有する分岐又は非分岐炭化水素基を表す。このような基の例として、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、イソ-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、2-メチル-1-プロピニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、3-メチル-2-ブチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等が挙げられる。

【0089】

C_{1-n} -アルコキシという用語は C_{1-n} -アルキル-0-基 (C_{1-n} -アルキルは先に定義されたとおりである) を表す。このような基の例として、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソ-プロポキシ、 n -ブトキシ、イソ-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、 n -ペントキシ、イソ-ペントキシ、ネオ-ペントキシ、tert-ペントキシ、 n -ヘキソキシ、イソ-ヘキソキシ等が挙げられる。

C_{1-n} -アルキルチオという用語は C_{1-n} -アルキル-S-基 (C_{1-n} -アルキルは先に定義されたとおりである) を表す。このような基の例として、メチルチオ、エチルチオ、 n -プロピルチオ、イソ-プロピルチオ、 n -ブチルチオ、イソ-ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、 n -ペンチルチオ、イソ-ペンチルチオ、ネオ-ペンチルチオ、tert-ペンチルチオ、 n -ヘキシルチオ、イソ-ヘキシルチオ等が挙げられる。

C_{1-n} -アルキルカルボニルという用語は C_{1-n} -アルキル-C(=O)-基 (C_{1-n} -アルキルは先に定義されたとおりである) を表す。このような基の例として、メチルカルボニル、エチルカルボニル、 n -プロピルカルボニル、イソ-プロピルカルボニル、 n -ブチルカルボニル、イソ-ブチルカルボニル、sec-ブチルカルボニル、tert-ブチルカルボニル、 n -ペンチルカルボニル、イソ-ペンチルカルボニル、ネオ-ペンチルカルボニル、tert-ペンチルカルボニル、 n -ヘキシルカルボニル、イソ-ヘキシルカルボニル等が挙げられる。

C_{3-n} -シクロアルキルという用語は3～ n 個のC原子を有する飽和モノ-、ビ-、トリ-又はスピロ炭素環式基、好ましくはモノ炭素環基を表す。このような基の例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロドデシル、ビスシクロ〔3.2.1〕オクチル、スピロ〔4.5〕デシル、ノルピニル、ノルボニル、ノルカリル、アダマンチル等が挙げられる。

【0090】

C_{5-n} -シクロアルケニルという用語は5～ n 個のC原子を有するモノ不飽和モノ-、ビ-、トリ-又はスピロ炭素環式基を表す。このような基の例として、シクロペンテニル、シ

クロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、シクロノネニル等が挙げられる。

C_{3-n} -シクロアルキルカルボニルという用語は C_{3-n} -シクロアルキル-C(=O)基 (C_{3-n} -シクロアルキルは先に定義されたとおりである)を表す。

アリールという用語は炭素環式、芳香族環系、例えば、フェニル、ビフェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、フルオレニル、インデニル、ペントレニル、アズレニル、ビフェニレニル等を表す。“アリール”の特に好ましい意味はフェニルである。
シクロ- C_{3-7} -アルキレンイミノという用語は3～7個のメチレン単位だけでなく、イミノ基を有する4～7員環を表し、その分子の残部への結合はイミノ基を介してなされる。

10

シクロ- C_{3-7} -アルキレンイミノ-カルボニルという用語はイミノ基を介してカルボニル基に結合されている先に定義されたシクロ- C_{3-7} -アルキレンイミノ環を表す。

この出願に使用されるヘテロアリールという用語は少なくとも1個のC原子に加えてN、O及び／又はSから選ばれた1個以上のヘテロ原子を含む複素環の、芳香族環系を表す。このような基の例はフラニル、チオフェニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,3,5-トリアゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1,2,3-トリアジニル、1,2,4-トリアジニル、1,3,5-トリアジニル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、テトラゾリル、チアジアジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル（チアナフテニル）、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、プリニル、キナゾリニル、キノジリニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、カルバゾリル、アゼピニル、ジアゼピニル、アクリジニル等である。また、ヘテロアリールという用語は部分水素化された複素環の、芳香族環系、特に先にリストされたものを含む。このような部分水素化された環系の例は2,3-ジヒドロベンゾフラニル、ピロリニル、ピラゾリニル、インドリニル、オキサゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゼピニル等である。ヘテロアリールはヘテロ芳香族の単環式又は二環式の環系を表すことが特に好ましい。

20

30

【0091】

C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-n} -アルキル、アリール- C_{1-n} -アルキル、ヘテロアリール- C_{1-n} -アルキル等の如き用語は C_{3-7} -シクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基で置換されている、先に定義されたような、 C_{1-n} -アルキルを表す。

先に示された用語の多くが式又は基の定義に繰り返して使用されてもよく、夫々の場合に互いに独立に、先に示された意味の一つを有する。

特に基Cyの定義に使用される、例えば、“不飽和炭素環式基”又は“不飽和複素環基”中の、“不飽和”という用語は、モノ-又はポリ不飽和基に加えて、相当する完全には飽和されていない基、特にモノ-及びジ不飽和基を含む。

この出願に使用される“必要により置換されていてもよい”という表現はこうして表示された基が置換されておらず、又は明記された置換基により一置換もしくは多置換されていることを示す。当該基が多置換されている場合、置換基は同じであってもよく、また異なっている場合もある。

40

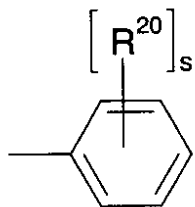
先に、また以下に使用されるスタイル（それによれば、環状基中で置換基の結合がこの環状基の中央に向かって示される）は、特にことわらない限り、この置換基がH原子を有する環状基のあらゆる自由な位置に結合されてもよいことを示す。

こうして、例

【0092】

50

【化 3 3】



【0093】

では、置換基 R^{20} ($s=1$ の場合) はフェニル環の自由な位置のいずれかに結合されてもよい。 $s=2$ の場合、選ばれた置換基 R^{20} は互いに異なってもよく、フェニル環の異なる自由な位置に結合されてもよい。

存在するカルボキシ基の H 原子又は N 原子に結合された H 原子 (イミノ基又はアミノ基) は夫々の場合に生体内で開裂し得る基により置換されていてもよい。 N 原子から生体内で開裂し得る基は、例えば、ヒドロキシ基、アシル基、例えば、ベンゾイル基もしくはピリジノイル基又は C_{1-16} -アルカノイル基、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブタノイル基、ペンタノイル基もしくはヘキサノイル基、アリルオキシカルボニル基、 C_{1-16} -アルコキシカルボニル基、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、tert.ブトキシカルボニル基、ペントキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、オクチルオキシカルボニル基、ノニルオキシカルボニル基、デシルオキシカルボニル基、ウンデシルオキシカルボニル基、ドデシルオキシカルボニル基もしくはヘキサデシルオキシカルボニル基、フェニル- C_{1-6} -アルコキシカルボニル基、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、フェニルエトキシカルボニル基もしくはフェニルプロポキシカルボニル基、 C_{1-3} -アルキルスルホニル- C_{2-4} -アルコキシカルボニル基、 C_{1-3} -アルコキシ- C_{2-4} -アルコキシ- C_{2-4} -アルコキシカルボニル基又は $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO$ -基 (式中、

R_e は C_{1-8} -アルキル基、 C_{5-7} -シクロアルキル基、フェニル基又はフェニル- C_{1-3} -アルキル基を表し、

R_f は水素原子、 C_{1-3} -アルキル基、 C_{5-7} -シクロアルキル基又はフェニル基を表し、かつ

R_g は水素原子、 C_{1-3} -アルキル基又は $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O$ -基 (式中、 $R_e \sim R_g$ は先に定義されたとおりである) を表す)

を意味し、

更にフタルイミド基がアミノ基について更に可能であり、上記エステル基はまた生体内でカルボキシ基に変換し得る基として使用し得る。

【0094】

上記残基及び置換基は記載されたようにフッ素により一置換又は多置換されていてもよい。好ましいフッ素化されたアルキル基はフルオロメチル、ジフルオロメチル及びトリフルオロメチルである。好ましいフッ素化されたアルコキシ基はフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ及びトリフルオロメトキシである。好ましいフッ素化されたアルキルスルフィニル基及びアルキルスルホニル基はトリフルオロメチルスルフィニル及びトリフルオロメチルスルホニルである。

本発明の一般式 I の化合物は酸基、主としてカルボキシ基を有してもよく、かつ／又は塩基性基、例えば、アミノ官能基を有してもよい。それ故、一般式 I の化合物は分子内塩として、また医薬上使用できる無機酸、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、スルホン酸もしくは有機酸 (例えば、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸又は酢酸) との塩として、又は医薬上使用できる塩基、例えば、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の水酸化物もしくは炭酸塩、水酸化亜鉛もしくは水酸化アンモニウム又は有機アミン、例えば、トリエチルアミン、トリエチルアミン、トリエタノールアミンとの塩として存在してもよい。

本発明の化合物は原則として知られている合成の方法を使用して得られてもよい。化合

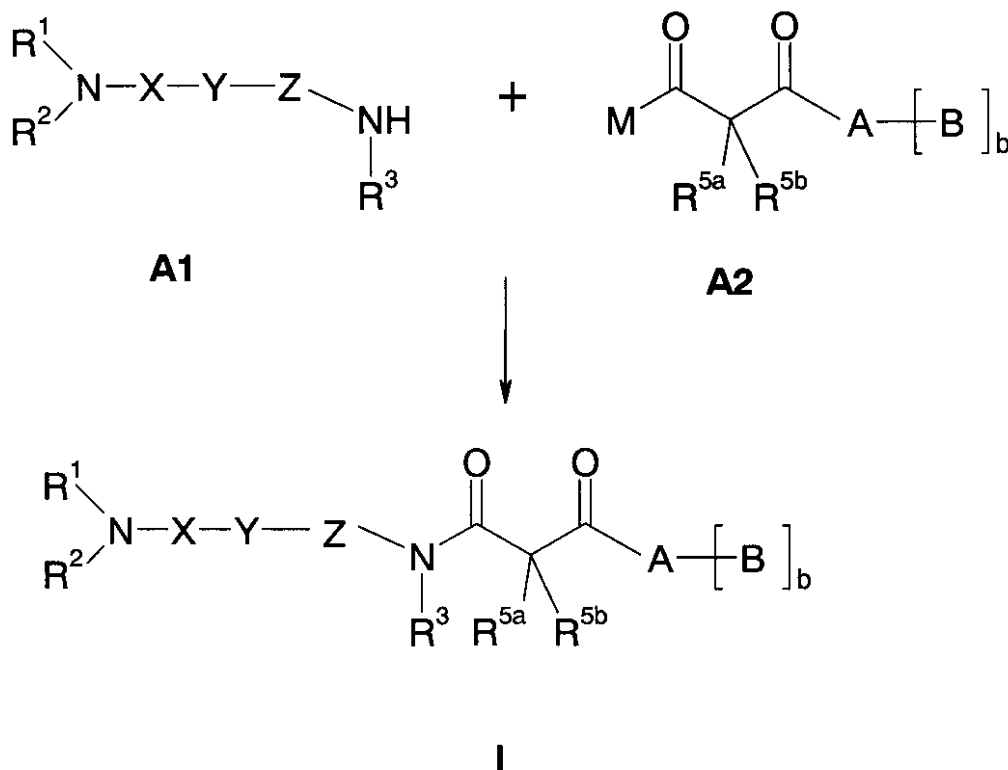
物は以下に更に十分に記載される調製の方法（これらはまた本発明の対象である）と同様にし得られることが好ましい。以下に使用される略号は実験の節の序論に定義され、又は当業者に既に良く知られている。

以下にリストされる出発物質又は中間生成物がアミン官能基を有する基 R^1 、 R^2 、 R^3 、X、Y、Z、A又はBを含む場合、これらは、例えば、Boc、Fmoc又はCbz保護基で保護された形態で使用され、反応の終了時に通常の方法を使用して放出されることが好ましい。

合成プランA：

【0095】

【化34】



【0096】

本発明の式Iの化合物は合成プランAに従って当業界で知られているアミド合成方法を使用して式A1のアミンを式A2のカルボン酸又はカルボン酸誘導体と反応させることにより得られる。カルボン酸誘導体A2中で、基MはOH、Cl、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -アルキルチオ、 C_{1-6} -アルキル-COO等から選ばれた意味を有することが好ましい。

好ましくは、式A2 (M=OH) のカルボン酸化合物が溶媒又は溶媒の混合物中で少なくとも一種のカップリング試薬、例えば、TBTUと反応させられ、次いでその反応混合物が式A1のアミン化合物と更に反応させられ、その間に最小量の一種の塩基がカルボン酸化合物とTBTUの反応の前及び／又は後にその反応混合物に添加される。ペプチドカップリング試薬、例えば、TBTUがカルボン酸A2に対し等モル量又は過剰、好ましくは等モルから50%過剰まで使用されることが有利である。また、その反応はTBTUと等モルである量のHOBtの存在下で行なわれてもよい。式A2のカルボン酸がTBTUとともに使用され、次いでこの反応混合物が1±0.25：1±0.25：1±0.25：1～4の式A2のカルボン酸化合物：式A1のアミン化合物：TBTU：塩基のモル比で式A1のアミン化合物とともに使用されることが有利である。

【0097】

カルボン酸に代えて、相当する活性化カルボン酸誘導体、例えば、エステル、オルトエステル、カルボン酸クロリド又は酸無水物を使用することがまた可能である。

好適な塩基は、特に、三級アミン、例えば、トリエチルアミン又はヒューニツヒ塩基だけでなく、アルカリ金属炭酸塩、例えば、炭酸カリウムである。その反応は好適な溶媒又は溶媒の混合物中で起こるが、DMF及び／又はTHFが使用されることが好ましい。カルボン

酸又はカルボン酸誘導体(A2)及びアミン(A1)が1.5:1～1:1.5のモル比で使用されることが好ましい。その反応は0℃から120℃まで、好ましくは20℃から80℃までの温度範囲で1時間から24時間までの期間にわたって行なわれることが有利である。

カルボン酸化合物A2(M=OH)の活性化が所望される場合、これは混合酸無水物を使用して有利に行ない得る。当該カルボン酸A2の混合酸無水物はカルボン酸を1:1～1:1.2のモル比で過剰のアルキルクロロホルメート、好ましくはイソプロピルクロロホルメートと反応させることにより調製されることが好ましい。好適な塩基は三級アミン、例えば、N-メチルモルホリンであることが好ましく、これらは当該アルキルクロロホルメートに対し当モル量で使用される。

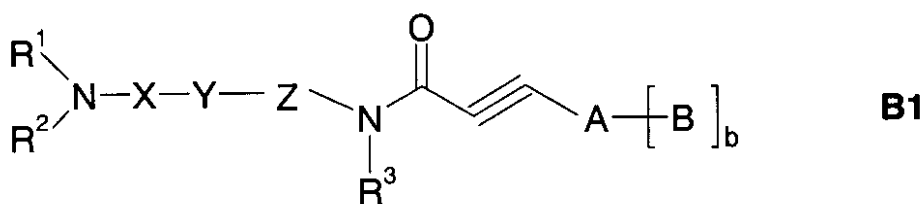
その反応は-20℃～20℃、特に-15～10℃の温度でTHFの如き好適な溶媒中に行なわれ、10～2400分の期間にわたって起こる。

こうして得られた混合酸無水物が更に精製しないでアミン化合物(A1)と反応させられることが好ましい。アミン化合物(A1)は当該カルボン酸誘導体(A2)に対し過剰、好ましくは5-10モル%過剰で使用される。その反応は、例えば、1～4時間の期間にわたって0℃～60℃で行なわれる。

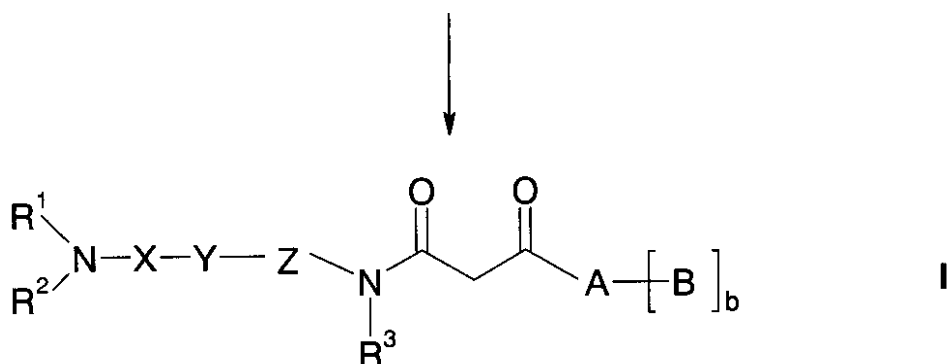
合成プランB1:

