

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) **特 許 公 報 (B2)**

(11) 特許番号

特許第5122287号

(P5122287)

(45) 発行日 平成25年1月16日(2013. 1. 16)

(24) 登録日 平成24年11月2日 (2012.11.2)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 277/84 (2006.01)

COD 513/04 (2006.01)

C O 7 D 277/84 C S P

C O 7 D 513/04 3 2 5

C O 7 D 513/04 3 5 1

請求項の数 13 (全 249 頁)

(21) 出願番号	特願2007-535159 (P2007-535159)	(73) 特許権者	503385923
(86) (22) 出願日	平成17年10月5日 (2005.10.5)		ベーリンガー インゲルハイム インター
(65) 公表番号	特表2008-515852 (P2008-515852A)		ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
(43) 公表日	平成20年5月15日 (2008.5.15)		シュレンクテル ハフツング
(86) 国際出願番号	PCT/EP2005/055015		ドイツ連邦共和国 55216 インゲル
(87) 国際公開番号	W02006/040279		ハイム アム ライン ビンガー シュト
(87) 国際公開日	平成18年4月20日 (2006.4.20)		ラーセ 173
審査請求日	平成20年10月3日 (2008.10.3)	(74) 代理人	100082005
(31) 優先権主張番号	102004048877.0		弁理士 熊倉 禎男
(32) 優先日	平成16年10月7日 (2004.10.7)	(74) 代理人	100084009
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		弁理士 小川 信夫
(31) 優先権主張番号	102005005813.2	(74) 代理人	100084663
(32) 優先日	平成17年2月9日 (2005.2.9)		弁理士 箱田 篤
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)	(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

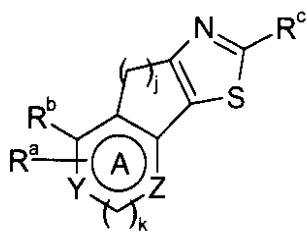
(54) 【発明の名称】 P 1 3 キナーゼ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 1 :

【化 1】



1

(Aと表示された環状線は芳香族系を表わすことを条件とする)

の化合物、これらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物。

〔式中、

Y は炭素、窒素原子を表わし、

Zは炭素、窒素原子を表わし、

i は 1、2 又は 3 を表わし、

k は 0 又は 1 を表わし、

R^a はアリール、 C_{7-11} -アラルキル及びhetアリールの中から選ばれた基を表わし、これらが R^1 、 R^2 及び R^3 の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよく、

R^1 及び R^2 は互いに独立に C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルケニル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{1-6} -アルキレン-COOH、 C_{1-6} -アルコキシ、ハロゲン、OH、CN、COR^{1.1}、O- C_{1-4} -ハロアルキル、NO₂もしくはSR^{1.1}、SOR^{1.1}、SO₂R^{1.1}、het又はhetアリールを表わし、

$R^{1.1}$ はOH、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、NR^{1.1.1}R^{1.1.2}を表わし、

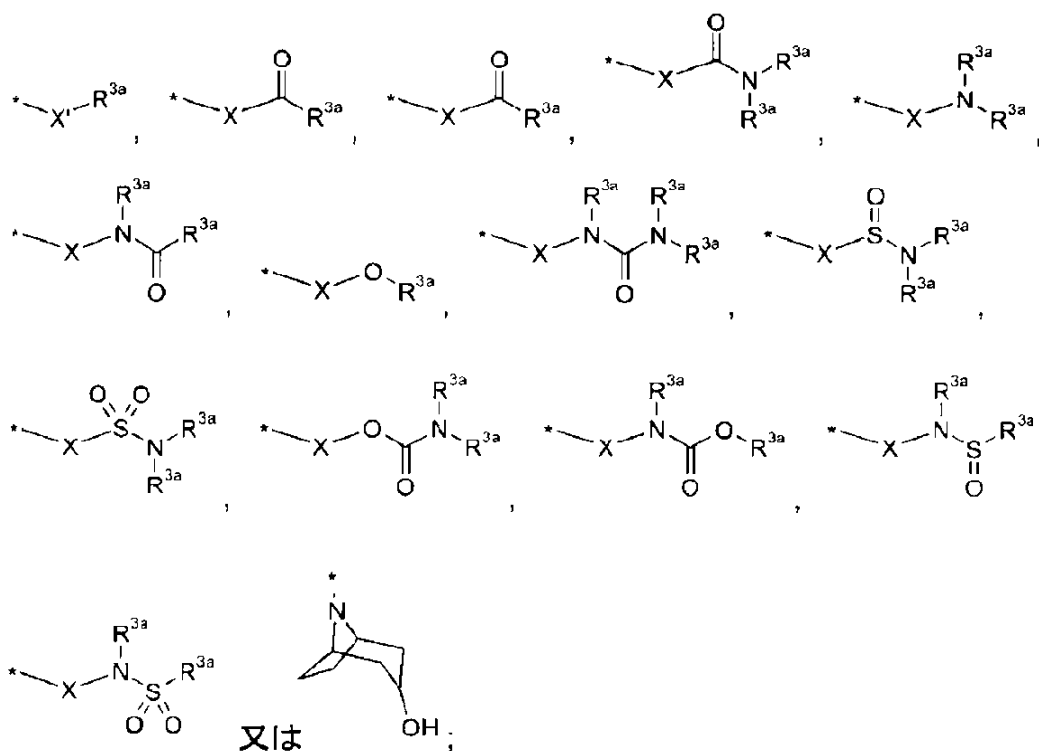
$R^{1.1.1}$ はH、 C_{1-6} -アルキル(NH₂、NHMe、NMe₂の中から選ばれた基により置換されていてもよい)を表わし、

$R^{1.1.2}$ はH、 C_{1-6} -アルキルを表わし、又は

$R^{1.1.1}$ と $R^{1.1.2}$ は一緒になって5員又は6員複素環を形成し、これがメチル、エチル、プロピルの中から選ばれた基により置換されていてもよく、

R^3 は

【化2】



の中から選ばれた基を表わし、

Xは結合又は C_{1-4} -アルキレンを表わし、

X'は C_{1-4} -アルキレン、 C_{2-4} -アルケニレン又は C_{1-4} -アルキニレンを表わし、

R^{3a} は $R^{3.1}$ 、 $R^{3.2}$ 及び $R^{3.3}$ の中から選ばれた基(これは同じであってもよく、また異な

っていてもよい)を表わし、

$R^{3.1}$ はスピロ又はhetを表わし、hetは1個以上の $R^{3.1.1}$ により置換されていてもよく、

$R^{3.1.1}$ は C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、OH、 C_{1-4} -アルキレン-OH、 C_{1-4} -アルキレン-NR^{3.1.1.1}R^{3.1.1.2}、COR^{3.1.1.1}、COOR^{3.1.1.1}、CONR^{3.1.1.1}R^{3.1.1.2}、NR^{3.1.1.1}R^{3.1.1.2}、het、hetアリール、NHCOR^{3.1.1.1}を表わし、

$R^{3.1.1.1}$ はH、 C_{1-4} -アルキル、アリール及び C_{7-11} -アラルキル(ハロゲン、OH及びCNの中から選ばれた基により置換されていてもよい)の中から選ばれた基を表わし、

$R^{3.1.1.2}$ はH、 C_{1-4} -アルキルを表わし、

$R^{3.2}$ は C_{3-6} -シクロアルキル、het、hetアリール及びスピロの中から選ばれた基を表わし、これは1個以上の $R^{3.2.1}$ により置換されていてもよく、

10

20

30

40

50

$R^{3.2.1}$ は C_{1-6} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、OH、 $NR^{3.2.1.1}R^{3.2.1.2}$ 、 $NHCOR^{3.2.1.3}$ 又はhet (C_{1-4} -アルキル、 $SO_2R^{3.2.1.1}$ 、 CH_2 - C_{3-6} -シクロアルキル及びアリアルの中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい)を表わし、

$R^{3.2.1.1}$ はH、 C_{1-4} -アルキル又は C_{7-11} -アラルキルを表わし、

$R^{3.2.1.2}$ はH、 C_{1-4} -アルキル又は C_{7-11} -アラルキルを表わし、

$R^{3.2.1.3}$ はアリアル、 C_{7-11} -アラルキルを表わし、又は

C_{1-6} -アルキル(これは1個又は2個の $R^{3.2.2}$ により置換されていてもよい)を表わし、

$R^{3.2.2}$ は C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 $COOR^{3.2.2.1}$ 、 $CONR^{3.2.2.1}R^{3.2.2.2}$ 、 $NR^{3.2.2.1}R^{3.2.2.2}$ 、 $NHCOR^{3.2.2.1}$ 、 C_{1-6} -ハロアルキル、CN、 $OR^{3.2.2.1}$ 、 $SO_2R^{3.2.2.1}$ 、 C_{3-6} -シクロアルキル、CO-het、 C_{2-4} -アルキニル-hetアリアル、グアニジン又はhet、hetアリアル及びアリアルの中から選ばれた基(これはハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、 $CONR^{3.2.2.1}R^{3.2.2.2}$ 、OH、イミダゾリジノンの中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい)を表わし、

$R^{3.2.2.1}$ はH又は C_{1-6} -アルキル、アリアル、 C_{7-11} -アラルキルを表わし、

$R^{3.2.2.2}$ はHもしくは C_{1-6} -アルキルを表わし、又は

アリアル(これは1個又は2個の $R^{3.2.3}$ により置換されていてもよい)を表わし、

$R^{3.2.3}$ は NH - C_{1-6} -アルキル- $N(C_{1-6}$ -アルキル)₂又はhetの中から選ばれた基を表わし、hetが C_{1-6} -アルキル基により置換されていてもよく、

$R^{3.3}$ はH又は C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{1-6} -ハロアルキル及びアリアルの中から選ばれた基(これは1個以上の基 $R^{3.3.1}$ により置換されていてもよい)を表わし、

$R^{3.3.1}$ は C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルケニル、 $OR^{3.3.1.1}$ 、 $NR^{3.3.1.1}R^{3.3.1.2}$ 、 $CONR^{3.3.1.1}R^{3.3.1.2}$ 、 $COOR^{3.3.1.1}$ 、 $NR^{3.3.1.1}COR^{3.3.1.2}$ 、 $SOR^{3.3.1.1}$ 、 $SO_2R^{3.3.1.1}$ 、 $C(NR^{3.3.1.1}R^{3.3.1.2})NR^{3.3.1.3}$ 、 $NR^{3.3.1.1}CONR^{3.3.1.2}R^{3.3.1.3}$ 、OH、CN、ハロゲン又はhet (C_{1-4} -アルキル、 $SO_2R^{3.2.1.1}$ 、 SO_2C_{1-4} -アルキル、 SO_2C_{7-11} -アラルキル、 CH_2 - C_{3-6} -シクロアルキル及びアリアルの中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい)を表わし、

$R^{3.3.1.1}$ 、 $R^{3.3.1.2}$ 及び $R^{3.3.1.3}$ は C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{7-11} -アラルキル、 C_{2-4} -アルケニル-アリアル、 C_{2-4} -アルキニル-アリアル、 C_{1-4} -アルキル-hetアリアル、 C_{2-4} -アルケニル-hetアリアル、 C_{2-4} -アルキニル-hetアリアル、 COC_{1-4} -アルキル-hetアリアル、 COC_{2-4} -アルケニル-hetアリアル、 COC_{2-4} -アルキニル-hetアリアルの中から選ばれた基を表わし、又は

基 $R^{3.3.1.1}$ 、 $R^{3.3.1.2}$ 及び $R^{3.3.1.3}$ の二つが一緒になって、炭素原子からなり、酸素、窒素及び硫黄の中から選ばれたヘテロ原子を含んでもよい環を形成し、

R^b は R^4 、 OR^4 、 $-CH_2OR^4$ 、 COR^4 、 $COOR^4$ 、 $CONR^4R^5$ 、 NR^4R^5 、 NR^5COR^4 、 NR^5COOR^4 、 $NR^5CONR^4R^5$ 、 NR^5SOR^4 又は $NR^5SO_2R^4$ を表わし、

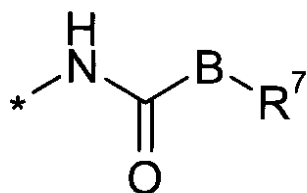
R^4 、 R^5 はH、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{1-6} -アルキレン-OH、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{7-11} -アラルキル、 C_{2-4} -アルケニル-アリアル、 C_{2-4} -アルキニル-アリアル、 C_{1-4} -アルキル-hetアリアル、 C_{2-4} -アルケニル-hetアリアル、 C_{2-4} -アルキニル-hetアリアル、 C_{2-6} -アルキニル($Si(C_{1-4}$ -アルキル)₃により置換されていてもよい)を表わし、又は R^4 はアリアル、het、hetアリアルの中から選ばれた基を表わし、 C_{1-4} -アルキルにより置換されていてもよく、又は

R^4 及び R^5 は一緒になって炭素原子からなり、酸素、窒素及び硫黄の中から選ばれたヘテロ原子を含んでもよい5員環、6員環又は7員環を形成し、

ただし、 R^b が R^4 を表す場合、 R^4 は、 C_{1-4} -アルキルにより任意に置換されたアリアルまたはhetアリアルではなく、

R^c は NHR^6 又は

【化 3】



の中から選ばれた基を表わし、

B は結合、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル又はC₂₋₆-アルキニルを表わし、

R⁶はH又はC₁₋₄-アルキル、C₂₋₄-アルケニル、C₂₋₄-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₃₋₆-シクロアルケニル、het、アリール、hetアリール（1個以上の基R^{6.1}により置換されていてもよい）の中から選ばれた基を表わし、

R^{6.1}はハロゲン、CF₃、OH、CN、OMe、SO₂(C₁₋₄-アルキル)を表わし、

R⁷はH、C₁₋₄-アルキル、C₂₋₄-アルケニル、C₂₋₄-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル、OR^{7.2}、SR^{7.2}、hetアリール、het(C₁₋₄-アルキルにより置換されていてもよい)又はCONH₂を表わし、

R^{7.2}はH、又はC₁₋₆-アルキル（1個以上のOHにより置換されていてもよい）を表わす。

【請求項 2】

R^aがアリール、C₇₋₁₁-アラルキル及びhetアリールの中から選ばれた基を表わし、これらがR¹、R²及びR³の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよく、

R¹及びR²が互いに独立にC₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₃₋₆-シクロアルケニル、C₁₋₆-ハロアルキル、C₁₋₆-アルキレン-COOH、C₁₋₆-アルコキシ、ハロゲン、OH、CN、COR^{1.1}、O-C₁₋₄-ハロアルキル、NO₂もしくはSR^{1.1}、SOR^{1.1}、SO₂R^{1.1}、het又はhetアリールを表わし、

R^{1.1}がOH、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニルC₂₋₆-アルキニル、NR^{1.1.1}R^{1.1.2}を表わし、

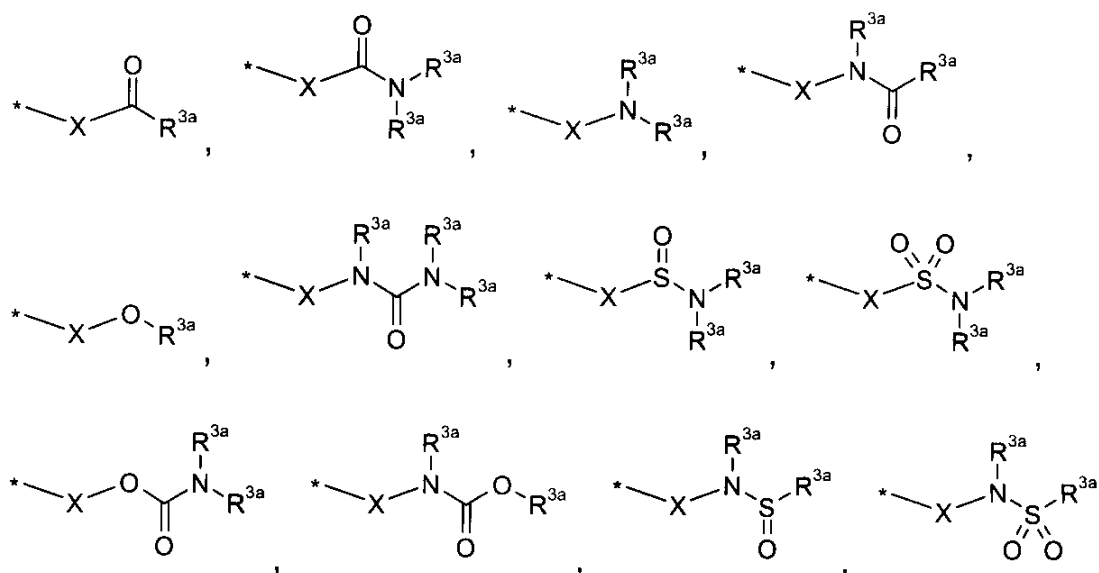
R^{1.1.1}がH、C₁₋₆-アルキル(NH₂、NHMe、NMe₂の中から選ばれた基により置換されていてもよい)を表わし、

