

(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2005-525333

(P2005-525333A)

(43) 公表日 平成17年8月25日(2005.8.25)

|                           |                              |                   |                     |
|---------------------------|------------------------------|-------------------|---------------------|
| (51) Int.Cl. <sup>7</sup> |                              | F I               | テーマコード (参考)         |
| <b>C07D 401/12</b>        |                              | C O 7 D 401/12    | 2 G O 4 5           |
| <b>A61K 31/435</b>        |                              | A 6 1 K 31/435    | 4 C O 5 0           |
| <b>A61K 31/4439</b>       |                              | A 6 1 K 31/4439   | 4 C O 6 3           |
| <b>A61K 31/519</b>        |                              | A 6 1 K 31/519    | 4 C O 6 5           |
| <b>A61P 25/20</b>         |                              | A 6 1 P 25/20     | 4 C O 8 6           |
|                           |                              | 審査請求 未請求 予備審査請求 有 | (全 71 頁) 最終頁に続く     |
| (21) 出願番号                 | 特願2003-566007 (P2003-566007) | (71) 出願人          | 503012926           |
| (86) (22) 出願日             | 平成15年2月7日(2003.2.7)          |                   | ニューロジェン コーポレイション    |
| (85) 翻訳文提出日               | 平成16年9月8日(2004.9.8)          |                   | アメリカ合衆国、コネチカット、ブランフ |
| (86) 国際出願番号               | PCT/US2003/003872            |                   | ォード、 ノースイースト インダストリ |
| (87) 国際公開番号               | W02003/066634                |                   | アル ロード 35           |
| (87) 国際公開日                | 平成15年8月14日(2003.8.14)        | (74) 代理人          | 100066692           |
| (31) 優先権主張番号              | 60/355,314                   |                   | 弁理士 浅村 皓            |
| (32) 優先日                  | 平成14年2月7日(2002.2.7)          | (74) 代理人          | 100072040           |
| (33) 優先権主張国               | 米国 (US)                      |                   | 弁理士 浅村 肇            |
|                           |                              | (74) 代理人          | 100088926           |
|                           |                              |                   | 弁理士 長沼 暉夫           |
|                           |                              | (74) 代理人          | 100102897           |
|                           |                              |                   | 弁理士 池田 幸弘           |
|                           |                              | 最終頁に続く            |                     |

(54) 【発明の名称】 置換縮合ピラゾールカルボン酸アリールアミド及び関連化合物

## (57) 【要約】

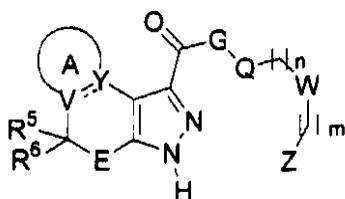
3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2, 3, 10-トリアザーベンゾ[e]アズレン-1-カルボン酸アリールアミド類、5, 7-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[3, 4-h]キノリン-9-カルボン酸アリールアミド類、5, 7-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[3, 4-h]キナゾリン-9-カルボン酸アリールアミド類、2, 4, 5, 6-テトラヒドロ-1, 2, 6, 7-テトラアザー-a s-インダセン-8-カルボン酸アリールアミド類などの複素環化合物及び関連化合物を開示する。これらの化合物は、GABA<sub>A</sub>脳受容体に対する高度に選択的なアゴニスト、アンタゴニスト、又はインバースアゴニスト、或いはGABA<sub>A</sub>脳受容体に対するアゴニスト、アンタゴニスト、又はインバースアゴニストのプロドラッグであり、そのため、不安、抑うつ、睡眠及び痙攣障害、ベンゾジアゼピン薬の過剰投与、アルツハイマー痴呆の治療、並びに記憶を強化するのに有用である。更に、パッケージ化した医薬組成物を含む医薬組成物を提供する。また、ピラゾールカルボン酸アリールアミドの合成に有用な中間体も提供する。本発明の化合物は、組織サンプル中におけるGABA<sub>A</sub>受容体の所在を明らかにするためのプローブとしても有用である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式、

## 【化 1】



10

の化合物、及びその薬剤学的に許容できる塩

[式中、

Eは、 $(CR^1R^2)_k$ を表し、 $R^1$ 及び $R^2$ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、モノー及びジアルキルアミノ、及びアルコキシから独立に選択され、kは0、1、2、又は3であり、

Gは、酸素又はNHのいずれかであり、  
基、

## 【化 2】

20



は、1～4個の環原子が窒素、酸素及び硫黄から選択され、残りの環原子が炭素である5～7個の環原子を有し、

## 【化 3】



30

結合が単結合、二重結合、又は芳香族結合である、場合により置換されている飽和、部分不飽和、又は芳香族複素環を表し、

Vは、窒素、炭素又はCHであり、

Yは、炭素又はCHであり、

$R^5$ 及び $R^6$ は、一緒になってカルボニル基を形成してもよく、或いは、

$R^5$ 及び $R^6$ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ニトロ、シアノ、 $-COOH$ 、アミノ、 $R_{10}$ 、 $-NH(R_{10})$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-O(R_{10})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(R_{10})$ 、 $-SO_2N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-NHCO(R_{10})$ 、 $-N(R_{10})CO(R_{11})$ 、 $-NHCO_2(R_{10})$ 、 $-N(R_{10})CO_2(R_{11})$ 、 $-NHSO_2(R_{10})$ 、 $-N(R_{10})SO_2(R_{11})$ 、 $-SO_2NHCO(R_{10})$ 、 $-SO_2N(R_{10})CO(R_{11})$ 、 $-CONHSO_2(R_{10})$ 、 $-CON(R_{10})SO_2(R_{11})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(R_{10})$ 、 $-CON(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CO_2(R_{10})$ 、 $-CO(R_{10})$ 、 $-SO_0-2(R_{10})$ 、場合により置換されているアリール、及び場合により置換されているヘテロアリールから独立に選択され、

40

$R_{10}$ 及び $R_{11}$ は、直鎖、分岐、及び環状アルキル基、並びに(シクロアルキル)アルキル基から独立に選択され、該直鎖、分岐、及び環状アルキル、並びに(シクロアルキル)アルキル基は、1～8個の炭素原子からなり、且つ、0又は1個又は複数の二重若しくは三重結合を含み、各アルキル基で1～8個の炭素原子は更に、ヒドロキシ、オキソ、

50

ハロゲン、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、シアノ、ニトロ、アルコキシ、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}$  (アルキル)、 $-\text{SO}_2\text{N}$  (アルキル) (アルキル)、 $-\text{NHCO}$  (アルキル)、 $-\text{N}$  (アルキル)  $\text{CO}$  (アルキル)、 $-\text{NHCO}_2$  (アルキル)、 $-\text{N}$  (アルキル)  $\text{CO}_2$  (アルキル)、 $-\text{NHSO}_2$  (アルキル)、 $-\text{N}$  (アルキル)  $\text{SO}_2$  (アルキル)、 $-\text{SO}_2\text{N}$  (アルキル)  $\text{CO}$  (アルキル)、 $-\text{SO}_2\text{NHCO}$  (アルキル)、 $-\text{CON}$  (アルキル)  $\text{SO}_2$  (アルキル)、 $-\text{CONHSO}_2$  (アルキル)、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH}$  (アルキル)、 $-\text{CON}$  (アルキル) (アルキル)、 $-\text{CO}_2$  (アルキル)、 $-\text{CO}$  (アルキル)、 $-\text{SO}_0-2$  (アルキル)、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルから独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合によって置換されており、

10

Q は、場合により置換されているアリール又は場合により置換されているヘテロアリール基であり、

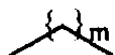
W は、水素、酸素、 $\text{NR}^7$ 、硫黄、又は  $\text{CR}^7\text{R}^8$  であり、 $\text{R}^7$  及び  $\text{R}^8$  は、同一又は異なって、水素、直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表し、或いは、 $\text{CR}^7\text{R}^8$  は 3～7 個の炭素原子をもつシクロアルキル基を表し、

Z は、存在しないか、水素、ヒドロキシ、直鎖若しくは分岐鎖アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキル (アルコキシ)、アミノ、モノー若しくはジアルキルアミノ、又は  $\text{NR}_{12}\text{COR}_{13}$  であり、 $\text{R}_{12}$  及び  $\text{R}_{13}$  は、同一又は異なって、水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表し、或いは、 $\text{R}_{12}$  及び  $\text{R}_{13}$  が連結してヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、或いは、

20

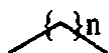
Z は、場合により置換されている炭素環基又は場合により置換されている複素環基であり、

【化 4】



及び

【化 5】



30

は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、モノー若しくはジアルキルアミノ、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、直鎖若しくは分岐鎖アルキル、又はシクロアルキルで置換されていてもよいメチレン基を表し、

m は、0、1、2、又は 3 であり、且つ、

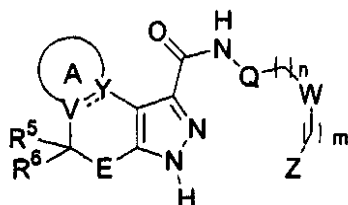
n は、0、1、2、又は 3 である (但し、W が水素の場合は、m が 0 で、Z は存在しない) ]。

【請求項 2】

式

【化 6】

40



で示される、請求項 1 に記載の化合物、及びその薬剤学的に許容できる塩

[式中、

E は、 $(\text{CR}^1\text{R}^2)_k$  を表し、 $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シア

50

ノ、ニトロ、アミノ、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$  アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$  アルキニル、ハロ  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、ハロ  $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシ、モノー及びジ-アルキル  $(C_1 \sim C_6)$  アミノ、及び  $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシから独立に選択され、

k は 0、1、2、又は 3 であり、

基

【化 7】



10

は、チエニル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピリジジニル、ピペリジニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、対称及び非対称トリアゾリル、ピロリル、フラニル、ジアゼニル、トリアゼニル、1, 2, 4-トリアゾロン、4, 5-ジヒドロイミダゾリル、及び 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジニルから選択される、飽和、部分不飽和、又は芳香族複素環を表す次式、

【化 8】



20

の基であって、そのそれぞれの複素環は、結合を形成できる任意の利用可能な窒素において  $R^A$  で場合によって置換されており、及び任意の利用可能な炭素において  $R^3$ 、 $R^{3'}$  及び  $R^4$  で場合によって置換されており、

【化 9】



30

及び

【化 10】



の結合は、単結合、二重結合、又は芳香族結合であってもよく、

U は、窒素、 $NR^A$ 、S、又は O であり、

V は、窒素、炭素又は CH であり、

Y は、炭素又は CH であり、

$R^A$  は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、場合により置換されているアリール、及び場合により置換されているヘテロアリール基から選ばれ、該ヘテロアリール基が 1 ~ 3 個の環、各環に 5 ~ 7 個の還元原子、及び該環の少なくとも 1 個中に N、O、及び S から選択される 1 ~ 約 3 個のヘテロ原子を有し、

$R^3$ 、 $R^{3'}$ 、及び  $R^4$  は、各存在毎に独立に選択され、 $R^5$  及び  $R^6$  と同一の定義を有し、

$R^5$  及び  $R^6$  は、一緒になってカルボニル基を形成してもよく、或いは、

$R^5$  及び  $R^6$  は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ニトロ、シアノ、 $-COOH$ 、アミノ、 $R_{10}$ 、 $-NH(R_{10})$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-O(R_{10})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(R_{10})$ 、 $-SO_2N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-NHCO(R_{10})$ 、 $-N(R_{10})CO(R_{11})$ 、 $-NHCO_2(R_{11})$ 、

50

$_{10}$  )、 $-N(R_{10})CO_2(R_{11})$ 、 $-NH SO_2(R_{10})$ 、 $-N(R_{10})SO_2(R_{11})$ 、 $-SO_2NHCO(R_{10})$ 、 $-SO_2N(R_{10})CO(R_{11})$ 、 $-CONH SO_2(R_{10})$ 、 $-CON(R_{10})SO_2(R_{11})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(R_{10})$ 、 $-CON(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CO_2(R_{10})$ 、 $-CO(R_{10})$ 、 $-SO_{0-2}(R_{10})$ 、場合により置換されているアリール基、及び場合により置換されているヘテロアリール基から独立に選択され、

$R_{10}$  及び  $R_{11}$  は、直鎖、分岐、及び環状アルキル基、並びに（シクロアルキル）アルキル基から独立に選択され、該直鎖、分岐、及び環状アルキル、並びに（シクロアルキル）アルキル基は、1～8個の炭素原子からなり、且つ、0又は1個又は複数の二重若しくは三重結合を含み、各アルキル基で1～8個の炭素原子は更に、ヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、シアノ、ニトロ、アルコキシ、 $-COOH$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1\sim C_4\text{アルキル})$ 、 $-SO_2N(C_1\sim C_4\text{アルキル})(C_1\sim C_4\text{アルキル})$ 、 $-NHCO(C_1\sim C_4\text{アルキル})$ 、 $-N(C_1\sim C_4\text{アルキル})CO(C_1\sim C_4\text{アルキル})$ 、 $-NHCO_2(C_1\sim C_4\text{アルキル})$ 、 $-N(C_1\sim C_4\text{アルキル})CO_2(C_1\sim C_4\text{アルキル})$ 、 $-NH SO_2(C_1\sim C_4\text{アルキル})$ 、 $-N(C_1\sim C_4\text{アルキル})SO_2(C_1\sim C_4\text{アルキル})$ 、 $-SO_2N(C_1\sim C_4\text{アルキル})CO(C_1\sim C_4\text{アルキル})$ 、 $-SO_2NHCO(C_1\sim C_4\text{アルキル})$ 、 $-CON(C_1\sim C_4\text{アルキル})SO_2(C_1\sim C_4\text{アルキル})$ 、 $-CONH SO_2(C_1\sim C_4\text{アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1\sim C_4\text{アルキル})$ 、 $-CON(C_1\sim C_4\text{アルキル})(C_1\sim C_4\text{アルキル})$ 、 $-CO_2(C_1\sim C_4\text{アルキル})$ 、 $-CO(C_1\sim C_4\text{アルキル})$ 、 $-SO_{0-2}(C_1\sim C_4\text{アルキル})$ 、 $C_3\sim C_7$  シクロアルキル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、チエニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、及びモルホリニル基から独立に選択される1個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

Qは、フェニル、ナフチル、キノリニル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、対称若しくは非対称オキサジアゾリル、対称若しくは非対称チアジアゾリル、対称若しくは非対称トリアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、フラニル、ジアゼニル、トリアゼニル、又はトリアゾロピラジニル基を表し、そのそれぞれは、非置換でも、或いはi)及びii)から独立に選択される最大3個までの置換基で置換されていてもよく、

i) は、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノー若しくはジー( $C_1\sim C_6$ )アルキルアミノ、( $C_2\sim C_6$ )アルケニル、( $C_2\sim C_6$ )アルキニル、( $C_1\sim C_6$ )アルコキシ、トリフルオロメチル、又はトリフルオロメトキシを表し、

ii) は、ヘテロ原子を含んでいてもよく、且つ1個又は複数の炭素環又は複素環基で場合により置換されている直鎖又は分岐鎖( $C_1\sim C_6$ )アルキルを表し、

Wは、水素、酸素、 $NR^7$ 、硫黄、又は $CR^7R^8$ であり、 $R^7$  及び  $R^8$  は、同一又は異なって、水素、直鎖若しくは分岐鎖( $C_1\sim C_6$ )アルキルを表し、或いは、 $CR^7R^8$  は  $C_3\sim C_7$  シクロアルキル基を表し、

Zは、存在しないか、水素、ヒドロキシ、直鎖若しくは分岐鎖( $C_1\sim C_6$ )アルコキシ、( $C_3\sim C_7$ )シクロアルキル、( $C_3\sim C_7$ )シクロアルキル( $C_1\sim C_3$ )アルコキシ、アミノ、モノ若しくはジ( $C_1\sim C_6$ )アルキルアミノ、非芳香族炭素環、非芳香族複素環基、又は $NR_{12}COR_{13}$ であり、 $R_{12}$  及び  $R_{13}$  は、同一又は異なって、水素又は直鎖若しくは分岐鎖( $C_1\sim C_6$ )アルキルを表し、或いは  $R_{12}$  及び  $R_{13}$  は連結して3～8員環ヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、或いは、

Zは、フェニル、ナフチル、キノリニル、チエニル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピリジジニル、ピペリジニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、対称若しくは非対称チアジアゾリル、対称若しくは非対称トリアゾリル、対称若しくは非対称オキサジアゾリル、ピロリル、フラニル、ピリミジニル、ジアゼニル、トリアゼニル、1, 2, 4-トリアゾロン、4, 5-ジヒドロイミダゾリル、又は1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジニル基であり、

10

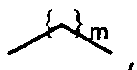
20

30

40

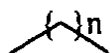
50

【化 1 1】



及び

【化 1 2】



10

は、非置換、又はハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、モノー若しくはジー ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルアミノ、( $C_2 \sim C_6$ ) アルケニル、( $C_2 \sim C_6$ ) アルキニル、( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、直鎖若しくは分岐鎖 ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、又は ( $C_3 \sim C_7$ ) シクロアルキルで置換されていてもよいメチレン基を表し、

m は、0、1、2、又は 3 であり、且つ、

n は、0、1、2、又は 3 である（但し、W が水素である場合には、m は 0 であり、Z は存在しない）】。

20

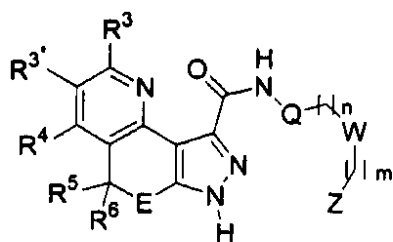
【請求項 3】

$R^3$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  が、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、 $-COOH$ 、( $C_1 \sim C_4$ ) アルキル、ハロ ( $C_1 \sim C_2$ ) アルキル、ハロ ( $C_1 \sim C_2$ ) アルコキシ、モノー及びジー ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキルアミノ、及び  $C_1 \sim C_4$  アルコキシから独立に選択される、請求項 2 に記載の化合物又は塩。

【請求項 4】

式

【化 1 3】



30

で表される、請求項 2 に記載の化合物又は塩。

【請求項 5】

E が ( $CR^1R^2$ )<sub>2</sub> を表し、 $R^1$  及び  $R^2$  が独立に水素又はメチルである、請求項 4 に記載の化合物又は塩。

40

【請求項 6】

$R^1$  及び  $R^2$  が水素である、請求項 5 に記載の化合物又は塩。

【請求項 7】

$R^3$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  が、水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシ、及びエトキシから独立に選択される、請求項 5 に記載の化合物又は塩。

【請求項 8】

$R^3$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  が水素である、請求項 4 に記載の化合物又は塩。

【請求項 9】

50

Qが、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、及びイミダゾリルから選択される、請求項6に記載の化合物又は塩。

【請求項10】

Wが、酸素、NH、又はCH<sub>2</sub>である、請求項9に記載の化合物又は塩。

【請求項11】

Zが、水素、ヒドロキシ、直鎖若しくは分岐鎖(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>)シクロアルキル、(C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>)シクロアルキル(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>)アルコキシ、アミノ、モノ若しくはジ-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルアミノ、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、又はピペリジニル、又はNR<sub>12</sub>COR<sub>13</sub>であり、R<sub>12</sub>及びR<sub>13</sub>が、同一又は異なって、水素又は直鎖若しくは分岐鎖(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルを表し、又はR<sub>12</sub>及びR<sub>13</sub>が連結して3～8員環ヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、或いは、

Zが、フェニル、チエニル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジジニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、対称若しくは非対称チアジアゾリル、対称若しくは非対称トリアゾリル、対称若しくは非対称オキサジアゾリル、ピロリル、フラニル、ピリミジニル、ジアゼニル、トリアゼニル基である、請求項9に記載の化合物又は塩。

【請求項12】

Zが、水素、ヒドロキシ、直鎖若しくは分岐鎖(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>)シクロアルキル、(C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>)シクロアルキル(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>)アルコキシ、アミノ、モノ若しくはジ-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルアミノ、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、又はピペリジニルである、請求項9に記載の化合物又は塩。

【請求項13】

Eが、CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>を表し、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が独立に水素又はメチルである、請求項4に記載の化合物又は塩。

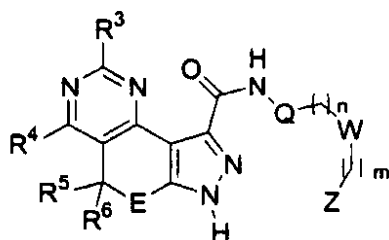
【請求項14】

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が水素であり、且つ、R<sup>3</sup>、R<sup>3'</sup>、及びR<sup>4</sup>が、水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシ、及びエトキシから独立に選択される、請求項13に記載の化合物又は塩。

【請求項15】

式

【化14】



で表される、請求項2に記載の化合物又は塩。

【請求項16】

EがCR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>であり、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が独立に水素又はメチルである、請求項15に記載の化合物。

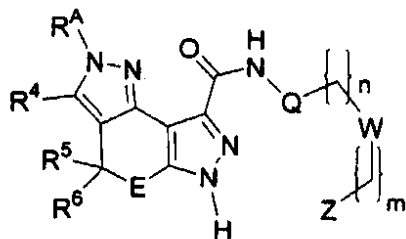
【請求項17】

EがCH<sub>2</sub>であり、R<sup>3</sup>、R<sup>3'</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及びR<sup>6</sup>が、水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシ、及びエトキシから独立に選択される、請求項15に記載の化合物。

## 【請求項 18】

式

## 【化 15】



10

で表される、請求項 2 に記載の化合物又は塩。

## 【請求項 19】

E が  $\text{C R}^1 \text{ R}^2$  であり、 $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  が独立に水素又はメチルである、請求項 18 に記載の化合物。

## 【請求項 20】

E が、 $\text{C H}_2$  であり、

$\text{R}^A$  が、( $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ) アルキル、フェニル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、又はイミダゾリルであり、且つ、

$\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、及び  $\text{R}^6$  が、水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシ、及びエトキシから独立に選択される、請求項 18 に記載の化合物。

20

## 【請求項 21】

E が、 $\text{C H}_2$  であり、

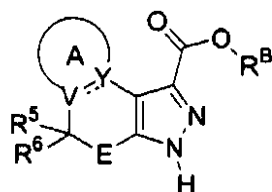
$\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、及び  $\text{R}^6$  が、独立に水素であり、且つ、

$\text{R}^A$  が、メチル、エチル、又はピリジルである、請求項 18 に記載の化合物又は塩。

## 【請求項 22】

式

## 【化 16】



30

の化合物

[式中、

E は、( $\text{C R}^1 \text{ R}^2$ )<sub>k</sub> を表し、 $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、モノ若しくはジアルキルアミノ、及びアルコキシから独立に選択され、k は 0, 1, 2, 又は 3 であり、

40

基、

## 【化 17】



50

は、1～4個の環原子が窒素、酸素及び硫黄から選択され、残りの環原子が炭素である5～7個の環原子を有し、

【化18】



結合が単結合、二重結合、又は芳香族結合である、場合により置換されている飽和、部分不飽和、又は芳香族複素環を表し、

Vは、窒素、炭素又はCHであり、

Yは、炭素又はCHであり、

$R^5$  及び  $R^6$  は、一緒になってカルボニル基を形成してもよく、或いは、

$R^5$  及び  $R^6$  は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ニトロ、シアノ、 $-\text{COOH}$ 、アミノ、 $R_{10}$ 、 $-\text{NH}(R_{10})$ 、 $-\text{N}(R_{10})(R_{11})$ 、 $-\text{O}(R_{10})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(R_{10})$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(R_{10})(R_{11})$ 、 $-\text{NHCO}(R_{10})$ 、 $-\text{N}(R_{10})\text{CO}(R_{11})$ 、 $-\text{NHCO}_2(R_{10})$ 、 $-\text{N}(R_{10})\text{CO}_2(R_{11})$ 、 $-\text{NHSO}_2(R_{10})$ 、 $-\text{N}(R_{10})\text{SO}_2(R_{11})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCO}(R_{10})$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(R_{10})\text{CO}(R_{11})$ 、 $-\text{CONHSO}_2(R_{10})$ 、 $-\text{CON}(R_{10})\text{SO}_2(R_{11})$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH}(R_{10})$ 、 $-\text{CON}(R_{10})(R_{11})$ 、 $-\text{CO}_2(R_{10})$ 、 $-\text{CO}(R_{10})$ 、 $-\text{SO}_{0-2}(R_{10})$ 、場合により置換されているアリール、及び場合により置換されているヘテロアリールから独立に選択され、

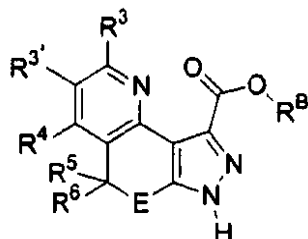
$R_{10}$  及び  $R_{11}$  は、直鎖、分岐、及び環状アルキル基、並びに(シクロアルキル)アルキル基から独立に選択され、該直鎖、分岐、及び環状アルキル、並びに(シクロアルキル)アルキル基は、1～8個の炭素原子からなり、0又は1個又は複数の二重若しくは三重結合を含み、各アルキル基で1～8個の炭素原子は更に、ヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、シアノ、ニトロ、アルコキシ、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{アルキル})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{NHCO}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})\text{CO}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{NHCO}_2(\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})\text{CO}_2(\text{アルキル})$ 、 $-\text{NHSO}_2(\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})\text{SO}_2(\text{アルキル})$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{アルキル})\text{CO}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCO}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{CON}(\text{アルキル})\text{SO}_2(\text{アルキル})$ 、 $-\text{CONHSO}_2(\text{アルキル})$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{CON}(\text{アルキル})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{CO}_2(\text{アルキル})$ 、 $-\text{CO}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{SO}_{0-2}(\text{アルキル})$ 、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルから独立に選択される1個又は複数の置換基で置換されていてもよく、