【0098】

【化35】



20



30

【0099】

また、本発明の式Iの化合物は合成プランB1に従って式B1のプロピン酸アミドの三重結合の加水分解により得られてもよい。相当するβ-ケトアミドを生成するためのプロピン酸アミドの加水分解は必要により活性化求核試薬の存在下で酸又は塩基の添加により行なわれる。この目的に適した酸は特に強い無機酸又は有機酸、例えば、塩酸、硫酸、酢酸、ギ酸、シュウ酸、メタンスルホン酸又はトリフルオロメタンスルホン酸である。好適な塩基は特にアルカリ金属の水酸化物、炭酸塩又は酢酸塩、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、酢酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム、又は二級アミンもしくは三級アミン、例えば、トリエチルアミン、ピペリジン、モルホリン、ジイソプロピルエチルアミンもしくはジエチルアミンの水溶液である。

40

酸又は塩基はプロピン酸アミドと較べてモル過剰で有利に使用される。

好適な活性化求核試薬の例として、特に二級アミン、例えば、ピペリジン、モルホリンもしくはジエチルアミン又はチオール、例えば、エタンチオールもしくはチオフェノール、或いはホスフィン、例えば、トリフェニルホスフィン又はトリブチルホスフィンが挙げられる。

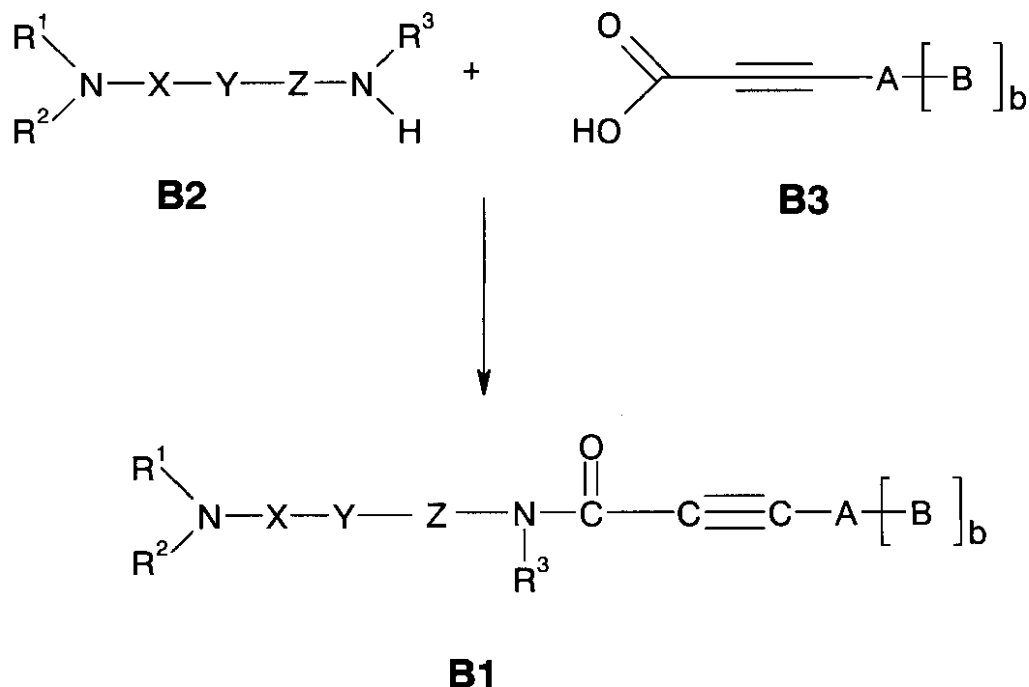
50

その反応は好適な溶媒又は溶媒の混合物、おそらくアルコール、例えば、エタノール、又はアセトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドもしくはアセトニトリル中で、必要により夫々の場合に少量、特に溶媒の容積を基準として10容量%以下の水を添加して、20～120℃、好ましくは溶媒の沸騰温度付近の温度で有利に行なわれる。好適な反応時間は通常1時間から24時間までの範囲である。

合成プランB2：

【0100】

【化36】



10

20

【0101】

式B1の化合物は一般式B2のアミン化合物を有機溶媒、例えば、DM、TH、ジオキサン、アセトニトリル又はトルエン中で塩基、例えば、トリエチルアミン及び活性化試薬、例えば、CDI、TBTU又はDCCの存在下で一般式B3のプロピン酸化合物と反応させることにより得られてもよい。化合物B3に代えて、化合物B3のカルボン酸クロリド又は混合酸無水物を使用することがまた可能である。合成プランAと関連して記載されたアミド結合方法がまたここで使用されてもよい。

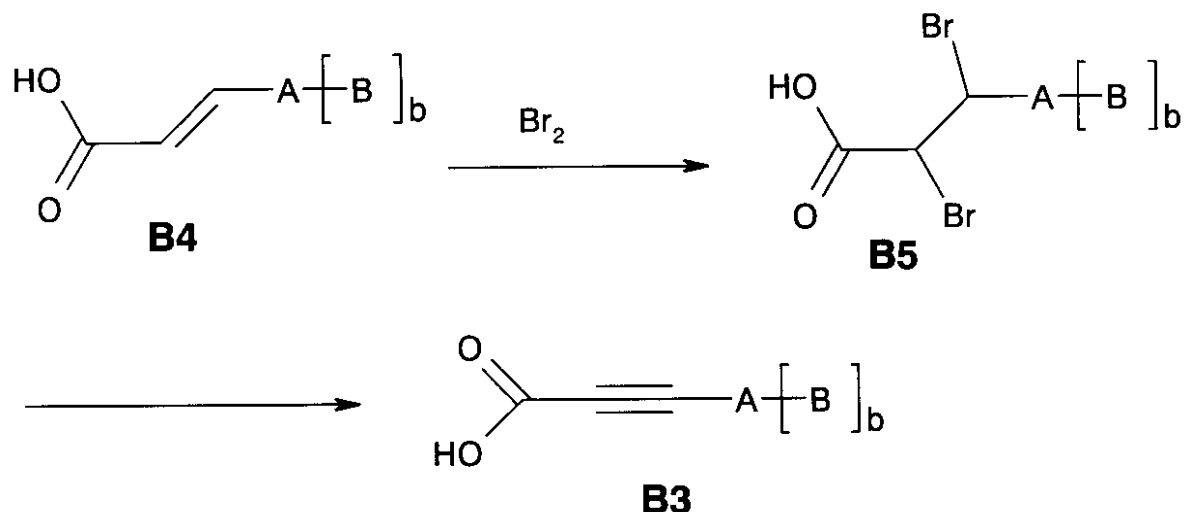
30

合成プランB3：

40

【0102】

【化 3 7】



10

【0103】

一般式B3の化合物はまた一般式B5の化合物を有機溶媒、例えば、ジオキサン、エタノール又はTHF中で、水を添加して、又は添加しないで、0℃から150℃までの温度で塩基、例えば、カリウムtert.ブトキシド、水酸化ナトリウム又はナトリウムエトキシドと反応させることにより調製されてもよい。しかしながら、一般式B5の化合物を0℃から150℃までの温度でピリジン又はキノリンと反応させることがこの反応についてまた可能である。一般式B5の化合物は一般式B4の化合物を溶媒、例えば、四塩化炭素中で-20℃～100℃の温度、好ましくは0℃～周囲温度の温度で臭素化することにより得られる。

20

本発明の化合物はまた下記の実施例に記載される方法を使用して有利に得られてもよく、これらの方法はまた、例えば、文献により当業者に知られている方法と組み合わせられてもよい。

式(I)の立体異性化合物は主として通常の方法により分離されてもよい。ジアステレオマーはそれらの異なる物理化学的性質に基づいて、例えば、好適な溶媒からの分別結晶化、キラル静止相又は好ましくは非キラル静止相を使用する、高圧液体クロマトグラフィー又はカラムクロマトグラフィーにより分離される。

30

一般式(I)により含まれるラセミ体は、例えば、好適なキラル静止相（例えば、キラルAGP、キラルPAKAD）によるHPLCにより分離されてもよい。塩基性又は酸性官能基を含むラセミ体はまた光学活性酸、例えば、(+)又は(-)-酒石酸、(+)又は(-)-ジアセチル酒石酸、(+)又は(-)-酒石酸モノメチル又は(+)-ショウノウスルホン酸、或いは光学活性塩基、例えば、(R)-(+)-フェニルエチルアミン、(S)-(-)-1-フェニルエチルアミン又は(S)-ブルシンとの反応で生成されるジアステレオマーの、光学活性塩を経由して分離し得る。

異性体を分離する通常の方法によれば、一般式(I)の化合物のラセミ体が溶媒中で等モル量の上記光学活性酸又は塩基の一種と反応させられ、得られるその結晶性の、ジアステレオマーの、光学活性塩がそれらの異なる溶解性を使用して分離される。この反応はあらゆる型の溶媒中に行なわれてもよいが、但し、それが塩の溶解性に関して十分に異なることを条件とする。メタノール、エタノール又は、例えば、50:50の容積比のこれらの混合物が使用されることが好ましい。次いで光学活性塩の夫々が水に溶解され、塩基、例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム、又は好適な酸、例えば、希塩酸もしくは水性メタンスルホン酸で慎重に中和され、この方法で相当する遊離化合物が(+)又は(-)形態で得られる。

40

一般式Iにより含まれる(R)もしくは(S)鏡像体単独又は2種の光学活性ジアステレオマー化合物の混合物がまた(R)もしくは(S)配置の好適な反応成分を用いて上記合成を行なうことにより得られてもよい。

【0104】

50

既に記載されたように、式(I)の化合物はその塩、特に医薬上の使用のためにその生理学上かつ薬理学上許される塩に変換されてもよい。これらの塩は一方では無機酸又は有機酸との式(I)の化合物の生理学上かつ薬理学上許される酸付加塩として存在してもよい。他方で、酸により結合された水素の場合には、式(I)の化合物はまた無機塩基との反応により対イオンとしてのアルカリ又はアルカリ土類金属陽イオンとの生理学上かつ薬理学上許される塩に変換されてもよい。酸付加塩は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、酢酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸、酒石酸又はマレイン酸を使用して調製し得る。更に、上記酸の混合物が使用されてもよい。酸により結合された水素を有する式(I)の化合物のアルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩を調製するために、アルカリ金属及びアルカリ土類金属の水酸化物及び水素化物が使用されることが好ましいが、アルカリ金属、特にナトリウム及びカリウムの水酸化物及び水素化物が好ましく、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムが最も好ましい。

生理学上許される塩を含む、本発明の化合物は、MCH受容体、特にMCH-1受容体のアンタゴニストとして有効であり、MCH受容体結合研究で良好なアフィニティーを示す。MCH拮抗特性に関する薬理学試験系が下記の実験の節に記載される。

MCH受容体のアンタゴニストとして、本発明の化合物はMCHにより引き起こされ、又は或るその他の様式でMCHと原因上関連している症候及び／又は疾患の予防及び／又は治療のための医薬上活性な物質として有利に適している。一般に、本発明の化合物は低毒性を有し、それらは経口経路により良く吸収され、かつ良好な脳内移行性、特に脳接近性を有する。

それ故、本発明の少なくとも一種の化合物を含むMCHアンタゴニストは、MCHにより引き起こされ、又はそれ以外にMCHと原因上関連している症候及び／又は疾患の予防及び／又は治療のために、哺乳類、例えば、ラット、マウス、モルモット、野ウサギ、イヌ、ネコ、ヒツジ、ウマ、ブタ、ウシ、サル及びヒトに特に適している。

MCHにより引き起こされ、又はそれ以外にMCHと原因上関連している疾患は特に代謝障害、例えば、肥満、及び食事障害、例えば、神経性多食症を含む、多食症である。指示肥満として、特に外因性肥満、高インスリン性肥満、形質増殖性肥満、高成長(hyperphyseal)脂肪症、形質低形成性肥満、甲状腺機能低下性肥満、視床下部性肥満、症候性肥満、幼児性肥満、上体肥満、食事性肥満、性腺機能減退性肥満、中枢性肥満が挙げられる。指示のこの範囲はまた悪液質、拒食症及び過食症を含む。

本発明の化合物は空腹を減少し、食欲を抑制し、食事挙動を制御し、かつ／又は飽満感を誘発するのに特に適しているかもしれない。

【0105】

加えて、MCHにより引き起こされ、又はそれ以外にMCHと原因上関連する疾患としてまた、高脂血症、蜂巣炎、脂肪蓄積、悪性肥満細胞症、全身性肥満細胞症、情緒障害、感情障害、鬱病、不安状態、生殖障害、性的障害、記憶障害、癲癇、痴呆の形態及びホルモン障害が挙げられる。

本発明の化合物はまたその他の病気及び／又は障害、特に肥満を伴うもの、例えば、糖尿病、真性糖尿病、特にII型糖尿病、高血糖、特に慢性高血糖、糖尿病の合併症（糖尿病性網膜症、糖尿病性ニューロパシー、糖尿病性腎症等を含む）、インスリン耐性、病的グルコーストランス、脳出血、心不全、心血管疾患、特に動脈硬化及び高血圧、関節炎並びに膝関節炎の予防及び／又は治療のための活性物質として適している。

本発明のMCHアンタゴニスト及び製剤は食事療法、例えば、食事糖尿病治療、及び運動と組み合わせて有利に使用し得る。

本発明の化合物が有利に好適である指示の別の範囲は排尿障害、例えば、尿失禁、活動亢進の膀胱、切迫排尿、夜間多尿、遺尿症の予防及び／又は治療であり、活動亢進の膀胱及び切迫排尿は良性前立腺過形成と関連していてもよく、また関連していなくてもよい。

一般に言えば、本発明の化合物は依存症、例えば、アルコール及び／又はニコチン依存症、及び／又は禁断症、例えば、ニコチンをやめているスモーカーの体重獲得を予防し、

かつ／又は治療するのに潜在的に適している。“依存症”は常用物質を摂取し、かつ／又は、特に幸福感を得もしくはネガティブの感情を排除するために、或る種の活動を行なおうとする押えられない衝動をここで一般に意味する。特に、“依存症”という用語は常用物質に関する依存症を表すのにここで使用される。“禁断症”は常用物質が一種以上のこのような物質に依存する患者から断たれる場合に生じ、又は生じ得る症候をここで一般に意味する。本発明の化合物はタバコ消費を減少又は終了するため、ニコチン依存症の治療又は予防のため、かつ／又はニコチン禁断症の治療又は予防のため、タバコ及び／又はニコチンについての渴望を低減するための活性物質として、また一般にアンチ-スモッキング剤として潜在的に特に適している。本発明の化合物はまたスモーカーがニコチンを断っている場合に典型的に見られる体重獲得を防止し、又は少なくとも低減するのに有益であり得る。これらの物質はまた常用物質についての渴望及び／又は常用物質への依存症への再発を防止し、もしくは少なくとも低減する活性物質として適しているかもしれない。常用物質という用語は精神-運動活性を有する物質、例えば、麻薬又はドラッグ、特にアルコール、ニコチン、コカイン、アンフェタミン、オピエート、ベンゾジアゼイン及びバルビツレートを特に表すが、排他的ではない。

【0106】

このような効果を得るのに必要とされる用量は都合良くは、夫々の場合に毎日1～3回で、静脈内経路又は皮下経路により、体重1kg当り0.001～30mg、好ましくは体重1kg当り0.01～5mgであり、経口経路もしくは鼻内経路又は吸入により、体重1kg当り0.01～50mg、好ましくは体重1kg当り0.1～30mgである。

この目的のために、本発明に従って調製された式Iの化合物は一種以上の通常の不活性担体及び／又は希釈剤、例えば、トウモロコシ澱粉、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、硬質脂肪又はこれらの好適な混合物と一緒に、必要により以下に記載されるようなその他の活性物質と一緒に製剤化されて、通常のガレン製剤、例えば、単純錠剤もしくは被覆錠剤、カプセル、ロゼンジ、粉末、顆粒、溶液、エマルション、シロップ、吸入のためのエアロゾル、軟膏又は座薬を製造し得る。

医薬組成物に加えて、本発明はまた必要により一種以上の生理学上許される賦形剤と一緒に本発明の少なくとも一種のアミド化合物及び／又は本発明の塩を含む組成物を含む。このような組成物はまた、例えば、本発明の化合物が混入される、食品（これは固体又は液体であってもよい）であってもよい。

【0107】

上記組み合わせについて、付加的な活性物質として特に、例えば、上記指示の一つに関して本発明のMCHアンタゴニストの治療効果を強化するもの及び／又は本発明のMCHアンタゴニストの用量を減少することを可能にするものを使用することが可能である。一種以上の付加的な活性物質は