R^{1.1.2}がH、C₁₋₆-アルキルを表わし、又は

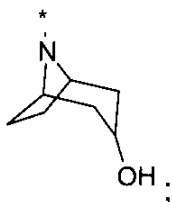
R^{1.1.1}とR^{1.1.2}が一緒になって5員又は6員複素環を形成し、これがメチル、エチル、プロピルの中から選ばれた基により置換されていてもよく、

R³が

【化 4】



10



20

又は

の中から選ばれた基を表わし、

X が結合又はC₁₋₄-アルキレンを表わし、

R^{3a}がR^{3.1}、R^{3.2}及びR^{3.3}の中から選ばれた基（これは同じであってもよく、また異な
っていてもよい）を表わし、

R^{3.1}がスピロ又はhetを表わし、hetが1個以上のR^{3.1.1}により置換されていてもよく、

R^{3.1.1}がC₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、OH、C₁₋₄-アルキレン-OH、C₁₋₄-アルキレン
-NR^{3.1.1.1}R^{3.1.1.2}、COR^{3.1.1.1}、COOR^{3.1.1.1}、CONR^{3.1.1.1}R^{3.1.1.2}、NR^{3.1.1.1}R^{3.1.1.2}、
het、hetアリール、NHCOR^{3.1.1.1}を表わし、

30

R^{3.1.1.1}がH、C₁₋₄-アルキル、アリール及びC₇₋₁₁-アラルキル（ハロゲン、OH及びCN
の中から選ばれた基により置換されていてもよい）の中から選ばれた基を表わし、

R^{3.1.1.2}がH、C₁₋₄-アルキルを表わし、

R^{3.2}がC₃₋₆-シクロアルキル、het、hetアリール及びスピロの中から選ばれた基を表わ
し、これは1個以上のR^{3.2.1}により置換されていてもよく、

R^{3.2.1}がC₁₋₆-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、OH、-NR^{3.2.1.1}R^{3.2.1.2}、NHCOR^{3.2.1.1}
又はhet（C₁₋₄-アルキル、SO₂R^{3.2.1.1}、CH₂-C₃₋₆-シクロアルキル及びアリールの中か
ら選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい）を表わし、

40

R^{3.2.1.1}がH、C₁₋₄-アルキル又はC₇₋₁₁-アラルキルを表わし、

R^{3.2.1.2}がH、C₁₋₄-アルキル又はC₇₋₁₁-アラルキルを表わし、

R^{3.2.1.3}がアリール、C₇₋₁₁-アラルキルを表わし、又は

C₁₋₆-アルキル（これは1個又は2個のR^{3.2.2}により置換されていてもよい）を表わし

R^{3.2.2}がC₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、COOR^{3.2.2.1}、CONR^{3.2.2.1}
R^{3.2.2.2}、NR^{3.2.2.1}R^{3.2.2.2}、NHCOR^{3.2.2.1}、C₁₋₆-ハロアルキル、CN、OR^{3.2.2.1}、
SO₂R^{3.2.2.1}、C₃₋₆-シクロアルキル、CO-het、C₂₋₄-アルキニル-hetアリール、グアニジ
ン又はhet、hetアリール及びアリールの中から選ばれた基（これはハロゲン、C₁₋₆-アル
キル、CONR^{3.2.2.1}R^{3.2.2.2}、OH、イミダゾリジノンの中から選ばれた1個以上の基によ

50

り置換されていてもよい)を表わし、

$R^{3.2.2.1}$ がH又は C_{1-6} -アルキル、アリール、 C_{7-11} -アラルキルを表わし、

$R^{3.2.2.2}$ がHもしくは C_{1-6} -アルキルを表わし、又は

アリール(これは1個又は2個の $R^{3.2.3}$ により置換されていてもよい)を表わし、

$R^{3.2.3}$ が $NH-C_{1-6}$ -アルキル- $N(C_{1-6}$ -アルキル)₂又はhetの中から選ばれた基を表わし、hetが C_{1-6} -アルキル基により置換されていてもよく、

$R^{3.3}$ がH又は C_{1-6} -アルキル、 C_{2-4} -アルケニル、 C_{2-4} -アルキニル、 C_{1-4} -ハロアルキル及びアリールの中から選ばれた基(これは1個以上の基 $R^{3.3.1}$ により置換されていてもよい)を表わし、

$R^{3.3.1}$ が C_{5-6} -シクロアルキル、 C_{5-6} -シクロアルケニル、 $OR^{3.3.1.1}$ 、 $NR^{3.3.1.1}R^{3.3.1.2}$ 、 $CONR^{3.3.1.1}R^{3.3.1.2}$ 、 $COOR^{3.3.1.1}$ 、 $NR^{3.3.1.1}COR^{3.3.1.2}$ 、 $SOR^{3.3.1.1}$ 、 $SO_2R^{3.3.1.1}$ 、 $C(NR^{3.3.1.1}R^{3.3.1.2})NR^{3.3.1.3}$ 、 $NR^{3.3.1.1}CONR^{3.3.1.2}R^{3.3.1.3}$ 、OH、CN、ハロゲン又はhet(C_{1-4} -アルキル、 $SO_2R^{3.2.1.1}$ 、 SO_2C_{1-4} -アルキル、 SO_2C_{7-11} -アラルキル、 CH_2-C_{3-6} -シクロアルキル及びアリールの中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい)を表わし、

$R^{3.3.1.1}$ 、 $R^{3.3.1.2}$ 及び $R^{3.3.1.3}$ が C_{1-4} -アルキル、 C_{2-4} -アルケニル、 C_{2-4} -アルキニル、 C_{7-11} -アラルキル、 C_{2-4} -アルケニル-アリール、 C_{2-4} -アルキニル-アリール、 C_{1-4} -アルキル-hetアリール、 C_{2-4} -アルケニル-hetアリール、 C_{2-4} -アルキニル-hetアリール、 COC_{1-4} -アルキル-hetアリール、 COC_{2-4} -アルケニル-hetアリール、 COC_{2-4} -アルキニル-hetアリールの中から選ばれた基を表わし、又は

基 $R^{3.3.1.1}$ 、 $R^{3.3.1.2}$ 及び $R^{3.3.1.3}$ の二つが一緒になって、炭素原子からなり、酸素、窒素及び硫黄の中から選ばれたヘテロ原子を含んでもよい5員環、6員環又は7員環を形成し、

R^b が R^4 、 OR^4 、 $-CH_2OR^4$ 、 COR^4 、 $COOR^4$ 、 $CONR^4R^5$ 、 NR^4R^5 、 NR^5COR^4 、 NR^5COOR^4 、 $NR^5CONR^4R^5$ 、 NR^5SOR^4 又は $NR^5SO_2R^4$ を表わし、

R^4 がH、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{1-6} -アルキレン-OH、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{7-11} -アラルキル、 C_{2-4} -アルケニル-アリール、 C_{2-4} -アルキニル-アリール、 C_{1-4} -アルキル-hetアリール、 C_{2-4} -アルケニル-hetアリール、 C_{2-4} -アルキニル-hetアリール、 C_{2-6} -アルキニル($Si(C_{1-4}$ -アルキル)₃により置換されていてもよい)を表わし、又は R^4 がアリール、het、hetアリールの中から選ばれた基(C_{1-4} -アルキルにより置換されていてもよい)を表わし、

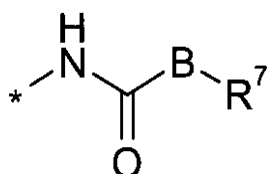
R^5 がH又は C_{1-6} -アルキルを表わし、或いは

R^4 と R^5 が一緒になって炭素原子からなり、酸素、窒素及び硫黄の中から選ばれたヘテロ原子を含んでもよい5員環、6員環又は7員環を形成し、

ただし、 R^b が R^4 を表す場合、 R^4 は、 C_{1-4} -アルキルにより任意に置換されたアリールまたはhetアリールではなく、

R^c が NHR^6 又は

【化5】



の中から選ばれた基を表わし、

Bが結合、 C_{1-4} -アルキル又は C_{2-4} -アルキニルを表わし、

R^6 がH又は C_{1-4} -アルキル、 C_{2-4} -アルケニル、 C_{2-4} -アルキニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルケニル、het、アリール、hetアリール(1個以上の基 $R^{6.1}$ により置換されていてもよい)の中から選ばれた基を表わし、

$R^{6.1}$ がハロゲン、 CF_3 、OH、CN、OMe、 $SO_2(C_{1-4}$ -アルキル)を表わし、

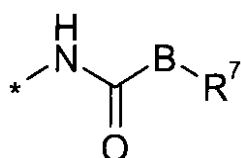
R^7 がH、 C_{1-4} -アルキル、 C_{2-4} -アルケニル、 C_{2-4} -アルキニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 $OR^{7\cdot 2}$ 、 $SR^{7\cdot 2}$ 、hetアリール、het (C_{1-4} -アルキル又は $CONH_2$ により置換されていてもよい)を表わし、

$R^{7\cdot 2}$ がH、又は C_{1-6} -アルキル (1個以上のOHにより置換されていてもよい)を表わす、請求項1記載の式1の化合物、これらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物。

【請求項3】

R^c が基

【化6】



10

を表わし、

Bがメチレン、プロピレンを表わし、

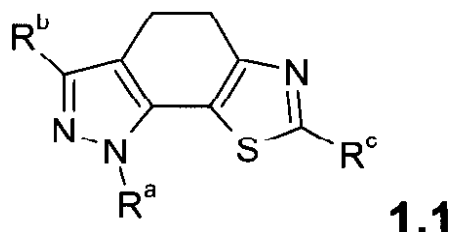
R^7 がH、又は1-イミダゾリルを表わす、請求項1又は2記載の式1の化合物、これらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物。

【請求項4】

請求項1から3の1項記載の式1.1の化合物、これらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物。

20

【化7】



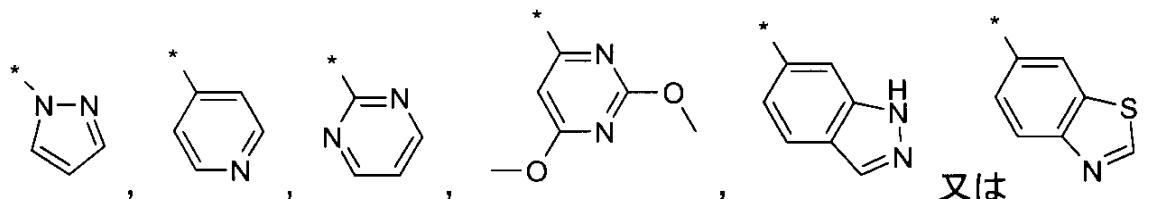
30

(式中、 R^a 、 R^b 及び R^c は先に示された意味を有する)

【請求項5】

R^a がフェニル (R^1 、 R^2 及び R^3 の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい)、又は

【化8】



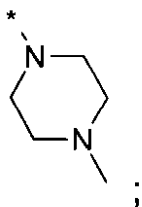
40

を表わし、

R^1 がメチル、エチル、プロピル、 CF_3 、 CH_2COOH 、メトキシ、F、Cl、Br、CN、 $COR^{1\cdot 1}$ 又は $SO_2R^{1\cdot 1}$ を表わし、

$R^{1\cdot 1}$ がOH、メチル、 NH_2 、NHMe、 NMe_2 又は

【化 9】

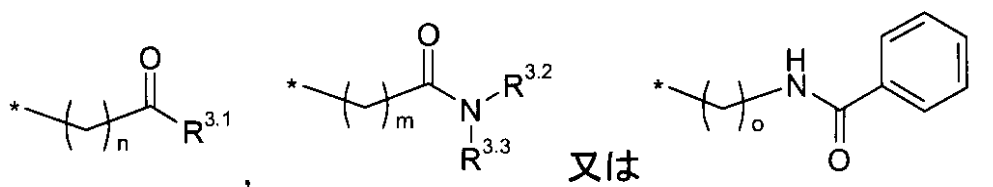


を表わし、

R^2 がメチル、F、Cl 又は Br を表わし、

R^3 が

【化 10】



の中から選ばれた基を表わし、

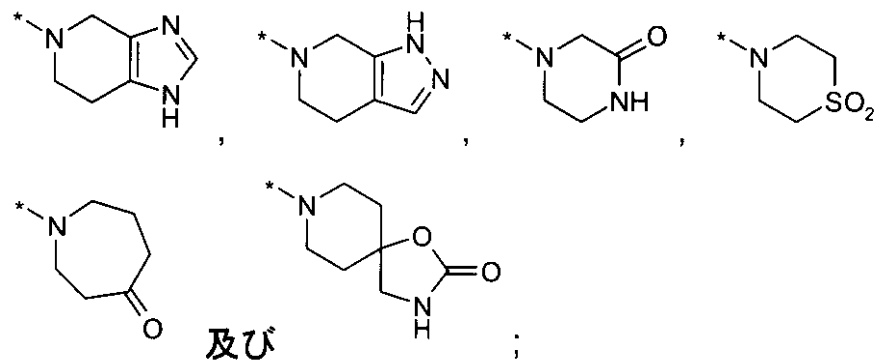
n が 0 又は 1 を表わし、

m が 0 又は 1 を表わし、

o が 2 を表わし、

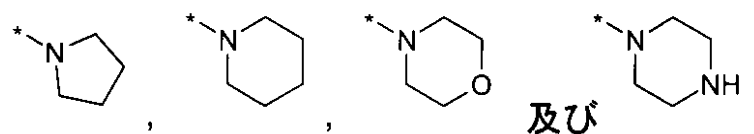
$R^{3.1}$ が

【化 11】



の中から選ばれた基、又は

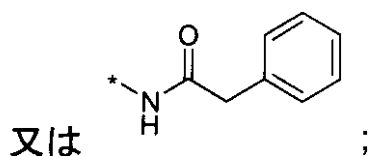
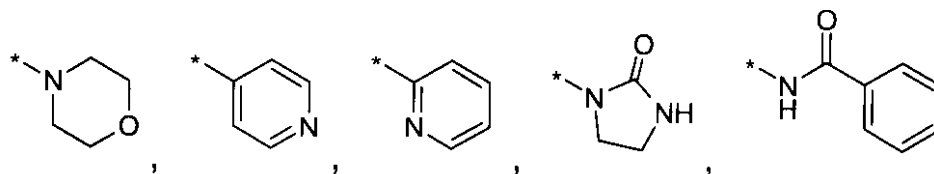
【化 12】



の中から選ばれた基（これは 1 個以上の $R^{3.1.1}$ により置換されていてもよい）を表わし、

$R^{3.1.1}$ がメチル、OH、 CH_2OH 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 CH_2NEt_2 、COMe、COOH、CONH₂、

【化 1 3】

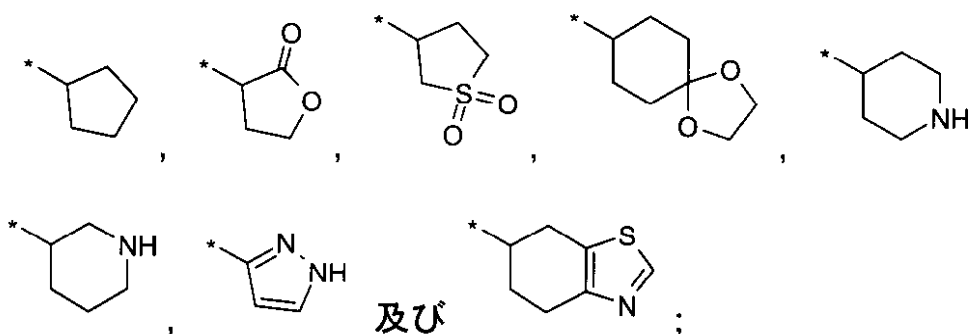


10

を表わし、

 $R^{3.2}$ が

【化 1 4】



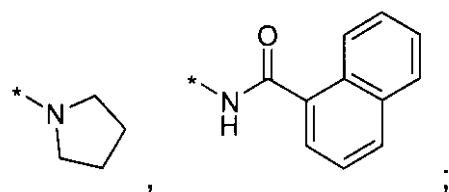
20

の中から選ばれた基（これはメチル、エチル、シクロペンチル、OH、NH₂の中から選ばれた 1 個以上の基により置換されていてもよい）、又はシクロヘキシル（これは 1 個又は 2 個の $R^{3.2.1}$ により置換されていてもよい）を表わし、