$R^B$  は、水素、メチル、エチル及びベンジルから選択される]。

【請求項23】

式

【化19】

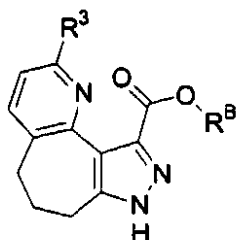


で表される、請求項22に記載の化合物。

## 【請求項 24】

式

## 【化 20】



10

[式中、 $R^3$  は、水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシ、及びエトキシから選択される]。

で表される、請求項 22 に記載の化合物。

## 【請求項 25】

3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2, 3, 10-トリアザーベンゾ[e]アズレン-1-カルボン酸フェニルアミド、又はその薬剤学的に許容できる塩である、請求項 1 に記載の化合物。

20

## 【請求項 26】

3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2, 3, 10-トリアザーベンゾ[e]アズレン-1-カルボン酸[1-(3-アゼチジン-1-イル-プロピル)-1H-ピラゾル-3-イル]-アミド、又はその薬剤学的に許容できる塩である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 27】

4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-カルボン酸[6-(3-ジエチルアミノ-プロポキシ)-ピリジン-3-イル]-アミド、又はその薬剤学的に許容できる塩である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 28】

5, 7-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[3, 4-h]キノリン-9-カルボン酸[6-(3-ジエチルアミノ-プロポキシ)-ピリジン-3-イル]-アミド、又はその薬剤学的に許容できる塩である、請求項 1 に記載の化合物。

30

## 【請求項 29】

5, 7-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[3, 4-h]キナゾリン-9-カルボン酸[6-(3-ジエチルアミノ-プロポキシ)-ピリジン-3-イル]-アミド、又はその薬剤学的に許容できる塩である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 30】

2-メチル-5, 7-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[3, 4-h]キナゾリン-9-カルボン酸[6-(3-ジエチルアミノ-プロポキシ)-ピリジン-3-イル]-アミド、又はその薬剤学的に許容できる塩である、請求項 1 に記載の化合物。

40

## 【請求項 31】

2, 4, 5, 6-テトラヒドロ-1, 2, 6, 7-テトラアザー-as-インダセン-8-カルボン酸[6-(3-ジエチルアミノ-プロポキシ)-ピリジン-3-イル]-アミド、又はその薬剤学的に許容できる塩である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 32】

少なくとも 1 種の薬剤学的に許容できる担体又は賦形剤と組み一緒になって、請求項 1 に記載の化合物又は塩を含む医薬組成物。

## 【請求項 33】

医薬組成物が、注射可能流体、エアゾール、クリーム、ゲル、ピル、カプセル、シロップ、又は経皮パッチとして製剤化される、請求項 32 に記載の医薬組成物。

50

## 【請求項 3 4】

不安、抑うつ、睡眠障害、注意欠陥障害、又はアルツハイマー痴呆の治療が必要な患者に、請求項 1 に記載の化合物又は塩の治療上有効な量を投与することを含む、該治療のための方法。

## 【請求項 3 5】

患者に対して CNS 剤及び請求項 1 に記載の化合物又は塩を投与することを含む、CNS 剤の治療効果を増強するための方法。

## 【請求項 3 6】

患者に対して実施例 1 に記載の化合物又は塩の治療上有効な量を投与する段階を含む、患者の短期記憶を改善するための方法。

10

## 【請求項 3 7】

a) 該化合物が  $GABA_A$  受容体に結合できる条件下で、サンプルを請求項 1 に記載の化合物又は塩と接触させること、及び

b)  $GABA_A$  受容体に結合した化合物の濃度を検出すること、及びそれによってサンプル中における  $GABA_A$  受容体の存在又は不在を判定すること、を含む、サンプル中における  $GABA_A$  受容体の存在又は不在を判定するための方法。

## 【請求項 3 8】

前記化合物を放射能標識化し、且つ、前記検出段階が

(i) 非結合化合物を結合化合物から分離すること、及び

(ii) サンプル中における結合化合物の存在又は不在を検出すること

を含む、請求項 3 7 に記載の方法。

20

## 【請求項 3 9】

前記サンプルが組織切片である、請求項 3 8 に記載の方法。

## 【請求項 4 0】

前記標識化合物又は塩が、放射能標識又は直接若しくは間接発光標識である、請求項 3 9 に記載の方法。

## 【請求項 4 1】

前記サンプルが組織切片であり、且つ、前記標識化合物又は塩をオートラジオグラフィで検出し、少なくとも 1 つのサンプルのそれぞれに対するオートラジオグラムを作成する、請求項 3 8 に記載の方法。

30

## 【請求項 4 2】

前記サンプル中の標識化合物又は塩の量の各測定が、オートラジオグラムを調べることによって実施され、比較がオートラジオグラムの露光密度を比較することである、請求項 3 8 に記載の方法。

## 【請求項 4 3】

$GABA_A$  受容体を発現する細胞を、該細胞の電気生理学を検出可能な程度変化させ、それによって  $GABA_A$  受容体のシグナル伝達活性を変化させるに十分な量の請求項 1 に記載の化合物又は塩を含有する溶液と接触させることを含む、 $GABA_A$  受容体のシグナル伝達活性を変化させるための方法。

## 【請求項 4 4】

前記溶液が、 $GABA_A$  受容体を発現する細胞の *in vitro* での塩素伝導度を検出可能な程度に変化させるに十分な濃度で請求項 1 に記載の化合物又は塩を含む、請求項 4 3 に記載の方法。

40

## 【請求項 4 5】

前記細胞が、組換えにより異種  $GABA_A$  受容体を発現しており、且つ、該細胞の電気生理学に関する変化を細胞内記録又はパッチクランプ記録によって検出する、請求項 4 4 に記載の方法。

## 【請求項 4 6】

前記細胞が動物内で *in vivo* で接触している神経細胞であり、前記溶液が体液であり、且つ、該細胞の電気生理学における変化を動物の反応の再現可能な変化として検出

50

する、請求項 43 に記載の方法。

【請求項 47】

前記動物がヒトであり、前記細胞が脳細胞であり、且つ、前記体液が脳脊髄液である、請求項 46 に記載の方法。

【請求項 48】

GABA<sub>A</sub> 受容体を発現する細胞を、RO15-1788 がヒト GABA<sub>A</sub> 受容体を発現する細胞に *in vitro* で結合するのを抑制するに十分な量で請求項 1 に記載の化合物又は塩を含有する溶液と接触させることを含む、GABA<sub>A</sub> 受容体のシグナル伝達活性を変化させるための方法。

【請求項 49】

容器内に請求項 32 の医薬組成物を含み、且つ、更に、  
該組成物を不安障害に罹患した患者の治療に使用するための使用説明書、  
該組成物を抑うつ症に罹患した患者の治療に使用するための使用説明書、  
該組成物を睡眠障害に罹患した患者の治療に使用するための使用説明書、  
該組成物を注意欠陥過活動性障害に罹患した患者の治療に使用するための使用説明書の少なくとも 1 種を含む詰合せ物。

【請求項 50】

容器内に請求項 32 の医薬組成物を含み、且つ、更に、該組成物をアルツハイマー痴呆に罹患した患者の治療に使用するための使用説明書、又は該組成物を患者の記憶強化に使用するための使用説明書の少なくとも 1 種を含む特徴を具備する詰合せ物。

【請求項 51】

医薬を製造するための、請求項 1 に記載の化合物又は塩の使用。

【請求項 52】

不安、抑うつ、睡眠障害、又は注意欠陥過活動性障害を治療するための、請求項 1 に記載の化合物又は塩の使用。

【請求項 53】

記憶を強化するための、請求項 1 に記載の化合物又は塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、その開示のすべてを参照により本明細書に組み込まれる、2002 年 2 月 7 日出願の米国仮出願第 60/355,314 号に基づく優先権を主張する。

【0002】

本発明は、GABA<sub>A</sub> 受容体のベンゾジアゼピン部位に高度の選択性と高度の親和性をもって結合する置換縮合ピラゾールカルボン酸アリールアミドなどの、置換縮合ピラゾールカルボン酸アリールアミド及び関連化合物に関する。本発明は、また、該化合物を含む医薬組成物及び中枢神経系 (CNS) 疾患の治療における該化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0003】

GABA<sub>A</sub> 受容体スーパーファミリーは、主要な抑制性神経伝達物質、γ-アミノ酪酸すなわち GABA が作用する際に介在する受容体の一種である。GABA は、哺乳類の脳内に一様ではないが広範に分布し、GABA<sub>A</sub> と呼ばれるタンパク質複合体を介してその作用を仲介し、塩化物伝導性及び膜分極の変化を生じさせる。

【0004】

GABA<sub>A</sub> 受容体サブユニットに対するいくつかの cDNA が特性決定されている。現在まで、少なくとも 6α、3β、3γ、1ε、1δ 及び 2ρ サブユニットが確認されている。本来の GABA<sub>A</sub> 受容体は、典型的には 2α、2β、及び 1γ サブユニットから構成されることが一般に認められている (Pritchett 及び Seeburg、Science、1989 年、245 巻、1389~1392 頁、及び、Knight 他、Recept. Channels、1998 年、6 巻、1~18 頁)。メッセージ分布、ゲノム

10

20

30

40

50

配置及び生化学的研究の結果などの証拠は、天然に見出される受容体の主な組み合わせは  $\alpha_1 \beta_2 \gamma_2$ 、 $\alpha_2 \beta_3 \gamma_2$ 、 $\alpha_3 \beta_3 \gamma_2$ 、及び  $\alpha_5 \beta_3 \gamma_2$  であることを示唆している (Mohler 他、Neuroch. Res., 1995 年、20 巻 (5 号)、631～636 頁)。

#### 【0005】

ベンゾジアゼピン類は、GABA<sub>A</sub> 受容体に付随するベンゾジアゼピン結合部位との相互作用によってその薬理学的作用を発揮する。ベンゾジアゼピン部位に加え、GABA<sub>A</sub> 受容体にはいくつかの他の部類の薬物に対する相互作用部位が含まれている。これらの部位には、ステロイド結合部位、ピクロトキシン部位、及びバルビツール酸塩部位が含まれる。GABA<sub>A</sub> 受容体のベンゾジアゼピン部位は、GABA に対する、又は受容体に結合する他の薬物種に対する相互作用部位と重なることのない、受容体複合体上の別個の部位である (例えば、Cooper 他、「The Biochemical Basis of Neuropharmacology」第6版、1991年、145～148頁、Oxford University Press、ニューヨークを参照のこと)。初期の電気生理学的研究によれば、ベンゾジアゼピン類の主な作用はGABAによる抑制を増強することであることがわかった。ベンゾジアゼピン用部位に選択的に結合し、GABA<sub>A</sub> 受容体チャンネルを開くGABAの能力を強める化合物が、GABA受容体のアゴニストである。同一部位と相互作用するがGABAの作用を反対方向に調節する別の種類の化合物は、インバースアゴニストと呼ばれる。第3の種類に属する化合物は、ベンゾジアゼピン用部位に選択的に結合し、しかもGABA活性にほとんど又は全く影響を与えないが、その部位で作用するGABA<sub>A</sub> 受容体アゴニスト又はインバースアゴニストの作用をブロックする。これらの化合物はアンタゴニストと呼ばれる。

#### 【0006】

ベンゾジアゼピン部位で作用する薬物の重要なアロステリック調節効果は早くから認められており、異なる受容体サブタイプにおける活性の分布は、重要な薬理学的発見が行われてきた領域である。ベンゾジアゼピン部位で作用するアゴニストは、抗不安、鎮静、催眠効果を示すことが知られているが、この部位でインバースアゴニストとして作用する化合物は、不安生成、認知増強、及び前痙攣作用を誘起する。ベンゾジアゼピン類は、抗不安薬としての薬剤用途の長い歴史があるが、これらの化合物はいくつかの望ましくない副作用を示すことも多い。これらの副作用には、認知欠陥、鎮静、運動失調、エタノール作用の増強、並びに耐性及び薬物依存の傾向が含まれる。

#### 【0007】

GABA<sub>A</sub> 選択リガンドは、他のCNS活性化合物の作用を増強するようにも働く。例えば、選択的セロトニン再取り込み抑制剤 (SSRI) は、単独で使用するよりもGABA<sub>A</sub> 選択リガンドと組み一緒になって使用した場合に、より強い抗うつ活性を示す可能性がある証拠がある。

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0008】

本発明は、ヒトGABA<sub>A</sub> 受容体を含む、GABA<sub>A</sub> 受容体のベンゾジアゼピン用部位に好ましくは高親和性と高選択性の双方を伴って結合する、置換縮合ピラゾールカルボン酸アリールアミドを提供する。

#### 【課題を解決するための手段】

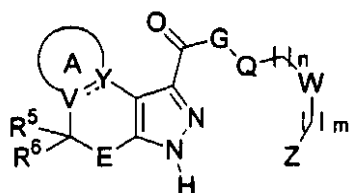
#### 【0009】

従って、本発明は、式 I の化合物、式 I の化合物を含む医薬組成物を提供する。

#### 【0010】

本発明は、更に、CNS障害に罹患している患者を本発明の化合物の有効量を用いて治療する方法を含む。患者は、ヒト又はその他の哺乳動物であってよい。本発明は、CNS障害に罹患しているヒト、飼育愛玩動物 (ペット)、又は家畜動物を本発明の化合物の有効量を用いて治療することを包含する。

【化 1】



式 I

20

【化 2】



30

【化 3】



式 I で、 $R^5$  及び  $R^6$  は一緒になってカルボニル基を形成してもよく、或いは  $R^5$  及び  $R^6$  は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ニトロ、シアノ、 $-COOH$ 、アミノ、 $R_{10}$ 、 $-NH(R_{10})$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-O(R_{10})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(R_{10})$ 、 $-SO_2N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-NHCO(R_{10})$ 、 $-N(R_{10})CO(R_{11})$ 、 $-NHCO_2(R_{10})$ 、 $-N(R_{10})CO_2(R_{11})$ 、 $-NH SO_2(R_{10})$ 、 $-N(R_{10})SO_2(R_{11})$ 、 $-SO_2NHCO(R_{10})$ 、 $-SO_2N(R_{10})CO(R_{11})$ 、 $-CONH SO_2(R_{10})$ 、 $-CON(R_{10})SO_2(R_{11})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH($  50

$R_{10}$ ）、 $-\text{CON}(R_{10})(R_{11})$ 、 $-\text{CO}_2(R_{10})$ 、 $-\text{CO}(R_{10})$ 、 $-\text{SO}_{0-2}(R_{10})$ 、場合により置換されているアリール、及び場合により置換されているヘテロアリールから独立に選択される。

#### 【0018】

$R_{10}$  及び  $R_{11}$  は、直鎖、分岐、及び環状アルキル基、並びに（シクロアルキル）アルキル基から独立に選択され、該直鎖、分岐、及び環状アルキル基、並びに（シクロアルキル）アルキル基は、1～8個の炭素原子を含み、0又は1個又は複数の二重若しくは三重結合を含み、各アルキル基で1～8個の炭素原子は、更に、ヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、シアノ、ニトロ、アルコキシ、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{アルキル})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{NHCO}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})\text{CO}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{NHCO}_2(\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})\text{CO}_2(\text{アルキル})$ 、 $-\text{NHSO}_2(\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})\text{SO}_2(\text{アルキル})$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{アルキル})\text{CO}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCO}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{CON}(\text{アルキル})\text{SO}_2(\text{アルキル})$ 、 $-\text{CONH}\text{SO}_2(\text{アルキル})$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{CON}(\text{アルキル})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{CO}_2(\text{アルキル})$ 、 $-\text{CO}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{SO}_{0-2}(\text{アルキル})$ 、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルから独立に選択される1個又は複数の置換基で場合により置換されている。

#### 【0019】

Qは、場合により置換されているアリール又は場合により置換されているヘテロアリール基である。

#### 【0020】

Wは、水素、酸素、 $\text{NR}^7$ 、硫黄、又は $\text{CR}^7\text{R}^8$ であり、 $\text{R}^7$  及び  $\text{R}^8$  は、同一又は異なって、水素、直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表し、或いは、 $\text{CR}^7\text{R}^8$  は3～7個の炭素原子をもつシクロアルキル基を表す。Wが水素の場合、mは0でありZは存在しない。

#### 【0021】

Zは、存在しないか、水素、ヒドロキシ、直鎖若しくは分岐鎖アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキル（アルコキシ）、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、又は $\text{NR}_{12}\text{COR}_{13}$ であり、 $\text{R}_{12}$  及び  $\text{R}_{13}$  は、同一又は異なって、水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表し、或いは、 $\text{R}_{12}$  及び  $\text{R}_{13}$  は連結してヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、或いは、Zは、場合により置換されている炭素環基又は場合により置換されている複素環基である。

#### 【0022】

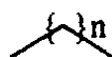
基、

#### 【化4】



及び

#### 【化5】



は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、直鎖若しくは分岐鎖アルキル、又はシクロアルキルで置換されていてもよいメチレン基を表し、mは、0、1、2、又は3であり、nは、0、1、2、又は3である。

## 【0023】

本発明は、更に、式 I の化合物の合成に有用な、式 V I I I で表される中間体（後記）を提供する。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0024】

本発明を詳細に説明するに先立って、本明細書で使用される若干の用語についての定義を規定することが有用であろう。本発明の化合物は、一般に、標準命名法を用いて記載する。本明細書においてある種の化合物は可変部分を含む一般式で記載される。特記しない限り、このような一般式中の各可変部分は他の可変部分と独立に定義される。

## 【0025】

本明細書中に記載される化合物には、1つ又は複数の不斉中心があってもよい。非対称的に置換された原子を含む本発明の化合物は、鏡像異性体的に濃縮された形又はラセミ形で分離できる。ラセミ形（ラセミ化合物）の分割、不斉合成、光学活性原料からの合成などによって光学活性形を調製する方法は当技術分野でよく知られている。ラセミ化合物の分割は、例えば、分割剤の存在下での結晶化、鏡像異性体的に濃縮された分割剤による誘導体化、得られるジアステレオマーの当技術分野でよく知られた手段による分離、及び、例えば加水分解若しくは水素化などの通常の化学的手段による鏡像異性体的に濃縮された分割剤の除去、或いは例えばキラルな H P L C カラムを使用するクロマトグラフィーなど、従来からの方法によって達成できる。

## 【0026】

本明細書に記載される化合物には、オレフィン、炭素-窒素二重結合など、多くの幾何異性体も存在可能であり、本発明ではこのような安定な異性体の全てを考慮に入れている。本発明の化合物のシス及びトランス幾何異性体、並びに E 及び Z 異性体が記載され、異性体混合物として分離され、又は異性体として分離されてもよい。特定の立体化学又は異性体に具体的に言及されていない限り、すべてのキラル体（エナンチオマー性及びジアステレオマー性）、及びラセミ体、並びにすべての幾何異性体の構造が考慮されている。

## 【0027】

本発明の化合物の中には、互変異性体として存在するものもある。特記しない限り、ある1つの互変異性体についての記載又は特許請求は、他の互変異性体を包含することを意味している。

## 【0028】

本明細書で使用される場合、用語「置換された（されている）」とは、指定された原子の通常の原子価を超えず、かつ、置換が安定な化合物を生ずる限りにおいて、指定された原子上の任意の1個又は複数の水素が、指示した基から選択されたもので置き換えられることを意味する。置換基がケト（すなわち、=O）である場合には、原子上の2個の水素が置き換えられる。「場合により置換されている」基は、置換されていないか、或いは1個又は複数の適当な基で置換されていてよい。

## 【0029】

本発明の化合物の適当な基、すなわち「置換された」部分には、例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨードなどのハロゲン；シアノ；ヒドロキシル；ニトロ；アジド；アミノ；オキシ；アシルなどのような C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> アルカノイル基などのアルカノイル；カルボキサミド；アルキルカルボキサミド基；1～約8個の炭素原子、又は1、2、3、4、5若しくは6個の炭素原子を持つアルキル基を含むアルキル基；1個又は複数の不飽和結合及び2～約8個の炭素原子、又は2、3、4、5若しくは6個の炭素原子をもつ基を含むアルケニル及びアルキニル基；1個又は複数の酸素結合及び1～約8個の炭素原子、又は1、2、3、4、5若しくは6個の炭素原子をもつ基を有するアルコキシ基；フェノキシなどのアリーロキシ；1個又は複数のチオエーテル結合及び1～約8個の炭素原子、又は1、2、3、4、5若しくは6個の炭素原子をもつアルキルチオ部分を含むアルキルチオ基、1個又は複数のスルフィニル結合及び1～約8個の炭素原子、又は1、2、3、4、5若しくは6個の炭素原子をもつアルキルスルフェニル部分を含むアルキルスルフィニ

10

20

30

40

50

ル基；1個又は複数のスルホニル結合及び1～約8個の炭素原子、又は1、2、3、4、5若しくは6個の炭素原子をもつアルキルスルホニル部分を含むアルキルスルホニル基；1個又は複数のN原子及び1～約8個の炭素原子、又は1、2、3、4、5若しくは6個の炭素原子をもつ基などのアミノアルキル基；モノー及びジールキルアミノ基；ハロアルキル基；ハロアルコキシ基；アルカノイルオキシ基；アルコキシカルボニル基；6個以上の炭素を有する例えばフェニル及びナフチルなどの炭素環アリール、例えばシクロプロピル及びシクロプロピル（メチル）基などのシクロアルキル基、及び例えばシクロヘキセニルなどの部分不飽和炭素環基を含む炭素環基；例えば1～3個の単独又は縮合環及び6～約18個の炭素環原子をもつベンジルなどのアリールアルキル、及び例えばシクロプロピル（メチル）などのシクロアルキル（アルキル）基などの炭素環アルキル基；1～3個の単独又は縮合環及び6～約18個の炭素環原子をもつアリールアルコキシ；環に3～約8個の環原子及び1個又は複数のN、O若しくはS原子をもつ1～3個の単独又は縮合環をもつ部分不飽和基、ヘテロ芳香族基、及びヘテロ脂環基を含む、例えばクマリニル、キノニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジル、フリル、ピロリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリノ及びピロリジニルなどの複素環基；並びに、例えばピリジルメチルなどのヘテロ芳香族アルキル基、及び複素脂環アルキル基を含む複素環アルキル基；が含まれる。

10

#### 【0030】

2つの文字又は記号の間にあるのではないダッシュ（「-」）は、置換基に対する連結点を示すのに使用される。例えば、-CONH<sub>2</sub>は炭素原子を介して連結される。

20

#### 【0031】

本発明には、化合物中に見出される原子のすべての同位元素が含まれる。同位元素には、原子番号は同一であるが質量数の異なる原子が含まれる。それに限らないが一般的な例を挙げれば、水素の同位元素には三重水素及び重水素が含まれる。炭素の同位元素には<sup>1</sup>C、<sup>13</sup>C、及び<sup>14</sup>Cが含まれる。

#### 【0032】

化合物に対するある構成成分又は式において、ある可変部分が複数回現れる場合には、各存在毎のその定義は他の各出現の定義とは独立である。従って、例えば、ある基が0～2個のR\*で置換されると示されているなら、該基は最大で2個までのR\*基で場合によって置換されており、各R\*はR\*に関して定義したものから独立に選択される。また、置換基及び／又は可変部分の組合せは、そのような組合せが安定な化合物を生じさせる場合にのみ許容される。また、例えば、ジアルキルアミノ基とは、同一又は異なってもよい2個のアルキル、好ましくはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基を含むと解される。従って、ジアルキルアミノには、N-エチル-N-メチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、N-メチル-プロピルアミノなどが包含される。

30

#### 【0033】

用語「アルキル」が、単独で、又は「ハロアルキル」や「アミノアルキル」のように他の用語の中で使用される場合、その「アルキル」には1～約8個の炭素原子をもつ直線及び分岐ラジカルが含まれる。より好ましいのは、1～約6個の炭素原子をもつ低級アルキルラジカルである。アルキルの例としては、それに限定はされないが、メチル、エチル、n-プロピル、i s o-プロピル、n-ブチル、s e c-ブチル、t e r t-ブチル、n-ペンチル、及びs e c-ペンチルなどが含まれる。本明細書で使用される場合の用語C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルには、1～6個の炭素原子を有するアルキル基が含まれる。好ましい例はメチル及びエチルである。本明細書でC<sub>1</sub>～C<sub>n</sub>アルキルがもう1つの基と連結して使用される場合、例えば（C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル）C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルの場合には、指示された基、この場合シクロアルキル基は、指示された数の炭素原子、この場合1～4個の炭素原子を有するアルキル鎖のそばに存在する。