- 糖尿病の治療のための活性物質、
- 糖尿病の合併症の治療のための活性物質、
- 肥満の治療のための活性物質、好ましくはMCHアンタゴニスト以外の活性物質、
- 高血圧の治療のための活性物質、
- 動脈硬化を含む、高脂血症の治療のための活性物質、
- 動脈硬化を含む、異常脂血症の治療のための活性物質、
- 関節炎の治療のための活性物質、
- 不安状態の治療のための活性物質、
- 鬱病の治療のための活性物質

の中から選ばれることが好ましい。

活性物質の上記カテゴリーが今例により更に詳しく説明される。

糖尿病の治療のための活性物質の例はインスリン感作物質、インスリン分泌促進剤、ビ

10

20

30

40

50

グアニド、インスリン、 α -グルコシダーゼインヒビター、 β 3アドレノ-受容体アゴニストである。

インスリン感作物質として、グリタゾン、特にピオグリタゾン及びその塩（好ましくは、塩酸塩）、トログリタゾン、ロシグリタゾン及びその塩（好ましくは、マレイン酸塩）、JTT-501、GI-262570、MCC-555、YM-440、DRF-2593、BM-13-1258、KRP-297、R-119702及びGW-1929が挙げられる。

【0108】

インスリン分泌促進剤として、スルホニル尿素、例えば、トルブタミド、クロロプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド及びそのアンモニウム塩、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリドが挙げられる。インスリン分泌促進剤の更なる例はレパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニド(KAD-1229)及びJTT-608である。

10

ビグアニドとして、メトホルミン、ブホルミン及びフェンホルミンが挙げられる。

インスリンとして、動物、特にウシ又はブタから得られたもの、動物から得られたインスリンから酵素により合成される半合成ヒトインスリン、例えば、エシェリキア・コリ又は酵母から遺伝子操作により得られたヒトインスリンが挙げられる。更に、インスリンという用語はまたインスリン-亜鉛（0.45~0.9重量%の亜鉛を含む）並びに塩化亜鉛、硫酸プロタミン及びインスリンから得られるプロタミン-インスリン-亜鉛を含む。インスリンはまたインスリンフラグメント又は誘導体（例えば、INS-1等）から得られてもよい。

インスリンはまた、例えば、効果の開始時間及び期間に関して異なる種類（“超即時作用型”、“即時作用型”、“2段階型”、“中間型”、“延長作用型”等）を含んでもよく、これらは患者の病状に応じて選ばれる。

20

α -グルコシダーゼインヒビターとして、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、エミグリテートが挙げられる。

β 3アドレノ受容体アゴニストとして、AJ-9677、BMS-196085、SB-226552、AZ40140が挙げられる。

上記以外の糖尿病の治療のための活性物質として、エルゴセツト、プラムリンチド、レプチン、BAY-27-9955だけでなく、グリコーゲンホスホリラーゼインヒビター、ソルビトールデヒドロゲナーゼインヒビター、タンパク質チロシンホスファターゼ1Bインヒビター、ジペプチジルプロテアーゼインヒビター、グリパジド、グリブリドが挙げられる。

【0109】

30

糖尿病の合併症の治療のための活性物質として、例えば、アルドースレダクターゼインヒビター、グリケーションインヒビター及びタンパク質キナーゼCインヒビター、DPPIVブロッカー、GLP-1又はGLP-2類似体及びSGLT-2インヒビターが挙げられる。

アルドースレダクターゼインヒビターは、例えば、トルレスタット、エパルレスタット、イミレスタット、ゼナレスタット、SNK-860、ゾボルレスタット、ARI-50i、AS-3201である。

グリケーションインヒビターの例はピマゲジンである。

タンパク質キナーゼCインヒビターは、例えば、NGF、LY-333531である。

DPPIVブロッカーは、例えば、LAF237（ノバルチス）、MK431（メルク）だけでなく、815541、823093及び825964（全てグラクソスミスクライン）である。

40

GLP-1類似体は、例えば、リラグルチド(NN2211)（ノボノルディスク）、CJC1131（コンジュケム）、エキセナチド（アミリン）である。

SGLT-2インヒビターは、例えば、AVE-2268（アベンチス）及びT-1095（タナベ、ジョンソン&ジョンソン）である。

糖尿病の合併症の治療のための上記以外の活性物質として、アルプロスタジル、チアプリド塩酸塩、シロスタゾール、メキシレチン塩酸塩、エチルエイコサペンテート、メマンチン、ピマゲジン(ALT-711)が挙げられる。

肥満の治療のための活性物質、好ましくはMCHアンタゴニスト以外のものとして、リパーゼインヒビター及び食欲抑制薬が挙げられる。

リパーゼインヒビターの好ましい例はオルリスタットである。

50

好ましい食欲抑制薬の例はフェンテルミン、マジンドール、フルオキセチン、シブトラミン、バイアミン、(S)-シブトラミン、SR-141716、NGD-95-1である。

肥満の治療のための上記以外の活性物質として、リプスタチンが挙げられる。

【0110】

更に、この出願の目的のために、抗肥満活性物質の活性物質グループとして、食欲抑制薬がまた挙げられ、そのうちの β_3 アゴニスト、チロミメチック(thyromimetic)活性物質及びNPYアンタゴニストが強調されるべきである。好ましい抗肥満/食欲抑制活性物質と考えられる物質の範囲は例としての下記の追加のリストにより示される：フェニルプロパノールアミン、エフェドリン、シュードエフェドリン、フェンテルミン、コレシストキニン-A（以下、CCK-Aと称される）アゴニスト、モノアミン再摂取インヒビター（例えば、シブトラミン）、交感神経様作用活性物質、セロトニン作動性活性物質（例えば、デクスフェンフルラミン、フェンフルラミン、5-HT_{2C}アゴニスト、例えば、BVT933又はAPD356）、ドーパミンアンタゴニスト（例えば、プロモクリプチン又はプラミペキソール）、メラノサイト刺激ホルモン受容体アゴニスト又は模倣薬、メラノサイト刺激ホルモンの類似体、カンナビノイド受容体アンタゴニスト（リモナバント、ACOMPLIATM）、MCHアンタゴニスト、OBタンパク質（以下、レプチンと称する）、レプチン類似体、脂肪酸シンターゼ(FAS)アンタゴニスト、レプチン受容体アゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、GIリパーゼインヒビター又はレデューサー（例えば、オルリスタット）。その他の食欲抑制薬として、ボンベシンアゴニスト、デヒドロエピアンドロステロン又はその類似体、グルココルチコイド受容体アゴニスト及びアンタゴニスト、オレキシン受容体アンタゴニスト、ウロコルチン結合タンパク質アンタゴニスト、グルカゴン様ペプチド-1受容体のアゴニスト、例えば、エキセンジン、AC2993、CJC-1131、ZP10又はGRT0203Y、DPP_{IV}インヒビター並びに毛様体神経栄養因子、例えば、アキソキンが挙げられる。この状況で、末梢組織中の脂肪酸酸化を増大することにより体重損失を生じる形態の治療薬、例えば、アセチル-CoAカルボキシラーゼのインヒビターが挙げられるべきである。

10

20

高血圧の治療のための活性物質として、アンギオテンシン変換酵素のインヒビター、カルシウムアンタゴニスト、カリウムチャンネル開放薬及びアンギオテンシンIIアンタゴニストが挙げられる。

アンギオテンシン変換酵素のインヒビターとして、カプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、デラプリル（塩酸塩）、リシノプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、シラザプリル、テモカプリル、トランドラプリル、マニジピン（塩酸塩）が挙げられる。

30

カルシウムアンタゴニストの例はニフェジピン、アムロジピン、エフォニジピン、ニカルジピンである。

カリウムチャンネル開放薬として、レブクロマカリム、L-27152、AL0671、NIP-121が挙げられる。

アンギオテンシンIIアンタゴニストとして、テルミサルタン、ロサルタン、カンデサルタン、シレキセチル、バルサルタン、イルベサルタン、CS-866、E4177が挙げられる。

【0111】

動脈硬化を含む、高脂血症の治療のための活性物質として、HMG-CoAレダクターゼインヒビター、フィブレート化合物が挙げられる。

40

HMG-CoAレダクターゼインヒビターとして、プラバスタチン、シムバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、リパンチル、セリバスタチン、イタバスタチン、ZD-4522及びそれらの塩が挙げられる。

フィブレート化合物として、ベザフィブレート、クリノフィブレート、クロフィブレート及びシムフィブレートが挙げられる。

動脈硬化を含む、異常脂質血症の治療のための活性物質として、例えば、HDLレベルを上昇する薬物、例えば、ニコチン酸及びその誘導体及び製剤、例えば、ニアスパンだけでなく、ニコチン酸受容体のアゴニストが挙げられる。

関節炎の治療のための活性物質として、NSAID（非ステロイド抗炎症薬）、特にCOX2インヒビター、例えば、メロキシカム又はイブプロフェンが挙げられる。

50

不安状態の治療のための活性物質として、クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、オキソゾラム、メダゼパム、クロキサゾラム、ブロマゼパム、ロラゼパム、アルプラゾラム、フルジアゼパムが挙げられる。

鬱病の治療のための活性物質として、フルオキセチン、フルボキサミン、イミプラミン、パロキセチン、セルトラリンが挙げられる。

これらの活性物質に関する用量は最低の通常推奨される用量の1/5から通常推奨される用量の1/1までであることが好都合である。

別の実施態様において、本発明はまた哺乳類の食事挙動に影響するための本発明の少なくとも一種のアミド化合物及び／又は本発明の塩の使用に関する。この使用は本発明の化合物が空腹を減少し、食欲を制限し、食事挙動を制御し、かつ／又は飽満感を誘導するのに適し得るという事実特にに基づいている。食事挙動は食物摂取を減少するように影響されることが有利である。それ故、本発明の化合物は体重を減少するのに有利に使用される。本発明の別の使用は、例えば、体重を失うための段階を既にとっており、彼らの一層低い体重を維持するのに関心がある人々における、体重の増加の防止である。この実施態様によれば、それが非治療的使用であることが好ましい。このような非治療的使用は、例えば、外観を変えるための化粧上の使用、又は全般の健康を改善するための適用であるかもしれない。本発明の化合物は診断される食事障害を患っておらず、診断される肥満、多食症、糖尿病及び／又は診断される排尿障害、特に尿失禁のない哺乳類、特にヒトに非治療的に使用されることが好ましい。好ましくは、本発明の化合物は自乗された身長（メートル）により割られた体重（キログラム）と定義される、BMI（体格指数）が30のレベル以下、特に25以下であるヒトにおける非治療的使用に適している。

以下の実施例は本発明を説明することを目的とする。

【実施例】

【0112】

備考

原則として、 ^1H -NMR及び／又は質量スペクトルを調製された化合物について得た。特にことわらない限り、チャンパー飽和を用いずに既製シリカゲル60TLCプレート F_{254} （E. Merck, Darmstadt, 品目番号1.05714）を使用して、 R_f 値を測定した。チャンパー飽和を用いずに既製酸化アルミニウム60TLCプレート F_{254} （E. Merck, Darmstadt, 品目番号1.05713）を使用して、見出しAloxの下に得られた R_f 値を測定した。溶離剤について明記された比は当該溶媒の容積基準の単位に関する。 NH_3 の場合に明記された容積基準の単位は水中の NH_3 の濃厚溶液に関する。クロマトグラフィー精製のために、ミリポア社製のシリカゲル（MATREXTM、35-70 μm ）を使用する。クロマトグラフィー精製のために、Alox（E. Merck, Darmstadt, 標準化酸化アルミニウム90, 63-200 μm , 品目番号1.01097.9050）を使用する。

R_f 値を示す場合に、溶離剤混合物についての下記の略号を以下に使用する。

(A)：シリカゲル、塩化メチレン／メタノール／アンモニア(9:1:0.01)

(B)：シリカゲル、塩化メチレン／メタノール／アンモニア(5:1:0.01)

(C)：シリカゲル、塩化メチレン／メタノール(9:1)

(D)：シリカゲル、塩化メチレン／メタノール／アンモニア(9:1:0.1)

(E)：酸化アルミニウム、塩化メチレン／メタノール(30:1)

配置について特別な情報がない場合、純粋な鏡像体があるか否か又は部分もしくは完全ラセミ化が起こったか否かは明らかではない。

【0113】

下記略号を先に、また以下に使用する。

abs.	無水
Cbz	ベンジルオキシカルボニル
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
EII	電子衝撃イオン化
エーテル	ジエチルエーテル

10

20

30

40

50

EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
Fmoc	9-フルオレニルメトキシカルボニル
MeOH	メタノール
Ph	フェニル
RT	周囲温度
TBTU	2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム-テトラフルオロボレート
THF	テトラヒドロフラン

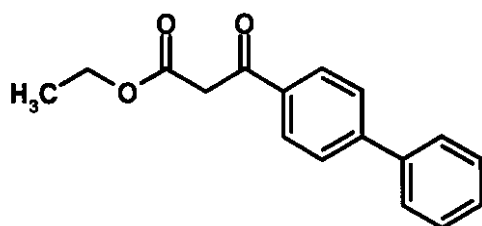
出発化合物の調製：

例 I.1

エチル 3-ビフェニル-4-イル-3-オキソ-プロピオネート

【0114】

【化38】



【0115】

4-アセチル-ビフェニル14.7g (75.0ミリモル)をジエチルカーボネート150mlに溶解する。保護ガスの下で、油中の水素化ナトリウム合計6.50g (150ミリモル) (55%)を0℃で回分添加する。その混合物を5分間にわたって0℃に保ち、次いで80℃で2時間攪拌する。冷却後、その混合物を水に注ぎ、塩化メチレンで抽出し、有機相を水洗し、最後に硫酸ナトリウムで乾燥させる。溶媒を除き、残渣を水中に懸濁させ、1N塩酸で中和する。水相をジエチルエーテルで抽出し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、最後に溶媒を除く。最後に残渣を石油エーテルで再結晶し、生成物を50℃で真空中で乾燥させる。

収量：15.3g (理論値の76%)、

R_f 値：0.60 (シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル=5:2)

融点75-77℃

C₁₇H₁₆O₃

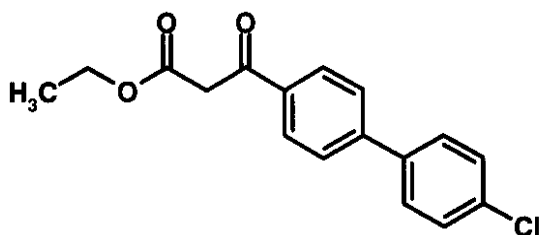
EI質量スペクトル：m/z=269 [M+H]⁺

例 II.1

エチル 3-(4'-クロロ-ビフェニル-4-イル)-3-オキソ-プロピオネート

【0116】

【化39】



【0117】

モノエチルマロネート4.29g (32.5ミリモル)をテトラヒドロフラン100mlに溶解し、ブチルリチウム溶液 (ヘキサン中1.6N) 42.3ml (67.7ミリモル)を-60℃で滴下して添加する。その温度を-15℃に上昇させ、次いでその混合物を再度-65℃に冷却し、テトラヒドロフラン30ml中の4'-クロロ-ビフェニル-4-カルボン酸クロリド (調製についてGazz. Chim.