 $R^{3.2.1}$ が $-NR^{3.2.1.1}R^{3.2.1.2}$ 又は

30

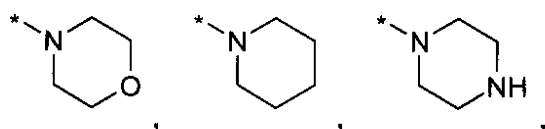
【化 1 5】



の中から選ばれた基、或いは

【化 1 6】

40



の中から選ばれた基（これは 1 個以上のメチル基により置換されていてもよい）を表わし、

 $R^{3.2.1.1}$ が H 又はメチルを表わし、 $R^{3.2.1.2}$ が H もしくはメチルを表わし、又は

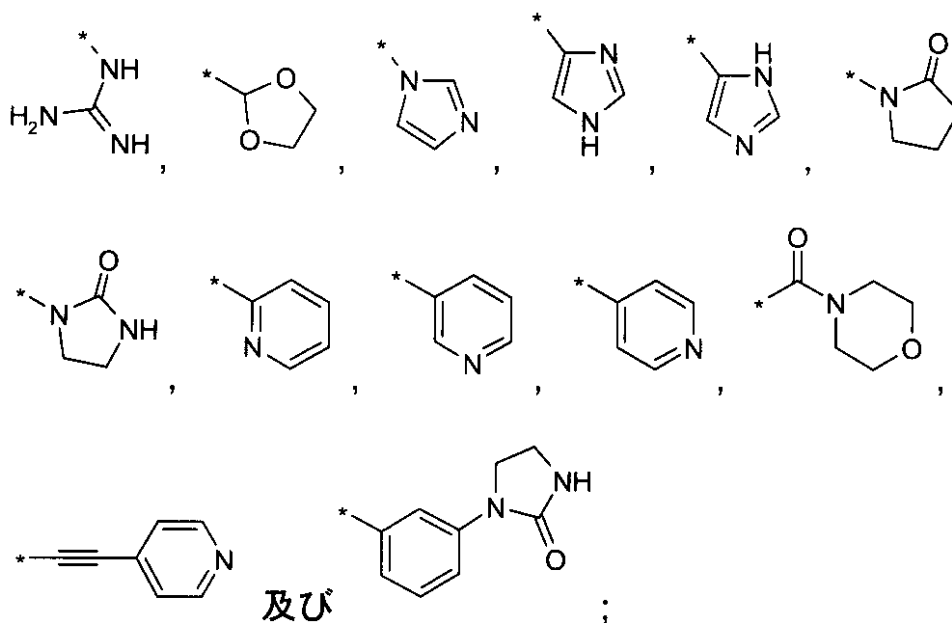
-C₁₋₆-アルキル（直鎖又は分岐）（これは 1 個又は 2 個の $R^{3.2.2}$ により置換されていても

50

よい)を表わし、

$R^{3.2.2}$ が $C=CH_2$ 、 $C-CH_3$ 、 $COOR^{3.2.2.1}$ 、 $CONR^{3.2.2.1}R^{3.2.2.2}$ 、 $NR^{3.2.2.1}R^{3.2.2.2}$ 、 CN 、 OH 又は

【化17】

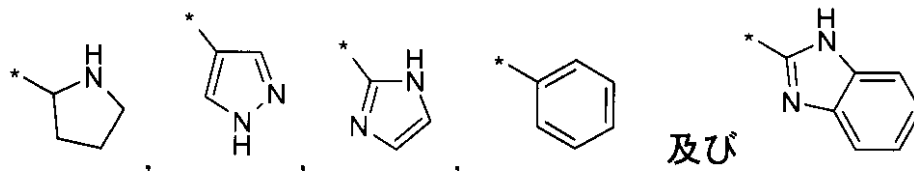


10

20

の中から選ばれた基、或いは

【化18】



30

の中から選ばれた基(これはメチル、 $CONR^{3.2.2.1}R^{3.2.2.2}$ 、 OH の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい)を表わし、

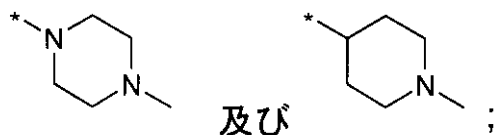
$R^{3.2.2.1}$ が H 又はメチルを表わし、

$R^{3.2.2.2}$ が H もしくはメチルを表わし、又は

フェニル(これは1個又は2個の $R^{3.2.3}$ により置換されていてもよい)を表わし、

$R^{3.2.3}$ が

【化19】



40

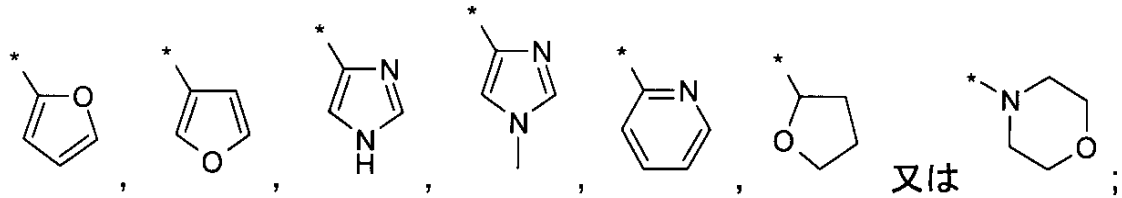
の中から選ばれた基を表わし、

$R^{3.3}$ が H 、メチル又はエチルを表わし、

R^b が R^4 、 CH_2OCH_3 、 COR^4 、 $COOH$ 、 $COOCH_3$ 、 $CONR^4R^5$ 、 NH_2 、 $NHCOOR^4$ 又は OH を表わし、

R^4 が H 、メチル、プロピル、 $C-CH_3$ 、フェニル、

【化 2 0】



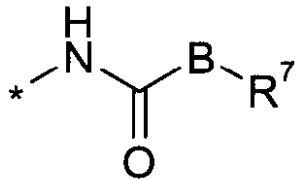
を表わし、

R^5 が H 又はメチルを表わし、

R^6 が基

10

【化 2 1】



を表わし、

B がメチレン、プロピレンを表わし、

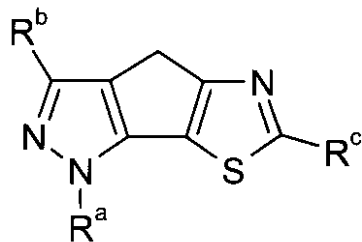
R^7 が H、又は 1-イミダゾリルを表わす、請求項 1 から 4 の 1 項記載の式 1.1 の化合物、これらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物。

20

【請求項 6】

請求項 1 から 3 の 1 項記載の式 1.2 の化合物、これらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物。

【化 2 2】



1.2

30

(式中、 R^a 、 R^b 及び R^c は先に示された意味を有する)

【請求項 7】

R^a がフェニル (R^1 及び R^2 の中から選ばれた 1 個以上の基により置換されていてもよい) を表わし、

R^1 がメチル、エチル、プロピル、 CF_3 、F、Cl、 $COR^{1\cdot1}$ 又は $SO_2R^{1\cdot1}$ を表わし、

$R^{1\cdot1}$ がメチルを表わし、

R^2 がメチル、F 又は Cl を表わし、

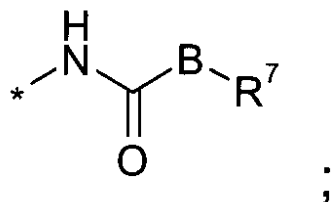
R^b が R^4 を表わし、

R^4 が H を表わし、

R^c が NHR^6 又は基

40

【化 2 3】

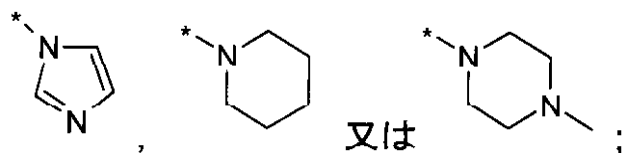


を表わし、

B が結合、メチレン、エチレン又はプロピレンを表わし、

R⁶ が H を表わし、R⁷ が H、

【化 2 4】

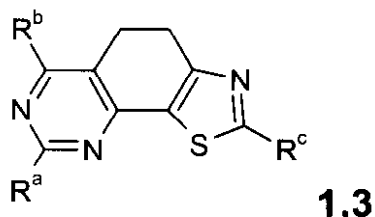


を表わす、請求項 1 から 3 及び 6 の 1 項記載の式 1.2 の化合物、これらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物。

【請求項 8】

請求項 1 から 3 の 1 項記載の式 1.3 の化合物、これらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物。

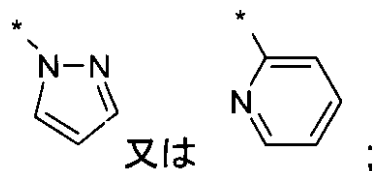
【化 2 5】

(式中、R^a、R^b及びR^cは先に示された意味を有する)

【請求項 9】

R^a がフェニル (R¹ 及び R² の中から選ばれた 1 個以上の基により置換されていてもよい)、又は

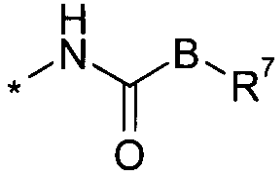
【化 2 6】



を表わし、

R¹ がメチル、メトキシ、Cl、OH 又は COR^{1.1} を表わし、R^{1.1} が NH₂、NHMe 又は NMe₂ を表わし、R² がメトキシ又は Cl を表わし、R^b が R⁴ 又は OH を表わし、R⁴ が H を表わし、R^c が NHR⁶ 又は基

【化 2 7】

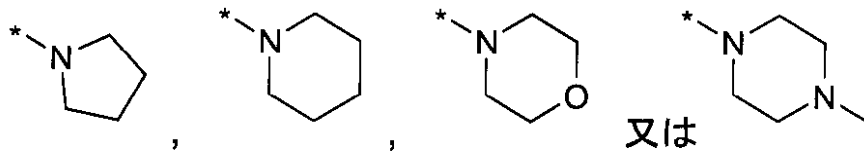


を表わし、

B が結合、メチレン、エチレン又はプロピレンを表わし、

R⁶ が H を表わし、R⁷ が H、

【化 2 8】

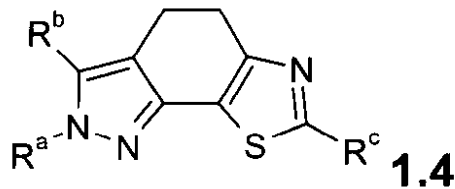


の中から選ばれた基を表わす、請求項 1 から 3 及び 8 の 1 項記載の式 1.3 の化合物、これらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物。

【請求項 1 0】

請求項 1 から 3 の 1 項記載の式 1.4 の化合物、これらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物。

【化 2 9】

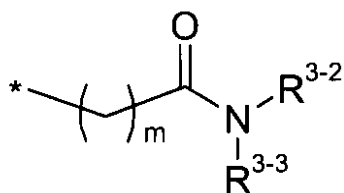
(式中、R^a、R^b 及び R^c は先に示された意味を有する)

【請求項 1 1】

R^a がフェニル (R¹ 及び R³ の中から選ばれた 1 個以上の基により置換されていてもよい) を表わし、

R¹ がメチル、F、Cl 又は Br を表わし、R³ が

【化 3 0】

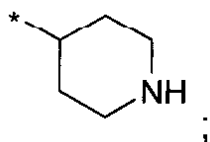


の中から選ばれた基を表わし、

m が 0 を表わし、

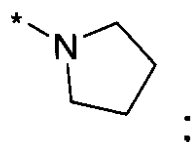
R³⁻² が基

【化 3 1】



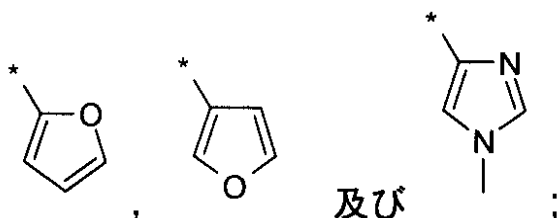
(これはメチル及びシクロペンチルの中から選ばれた基により置換されていてもよい)、
シクロヘキシル(これは $R^{3,2,1}$ により置換されていてもよい)を表わし、
 $R^{3,2,1}$ が基

【化 3 2】



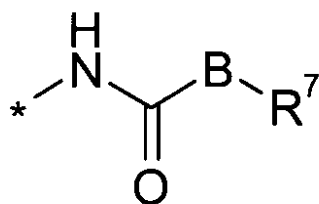
を表わし、
 $R^{3,3}$ がHを表わし、
 R^b が R^4 を表わし、
 R^4 が

【化 3 3】



の中から選ばれた基を表わし、
 R^c が基

【化 3 4】



を表わし、
Bがメチレンを表わし、
 R^7 がHを表わす、請求項1から3、10の1項記載の式1.4の化合物、これらの薬理学
上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物。

【請求項 1 2】

R^b がH、OH又はCOOEtを表わし、
 R^c が NH_2 又は $NHCOR^{13}$ を表わし、
 R^{13} が C_{1-4} -アルキルを表わす、請求項1又は2記載の式1の化合物、これらの薬理学上
許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物。

【請求項 1 3】

R^b がH、OH又はCOOEtを表わし、
 R^c が NH_2 又は $NHCOR^{13}$ を表わし、
 R^{13} がメチルを表わす、請求項1又は2又は12記載の式1の化合物、これらの薬理学

10

20

30

40

50

上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼ (PI3-キナーゼ) はホスホイノシチドのイノシトール環の3'位へのホスフェート基の転移を触媒作用する脂質キナーゼのサブファミリーである (Vanhaesebroeck及びWaterfield, *Exp Cell Res.* 1999年11月25日; 253(1):239-54)。

それらは多くの細胞プロセス、例えば、細胞成長プロセス及び分化プロセス、細胞骨格の変化の制御並びに細胞内輸送プロセスの調節に重要な役割を有する (Vanhaesebroeckら, *Annu Rev Biochem.* 2001; 70:535-602)。特別なホスホイノシチド基質についてのそれらの *in vitro* 特異性に鑑みて、PI3-キナーゼは種々のクラスに分けられるかもしれない。受容体調節クラス I の員は110-120 kDaの質量の触媒サブユニット (p110) 及び50-101 kDaの質量の非触媒サブユニット (p50、p55、p85、p101) から構成されるヘテロダイマーの酵素である。全てのPI3-キナーゼ中の最も高度に保存された領域はC末端に位置されるキナーゼドメインである。それはまた既知のタンパク質キナーゼの大半に見られる構造の特徴を有する。これらはまた、例えば、ATP分子の配位を担う高度に保存されたアミノ酸を含む (Walkerら, *Nature*, 1999年11月18日; 402(6759):313-20)。

クラス I PI3-キナーゼの四つの員のうちの三つが50-85 kDaの質量のアダプターサブユニットと構成的に会合し、そのうちのp85がプロトタイプである。その相互作用はPI3-キナーゼ、及びの触媒サブユニットに見られる所謂p85結合ドメインを介して起こる。その三つの形態がこの構造の特徴のためにクラス IA に分類される。PI3-キナーゼの触媒サブユニット_γ、p110_γは、その代わりに101 kDaの質量の調節タンパク質 (p101として知られている) と会合する。それはPI3-キナーゼのクラス IB を構成し、そのうちそれが現在唯一の員である。クラス IA 及び IB へのこの構造の分割は相当するPI3-キナーゼイソ型の機能的性質の類似を示す (Vanhaesebroeck及びWaterfield, *Exp Cell Res.* 1999年11月25日; 253(1):239-54)。

【0002】

こうして、PI3-キナーゼ、及びは主として受容体チロシンキナーゼ (RTK) 又は可溶性チロシンキナーゼにより活性化される。p85-サブユニットはアダプターとして利用できる。何とならば、それは特別なアミノ酸配列 (YxxM) のリン酸化チロシン基を認識し、それをそのSH2ドメインと結合することができるからである。他方で、PI3K_γは主としてG_γ-サブユニット (これらはヘプタラセン受容体の活性化後にヘテロトリマーのGプロテインから放出される) により活性化される。多少制限的な発現と組み合わされた細胞表面受容体へのこの異なるカップリングは無傷の生物中の4クラス I PI3-キナーゼについて非常に異なる仕事及び機能を必ずもたらす (Wymannら, *Trends Pharmacol Sci.* 2003年7月; 24(7):366-76)。