40

#### 【0034】

「アルケニル」とは、エテニル及びプロペニルのように、鎖に沿った任意の安定な位置

50

に存在できる 1 個又は複数の炭素－炭素不飽和結合を含む直線又は分岐配置の炭化水素鎖を含むことを意味する。

【0035】

「アルキニル」とは、エチニル及びプロピニルのように、鎖に沿った任意の安定な位置に存在できる 1 個又は複数の炭素－炭素三重結合を含む直線又は分岐配置の炭化水素鎖を含むことを意味する。

【0036】

用語「モノー及びジアルキルアミノ」とは、それぞれ、1 個のアルキルラジカル、及び独立に選択された 2 個のアルキルラジカルで置換されているアミノ基を意味する。より好ましいアルキルアミノラジカルは、それぞれ 1～6 個の炭素原子からなり窒素原子に連結した 1 個又は 2 個の独立に選択されたアルキルラジカルを有するアルキルアミノラジカルである。適当な「アルキルアミノ」は、メチルアミノ、エチルアミノジメチルアミノ、ジェチルアミノなどのモノ又はジアルキルアミノでよい。

10

【0037】

「アルコキシ」とは、酸素架橋を介して親分子部分に連結した、上記定義と同様のアルキル基を意味する。アルコキシの例には、それに限定はされないが、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*i*s*o*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、2-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、2-ペントキシ、3-ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、*n*-ヘキソキシ、2-ヘキソキシ、3-ヘキソキシ、及び 3-メチルペントキシが含まれる。より好ましいアルコキシ基には、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、及びイソブトキシが含まれる。

20

【0038】

用語「アリール」は、環構造の中に炭素原子のみを含有する芳香族基を指すために使用される。従って、用語「アリール」は、少なくとも 1 個の芳香族環を含む芳香族炭化水素環系を指す。芳香族環は、場合によっては、他の芳香族炭化水素環又は非芳香族炭化水素環に縮合或いは別の状態で連結できる。アリール基の例には、フェニル、ナフチル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン、インダニル、及びビフェニルが含まれる。好ましいアリール基には、フェニル、1-ナフチル及び 2-ナフチル、及びアセナフチルを含むナフチルが含まれる。より好ましいアリール基には、フェニル及びナフチルが含まれる。本明細書中のアリール基は、非置換であるか、或いは明記されている場合には 1 個又は複数の置換可能な位置で各種の基と置換されている。従って、このようなアリール基は、場合によっては、例えば  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノー若しくはジ- ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルアミノ、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシ、アミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、モノー若しくはジ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルアミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルで置換されてもよい。

30

【0039】

用語「シクロアルキル」には、3～10 個の炭素原子をもつラジカルが包含される。より好ましいシクロアルキルラジカルは、3～7 個の炭素原子をもつシクロアルキルラジカル、すなわち  $C_3 \sim C_7$  シクロアルキルである。例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルなどが含まれる。

40

【0040】

用語「( $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル) アルキル」中で、 $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル基は、アルキル、好ましくは  $C_1 \sim C_6$ 、より好ましくは  $C_1 \sim C_4$  アルキル基を介して親分子部分に連結されている。この用語には、それに限定はされないが、シクロプロピルメチル、及びシクロヘキシルメチルが包含される。

【0041】

本明細書で用語「炭素環基」は、典型的には 5～8 個の環原子、より好ましくは 5～7 個の環原子を有する、飽和、部分不飽和、又は芳香族の環状基を指すために使用される。本明細書に記載されるシクロアルキル及びアリール基に加え、用語「炭素環基」にはシク

50

ロペンテン、シクロヘキセン、及びシクロヘキサ－１，３－ジエンなどの基が包含される。

#### 【００４２】

「ハロアルキル」は、指定した数の炭素原子を有し、１個又は複数のハロゲン原子で置換された、分岐及び直鎖の双方の飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意味する。ハロアルキルの例には、それに限定はされないが、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、２－フルオロエチル、及びペンターフルオロエチルが含まれる。

#### 【００４３】

「ハロアルコキシ」は、酸素架橋を介して結合した上記定義と同様のハロアルキル基を意味する。

10

#### 【００４４】

用語「複素環基」又は「複素環」は、１個の環又は２個の縮合、懸垂又はスピロ環を有し、各環に３～８個の原子を有し、少なくとも１つの環内にN、O又はSから選択された１～３個のヘテロ原子を有する、飽和、部分不飽和、又は芳香族基を指すために使用される。複素環基は、安定な構造を生じるヘテロ原子又は炭素原子を介して結合されていてもよい。本明細書に記載された複素環基は、得られる化合物が安定なら、炭素又は窒素原子上で場合により置換されている。複素環基中の窒素原子は、場合によっては四級化されていてもよい。二環式複素環基には、飽和された１個の環、及び部分不飽和又は芳香族の１個の環、例えばテトラヒドロキノリニル基を含んでいてもよい。用語「複素環アルキル基」は、アルキルリンカーを介して連結されて記載されるような複素環基、例えばピリジルメチル基、又はモルホリニルエチル基などを指すために使用される。窒素及び硫黄ヘテロ原子は、場合によっては酸化されていてもよい。複素環は、安定な構造を生じさせる任意の置換ヘテロ原子又は炭素原子でその懸垂基に連結されていてもよい。本明細書に記載の複素環は、安定な化合物を生じさせる任意の置換可能な炭素又は窒素原子上で場合により置換されている。

20

#### 【００４５】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロアリール」とは、該芳香族環に、５～７個の環原子、及び窒素、酸素、及び硫黄からなる群から独立に選択される１～４個のヘテロ原子が含まれ、残りの環には、炭素、酸素、窒素、及び硫黄から選択される５～７個の環原子が含まれる、少なくとも１個の芳香族環を含む安定な単環式、二環式及び三環式環系を意味する。ヘテロ原子を含む芳香環が「複素芳香環」である。二環式及び三環式環系で、複素芳香環は、ベンゾなどの芳香族でもよい炭素環と、或いはピリド又はピロリジノなどの複素芳香環と、或いは複素芳香族及び１つの炭素環と縮合していてもよい。従って、「ヘテロアリール」には、各環が５～７個の環原子からなる１～３個の環を有し、少なくとも１個の環が芳香族であり、かつ、１～４個のヘテロ原子を含む環系が含まれる。ヘテロアリール基中のどの環でも、更に、スピロ環系を形成する他の環に縮合できる。

30

#### 【００４６】

ヘテロアリール基の例には、それらに限定はされないが、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、NH－カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、２H、６H－１，５，２－ジチアジニル、ジヒドロフロ〔２，３－b〕テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、１H－インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、３H－インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、１，２，３－オキサジアゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，２，５－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリ

40

50

ミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キナクリジニル、6H-1, 2, 5-チアジアジニル、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、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフエニル、トリアジニル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 5-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、及びキサンテニルが含まれる。

10

#### 【0047】

好ましいヘテロアリアル基には、それらに限定はされないが、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、フラニル、及びチエニル基が含まれる。

#### 【0048】

本明細書で使用する用語「ヘテロシクロアルキル」は、炭素原子、並びに、N、O及びSからなる群から独立に選択される1～4個のヘテロ原子からなる少なくとも1個の非芳香環を含む、安定な5～7員環の単環式又は7～10員環の二環式環を意味することを示している。ヘテロシクロアルキル環又はヘテロシクロアルキル二環式環は、ベンゼン環に縮合していてもよい。ヘテロ環中の窒素は、場合によっては第四級化されていてもよい。ヘテロシクロアルキル基中のS及びO原子の総数が1を超える場合には、これらのヘテロ原子は互いに隣接しないことが好ましい。また、ヘテロシクロアルキル中のS及びO原子の総数は1を超えないことが好ましい。ヘテロシクロアルキル基の例には、それに限定はされないが、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ピロリル、ピペラジニル、ピペリジニル、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、アゼチジニル、2H-ピロリルが含まれる。

20

#### 【0049】

用語「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素を指す。

#### 【0050】

具体的な態様において、本発明は、Aがピリジル環である式Iの化合物を提供する。他の実施形態において、本発明は、Aがピリミジン環である式Iの化合物を提供する。更なる実施形態において、本発明は、Aがピラゾール環である式Iの化合物を提供する。

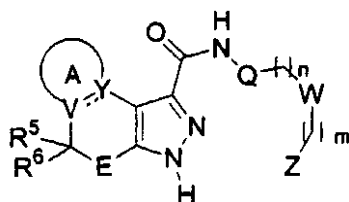
30

#### 【0051】

式Iの化合物、

(式I)

【化6】



式 I

40

に加え、本発明は、可変部分が以下に示す定義を有する同一化学式の化合物も提供する。

#### 【0052】

この実施形態において、Eは、 $(CR^1R^2)_k$ を表し、 $R^1$ 及び $R^2$ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロ $(C_1 \sim C$

50

6) アルコキシ、モノー及びジールキル ( $C_1 \sim C_6$ ) アミノ、及び ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシから独立に選択され、 $k$  は 0、1、2、又は 3 である。

【0053】

基、

【化 7】



10

は、チエニル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピリジジニル、ピペリジニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、対称及び非対称トリアゾリル、ピロリル、フラニル、ジアゼニル、トリアゼニル、1, 2, 4-トリアゾロン、4, 5-ジヒドロイミダゾリル、及び 1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジニルから選択される、飽和、部分不飽和、又は芳香族の複素環を表す次式、

【化 8】



20

の基であって、その各複素環は、結合を形成できる任意の利用可能な窒素において  $R^A$  で場合によって置換されており、及び、任意の利用可能な炭素において  $R^3$ 、 $R^{3'}$  及び  $R^4$  で場合によって置換されており、

【化 9】



30

及び、

【化 10】



結合は、単結合、二重結合、又は芳香族結合である。U は、窒素、 $NR^A$ 、S、又は O である。V は、窒素、炭素又は CH である。Y は、炭素又は CH である。

【0054】

$R^A$  は、水素、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、場合によっては置換アリール、及び場合によっては置換ヘテロアリール基から選択され、該ヘテロアリール基は 1～3 個の環、各環に 5～7 個の還元原子、及び該環の少なくとも 1 個中に N、O、及び S から選択される 1～約 3 個のヘテロ原子を有している。

40

【0055】

$R^5$  及び  $R^6$  は一緒になってカルボニル基を形成してもよく、或いは、 $R^5$  及び  $R^6$  は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ニトロ、シアノ、 $-COOH$ 、アミノ、 $R_{10}$ 、 $-NH(R_{10})$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-O(R_{10})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(R_{10})$ 、 $-SO_2N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-NHCO(R_{10})$ 、 $-N(R_{10})CO(R_{11})$ 、 $-NHCO_2(R_{10})$ 、 $-N(R_{10})CO_2(R_{11})$ 、 $-NHCO_2(R_{10})$ 、 $-N(R_{10})SO_2(R_{11})$ 、

50

—SO<sub>2</sub>NHCO(R<sub>10</sub>)、—SO<sub>2</sub>N(R<sub>10</sub>)CO(R<sub>11</sub>)、—CONHSO<sub>2</sub>(R<sub>10</sub>)、—CON(R<sub>10</sub>)SO<sub>2</sub>(R<sub>11</sub>)、—CONH<sub>2</sub>、—CONH(R<sub>10</sub>)、—CON(R<sub>10</sub>)(R<sub>11</sub>)、—CO<sub>2</sub>(R<sub>10</sub>)、—CO(R<sub>10</sub>)、—SO<sub>0-2</sub>(R<sub>10</sub>)、場合により置換されているアリール基、及び場合により置換されているヘテロアリール基から独立に選択される。R<sup>3</sup>、R<sup>3'</sup>、及びR<sup>4</sup>は、各存在毎に独立に選択され、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>と同一の定義を有する。

#### 【0056】

R<sub>10</sub>及びR<sub>11</sub>は、直鎖、分岐、及び環状アルキル基、並びに(シクロアルキル)アルキル基から独立に選択され、該直鎖、分岐、及び環状アルキル、並びに(シクロアルキル)アルキル基は、1～8個の炭素原子からなり、0又は1個又は複数の二重若しくは三重結合を含み、その各アルキル基で1～8個の炭素原子は更に、ヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、シアノ、ニトロ、アルコキシ、—COOH、—SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、—SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)、—SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)、—NHCO(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)、—N(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)CO(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)、—NHCO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)、—N(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)、—NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)、—N(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)、—SO<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)CO(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)、—SO<sub>2</sub>NHCO(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)、—CON(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)、—CONHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)、—CONH<sub>2</sub>、—CONH(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)、—CON(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)、—CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)、—CO(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)、—SO<sub>0-2</sub>(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル)、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、チエニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、及びモルホリニル基から独立に選択される1個又は複数の置換基で置換されていてもよい。

#### 【0057】

Qは、フェニル、ナフチル、キノリニル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、対称若しくは非対称オキサジアゾリル、対称若しくは非対称チアジアゾリル、対称若しくは非対称トリアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、フラニル、ジアゼニル、トリアゼニル、又はトリアゾロピラジニル基を表し、その各基は、非置換でもよく、或いは、i)及びii)から独立に選択される最大3個までの置換基で置換されていてもよく、i)はヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ若しくはジ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルアミノ、(C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>)アルケニル、(C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>)アルキニル、(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ、トリフルオロメチル、又はトリフルオロメトキシを表し、ii)は場合によってはヘテロ原子を含み1個又は複数の炭素環又は複素環で場合により置換されている直鎖又は分岐鎖(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルを表す。

#### 【0058】

Wは、水素、酸素、NR<sup>7</sup>、硫黄、又はCR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>であり、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、同一又は異なって、水素、直鎖若しくは分岐鎖(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルを表し、或いは、CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>がC<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル基を表す。Wが水素の場合、mは0であり、Zは存在しない。

#### 【0059】

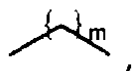
Zは、存在しないか、水素、ヒドロキシ、直鎖若しくは分岐鎖(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>)シクロアルキル、(C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>)シクロアルキル(C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>)アルコキシ、アミノ、モノ若しくはジ(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルアミノ、非芳香族炭素環、非芳香族複素環基、又はNR<sub>12</sub>COR<sub>13</sub>であり、R<sub>12</sub>及びR<sub>13</sub>は、同一又は異なって、水素又は直鎖若しくは分岐鎖(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキルを表し、或いは、R<sub>12</sub>及びR<sub>13</sub>が連結して3～8員環ヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、或いは、Zは、フェニル、ナフチル、キノリニル、チエニル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、イミダ

ゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピリジジニル、ピペリジニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、対称若しくは非対称チアジアゾリル、対称若しくは非対称トリアゾリル、対称若しくは非対称オキサジアゾリル、ピロリル、フラニル、ピリミジニル、ジアゼニル、トリアゼニル、1, 2, 4-トリアゾロン、4, 5-ジヒドロイミダゾリル、又は1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジニル基である。

【0060】

基

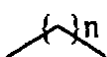
【化11】



10

及び

【化12】



は、非置換又はハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ若しくはジ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルアミノ、( $C_2 \sim C_6$ ) アルケニル、( $C_2 \sim C_6$ ) アルキニル、( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、直鎖若しくは分岐鎖 ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、又は ( $C_3 \sim C_7$ ) シクロアルキルで置換されていてもよいメチレン基を表し、mは、0、1、2、又は3であり、nは、0、1、2、又は3である。

20

【0061】

このような化合物及び薬剤学的に許容できる塩を、式 I A の化合物及び塩として呼ぶことにする。

【0062】

本発明には、他の実施形態として、 $R^3$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  が、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、 $-COOH$ 、( $C_1 \sim C_4$ ) アルキル、ハロ ( $C_1 \sim C_2$ ) アルキル、ハロ ( $C_1 \sim C_2$ ) アルコキシ、モノー及びジ ( $C_1 \sim C_4$ ) アルキルアミノ、及び  $C_1 \sim C_4$  アルコキシから独立に選択される、式 I A の化合物及び塩が含まれる。

30

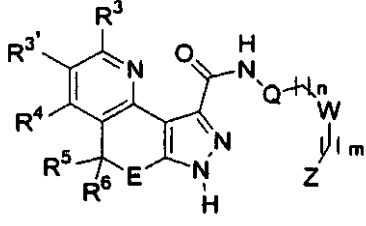
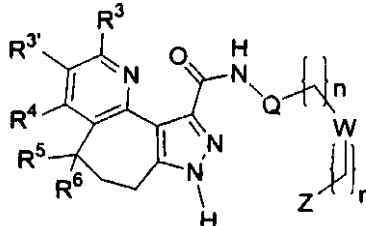
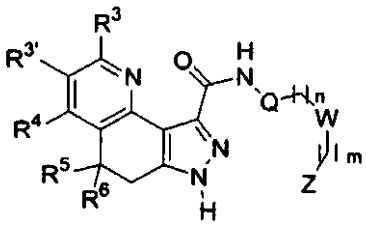
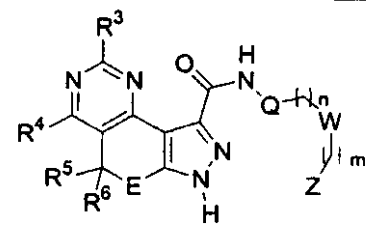
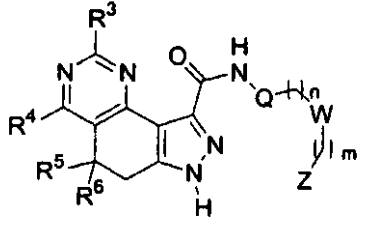
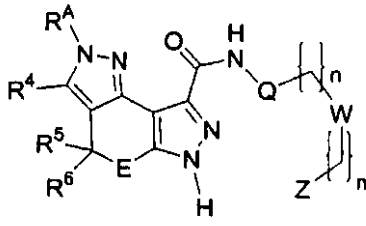
【0063】

本発明は、また、式 I の化合物及びその薬剤学的に許容できる塩に関するものであり、但し、式中、Eは、1個又は2個の飽和炭素原子であり、 $R^5$  及び  $R^6$  は水素又はアルキルであり、Y及びVは炭素であり、Q、W、Z、m及びnは式 I に対して定義される。

【0064】

本発明は、具体的には式 I I  $\sim$  V I I の化合物を包含する。

【表 1】

|                                                                                                                          |                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p style="text-align: center;">II</p>  |  <p style="text-align: center;">III</p>  |
|  <p style="text-align: center;">IV</p>  |  <p style="text-align: center;">V</p>    |
|  <p style="text-align: center;">VI</p> |  <p style="text-align: center;">VII</p> |

10

20

## 【0065】

本発明の実施形態には、Eが $(R^1 R^2)_k$ であり、kが1又は2であり、 $R^1$ 及び $R^2$ が独立に水素又はメチルである、式II、V、及びVIIの化合物及び塩が含まれる。本発明の別の実施形態では、 $R^1$ 及び $R^2$ が水素である。

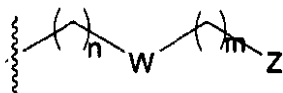
## 【0066】

本発明には、 $R^3$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ が、水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシ、及びエトキシから独立に選択される式II～VIIの化合物及び塩が含まれる。別の実施形態では、式II～VIIの $R^3$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ が独立に水素又はメチルである。更に別の実施形態では、 $R^3$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のすべてが水素である。

## 【0067】

本発明は、基Qが、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、又はイミダゾリルであり、そのそれぞれが置換されていても或いは非置換でもよい、式II～VIIの化合物及び塩に関する。Qは、好ましくは、基

## 【化13】



40

によって置換され、更に、好ましくはハロゲン、ヒドロキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、アルキル、及びシアノから選択される置換基で置換されてもよい。

## 【0068】

本発明には、基Qが、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、又はイミダゾリルであり、そのそれぞれが置換されていても或いは非置換でもよく、Wが酸素、NH、又は $CH_2$ である、式II～VIIの化合物及び塩も含まれる。

50

## 【0069】

本発明には、更に、Zが、水素、ヒドロキシ、直鎖若しくは分岐鎖（ $C_1 \sim C_6$ ）アルコキシ、（ $C_3 \sim C_7$ ）シクロアルキル、（ $C_3 \sim C_7$ ）シクロアルキル（ $C_1 \sim C_3$ ）アルコキシ、アミノ、モノ若しくはジ（ $C_1 \sim C_6$ ）アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、又はピペリジニル、又は $NR_{12}COR_{13}$ であり、 $R_{12}$ 及び $R_{13}$ は、同一又は異なって、水素又は直鎖若しくは分岐鎖（ $C_1 \sim C_6$ ）アルキルを表し、或いは、 $R_{12}$ 及び $R_{13}$ が、一緒になって3～8員環のヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、或いは、Zが、フェニル、チエニル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジジニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、対称若しくは非対称チアジアゾリル、対称若しくは非対称トリアゾリル、対称若しくは非対称オキサジアゾリル、ピロリル、フラニル、ピリミジニル、ジアゼニル、又はトリアジニル基である、式I I～V I Iの化合物及び塩も含まれる。

## 【0070】

本発明には、また、Zが、水素、ヒドロキシ、直鎖若しくは分岐鎖（ $C_1 \sim C_6$ ）アルコキシ、（ $C_3 \sim C_7$ ）シクロアルキル、（ $C_3 \sim C_7$ ）シクロアルキル（ $C_1 \sim C_3$ ）アルコキシ、アミノ、モノ若しくはジ（ $C_1 \sim C_6$ ）アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、アゼチジニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、又はピペリジニルである、式I I～V I Iの化合物及び塩も含まれる。

## 【0071】

本発明は、式中でEが $CR^1R^2$ であり、 $R^1$ 及び $R^2$ が独立に水素又はメチルである、式V I Iの化合物及び塩に関する。

## 【0072】

更なる他の実施形態において、本発明は、式中でEが $CH_2$ であり、 $R^A$ が（ $C_1 \sim C_6$ ）アルキル、フェニル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、又はイミダゾリルであり、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ が独立に水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシ、又はエトキシである、式V I Iの化合物及び塩に関する。

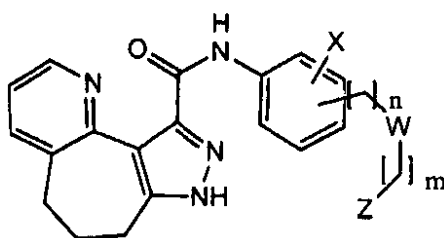
## 【0073】

本発明には、式中でEが $CH_2$ であり、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ が独立に水素であり、 $R^A$ がメチル、エチル、又はピリジルである、式V I Iの化合物及び塩も含まれる。

## 【0074】

本発明には、更に、式I - 1

## 【化14】



I-1

[式中、

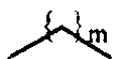
Xは、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノー若しくはジ（ $C_1 \sim C_6$ ）アルキルアミノ、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、アミノ（ $C_1 \sim C_6$ ）アルキル、モノー若しくはジ（ $C_1 \sim C_6$ ）アルキルアミノ（ $C_1 \sim C_6$ ）アルキルであり、

Wは、水素、酸素、 $NR^7$ 、硫黄、又は $CR^7R^8$ であり、 $R^7$ 及び $R^8$ は同一又は異

なって水素、直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表し、或いは、 $\text{C R}^7 \text{ R}^8$  が 3 ～ 7 個の炭素原子をもつシクロアルキル基を表し（但し、W が水素である場合、m は 0 であり且つ Z は存在しない）、

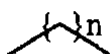
Z は、存在しないか、水素、ヒドロキシ、直鎖若しくは分岐鎖アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキル（アルコキシ）、 $-\text{N R}_{12} \text{ R}_{13}$ 、又は  $\text{N R}_{12} \text{ C O R}_{13}$  であり、 $\text{R}_{12}$  及び  $\text{R}_{13}$  は同一又は異なって、水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表し、或いは、 $\text{R}_{12}$  及び  $\text{R}_{13}$  が一緒になってヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、或いは、Z が、場合により置換されている炭素環又は場合により置換されている複素環基であり、

【化 15】



及び

【化 16】



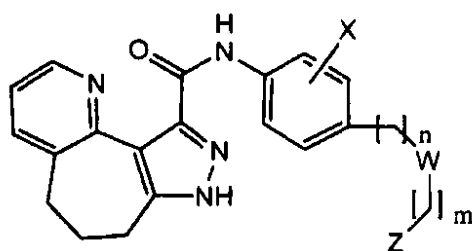
は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、直鎖若しくは分岐鎖アルキル、又はシクロアルキルで置換されているメチレン基を表し、m 及び n は独立に 0、1、2、又は 3 である]

の化合物及びその薬剤学的に許容できる塩が含まれる。

【0075】

式 I-1 の好ましい化合物には、式 I-1-a の化合物

【化 17】



I-1-a

が含まれ、但し、式中、X、W、Z、m 及び n は、式 I-1 に対する上記定義と同様である。

【0076】

式 I-1-a の好ましい化合物には、式中、

X が水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノであり、

W が、水素、酸素又は  $\text{N R}^7$  であり、 $\text{R}^7$  が水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表し（但し、W が水素の場合、m が 0 で Z は存在しない）、

Z は、存在しないか、水素、 $-\text{N R}_{12} \text{ R}_{13}$ 、又は  $\text{N R}_{12} \text{ C O R}_{13}$  であり、 $\text{R}_{12}$  及び  $\text{R}_{13}$  は同一又は異なって、水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表し、或いは、 $\text{R}_{12}$  及び  $\text{R}_{13}$  が一緒になってヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、或いは、Z が場合により置換されている炭素環又は場合により置換されている複素環基であり、

m は 1、2 又は 3 であり、

n は 0 又は 1 である、

化合物が含まれる。

【0077】

式 I-1-a の好ましい化合物には、式中、

X が、ハロゲンであり、

W が、酸素又は  $\text{NR}^7$  であり、 $\text{R}^7$  は水素、又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表し、