10

20

30

40

50

Ital. 1949, 79, 453を参照のこと) 3.40g (13.5ミリモル) を滴下して添加する。その混合物を5分間にわたって-65℃に保ち、次いで2時間にわたって周囲温度に加熱する。その混合物を1N塩酸50mlに注ぎ、ジエチルエーテル300mlで抽出し、有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び水で洗浄し、最後に硫酸ナトリウムで乾燥させる。溶媒を除き、残渣を石油エーテルで再結晶し、生成物を真空で乾燥させる。

収量：3.10g (理論値の76%)、

R_f 値：0.60 (シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル=5:2)

融点45-50℃

C₁₇H₁₅ClO₃

EI質量スペクトル：m/z=303/305 [M+H]⁺

10

また、下記の化合物を上記方法と同様にして合成する。

(II.2) エチル3-(3-クロロ-ピフェニル-4-イル)-3-オキソ-プロピオネート

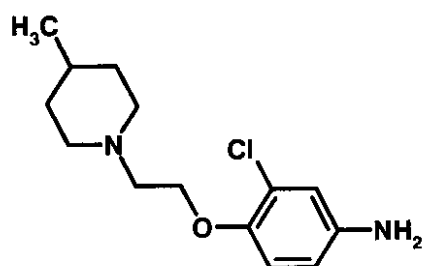
(II.3) エチル3-(4-メトキシフェニル)-3-オキソ-プロピオネート

例III.1

3-クロロ-4-[2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-フェニルアミン

【0118】

【化40】



20

【0119】

III.1.a

4-(2-ブロモ-エトキシ)-3-クロロ-ニトロベンゼン

1,2-ジブロモエタン36.6ml (416ミリモル) をDMF200mlに溶解し、炭酸カリウム11.5g (83.3ミリモル) を添加する。DMF40ml中の2-クロロ-4-ニトロ-フェノール7.20g (41.6ミリモル) をこの混合物に徐々に滴下して添加する。その混合物を周囲温度で3時間攪拌する。溶媒を除き、残渣を酢酸エチルに吸収させ、飽和食塩水溶液で洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させる。溶媒を除き、残渣を石油エーテル／酢酸エチル(4:1→9:1)の勾配でシリカゲルカラムにより精製する。

収量：7.9g (理論値の68%)、

R_f 値：0.55 (シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル=3:1)

C₈H₇BrClNO₃

III.1.b

3-クロロ-4-[2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-ニトロベンゼン

4-(2-ブロモ-エトキシ)-3-クロロ-ニトロベンゼン (III.1.a) 7.80g (27.8ミリモル) 及び4-メチル-ピペリジン10.1ml (84.0ミリモル) を塩化メチレン100mlに溶解し、周囲温度で12時間攪拌する。次いで塩化メチレン／メタノール49:1を溶離剤として用いてその混合物を酸化アルミニウム (活性2-3) 400gにより濾過する。

収量：6.9g (理論値の83%)、

R_f 値：0.50 (酸化アルミニウム、石油エーテル／酢酸エチル=3:1)

C₁₄H₁₉ClN₂O₃

EI質量スペクトル：m/z=299/301 [M+H]⁺

【0120】

III.1.c

3-クロロ-4-[2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-フェニルアミン

50

3-クロロ-4-[2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-ニトロベンゼン (III.1.b) 6.90g (23.1ミリモル) をテトラヒドロフラン100mlに溶解し、8時間にわたって周囲温度で $1.4\text{kg}/\text{cm}^2$ (20psi) の圧力で水素及び触媒としてのラネーニッケル3.0gを用いて水素化する。次いで触媒を濾別し、溶媒を除き、溶離剤としての塩化メチレン/メタノール (33:1→9:1) の勾配を用いて残渣をシリカゲルカラムにより精製する。

収量：3.66g (理論値の59%)、

R_f 値：0.50 (シリカゲル、塩化メチレン/メタノール=9:1)

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}$

EI質量スペクトル： $m/z=269/271$ [M+H]⁺

また、下記の化合物を上記方法と同様にして合成する。

(III.2) 4-[2-(3,5-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-3-メトキシ-フェニルアミン

(III.3) 4-[2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-3-メトキシ-フェニルアミン

(III.4) 3-クロロ-4-[2-(モルホリン-4-イル)-エトキシ]-フェニルアミン

(III.5) 3-クロロ-4-[2-(N-メチル-シクロプロピルメチルアミノ)-エトキシ]-フェニルアミン

(III.6) 3-クロロ-4-[2-(4-メトキシ-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-フェニルアミン

(III.7) 3-クロロ-4-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-フェニルアミン

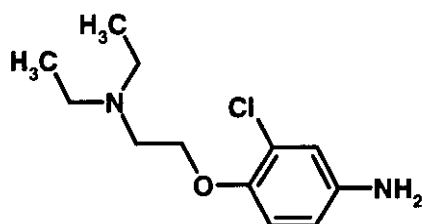
(III.8) 3-クロロ-4-[2-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-フェニルアミン

例 IV.1

3-クロロ-4-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-フェニルアミン

【0 1 2 1】

【化 4 1】



【0 1 2 2】

IV.1.a

3-クロロ-4-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-ニトロベンゼン

2-クロロ-4-ニトロ-フェノール52.0g (0.30モル) をDMF500mlに溶解し、炭酸カリウム165g (1.20モル) を回分添加する。その混合物を周囲温度で30分間攪拌する。次いで2-ジエチルアミノ-エチルクロリド塩酸塩51.6g (0.30モル) を添加し、その混合物を周囲温度で3日間攪拌する。この時間後に、その混合物を濾過し、溶媒を除き、残渣を酢酸エチルに吸収し、水洗する。有機相を酸化アルミニウム (活性2-3) により濾過し、蒸発により濃縮する。

収量：41.0g (理論値の50%)、

R_f 値：0.60 (シリカゲル、塩化メチレン/メタノール/アンモニア=9:1:0.01)

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$

IV.1.b

3-クロロ-4-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-フェニルアミン

3-クロロ-4-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-ニトロベンゼン (IV.1.a) 41.0g (150ミリモル) をメタノール250mlに溶解し、水素及び触媒としてのラネーニッケル4.0gを用いて5時間にわたって周囲温度で $3.5\text{kg}/\text{cm}^2$ (50psi) の圧力で水素化する。次いで触媒を濾別

10

20

30

40

50

し、溶媒を除く。残渣を石油エーテルで再結晶し、真空で乾燥させる。

収量：33.0g（理論値の91%）、

R_f 値：0.40（シリカゲル、塩化メチレン／メタノール／アンモニア=9:1:0.01）

$C_{12}H_{19}ClN_2O$

EI質量スペクトル： $m/z=243/245$ $[M+H]^+$

また、下記の化合物を上記方法と同様にして合成する。

(IV.2) 4-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-フェニルアミン

(IV.3) 4-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-3-メトキシ-フェニルアミン

(IV.4) 4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-3-トリフルオロメチル-フェニルアミン

(IV.5) 4-(3-ジエチルアミノ-プロポキシ)-フェニルアミン

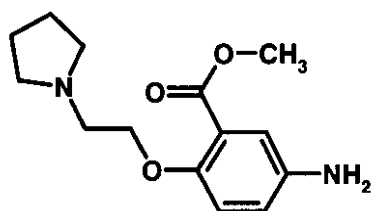
10

例V.1

3-メトキシカルボニル-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミン

【0123】

【化42】



20

【0124】

V.1.a

3-メトキシカルボニル-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ニトロベンゼン

2-ピロリジン-1-イル-エタノール3.43g（29.8ミリモル）をトルエン60mlに溶解し、ナトリウム575mg（25.0ミリモル）を回分添加する。その混合物を100℃に加熱し、次いで更に12時間にわたって50℃で攪拌する。冷却後、メチル2-クロロ-5-ニトロ-ベンゾエート5.00g（22.5ミリモル）を回分添加し、その混合物を周囲温度で1日攪拌する。この時間後に、溶媒を除き、残渣を塩化メチレンに吸収し、水洗する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発により濃縮する。最後に溶離剤として塩化メチレン／メタノール／アンモニア（8:2→8:2:0.1）の勾配を用いて生成物をシリカゲルカラムにより精製する。

30

収量：1.65g（理論値の25%）、

R_f 値：0.45（シリカゲル、塩化メチレン／メタノール／アンモニア=9:1:0.1）

$C_{14}H_{18}N_2O_5$

EI質量スペクトル： $m/z=295$ $[M+H]^+$

V.1.b

3-メトキシカルボニル-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミン

3-メトキシカルボニル-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ニトロベンゼン（V.1.a）1.65g（5.61ミリモル）をメタノール100mlに溶解し、反応が完結するまで水素及び触媒としてのラネーニッケル200mgを用いて水素化する。次いで触媒を濾別し、溶媒を除く。

収量：1.43g（理論値の97%）、

40

R_f 値：0.15（シリカゲル、塩化メチレン／メタノール／アンモニア=9:1:0.1）

$C_{14}H_{20}N_2O_3$

EI質量スペクトル： $m/z=265$ $[M+H]^+$

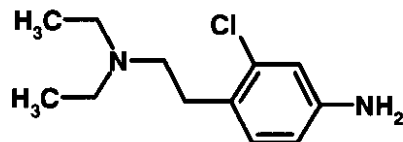
例VI.1

3-クロロ-4-(2-ジエチルアミノ-エチル)-フェニルアミン

【0125】

50

【化 4 3】



【0 1 2 6】

VI.1.a

(2-クロロ-4-ニトロ-フェニル)-酢酸クロリド

(2-クロロ-4-ニトロ-フェニル)-酢酸8.10g (37.6ミリモル) を塩化チオニル40ml中で懸濁させ、2時間還流する。生成物を更に精製しないで更に反応させる。 10

粗収量：8.80g (理論値の100%)

$C_8H_5Cl_2NO_3$

VI.1.b

2-(2-クロロ-4-ニトロ-フェニル)-N,N-ジエチル-アセトアミド

ジエチルアミン5.67ml (54.0ミリモル) を酢酸エチル50mlに溶解し、酢酸エチル50ml中の(2-クロロ-4-ニトロ-フェニル)-酢酸クロリド (VI.1.a) 3.20g (13.7ミリモル) を0℃で徐々に滴下して添加する。次いでその混合物を周囲温度で更に2時間攪拌する。この時間後に、若干多くの酢酸エチルを添加し、その混合物を水で2回そして飽和食塩水溶液で2回洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を除き、残渣を真空中で乾燥させる。 20

収量：3.70g (理論値の100%)、

R_f 値：0.45 (シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル=1:1)

$C_{12}H_{15}ClN_2O_3$

EII質量スペクトル： $m/z=271/273$ [M+H]⁺

VI.1.c

[2-(2-クロロ-4-ニトロ-フェニル)-エチル]-ジエチル-アミン

1Mボラン-THF溶液65.0ml (65.0ミリモル) を周囲温度でTHF130ml中の2-(2-クロロ-4-ニトロ-フェニル)-N,N-ジエチル-アセトアミド (VI.1.b) 3.70g (13.7ミリモル) の溶液に滴下して添加し、その混合物を4時間攪拌する。次いでその反応混合物を蒸発させ、残渣をメタノール15ml及び希塩酸15mlと合わせる。次いでその混合物を100℃で15分間攪拌し、冷却し、水で希釈する。次いでその混合物を炭酸ナトリウム溶液でアルカリ性にし、酢酸エチルで2回抽出する。合わせた有機相を水で2回そして飽和食塩水溶液で1回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させる。溶離剤として石油エーテル／酢酸エチル(4:1)を用いて精製をAlox (中性、活性II-III) によるカラムクロマトグラフィーにより行なう。 30

収量：2.10g (理論値の60%)、

R_f 値：0.65 (Alox、石油エーテル／酢酸エチル=3:1)

$C_{12}H_{17}ClN_2O_2$

【0 1 2 7】

VI.1.d

3-クロロ-4-(2-ジエチルアミノ-エチル)-フェニルアミン

[2-(2-クロロ-4-ニトロ-フェニル)-エチル]-ジエチル-アミン (VI.1.c) 2.00g (7.79ミリモル) をTHF50mlに溶解し、水素及び触媒としてのラネーニッケル0.8gを用いて2.5時間にわたって周囲温度で1.8kg/cm² (25psi) の圧力で水素化する。次いで触媒を濾別し、溶媒を除く。

収量：1.80g (理論値の100%)、

R_f 値：0.45 (Alox、石油エーテル／酢酸エチル=1:1)

$C_{12}H_{19}ClN_2$

EII質量スペクトル： $m/z=227/229$ [M+H]⁺

また、下記の化合物を上記方法と同様にして合成する。

40

50

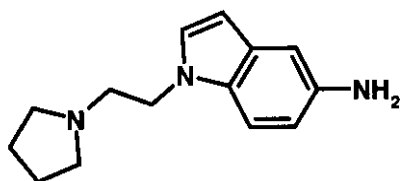
- (VI.2) 3-クロロ-4-[2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-エチル]-フェニルアミン
 (VI.3) 3-クロロ-4-[2-(4-メトキシ-ピペリジン-1-イル)-エチル]-フェニルアミン
 (VI.4) 3-クロロ-4-[2-(N-メチル-イソプロピルアミノ)-エチル]-フェニルアミン
 (VI.5) 3-クロロ-4-{2-[4-(モルホリン-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-エチル}-フェニルアミン
 (VI.6) 3-クロロ-4-[2-(4-ヒドロキシ-4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イル)-エチル]-フェニルアミン
 (VI.7) 3-クロロ-4-[2-(4-tert.ブトキシカルボニルアミノ-ピペリジン-1-イル)-エチル]-フェニルアミン
 (VI.8) 3-クロロ-4-[2-(N-エチル-2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-エチル]-フェニルアミン
 (VI.9) 2-アミノ-5-(ピペリジン-1-イル-メチル)-ピリジン

10

例VII.15-アミノ-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インドール

【0128】

【化44】



20

【0129】

VII.1.a5-ニトロ-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インドール

DMF500ml中の5-ニトロインドール16.2g(100ミリモル)、1-(2-クロロ-エチル)-ピロリジン塩酸塩35.0g(206ミリモル)及び炭酸カリウム51.0g(369ミリモル)の反応混合物を周囲温度で48時間攪拌し、次いで濾過する。濾液を蒸発させ、残渣をジクロロメタンに溶解し、硫酸ナトリウムで乾燥させる。乾燥剤を濾別し、濾液を蒸発させる。

収量：25g(理論値の96%)、

30

 R_f 値：0.65(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア=9:1:0.1) $C_{14}H_{17}N_3O_2$ EII質量スペクトル： $m/z=260$ [M+H]⁺VII.1.b5-アミノ-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インドール

例VI.1.dと同様にして溶媒としてのTHF中で5-ニトロ-1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-インドール(VII.1.a)27.0g(104ミリモル)から調製した。

収量：23.2g(理論値の97%)、

 R_f 値：0.50(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア=9:1:0.1) $C_{14}H_{19}N_3$

40

EII質量スペクトル： $m/z=230$ [M+H]⁺

また、下記の化合物を上記方法と同様にして合成する。

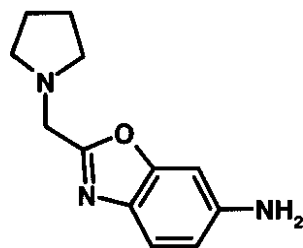
- (VII.2) 5-アミノ-1-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-1H-インドール
 (VII.3) 5-アミノ-1-(2-アゼパン-1-イル-エチル)-1H-インドール
 (VII.4) 5-アミノ-1-(2-ジイソプロピルアミノ-エチル)-1H-インドール
 (VII.5) 5-アミノ-1-{2-[ビス-(2-メトキシエチル)-アミノ]-エチル}-1H-インドール
 (VII.6) 5-アミノ-1-[2-(N-ベンジル-エチルアミノ)-エチル]-1H-インドール
 (VII.7) 5-アミノ-1-(2-ジエチルアミノ-エチル)-1H-インドール

例VIII.12-(ピロリジン-1-イル-メチル)-ベンゾオキサゾール-6-イル-アミン

50

【0130】

【化45】



【0131】

10

VIII.1.a

2-クロロメチル-6-ニトロ-ベンゾオキサゾール

エタノール110ml中の2-アミノ-4-ニトロ-フェノール12.0g (77.9ミリモル) 及び2-クロロ-1,1,1-トリメトキシ-エタン10.5ml (77.9ミリモル) の反応混合物を80℃で3時間攪拌する。この時間後に、その混合物を水に注ぎ、生成した沈殿を濾過する。濾液を水洗し、80℃で乾燥させる。

収量：14.2g (理論値の86%)、

 $C_8H_5ClN_2O_3$

EI質量スペクトル： $m/z=213/215$ [M+H]⁺

20

VIII.1.b

6-ニトロ-2-(ピロリジン-1-イル-メチル)-ベンゾオキサゾール

DMF30ml中の2-クロロメチル-6-ニトロ-ベンゾオキサゾール (VIII.1.a) 3.00g (14.1ミリモル)、ピロリジン1.50ml (18.0ミリモル) 及び炭酸カリウム3.90g (28.2ミリモル) の反応混合物を50℃で12時間攪拌する。この時間後に、その混合物を水で希釈し、ジエチルエーテルで覆う。生成した沈殿を濾過し、80℃で乾燥させる。

収量：1.80g (理論値の52%)、

 $C_{12}H_{13}N_3O_3$

EI質量スペクトル： $m/z=248$ [M+H]⁺

VIII.1.c

2-(ピロリジン-1-イル-メチル)-ベンゾオキサゾール-6-イル-アミン

30

例VI.1.dと同様にして溶媒としてのメタノール中で6-ニトロ-2-(ピロリジン-1-イル-メチル)-ベンゾオキサゾール (VIII.1.b) 1.80g (7.28ミリモル) から調製した。

収量：1.10g (理論値の70%)、

R_f 値：0.60 (酸化アルミニウム、ジクロロメタン/エタノール=20:1)