幾つかの独立の知見はクラス IA PI3-キナーゼが制御されない細胞成長プロセス及び分化プロセスに関係することを示すことが明らかであろう。こうして、最初に検出されたPI3-キナーゼ活性はウイルスのオンコジーン、例えば、ポリオーマウイルスの中間T抗原、Srcチロシンキナーゼ又は活性化成長因子の形質転換活性と関連していた (Workman, *Biochem Soc Trans.* 2004年4月; 32(Pt 2):393-6)。多くの腫瘍、例えば、乳癌、卵巣癌又は膀胱癌では、Akt/PKBの過剰反応性があることがわかり、これはクラス I PI3-キナーゼの脂質産物により直接活性化され、こうしてシグナルを細胞に伝達する。更に、p110 をコードするPIK3CA-遺伝子が種々の型の腫瘍、例えば、結腸癌、乳癌又は肺癌で高い突然変異頻度を有することが丁度最近わかり、そのうちの幾つかの例が突然変異を活性化すると特徴づけられることができた (Samuelsら, *Science.* 2004年4月; 23;304(5670):554)。

クラス IA PI3-キナーゼの最も最近の員である、PI3K は、PI3K 及び よりも制限的に発現される。PI3K の触媒サブユニットである、p110 が、不活性変異体により置換さ

10

20

30

40

50

れた所謂“ノック-イン”マウスでは、このPI3K-イソ酵素が抗原受容体刺激後にBリンパ球及びTリンパ球のシグナル伝達に特別な役割を果たすことが実証されていた（Okkenhau gら, Science. 2002年8月; 297(5583):1031-4）。これらは特に自己免疫疾患、例えば、クローン病又は慢性関節リウマチで役割を果たすメカニズムである。

【0003】

PI3K γ は殆ど専らGi-カップリングヘプタラセン受容体により活性化される。こうして、PI3K γ を発現しないマウスの好中球では、それらがIL-8、fMLP、LTB $_4$ 又はC5aで刺激された場合に、PI3,4,5-P $_3$ 生成が観察されなかった（Hirschら, Science. 2000年2月11日; 287(5455):1049-53）。これは少なくともこの型の細胞ではPI3K γ がこれらのヘプタラセン受容体に結合する唯一のPI3-キナーゼイソ型であることを示す。更に、PI3K γ -欠乏マウスから分離された好中球及びマクロファージがケモカイン及びケモアトラクターの全系列と較べて急激に低下された走化活性又は酸素ラジカルの生成を示した。また、p110 γ -欠乏マウスから分離されたマスト細胞のIgE-媒介活性化が低下された。応答メカニズムはPI3K γ がGi-カップリングアデノシンA $_3$ 受容体により活性化される正のフィードバックメカニズムであり得るという或る説明があった（Laffargueら, Immunity. 2002年3月; 16(3):441-51）。

炎症媒介物質に反応するこの低下された能力にもかかわらず、p110 γ -欠乏マウスは通常の生活能力及び生殖力を有し、同じに飼育された野生型比較動物と同じ余命を有する。これから、クラスIB PI3 γ は種々の炎症細胞の活性化に重要な役割を果たし、それ故、イソ型特異性インヒビターが比較的小さい副作用をもって抗炎症治療に魅力的な可能性を呈することが結論し得る（Ward及びFinan, Curr Opin Pharmacol. 2003年8月; 3(4):426-34）。白血球中のその機能は別にして、PI3K γ はまた心筋細胞中のその低い発現にもかかわらず、心血管系に関係していることが明らかである。こうして、p110 γ -欠乏マウスは心筋収縮の増大を示し、これはおそらくcAMPの過剰生成により説明し得る（Crackowerら, Cell. 2002年9月20日; 11(6):737-49）。PI3K γ がまた心臓肥大の発生に関係していることを実証することがごく最近可能になった。こうして、p110 γ -欠乏マウスはイソプロテレノール誘発心不全モデルで野生型動物と較べて有意に軽減された肥大及び線維症を示した（Ouditら, Circulation. 2003年10月28日; 108(17):2147-52）。

本発明の課題はPI3-キナーゼモジュレーターとしてのそれらの医薬効力のために炎症性疾患又はアレルギー性疾患の治療のために治療分野で使用し得る新規化合物を提供することであった。ここで挙げられる例として、炎症性呼吸病及びアレルギー性呼吸病、胃腸道の炎症性疾患、慢性関節リウマチ、炎症性皮膚疾患及びアレルギー性皮膚疾患、炎症性の眼の疾患、鼻粘膜の疾患、自己免疫反応を伴う炎症性又はアレルギー性症状、又は腎臓の炎症が挙げられる。

【0004】

炎症性疾患の治療のためのPI3-キナーゼインヒビターが文献に知られている。こうして、WO 03/072557が5-フェニルチアゾール誘導体を開示し、WO 04/029055が環化アゾールピリミジンを開示し、またWO 04/007491がアゾリジノン-ピニル結合ベンゼン誘導体を開示している。更に、二つの明細書WO 04/052373及びWO 04/056820がベンゾオキサジン誘導体からベンゾオキサジン-3-オン誘導体に至るまでを開示している。

【発明の開示】

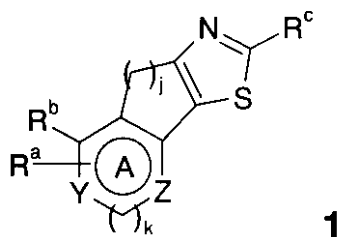
【課題を解決するための手段】

【0005】

驚くことに、上記課題が式1の化合物により解決されることがわかった。それ故、本発明は式1;

【0006】

【化 1】



1

【 0 0 0 7 】

10

(A と表示された環状線は芳香族系を表わすことを条件とする)
 の化合物、及びこれらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物に関する。

式中、

Y は炭素、窒素原子、硫黄、好ましくは炭素、窒素を表わし、

Z は炭素、窒素原子、硫黄、好ましくは炭素、窒素を表わし、

j は 1、2 又は 3 を表わし、

k は 0 又は 1 を表わし、

R^a は H、COR⁸、NR⁹R¹⁰、NO₂、OR⁸、SR¹¹、SOR¹¹、SO₂R¹¹、NHCO-C₁₋₆-アルキル-NH₂、又は C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₃₋₈-シクロアルキル、C₃₋₈-シクロアルケニル、C₁₋₆-ハロアルキル、アリール、C₇₋₁₁-アラルキル、スピロ、het、het アリール及び CH₂-O-アリール (これらは置換されていてもよい) の中から選ばれた基を表わし、

20

R⁸ は C₁₋₆-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、NH₂、het アリール又はアリール (1 個以上のハロゲン又は C₁₋₄-アルキルにより置換されていてもよい) を表わし、

R⁹ は H、COOR¹²、CONR¹² 又は C₁₋₆-アルキル (1 個以上の COOH、N(C₁₋₆-アルキル)₂ 又は het (1 個以上の C₁₋₆-アルキルにより置換されていてもよい) により置換されていてもよい) を表わし、又は R⁹ は het (1 個以上の C₁₋₄-アルキルにより置換されていてもよい) を表わし、

【 0 0 0 8 】

R¹⁰ は H、C₁₋₆-アルキル、CO-C₁₋₆-アルキル又は C₂₋₆-アルキニルを表わし、

30

R¹¹ は C₁₋₆-アルキル (1 個以上の N(C₁₋₄-アルキル)₂ により置換されていてもよい) を表わし、

R^b は R⁴、OR⁴、-CH₂OR⁴、COR⁴、COOR⁴、CONR⁴R⁵、NR⁴R⁵、NR⁵COR⁴、NR⁵COOR⁴、NR⁵CONR⁴R⁵、NR⁵SOR⁴ 又は NR⁵SO₂R⁴ を表わし、

R⁴、R⁵ は H、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-ハロアルキル、C₁₋₆-アルキレン-OH、C₂₋₆-アルケニル、C₇₋₁₁-アラルキル、C₂₋₄-アルケニル-アリール、C₂₋₄-アルキニル-アリール、C₁₋₄-アルキル-het アリール、C₂₋₄-アルケニル-het アリール、C₂₋₄-アルキニル-het アリール、C₂₋₆-アルキニル (Si(C₁₋₄-アルキル)₃ により置換されていてもよい) を表わし、又は R⁴ はアリール、het、het アリールの中から選ばれた基を表わし、C₁₋₄-アルキルにより置換されていてもよく、又は

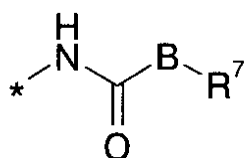
40

R⁴ 及び R⁵ は一緒になって炭素原子及び必要により酸素、窒素及び硫黄の中から選ばれたヘテロ原子からなる 5 員環、6 員環又は 7 員環を形成し、

R^c は NHR⁶ 又は

【 0 0 0 9 】

【化 2】



50

【 0 0 1 0 】

の中から選ばれた基を表わし、

B は結合、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル又は C_{2-6} -アルキニルを表わし、

R^6 は H 又は C_{1-4} -アルキル、 C_{2-4} -アルケニル、 C_{2-4} -アルキニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルケニル、het、アリール、hetアリール (1 個以上の基 $R^{6.1}$ により置換されていてもよい) のの中から選ばれた基を表わし、

$R^{6.1}$ はハロゲン、 CF_3 、OH、CN、OMe、 SO_2 (C_{1-4} -アルキル)を表わし、

R^7 は H、 C_{1-4} -アルキル、 C_{2-4} -アルケニル、 C_{2-4} -アルキニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 $NR^{7.1}R^{7.2}$ 、 $OR^{7.2}$ 、 $SR^{7.2}$ 、hetアリール、het (C_{1-4} -アルキルにより置換されていてもよい) 又は $CONH_2$ を表わし、

$R^{7.1}$ は H、 C_{1-6} -アルキル、 $(CH_2)_{2-4}R^{7.1.1}$ 又は COO プチルを表わし、

$R^{7.2}$ は H、 C_{1-6} -アルキル (1 個以上の OH により置換されていてもよい) を表わし、

$R^{7.1.1}$ は $NR^{7.1.1.1}R^{7.1.1.2}$ 、het 又は 1-イミダゾリル、2-(N-エチルピロリジン)を表わし、

$R^{7.1.1.1}$ は H 又は C_{1-6} -アルキルを表わし、

$R^{7.1.1.2}$ は H 又は C_{1-6} -アルキルを表わし、

但し、Y = 窒素、Z = 窒素、j = 2、k = 0、 R^b = H かつ R^c = $NHCONH-Et$ の場合には、 R^a が H 又は Me であり得ないことを条件とする。

【 0 0 1 1 】

上記式 1 の好ましい化合物は

R^a がアリール、 C_{7-11} -アラルキル及びhetアリールの中から選ばれた基を表わし、これらが R^1 、 R^2 及び R^3 のの中から選ばれた 1 個以上の基により置換されていてもよく、

R^1 及び R^2 が互いに独立に C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルケニル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{1-6} -アルキレン-COOH、 C_{1-6} -アルコキシ、ハロゲン、OH、CN、 $COR^{1.1}$ 、 $O-C_{1-4}$ -ハロアルキル、 NO_2 もしくは $SR^{1.1}$ 、 $SOR^{1.1}$ 、 $SO_2R^{1.1}$ 、het 又は hetアリールを表わし、

$R^{1.1}$ が OH、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 $NR^{1.1.1}R^{1.1.2}$ を表わし、

$R^{1.1.1}$ が H、 C_{1-6} -アルキル (NH_2 、 $NHMe$ 、 NMe_2 のの中から選ばれた基により置換されていてもよい) を表わし、

$R^{1.1.2}$ が H、 C_{1-6} -アルキルを表わし、又は

$R^{1.1.1}$ と $R^{1.1.2}$ が一緒になって 5 員又は 6 員複素環を形成し、これがメチル、エチル、プロピルの中から選ばれた基により置換されていてもよく、

R^3 が

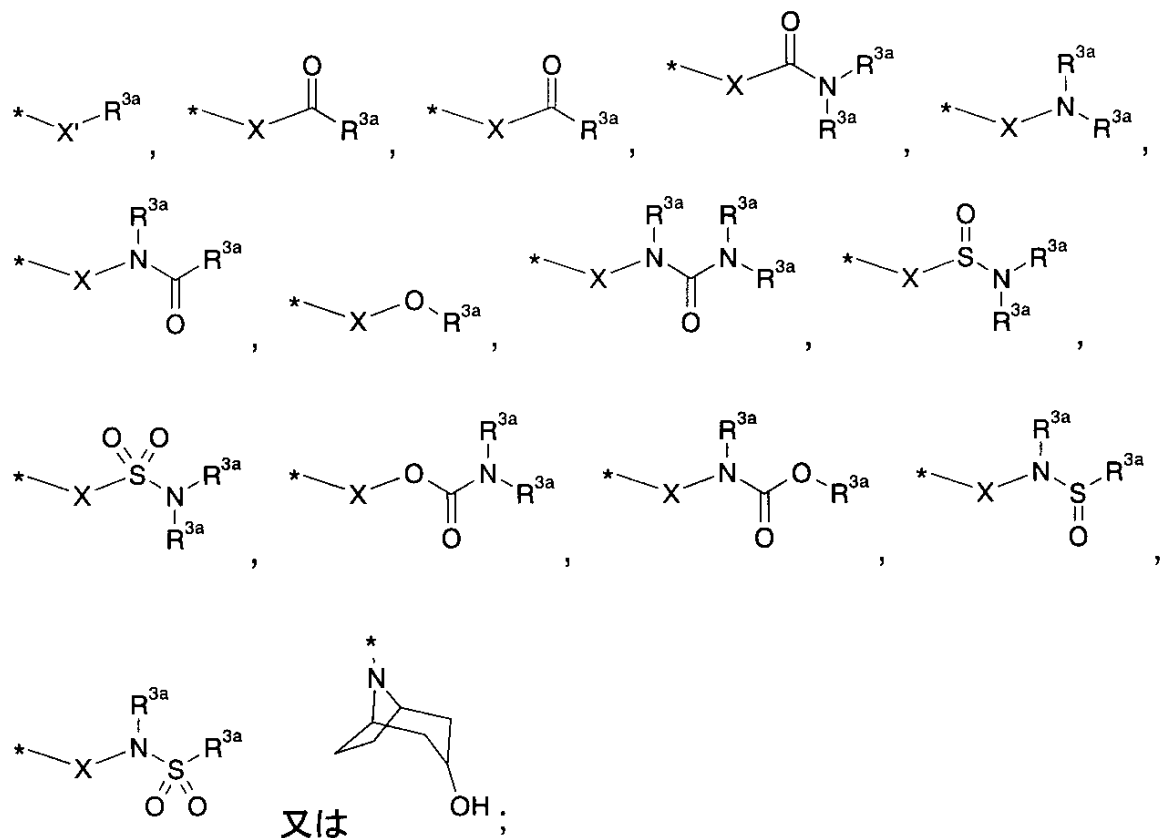
【 0 0 1 2 】

10

20

30

【化 3】



10

20

【0013】

の中から選ばれた基を表わし、

X が結合又は C_{1-4} -アルキレンを表わし、

X' が C_{1-4} -アルキレン、 C_{2-4} -アルケニレン又は C_{1-4} -アルキニレンを表わし、

R^{3a} が $R^{3.1}$ 、 $R^{3.2}$ 及び $R^{3.3}$ の中から選ばれた基（これは同じであってもよく、また異な

30

っていてもよい）を表わし、

$R^{3.1}$ がスピロ又はhetを表わし、het が 1 個以上の $R^{3.1.1}$ により置換されていてもよく、
 $R^{3.1.1}$ が C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、OH、 C_{1-4} -アルキレン-OH、 C_{1-4} -アルキレン- $NR^{3.1.1.1}$ 、 $R^{3.1.1.2}$ 、 $COR^{3.1.1.1}$ 、 $COOR^{3.1.1.1}$ 、 $CONR^{3.1.1.1}$ 、 $R^{3.1.1.2}$ 、 $NR^{3.1.1.1}$ 、 $R^{3.1.1.2}$ 、het、het アリール、 $NHCOR^{3.1.1.1}$ を表わし、

$R^{3.1.1.1}$ が H、 C_{1-4} -アルキル、アリール及び C_{7-11} -アラルキル（ハロゲン、OH及びCN
 のの中から選ばれた基により置換されていてもよい）の中から選ばれた基を表わし、

$R^{3.1.1.2}$ が H、 C_{1-4} -アルキルを表わし、

$R^{3.2}$ が C_{3-6} -シクロアルキル、het、het アリール及びスピロの中から選ばれた基を表わし、これは 1 個以上の $R^{3.2.1}$ により置換されていてもよく、