Z が、 $-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、又は  $\text{NR}_{12}\text{COR}_{13}$  であり、 $\text{R}_{12}$  及び  $\text{R}_{13}$  は同一又は異なって、水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表し、或いは、 $\text{R}_{12}$  及び  $\text{R}_{13}$  が一緒になってヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、或いは、Z が場合により置換されている炭素環又は場合により置換されている複素環基であり、

m が 1、2 又は 3 であり、

n が 0 又は 1 である、

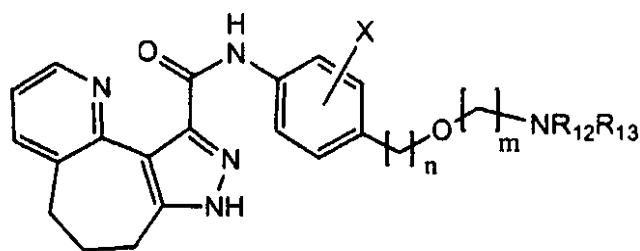
化合物も含まれる。

10

【0078】

式 I-1-a の好ましい化合物には、式

【化18】

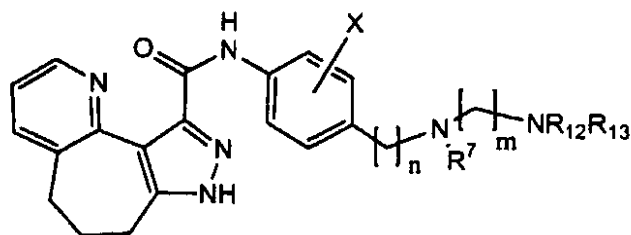


I-1-a-1

20

及び

【化19】



I-1-a-2

30

の化合物も含まれ、上記の、式中、

X は、各存在毎に独立に水素又はハロゲンであり、 $\text{R}_{12}$  及び  $\text{R}_{13}$  は各存在毎に独立に水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルであり、或いは、 $\text{R}_{12}$  及び  $\text{R}_{13}$  は一緒になってヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、

m は、各存在毎に独立に 1、2、又は 3 であり、

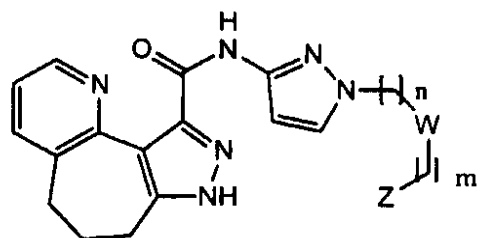
n は各存在毎に独立に 0 又は 1 である。

40

【0079】

本発明には、更に、式 I-2 の化合物、

## 【化 2 0】



I-2

10

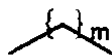
及びその薬剤学的に許容できる塩が含まれ、但し、式中、

Wは、水素、酸素、 $\text{NR}^7$ 、硫黄、又は $\text{CR}^7\text{R}^8$ であり、 $\text{R}^7$ 及び $\text{R}^8$ は同一又は異なって水素、直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表し、或いは、 $\text{CR}^7\text{R}^8$ が3～7個の炭素原子をもつシクロアルキル基を表し（但し、Wが水素である場合、mは0であり、Zは存在しない）、

Zは、存在しないか、水素、ヒドロキシ、直鎖若しくは分岐鎖アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキル（アルコキシ）、 $-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、又は $\text{NR}_{12}\text{COR}_{13}$ であり、 $\text{R}_{12}$ 及び $\text{R}_{13}$ は同一又は異なって、水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表し、或いは、 $\text{R}_{12}$ 及び $\text{R}_{13}$ が一緒になってヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、或いは、Zが、場合により置換されている炭素環又は場合により置換されている複素環基であり、

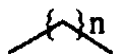
20

## 【化 2 1】



及び

## 【化 2 2】



30

は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、直鎖若しくは分岐鎖アルキル、又はシクロアルキルで場合により置換されているメチレン基を表し、m及びnは独立に0、1、2、又は3である。

## 【0080】

式I-2の好ましい化合物には、式中、

Wが、 $\text{R}^7$ 及び $\text{R}^8$ が同一又は異なって水素、又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルである $\text{CR}^7\text{R}^8$ であり、

Zが、 $-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、又は $\text{NR}_{12}\text{COR}_{13}$ であり、 $\text{R}_{12}$ 及び $\text{R}_{13}$ は同一又は異なって、水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表し、或いは、 $\text{R}_{12}$ 及び $\text{R}_{13}$ が一緒になってヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、或いは、Zが場合により置換されている炭素環又は場合により置換されている複素環基であり、

40

mは1、2又は3であり、

nは0又は1である、

化合物が含まれる。

## 【0081】

また、式I-2の好ましい化合物には、

Wが、 $\text{R}^7$ 及び $\text{R}^8$ が水素を表す $\text{CR}^7\text{R}^8$ であり、

Zが、 $-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ であり、 $\text{R}_{12}$ 及び $\text{R}_{13}$ は同一又は異なって、水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表し、或いは、 $\text{R}_{12}$ 及び $\text{R}_{13}$ が一緒になってヘテロシクロ

50

アルキル環を形成してもよく

m は 1、2 又は 3 であり、

n は 0 又は 1 である、

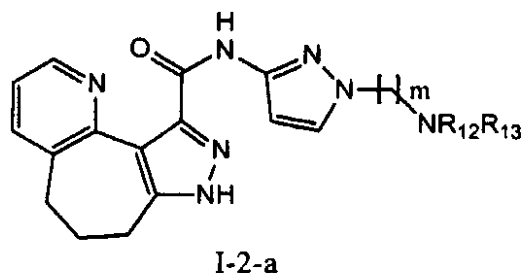
化合物も含まれる。

【0082】

また、式 I-2 の好ましい化合物には、式中、 $R_{12}$  及び  $R_{13}$  が同一又は異なって、水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表し、或いは、 $R_{12}$  及び  $R_{13}$  が一緒になってヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、m が 1、2、又は 3 である、式 I-2-a の化合物、

【化 23】

10



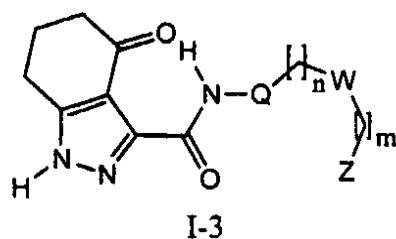
20

も含まれる。

【0083】

本発明には、更に、式 I-3、

【化 24】



30

の化合物及びその薬剤学的に許容できる塩が含まれ、但し、式中、

Q は、フェニル、ピリジニル、又はピリマジニルであり、その各々は  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノー若しくはジ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルアミノ、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシ、アミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、モノー若しくはジ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルアミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルで場合によって置換されており、

W は、水素、酸素、 $NR^7$ 、硫黄、又は  $CR^7R^8$  であり、 $R^7$  及び  $R^8$  は同一又は異なって、水素、直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表し、或いは、 $CR^7R^8$  が 3～7 個の炭素原子をもつシクロアルキル基を表し（但し、W が水素である場合、m は 0 であり、Z は存在しない）、

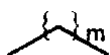
40

Z は、存在しないか、水素、ヒドロキシ、直鎖若しくは分岐鎖アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキル（アルコキシ）、 $-NR_{12}R_{13}$ 、又は  $NR_{12}COR_{13}$  であり、 $R_{12}$  及び  $R_{13}$  は同一又は異なって、水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表し、或いは、 $R_{12}$  及び  $R_{13}$  が一緒になってヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、或いは、Z が、場合により置換されている炭素環又は場合により置換されている複素環基

基、

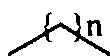
50

【化 2 5】



及び

【化 2 6】



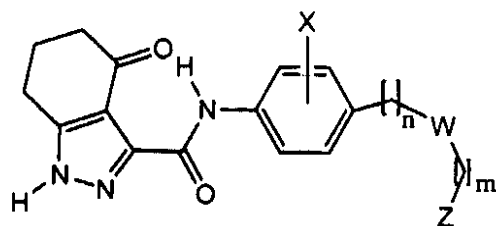
10

は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、直鎖若しくは分岐鎖アルキル、又はシクロアルキルで場合により置換されているメチレン基を表し、  
m及びnは独立に0、1、2、又は3である。

【0084】

式 I-3 の好ましい化合物には、式 I-3-a の化合物、

【化 2 7】



I-3-a

20

が含まれ、但し、式中、

Xは、水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ若しくはジ- ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルアミノ、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシ、アミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、モノ又はジ- ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルアミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルであり、

30

W、Z、m及びnは、式 I-3 に対する前記定義と同様である。

【0085】

式 I-3-a の好ましい化合物には、式中、

Xが、水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノであり、

Wが、水素、酸素、又は  $R^7$  が水素、又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表す  $NR^7$  であり（但し、Wが水素である場合、mは0で、Zは存在しない）、

40

Zが、存在しないか、水素、 $-NR_{12}R_{13}$ 、又は  $NR_{12}COR_{13}$  であり、 $R_{12}$  及び  $R_{13}$  は同一又は異なって水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表し、或いは、 $R_{12}$  及び  $R_{13}$  が一緒になってヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、或いは、Zが、場合により置換されている炭素環又は場合により置換されている複素環基であり、

mが1、2又は3であり、

nが0又は1である、

化合物が含まれる。

【0086】

また、式 I-3-a の好ましい化合物には、式中、

Xが、ハロゲンであり、

50

Wが、酸素、或いは、 $R^7$ が水素、又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表す $NR^7$ であり、

Zが、 $R_{12}$ 及び $R_{13}$ が同一又は異なって水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表し、或いは、 $R_{12}$ 及び $R_{13}$ が一緒になってヘテロシクロアルキル環を形成してもよい $NR_{12}R_{13}$ 、又は $NR_{12}COR_{13}$ であり、或いは、Zが、場合により置換されている炭素環又は場合により置換されている複素環基であり、

mが1、2又は3であり、

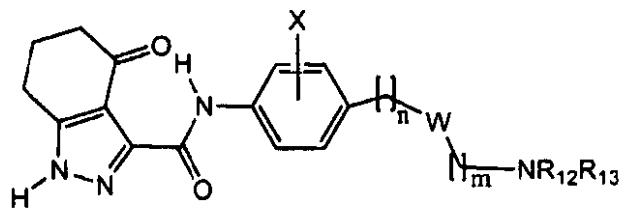
nが0又は1である、

化合物も含まれる。

【0087】

また、式I-3-aの好ましい化合物には、次式の化合物、

【化28】



I-3-a-1

も含まれ、但し、式中、

Wは、O、或いは $R^7$ が水素、又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表す $NR^7$ であり、

Xは、水素又はハロゲンであり、

$R_{12}$ 及び $R_{13}$ は、独立に水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルであるか、或いは、 $R_{12}$ 及び $R_{13}$ が一緒になってヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、

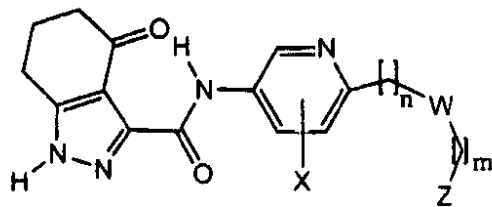
mは1、2又は3であり、

nは0又は1である。

【0088】

また、式I-3の好ましい化合物には、次式I-3-bの化合物、

【化29】



I-3-b

も含まれ、但し、式中、

Xは、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノー若しくはジー( $C_1 \sim C_6$ )アルキルアミノ、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、アミノ( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、モノー若しくはジー( $C_1 \sim C_6$ )アルキルアミノ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルであり、

W、Z、m及びnは、式I-3に対する前記定義と同様である。

【0089】

式I-3-bの好ましい化合物には、式中

Xが、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シ

10

20

30

40

50

アノ、ニトロ、アミノであり、

Wが、水素、酸素であるか、或いは $R^7$ が水素、又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表す $NR^7$ であり（但し、Wが水素である場合、mは0であり、Zは存在しない）、

Zが、存在しないか、水素、 $-NR_{12}R_{13}$ 、又は $NR_{12}COR_{13}$ であり、 $R_{12}$ 及び $R_{13}$ が同一又は異なって水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表し、或いは、 $R_{12}$ 及び $R_{13}$ が一緒になってヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、或いは、Zが、場合により置換されている炭素環又は場合により置換されている複素環基であり、

mが1、2又は3であり、

nが0又は1である、

化合物が含まれる。

10

# 【0090】

また、式I-3-bの好ましい化合物には、式中、

Xが、ハロゲンであり、

Wが、酸素であるか、或いは $R^7$ が水素、又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表す $NR^7$ であり、

Zが、 $-NR_{12}R_{13}$ 、又は $NR_{12}COR_{13}$ であり、 $R_{12}$ 及び $R_{13}$ は同一又は異なって水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表し、或いは、 $R_{12}$ 及び $R_{13}$ が一緒になってヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、或いは、Zが、場合により置換されている炭素環又は場合により置換されている複素環基であり、

mが1、2又は3であり、

nが0又は1である、

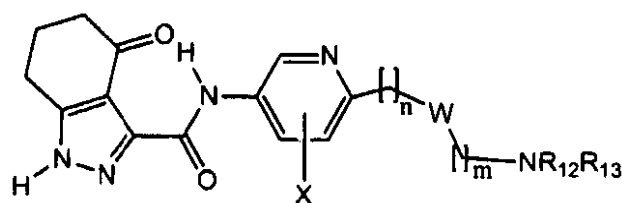
化合物も含まれる。

20

# 【0091】

また、式I-3-bの好ましい化合物には、次式の化合物、

# 【化30】



I-3-b-1

30

も含まれ、但し、式中、

Wは、Oであるか、或いは $R^7$ が水素、又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表す $-NR^7$ であり、

Xは、水素又はハロゲンであり、

$R_{12}$ 及び $R_{13}$ は、独立に水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルであるか、或いは、 $R_{12}$ 及び $R_{13}$ が一緒になってヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、

40

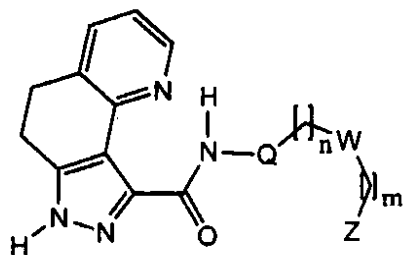
mは1、2又は3であり、

nは0又は1である。

# 【0092】

本発明には、更に、式I-4の化合物、

## 【化 3 1】



I-4

10

及びその薬剤学的に許容できる塩が含まれ、但し、式中、

Qは、フェニル、ピリジニル、又はピリマジニルであり、その各々は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノー若しくはジー( $C_1 \sim C_6$ )アルキルアミノ、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、アミノ( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、モノー若しくはジ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルアミノ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルで場合によって置換されており、

Wは、水素、酸素、 $NR^7$ 、硫黄、又は $CR^7R^8$ であり、 $R^7$ 及び $R^8$ は同一又は異なって水素、直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表すか、或いは、 $CR^7R^8$ が3～7個の炭素原子をもつシクロアルキル基を表し(但し、Wが水素である場合、mは0であり、Zは存在しない)、

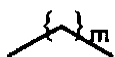
20

Zは、存在しないか、水素、ヒドロキシ、直鎖若しくは分岐鎖アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキル(アルコキシ)、 $-NR_{12}R_{13}$ 、又は $NR_{12}COR_{13}$ であり、 $R_{12}$ 及び $R_{13}$ は同一又は異なって、水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表すか、或いは、 $R_{12}$ 及び $R_{13}$ が一緒になってヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、或いは、Zは、場合により置換されている炭素環又は場合により置換されている複素環基であり、

基、

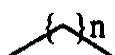
30

## 【化 3 2】



及び

## 【化 3 3】



40

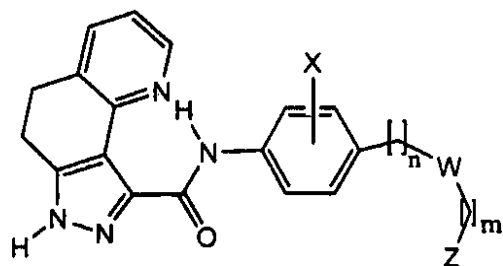
は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、直鎖若しくは分岐鎖アルキル、又はシクロアルキルで場合により置換されているメチレン基を表し、

m及びnは独立に0、1、2、又は3である。

## 【0093】

式I-4の好ましい化合物には、次式I-4-aの化合物、

【化 3 4】



I-4-a

10

が含まれ、但し、式中、

Xは、水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノー若しくはジ（ $C_1 \sim C_6$ ）アルキルアミノ、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシ、アミノ（ $C_1 \sim C_6$ ）アルキル、モノー若しくはジ（ $C_1 \sim C_6$ ）アルキルアミノ（ $C_1 \sim C_6$ ）アルキルであり、

W、Z、m及びnは、式 I - 4 に対する前記定義と同様である。

【0094】

式 I - 4 - a の好ましい化合物には、式中、

20

Xが、水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノであり、

Wが、水素、酸素であるか、或いは  $R^7$  が水素、又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表す  $NR^7$  であり（但し、Wが水素である場合、mは0であり、Zは存在しない）、

Zが、存在しないか、水素であるか、 $-NR_{12}R_{13}$ 、又は  $NR_{12}COR_{13}$  であり、 $R_{12}$  及び  $R_{13}$  が同一又は異なって水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表すか、或いは、 $R_{12}$  及び  $R_{13}$  が一緒になってヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、Zが、場合により置換されている炭素環又は場合により置換されている複素環基であり、

mが1、2又は3であり、

nが0又は1である、

30

化合物が含まれる。

【0095】

また、式 I - 4 - a の好ましい化合物には、式中、

Xが、ハロゲンであり、

Wが、酸素であるか、或いは  $R^7$  が水素、又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表す  $NR^7$  であり、

Zが、 $R_{12}$  及び  $R_{13}$  が同一又は異なって水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表し、或いは、 $R_{12}$  及び  $R_{13}$  が一緒になってヘテロシクロアルキル環を形成してもよい  $-NR_{12}R_{13}$ 、又は  $NR_{12}COR_{13}$  であり、或いは、Zが、場合により置換されている炭素環又は場合により置換されている複素環基であり、

40

mが1、2又は3であり、

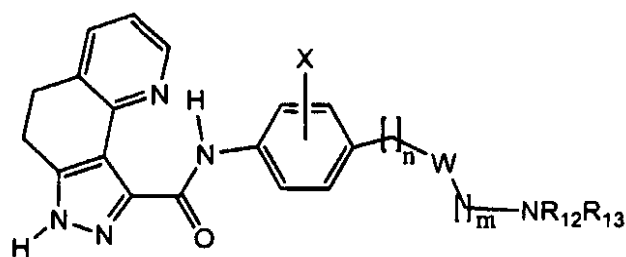
nが0又は1である、

化合物も含まれる。

【0096】

また、式 I - 4 - a の好ましい化合物には、次式の化合物、

【化 3 5】



I-4-a-1

10

も含まれ、但し、式中、

Wは、Oであるか、或いは $R^7$ が水素、又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表す $-NR^7$ であり、

Xは、水素又はハロゲンであり、

$R_{12}$ 及び $R_{13}$ は、独立に水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルであるか、或いは、 $R_{12}$ 及び $R_{13}$ が一緒になってヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、

mは1、2又は3であり、

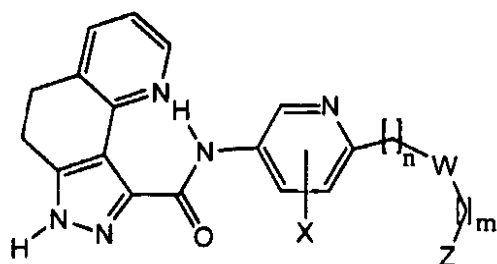
nは0又は1である。

20

【0097】

また、式I-4の好ましい化合物には、次式I-4-bの化合物、

【化 3 6】



I-4-b

30

も含まれ、但し、式中、

Xは、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノー若しくはジ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルアミノ、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、アミノ( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、モノー若しくはジ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルアミノ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルであり、

W、Z、m及びnは、式I-4に対する前記定義と同様である。

【0098】

式I-4-bの好ましい化合物には、式中、

Xが、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノであり、

Wが、水素、酸素であるか、或いは $R^7$ が水素、又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表す $NR^7$ であり(但し、Wが水素である場合、mは0であり、Zは存在しない)、

Zが、存在しないか、水素、 $-NR_{12}R_{13}$ 、又は $NR_{12}COR_{13}$ であり、 $R_{12}$ 及び $R_{13}$ は同一又は異なって水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表し、或いは、

50

$R_{12}$  及び  $R_{13}$  が一緒になってヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、或いは、 $Z$  が、場合により置換されている炭素環又は場合により置換されている複素環基であり、

$m$  が 1、2 又は 3 であり、

$n$  が 0 又は 1 である、

化合物が含まれる。

【0099】

また、式 I-4-b の好ましい化合物には、式中

$X$  が、ハロゲンであり、

$W$  が、酸素であるか、或いは  $R^7$  が水素、又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表す  $NR^7$  であり、

10

$Z$  が、 $-NR_{12}R_{13}$ 、又は  $NR_{12}COR_{13}$  であり、 $R_{12}$  及び  $R_{13}$  は同一又は異なって水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表し、或いは、 $R_{12}$  及び  $R_{13}$  が一緒になってヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、或いは、 $Z$  が、場合により置換されている炭素環又は場合により置換されている複素環基であり、

$m$  は 1、2 又は 3 であり、

$n$  は 0 又は 1 である、

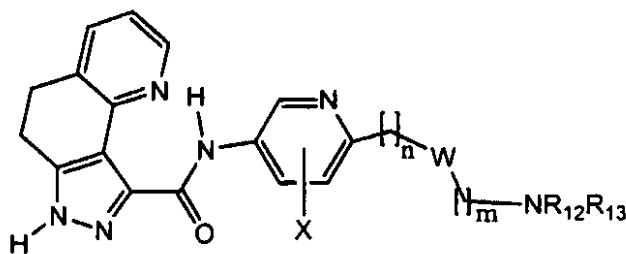
化合物も含まれる。

【0100】

また、式 I-4-b の好ましい化合物には、次式の化合物、

【化37】

20



I-4-b-1

30

も含まれ、但し、式中、

$W$  は、 $O$  であるか、或いは  $R^7$  が水素、又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表す  $-NR^7$  であり、

$X$  は、水素又はハロゲンであり、

$R_{12}$  及び  $R_{13}$  は、独立に水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルであるか、或いは、 $R_{12}$  及び  $R_{13}$  が一緒になってヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、

$m$  は 1、2 又は 3 であり、

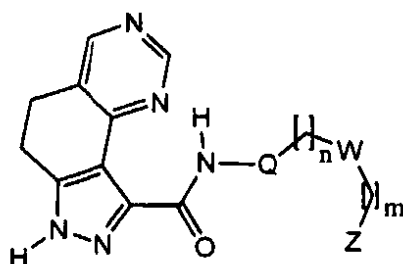
$n$  は 0 又は 1 である。

【0101】

本発明には、更に、式 I-5

40

【化38】



I-5

50

の化合物、及びその薬剤学的に許容できる塩が含まれ、但し、式中、

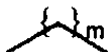
Qは、フェニル、ピリジニル、又はピリマジニルであり、その各々は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノー若しくはジー( $C_1 \sim C_6$ )アルキルアミノ、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、アミノ( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、モノー若しくはジ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルアミノ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルで場合によって置換されており、

Wは、水素、酸素、 $NR^7$ 、硫黄、又は $CR^7R^8$ であり、 $R^7$ 及び $R^8$ は同一又は異なって水素、直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表すか、或いは、 $CR^7R^8$ が3～7個の炭素原子をもつシクロアルキル基を表し(但し、Wが水素である場合、mは0であり、Zは存在しない)、

Zは、存在しないか、水素、ヒドロキシ、直鎖若しくは分岐鎖アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキル(アルコキシ)、 $-NR_{12}R_{13}$ 、又は $NR_{12}COR_{13}$ であり、 $R_{12}$ 及び $R_{13}$ は同一又は異なって、水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表すか、或いは、 $R_{12}$ 及び $R_{13}$ が一緒になってヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、或いは、Zは、場合により置換されている炭素環又は場合により置換されている複素環基であり、

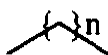
基、

【化39】



及び

【化40】



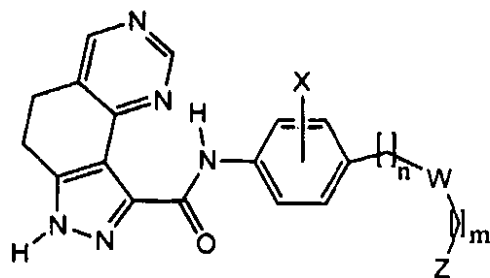
は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、直鎖若しくは分岐鎖アルキル、又はシクロアルキルで置換されていてもよいメチレン基を表し、

m及びnは独立に0、1、2、又は3である。

【0102】

式I-5の好ましい化合物には、次式I-5-aの化合物、

【化41】



I-5-a

が含まれ、但し、式中、

Xは、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノー若しくはジ( $C_1 \sim C_6$ )アルキルアミノ、 $C_2 \sim C_6$

アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシ、アミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、モノー若しくはジ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルアミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルであり、

W、Z、m及びnは、式 I-5 に対する前記定義と同様である。

【0103】

式 I-5-a の好ましい化合物には、式中、

X が、水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノであり、

W が、水素、酸素であるか、或いは  $R^7$  が水素、又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表す  $NR^7$  であり (但し、W が水素である場合、m は 0 であり、Z は存在しない)、

Z が、存在しないか、水素、 $-NR_{12}R_{13}$ 、又は  $NR_{12}COR_{13}$  であり、 $R_{12}$  及び  $R_{13}$  は同一又は異なって水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表すか、或いは、 $R_{12}$  及び  $R_{13}$  が一緒になってヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、或いは、Z が、場合により置換されている炭素環又は場合により置換されている複素環基であり、

m が 1、2 又は 3 であり、

n が 0 又は 1 である、

化合物が含まれる。

【0104】

また、式 I-5-a の好ましい化合物には、式中、

X が、ハロゲンであり、

W が、酸素であるか、或いは  $R^7$  が水素、又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表す  $NR^7$  であり、

Z が、 $-NR_{12}R_{13}$ 、又は  $NR_{12}COR_{13}$  であり、 $R_{12}$  及び  $R_{13}$  は同一又は異なって水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表し、或いは、 $R_{12}$  及び  $R_{13}$  が一緒になってヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、或いは、Z が、場合により置換されている炭素環又は場合により置換されている複素環基であり、

m は 1、2 又は 3 であり、

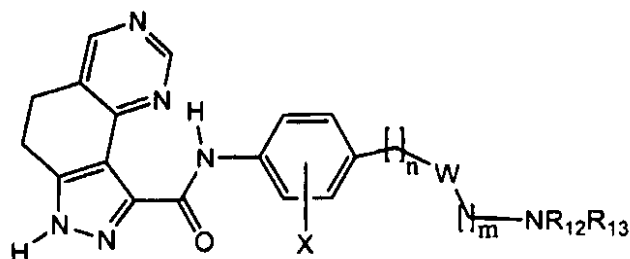
n は 0 又は 1 である、

化合物も含まれる。

【0105】

また、式 I-5-a の好ましい化合物には、次式の化合物、

【化 4 2】



I-5-a-1

も含まれ、但し、式中、

W は、O であるか、或いは  $R^7$  が水素、又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表す  $-NR^7$  であり、

X は、水素又はハロゲンであり、

$R_{12}$  及び  $R_{13}$  は、独立に水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルであるか、或いは、 $R_{12}$  及び  $R_{13}$  が一緒になってヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、

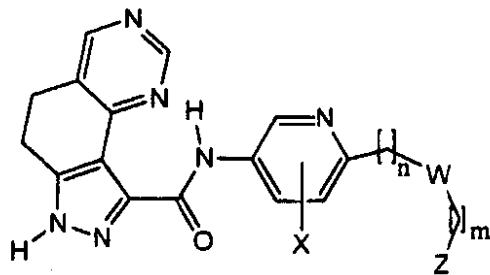
m は 1、2 又は 3 であり、

n は 0 又は 1 である。

【0106】

また、式 I-5 の好ましい化合物には、次式 I-5-b の化合物、

【化 43】



I-5-b

10

も含まれ、但し、式中、

X は、水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノー若しくはジ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルアミノ、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシ、アミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、モノー若しくはジ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルアミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルであり、

20

W、Z、m 及び n は、式 I-5 に対する前記定義と同様である。

【0107】

式 I-5-b の好ましい化合物には、式中、

X が、水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノであり、

W が、水素、酸素であるか、或いは  $R^7$  が水素、又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表す  $NR^7$  であり (但し、W が水素である場合、m は 0 であり、Z は存在しない)、

Z が、存在しないか、水素、 $-NR_{12}R_{13}$ 、又は  $NR_{12}COR_{13}$  であり、 $R_{12}$  及び  $R_{13}$  は同一又は異なって水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表し、或いは、 $R_{12}$  及び  $R_{13}$  が一緒になってヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、或いは、Z が、場合により置換されている炭素環又は場合により置換されている複素環基であり、

30

m が 1、2 又は 3 であり、

n が 0 又は 1 である。

【0108】

また、式 I-5-b の好ましい化合物には、式中、

X が、ハロゲンであり、

W が、酸素であるか、或いは  $R^7$  が水素、又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表す  $NR^7$  であり、

40

Z が、 $-NR_{12}R_{13}$ 、又は  $NR_{12}COR_{13}$  であり、 $R_{12}$  及び  $R_{13}$  は同一又は異なって水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表し、或いは、 $R_{12}$  及び  $R_{13}$  が一緒になってヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、或いは、Z が、場合により置換されている炭素環又は場合により置換されている複素環基であり、

m は 1、2 又は 3 であり、

n は 0 又は 1 である、

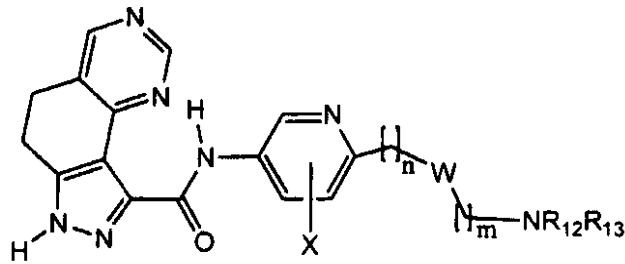
化合物も含まれる。

【0109】

また、式 I-5-b の好ましい化合物には、次式の化合物、

50

## 【化 4 4】



I-5-b-1

10

も含まれ、但し、式中、

Wは、Oであるか、或いは $R^7$ が水素、又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表す $-NR^7$ であり、

Xは、水素又はハロゲンであり、

$R_{12}$ 及び $R_{13}$ は、独立に水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルであるか、或いは、 $R_{12}$ 及び $R_{13}$ が一緒になってヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、

mは1、2又は3であり、

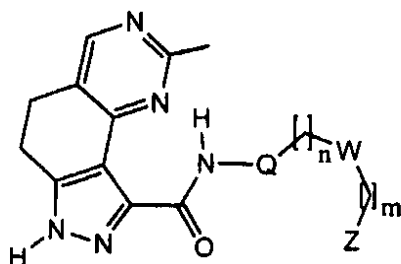
nは0又は1である。

20

## 【0110】

本発明には、更に、式I-6の化合物、

## 【化 4 5】



I-6

30

及びその薬剤学的に許容できる塩が含まれ、但し、式中、

Qは、フェニル、ピリジニル、又はピリマジニルであり、その各々は場合によっては $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノー若しくはジ- ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルアミノ、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、アミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、モノー若しくはジ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルアミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルで置換されており、

40

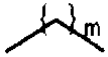
Wは、水素、酸素、 $NR^7$ 、硫黄、又は $CR^7R^8$ であり、 $R^7$ 及び $R^8$ は同一又は異なって水素、直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表すか、或いは、 $CR^7R^8$ が3～7個の炭素原子をもつシクロアルキル基を表し (但し、Wが水素である場合、mは0であり、Zは存在しない)、

Zは、存在しないか、水素、ヒドロキシ、直鎖若しくは分岐鎖アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキル (アルコキシ)、 $-NR_{12}R_{13}$ 、又は $NR_{12}COR_{13}$ であり、 $R_{12}$ 及び $R_{13}$ は同一又は異なって、水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表すか、或いは、 $R_{12}$ 及び $R_{13}$ が一緒になってヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、或いは、Zは、場合により置換されている炭素環又は場合により置換されている複素環

50

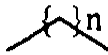
基であり、  
基、

【化 4 6】



及び

【化 4 7】



10

は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、直鎖若しくは分岐鎖アルキル、又はシクロアルキルで置換されていてもよいメチレン基を表し、

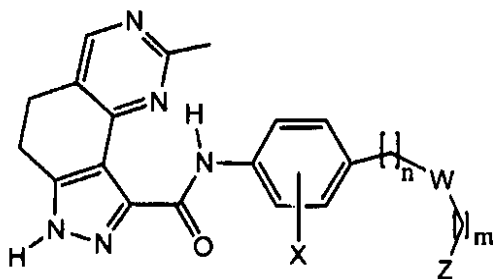
$m$ 及び $n$ は独立に 0、1、2、又は 3 である。

【0 1 1 1】

式 I-6 の好ましい化合物には、次式 I-6-a の化合物、

20

【化 4 8】



I-6-a

30

が含まれ、但し、式中、

$X$ は、水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ若しくはジ- ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルアミノ、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシ、アミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、モノ若しくはジ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルアミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルであり、

$W$ 、 $Z$ 、 $m$ 及び $n$ は、式 I-6 に対する前記定義と同様である。

【0 1 1 2】

40

また、式 I-6-a の好ましい化合物には、式中、

$X$ が、水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノであり、

$W$ が、水素、或いは  $R^7$  が水素、又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表す  $NR^7$  であり (但し、 $W$ が水素である場合、 $m$ は 0 であり、 $Z$ は存在しない)、

$Z$ が、存在しないか、水素、 $-NR_{12}R_{13}$ 、又は  $NR_{12}COR_{13}$  であり、 $R_{12}$  及び  $R_{13}$  が同一又は異なって水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表すか、或いは、 $R_{12}$  及び  $R_{13}$  が一緒になってヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、或いは、 $Z$ が、場合により置換されている炭素環又は場合により置換されている複素環基であり、 $m$ が 1、2 又は 3 であり、

50

n が 0 又は 1 である、  
化合物が含まれる。

【0113】

また、式 I-6-a の好ましい化合物には、式中、

X が、ハロゲンであり、

W が、酸素であるか、或いは  $R^7$  が水素、又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表す  $NR^7$  であり、

Z が、 $-NR_{12}R_{13}$ 、又は  $NR_{12}COR_{13}$  であり、 $R_{12}$  及び  $R_{13}$  は同一又は異なって水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表し、或いは、 $R_{12}$  及び  $R_{13}$  が一緒になってヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、或いは、Z が、場合により置換されている炭素環又は場合により置換されている複素環基であり、

m が 1、2 又は 3 であり、

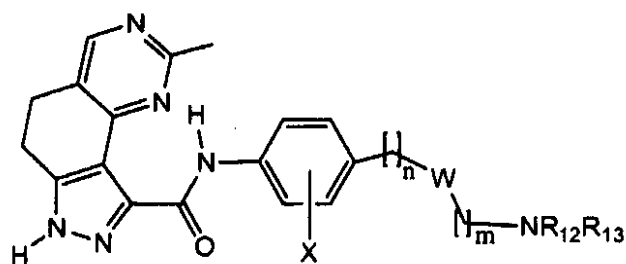
n が 0 又は 1 である、

化合物も含まれる。

【0114】

また、式 I-6-a の好ましい化合物には、次式の化合物、

【化49】



I-6-a-1

も含まれ、但し、式中、

W は、O であるか、或いは  $R^7$  が水素、又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表す  $-NR^7$  であり、

X は、水素又はハロゲンであり、

$R_{12}$  及び  $R_{13}$  は、独立に水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルであるか、或いは、 $R_{12}$  及び  $R_{13}$  が一緒になってヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、

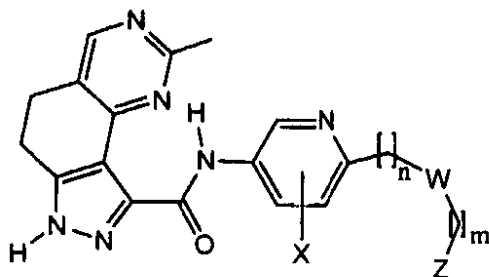
m は 1、2 又は 3 であり、

n は 0 又は 1 である。

【0115】

また、式 I-6 の好ましい化合物には、次式 I-6-b の化合物、

【化50】



I-6-b

10

20

30

40

50

も含まれ、但し、式中、

Xは、水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノー若しくはジー ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルアミノ、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシ、アミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、モノー若しくはジ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルアミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルであり、

W、Z、m及びnは、式 I-6 に対する前記定義と同様である。

#### 【0116】

式 I-6-b の好ましい化合物には、

Xが、水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノであり、 10

Wが、水素、酸素、又は  $NR^7$  であり、 $R^7$  は水素、又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表し (但し、Wが水素である場合、mは0であり、Zは存在しない)、

Zが、存在しないか、水素、 $-NR_{12}R_{13}$ 、又は  $NR_{12}COR_{13}$  であり、 $R_{12}$  及び  $R_{13}$  は同一又は異なって水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表し、或いは、 $R_{12}$  及び  $R_{13}$  が一緒になってヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、或いは、Zが、場合により置換されている炭素環又は場合により置換されている複素環基であり、

mが1、2又は3であり、

nが0又は1である、

化合物が含まれる。 20

#### 【0117】

また、式 I-6-b の好ましい化合物には、

Xが、ハロゲンであり、

Wが、酸素であるか、或いは  $R^7$  が水素、又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表す  $NR^7$  であり、

Zが、 $-NR_{12}R_{13}$ 、又は  $NR_{12}COR_{13}$  であり、 $R_{12}$  及び  $R_{13}$  は同一又は異なって水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表し、或いは、 $R_{12}$  及び  $R_{13}$  が一緒になってヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、或いは、Zが、場合により置換されている炭素環又は場合により置換されている複素環基であり、

mは1、2又は3であり、 30

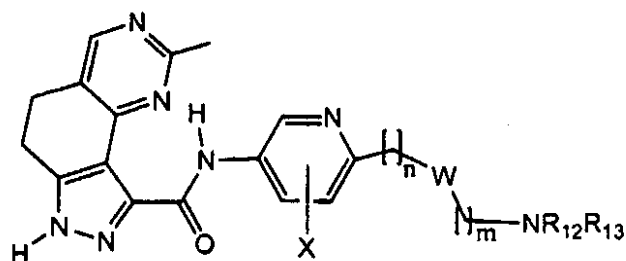
nは0又は1である、

化合物も含まれる。

#### 【0118】

また、式 I-6-b の好ましい化合物には、次式の化合物、

#### 【化51】



I-6-b-1

も含まれ、但し、式中、

Wは、Oであるか、或いは  $R^7$  が水素、又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表す  $-NR^7$  であり、

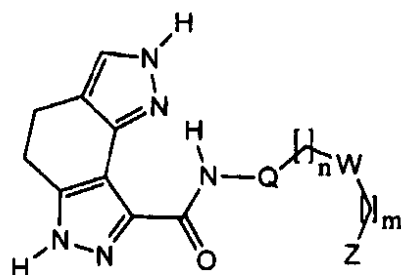
Xは、水素又はハロゲンであり、 50

$R_{12}$  及び  $R_{13}$  は、独立に水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルであるか、或いは、 $R_{12}$  及び  $R_{13}$  が一緒になってヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、  
 $m$  は 1、2 又は 3 であり、  
 $n$  は 0 又は 1 である。

【0119】

本発明には、更に、式 I-7 の化合物、

【化 5 2】



I-7

10

及びその薬剤学的に許容できる塩が含まれ、但し、式中、

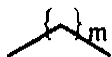
Q は、フェニル、ピリジニル、又はピリマジニルであり、その各々は  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノー若しくはジ- ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルアミノ、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシ、アミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、モノー若しくはジ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルアミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルで場合によって置換されており、

W は、水素、酸素、 $NR^7$ 、硫黄、又は  $CR^7R^8$  であり、 $R^7$  及び  $R^8$  は同一又は異なって水素、直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表すか、或いは、 $CR^7R^8$  が 3～7 個の炭素原子をもつシクロアルキル基を表し（但し、W が水素である場合、 $m$  は 0 であり、Z は存在しない）、

Z は、存在しないか、水素、ヒドロキシ、直鎖又は分岐鎖アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキル（アルコキシ）、 $-NR_{12}R_{13}$ 、又は  $NR_{12}COR_{13}$  であり、 $R_{12}$  及び  $R_{13}$  は同一又は異なって、水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表すか、或いは、 $R_{12}$  及び  $R_{13}$  が一緒になってヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、或いは、Z は、場合により置換されている炭素環又は場合により置換されている複素環基であり、

基、

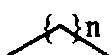
【化 5 3】



40

及び

【化 5 4】



は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、直鎖若しくは分

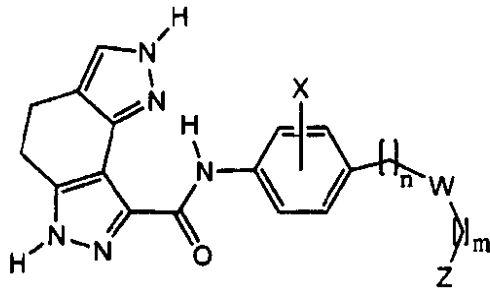
50

岐鎖アルキル、又はシクロアルキルで置換されていてもよいメチレン基を表し、  
m及びnは独立に0、1、2、又は3である。

【0120】

式I-7の好ましい化合物には、次式I-7-aの化合物、

【化55】



I-7-a

10

が含まれ、但し、式中、

Xは、水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノー若しくはジ- ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルアミノ、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシ、アミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、モノー若しくはジ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルアミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルであり、

20

W、Z、m及びnは、式I-7に対する前記定義と同様である。

【0121】

式I-7-aの好ましい化合物には、

Xが、水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノであり、

Wが、水素、酸素であるか、或いは $R^7$ が水素、又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表す $NR^7$ であり（但し、Wが水素である場合、mは0であり、Zは存在しない）、

30

Zが、存在しないか、水素、 $-NR_{12}R_{13}$ 、又は $NR_{12}COR_{13}$ であり、 $R_{12}$ 及び $R_{13}$ は同一又は異なって水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表すか、或いは、 $R_{12}$ 及び $R_{13}$ が一緒になってヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、或いは、Zが、場合により置換されている炭素環又は場合により置換されている複素環基であり、

mが1、2又は3であり、

nが0又は1である、

化合物が含まれる。

【0122】

また、式I-7-aの好ましい化合物には、

Xが、ハロゲンであり、

40

Wが、酸素であるか、或いは $R^7$ が水素、又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表す $NR^7$ であり、

Zが、 $R_{12}$ 及び $R_{13}$ が同一又は異なって水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表し、或いは、 $R_{12}$ 及び $R_{13}$ は一緒になってヘテロシクロアルキル環を形成してもよい $-NR_{12}R_{13}$ 、又は $NR_{12}COR_{13}$ であり、或いは、Zが、場合によっては置換炭素環又は場合によっては置換複素環基であり、

mは1、2又は3であり、

nは0又は1である、

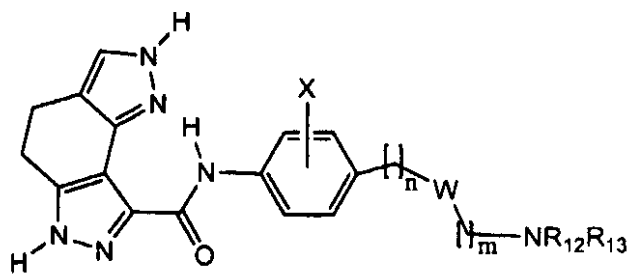
化合物も含まれる。

【0123】

50

また、式 I-7-a の好ましい化合物には、次式の化合物、

【化 5 6】



I-7-a-1

10

も含まれ、但し、式中、

Wは、Oであるか、或いは $R^7$ が水素、又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表す $-NR^7$ であり、

Xは、水素又はハロゲンであり、

$R_{12}$ 及び $R_{13}$ は、独立に水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルであるか、或いは、 $R_{12}$ 及び $R_{13}$ が一緒になってヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、

20

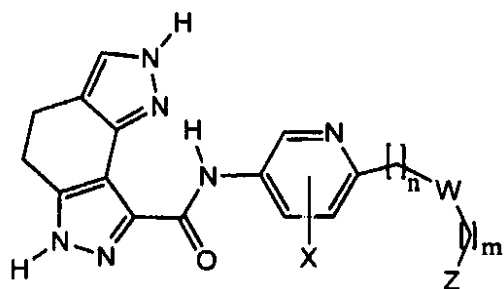
mは1、2又は3であり、

nは0又は1である。

【0124】

また、式 I-7 の好ましい化合物には、次式 I-7-b の化合物、

【化 5 7】



I-7-b

30

も含まれ、但し、式中、

Xは、水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノー若しくはジ- ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルアミノ、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシ、アミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、モノー若しくはジ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルアミノ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルであり、

40

W、Z、m及びnは、式 I-7 に対する前記定義と同様である。

【0125】

式 I-7-b の好ましい化合物には、式中、

Xが、水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノであり、

Wが、水素、酸素、又は $R^7$ が水素、又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表す $NR^7$ であり (但し、Wが水素である場合、mは0であり、Zは存在しない)、

50

Zが、存在しないか、水素、 $-NR_{12}R_{13}$ 、又は $NR_{12}COR_{13}$ であり $R_{12}$ 及び $R_{13}$ は同一又は異なって水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表し、或いは、 $R_{12}$ 及び $R_{13}$ が一緒になってヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、或いは、Zが、場合により置換されている炭素環又は場合により置換されている複素環基であり、

mが1、2又は3であり、

nが0又は1である、

化合物が含まれる。

【0126】

また、式I-7-bの好ましい化合物には、

Xが、ハロゲンであり、

10

Wが、酸素であるか、或いは $R^7$ が水素、又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表す $NR^7$ であり、

Zが、 $-NR_{12}R_{13}$ 、又は $NR_{12}COR_{13}$ であり、 $R_{12}$ 及び $R_{13}$ は同一又は異なって水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表し、或いは、 $R_{12}$ 及び $R_{13}$ が一緒になってヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、或いは、Zが、場合により置換されている炭素環又は場合により置換されている複素環基であり、

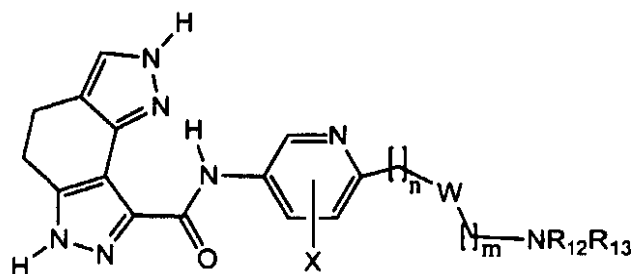
mは1、2又は3であり、nは0又は1である、化合物も含まれる。

【0127】

また、式I-7-bの好ましい化合物には、次式の化合物、

【化58】

20



I-7-b-1

30

も含まれ、但し、式中、

Wは、Oであるか、或いは $R^7$ が水素、又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルを表す $-NR^7$ であり、

Xは、水素又はハロゲンであり、

$R_{12}$ 及び $R_{13}$ は、独立に水素又は直鎖若しくは分岐鎖アルキルであるか、或いは、 $R_{12}$ 及び $R_{13}$ が一緒になってヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、

mは1、2又は3であり、

nは0又は1である。

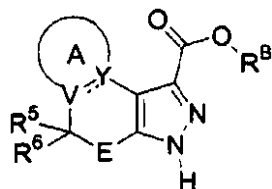
【0128】

40

また、本発明には、式I~VIIの化合物を合成するのに有用な式VIIIの化合物が含まれる。

(式VIII)

【化 5 9】



式 VIII

【0 1 2 9】

10

式VIII中のEは、 $(CR^1R^2)_k$ を表し、 $R^1$ 及び $R^2$ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、モノ若しくはジアルキルアミノ、及びアルコキシから独立に選択され、 $k$ は0、1、2、又は3であり、

基、

【化 6 0】



20

は、1～4個の環原子が窒素、酸素及び硫黄から選択され、残りの環原子が炭素である5～7個の環原子を有し、

【化 6 1】



結合が単結合、二重結合、又は芳香族結合である、場合により置換されている、飽和、部分不飽和又は芳香族複素環を表す。Vは窒素、炭素、又はCHである。Yは炭素又はCHである。

30

【0 1 3 0】

$R^5$ 及び $R^6$ は一緒になってカルボニル基を形成するか、或いは、 $R^5$ 及び $R^6$ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ニトロ、シアノ、 $-COOH$ 、アミノ、 $R_{10}$ 、 $-NH(R_{10})$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-O(R_{10})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(R_{10})$ 、 $-SO_2N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-NHCO(R_{10})$ 、 $-N(R_{10})CO(R_{11})$ 、 $-NHCO_2(R_{10})$ 、 $-N(R_{10})CO_2(R_{11})$ 、 $-NH(SO_2(R_{10}))$ 、 $-N(R_{10})SO_2(R_{11})$ 、 $-SO_2NHCO(R_{10})$ 、 $-SO_2N(R_{10})CO(R_{11})$ 、 $-CONHSO_2(R_{10})$ 、 $-CON(R_{10})SO_2(R_{11})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(R_{10})$ 、 $-CON(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CO_2(R_{10})$ 、 $-CO(R_{10})$ 、 $-SO_{0-2}(R_{10})$ 、置換されてもよいアリール基、及び置換されてもよいヘテロアリール基から独立に選択される。