 $C_{12}H_{15}N_3O$

EI質量スペクトル： $m/z=218$ [M+H]⁺

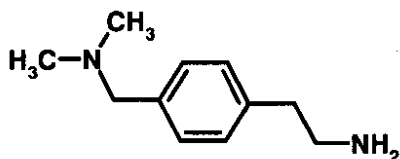
例IX.1

2-(4-ジメチルアミノメチル-フェニル)-エチルアミン

【0132】

【化46】

40



【0133】

IX.1.a

(4-ジメチルアミノメチル-フェニル)-アセトニトリル

アセトン30ml中の(4-プロモメチル)-アセトニトリル (調製方法について、Magnet. Reson. Chem. 2000, 38, 129-134を参照のこと) 4.40g (20.9ミリモル)、ジメチルアミン塩

50

酸塩1.71g (21.0ミリモル) 及び炭酸カリウム9.12g (66.0ミリモル) の反応混合物を周囲温度で4時間攪拌する。この時間後に、その混合物を蒸発により濃縮し、塩化メチレンに吸収し、水洗する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで溶媒を除く。

収量：3.60g (理論値の99%)、

$C_{11}H_{14}N_2$

EI質量スペクトル： $m/z=175$ $[M+H]^+$

IX.1.b

2-(4-ジメチルアミノメチル-フェニル)-エチルアミン

(4-ジメチルアミノメチル-フェニル)-アセトニトリル (IX.1.a) 3.60g (20.7ミリモル) をメタノール性アンモニア50mlに溶解し、水素及び触媒としてのラネーニッケル0.45g

10

を用いて50°Cで3バールの圧力で5時間水素化する。次いで触媒を濾別し、溶媒を除く。

収量：3.60g (理論値の98%)、

R_f 値：0.20 (シリカゲル、塩化メチレン/メタノール=9:1)

$C_{11}H_{18}N_2$

EI質量スペクトル： $m/z=179$ $[M+H]^+$

また、下記の化合物を上記方法と同様にして合成する。

(IX.2) 2-[4-(ピロリジン-1-イル-メチル)-フェニル]-エチルアミン

(IX.3) 2-[4-(3-アザ-スピロ [5.5] ウンデカ-3-イル-メチル)-フェニル]-エチルアミン

(IX.4) 2-[4-(4-ヒドロキシ-4-フェニル-ピペリジン-1-イル-メチル)-フェニル]-エチルアミン

20

(IX.5) {1-[4-(2-アミノ-エチル)-ベンジル]-ピペリジン-4-イル}-ピリジン-2-イル-アミン

(IX.6) 2-メチル-2-[4-(ピロリジン-1-イル-メチル)-フェニル]-プロピルアミン

【0134】

例 X

国際特許出願W0 01/27081に既に記載された方法を使用して、下記の化合物を合成し、又は本明細書に記載された方法と同様にして少なくとも調製してもよい。

(X.1) 4-(ピペリジン-1-イル-メチル)-フェニルアミン

(X.2) 4-(ジエチルアミノメチル)-フェニルアミン

30

(X.3) 4-(ジエチルアミノ-エチル)-フェニルアミン

(X.4) 3-クロロ-4-(ピペリジン-1-イル-メチル)-フェニルアミン

(X.5) 3-クロロ-4-[(シス-3,5-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-メチル]-フェニルアミン

(X.6) 4-[(3,5-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-メチル]-フェニルアミン

(X.7) 4-[(4-メトキシ-ピペリジン-1-イル)-メチル]-フェニルアミン

(X.8) 4-[(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-メチル]-フェニルアミン

(X.9) 4-[(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メチル]-フェニルアミン

(X.10) 4-[(N-メチル-シクロプロピルメチルアミノ)-メチル]-フェニルアミン

(X.11) 4-[(2,6-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-メチル]-フェニルアミン

40

(X.12) 4-(ピロリジン-1-イル-メチル)-フェニルアミン

(X.13) 4-(モルホリン-4-イル-メチル)-フェニルアミン

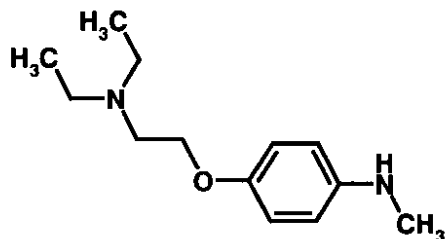
(X.14) 4-[(4-ヒドロキシ-ピペリジン-4-イル)-メチル]-フェニルアミン

例 XI.1

N-メチル-4-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-フェニルアミン

【0135】

【化 4 7】



【0136】

XI.1.aN-メトキシカルボニル-4-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-フェニルアミン

4-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-フェニルアミン（化合物IV.2）76.4g（0.367モル）及びトリエチルアミン102ml（0.733モル）をTHF400mlに溶解し、THF200ml中のジメチルピロカーボネート49.2g（0.367モル）を周囲温度で45分間にわたって添加する。その混合物を周囲温度で更に2時間攪拌する。この時間後に、溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル及び水に吸収し、有機相を2回水洗する。溶媒を除き、溶離剤として石油エーテル／酢酸エチル（3:1）を用いて残渣を酸化アルミニウムカラムにより精製する。

収量：63.3g（理論値の65%）、

R_f 値：0.60（酸化アルミニウム、石油エーテル／酢酸エチル=1:3）

C₁₄H₂₂N₂O₃

EII質量スペクトル：m/z=267 [M+H]⁺

XI.1.bN-メチル-4-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-フェニルアミン

水素化リチウムアルミニウム10.7g（280ミリモル）をTHF600mlに入れ、THF300ml中のN-メトキシカルボニル-4-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-フェニルアミン（化合物XI.1.a）30.0g（113ミリモル）を0℃で慎重に滴下して添加する。その混合物を周囲温度で12時間攪拌する。この時間後に、水素化リチウムアルミニウム更に7.00g（183ミリモル）を添加し、その混合物を周囲温度で更に24時間攪拌する。この時間後に、それを水酸化ナトリウム溶液で慎重に中和する。その混合物を濾過し、濾液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、最後に溶媒を除く。

収量：24.7g（理論値の99%）、

R_f 値：0.45（シリカゲル、塩化メチレン／メタノール／アンモニア=9:1:0.1）

C₁₃H₂₂N₂O

EII質量スペクトル：m/z=223 [M+H]⁺

また、下記の化合物を上記調製方法と同様にして合成する。

(XI.2) N-メチル-4-(ピペリジン-1-イル-メチル)-フェニルアミン

例XII.1

3-ビフェニル-4-イル-ピロピン酸-[3-クロロ-4-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-アミド

【0137】

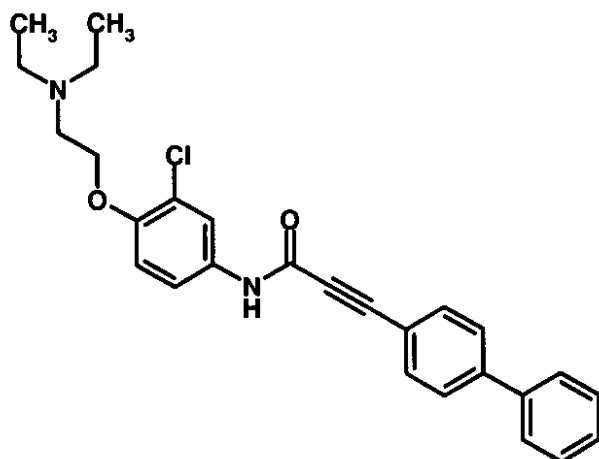
10

20

30

40

【化 4 8】



10

【0 1 3 8】

ビフェニル-4-イル-プロピン酸クロリド（調製について、Bioorg. Med. Chem. 1996, 4, 851を参照のこと）0.48g（2.0ミリモル）をトルエン15mlに溶解し、周囲温度のトルエン10ml中の〔2-(2-クロロ-4-アミノ-フェノキシ)-エチル〕-ジエチル-アミン（遊離体IV. 1）0.58g（2.4ミリモル）を滴下して添加する。その混合物を周囲温度で8時間攪拌し、溶媒を除き、残渣を酢酸エチルに吸収し、水洗する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を除き、溶離剤としてジクロロメタン／メタノール／アンモニア（9:1:0.01）を用いて残渣をシリカゲルカラムにより精製する。

20

収量：0.28g（理論値の31%）、

融点：105-108℃

R_f 値：0.50（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア=9:1:0.1）

C₂₇H₂₇ClN₂O₂

EII質量スペクトル：m/z=447/449〔M+H〕⁺

また、下記の化合物を上記方法と同様にして合成する。

(XII.2) 3-(2-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-プロピン酸-[3-クロロ-4-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-フェニル]-アミド

30

(XII.3) 3-(3-ブロモ-ビフェニル-4-イル)-プロピン酸-{3-クロロ-4-[2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-エチル]-フェニル}-アミド

最終化合物の調製

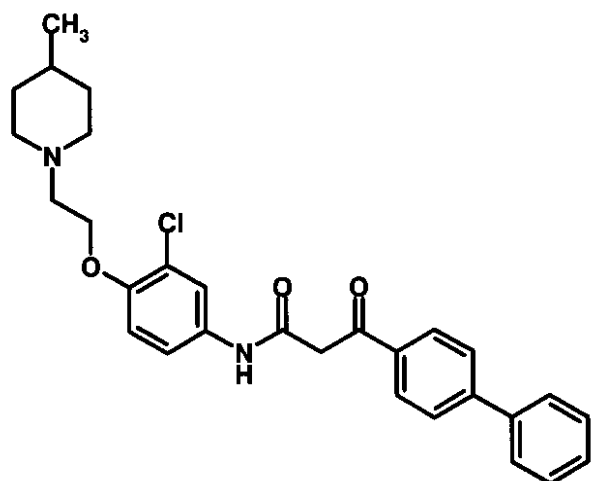
実施例1.0

3-ビフェニル-4-イル-N-{3-クロロ-4-[2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-フェニル}-3-オキソ-プロピオンアミド

40

【0 1 3 9】

【化 4 9】



10

【0 1 4 0】

エチル 3-ビフェニル-4-イル-3-オキソ-プロピノエート（遊離体 I.1）300mg（1.00ミリ
 モル）及び 3-クロロ-4-〔2-（4-メチル-ピペリジン-1-イル）-エトキシ〕-フェニルアミン
 （遊離体 III.1）269mg（1.00ミリモル）をトルエン 5ml に溶解し、開いた試験管中で 120℃
 で 8 時間攪拌し、その間にエタノールを蒸留して除く。冷却後、石油エーテルを添加し、
 生成した沈殿を吸引濾過し、真空で 80℃ で乾燥させる。

20

収量：300mg（理論値の 61%）、

R_f 値：0.60（シリカゲル、塩化メチレン／メタノール／アンモニア=9:1:0.1）

融点：135-139℃

$C_{29}H_{31}ClN_2O_3$

EII 質量スペクトル： $m/z=491/493$ $[M+H]^+$

一般式 I-1 の下記の化合物を実施例 1.0 と同様にして調製し、使用した遊離体を“遊離体”
 という見出しの欄に示す。

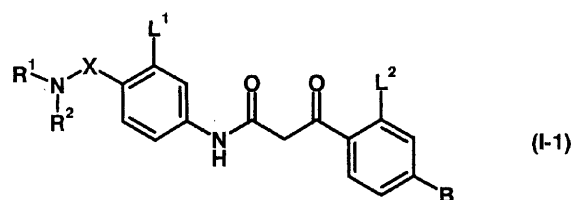
30

40

【0 1 4 1】

50

【化 5 0】



実施例	R ¹ R ² NX	L ¹	L ²	B	遊離体	質量 スペクトル	融点 [°C]	R _f -値*
1.1		-Cl	-H		II.1 IV.1	499/501/ 503 [M+H] ⁺	175-1 80	0.50 (A)
1.2		-H	-H		I.1 IV.2	431 [M+H] ⁺	140-1 42	0.40 (A)
1.3		-OCH ₃	-H		I.1 IV.3	461 [M+H] ⁺	108-1 10	0.60 (B)
1.4		-Cl	-Cl		II.2 IV.1	499/501/ 503 [M+H] ⁺	108-1 11	0.40 (C)
1.5		-H	-Cl		II.2 IV.2	465/467 [M+H] ⁺	108-1 12	0.40 (A)
1.6		-OCH ₃	-Cl		II.2 IV.3	495/497 [M+H] ⁺	157-1 60	0.70 (B)
1.7		-CF ₃	-H		I.1 IV.4	497 [M+H] ⁺	130-1 35	0.45 (D)
1.8		-H	-H		I.1 IV.5	445 [M+H] ⁺	152-1 57	0.45 (D)
1.9		-COO-C H ₃	-H		I.1 V.1	487 [M+H] ⁺	131-1 35	0.45 (D)
1.10		-Cl	-H		I.1 VI.1	449/451 [M+H] ⁺	118-1 22	0.20 (A)

【 0 1 4 2 】

10

20

30

40

50

【化 5 1】

1.11		-Cl	-Cl		II.2 VI.1	483/485/ 487 [M+H] ⁺	132-1 36	0.20 (A)
1.12		-H	-H		I.1 X.1	413 [M+H] ⁺	157-1 60	0.50 (A)
1.13		-H	-H		I.1 X.2	401 [M+H] ⁺	126-1 30	0.60 (A)
1.14		-H	-Cl		II.2 X.1	447/449 [M+H] ⁺	72-75	0.50 (A)
1.15		-H	-Cl		II.2 X.2	435/437 [M+H] ⁺	155-1 60	0.50 (A)
1.16		-H	-H		II.1 X.1	447/449 [M+H] ⁺	202-2 04	0.40 (A)
1.17		-H	-H		I.1 X.3	415 [M+H] ⁺	144-1 48	0.50 (D)
1.18		-OCH ₃	-H		I.1 III.2	501 [M+H] ⁺	224-2 28	0.60 (D)
1.19		-OCH ₃	-H		I.1 III.3	487 [M+H] ⁺	106-1 10	0.60 (D)
1.20		-Cl	-H		II.1 X.4	482 [M+H] ⁺	175-1 77	0.45 (C)
1.21		-Cl	-H		II.1 X.5	509/511/5 13 [M+H] ⁺	174-1 77	0.80 (C)
1.22		-H	-H		II.1 X.6	475/477 [M+H] ⁺	175-1 78	0.45 (D)
1.23		-H	-H		II.1 X.7	477/479 [M+H] ⁺	178-1 81	0.50 (C)

10

20

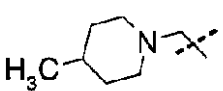
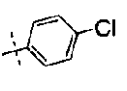
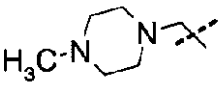
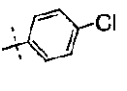
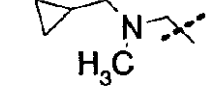
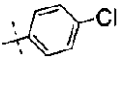
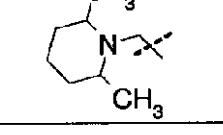
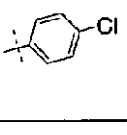
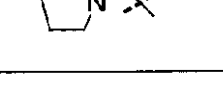
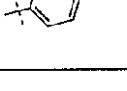
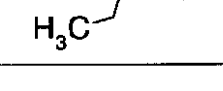
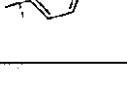
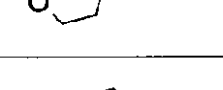
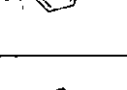
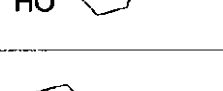
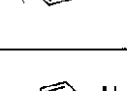
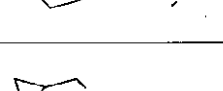
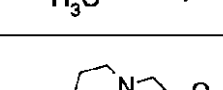
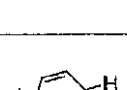
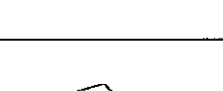
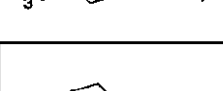
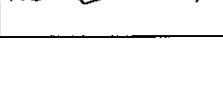
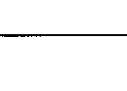
30