$R^{3.2.1}$ が C_{1-6} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、OH、 $NR^{3.2.1.1}$ 、 $R^{3.2.1.2}$ 、 $NHCOR^{3.2.1.1}$ 、 $R^{3.2.1.2}$ 又はhet（ C_{1-4} -アルキル、 $SO_2R^{3.2.1.1}$ 、 CH_2-C_{3-6} -シクロアルキル及びアリールの中から選ばれた 1 個以上の基により置換されていてもよい）を表わし、

40

$R^{3.2.1.1}$ が H、 C_{1-4} -アルキル又は C_{7-11} -アラルキルを表わし、

$R^{3.2.1.2}$ が H、 C_{1-4} -アルキル又は C_{7-11} -アラルキルを表わし、

$R^{3.2.1.2}$ がアリール、 C_{7-11} -アラルキルを表わし、又は

C_{1-6} -アルキル（これは 1 個又は 2 個の $R^{3.2.2}$ により置換されていてもよい）を表わし、

$R^{3.2.2}$ が C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 $COOR^{3.2.2.1}$ 、 $CONR^{3.2.2.1}$ 、 $R^{3.2.2.2}$ 、 $NR^{3.2.2.1}$ 、 $R^{3.2.2.2}$ 、 $NHCOR^{3.2.2.1}$ 、 C_{1-6} -ハロアルキル、CN、 $OR^{3.2.2.1}$ 、 $SO_2R^{3.2.2.1}$ 、 C_{3-6} -シクロアルキル、CO-het、 C_{2-4} -アルキニル-het アリール、グアニジ

50

ン又はhet、hetアリール及びアリールの中から選ばれた基（これはハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、 $CONR^{3.2.2.1}R^{3.2.2.2}$ 、OH、イミダゾリジノンの中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい）を表わし、

$R^{3.2.2.1}$ がH又は C_{1-6} -アルキル、アリール、 C_{7-11} -アラルキルを表わし、

$R^{3.2.2.2}$ がHもしくは C_{1-6} -アルキルを表わし、又は

アリール（これは1個又は2個の $R^{3.2.3}$ により置換されていてもよい）を表わし、

【0014】

$R^{3.2.3}$ が $NH-C_{1-6}$ -アルキル- $N(C_{1-6}$ -アルキル)₂又はhetの中から選ばれた基を表わし、hetが C_{1-6} -アルキル基により置換されていてもよく、

$R^{3.3}$ がH又は C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{1-6} -ハロアルキル及びアリールの中から選ばれた基（これは1個以上の基 $R^{3.3.1}$ により置換されていてもよい）を表わし、

$R^{3.3.1}$ が C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルケニル、 $OR^{3.3.1.1}$ 、 $NR^{3.3.1.1}R^{3.3.1.2}$ 、 $CONR^{3.3.1.1}R^{3.3.1.2}$ 、 $COOR^{3.3.1.1}$ 、 $NR^{3.3.1.1}COR^{3.3.1.2}$ 、 $SOR^{3.3.1.1}$ 、 $SO_2R^{3.3.1.1}$ 、 $C(NR^{3.3.1.1}R^{3.3.1.2})NR^{3.3.1.3}$ 、 $NR^{3.3.1.1}CONR^{3.3.1.2}R^{3.3.1.3}$ 、OH、CN、ハロゲン又はhet（ C_{1-4} -アルキル、 SO_2H 、 SO_2C_{1-4} -アルキル、 SO_2C_{7-11} -アラルキル、 CH_2-C_{3-6} -シクロアルキル及びアリールの中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい）を表わし、

$R^{3.3.1.1}$ 、 $R^{3.3.1.2}$ 及び $R^{3.3.1.3}$ が C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{7-11} -アラルキル、 C_{2-4} -アルケニル-アリール、 C_{2-4} -アルキニル-アリール、 C_{1-4} -アルキル-hetアリール、 C_{2-4} -アルケニル-hetアリール、 C_{2-4} -アルキニル-hetアリール、 COC_{1-4} -アルキル-hetアリール、 COC_{2-4} -アルケニル-hetアリール、 COC_{2-4} -アルキニル-hetアリールの中から選ばれた基を表わし、又は

基 $R^{3.3.1.1}$ 、 $R^{3.3.1.2}$ 及び $R^{3.3.1.3}$ の二つが一緒になって、炭素原子及び必要により酸素、窒素及び硫黄の中から選ばれたヘテロ原子からなる環を形成し、

R^a がH、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{3-8} -シクロアルキル、 C_{3-8} -シクロアルケニル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 COR^8 、 NR^9R^{10} 、 NO_2 、 OR^8 、 SR^{11} 、 SOR^{11} 、 SO_2R^{11} 、 $NHCO-C_{1-6}$ -アルキル- NH_2 、スピロ又は C_{7-11} -アラルキル、 CH_2-O -アリール及びhetの中から選ばれた基（これは1個以上のハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、 $CO-C_{1-4}$ -ハロアルキル、 C_{1-4} -アルキル- NH_2 又は $CH_2NHCOOR^{12}$ により置換されていてもよい）を表わし、

R^8 が C_{1-6} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 NH_2 、hetアリール又はアリール（1個以上のハロゲン又は C_{1-4} -アルキルにより置換されていてもよい）を表わし、

R^9 がH、 $COOR^{12}$ 、 $CONR^{12}$ 又は C_{1-6} -アルキル（1個以上の $COOH$ 、 $N(C_{1-6}$ -アルキル)₂又はhet（1個以上の C_{1-6} -アルキルにより置換されていてもよい）により置換されていてもよい）を表わし、又は R^9 がhet（1個以上の C_{1-4} -アルキルにより置換されていてもよい）を表わし、

R^{10} がH、 C_{1-6} -アルキル、 $CO-C_{1-6}$ -アルキル又は C_{2-6} -アルキニルを表わし、

R^{11} が C_{1-6} -アルキル（1個以上の $N(C_{1-4}$ -アルキル)₂により置換されていてもよい）を表わし、

R^{12} がH、 C_{1-6} -アルキルを表わす、化合物及びこれらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物である（但し、 Y = 窒素、 Z = 窒素、 $j = 2$ 、 $k = 0$ 、 $R^b = H$ かつ $R^c = NHCONH-Et$ の場合には、 R^a がH又はMeであり得ないことを条件とする）。

【0015】

上記式1の好ましい化合物は

R^a がアリール、 C_{7-11} -アラルキル及びhetアリールの中から選ばれた基を表わし、これらが R^1 、 R^2 及び R^3 の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよく、

R^1 及び R^2 が互いに独立に C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルケニル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{1-6} -アルキレン- $COOH$ 、 C_{1-6} -アルコキシ、ハロゲン、OH、CN、 $COR^{1.1}$ 、 $O-C_{1-4}$ -ハロアルキル、 NO_2 もしくは $SR^{1.1}$ 、

SOR^{1.1}、SO₂R^{1.1}、het又はhetアリールを表わし、

R^{1.1}がOH、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、NR^{1.1.1}R^{1.1.2}を表わし、

R^{1.1.1}がH、C₁₋₆-アルキル(NH₂、NHMe、NMe₂の中から選ばれた基により置換されていてもよい)を表わし、

R^{1.1.2}がH、C₁₋₆-アルキルを表わし、又は

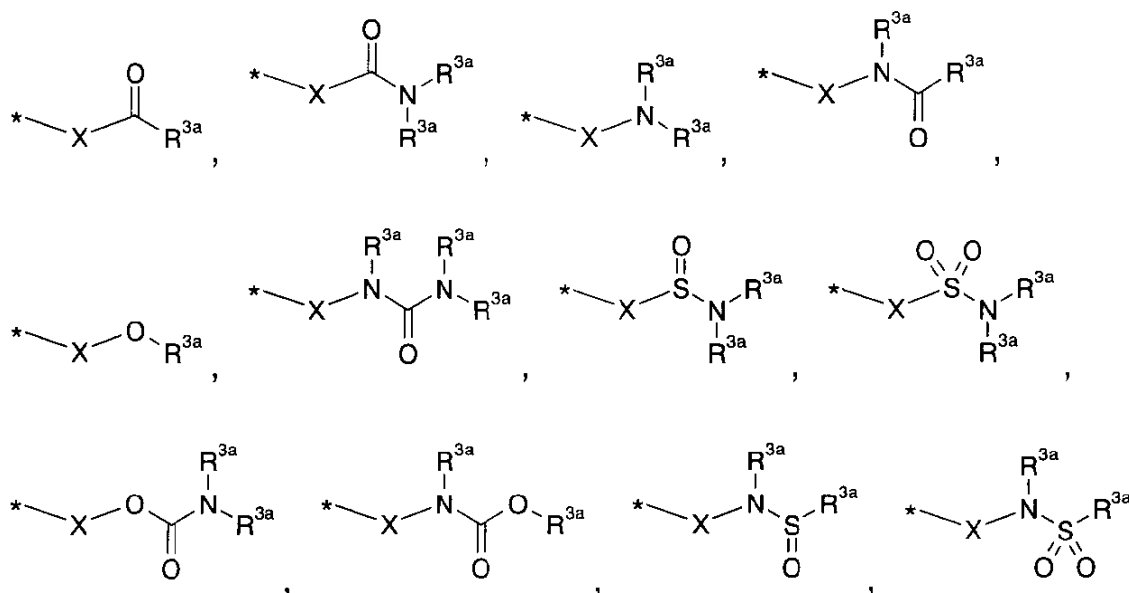
R^{1.1.1}とR^{1.1.2}が一緒になって5員又は6員複素環を形成し、これがメチル、エチル、プロピルの中から選ばれた基により置換されていてもよく、

R³が

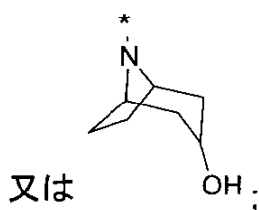
【0016】

【化4】

10



20



30

【0017】

の中から選ばれた基を表わし、

Xが結合又はC₁₋₄-アルキレンを表わし、

R^{3a}がR^{3.1}、R^{3.2}及びR^{3.3}の中から選ばれた基(これは同じであってもよく、また異なってもよい)を表わし、

40

R^{3.1}がスピロ又はhetを表わし、hetが1個以上のR^{3.1.1}により置換されていてもよく、

R^{3.1.1}がC₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、OH、C₁₋₄-アルキレン-OH、C₁₋₄-アルキレン-NR^{3.1.1.1}R^{3.1.1.2}、COR^{3.1.1.1}、COOR^{3.1.1.1}、CONR^{3.1.1.1}R^{3.1.1.2}、NR^{3.1.1.1}R^{3.1.1.2}、het、hetアリール、NHCOR^{3.1.1.1}を表わし、

R^{3.1.1.1}がH、C₁₋₄-アルキル、アリール及びC₇₋₁₁-アラルキル(ハロゲン、OH及びCNの中から選ばれた基により置換されていてもよい)の中から選ばれた基を表わし、

R^{3.1.1.2}がH、C₁₋₄-アルキルを表わし、

R^{3.2}がC₃₋₆-シクロアルキル、het、hetアリール及びスピロの中から選ばれた基を表わし、これは1個以上のR^{3.2.1}により置換されていてもよく、

R^{3.2.1}がC₁₋₆-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、OH、NR^{3.2.1.1}R^{3.2.1.2}、NHCOR^{3.2.1.1}、

50

³又はhet (C₁₋₄-アルキル、SO₂R^{3.2.1.1}、CH₂-C₃₋₆-シクロアルキル及びアリールの中から選ばれた 1 個以上の基により置換されていてもよい)を表わし、

R^{3.2.1.1}がH、C₁₋₄-アルキル又はC₇₋₁₁-アラルキルを表わし、

R^{3.2.1.2}がH、C₁₋₄-アルキル又はC₇₋₁₁-アラルキルを表わし、

R^{3.2.1.2}がアリール、C₇₋₁₁-アラルキルを表わし、又は

C₁₋₆-アルキル (これは 1 個又は 2 個のR^{3.2.2}により置換されていてもよい)を表わし

、
R^{3.2.2}がC₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、COOR^{3.2.2.1}、CONR^{3.2.2.1}R^{3.2.2.2}、NR^{3.2.2.1}R^{3.2.2.2}、NHCOR^{3.2.2.1}、C₁₋₆-ハロアルキル、CN、OR^{3.2.2.1}、SO₂R^{3.2.2.1}、C₃₋₆-シクロアルキル、CO-het、C₂₋₄-アルキニル-hetアリール、グアニジン又はhet、hetアリール及びアリールの中から選ばれた基 (これはハロゲン、C₁₋₆-アルキル、CONR^{3.2.2.1}R^{3.2.2.2}、OH、イミダゾリジノンの中から選ばれた 1 個以上の基により置換されていてもよい)を表わし、

R^{3.2.2.1}がH又はC₁₋₆-アルキル、アリール、C₇₋₁₁-アラルキルを表わし、

R^{3.2.2.2}がHもしくはC₁₋₆-アルキルを表わし、又は

アリール (これは 1 個又は 2 個のR^{3.2.3}により置換されていてもよい)を表わし、

R^{3.2.3}がNH-C₁₋₆-アルキル-N(C₁₋₆-アルキル)₂又はhetの中から選ばれた基を表わし、hetがC₁₋₆-アルキル基により置換されていてもよく、

【 0 0 1 8 】

R^{3.3}がH又はC₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₁₋₆-ハロアルキル及びアリールの中から選ばれた基 (これは 1 個以上の基R^{3.3.1}により置換されていてもよい)を表わし、

R^{3.3.1}がC₃₋₆-シクロアルキル、C₃₋₆-シクロアルケニル、OR^{3.3.1.1}、NR^{3.3.1.1}R^{3.3.1.2}、CONR^{3.3.1.1}R^{3.3.1.2}、COOR^{3.3.1.1}、NR^{3.3.1.1}COR^{3.3.1.2}、SOR^{3.3.1.1}、SO₂R^{3.3.1.1}、C(NR^{3.3.1.1}R^{3.3.1.2})NR^{3.3.1.3}、NR^{3.3.1.1}CONR^{3.3.1.2}R^{3.3.1.3}、OH、CN、ハロゲン又はhet (C₁₋₄-アルキル、SO₂H、SO₂C₁₋₄-アルキル、SO₂C₇₋₁₁-アラルキル、CH₂-C₃₋₆-シクロアルキル及びアリールの中から選ばれた 1 個以上の基により置換されていてもよい)を表わし、

R^{3.3.1.1}、R^{3.3.1.2}及びR^{3.3.1.3}がC₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₇₋₁₁-アラルキル、C₂₋₄-アルケニル-アリール、C₂₋₄-アルキニル-アリール、C₁₋₄-アルキル-hetアリール、C₂₋₄-アルケニル-hetアリール、C₂₋₄-アルキニル-hetアリール、COC₁₋₄-アルキル-hetアリール、COC₂₋₄-アルケニル-hetアリール、COC₂₋₄-アルキニル-hetアリールの中から選ばれた基を表わし、又は

基R^{3.3.1.1}、R^{3.3.1.2}及びR^{3.3.1.3}の二つが一緒になって、炭素原子及び必要により酸素、窒素及び硫黄の中から選ばれたヘテロ原子からなる環を形成し、

【 0 0 1 9 】

R^aがH、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₃₋₈-シクロアルキル、C₃₋₈-シクロアルケニル、C₁₋₆-ハロアルキル、COR⁸、NR⁹R¹⁰、NO₂、OR⁸、SR¹¹、SOR¹¹、SO₂R¹¹、NHCO-C₁₋₆-アルキル-NH₂、スピロ又はC₇₋₁₁-アラルキル、CH₂-O-アリール及びhetの中から選ばれた基 (これは 1 個以上のハロゲン、C₁₋₆-アルキル、CO-C₁₋₄-ハロアルキル、C₁₋₄-アルキル-NH₂又はCH₂NHCOOR¹²により置換されていてもよい)を表わし、

R⁸がC₁₋₆-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、NH₂、hetアリール又はアリール (1 個以上のハロゲン又はC₁₋₄-アルキルにより置換されていてもよい)を表わし、

R⁹がH、COOR¹²、CONR¹²又はC₁₋₆-アルキル (1 個以上のCOOH、N(C₁₋₆-アルキル)₂又はhet (1 個以上のC₁₋₆-アルキルにより置換されていてもよい)により置換されていてもよい)を表わし、又はR⁹がhet (1 個以上のC₁₋₄-アルキルにより置換されていてもよい)を表わし、