40

【0 1 3 1】

$R_{10}$ 及び $R_{11}$ は、直鎖、分岐、及び環状アルキル基、並びに(シクロアルキル)アルキル基から独立に選ばれ、該直鎖、分岐、及び環状アルキル並びに(シクロアルキル)アルキル基は、1～8個の炭素原子からなり、0又は1個又は複数の二重若しくは三重結合を含み、その各アルキル基で1～8個の炭素原子は、更に、ヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、シアノ、ニトロ、アルコキシ、 $-COOH$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(アルキル)$ 、 $-SO_2N(アルキル)(アルキル)$ 、 $-NHCO(アルキル)$ 、 $-N(アルキル)CO(アルキル)$ 、 $-NHCO_2(アルキル)$ 、

50

ル)、 $-N$  (アルキル)  $CO_2$  (アルキル)、 $-NH SO_2$  (アルキル)、 $-N$  (アルキル)  $SO_2$  (アルキル)、 $-SO_2 N$  (アルキル)  $CO$  (アルキル)、 $-SO_2 NH CO$  (アルキル)、 $-CON$  (アルキル)  $SO_2$  (アルキル)、 $-CONH SO_2$  (アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$  (アルキル)、 $-CON$  (アルキル) (アルキル)、 $-CO_2$  (アルキル)、 $-CO$  (アルキル)、 $-SO_0 - 2$  (アルキル)、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルから独立に選択される1個又は複数の置換基で置換されていてもよい。

【0132】

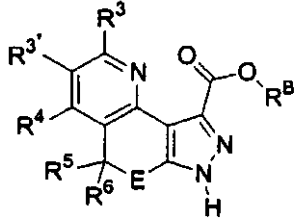
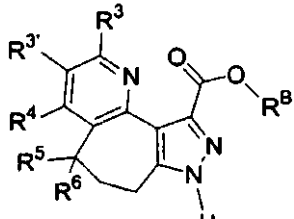
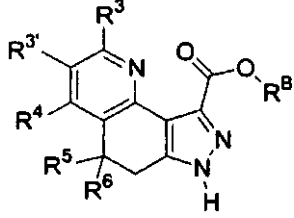
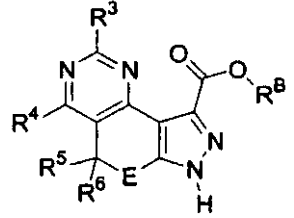
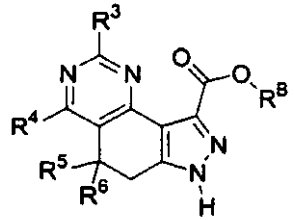
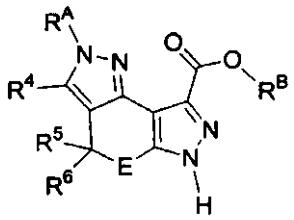
$R^B$  は、ハロゲン、メチル、エチル及びベンジルから選択される。

【0133】

更に、本発明には、式 I の化合物及び塩の合成に有用な式 IX ~ XIV の化合物が含まれる。

10

【表 2】

|                                                                                                                             |                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p style="text-align: center;">IX</p>     |  <p style="text-align: center;">X</p>     |
|  <p style="text-align: center;">XI</p>   |  <p style="text-align: center;">XII</p> |
|  <p style="text-align: center;">XIII</p> |  <p style="text-align: center;">XIV</p> |

20

30

【0134】

本発明は、 $R^{3'}$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ が、水素であり、 $R^3$ が水素、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシ、及びエトキシから選択される式 IX ~ XIV の化合物を提供する。

40

【0135】

非毒性の薬剤学的に許容できる塩には、それらに限定はされないが、塩酸、硫酸、リン酸、二リン酸、臭化水素酸、及び硝酸などの無機酸の塩、ギ酸、クエン酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、コハク酸、酢酸、乳酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、2-ヒドロキシエチルスルホン酸、サリチル酸及びステアリン酸などの有機酸の塩が含まれる。同様に、薬剤学的に許容されるカチオンには、それらに限定はされないが、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウム、リチウム、及びアンモニウムが含まれる。当業者であれば、広範な種類の非毒性で薬剤学的に許容できる付加塩が判る

50

であろう。また、本発明は、式 I の化合物のプロドラッグも包含する。

【0136】

また、本発明は、式 I の化合物のアシル化プロドラッグも包含する。当業者であれば、式 I によって包含される化合物の、非毒性で薬剤学的に許容できる付加塩及びアシル化プロドラッグを調製するために使用できる各種の合成方法論が理解されるであろう。

【0137】

さらに別の実施形態

本発明は、ヒト GABA<sub>A</sub> 受容体を含む GABA<sub>A</sub> 受容体のベンゾジアゼピン部位に高度の選択性をもって結合する、置換縮合ピラゾールカルボン酸アリールアミドを含む化合物を提供する。本発明の好ましい実例化合物は、ヒト GABA<sub>A</sub> 受容体を含む GABA<sub>A</sub> 受容体のベンゾジアゼピン部位に高度の選択性をもって結合する。特定の理論に束縛されるものではないが、式 I の化合物とベンゾジアゼピン部位との相互作用によりこれらの化合物の薬剤学的有用性が生じると考えられる。

10

【0138】

本発明は、サンプル中の GABA<sub>A</sub> 受容体の存在又は不在を判定するための方法を提供し、該方法には、a) サンプルを式 I の化合物又は塩と、その化合物が GABA<sub>A</sub> 受容体に結合できる条件下で接触させること、及び b) GABA<sub>A</sub> 受容体に結合した化合物の濃度を測定し、それをもとにサンプル中の GABA<sub>A</sub> 受容体の存在又は不在を判定すること、が含まれる。このような方法の一例を、実施例 10 に記載する結合測定中で提供する。

【0139】

20

実施例 10 で提供する結合測定のような特定の実施形態では、化合物を放射能標識し、検出の段階には (i) 非結合化合物を結合化合物から分離すること、及び (ii) サンプル中での結合化合物の存在又は不在を検出することが含まれる。化合物を蛍光で標識したり、或いは、間接発光標識でラベル化してもよい。

【0140】

サンプルは、例えば、組織サンプル、組織切片、又は細胞膜の調製物とすることができ

【0141】

特定の実施形態では、サンプルが組織切片であり、標識した化合物又は塩をオートラジオグラフィーで検出し、少なくとも 1 つのサンプルのそれぞれに対するオートラジオグラムを作成する。これらの実施形態において、サンプル中における標識した化合物又は塩の量の測定は、オートラジオグラムを調べることによって行われ、その比較はオートラジオグラムの露出濃度の比較である。

30

【0142】

本発明には、更に、治療を必要としている患者を、CNS 障害の症状を変えるに十分な量の本発明の化合物を用いて治療する方法が含まれる。 $\alpha_2 \beta_3 \gamma_2$  及び  $\alpha_3 \beta_3 \gamma_2$  受容体サブタイプにおいてアゴニストとして作用する本発明の化合物は、パニック不安、強迫性障害及び全身性不安障害などの不安障害、心的外傷後ストレス、及び急性ストレス障害を含むストレス障害を治療するのに有用である。 $\alpha_2 \beta_3 \gamma_2$  及び  $\alpha_3 \beta_3 \gamma_2$  受容体サブタイプにおいてアゴニストとして作用する本発明の化合物は、抑うつ双極性障害、及び睡眠障害を治療するのに有用である。 $\alpha_5 \beta_3 \gamma_2$  受容体サブタイプ、又は  $\alpha_1 \beta_2 \gamma_2$  及び  $\alpha_5 \beta_3 \gamma_2$  受容体サブタイプにおいてインバースアゴニストとして作用する本発明の化合物は、ダウン症候群に由来する障害、アルツハイマー病及びパーキンソン病などの神経変性疾患、及び脳卒中関連痴呆を含む認知障害を治療するのに有用である。 $\alpha_1 \beta_2 \gamma_2$  受容体サブタイプにおいてアゴニストとして作用する本発明の化合物は、癲癇などの痙攣性障害を治療するのに有用である。ベンゾジアゼピン部位においてアンタゴニストとして作用する化合物は、ベンゾジアゼピンの過剰投与の影響を解消すること、及び薬物及びアルコール耽溺の治療に有用である。

40

【0143】

本発明による化合物及び組成物を用いて同様に治療できる疾患及び／又は障害には、

50

抑うつ症：例えば、うつ病、非定型うつ病、双極性障害、双極性障害の抑うつ期、  
不安：例えば、全般性不安障害（GAD）、広場恐怖症、パニック障害、＋／－広場恐怖  
症、社会恐怖、特定恐怖、心的外傷後ストレス障害、強迫性障害（OCD）、気分変調、  
気分及び不安障害を伴う適応障害、分離不安障害、期待不安急性ストレス障害、適応障  
害、循環気質、

睡眠障害：たとえば、一次性不眠症、サーカディアンリズム睡眠障害、睡眠異常症NOS  
を含む睡眠障害、悪夢障害、睡眠恐怖障害を含む錯眠、抑うつ及び／又は不安或いはその  
他の精神障害から派生する睡眠障害、物質誘導睡眠障害、

認知障害：例えば、認知欠陥、アルツハイマー病、短期記憶欠損、アルツハイマー病に関  
連した極

短期記憶欠損、パーキンソン病、軽度認知障害（MCI）、加齢による認知減退（ARCD）、  
脳卒中、外傷性脳損傷、AIDS関連痴呆、うつ病、不安又は精神病に関連した痴  
呆、

注意欠陥障害：例えば、注意欠陥障害（ADD）、注意欠陥過活動性障害（ADHD）、  
が含まれる。

#### 【0144】

また、本発明は、例えばGABA<sub>A</sub>受容体調節による不安、抑うつ、睡眠障害又は認知  
欠陥の治療など、GABA<sub>A</sub>受容体調節に応答する障害を治療するための詰合せ医薬組成  
物を含む、本発明の化合物を含有する医薬組成物も提供する。詰合せ医薬組成物には、前  
に記載したような少なくとも1種のGABA<sub>A</sub>受容体調節剤の治療上有効な量、及び、内  
包のGABA<sub>A</sub>受容体リガンドはGABA<sub>A</sub>受容体調節に応答する患者の障害を治療する  
のに使用されるべきであることを示す使用説明書（例えば、ラベル貼付）を収納する容器  
が含まれる。

#### 【0145】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物の有効量を別のCNS作用化合物と組み一緒  
になって投与することを含む、他のCNS作用化合物の作用を増強する方法を提供する。  
このようなCNS作用化合物には、それらに限定はされないが、以下のもの、すなわち、  
不安に対してはセロトニン受容体（例えば、5-HT<sub>1A</sub>）アゴニスト及びアンタゴニスト、  
不安及び抑うつに対してはニューロキニン受容体アンタゴニスト又は副腎皮質刺激ホル  
モン放出因子受容体（CRF<sub>1</sub>）アンタゴニスト、睡眠障害に対してはメラトニン受容  
体アゴニスト、及びアルツハイマー痴呆などの神経変性障害に対してはニコチン性アゴニ  
スト、ムスカリン剤、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤及びドーパミン受容体アゴニ  
ストが含まれる。特に、本発明は、本発明のGABAアゴニスト化合物の有効量を選択的セ  
ロトニン再取込み阻害剤（SSRI）と組み一緒になって投与することによってSSRI  
の抗うつ作用を増強する方法を提供する。

#### 【0146】

組合せ投与は、Da-Rocha他、J. Psychopharmacology（1997年）11巻（3号）211～218頁、Smith他、Am. J. Psychiatry（1998年）155巻（10号）1339～45頁、又はLe他、Alcohol and Alcoholism（1996年）31巻補遺127～132頁で開示さ  
れているのと類似の方式で実施できる。また、PCT国際公開WO99/47142、W  
O99/47171、及びWO99/47131号における、GABA<sub>A</sub>受容体リガンド  
3-（5-メチルイソキサゾル-3-イル）-6-（1-メチル-1, 2, 3-トリアゾ  
ル-4-イル）メチルオキシ-1, 2, 4-トリアゾロ[3, 4-a]フタラジンをそれ  
ぞれニコチン性アゴニスト、ムスカリン性アゴニスト、及びアセチルコリンエステラーゼ  
阻害剤と組み一緒になって使用する論考を参照されたい。また、これに関し、GABA<sub>A</sub>  
受容体リガンドの1種、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジンをSSRIと  
組み一緒になって使用するその論考についてはPCT国際公開WO99/37303を参  
照されたい。

#### 【0147】

10

20

30

40

50

本発明は、R O 1 5 - 1 7 8 8 などのベンゾジアゼピン化合物が G A B A<sub>A</sub> 受容体に結合するのを阻害する方法にも関係するものであり、その方法には、本発明の化合物を、その化合物が *i n v i t r o* で G A B A<sub>A</sub> 受容体に対するベンゾジアゼピンの結合を阻害するに十分な濃度で存在する状態で、G A B A<sub>A</sub> 受容体を発現する細胞と接触させることが含まれる。この方法には、例えば、*i n v i t r o* で G A B A<sub>A</sub> 受容体に対するベンゾジアゼピン化合物の結合を阻害するに十分であろう量の式 I の化合物を与えられた患者における、*i n v i v o* でベンゾジアゼピン化合物の G A B A<sub>A</sub> 受容体に対する結合を阻害することが含まれる。1つの実施形態で、このような方法は、ベンゾジアゼピン薬物の過剰投与を治療するのに有用である。ベンゾジアゼピン化合物の G A B A<sub>A</sub> 受容体に対する結合を阻害するに十分であろう化合物の量は、実施例 10 に記載された測定法など、G A B A<sub>A</sub> 受容体結合測定により容易に決定できる。*i n v i t r o* での結合を測定するために使用される G A B A<sub>A</sub> 受容体は、例えばラット皮質サンプル又はクローン化ヒト G A B A<sub>A</sub> 受容体を発現する細胞など、各種の供給源から得ることができる。

10

#### 【0148】

本発明は、シグナル伝達活性、特に G A B A<sub>A</sub> 受容体の塩素イオン伝導性を変更するための方法にも関するものであり、該方法には、このような受容体を発現する細胞を本発明の化合物の有効量に暴露することが含まれる。この方法には、例えば *i n v i t r o* で G A B A<sub>A</sub> 受容体のシグナル伝達活性を変えるに十分であろう量の式 I の化合物を与えられた患者において、*i n v i v o* で G A B A<sub>A</sub> 受容体のシグナル伝達活性を変えることが含まれる。G A B A<sub>A</sub> 受容体のシグナル伝達活性を変えるに十分であろう化合物の量は、実施例 11 に記載された測定法などの G A B A<sub>A</sub> 受容体シグナル伝達測定により決定できる。

20

#### 【0149】

本発明によって提供される G A B A<sub>A</sub> 受容体リガンド及びそのラベル化誘導体は、G A B A<sub>A</sub> 受容体に結合する可能性のある薬剤の能力を判定する際の標準及び試薬として有用でもある。

#### 【0150】

本発明によって提供される G A B A<sub>A</sub> 受容体リガンドのラベル化誘導体は、ポジトロン発光断層撮影 (P E T) 又はシングルフォトン発光コンピュータ処理断層撮影 (S P E C T) 用の放射性トレーサーとして有用でもある。

30

#### 【0151】

##### 薬剤調製

本発明は、式 I、又は式 I I ~ V I I を含むその派生式のいずれかで表される化合物若しくは薬剤学的に許容できる塩を、少なくとも 1 種の薬剤学的に許容できる担体又は賦形剤と組み一緒になって含有する医薬組成物を提供する。

#### 【0152】

医薬組成物は、注射可能流体、エアゾール、クリーム、ゲル、ピル、カプセル、シロップ、又は経皮パッチとして製剤化できる。

#### 【0153】

当業者であれば、式 I で包含される化合物の非毒性で薬剤学的に許容できるプロドラッグを調製するのに使用できる各種合成方法論が理解されるであろう。また、当業者であれば、水、エタノール、鉱油、植物油、及びジメチルスルホキシドなど、本発明の化合物の溶媒和物を調製するのに使用できる広範な種類の非毒性で薬剤学的に許容できる溶媒、が理解されるであろう。

40

#### 【0154】

一般式 I の化合物は、従来からの非毒性で薬剤学的に許容できる担体、補助剤及びビヒクルを含有する投与単位製剤として、経口的、局所的、吸入又は噴霧又は直腸による非経口的に投与できる。ピル、カプセル、エリキシル、シロップ、飴、トローチなどの剤形での経口投与が特に好ましい。本明細書で使用される用語、非経口には、皮下注射、皮内、脈管内 (例えば静脈内)、筋内、脊髄、鞘内注射又は類似の注入又は点適法が含まれる。

50

更に、一般式 I の化合物及び薬剤学的に許容できる担体を含む薬剤製剤が提供される。一般式 I の 1 種又は複数の化合物は、1 種又は複数の非毒性で薬剤学的に許容できる担体及び／又は希釈剤及び／又は補助剤及び所望ならその他の有効成分と一緒に存在できる。一般式 I の化合物を含む医薬組成物は、例えば錠剤、トローチ、飴、水性若しくは油性懸濁液、分散可能な粉末若しくは顆粒、乳濁液、軟質及び硬質カプセル、又はシロップ若しくはエリキシルのように経口使用に適した剤形でよい。

#### 【0155】

経口での使用を意図した組成物は、医薬組成物を製造するために当技術分野で知られている任意の方法に従って調製すればよく、このような組成物には、薬剤学的に洗練された味のよい製剤品を提供するために、甘味剤、着香剤、着色剤及び保存剤からなる群から選択される 1 種又は複数の薬剤を含めることができる。錠剤は、錠剤の製造に適した非毒性の薬剤学的に許容できる賦形剤との混合物中に有効成分を含んでいる。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、乳糖、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤、例えばコーンスターチ、又はアルギン酸などの造粒及び崩壊剤、例えばデンプン、ゼラチン又はアラビアゴムなどの結合剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクなどの滑沢剤であってよい。錠剤は被覆しなくてもよいし、或いは、胃腸管内域での崩壊及び吸収を遅延させ、それによって長期に渡る持続作用を提供するために、既知の技術によって被覆してもよい。例えば、グリセリルモノステアレート、又はグリセリルジステアレートなどの時間遅延材料を使用できる。

10

#### 【0156】

経口使用のための製剤は、有効成分を不活性固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はカオリンと混合した硬質ゼラチンカプセルとして、或いは有効成分を水又は油媒体、例えばピーナツ油状物、流動パラフィン又はオリーブ油状物と混合した軟質ゼラチンカプセルとして提供できる。

20

#### 【0157】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適した賦形剤との混合物中に有効成分を含んでいる。このような賦形剤は、懸濁剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム及びアラビアゴムであり、分散又は湿潤剤は、例えばレシチンなど、天然に存在するリン脂質、或いは例えばポリオキシエチレンステアレートなど、アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物、或いは例えばヘプタデカエチレンオキシセタノールなど、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、或いはポリオキシエチレンソルビトールモノオレアートなど、エチレンオキシドと、脂肪酸及びヘキシトールとから誘導される部分エステルとの縮合生成物、或いは例えばポリエチレンソルビタンモノオレアートなど、エチレンオキシドと、脂肪酸及びヘキシトール無水物とから誘導される部分エステルとの縮合生成物でよい。水性懸濁液には、例えば p-ヒドロキシ安息香酸エチル又は n-プロピルなど 1 種又は複数の防腐剤、1 種又は複数の着色剤、1 種又は複数の着香剤、及び蔗糖若しくはサッカリンなど 1 種又は複数の甘味剤を含めてもよい。

30

#### 【0158】

油性懸濁液は、有効成分を、例えばピーナツ油状物、オリーブ油状物、ゴマ油、又はココヤシ油などの植物油中に、或いは流動パラフィンなどの鉱油中に懸濁させることによって製剤できる。油性懸濁液には、例えば蜜蝋、硬質パラフィン又はセチルアルコールなどの増粘剤を含めてもよい。前に述べたような甘味剤、及び着香剤を添加して味のよい経口製剤を用意してもよい。これらの組成物は、アスコルビン酸などの抗酸化剤を添加することによって保存できる。

40

#### 【0159】

水添加によって水性懸濁液を調製するのに適した分散性粉末及び顆粒は、分散又は湿潤剤、懸濁剤及び 1 種又は複数の防腐剤との混合物中に有効成分を含有している。適切な分散又は湿潤剤及び懸濁剤は、既に前に述べた例によって例示される。更なる賦形剤、例え

50

ば甘味剤、着香及び着色剤が存在してもよい。

【0160】

本発明の医薬組成物は、水中油型エマルションの形状でもよい。油相は、例えばオリブ油、ピーナツ油などの植物油、又は、例えば流動パラフィンなどの鉱油、或いはこれらの混合物でよい。適切な乳化剤は、例えばアラビアゴム又はトラガカントゴムなどの天然に存在するゴム類、例えば大豆、レシチンなどの天然に存在するリン脂質、及び例えばソルビタンモノオレアートなど、脂肪酸とヘキシトール、無水物から誘導されるエステル又は部分エステル、及び例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレアートなど、前記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物でよい。エマルションには甘味剤及び着香剤を含めてもよい。

10

【0161】

シロップ及びエリキシル剤は、例えばグリセロール、ポリエチレングリコール、ソルビトール又は蔗糖などの甘味剤を含めて製剤できる。このような製剤には、粘滑剤、防腐剤、及び着香及び着色剤を含めてもよい。医薬組成物は、滅菌した注射可能な水性又は油性懸濁液でもよい。この懸濁液は、前に述べた適切な分散又は湿潤剤及び懸濁剤を使用する公知の技術に従って製剤できる。滅菌した注射可能な製剤品は、例えば1, 3-ブタンジオール溶液のような、非毒性で非経口的に許容できる希釈剤又は溶剤中の滅菌した注射可能溶液又は懸濁液であってもよい。水、リンガー液及び塩化ナトリウム当張液は、使用可能な許容できるビヒクル及び溶剤に該当する。更に、従来より滅菌した不揮発油が溶剤又は懸濁媒体として使用される。この目的のためには、合成のモノ-又はジグリセリドを含む任意の刺激の強くない不揮発油が使用される。更に、注射可能物の調製には、オレイン酸などの脂肪酸が使用される。

20

【0162】

一般式 I の化合物は、例えば薬物の直腸投与用など、座薬の形状で投与してもよい。これらの組成物は、薬物を、常温では固体であるが直腸温度で液体であり、従って直腸内で溶解して薬物を放出する適切な非刺激性賦形剤と混合することによって調製できる。このような材料は、ココアバター及びポリエチレングリコールである。

【0163】

一般式 I の化合物は、滅菌媒体中、非経口的に投与してもよい。使用するビヒクル及び濃度に応じて、ビヒクル中に薬物を懸濁又は溶解できる。有利には、局部麻酔薬、防腐剤及び緩衝剤などの補助剤をビヒクル中に溶解させることができる。

30

【0164】

ヒト以外の動物に対する投与では、組成物を動物飼料又は飲料水に添加してもよい。動物が食餌中又は一日のどこでも適切な量の組成物を摂取できるようにこれらの動物飼料及び飲料水組成物を製剤化するのが便利である。また、飼料又は飲料水に添加するためのプレミックスとして組成物を提供するのにも便利である。

【0165】

前に示した条件（患者当たり1日につき約0.5mg～約7g）の治療では、体重kg当たり1日につき約0.1mg～約140mg程度の投与レベルが有用である。単一剤形を作るために担体材料と混合される有効成分の量は、治療される宿主及び個々の投与方式に応じて決まる。投与単位剤形は、一般に、約1mg～約500mgの有効成分を含有する。

40

【0166】

投与頻度は、使用する化合物及び治療する個々の疾病に応じて決まる。しかし、ほとんどの障害の治療に対しては、1日に4回以下の投与方式が好ましい。不安、抑うつ、又は認知欠陥の治療に対しては、1日に1回又は2回の投与方式が好ましい。睡眠障害の治療に対しては、急速に有効濃度に到達する1回投与が望ましい。

【0167】

しかし、ある特定の患者に対する具体的な投与レベルは、使用する具体的な化合物の活性、年齢、体重、一般的健康状態、性、食事、投与時間、投与経路、及び排泄速度、薬物の

50

組合せ及び治療を受ける個々の疾病の重篤度を含む各種要因に左右されることを理解されたい。

#### 【0168】

本発明の好ましい化合物は、それに限定はされないが、経口での生体内利用可能性、低毒性、低い血漿タンパク質結合、及び *in vitro* 及び *in vivo* での望ましい半減期、を含む薬理学的特性を有する。末梢性障害を治療するために使用される化合物については、脳内レベルが低いことが好ましいことも多いが、CNS障害を治療するために使用される化合物については、脳血液関門を通過することが必要である。

#### 【0169】

測定法を使用してこれらの望ましい薬理学的特性を予測できる。生体内利用可能性を予測するために使用される測定法には、Caco-2細胞単層を含むヒト腸管細胞単層を通過する輸送が含まれる。培養肝細胞に対する毒性は、化合物毒性を予測するために使用できる。ヒトにおける化合物の脳血液関門の通過は、その化合物を静脈内に投与された実験動物における、化合物の脳内レベルから予測できる。

#### 【0170】

血漿タンパク質結合は、アルブミン結合測定から予測できる。このような測定法はOravcova他による総説中に記載されている (Journal of Chromatography B (1996年) 677巻、1～27頁)。