40

【0 1 4 3】

50

【化 5 2】

1.24		-H	-H		II.1 X.8	461/463 [M+H] ⁺	168-1 70	0.35 (C)
1.25		-H	-H		II.1 X.9	462/464 [M+H] ⁺	176-1 78	0.30 (D)
1.26		-H	-H		II.1 X.10	447/449 [M+H] ⁺	167-1 70	0.50 (C)
1.27		-H	-H		II.1 X.11	475/477 [M+H] ⁺	168-1 71	0.45 (C)
1.28		-H	-H		II.1 X.12	433/435 [M+H] ⁺	187-1 89	0.35 (C)
1.29		-H	-H		II.1 X.2	435/437 [M+H] ⁺	175-1 78	0.35 (C)
1.30		-H	-H		II.1 X.13	449/451 [M+H] ⁺	188-1 90	0.45 (C)
1.31		-H	-H		II.1 X.14	463/465 [M+H] ⁺	146-1 49	0.30 (C)
1.32		-Cl	-H		I.1 III.4	479/481 [M+H] ⁺	120-1 26	0.70 (D)
1.33		-Cl	-H		I.1 III.5	477/479 [M+H] ⁺	130-1 32	0.40 (C)
1.34		-Cl	-H		I.1 III.6	507/509 [M+H] ⁺	120-1 25	0.40 (C)
1.35		-Cl	-H		I.1 III.7	492/494 [M+H] ⁺	130-1 35	0.30 (C)
1.36		-Cl	-H		I.1 III.8	493/495 [M+H] ⁺	115-1 18	0.30 (C)

10

20

30

40

【0 1 4 4】

50

【化 5 3】

1.37		-Cl	-H		I.1 VI.2	475/477 [M+H] ⁺	227-2 32	0.44 (C)
1.38		-Cl	-H		I.1 VI.3	491/493 [M+H] ⁺	>130	0.53 (C)
1.39		-Cl	-H		I.1 VI.4	449/451 [M+H] ⁺	81-85	0.32 (C)
1.40		-Cl	-H		I.1 VI.5	546/548 [M+H] ⁺	171-1 75	0.24 (C)
1.41		-Cl	-H		I.1 VI.6	545/547 [M+H] ⁺	187-1 91	0.38 (C)
1.42		-Cl	-H		I.1 VI.7	576/578 [M+H] ⁺	157-1 59	0.42 (C)
1.43		-Cl	-H		I.1 VI.8			

10

20

30

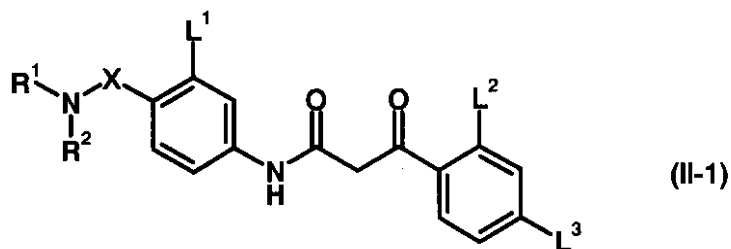
【 0 1 4 5 】

実施例 2

【 0 1 4 6 】

【化 5 4】

40



【 0 1 4 7 】

一般式 II-1 の下記の化合物を実施例 1.0 と同様にして調製し、使用した遊離体を“遊離

50

体”という見出しの欄に示す。

【0148】

【化55】

実施例	R^1R^2NX	L^1	L^2	L^3	遊離体	質量 スペクトル	融点 [°C]	R_f -値*
2.0	$Et_2N-CH_2CH_2-O-X$	-Cl	-H	-OCH ₃	II.3 IV.1	419/421 [M+H] ⁺	120-122	0.40 (A)

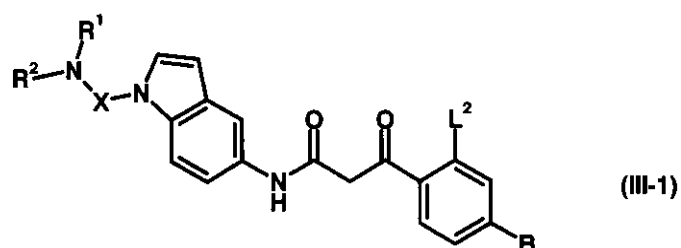
10

【0149】

実施例 3

【0150】

【化56】



20

【0151】

一般式III-1の下記の化合物を実施例1.0と同様にして調製し、使用した遊離体を“遊離体”という見出しの欄に示す。

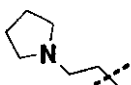
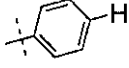
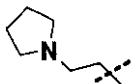
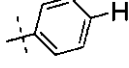
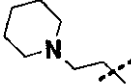
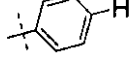
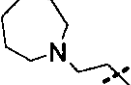
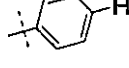
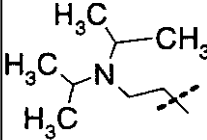
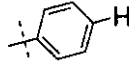
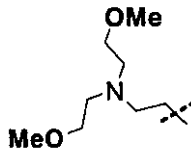
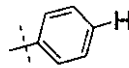
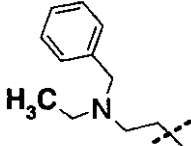
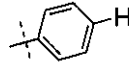
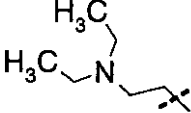
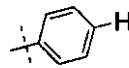
30

40

50

【0152】

【化57】

実施例	R ¹ R ² NX	L ²	B	遊離体	質量 スペクトル	融点 [°C]	R _f -値*
3.0		-Cl		II.2 VII.1	419/421 [M+H] ⁺	120-122	0.40 (A)
3.1		-H		I.1 VII.1	452 [M+H] ⁺	135-142	0.50 (A)
3.2		-H		I.1 VII.2	466 [M+H] ⁺	60-65	0.50 (D)
3.3		-H		I.1 VII.3	480 [M+H] ⁺	127-129	0.50 (D)
3.4		-H		I.1 VII.4	482 [M+H] ⁺	139-144	0.65 (D)
3.5		-H		I.1 VII.5	514 [M+H] ⁺	83-86	0.60 (D)
3.6		-H		I.1 VII.6	516 [M+H] ⁺	85-90	0.70 (D)
3.7		-H		I.1 VII.7	454 [M+H] ⁺	99-104	0.55 (D)

10

20

30

40

【0153】

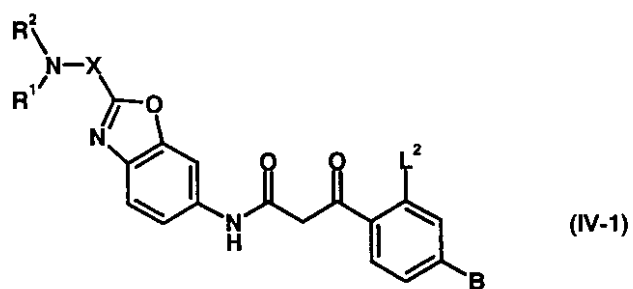
実施例 4

一般式IV-1の下記の化合物を実施例1.0と同様にして調製し、使用した遊離体を“遊離体”という見出しの欄に示す。

50

【0154】

【化58】



10

実施例	R^1R^2NX	L^2	B	遊離体	質量 スペクトル	融点 [°C]	R_f -値*
4.0		-H		I.1 VIII.1	440 $[M+H]^+$	135-138	0.55 (D)

【0155】

実施例 5

20

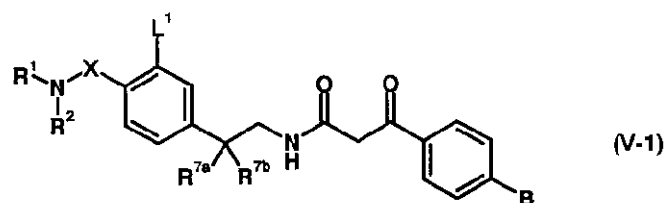
一般式V-1の下記の化合物を実施例1.0と同様にして調製し、使用した遊離体を“遊離体”という見出しの欄に示す。

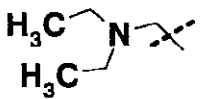
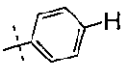
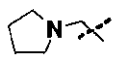
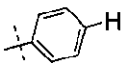
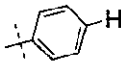
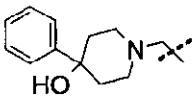
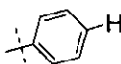
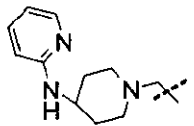
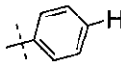
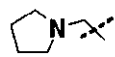
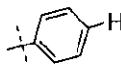
30

40

50

【化 5 9】



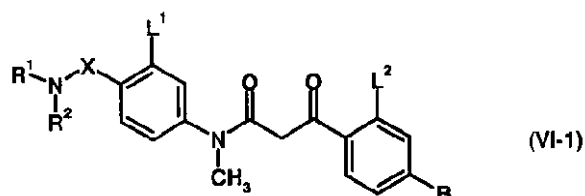
実施例	R ¹ R ² NX	R ^{7a} /R ^{7b}	B	遊離体	質量 スペクトル	融点 [°C]	R _f -値*
5.0		-H		I.1 IX.1	401 [M+H] ⁺	120-125	0.40 (D)
5.1		-H		I.1 IX.2	427 [M+H] ⁺	121-125	0.55 (D)
5.2		-H		I.1 IX.3	509 [M+H] ⁺	107-111	0.40 (D)
5.3		-H		I.1 IX.4	533 [M+H] ⁺	98-103	0.40 (D)
5.4		-H		I.1 IX.5	533 [M+H] ⁺	109-112	0.30 (D)
5.5		-CH ₃		I.1 IX.6	455 [M+H] ⁺	100-106	0.40 (D)

实施例 6

一般式VI-1の下記の化合物を実施例1.0と同様にして調製し、使用した遊離体を“遊離体”という見出しの欄に示す。

【0158】

【化60】



実施例	R ¹ R ² NX	L ¹	L ²	B	遊離体	質量 スペクトル	融点 [°C]	R _f -値*
6.0		-H	-H		I.1 XI.1	445 [M+H] ⁺	108-112	0.50 (D)
6.1		-H	-H		I.1 XI.2	427 [M+H] ⁺	175	0.70 (A)

10

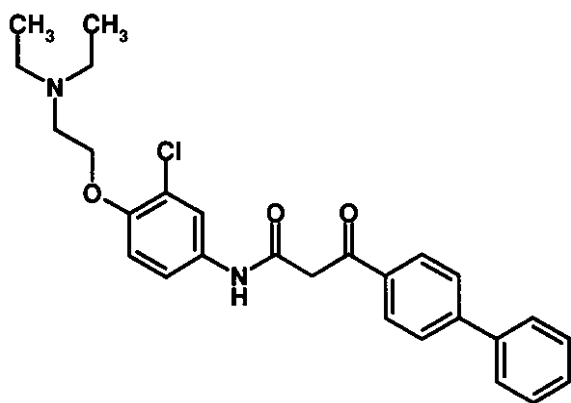
【0159】

実施例7.0

3-ビフェニル-4-イル-N-〔3-クロロ-4-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-フェニル〕-3-オキソ-プロピオンアミド

【0160】

【化61】



30

【0161】

3-ビフェニル-4-イル-プロピン酸-〔3-クロロ-4-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-フェニル〕-アミド (遊離体XII.1) 0.16g (0.36ミリモル) を水性エタノール10mlに溶解し、ピペリジン0.10ml (1.0ミリモル) を添加する。その混合物を還流温度で8時間攪拌する。冷却後、溶媒を除き、残渣をエーテル中で懸濁させ、濾過する。残渣を真空中で50°Cで乾燥させる。

40

収量：75mg (理論値の45%)、

R_f 値：0.40 (シリカゲル、塩化メチレン/メタノール/アンモニア=9:1:0.01)

融点：148-151°C

C₂₇H₂₉ClN₂O₃

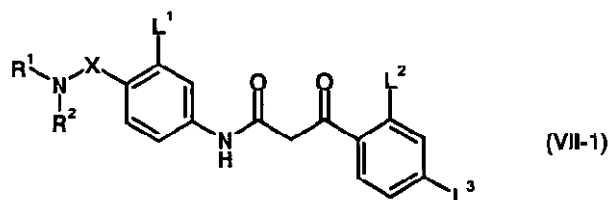
EII質量スペクトル：m/z=465/467 [M+H]⁺

一般式VII-1の下記の化合物を実施例7.0と同様にして調製し、使用した遊離体を“遊離体”という見出しの欄に示す。

50

【0162】

【化62】



実施例	R ¹ R ² NX	L ¹	L ²	L ³	遊離体	質量 スペクトル	融点 [°C]	R _f -値*
7.1		-Cl	-Cl	-CF ₃	XII.2	491/493/ 495 [M+H] ⁺	n. b.	0.40 (E)
7.2		-Cl	-Br		XII.3	553/555/557 [M+H] ⁺	139-14 4	0.48 (C)

10

20

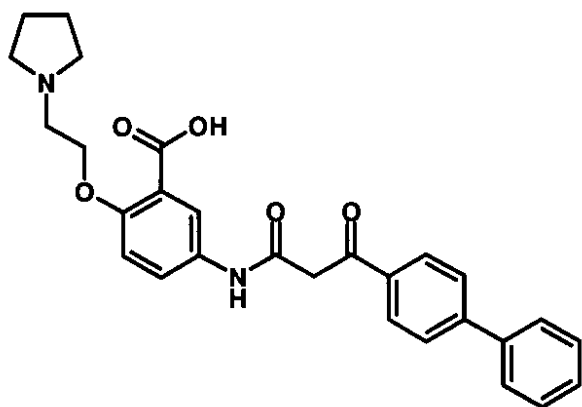
【0163】

実施例8.0

5-(3-ビフェニル-4-イル-3-オキシ-プロピオニルアミノ)-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-安息香酸

【0164】

【化63】



30

【0165】

メチル5-(3-ビフェニル-4-イル-3-オキシ-プロピオニルアミノ)-2-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ベンゾエート (化合物1.9) 0.25g (0.51ミリモル) をメタノール20mlに溶解し、1N水酸化ナトリウム溶液2.0mlを添加し、その混合物を50℃で3時間攪拌し、周囲温度で12時間攪拌する。この時間後に、1N水酸化ナトリウム溶液更に1.0mlを添加し、その混合物を50℃で更に3時間攪拌する。冷却後、1N塩酸3.0mlを添加し、その混合物を周囲温度で1時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、残渣を少量のメタノールに吸収し、得られた沈殿を吸引濾過し、真空で80℃で乾燥させる。

40

収量：240mg (理論値の100%)、

R_f 値：0.20 (シリカゲル、塩化メチレン／メタノール／アンモニア=9:1:0.1)

融点：236-240℃

C₂₈H₂₈N₂O₅

50

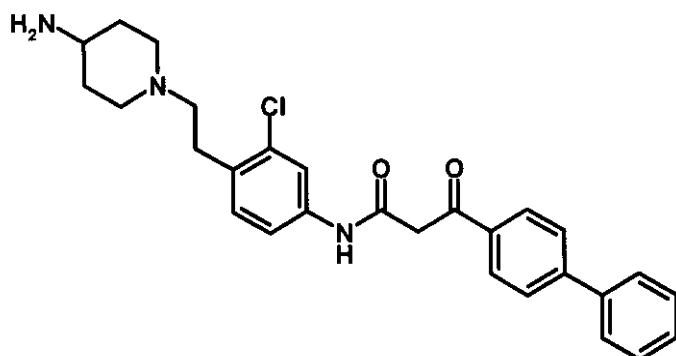
EII質量スペクトル： $m/z=473$ $[M+H]^+$

実施例9.0

N-{4-[2-(4-アミノ-ピペリジン-1-イル)-エチル]-3-クロロ-フェニル}-3-ビフェニル-4-イル-3-オキシ-プロピオンアミド

【0166】

【化64】



10

【0167】

N-{4-[2-(4-tert.ブトキシカルボニルアミノ-ピペリジン-1-イル)-エチル]-3-クロロ-フェニル}-3-ビフェニル-4-イル-3-オキシ-プロピオンアミド（化合物1.41）0.19g（0.3
3ミリモル）を塩化メチレン7mlに溶解し、トリフルオロ酢酸500mlを添加し、その混合物
を周囲温度で12時間攪拌する。この時間後に、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を添加し、生
成した沈殿を吸引濾過する。残渣を真空中で水酸化ナトリウムで乾燥させる。

20

収量：160mg（理論値の100%）、

R_f 値：0.10（シリカゲル、塩化メチレン／メタノール=9:1）

融点：144℃以上（分解）

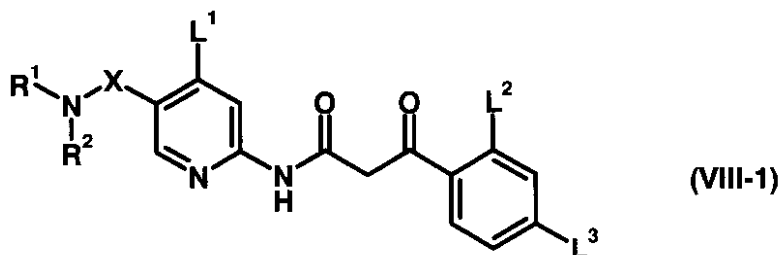
$C_{28}H_{30}ClN_3O_2$

EII質量スペクトル： $m/z=476/478$ $[M+H]^+$

実施例10

【0168】

【化65】



30

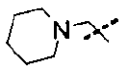
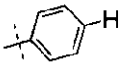
【0169】