R¹⁰がH、C₁₋₆-アルキル、CO-C₁₋₆-アルキル又はC₂₋₆-アルキニルを表わし、

R¹¹がC₁₋₆-アルキル (1 個以上のN(C₁₋₄-アルキル)₂により置換されていてもよい)を表わし、

10

20

30

40

50

R^{12} がH、 C_{1-6} -アルキルを表わす、化合物及びこれらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物である（但し、 $Y =$ 窒素、 $Z =$ 窒素、 $j = 2$ 、 $k = 0$ 、 $R^b = H$ かつ $R^c = NHCONH-Et$ の場合には、 R^a がH又はMeであり得ないことを条件とする）。

【0020】

上記式1の好ましい化合物は

R^a がアリール、 C_{7-11} -アルキル及びhetアリールの中から選ばれた基を表わし、これらが R^1 、 R^2 及び R^3 の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよく、

R^1 及び R^2 が互いに独立に C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルケニル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{1-6} -アルキレン-COOH、 C_{1-6} -アルコキシ、ハロゲン、OH、CN、COR^{1.1}、O- C_{1-4} -ハロアルキル、NO₂もしくはSR^{1.1}、SOR^{1.1}、SO₂R^{1.1}、het又はhetアリールを表わし、

$R^{1.1}$ がOH、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、NR^{1.1.1}R^{1.1.2}を表わし、

$R^{1.1.1}$ がH、 C_{1-6} -アルキル（NH₂、NHMe、NMe₂の中から選ばれた基により置換されていてもよい）を表わし、

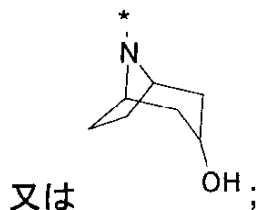
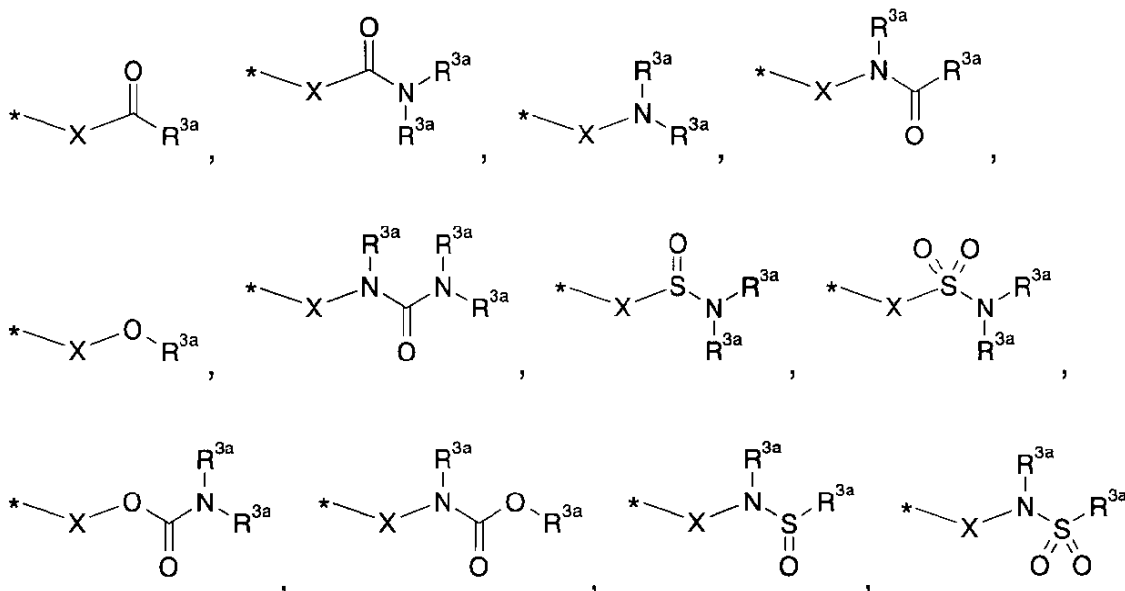
$R^{1.1.2}$ がH、 C_{1-6} -アルキルを表わし、又は

$R^{1.1.1}$ と $R^{1.1.2}$ が一緒になって5員又は6員複素環を形成し、これがメチル、エチル、プロピルの中から選ばれた基により置換されていてもよく、

R^3 が

【0021】

【化5】



【0022】

の中から選ばれた基を表わし、

X が結合又は C_{1-4} -アルキレンを表わし、

R^{3a} が $R^{3.1}$ 、 $R^{3.2}$ 及び $R^{3.3}$ の中から選ばれた基（これは同じであってもよく、また異なっているてもよい）を表わし、

$R^{3.1}$ がスピロ又はhetを表わし、hetが1個以上の $R^{3.1.1}$ により置換されていてもよく、 $R^{3.1.1}$ が C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、OH、 C_{1-4} -アルキレン-OH、 C_{1-4} -アルキレン-NR $^{3.1.1.1}$ R $^{3.1.1.2}$ 、COR $^{3.1.1.1}$ 、COOR $^{3.1.1.1}$ 、CONR $^{3.1.1.1}$ R $^{3.1.1.2}$ 、NR $^{3.1.1.1}$ R $^{3.1.1.2}$ 、het、hetアリール、NHCOR $^{3.1.1.1}$ を表わし、

$R^{3.1.1.1}$ がH、 C_{1-4} -アルキル、アリール及び C_{7-11} -アラルキル（ハロゲン、OH及びCNの中から選ばれた基により置換されていてもよい）の中から選ばれた基を表わし、

$R^{3.1.1.2}$ がH、 C_{1-4} -アルキルを表わし、

【0023】

$R^{3.2}$ が C_{3-6} -シクロアルキル、het、hetアリール及びスピロの中から選ばれた基を表わし、これは1個以上の $R^{3.2.1}$ により置換されていてもよく、

$R^{3.2.1}$ が C_{1-6} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、OH、-NR $^{3.2.1.1}$ R $^{3.2.1.2}$ 、NHCOR $^{3.2.1.1}$ 又はhet（ C_{1-4} -アルキル、SO $_2$ R $^{3.2.1.1}$ 、CH $_2$ - C_{3-6} -シクロアルキル及びアリールの中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい）を表わし、

$R^{3.2.1.1}$ がH、 C_{1-4} -アルキル又は C_{7-11} -アラルキルを表わし、

$R^{3.2.1.2}$ がH、 C_{1-4} -アルキル又は C_{7-11} -アラルキルを表わし、

$R^{3.2.1.2}$ がアリール、 C_{7-11} -アラルキルを表わし、又は

C_{1-6} -アルキル（これは1個又は2個の $R^{3.2.2}$ により置換されていてもよい）を表わし、

$R^{3.2.2}$ が C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、COOR $^{3.2.2.1}$ 、CONR $^{3.2.2.1}$ R $^{3.2.2.2}$ 、NR $^{3.2.2.1}$ R $^{3.2.2.2}$ 、NHCOR $^{3.2.2.1}$ 、 C_{1-6} -ハロアルキル、CN、OR $^{3.2.2.1}$ 、SO $_2$ R $^{3.2.2.1}$ 、 C_{3-6} -シクロアルキル、CO-het、 C_{2-4} -アルキニル-hetアリール、グアニジン又はhet、hetアリール及びアリールの中から選ばれた基（これはハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、CONR $^{3.2.2.1}$ R $^{3.2.2.2}$ 、OH、イミダゾリジノンの中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい）を表わし、

$R^{3.2.2.1}$ がH又は C_{1-6} -アルキル、アリール、 C_{7-11} -アラルキルを表わし、

$R^{3.2.2.2}$ がHもしくは C_{1-6} -アルキルを表わし、又は

アリール（これは1個又は2個の $R^{3.2.3}$ により置換されていてもよい）を表わし、

$R^{3.2.3}$ がNH- C_{1-6} -アルキル-N(C_{1-6} -アルキル) $_2$ 又はhetの中から選ばれた基を表わし、hetが C_{1-6} -アルキル基により置換されていてもよく、

【0024】

$R^{3.3}$ がH又は C_{1-6} -アルキル、 C_{2-4} -アルケニル、 C_{2-4} -アルキニル、 C_{1-4} -ハロアルキル及びアリールの中から選ばれた基（これは1個以上の基 $R^{3.3.1}$ により置換されていてもよい）を表わし、

$R^{3.3.1}$ が C_{5-6} -シクロアルキル、 C_{5-6} -シクロアルケニル、OR $^{3.3.1.1}$ 、NR $^{3.3.1.1}$ R $^{3.3.1.2}$ 、CONR $^{3.3.1.1}$ R $^{3.3.1.2}$ 、COOR $^{3.3.1.1}$ 、NR $^{3.3.1.1}$ COR $^{3.3.1.2}$ 、SOR $^{3.3.1.1}$ 、SO $_2$ R $^{3.3.1.1}$ 、C(NR $^{3.3.1.1}$ R $^{3.3.1.2}$)NR $^{3.3.1.3}$ 、NR $^{3.3.1.1}$ CONR $^{3.3.1.2}$ R $^{3.3.1.3}$ 、OH、CN、ハロゲン又はhet（ C_{1-4} -アルキル、SO $_2$ H、SO $_2$ C_{1-4} -アルキル、SO $_2$ C_{7-11} -アラルキル、CH $_2$ - C_{3-6} -シクロアルキル及びアリールの中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい）を表わし、

$R^{3.3.1.1}$ 、 $R^{3.3.1.2}$ 及び $R^{3.3.1.3}$ が C_{1-4} -アルキル、 C_{2-4} -アルケニル、 C_{2-4} -アルキニル、 C_{7-11} -アラルキル、 C_{2-4} -アルケニル-アリール、 C_{2-4} -アルキニル-アリール、 C_{1-4} -アルキル-hetアリール、 C_{2-4} -アルケニル-hetアリール、 C_{2-4} -アルキニル-hetアリール、COC $_{1-4}$ -アルキル-hetアリール、COC $_{2-4}$ -アルケニル-hetアリール、COC $_{2-4}$ -アルキニル-hetアリールから選ばれた基を表わし、又は

基 $R^{3.3.1.1}$ 、 $R^{3.3.1.2}$ 及び $R^{3.3.1.3}$ の二つが一緒になって、炭素原子及び必要により酸素、窒素及び硫黄の中から選ばれたヘテロ原子からなる5員環、6員環又は7員環を形成し、

R^a がH、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{3-8} -シクロアルキル、 C_{3-8} -シクロアルケ

10

20

30

40

50

ニル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 COR^8 、 NR^9R^{10} 、 NO_2 、 OR^8 、 SR^{11} 、 SOR^{11} 、 SO_2R^{11} 、 $NHCO-C_{1-6}$ -アルキル- NH_2 、スピロ又は C_{7-11} -アラルキル、 CH_2-O -アリアル及びhetの中から選ばれた基（これは1個以上のハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、 $CO-C_{1-4}$ -ハロアルキル、 C_{1-4} -アルキル- NH_2 又は $CH_2NHCOOR^{12}$ により置換されていてもよい）を表わし、

【0025】

R^8 が C_{1-6} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 NH_2 、hetアリアル又はアリアル（1個以上のハロゲン又は C_{1-4} -アルキルにより置換されていてもよい）を表わし、

R^9 がH、 $COOR^{12}$ 又は C_{1-4} -アルキル（1個以上の $COOH$ 、 $N(C_{1-4}$ -アルキル) $_2$ 又はhet（1個以上の C_{1-4} -アルキルにより置換されていてもよい）により置換されていてもよい）を表わし、又は R^9 がhet（1個以上の C_{1-4} -アルキルにより置換されていてもよい）を表わし

10

R^{10} がH、 C_{1-6} -アルキル、 $CO-C_{1-4}$ -アルキル又は C_{2-6} -アルキニルを表わし、

R^{11} が C_{1-6} -アルキル（1個以上の $N(C_{1-4}$ -アルキル) $_2$ により置換されていてもよい）を表わし、

R^{12} が C_{1-6} -アルキルを表わし、

R^b が R^4 、 OR^4 、 $-CH_2OR^4$ 、 COR^4 、 $COOR^4$ 、 $CONR^4R^5$ 、 NR^4R^5 、 NR^5COR^4 、 NR^5COOR^4 、 $NR^5CONR^4R^5$ 、 NR^5SOR^4 又は $NR^5SO_2R^4$ を表わし、

R^4 がH、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{1-6} -アルキレン-OH、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{7-11} -アラルキル、 C_{2-4} -アルケニル-アリアル、 C_{2-4} -アルキニル-アリアル、 C_{1-4} -アルキル-hetアリアル、 C_{2-4} -アルケニル-hetアリアル、 C_{2-4} -アルキニル-hetアリアル、 C_{2-6} -アルキニル（ $Si(C_{1-4}$ -アルキル) $_3$ により置換されていてもよい）を表わし、又は R^4 がアリアル、het、hetアリアルの中から選ばれた基（ C_{1-4} -アルキルにより置換されていてもよい）を表わし、

20

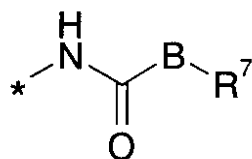
R^5 がH又は C_{1-6} -アルキルを表わし、或いは

R^4 と R^5 が一緒になって炭素原子及び必要により酸素、窒素及び硫黄の中から選ばれたヘテロ原子からなる5員環、6員環又は7員環を形成し、

R^c が NHR^6 又は

【0026】

【化6】



30

【0027】

の中から選ばれた基を表わし、

Bが結合、 C_{1-4} -アルキル又は C_{2-4} -アルキニルを表わし、

R^6 がH又は C_{1-4} -アルキル、 C_{2-4} -アルケニル、 C_{2-4} -アルキニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルケニル、het、アリアル、hetアリアル（1個以上の基 $R^{6.1}$ により置換されていてもよい）の中から選ばれた基を表わし、

40

$R^{6.1}$ がハロゲン、 CF_3 、OH、CN、OMe、 $SO_2(C_{1-4}$ -アルキル)を表わし、

R^7 がH、 C_{1-4} -アルキル、 C_{2-4} -アルケニル、 C_{2-4} -アルキニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 $NR^{7.1}R^{7.2}$ 、 $OR^{7.2}$ 、 $SR^{7.2}$ 、hetアリアル、het（ C_{1-4} -アルキル又は $CONH_2$ により置換されていてもよい）を表わし、

$R^{7.1}$ がH、 C_{1-4} -アルキル、 $(CH_2)_{2-4}R^{7.1.1}$ 又はCOOブチルを表わし、

$R^{7.2}$ がH、 C_{1-6} -アルキル（1個以上のOHにより置換されていてもよい）を表わし、

$R^{7.1.1}$ が $NR^{7.1.1.1}R^{7.1.1.2}$ 、het又は1-イミダゾリル、2-(N-エチルピロリジン)を表わし、

$R^{7.1.1.1}$ がH又は C_{1-6} -アルキルを表わし、

$R^{7.1.1.2}$ がH又は C_{1-6} -アルキルを表わす、化合物及びこれらの薬理学上許される塩、

50

ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物である（但し、Y = 窒素、Z = 窒素、j = 2、k = 0、R^b = H かつ R^c = NHCONH-Et の場合には、R^a が H 又は Me であり得ないことを条件とする）。

【0028】

上記式 1 の好ましい化合物は

R^a がアリール、C₇₋₁₁-アラルキル及びhetアリールの中から選ばれた基を表わし、これらが R¹、R² 及び R³ の中から選ばれた 1 個以上の基により置換されていてもよく、

R¹ 及び R² が互いに独立に C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₃₋₆-シクロアルケニル、C₁₋₆-ハロアルキル、C₁₋₆-アルキレン-COOH、C₁₋₆-アルコキシ、ハロゲン、OH、CN、COR^{1.1}、O-C₁₋₄-ハロアルキル、NO₂ もしくは SR^{1.1}、SOR^{1.1}、SO₂R^{1.1}、het 又は hetアリールを表わし、

R^{1.1} が OH、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、NR^{1.1.1}R^{1.1.2} を表わし、