#### 【0171】

化合物の半減期は化合物の投与頻度に逆比例する。化合物の *in vitro* 半減期は、Kuhnz及びGieschenが発表しているように (Drug Metabolism and Disposition、(1998年) 26巻、1120～1127頁)、マイクロソーム半減期の測定から予測できる。

#### 【0172】

化合物の調製

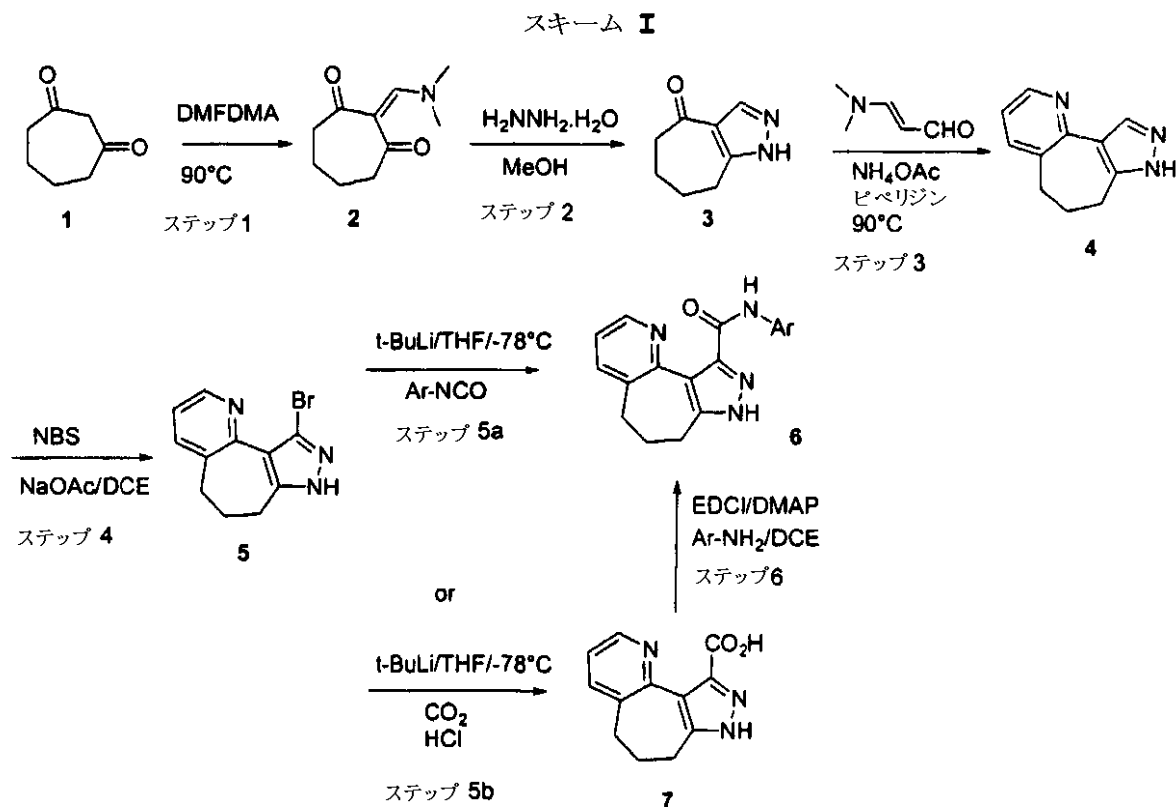
本発明における式Iの化合物の調製に関する一般例を反応式I及びIIに示す。反応式I、II及びそれに伴う合成例では、以下の略語を使用する。

使用する略語

|                     |                                   |    |
|---------------------|-----------------------------------|----|
| DMFDMA              | N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール          |    |
| MeOH                | メタノール                             | 30 |
| NH <sub>4</sub> OAc | 酢酸アンモニウム                          |    |
| NaOAc               | 酢酸ナトリウム                           |    |
| NBS                 | N-ブロモコハク酸イミド                      |    |
| DCE                 | 1, 2-ジクロロエタン                      |    |
| DMF                 | N, N-ジメチルホルムアミド                   |    |
| THF                 | テトラヒドロフラン                         |    |
| AcOH                | 酢酸                                |    |
| EtOAc               | 酢酸エチル                             |    |
| EtOH                | エタノール                             |    |
| DMA P               | 4-(ジメチルアミノ)ピリジン                   | 40 |
| EDCI                | 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 |    |

#### 【0173】

## 【化 6 2】



10

20

## 【0174】

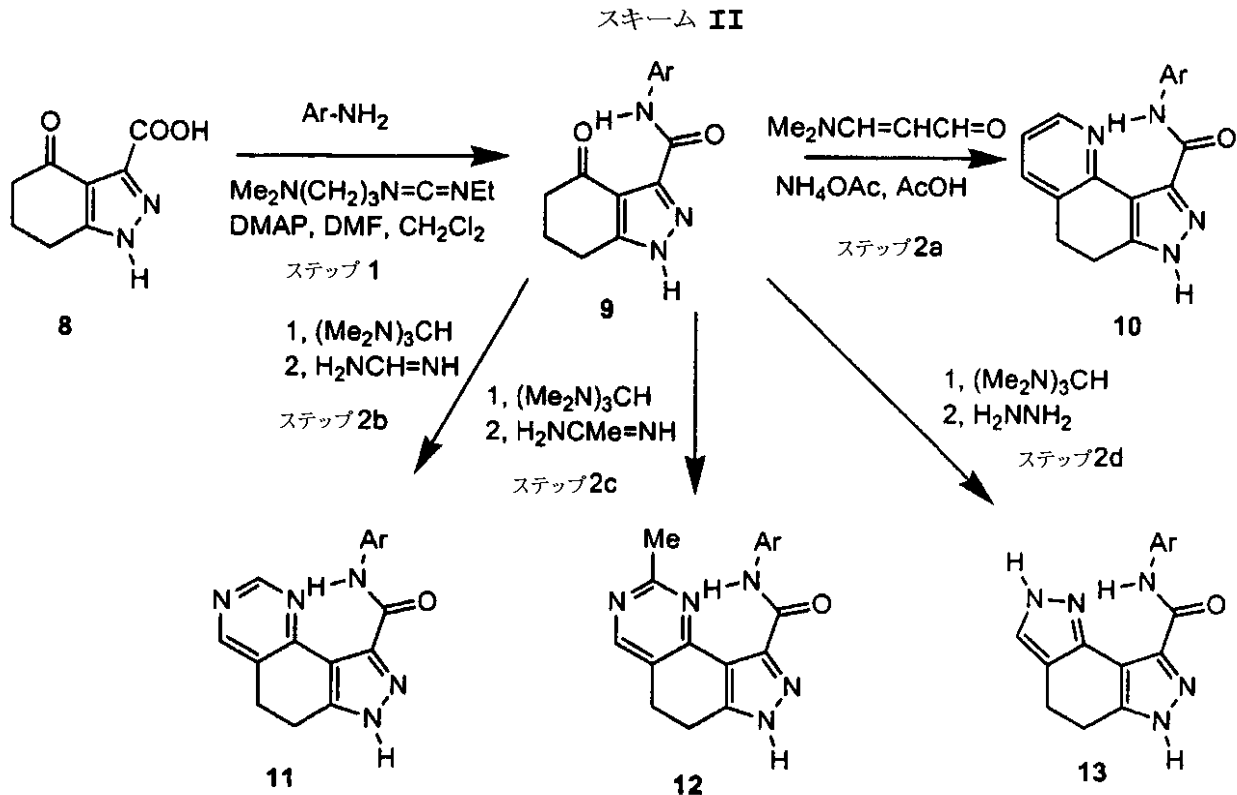
反応式 I のステップ 1 で、1, 3-シクロヘプタンジオンを過剰の N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールと共に加熱してエナミン 2 を形成する。ステップ 2 で、メタノール中で 2 をヒドラジン-水和物と処理して縮合ピラゾール 3 を得る。ステップ 3 で、3 を 3-(ジメチルアミノ)-アクロレイン、ピペリジン及び酢酸アンモニウムと反応させて三環式誘導体 4 を得る。ステップ 4 で、4 を N-ブロモコハク酸イミドで臭素化して 3-ブロモピラゾール誘導体 5 を得る。ステップ 5 a で、ブロモピラゾール 5 を、テトラヒドロフラン中低温で過剰の t-ブチルリチウムで処理し、続いてアリールイソシアネートで処理することによって対応するアニリド誘導体 6 に変換する。別法としては、ステップ 5 b で、過剰の t-ブチルリチウムで処理し、続いて二酸化炭素と反応させてカルボン酸誘導体 7 を形成させることによって 5 から対応するアニリドを調製する。ステップ 6 で、アニリド 6 を形成するための適当なカップリング剤 (EDCI / DMAP など) の存在下で化合物 7 をアリールアミンと反応させる。当業者であれば、この合成反応式を本発明に包含される各種化合物を生成するために容易に構成できることが理解されるであろう。例えば、様々な異なる環状 1, 3-ジケトン類を使用して様々な置換された式 I の誘導体を生成できる。反応式 I I に示すように、中間体 3 及び関連する縮合ピラゾールケトン

30

40

## 【0175】

## 【化 6 3】



10

20

## 【0176】

反応式 I I で中間体として使用される 4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1 H-インダゾール-3-カルボン酸アミド 9 の調製については既に発表されている (WO 特許出願第 00/40565 号、この中の 16~25 頁の 4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1 H-インダゾール-3-カルボン酸アミドの合成に関するその教示を参照により本明細書に組み込む)。反応式 I と同様に、アミド 9 は、ステップ 2 a で、酢酸中、3-(ジメチルアミノ)-アクロレイン及び酢酸アンモニウムと反応させることにより対応する縮合ピリジル誘導体 10 に変換される。過剰のトリス(ジメチルアミノ)メタンとの加熱、それに続くホルムアミジン(ステップ 2 b)、アセトアミジン(ステップ 2 c)及びヒドラジン(ステップ 2 c)との反応による 9 からの対応するエナミンの生成により、それぞれ対応する縮合ピリミジン誘導体 11 及び 12 及び対応するピラゾール 13 がえられる。当業者であれば、反応式 I I で使用する試薬及び出発原料を変更して更に様々な式 I の化合物を入手できることが理解されるであろう。

30

## 【0177】

当業者であれば、上記変換のいくつかを達成するためには異なる溶媒又は試薬を利用する必要があることが理解されるであろう。特記しない限り、すべての試薬及び溶媒は標準商業等級であり、更に精製せずに使用する。場合によっては、所望する式 I の個々の化合物に応じて、反応式 I 及び I I を修正し、Theodora W. Greene による「Protective Group in Organic Synthesis」に収集された方法に合致した標準的保護基を使用することが必要なこともある。

40

## 【0178】

以下の実施例によって本発明を更に例示するが、実施例が、範囲又は精神に関して本発明をその実施例に記載された特定の方法に限定するものと解釈すべきではない。当業者であれば、以下の実施例で示すように、本発明によって包含される化合物を生成させるために、出発原料を変更し、追加のステップを採用できることが理解されるであろう。場合に

50

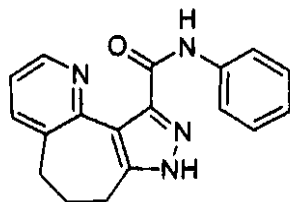
よっては、上記変換のいくつかを達成するためには反応性官能基の保護が必要かもしれない。一般に、保護基の必要性、並びにそのような基を結合及び除去するのに必要な条件は、有機合成に係わる当業者にとって明らかであろう。

【実施例 1】

【0179】

3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2, 3, 10-トリアザーベンゾ [E] アズレン-1-カルボン酸フェニルアミドの調製

【化 6 4】



10

【0180】

ステップ 1: 10 mL のジメチルホルムアミドジメチルアセタール中で 1, 3-シクロヘプタンジオン (4.0 g) を 90 °C で 90 分間攪拌する。過剰の DMF / DMA を真空下で留去し、残渣にエーテルを加える。混合物を還流状態で攪拌し、冷却する。固体を濾過し、4.0 g の 2-ジメチルアミノメチレン-シクロヘプタン-1, 3-ジオンを褐色 20  
固体として得る。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.80 ~ 1.90 (m, 4H)、2.60 (m, 4H)、2.80 (s, 3H)、3.30 (s, 3H)、7.70 (s, s, 1H)。LR-MS: MW 181.23、実測値 182.1 (M+1)。

ステップ 2: ヒドラジン-水和物 (0.7 g) の 5 mL MeOH 溶液を 0 °C で 2-ジメチルアミノメチレン-シクロヘプタン-1, 3-ジオン (2.5 g) の 50 mL MeOH 溶液に滴加する。滴加後、反応混合物を還流状態で 2 時間加熱し、次いで真空で固体になるまで濃縮する。固体を EtOAc 及びヘキサンと一緒にして粉碎、濾過し、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1H-シクロヘプタピラゾ-4-ワンを黄褐色固体として得る。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.90 ~ 2.10 (m, 4H)、2.70 (m, 2H) 30  
)、3.05 (t, 2H)、8.05 (s, 1H)。LR-MS: MW 150.18、実測値 151.2 (M+1)。

ステップ 3: 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1H-シクロヘプタピラゾ-4-ワン (1.5 g)、3-(ジメチルアミノ)-アクロレイン (Aldrich, 2.0 g、2 当量)、ペピリジン (1.7 g、2 当量)、及び NH<sub>4</sub>OAc (3.0 g、4 当量) の混合物を N<sub>2</sub> 下 100 °C で 4 時間加熱し、次いで冷却する。更に 2 当量のアクロレイン及び NH<sub>4</sub>OAc を追加し、混合物を 100 °C で一夜加熱する。冷却後、1N HCl を加える。反応混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 等量) による抽出に付し、抽出液を廃棄する。水層を NH<sub>4</sub>OH で塩基性にし、5% の EtOH を含む CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 等量) で抽出する。まとめた抽出液を水で洗浄し、乾燥、濃縮し、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2, 3, 10-トリアザーベンゾ [e] アズレンをガラス様の油状物として得る。<sup>1</sup>H NMR (CD 40  
Cl<sub>3</sub>): 2.05 (m, 2H)、2.90 (m, 2H)、3.10 (t, 2H)、7.00 (m, 1H)、7.20 (d, 1H)、8.30 (s, 1H)、8.40 (d, 1H)。LR-MS: MW 185.23、実測値 186.06 (M+1)。

ステップ 4: 3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2, 3, 10-トリアザーベンゾ [e] アズレン (1.0 g)、NBS (1.0 g)、及び酢酸ナトリウム (860 mg) の混合物を 35 mL のジクロロエタン中で 60 °C で 6 時間攪拌し、次いで冷却し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で希釈する。有機混合物を水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥、濃縮し、1-ブロモ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2, 3, 10-トリアザーベンゾ [e] アズレンを黄褐色 50  
固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.10 (m, 2H)、2.70 (m, 2H)、2.95 (t, 2H)、7.10 (m, 1H)、7.50 (d, 1H)、8.6

0 (d、1H)。LR-MS: MW 264.12、実測値 266.0 (M+1)。

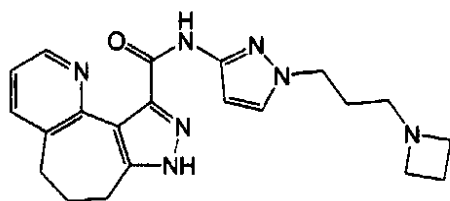
ステップ5a: 1-ブロモ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2, 3, 10-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン(100mg)の5mL無水THF攪拌溶液に、アルゴン下に-78℃で、0.6mLの1.7M t-BuLiペンタン溶液を滴加する。滴加後、混合物に-78℃で55μLのイソシアン酸フェニルを滴加する。反応混合物を1時間で-10℃まで上昇させ、NH<sub>4</sub>Cl水溶液で反応を停止させ、EtOAcで抽出する。抽出液を水洗、乾燥し、油状物にまで濃縮する。シリカゲル板上で10%のMeOHを含むCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で溶離して精製し、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2, 3, 10-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-1-カルボン酸フェニルアミドを固体として得る。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.32 (m、2H)、2.68 (t、2H)、2.87 (t、2H)、7.15 (t、1H)、7.27 (t、1H)、7.36 (t、2H)、7.68~7.77 (m、3H)、8.61 (d、1H)、13.3 (s、1H)。LR-MS: MW 304.35、実測値 305.06 (M+1)。

#### 【実施例2】

#### 【0181】

3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2, 3, 10-トリアザ-ベンゾ[E]アズレン-1-カルボン酸[1-(3-アゼチジ-1-ニル-プロピル)-1H-ピラゾル-3-イル]-アミドの調製

#### 【化65】



#### 【0182】

ステップ5b: 1-ブロモ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2, 3, 10-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン(1.4g)の75mL無水THF攪拌溶液に、アルゴン下に-78℃で、7.8mLの1.7M t-BuLiペンタン溶液を滴加する。滴加後、混合物中に同温度で2時間乾燥二酸化炭素を吹き込む。反応混合物の温度を室温まで上昇させ、1N HCl溶液で反応を停止させ、水で希釈する。混合物を1N NaOHでpH8~9まで塩基性にし、次いでEtOAcで抽出する。次に、水層をHOAcでpH4~5まで酸性とし、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で8回抽出する。まとめた抽出液を水洗、乾燥、濃縮して、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2, 3, 10-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-1-カルボン酸を黄褐色の固体として得る。<sup>1</sup>H NMR (DMSO): 1.95 (m、2H)、2.96 (m、2H)、3.07 (t、2H)、7.45 (m、1H)、7.97 (d、1H)、8.52 (d、2H)。LR-MS: MW 229.23、実測値 230.2 (M+1)。

ステップ6: 3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2, 3, 10-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-1-カルボン酸(80mg)、1-(3-アゼチジ-1-ニル-プロピル)-1H-ピラゾル-3-イルアミン(68mg)、EDCI(85mg)及びDMAP(55mg)の混合物を10mLの1, 2-ジクロロエタン中で一夜還流し、冷却し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈する。混合物をNaHCO<sub>3</sub>溶液、水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥、真空下で濃縮する。シリカゲル板上で10%のMeOHを含むCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で溶離して精製し、12mgの3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2, 3, 10-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-1-カルボン酸[1-(3-アゼチジ-1-ニル-プロピル)-1H-ピラゾル-3-イル]-アミドを無色泡状物として得る。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):

2.01-2.31 (m, 6H), 2.67-2.92 (m, 8H), 3.63 (m, 2H), 4.17 (t, 2H), 6.65 (d, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 14.13 (bs, 1H). LR-MS: MW 391.48, 実測値: 392.2 (M+1).

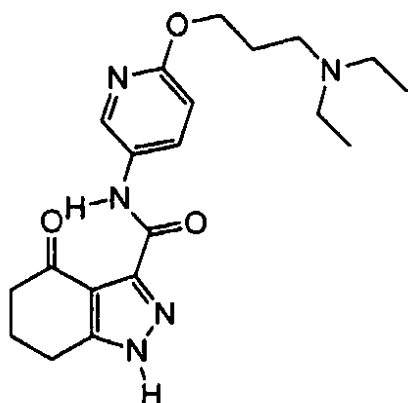
【実施例 3】

【0183】

4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-カルボン酸 [6-(3-ジエチルアミノプロポキシ)-ピリジン-3-イル]-アミド

10

【化 6 6】



20

【0184】

2-エチルオギザリルシクロヘキサン-1, 3-ジオン (Synthesis、1976年、722頁) (9.50g、45ミリモル)、ヒドラジン-水和物 (2.2mL、45ミリモル) 及び酢酸 (2.6mL、45ミリモル) のエタノール (100mL) 溶液を 22℃ で 6 時間攪拌する。溶媒を減圧下で留去する。残渣を酢酸 (100mL) に溶解し、窒素下に 120℃ で 3 時間攪拌する。溶媒を減圧下で留去し、得られる残渣をクロロホルム (200mL) に溶解し、10% NaCl (100mL) で処理し、1M 炭酸ナトリウムで中和する。有機相を分離し、溶媒を留去して 4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-カルボン酸エチルエステルを得る。

30

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) t, J = 7.1 Hz, 3 H), 2.17 (quintet, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.58 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.00 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 4.44 (q, J = 7.3 Hz, 2 H). MW 208.220; MS (M + H)<sup>+</sup> 209.

【0185】

4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-カルボン酸エチルエステル (純度 90%, 1.84g、8.0ミリモル) のメタノール (20mL) 溶液を、10N NaOH (4mL) で処理し、窒素下に 60℃ で 90 分間攪拌する。溶媒を減圧下で留去し、残渣を水 (30mL) に溶解し、塩水 (30mL) で処理し、濃塩酸で pH 2 に酸性化し、白色沈殿を生成させる。混合物を 0℃ に冷却する。沈殿を濾過し、水 (5mL) で洗浄、真空オーブン中で乾燥して 4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-カルボン酸を得る。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.18 (quintet, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.66 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.95 (t, J = 6.2 Hz, 2 H)。

40

【0186】

4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-カルボン酸 (2.25g、12ミリモル)、1-(3-ジメチルアミノプロピル-3-エチルカルボジ

50

イミド塩酸塩 (2.87 g、15ミリモル)、DMA P (1.83 g、15ミリモル)、及びDMF (10 mL) のジクロロメタン (40 mL) 溶液を窒素下に20℃で2時間攪拌する。6-(3-ジエチルアミノ-プロポキシ)-ピリジン-3-ニルアミン (2.50 g、11.2ミリモル) を添加する。混合物を窒素下に40℃で24時間攪拌し、次いで10% NaCl 中に注入し、1M炭酸ナトリウムで処理してpH10とし、クロロホルム (100 mL) で抽出する。溶液を濃縮し、キシレン (100 mL) で希釈し、揮発分を減圧下で完全に留去する。残渣を、溶離液としてクロロホルム-メタノール-30%水酸化アンモニウム (90:9:1、v/v/v) 混合物を使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、残渣を酢酸エチルから再結晶して純粋な4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-カルボン酸 [6-(3-ジエチルアミノ-プロポキシ)-ピリジン-3-イル]-アミドを得る。

10

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) t, J = 7.1 Hz, 6 H), 1.97 (m, 2 H), 2.25 (quintet, J = 6.3 Hz, 2 H), 2.62 (q, J = 7.1 Hz, 4 H), 2.71 (m, 4 H), 2.99 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 4.03 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 6.81 (dd, J = 8.9 及び 0.5 Hz, 1 H), 8.12 (dd, J = 8.9 及び 2.7 Hz, 1 H), 8.56 (dd, J = 2.7 及び 0.5 Hz, 1 H) . MW 385.471; MS (M - H)<sup>-</sup> 384.

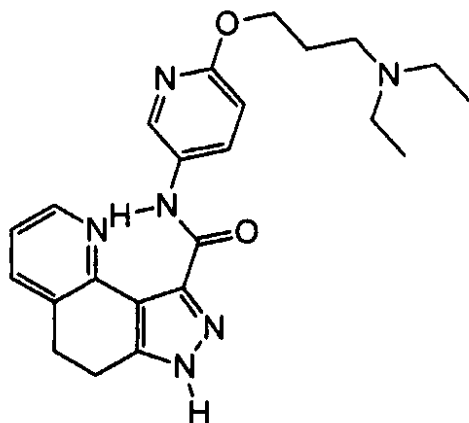
20

【実施例4】

【0187】

5, 7-ジヒドロ-6H-ピラゾロ [3, 4-H] キノリン-9-カルボン酸 [6-(3-ジエチルアミノ-プロポキシ)-ピリジン-3-イル]-アミド

【化67】



30

【0188】

4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-カルボン酸 [6-(3-ジエチルアミノ-プロポキシ)-ピリジン-3-イル]-アミド (192 mg、0.50ミリモル)、3-(ジメチルアミノ)-アクロレイン 0.15 mL (1.50ミリモル)、酢酸アンモニウム (384 mg、5.00ミリモル)、及び酢酸 (2.0 mL) の混合物を窒素下に100℃で16時間攪拌し、氷冷10% NaCl (20 mL) 中に注入し、10N NaOHで処理してpH12とし、クロロホルム (30 mL) で抽出する。抽出液を減圧下で濃縮し、残渣を、溶離液としてクロロホルム-メタノール-30%水酸化アンモニウム (90:9:1、v/v/v) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーに付し、純粋の5, 7-ジヒドロ-6H-ピラゾロ [3, 4-h] キノリン-9-カルボン酸 [6-(3-ジエチルアミノ-プロポキシ)-ピリジン-3-イル]-アミドを得る。

40

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\tau$ ,  $J$  = 7.1 Hz, 6 H), 1.96 (m, 2 H), 2.57 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 4 H), 2.65 (m, 2 H), 3.10 (m, 4 H), 4.33 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2 H), 6.80 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H), 7.21 (dd,  $J$  = 7.7 及び 4.9 Hz, 1 H), 7.66 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1 H), 8.32 (dd,  $J$  = 8.9 及び 2.7 Hz, 1 H), 8.44 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1 H), 8.47 (dd,  $J$  = 4.9 及び 1.1 Hz, 1 H). MW 420.519; MS  $(\text{M} - \text{H})^-$  419.