一般式VIII-1の下記の化合物を実施例1.0と同様にして調製し、使用した遊離体を“遊
離体”という見出しの欄に示す。

40

【0170】

【化 6 6】

実施例	R^1R^2NX	L^1	L^2	L^3	遊離体	質量 スペクトル	融点 [°C]	R_f -値*
10.0		-H	-H		I.1 VI.9	414 [M+H] ⁺	178-182	0.40 (A)

【0 1 7 1】

下記の化合物を先の実施例と同様にして調製する。

10

20

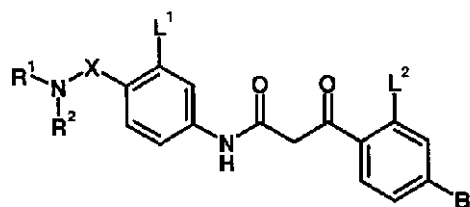
30

40

50

【 0 1 7 2 】

【化 6 7】



実施例	R ¹ R ² NX	L ¹	L ²	B
11		-Cl	-H	
12		-Cl	-H	
13		-Cl	-H	
14		-Cl	-H	
15		-Cl	-H	
16		-Cl	-H	
17		-Cl	-H	
18		-Cl	-H	
19		-Cl	-H	
20		-Cl	-H	
21		-Cl	-H	
22		-Cl	-H	

【0173】

【化 6 8】

23		-Cl	-H	
24		-Cl	-H	
25		-Cl	-H	
26		-Cl	-H	
27		-Cl	-H	
28		-Cl	-H	
29		-Cl	-H	
30		-Cl	-H	
31		-Cl	-H	
32		-Cl	-H	
33		-Cl	-H	
34		-Cl	-H	
35		-Cl	-H	
36		-Cl	-H	
37		-Cl	-H	

10

20

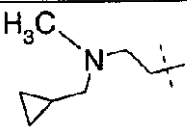
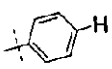
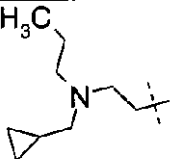
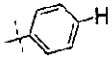
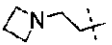
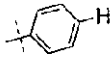
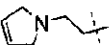
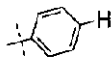
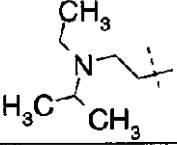
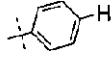
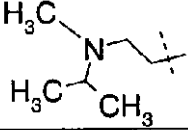
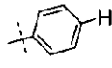
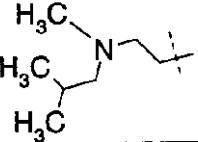
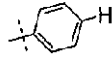
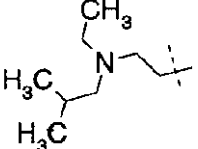
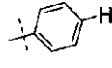
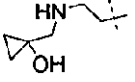
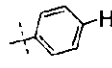
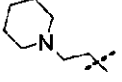
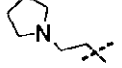
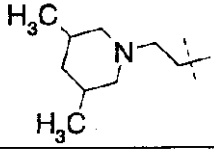
30

40

【0 1 7 4】

50

【化 6 9】

38		-Cl	-H	
39		-Cl	-H	
40		-Cl	-H	
41		-Cl	-H	
42		-Cl	-H	
43		-Cl	-H	
44		-Cl	-H	
45		-Cl	-H	
46		-Cl	-H	
47		-Cl	-Cl	-CF ₃
48		-Cl	-Cl	-CF ₃
49		-Cl	-Cl	-CF ₃
50		-Cl	-Cl	-CF ₃

10

20

30

40

【 0 1 7 5 】

50

【化 7 0】

51		-Cl	-Cl	-CF ₃
52		-Cl	-Cl	-CF ₃
53		-Cl	-Cl	-CF ₃
54		-Cl	-Cl	-CF ₃
55		-Cl	-Cl	-CF ₃
56		-Cl	-Cl	-CF ₃
57		-Cl	-Cl	-CF ₃
58		-Cl	-Cl	-CF ₃
59		-Cl	-Cl	-CF ₃
60		-Cl	-Cl	-CF ₃
61		-Cl	-Cl	-CF ₃
62		-Cl	-Cl	-CF ₃
63		-Cl	-Cl	-CF ₃
64		-Cl	-Cl	-CF ₃

10

20

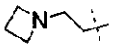
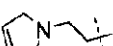
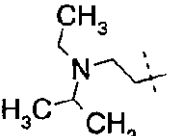
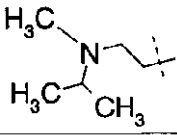
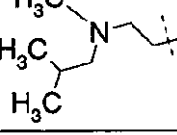
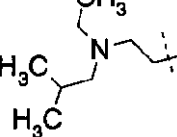
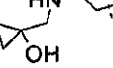
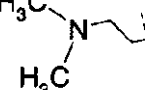
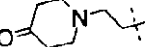
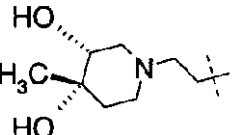
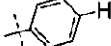
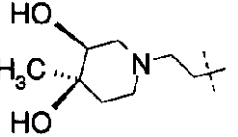
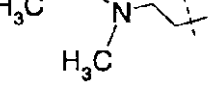
30

40

【 0 1 7 6 】

50

【化 7 1】

65		-Cl	-Cl	-CF ₃
66		-Cl	-Cl	-CF ₃
67		-Cl	-Cl	-CF ₃
68		-Cl	-Cl	-CF ₃
69		-Cl	-Cl	-CF ₃
70		-Cl	-Cl	-CF ₃
71		-Cl	-Cl	-CF ₃
72		-Cl	-H	
73		-Cl	-H	
74		-Cl	-H	
75		-Cl	-H	
76		-Cl	-H	
77		-Cl	-H	

10

20

30

40

【0 1 7 7】

MCH-受容体拮抗活性を測定するための或る試験方法が今記載される。加えて、例えば、Hoogduijn Mら著“メラニン濃縮ホルモン及びその受容体はヒトの皮膚中で発現され、機

50

能性である”，Biochem. Biophys. Res Commun. 296 (2002) 698-701により記載されているような、cAMP生成のMCH-受容体媒介抑制を抑制することにより、またKarlsson OP及びLofas S.著“表面プラスモン共鳴バイオセンサーにおける適用のためのGプロテイン結合受容体のフロー媒介表面上の再生”，Anal. Biochem. 300 (2002), 132-138により記載されているような、プラスモン共鳴による拮抗物質の存在下のMCH受容体へのMCHの結合のバイオセンサー測定による、当業者に知られているその他の試験方法が使用されてもよい。MCH受容体に対する拮抗活性のその他の試験方法が前記文献及び特許書類に含まれ、使用される試験方法の記載がこの出願に含まれる。

【0178】

MCH-1受容体結合試験

10

方法： hMCH-1Rトランスフェクト細胞へのMCH結合
 種： ヒト
 試験細胞： CHO/Gアルファ16細胞に安定にトランスフェクトされたhMCH-1R
 結果： IC50値

シリンジ（ニードル0.6x25mm）を使用して、ヒトhMCH-1Rで安定にトランスフェクトされたCHO/Gアルファ16細胞からの膜を再懸濁させ、試験緩衝液（50mM HEPES、10mM MgCl₂、2mM EGTA、pH 7.00；0.1%ウシ血清アルブミン（無プロテアーゼ）、0.021%バシトラスシン、1 µg/mlのアプロチニン、1 µg/mlのロイペプチン及び1 µMのホスホルアミドン）中で5～15 µg/mlの濃度に希釈する。

この膜フラクション（タンパク質1～3 µgを含む）200マイクロリットルを250マイクロリットルの最終容積で100pMの¹²⁵I-チロシルメラニン濃縮ホルモン（NENから商業上得られる¹²⁵I-MCH）及び次第に増大する濃度の試験化合物とともに周囲温度で60分間インキュベートする。そのインキュベーション後に、細胞ハーベスターを使用してその反応液を0.5%PEI処理ガラス繊維フィルター（GF/B、ユニフィルター・パッカード）により濾過する。次いでフィルターに保持された膜結合放射能を測定装置（パッカードのトップカウンタ）中でシンチレーター物質（パッカード・マイクロシント20）の添加後に測定する。

20

非特異的結合をインキュベーション期間中の1マイクロモルのMCHの存在下で結合された放射能と定義する。

濃度結合曲線の分析を一つの受容体結合部位の仮定で行なう。

標準：

30

非標識MCHは0.06～0.15nMのIC50値で受容体結合について標識¹²⁵I-MCHと競合する。
 ラジオリガンドのKD値は0.156nMである。

【0179】

MCH-1受容体結合Ca²⁺動態化試験

方法： ヒトMCH(FLIPR³⁸⁴)によるカルシウム動態化試験
 種： ヒト
 試験細胞： hMCH-R1で安定にトランスフェクトされたCHO/Gアルファ16細胞
 結果： 1 回目の測定：基準（MCH 10⁻⁶M）の刺激％
 2 回目の測定：pKB値
 試薬： HBSS(10x) (ギブコ)
 HEPES緩衝液(1M) (ギブコ)
 プルロニックF-127 (モレキュラー・プローブス)
 Fluo-4 (モレキュラー・プローブス)
 プロベネシド (シグマ)
 MCH (ビーチャム)
 ウシ血清アルブミン (セルバ)
 （無プロテアーゼ）
 DMSO (セルバ)
 ハムのF12 (バイオウィッターカー)
 FCS (バイオウィッターカー)

40

50

L-グルタミン	(ギブコ)
ハイグロマイシン B	(ギブコ)
PENStrep	(バイオウィッテーカー)
ゼオシン	(インビトロゲン)

【0180】

クローンCHO/Gアルファ16hMCH-R1細胞をハムのF12細胞培地（L-グルタミン；バイオウィッテーカー；カタログ番号：BE12-615Fを含む）中で培養する。これは500ml当り10% FCS、1% PENStrep、L-グルタミン（200mM原液）5ml、ハイグロマイシン B（PBS中50mg/ml）3ml及びゼオシン（100μg/mlの原液）1.25mlを含む。実験の1日前に、細胞をキャビティ当り2500細胞の密度で384-ウェル・マイクロタイタ・プレート（コスターによりつくられた、透明ベースを備えた黒色の壁付き）に塗布し、上記培地中で37℃、5%のCO₂及び95%の相対湿度で一夜培養する。実験の日に、細胞を細胞培地（2mM Fluo-4及び4.6mM プロベネシドが添加された）とともに37℃で45分間インキュベートする。蛍光色素を仕込んだ後、細胞をハックス緩衝液（1xHBSS、20mM HEPES）で4回洗浄し、これを0.07%のプロベネシドと合わせる。試験物質をハックス緩衝液中で希釈し、2.5%のDMSOと合わせる。非刺激細胞のバックグラウンド蛍光をFLIPR³⁸⁴装置（モレキュラー・デバイシズ；励起波長：488nm；発光波長：バンドパス510～570nm）中で最後の洗浄工程の5分後に384-ウェル・マイクロタイタ・プレート中で物質の存在下で測定する。細胞を刺激するために、MCHを0.1%のBSAを含むハックス緩衝液中で希釈し、最後の洗浄工程の35分後に384-ウェル細胞培養プレートにピペットで入れ、次いでMCH-刺激蛍光をFLIPR³⁸⁴装置中で測定する。

【0181】

データ分析：

1回目の測定：細胞のCa²⁺動態化を相対的蛍光のピーク-バックグラウンドとして測定し、基準（MCH 10⁻⁶M）の最大シグナルの%として表す。この測定は試験物質の可能な拮抗作用を同定するのに利用できる。

2回目の測定：細胞のCa²⁺動態化を相対的蛍光のピーク-バックグラウンドとして測定し、基準（MCH 10⁻⁶M；シグナルが100%に標準化される）の最大シグナルの%として表す。試験物質（特定濃度）を用い、また用いない、MCH用量活性曲線のEC50値をグラフパッド・プリズム2.01曲線プログラムによりグラフで測定する。MCHアンタゴニストはMCH刺激曲線をプロットされたグラフで右にシフトさせる。

抑制をpKB値として表す：

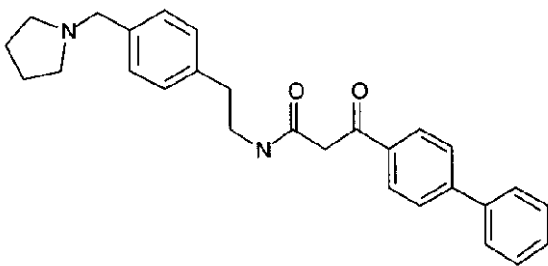
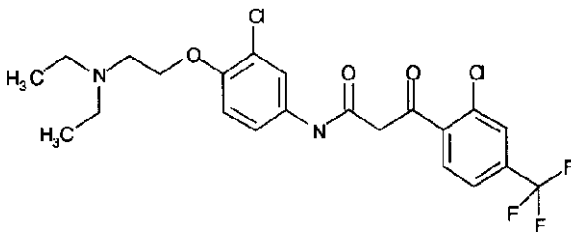
$$pKB = \log (EC_{50}(\text{試験物質} + \text{MCH}) / EC_{50}(\text{MCH}) - 1) - \log c(\text{試験物質})$$

本発明の化合物（それらの塩を含む）は、上記試験でMCH-受容体拮抗活性を示す。上記MCH-1受容体結合試験を使用して、拮抗活性を約10⁻¹⁰～10⁻⁵M、特に10⁻⁹～10⁻⁶Mの用量範囲で得る。

上記MCH-1受容体結合試験を使用して、下記のIC50値を測定した。

【0182】

【化 7 2】

下記の 実施例番号の 化合物	構造	IC ₅₀ 値
5.1		63.7 nM
7.1		34.8 nM

10

20

【0183】

製剤の幾つかの実施例が以下に記載され、“活性物質”という用語は本発明の一種以上の化合物（それらの塩を含む）を表す。記載された一種以上の活性物質との組み合わせの一つの場合、“活性物質”という用語はまた追加の活性物質を含む。

実施例 A

活性物質1mgを含む粉末吸入用のカプセル

30

組成：

粉末吸入用の1カプセルは下記の成分を含む。

活性物質	1.0mg
ラクトース	20.0mg
硬質ゼラチンカプセル	<u>50.0mg</u>
	71.0mg

調製の方法：

活性物質を吸入に必要とされる粒子サイズに粉碎する。粉碎された活性物質をラクトースと均一に混合する。その混合物を硬質ゼラチンカプセルに詰める。

実施例 B

40

活性物質1mgを含むレスピマット（登録商標）用の吸入可能な溶液

組成：

1回のスプレーは下記の成分を含む。

活性物質	1.0mg
塩化ベンザルコニウム	0.002mg
エデト酸二ナトリウム	0.0075mg
添加精製水	15.0 μl

調製の方法：

活性物質及び塩化ベンザルコニウムを水に溶解し、レスピマット（登録商標）カートリッジに詰める。

50

【0184】

実施例 C活性物質1mgを含むネブライザー用の吸入可能な溶液

組成：

1 個のバイアルは下記の成分を含む。

活性物質	0.1g
塩化ナトリウム	0.18g
塩化ベンザルコニウム	0.002g
添加精製水	20.0ml

調製の方法：

活性物質、塩化ナトリウム及び塩化ベンザルコニウムを水に溶解する。

10

実施例 D活性物質1mgを含む噴射剤型計量用量エアロゾル

組成：

1 回のスプレーは下記の成分を含む。

活性物質	1.0mg
レシチン	0.1%
添加噴射剤ガス	50.0 μ l

調製の方法：

微粉碎された活性物質をレシチン及び噴射剤ガスの混合物中で均一に懸濁させる。その懸濁物を計量弁を備えた加圧容器に移す。

20

【0185】

実施例 E活性物質1mgを含む鼻スプレー

組成：

活性物質	1.0mg
塩化ナトリウム	0.9mg
塩化ベンザルコニウム	0.025mg
エデト酸二ナトリウム	0.05mg
添加精製水	0.1ml

調製の方法：

活性物質及び賦形剤を水に溶解し、相当する容器に移す。

30

実施例 F5ml当り活性物質5mgを含む注射溶液

組成：

活性物質	5mg
グルコース	250mg
ヒト血清アルブミン	10mg
グリコフロール	250mg
注射用の水、添加	5ml

調製：

グリコフロール及びグルコースを注射用の水(WfI)に溶解し、ヒト血清アルブミンを添加し、活性成分を加熱しながら溶解し、WfIを特定容積まで補給し、窒素ガスの下でアンプルに移す。