R^{1.1.1} が H、C₁₋₆-アルキル（NH₂、NHMe、NMe₂ の中から選ばれた基により置換されていてもよい）を表わし、

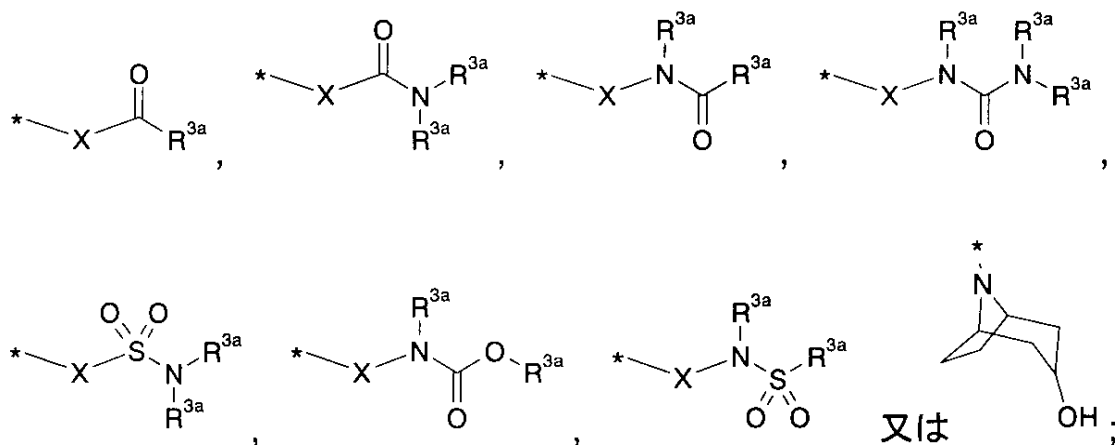
R^{1.1.2} が H、C₁₋₆-アルキルを表わし、又は

R^{1.1.1} と R^{1.1.2} が一緒になって 5 員又は 6 員複素環を形成し、これがメチル、エチル、プロピルの中から選ばれた基により置換されていてもよく、

R³ が

【0029】

【化 7】



【0030】

の中から選ばれた基を表わし、

X が結合又は C₁₋₄-アルキレンを表わし、

R^{3a} が R^{3.1}、R^{3.2} 及び R^{3.3} の中から選ばれた基（これは同じであってもよく、また異なってもよい）を表わし、

R^{3.1} がスピロ又はhetを表わし、het が 1 個以上の R^{3.1.1} により置換されていてもよく、

R^{3.1.1} が C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、OH、C₁₋₄-アルキレン-OH、C₁₋₄-アルキレン-NR^{3.1.1.1}R^{3.1.1.2}、COR^{3.1.1.1}、COOR^{3.1.1.1}、CONR^{3.1.1.1}R^{3.1.1.2}、NR^{3.1.1.1}R^{3.1.1.2}、het、hetアリール、NHCOR^{3.1.1.1} を表わし、

R^{3.1.1.1} が H、C₁₋₄-アルキル、アリール及び C₇₋₁₁-アラルキル（ハロゲン、OH 及び CN の中から選ばれた基により置換されていてもよい）の中から選ばれた基を表わし、

R^{3.1.1.2} が H、C₁₋₄-アルキルを表わし、

R^{3.2} が C₃₋₆-シクロアルキル、het、hetアリール及びスピロの中から選ばれた基を表わし、これは 1 個以上の R^{3.2.1} により置換されていてもよく、

R^{3.2.1} が C₁₋₆-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、OH、-NR^{3.2.1.1}R^{3.2.1.2}、NHCOR^{3.2.1}

\cdot^3 又はhet (C_{1-4} -アルキル、 $SO_2R^{3.2.1.1}$ 、 CH_2-C_{3-6} -シクロアルキル及びアリールの中から選ばれた 1 個以上の基により置換されていてもよい)を表わし、

$R^{3.2.1.1}$ がH、 C_{1-4} -アルキル又は C_{7-11} -アラルキルを表わし、

$R^{3.2.1.2}$ がH、 C_{1-4} -アルキル又は C_{7-11} -アラルキルを表わし、

$R^{3.2.1.2}$ がアリール、 C_{7-11} -アラルキルを表わし、又は

C_{1-6} -アルキル (これは 1 個又は 2 個の $R^{3.2.2}$ により置換されていてもよい)を表わし

、
 $R^{3.2.2}$ が C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 $COOR^{3.2.2.1}$ 、 $CONR^{3.2.2.1}$ 、 $R^{3.2.2.2}$ 、 $NR^{3.2.2.2}$ 、 $NHCOR^{3.2.2.1}$ 、 C_{1-6} -ハロアルキル、CN、 $OR^{3.2.2.1}$ 、 $SO_2R^{3.2.2.1}$ 、 C_{3-6} -シクロアルキル、CO-het、 C_{2-4} -アルキニル-hetアリール、グアニジン又はhet、hetアリール及びアリールの中から選ばれた基 (これはハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、 $CONR^{3.2.2.1}$ 、 $R^{3.2.2.2}$ 、OH、イミダゾリジノンの中から選ばれた 1 個以上の基により置換されていてもよい)を表わし、

$R^{3.2.2.1}$ がH又は C_{1-6} -アルキル、アリール、 C_{7-11} -アラルキルを表わし、

$R^{3.2.2.2}$ がHもしくは C_{1-6} -アルキルを表わし、又は

アリール (これは 1 個又は 2 個の $R^{3.2.3}$ により置換されていてもよい)を表わし、

$R^{3.2.3}$ がNH- C_{1-6} -アルキル- $N(C_{1-6}$ -アルキル) $_2$ 又はhetの中から選ばれた基を表わし、hetが C_{1-6} -アルキル基により置換されていてもよく、

【 0 0 3 1 】

$R^{3.3}$ がH又は C_{1-6} -アルキル、 C_{2-4} -アルケニル、 C_{2-4} -アルキニル及びアリールの中から選ばれた基 (これは 1 個以上の基 $R^{3.3.1}$ により置換されていてもよい)を表わし、

$R^{3.3.1}$ が C_{5-6} -シクロアルキル、 C_{5-6} -シクロアルケニル、 $OR^{3.3.1.1}$ 、 $NR^{3.3.1.1}$ 、 $R^{3.3.1.2}$ 、 $CONR^{3.3.1.1}$ 、 $COOR^{3.3.1.1}$ 、 $NR^{3.3.1.1}$ 、 $COR^{3.3.1.2}$ 、 $SOR^{3.3.1.1}$ 、 $SO_2R^{3.3.1.1}$ 、 $C(NR^{3.3.1.1})NR^{3.3.1.3}$ 、 $NR^{3.3.1.1}$ 、 $CONR^{3.3.1.2}$ 、 $R^{3.3.1.3}$ 、OH、CN、ハロゲン又はhet (C_{1-4} -アルキル、 SO_2H 、 SO_2C_{1-4} -アルキル、 SO_2C_{7-11} -アラルキル、 CH_2-C_{3-6} -シクロアルキル及びアリールの中から選ばれた 1 個以上の基により置換されていてもよい)を表わし、

$R^{3.3.1.1}$ 、 $R^{3.3.1.2}$ 及び $R^{3.3.1.3}$ が C_{1-4} -アルキル、 C_{7-11} -アラルキル、 C_{1-4} -アルキル-hetアリール、 COC_{1-4} -アルキル-hetアリールの中から選ばれた基を表わし、又は

基 $R^{3.3.1.1}$ 、 $R^{3.3.1.2}$ 及び $R^{3.3.1.3}$ の二つが一緒になって、炭素原子及び必要により酸素、窒素及び硫黄の中から選ばれたヘテロ原子からなる 5 員環、6 員環又は 7 員環を形成し、

R^a がH、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルケニル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 COR^8 、 NR^9R^{10} 、 NO_2 、 OR^8 、 SR^{11} 、 SOR^{11} 、 SO_2R^{11} 、 $NHCO-C_{1-6}$ -アルキル- NH_2 、スピロ又は C_{7-11} -アラルキル、 CH_2-O -アリール及びhetの中から選ばれた基 (これは 1 個以上のハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、CO- C_{1-4} -ハロアルキル、 C_{1-4} -アルキル- NH_2 又は $CH_2NHCOOR^{12}$ により置換されていてもよい)を表わし、

【 0 0 3 2 】

R^8 が C_{1-6} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 NH_2 、hetアリール又はアリール (1 個以上のハロゲン又は C_{1-4} -アルキルにより置換されていてもよい)を表わし、

R^9 がH、 $COOR^{12}$ 又は C_{1-4} -アルキル (1 個以上の $COOH$ 、 $N(C_{1-4}$ -アルキル) $_2$ 又はhet (1 個以上の C_{1-4} -アルキルにより置換されていてもよい)により置換されていてもよい)を表わし、又は R^9 がhet (1 個以上の C_{1-4} -アルキルにより置換されていてもよい)を表わし、

、
 R^{10} がH、 C_{1-6} -アルキル、CO- C_{1-4} -アルキル又は C_{2-6} -アルキニルを表わし、

R^{11} が C_{1-6} -アルキル (1 個以上の $N(C_{1-4}$ -アルキル) $_2$ により置換されていてもよい)を表わし、

R^{12} が C_{1-6} -アルキルを表わし、

R^b が R^4 、 OR^4 、 $-CH_2OR^4$ 、 COR^4 、 $COOR^4$ 、 $CONR^4R^5$ 、 NH_2 、 NR^5COOR^4 、 $NR^5CONR^4R^5$ 又は NR^5SO
 R^4 を表わし、

10

20

30

40

50

R^4 がH、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{1-6} -アルキレン-OH、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{7-11} -アラルキル、 C_{1-4} -アルキル-hetアリール、 C_{2-6} -アルキニル ($Si(C_{1-4}$ -アルキル)₃により置換されていてもよい)を表わし、又は R^4 がアリール、het、hetアリールの中から選ばれた基 (C_{1-4} -アルキルにより置換されていてもよい)を表わし、

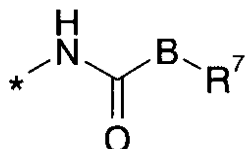
R^5 がH又は C_{1-6} -アルキルを表わし、或いは

R^4 と R^5 が一緒になって炭素原子及び必要により酸素、窒素及び硫黄の中から選ばれたヘテロ原子からなる5員環、6員環又は7員環を形成し、

R^c がNHR⁶又は

【0033】

【化8】



【0034】

の中から選ばれた基を表わし、

Bが結合、 C_{1-4} -アルキル又は C_{2-4} -アルキニルを表わし、

R^6 がH又は C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、het、アリール、hetアリール (1個以上の基 $R^{6.1}$ により置換されていてもよい)の中から選ばれた基を表わし、

$R^{6.1}$ がハロゲン、 CF_3 、OH、CN、OMe、 $SO_2(C_{1-4}$ -アルキル)を表わし、

R^7 がH、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 $NR^{7.1}R^{7.2}$ 、 $OR^{7.2}$ 、 $SR^{7.2}$ 、hetアリール、het (C_{1-4} -アルキル又はCONH₂により置換されていてもよい)を表わし、

$R^{7.1}$ がH、 C_{1-4} -アルキル、 $(CH_2)_2$ 、 $R^{7.1.1}$ 又はCOOブチルを表わし、

$R^{7.2}$ がH、 C_{1-6} -アルキル (1個以上のOHにより置換されていてもよい)を表わし、

$R^{7.1.1}$ が $NR^{7.1.1.1}R^{7.1.1.2}$ 、het又は1-イミダゾリル、2-(N-エチルピロリジン)を表わし、

$R^{7.1.1.1}$ がH又は C_{1-6} -アルキルを表わし、

$R^{7.1.1.2}$ がH又は C_{1-6} -アルキルを表わす、化合物及びこれらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物である (但し、Y = 窒素、Z = 窒素、j = 2、k = 0、 R^b = Hかつ R^c = NHCONH-Etの場合には、 R^a がH又はMeであり得ないことを条件とする)。

上記式1の好ましい化合物は

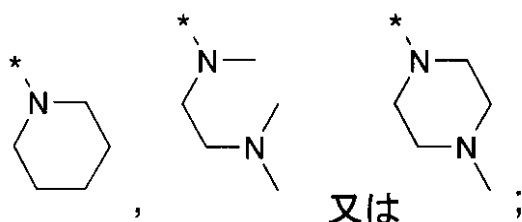
R^a がアリール及び C_{7-11} -アラルキルの中から選ばれた基 (これは R^1 、 R^2 及び R^3 の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい)、又はhetアリール (1個以上の C_{1-4} -アルキルにより置換されていてもよい)を表わし、

R^1 が C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -ハロアルキル、 C_{1-4} -アルキレン-COOH、 C_{1-4} -アルコキシ、ハロゲン、OH、CN、COR^{1.1}、O- C_{1-4} -ハロアルキル、NO₂又はSO₂R^{1.1}を表わし、

$R^{1.1}$ がOH、メチル、NH₂、NHMe、NMe₂、

【0035】

【化9】



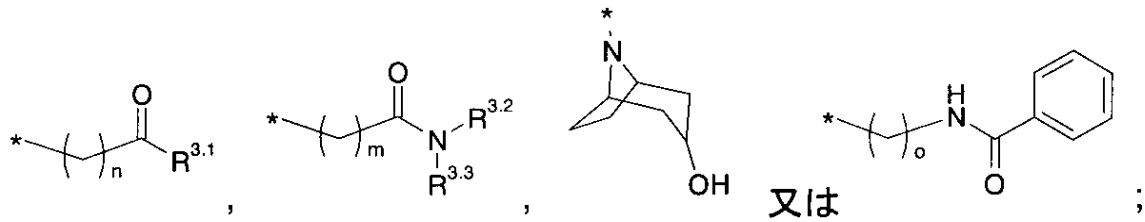
【0036】

を表わし、

R^2 が C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ又はハロゲンを表わし、
 R^3 が

【 0 0 3 7 】

【 化 1 0 】



10

【 0 0 3 8 】

の中から選ばれた基を表わし、

n が0又は1を表わし、

m が0又は1を表わし、

o が2を表わし、

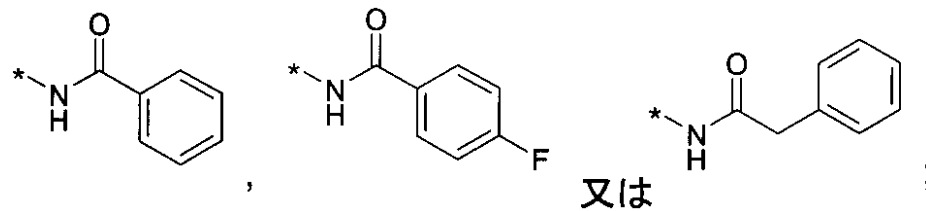
$R^{3.1}$ がスピロ又はhetを表わし、hetが1個以上の $R^{3.1.1}$ により置換されていてもよく、

$R^{3.1.1}$ が C_{1-4} -アルキル、 C_{2-4} -アルケニル、OH、 C_{1-4} -アルキレン-OH、 CH_2NEt_2 、COMe、
 COOH、CONH₂、NH₂、het、hetアリール、

20

【 0 0 3 9 】

【 化 1 1 】



30

【 0 0 4 0 】

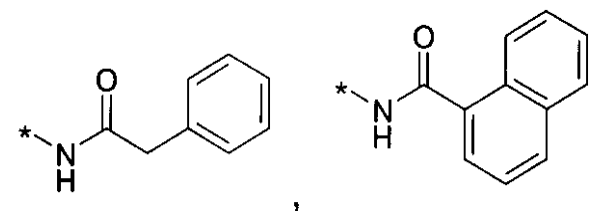
を表わし、

$R^{3.2}$ が C_{3-6} -シクロアルキル、het、hetアリール及びスピロの中から選ばれた基（これは1個又は2個の $R^{3.2.1}$ により置換されていてもよい）を表わし、

$R^{3.2.1}$ が C_{1-4} -アルキル、シクロペンチル、OH、 $-NR^{3.2.1.1}R^{3.2.1.2}$ もしくは

【 0 0 4 1 】

【 化 1 2 】



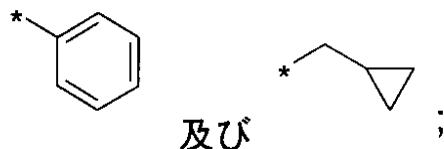
40

【 0 0 4 2 】

又はhetを表わし、これはメチル、 $SO_2R^{3.2.1.1}$ 、

【 0 0 4 3 】

【化 1 3】



【 0 0 4 4 】

の中から選ばれた 1 個以上の基により置換されていてもよく、

$R^{3.2.1.1}$ が H、メチル又はベンジルを表わし、

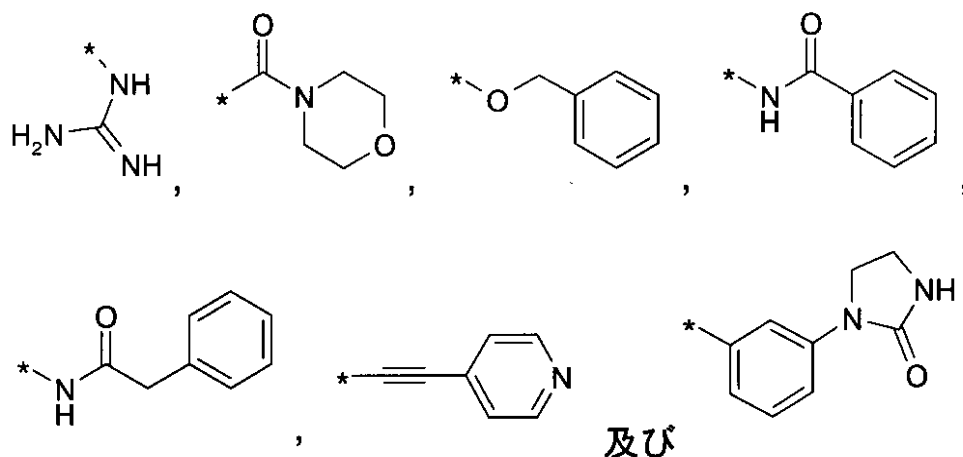
$R^{3.2.1.2}$ が H、メチル又はベンジルを表わし、或いは

$-C_{1-6}$ -アルキル (これは 1 個又は 2 個の $R^{3.2.2}$ により置換されていてもよい) を表わし

、
 $R^{3.2.2}$ が C_{2-4} -アルケニル、 C_{2-4} -アルキニル、 $COOR^{3.2.2.1}$ 、 $CONR^{3.2.2.1}R^{3.2.2.2}$ 、 $NR^{3.2.2.1}R^{3.2.2.2}$ 、 $NHCOR^{3.2.2.1}$ 、 C_{1-4} -ハロアルキル、CN、OH、 $SO_2R^{3.2.2.1}$ 、 C_{3-6} -シクロアルキル又は