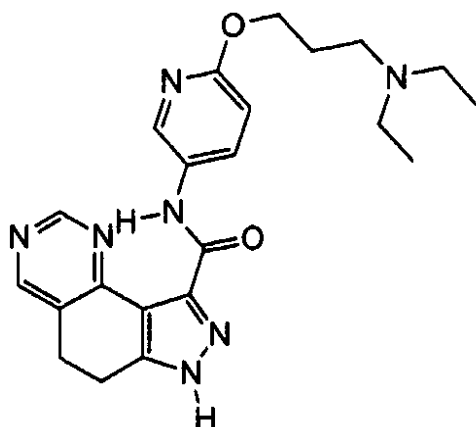
10

## 【実施例 5】

## 【0189】

5, 7-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[3, 4-H]キナゾリン-9-カルボン酸[6-(3-ジエチルアミノ-プロポキシ)-ピリジン-3-イル]-アミド

## 【化68】



20

## 【0190】

4-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-カルボン酸[6-(3-ジエチルアミノ-プロポキシ)-ピリジン-3-イル]-アミド (192 mg、0.50ミリモル) 及びトリス(ジメチルアミノ)メタン(181 mg、1.25ミリモル)を加圧反応器中、60℃で5時間攪拌する。冷却後、反応混合物をエタノール(5 mL)に溶解し、ホルムアミジン酢酸塩(1.00 g、9.6ミリモル)で処理し、加圧反応器中、110℃で18時間攪拌する。反応混合物を10% NaCl(50 mL)中に注入し、1M炭酸ナトリウムで処理してpH11とし、クロロホルム(40 mL)で抽出する。抽出液を炭酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を減圧下で留去する。残渣をジエチルエーテルと一緒にして粉碎し、純粋の結晶性5, 7-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[3, 4-h]キナゾリン-9-カルボン酸[6-(3-ジエチルアミノ-プロポキシ)-ピリジン-3-イル]-アミドを得る。

40

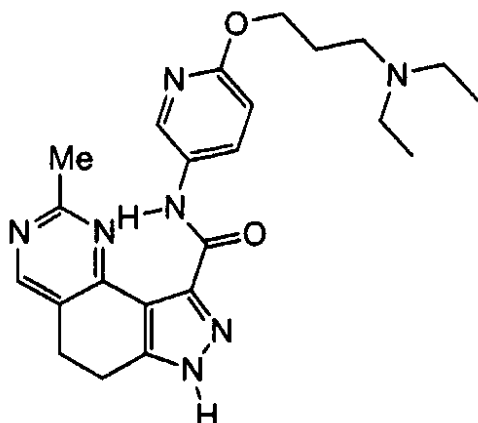
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\tau$ ,  $J$  = 7.1 Hz, 6 H), 1.98 (m, 2 H), 2.61 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 4 H), 2.69 (m, 2 H), 3.10 (m, 2 H), 3.16 (m, 2 H), 4.32 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2 H), 6.84 (dd,  $J$  = 8.8 及び 0.5 Hz, 1 H), 8.17 (dd,  $J$  = 8.9 及び 2.7 Hz, 1 H), 8.51 (dd,  $J$  = 2.7 及び 0.5 Hz, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 9.09 (s, 1 H). MW 421.507; MS  $(\text{M} + \text{H})^+$  422.

## 【実施例 6】

50

## 【0191】

2-メチル-5,7-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-H]キナゾリン-9-カルボン酸[6-(3-ジエチルアミノ-プロポキシ)-ピリジン-3-イル]-アミド  
【化69】



10

## 【0192】

第2ステップでホルムアミジン酢酸塩の代わりにアセトアミジン塩酸塩(0.80g、8.4ミリモル)及び酢酸ナトリウム(0.68g、8.2ミリモル)を使用すること以外は、実施例6に記載したものに類似した方法を使用する。粗生成物を、溶離液としてクロロホルム-メタノール-30%水酸化アンモニウム(95:4.5:0.5、v/v/v)を使用するシリカゲルクロマトグラフィーに付す。分離生成物をアセトンから再結晶し、純粋の2-メチル-5,7-ジヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-h]キナゾリン-9-カルボン酸[6-(3-ジエチルアミノ-プロポキシ)-ピリジン-3-イル]-アミドを得る。

20

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\tau$ ,  $J = 7.1$  Hz, 6 H), 1.80 (quintet,  $J = 6.8$  Hz, 2 H), 2.43 (q,  $J = 7.1$  Hz, 4 H), 2.48 (m, 2 H), 2.66 (s, 3 H), 2.93 (m, 2 H), 2.99 (m, 2 H), 4.25 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2 H), 6.86 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 8.06 (dd, m, 1 H), 8.45 (m, 1 H), 8.61 (s, 1 H). MW 435.534; MS (M - H) $^-$  434.

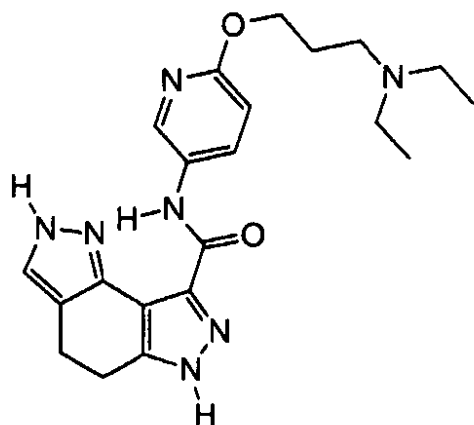
30

## 【実施例7】

## 【0193】

2,4,5,6-テトラヒドロ-1,2,6,7-テトラアザ-AS-インダセン-8-カルボン酸[6-(3-ジエチルアミノ-プロポキシ)-ピリジン-3-イル]-アミド

【化 7 0】



10

【0194】

第2ステップでホルムアミジン酢酸塩の代わりに酢酸ヒドラジンを使用すること以外は、実施例6及び7で使用されたものに類似の方法を適用する。粗生成物をジエチルエーテルと一緒にして粉碎し、純粋の2, 4, 5, 6-テトラヒドロ-1, 2, 6, 7-テトラアザ-a s-インダセン-8-カルボン酸[6-(3-ジエチルアミノ-プロポキシ)-ピリジン-3-イル]-アミドを得る。

20

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\tau$ ,  $J$  = 7.1 Hz, 6 H), 1.97 (m, 2 H), 2.61 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 4 H), 2.68 (m, 2 H), 2.98 (m, 2 H), 4.29 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2 H), 6.81 (dd,  $J$  = 8.8 及び 0.5 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 8.20 (m, 1 H), 8.53 (s, 1 H). MW 409.496; MS ( $M - H$ ) $^-$  408.

【実施例8】

【0195】

本発明の放射能標識プローブ化合物の調製

30

本発明の化合物を、放射性同位体である少なくとも1種の元素を含有する前駆体を使用する合成を実施することによって、放射能標識プローブとして調製する。放射性同位体は、炭素（好ましくは $^{14}\text{C}$ ）、水素（好ましくは $^3\text{H}$ ）、硫黄（好ましくは $^{35}\text{S}$ ）、又はヨウ素（好ましくは $^{125}\text{I}$ ）の少なくとも1種から選択するのが好ましい。このような放射能標識プローブは、放射能標識プローブ化合物の特注合成を得意とする放射性同位体の供給業者によって合成するのが簡便である。このような供給業者としては、Amer sham Corporation（イリノイ州、Arlington Heights）、Cambridge Isotope Laboratories Inc.（マサチューセッツ州、Andover）、SRI International（カリフォルニア州、Menlo Park）、Wizard Laboratories（カリフォルニア州、West Sacramento）、ChemSyn Laboratories（カンザス州、Lexena）、American Radiolabeled Chemicals, Inc.（ミズーリ州、St. Louis）、及びMoravsek Biochemicals Inc.（カリフォルニア州、Brea）が挙げられる。

40

【0196】

トリチウム標識プローブも、トリチウム化酢酸中での白金触媒による交換、トリチウム化トリフルオロ酢酸中での酸触媒による交換、又はトリチウムガスとの不均一触媒による交換によって、触媒的に簡便に調製される。また、このような調製は、前節に挙げた供給業者のいずれかによる特注放射能標識化として実施するのが都合がよい。更に、トリチウムガスによるトリチウム-ハロゲン交換、遷移金属触媒による不飽和結合のトリチウムガ

50

ス還元、又はケトン、アルデヒド及びイミンの三重水素化ホウ素ナトリウム還元によってトリチウムを導入してもよい。

【実施例 9】

【0197】

受容体オートラジオグラフィー

受容体オートラジオグラフィー（受容体マッピング）は、K u h a r による「C u r r e n t P r o t o c o l s i n P h a r m a c o l o g y」（1998年、J o h n W i l e y & S o n s, ニューヨーク）の8. 1. 1～8. 1. 9節に記載されているように、先の実施例に記載したようにして調製された本発明の放射能標識化合物を用いて *i n v i t r o* で実施する。

10

【実施例 10】

【0198】

結合測定法

本測定法は、G A B A<sub>A</sub> 結合親和性に対する標準的測定法である。本発明の化合物の G A B A<sub>A</sub> 受容体ベンゾジアゼピン部位に対する高度の親和性及び高度の選択性は、T h o m a s 及び T a l l m a n の論文に記載されている結合測定法を用いて確認される（J . B i o . C h e m . 、1981年、156巻、9838～9842頁、及び J . N e u r o s c i . 、1983年、3巻、433～440頁）。

【0199】

ラット皮質組織を切り裂き、25容（w/v）の緩衝液A（0.05M T r i s H C l 緩衝液、4℃でpH7.4）中でホモジェナイズする。組織ホモジェネートを冷氣（4℃）中20,000×gで20分間遠心分離する。上澄液をデカントし、ペレットを同一容積の緩衝液中で再度ホモジェナイズし、再び20,000×gで遠心分離する。この遠心分離段階での上澄液をデカントし、ペレットを-20℃で一夜保存する。次にペレットを解凍し、25容（初期重量/容積）の緩衝液Aに再懸濁させ、20,000×gで遠心分離し、次いで上澄液をデカントする。この洗浄段階をもう一度繰り返す。ペレットは最後に50容の緩衝液Aに再懸濁させる。

20

【0200】

100μlの組織ホモジェネート、100μlの放射性リガンド（0.5nM <sup>3</sup>H-R o l 5-1788 [<sup>3</sup>H-フルマゼニル]、比活性80Ci/ミリモル）、並びに試験化合物又は対照（以下を参照）を含むインキュベーション物は、緩衝液Aで総容積を500μlにする。インキュベーションは4℃で30分間実施し、次いでW h a t m a n G F B フィルターを通して急速に濾過し、遊離及び結合リガンドを分離する。フィルターを新鮮な緩衝液Aで2回洗浄し、液体シンチレーションカウンター中で計数する。非特異的結合（対照）は、<sup>3</sup>H-R o l 5-1788を10μMジアゼパム（R e s e a r c h B i o c h e m i c a l s I n t e r n a t i o n a l、マサチューセッツ州、N a t i c k）で置き換えることによって測定した。データは3回の繰返しで集め、平均し、各化合物に対して総特異的結合（総特異的結合=全体-非特異的）のパーセント阻害を計算する。

30

【0201】

パーセント阻害を測定するための上記方法によって、グラフで得られる $10^{-12}$ M～ $10^{-5}$ Mの化合物濃度範囲に及ぶ最大11地点で競合結合グラフが得られる。C h e n g - P r u s s o f の式に従ってK<sub>i</sub>値を計算する。この測定法を用いて試験すると、式Iの好ましい化合物は1μM未満のK<sub>i</sub>値を示し、本発明のより好ましい化合物は500nM未満のK<sub>i</sub>値を示し、特に好ましい化合物は100nM未満のK<sub>i</sub>値を有する。化合物11-32は、1μM未満のK<sub>i</sub>値を示す。

40

【実施例 11】

【0202】

電気生理学

次の測定法を用いて、本発明の化合物が、G A B A<sub>A</sub> 受容体のベンゾジアゼピン部位で

50

、アゴニストとして、アンタゴニストとして、インバースアゴニストとして作用するか否かを判定する。

#### 【0203】

測定法は、White及びGurleyの論文（NeuroReport、6巻、1313～1316頁、1995年）及びそれに修正を加えたWhite、Gurley、Hartnett、Stirling、及びGregoryの論文（Receptors and Channels、3巻、1～5頁、1995年）中に記載されているように実施する。電気生理学的記録は、 $-70\text{mV}$ の膜保持電位での2本電極電圧固定法を用いて実施する。Xenopus Laevis 卵母細胞を酵素的に分離し、 $\alpha$ 、 $\beta$ 及び $\gamma$ サブユニットに対しそれぞれ4:1:4の割合で混合された非ポリアデニル化cRNAと共に注入する。Whiteらの刊行物中に記載されている $\alpha$ 、 $\beta$ 及び $\gamma$ サブユニットの9個の組合せの中で、好ましい組み合わせは $\alpha_1 \beta_2 \gamma_2$ 、 $\alpha_2 \beta_3 \gamma_2$ 、 $\alpha_3 \beta_3 \gamma_2$ 、及び $\alpha_5 \beta_3 \gamma_2$ である。各組合せ中のサブユニットcRNAのすべてがヒトクローンであるか、或いはすべてがラットクローンであるのが好ましい。これらクローン化サブユニットのそれぞれの配列はGENBANKから入手可能であり、例えば、ヒト $\alpha_1$ 、GENBANKアクセッション番号X14766、ヒト $\alpha_2$ 、GENBANKアクセッション番号A28100、ヒト $\alpha_3$ 、GENBANKアクセッション番号A28102、ヒト $\alpha_5$ 、GENBANKアクセッション番号A28104、ヒト $\beta_2$ 、GENBANKアクセッション番号NM021911、ヒト $\beta_3$ 、GENBANKアクセッション番号M82919及びアクセッション番号Z20136、ヒト $\gamma_2$ 、GENBANKアクセッション番号X15376、ラット $\alpha_1$ 、GENBANKアクセッション番号L08490、ラット $\alpha_2$ 、GENBANKアクセッション番号L08491、ラット $\alpha_3$ 、GENBANKアクセッション番号L08492、ラット $\alpha_5$ 、GENBANKアクセッション番号L08494、ラット $\beta_2$ 、GENBANKアクセッション番号X15467、ラット $\beta_3$ 、GENBANKアクセッション番号X15468、及びラット $\gamma_2$ 、GENBANKアクセッション番号L08497である。各サブユニットの組合せに対して、各構成サブユニットに対して十分なメッセージを注入し、 $1\text{ }\mu\text{M}$ のGABAを使用する場合には $10\text{ nA}$ より大きい電流強度を与える。

#### 【0204】

最大誘起可能GABA電流の10%未満を誘起するGABA濃度（例えば、 $1\text{ }\mu\text{M} \sim 9\text{ }\mu\text{M}$ ）について、化合物を評価する。濃度／効果の関係を評価するため、各卵母細胞を濃度を次第に増加させた化合物に暴露した。化合物の効力を電流強度のパーセント変化として計算する、すなわち $100 \times ((I_c / I) - 1)$ であり、 $I_c$ は試験化合物の存在下で観測されるGABA誘起電流強度であり、 $I$ は試験化合物のない場合に観測されるGABA誘起電流強度である。

#### 【0205】

濃度／効果グラフを仕上げた後に、ベンゾジアゼピン部位に対する化合物の特異性を判定する。卵母細胞を十分に洗浄して前回に適用した化合物を除去した後、卵母細胞をGABA +  $1\text{ }\mu\text{M}$  RO15-1788に暴露し、続いてGABA +  $1\text{ }\mu\text{M}$  RO15-1788 + 試験化合物に暴露する。化合物の添加によるパーセント変化を上記と同様に計算する。RO15-1788の存在下で観測されるパーセント変化は、すべて、 $1\text{ }\mu\text{M}$  RO15-1788の不在下で観測される電流強度のパーセント変化から控除する。これらの正味値を、標準法による平均効力及び $\text{EC}_{50}$ の計算に使用する。平均効力及び $\text{EC}_{50}$ を評価するために、濃度／効果データを全ての細胞に渡って平均し、算術式に取り入れる。

#### 【0206】

以上、本発明、及び本発明を準備し利用する方式及び方法を、関連当業者の誰もが準備し利用できるように、完全、明瞭、簡潔及び的確な用語で記載してきた。これまで述べてきたことは本発明の好ましい実施形態を説明したものであり、特許請求の範囲に示すような本発明の精神及び範囲から逸脱することなしに、本発明の中で修正がなされてもよいこ

とを理解されたい。発明と見なされる主題を詳細に提示し、明瞭に特許請求するために、特許請求の範囲を以って本明細書を終結する。

## 【国際調査報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                               | International Application No<br>PCT/US 03/03872                      |            |                                                                                    |                       |   |                                                                                            |         |   |                                                                                                               |         |   |                                                                                                        |         |     |                                                                                            |         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>IPC 7 C07D471/04 C07D487/04 A61K31/437 A61K31/519 A61K31/4162<br>A61P25/00 G01N33/50 //(C07D471/04,231:00,221:00),<br>(C07D487/04,239:00,231:00),(C07D487/04,231:00,231:00)<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                               |                                                                      |            |                                                                                    |                       |   |                                                                                            |         |   |                                                                                                               |         |   |                                                                                                        |         |     |                                                                                            |         |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>IPC 7 C07D A61K A61P G01N<br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)<br>EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                               |                                                                      |            |                                                                                    |                       |   |                                                                                            |         |   |                                                                                                               |         |   |                                                                                                        |         |     |                                                                                            |         |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>WO 00 40565 A (MERCK SHARP &amp; DOHME )<br/>13 July 2000 (2000-07-13)<br/>claims 1,10,11<br/>---</td> <td>1,32,34</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 97 32883 A (ZENECA)<br/>12 September 1997 (1997-09-12)<br/>page 60, line 25 -page 61, line 5; claim 1<br/>---</td> <td>1,32,34</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 99 64425 A (NEUROGEN)<br/>16 December 1999 (1999-12-16)<br/>page 3, line 10 - line 22; claim 1<br/>---</td> <td>1,32,34</td> </tr> <tr> <td>P,A</td> <td>WO 02 12442 A (NEUROGEN; PFIZER)<br/>14 February 2002 (2002-02-14)<br/>claims 1,123<br/>-----</td> <td>1,32,34</td> </tr> </tbody> </table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                               |                                                                      | Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. | A | WO 00 40565 A (MERCK SHARP & DOHME )<br>13 July 2000 (2000-07-13)<br>claims 1,10,11<br>--- | 1,32,34 | A | WO 97 32883 A (ZENECA)<br>12 September 1997 (1997-09-12)<br>page 60, line 25 -page 61, line 5; claim 1<br>--- | 1,32,34 | A | WO 99 64425 A (NEUROGEN)<br>16 December 1999 (1999-12-16)<br>page 3, line 10 - line 22; claim 1<br>--- | 1,32,34 | P,A | WO 02 12442 A (NEUROGEN; PFIZER)<br>14 February 2002 (2002-02-14)<br>claims 1,123<br>----- | 1,32,34 |
| Category *                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                            | Relevant to claim No.                                                |            |                                                                                    |                       |   |                                                                                            |         |   |                                                                                                               |         |   |                                                                                                        |         |     |                                                                                            |         |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | WO 00 40565 A (MERCK SHARP & DOHME )<br>13 July 2000 (2000-07-13)<br>claims 1,10,11<br>---                    | 1,32,34                                                              |            |                                                                                    |                       |   |                                                                                            |         |   |                                                                                                               |         |   |                                                                                                        |         |     |                                                                                            |         |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | WO 97 32883 A (ZENECA)<br>12 September 1997 (1997-09-12)<br>page 60, line 25 -page 61, line 5; claim 1<br>--- | 1,32,34                                                              |            |                                                                                    |                       |   |                                                                                            |         |   |                                                                                                               |         |   |                                                                                                        |         |     |                                                                                            |         |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | WO 99 64425 A (NEUROGEN)<br>16 December 1999 (1999-12-16)<br>page 3, line 10 - line 22; claim 1<br>---        | 1,32,34                                                              |            |                                                                                    |                       |   |                                                                                            |         |   |                                                                                                               |         |   |                                                                                                        |         |     |                                                                                            |         |
| P,A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | WO 02 12442 A (NEUROGEN; PFIZER)<br>14 February 2002 (2002-02-14)<br>claims 1,123<br>-----                    | 1,32,34                                                              |            |                                                                                    |                       |   |                                                                                            |         |   |                                                                                                               |         |   |                                                                                                        |         |     |                                                                                            |         |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                               |                                                                      |            |                                                                                    |                       |   |                                                                                            |         |   |                                                                                                               |         |   |                                                                                                        |         |     |                                                                                            |         |
| * Special categories of cited documents :<br>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>*E* earlier document but published on or after the international filing date<br>*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)<br>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>*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<br>*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<br>*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<br>*8* document member of the same patent family |                                                                                                               |                                                                      |            |                                                                                    |                       |   |                                                                                            |         |   |                                                                                                               |         |   |                                                                                                        |         |     |                                                                                            |         |
| Date of the actual completion of the international search<br><br>21 May 2003                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                               | Date of mailing of the international search report<br><br>03/06/2003 |            |                                                                                    |                       |   |                                                                                            |         |   |                                                                                                               |         |   |                                                                                                        |         |     |                                                                                            |         |
| Name and mailing address of the ISA<br>European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                               | Authorized officer<br><br>Alfaro Faus, I                             |            |                                                                                    |                       |   |                                                                                            |         |   |                                                                                                               |         |   |                                                                                                        |         |     |                                                                                            |         |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US 03/03872

**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:  
  
Although claims 34 - 36 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound
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/US 03/03872

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 0040565                                | A | 13-07-2000          | AU 2114600 A               | 24-07-2000          |
|                                           |   |                     | CA 2358586 A1              | 13-07-2000          |
|                                           |   |                     | EP 1140855 A1              | 10-10-2001          |
|                                           |   |                     | WO 0040565 A1              | 13-07-2000          |
|                                           |   |                     | JP 2002534418 T            | 15-10-2002          |
|                                           |   |                     | US 6395905 B1              | 28-05-2002          |
| WO 9732883                                | A | 12-09-1997          | AU 723860 B2               | 07-09-2000          |
|                                           |   |                     | AU 2225397 A               | 22-09-1997          |
|                                           |   |                     | CA 2247453 A1              | 12-09-1997          |
|                                           |   |                     | CN 1224424 A, B            | 28-07-1999          |
|                                           |   |                     | EP 0888350 A1              | 07-01-1999          |
|                                           |   |                     | WO 9732883 A1              | 12-09-1997          |
|                                           |   |                     | JP 2000506160 T            | 23-05-2000          |
|                                           |   |                     | NO 984106 A                | 06-11-1998          |
|                                           |   |                     | NZ 330973 A                | 27-03-2000          |
|                                           |   |                     | NZ 501094 A                | 27-04-2001          |
|                                           |   |                     | TW 486480 B                | 11-05-2002          |
|                                           |   |                     | US 6124281 A               | 26-09-2000          |
|                                           |   |                     | US 6313290 B1              | 06-11-2001          |
|                                           |   |                     | ZA 9701964 A               | 08-09-1997          |
| WO 9964425                                | A | 16-12-1999          | AU 4337499 A               | 30-12-1999          |
|                                           |   |                     | WO 9964425 A1              | 16-12-1999          |
| WO 0212442                                | A | 14-02-2002          | AU 8540101 A               | 18-02-2002          |
|                                           |   |                     | WO 0212442 A2              | 14-02-2002          |

## フロントページの続き

| (51)Int.Cl. <sup>7</sup> | F I            | テーマコード (参考) |
|--------------------------|----------------|-------------|
| A 6 1 P 25/22            | A 6 1 P 25/22  |             |
| A 6 1 P 25/24            | A 6 1 P 25/24  |             |
| A 6 1 P 25/28            | A 6 1 P 25/28  |             |
| A 6 1 P 43/00            | A 6 1 P 43/00  | 1 2 1       |
| C 0 7 D 471/04           | C 0 7 D 471/04 | 1 0 5 P     |
| C 0 7 D 487/04           | C 0 7 D 471/04 | 1 0 5 Z     |
| G 0 1 N 33/53            | C 0 7 D 487/04 | 1 3 6       |
| G 0 1 N 33/60            | C 0 7 D 487/04 | 1 4 1       |
|                          | G 0 1 N 33/53  | D           |
|                          | G 0 1 N 33/60  | A           |

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,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,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 メイナード、ジョージ

アメリカ合衆国、コネティカット、クリントン、 グレンウッド ロード 27

(72)発明者 ユアン、ジュン

アメリカ合衆国、コネティカット、ギルフォード、 スプリース ヒル ドライブ 40

(72)発明者 ラフバル、スタニスワフ

アメリカ合衆国、カリフォルニア、アーヴィン、 ノールグレン 334

Fターム(参考) 2G045 CB01 DA36 FB03 FB05 FB07 FB09

4C050 AA01 AA08 BB05 CC05 CC08 EE04 FF03 HH04

4C063 AA01 BB09 CC22 DD12 EE01

4C065 AA01 AA19 BB05 CC01 DD03 EE02 HH01 KK08 PP03

4C086 AA01 AA02 AA03 BC39 CB03 CB05 GA07 GA08 MA01 MA04

MA13 MA16 MA23 MA28 MA32 MA37 MA63 MA66 NA14 ZA02

ZA05 ZA12 ZA16 ZC75