40

【0186】

実施例 G20ml当り活性物質100mgを含む注射溶液

組成：

活性物質	100mg
リン酸二水素一カリウム	

50

=KH ₂ PO ₄	12mg
リン酸水素二ナトリウム	
=Na ₂ HPO ₄ ・2H ₂ O	2mg
塩化ナトリウム	180mg
ヒト血清アルブミン	50mg
ポリソルベート80	20mg
注射用の水、添加	20ml

調製：

ポリソルベート80、塩化ナトリウム、リン酸二水素一カリウム及びリン酸水素二ナトリウムを注射用の水(WfI)に溶解し、ヒト血清アルブミンを添加し、活性成分を加熱しながら溶解し、WfIを特定容積まで補給し、アンプルに移す。 10

実施例 H活性物質10mgを含む凍結乾燥製剤組成：

活性物質	10mg
マンニトール	300mg
ヒト血清アルブミン	20mg

調製：

マンニトールを注射用の水(WfI)に溶解し、ヒト血清アルブミンを添加し、活性成分を加熱しながら溶解し、WfIを特定容積まで補給し、バイアルに移し、凍結乾燥する。 20

凍結乾燥製剤用の溶媒：

ポリソルベート80＝トゥイーン80	20mg
マンニトール	200mg
注射用の水、添加	10ml

調製：

ポリソルベート80及びマンニトールを注射用の水(WfI)に溶解し、アンプルに移す。

【0187】

実施例 I活性物質20mgを含む錠剤組成：

活性物質	20mg
ラクトース	120mg
トウモロコシ澱粉	40mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
ポビドンK25	18mg

調製：

活性物質、ラクトース及びトウモロコシ澱粉を均一に混合し、ポビドンの水溶液で造粒し、ステアリン酸マグネシウムと混合し、錠剤プレス中で圧縮する。錠剤の重量200mg。

実施例 J活性物質20mgを含むカプセル組成：

活性物質	20mg
トウモロコシ澱粉	80mg
高度に分散されたシリカ	5mg
ステアリン酸マグネシウム	2.5mg

調製：

活性物質、トウモロコシ澱粉及びシリカを均一に混合し、ステアリン酸マグネシウムと混合し、その混合物をカプセル充填機中でサイズ3硬質ゼラチンカプセルに詰める。

【0188】

実施例 K

活性物質50mgを含む座薬

組成：

活性物質	50mg
硬質脂肪（アデプス・ソリダス）充分な量添加	1700mg

調製：

硬質脂肪を約38℃で融解し、粉碎された活性物質を融解された硬質脂肪中に均一に分散させ、約35℃に冷却した後、それを冷却金型に注入する。

実施例 L1ml当り活性物質10mgを含む注射溶液

組成：

活性物質	10mg
マンニトール	50mg
ヒト血清アルブミン	10mg
注射用の水、添加	1ml

調製：

マンニトールを注射用の水(WfI)に溶解し、ヒト血清アルブミンを添加し、活性成分を加熱しながら溶解し、WfIを特定容積まで補給し、窒素ガスの下でアンプルに移す。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2005/002132

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D295/088 C07C235/80 C07C211/46 C07D211/48 C07D211/58 C07D209/40 C07D263/56 C07D211/52 A61K31/4465 A61K31/16 A61K31/4468 A61K31/404 A61K31/4184		
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 C07C		
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, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CASREACT 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; PENNINI, R. ET AL: "Condensation of n-alkyl-o-phenylenediamine with ethyl benzoylacetate" XP002334423 retrieved from STN Database accession no. 84:135612 abstract & FARMACO, EDIZIONE SCIENTIFICA, vol. 31, no. 2, 1976, pages 120-125,	1,2,5-7, 9,10,12, 13,15, 16,31
A	WO 01/21577 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD; KATO, KANEYOSHI; TERAUCHI, JUN; MORI,) 29 March 2001 (2001-03-29). cited in the application page 1, line 5 - line 8; claims; examples ----- -/-	1-32
☒ Further documents are listed in the continuation of box C.		
☒ 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 *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 6 July 2005		Date of mailing of the international search report 28/07/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 051 epo nl, Fax: (+31-70) 340-9016		Authorized officer Seufert, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/002132

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 285 651 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD; TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 26 February 2003 (2003-02-26) cited in the application page 2, line 5 - line 6; claim; examples -----	1-32
A	WO 03/033476 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC; CARPENTER, ANDREW, J; COOPER, JOEL, P; HANDLON) 24 April 2003 (2003-04-24) page 1, line 1 - line 4; claims; examples -----	1-32
A	WO 02/10146 A (SMITHKLINE BEECHAM P.L.C; JOHNSON, CHRISTOPHER, NORBERT; JONES, MARTIN) 7 February 2002 (2002-02-07) claims; examples -----	1-32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2005/002132

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Continuation of Box II

Although claims 20 and 21 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP2005/002132

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0121577	A	29-03-2001	AU 7315700 A	24-04-2001
			CA 2386474 A1	29-03-2001
			EP 1218336 A2	03-07-2002
			WO 0121577 A2	29-03-2001
			JP 2002003370 A	09-01-2002
EP 1285651	A	26-02-2003	AU 5259601 A	12-11-2001
			CA 2407149 A1	08-11-2001
			EP 1285651 A1	26-02-2003
			US 2004077628 A1	22-04-2004
			WO 0182925 A1	08-11-2001
			JP 2002241274 A	28-08-2002
WO 03033476	A	24-04-2003	BR 0213040 A	05-10-2004
			BR 0213242 A	28-09-2004
			CA 2463508 A1	24-04-2003
			CA 2463509 A1	24-04-2003
			CN 1571774 A	26-01-2005
			CN 1596247 A	16-03-2005
			CZ 20040498 A3	14-07-2004
			CZ 20040499 A3	18-08-2004
			EP 1442025 A1	04-08-2004
			EP 1436267 A1	14-07-2004
			HU 0402335 A2	28-02-2005
			HU 0402346 A2	28-02-2005
			JP 2005510487 T	21-04-2005
			JP 2005508966 T	07-04-2005
			MX PA04003532 A	22-07-2004
			MX PA04003534 A	22-07-2004
			NZ 531911 A	26-11-2004
			WO 03033476 A1	24-04-2003
			WO 03033480 A1	24-04-2003
			US 2005059651 A1	17-03-2005
			US 2004220404 A1	04-11-2004
WO 0210146	A	07-02-2002	AU 7850801 A	13-02-2002
			BG 107510 A	30-09-2003
			BR 0112856 A	01-07-2003
			CA 2417638 A1	07-02-2002
			CN 1444573 A	24-09-2003
			CZ 20030297 A3	14-05-2003
			WO 0210146 A1	07-02-2002
			EP 1305304 A1	02-05-2003
			HU 0302966 A2	29-12-2003
			JP 2004505070 T	19-02-2004
			MA 25829 A1	01-07-2003
			MX PA03000923 A	09-06-2003
			NO 20030471 A	28-03-2003
			PL 365183 A1	27-12-2004
			SK 1142003 A3	03-06-2003
			US 2004063686 A1	01-04-2004
			ZA 200300262 A	13-04-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/002132

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D295/088 C07C235/80 C07C211/46 C07D211/48 C07D211/58
 C07D209/40 C07D263/56 C07D211/52 A61K31/4465 A61K31/16
 A61K31/4468 A61K31/404 A61K31/4184

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D C07C

Recherchierte 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, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X	DATABASE CASREACT 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; PENNINI, R. ET AL: "Condensation of n-alkyl-o-phenylenediamine with ethyl benzoylacetate" XP002334423 gefunden im STN Database accession no. 84:135612 Zusammenfassung & FARMACO, EDIZIONE SCIENTIFICA, Bd. 31, Nr. 2, 1976, Seiten 120-125, -/-	1,2,5-7, 9,10,12, 13,15, 16,31

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ 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

6. Juli 2005

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

28/07/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl,
 Fax (+31-70) 340-8016

Bevollmächtigter Beauftragter

Seufert, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Abkürzungszeichen
PCT/EP2005/002132

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 01/21577 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD; KATO, KANEYOSHI; TERAUCHI, JUN; MORI,) 29. März 2001 (2001-03-29) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 5 - Zeile 8; Ansprüche; Beispiele	1-32
A	EP 1 285 651 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD; TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 26. Februar 2003 (2003-02-26) in der Anmeldung erwähnt Seite 2, Zeile 5 - Zeile 6; Anspruch; Beispiele	1-32
A	WO 03/033476 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC; CARPENTER, ANDREW, J; COOPER, JOEL, P; HANDLON) 24. April 2003 (2003-04-24) Seite 1, Zeile 1 - Zeile 4; Ansprüche; Beispiele	1-32
A	WO 02/10146 A (SMITHKLINE BEECHAM P.L.C; JOHNSON, CHRISTOPHER, NORBERT; JONES, MARTIN) 7. Februar 2002 (2002-02-07) Ansprüche; Beispiele	1-32

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/002132

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 20 und 21 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 5.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen enthalten:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/002132

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0121577 A	29-03-2001	AU 7315700 A	24-04-2001
		CA 2386474 A1	29-03-2001
		EP 1218336 A2	03-07-2002
		WO 0121577 A2	29-03-2001
		JP 2002003370 A	09-01-2002
EP 1285651 A	26-02-2003	AU 5259601 A	12-11-2001
		CA 2407149 A1	08-11-2001
		EP 1285651 A1	26-02-2003
		US 2004077628 A1	22-04-2004
		WO 0182925 A1	08-11-2001
WO 03033476 A	24-04-2003	JP 2002241274 A	28-08-2002
		BR 0213040 A	05-10-2004
		BR 0213242 A	28-09-2004
		CA 2463508 A1	24-04-2003
		CA 2463509 A1	24-04-2003
WO 0210146 A	07-02-2002	CN 1571774 A	26-01-2005
		CN 1596247 A	16-03-2005
		CZ 20040498 A3	14-07-2004
		CZ 20040499 A3	18-08-2004
		EP 1442025 A1	04-08-2004
		EP 1436267 A1	14-07-2004
		HU 0402335 A2	28-02-2005
		HU 0402346 A2	28-02-2005
		JP 2005510487 T	21-04-2005
		JP 2005508966 T	07-04-2005
		MX PA04003532 A	22-07-2004
		MX PA04003534 A	22-07-2004
		NZ 531911 A	26-11-2004
		WO 03033476 A1	24-04-2003
		WO 03033480 A1	24-04-2003
WO 0210146 A	07-02-2002	US 2005059651 A1	17-03-2005
		US 2004220404 A1	04-11-2004
		AU 7850801 A	13-02-2002
		BG 107510 A	30-09-2003
		BR 0112856 A	01-07-2003
		CA 2417638 A1	07-02-2002
		CN 1444573 A	24-09-2003
		CZ 20030297 A3	14-05-2003
		WO 0210146 A1	07-02-2002
		EP 1305304 A1	02-05-2003
		HU 0302966 A2	29-12-2003
		JP 2004505070 T	19-02-2004
		MA 25829 A1	01-07-2003
		MX PA03000923 A	09-06-2003
		NO 20030471 A	28-03-2003
WO 0210146 A	07-02-2002	PL 365183 A1	27-12-2004
		SK 1142003 A3	03-06-2003
		US 2004063686 A1	01-04-2004
		ZA 200300262 A	13-04-2004

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

A 6 1 K 31/4453 (2006.01)
C 0 7 D 211/14 (2006.01)
A 6 1 K 31/445 (2006.01)
C 0 7 D 211/46 (2006.01)
A 6 1 K 31/5375 (2006.01)
C 0 7 D 211/58 (2006.01)
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
C 0 7 D 211/48 (2006.01)
C 0 7 D 209/08 (2006.01)
A 6 1 K 31/404 (2006.01)
C 0 7 D 263/56 (2006.01)
A 6 1 K 31/423 (2006.01)
C 0 7 D 221/20 (2006.01)
A 6 1 K 31/438 (2006.01)
C 0 7 D 401/12 (2006.01)
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)
C 0 7 D 401/06 (2006.01)
A 6 1 K 31/55 (2006.01)
C 0 7 D 205/04 (2006.01)
A 6 1 K 31/397 (2006.01)
C 0 7 D 207/20 (2006.01)
C 0 7 D 211/62 (2006.01)
A 6 1 K 31/454 (2006.01)
A 6 1 P 3/04 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)
A 6 1 P 3/10 (2006.01)
A 6 1 P 9/10 (2006.01)
A 6 1 P 27/02 (2006.01)
A 6 1 P 13/12 (2006.01)
A 6 1 P 9/04 (2006.01)
A 6 1 P 9/00 (2006.01)
A 6 1 P 9/12 (2006.01)
A 6 1 P 19/02 (2006.01)
A 6 1 P 9/06 (2006.01)
A 6 1 P 25/22 (2006.01)
A 6 1 P 25/24 (2006.01)
A 6 1 P 15/10 (2006.01)
A 6 1 P 25/08 (2006.01)
A 6 1 P 25/28 (2006.01)
A 6 1 P 13/02 (2006.01)
A 6 1 P 25/30 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/4453
C 0 7 D 211/14
A 6 1 K 31/445
C 0 7 D 211/46
A 6 1 K 31/5375
C 0 7 D 295/08
C 0 7 D 211/58
A 6 1 K 31/5377
C 0 7 D 211/48
C 0 7 D 209/08
A 6 1 K 31/404
C 0 7 D 263/56
A 6 1 K 31/423
C 0 7 D 221/20
A 6 1 K 31/438
C 0 7 D 401/12
A 6 1 K 31/4545
C 0 7 D 401/06
A 6 1 K 31/55
C 0 7 D 205/04
A 6 1 K 31/397
C 0 7 D 207/20
C 0 7 D 211/62
A 6 1 K 31/454
A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 43/00
A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 9/04
A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 9/12
A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 9/06
A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 15/10
A 6 1 P 25/08
A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 13/02
A 6 1 P 25/30

テーマコード (参考)

4 C 0 8 6
4 C 2 0 4
4 C 2 0 6
4 H 0 0 6

A

1 1 1

1 0 1

(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, IS, IT, LT, 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,DE,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,L U,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,SM,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 ロート ゲラルト ユールゲン

ドイツ連邦共和国 88400 ビベラッハ アカツィンヴェーク 47

(72)発明者 ルシュテンベルガー フィリップ

スイス ツェーハー 4056 バーゼル ムルバッハーシュトラッセ 27

(72)発明者 シンドラー マルクス

ドイツ連邦共和国 88400 ビベラッハ ボニファッツ ローハー ヴェーク 6

(72)発明者 トーマス レオ

ドイツ連邦共和国 88400 ビベラッハ ゲオルク シンバイン シュトラッセ 221

(72)発明者 シュテンカンブ ディルク

ドイツ連邦共和国 88400 ビベラッハ ボニファッツ ローハー ヴェーク 8

(72)発明者 ミューラー シュテファン ゲオルク

ドイツ連邦共和国 88447 ヴァルトハウゼン メールツェルシュトラッセ 13

(72)発明者 レーマン リンツ トルシュテン

ドイツ連邦共和国 88416 オッホゼンハウゼン アマイゼンベルク 1

(72)発明者 サンタゴスティーノ マルコ

イタリア イー20013 マジェンタ (エンメイ) ヴィコーロ サン ジャコモ #1

(72)発明者 ロッツ ラルフ リハルト ヘルマン

ドイツ連邦共和国 88433 シェンマーホーフエン シュールスレールシュトラッセ 28

Fターム(参考) 4C034 CK03

4C054 AA02 BB03 CC03 DD01 EE04 EE08 FF01 FF04 FF08 FF12

FF30

4C056 AA01 AB01 AC02 AD03 AE03 CA09

4C063 AA01 BB02 BB09 CC12 DD10 EE01

4C069 AB02

4C086 AA01 AA02 AA03 BC06 BC13 BC17 BC21 BC70 BC73 GA07

GA08 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA06 ZA11 ZA12 ZA15 ZA18

ZA32 ZA36 ZA42 ZA81 ZA96 ZC33 ZC35 ZC42

4C204 BB01 CB03 DB01 EB01 FB16 GB32

4C206 AA01 AA02 AA03 GA07 GA31 NA14 ZA02 ZA06 ZA11 ZA12

ZA15 ZA18 ZA32 ZA36 ZA42 ZA81 ZA96 ZC33 ZC35 ZC42

4H006 AA01 AB20 BR30 BU36