【 0 0 4 5 】

【化 1 4】



【 0 0 4 6 】

の中から選ばれた基、或いは

het、het アリール及びアリールの中から選ばれた基 (これは Cl、メチル、 $CONR^{3.2.2.1}R^{3.2.2.2}$ 、OH の中から選ばれた 1 個以上の基により置換されていてもよい) を表わし、

$R^{3.2.2.1}$ が H 又はメチルを表わし、

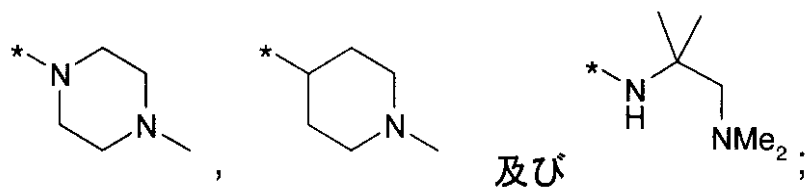
$R^{3.2.2.2}$ が H もしくはメチルを表わし、又は

アリール (これは 1 個又は 2 個の $R^{3.2.3}$ により置換されていてもよい) を表わし、

$R^{3.2.3}$ が

【 0 0 4 7 】

【化 1 5】



【 0 0 4 8 】

10

20

30

40

50

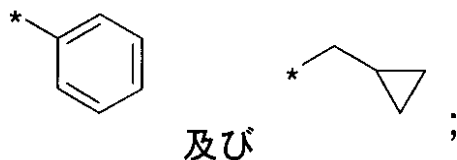
の中から選ばれた基を表わし、

$R^{3.3}$ がH又は C_{1-6} -アルキル及びアリールの中から選ばれた基（これは1個以上の基 $R^{3.1}$ により置換されていてもよい）を表わし、

$R^{3.3.1}$ が C_{5-6} -シクロアルキル、 C_{5-6} -シクロアルケニル、 $OR^{3.3.1.1}$ 、 $NR^{3.3.1.1}R^{3.3.1.2}$ 、 $CONR^{3.3.1.1}R^{3.3.1.2}$ 、 $COOR^{3.3.1.1}$ 、 $NR^{3.3.1.1}COR^{3.3.1.2}$ 、 $SOR^{3.3.1.1}$ 、 $SO_2R^{3.3.1.1}$ 、 $C(NR^{3.3.1.1}R^{3.3.1.2})NR^{3.3.1.3}$ 、 $NR^{3.3.1.1}CONR^{3.3.1.2}R^{3.3.1.3}$ 、OH、CN、ハロゲン又はhet（メチル、 SO_2H 、 SO_2C_{1-4} -アルキル、 SO_2C_{7-11} -アラルキル、

【0049】

【化16】



10

【0050】

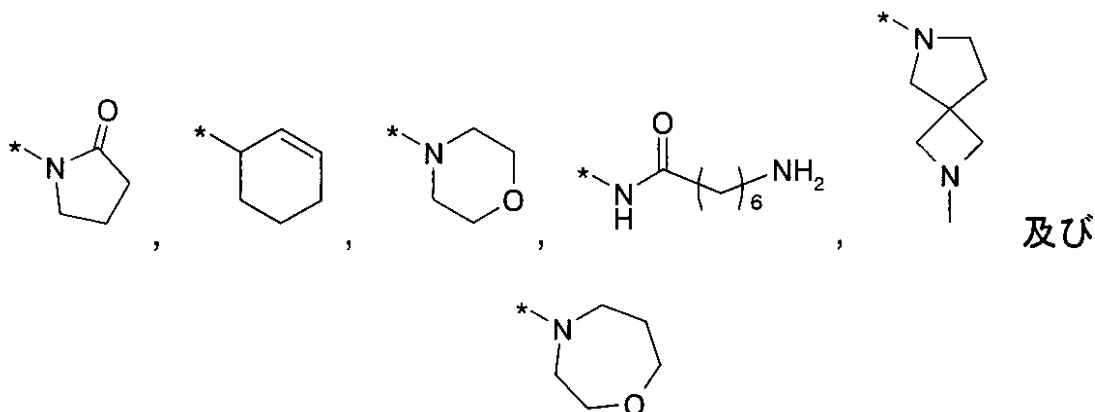
の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい）を表わし、

$R^{3.3.1.1}$ 、 $R^{3.3.1.2}$ 及び $R^{3.3.1.3}$ が C_{1-4} -アルキル、 C_{7-11} -アラルキル、 C_{1-4} -アルキル-hetアリール、 COC_{1-4} -アルキル-hetアリールの中から選ばれた基を表わし、

R^a がH、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 CF_3 、 COR^8 、 NR^9R^{10} 、 NO_2 、 $S(O)_nR^{11}$ 、又は

【0051】

【化17】



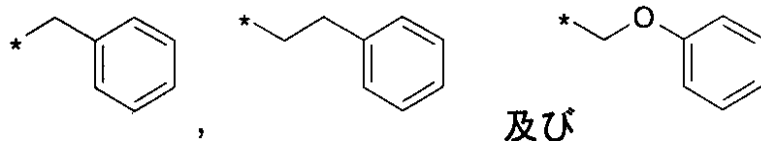
30

【0052】

の中から選ばれた基、又は

【0053】

【化18】



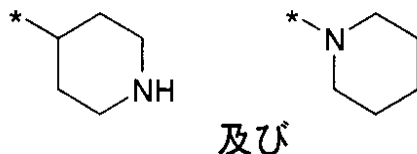
40

【0054】

の中から選ばれた基（これは1個以上のClにより置換されていてもよい）、又は

【0055】

【化 19】



【0056】

の中から選ばれた基（これは1個以上の CH_3 、 COCF_3 、 CH_2NH_2 又は $\text{CH}_2\text{NHCOOR}^{12}$ により置換されていてもよい）を表わし、

R^8 が C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 NH_2 、フラニル又はフェニル（1個以上の塩素により置換されていてもよい）を表わし、

R^9 が H 、 COOR^{12} 又はピペリジノ（1個以上の CH_3 により置換されていてもよい）、又は C_{1-4} -アルキル（これは1個以上の COOH 、 NMe_2 もしくは4-メチルピペラジンにより置換されていてもよい）の中から選ばれた基を表わし、

R^{10} が H 、 C_{1-4} -アルキル、 C_{2-4} -アルキニル又は COCH_3 を表わし、

R^{11} が C_{1-4} -アルキル（1個以上の NMe_2 により置換されていてもよい）を表わし、

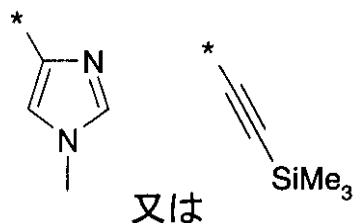
R^{12} が C_{1-4} -アルキルを表わし、

R^b が R^4 、 CH_2OR^4 、 COR^4 、 COOR^4 、 CONR^4R^5 、 NH_2 、 NHCOOR^4 、 $\text{NHCONR}^4\text{R}^5$ 又は OH を表わし、

R^4 が H 、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキレン-OH、 C_{2-4} -アルキニル、 C_{1-6} -ハロアルキル、アリール、het、hetアリール

【0057】

【化 20】



【0058】

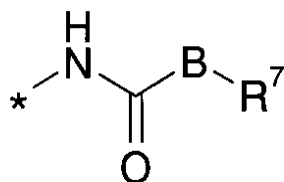
を表わし、

R^5 が H 又は C_{1-4} -アルキルを表わし、

R^c が NHR^6 又は

【0059】

【化 21】



【0060】

の中から選ばれた基を表わし、

B が結合、 C_{1-4} -アルキル又は C_{2-4} -アルキニルを表わし、

R^6 が H 、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{7-11} -アラルキル、アリール（ SO_2CH_3 により置換されていてもよい）を表わし、

R^7 が H 、 $\text{NR}^{7.1}\text{R}^{7.2}$ 、 $\text{OR}^{7.2}$ 、 $\text{SR}^{7.2}$ 、hetアリール、het（ C_{1-4} -アルキル又は CONH_2 により置換されていてもよい）、又は

【0061】

10

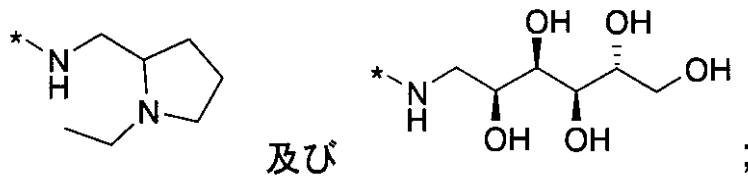
20

30

40

50

【化 2 2】



【 0 0 6 2】

の中から選ばれた基を表わし、

$R^{7.1}$ がH、 C_{1-4} -アルキル、 $(CH_2)_2R^{7.1.1}$ 又はCOOブチルを表わし、

$R^{7.2}$ がH、 C_{1-4} -アルキルを表わし、

$R^{7.1.1}$ が $NR^{7.1.1.1}R^{7.1.1.2}$ 、het又は1-イミダゾリル、2-(N-エチルピロリジン)を表わし、

$R^{7.1.1.1}$ がH又は C_{1-6} -アルキルを表わし、

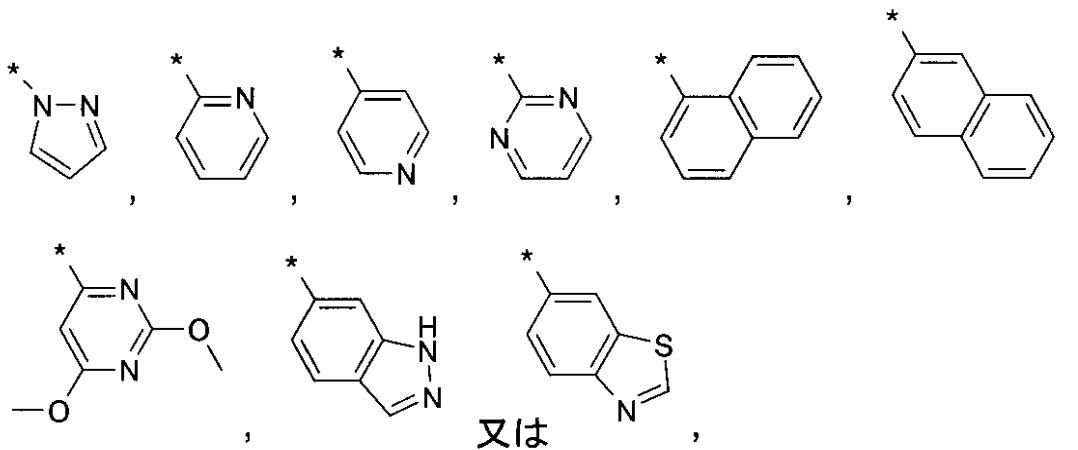
$R^{7.1.1.2}$ がH又は C_{1-6} -アルキルを表わす、化合物及びこれらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物である（但し、Y = 窒素、Z = 窒素、j = 2、k = 0、 R^b = Hかつ R^c = NHCONH-Etの場合には、 R^a がH又はMeであり得ないことを条件とする）。

上記式 1 の好ましい化合物は

R^a がフェニルもしくはベンジル（夫々の場合に、 R^1 、 R^2 及び R^3 の中から選ばれた 1 個以上の基により置換されていてもよい）、又は

【 0 0 6 3】

【化 2 3】



【 0 0 6 4】

を表わし、

R^1 がメチル、エチル、プロピル、ブチル、 CF_3 、 CH_2COOH 、メトキシ、F、Cl、Br、OH、CN、 $COR^{1.1}$ 、 OCF_3 、 NO_2 又は $SO_2R^{1.1}$ を表わし、

$R^{1.1}$ がOH、メチル、 NH_2 、NHMe、NMe₂、

【 0 0 6 5】

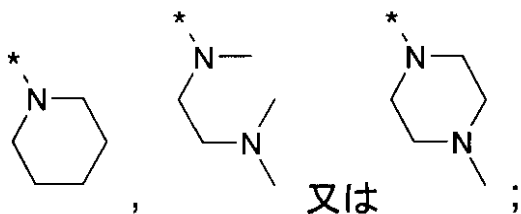
10

20

30

40

【化 2 4】



【 0 0 6 6 】

10

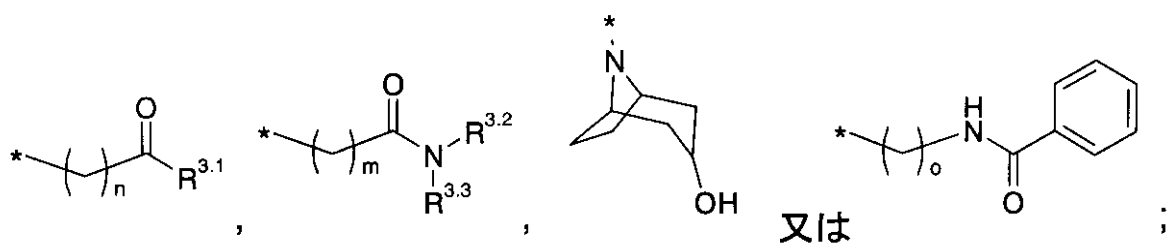
を表わし、

R²がメチル、メトキシ、F、Cl又はBrを表わし、

 \mathbb{R}^3 が

【 0 0 6 7 】

【化 2 5】



【 0 0 6 8 】

の中から選ばれた基を表わし、

n が 0 又は 1 を表わし、

m が 0 又は 1 を表わし、

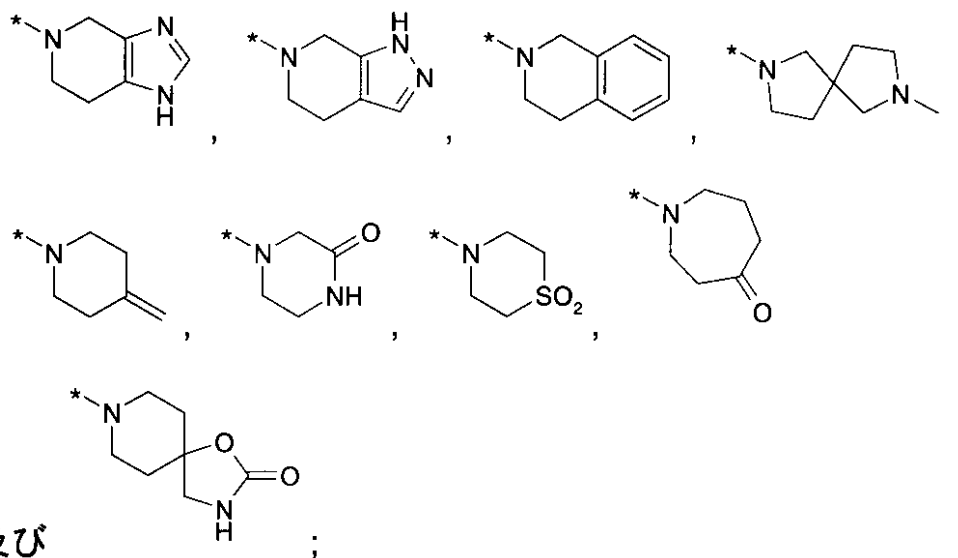
o が 2 を表わし、

$R^{3.1}$ が

【 0 0 6 9 】

30

【化 2 6】



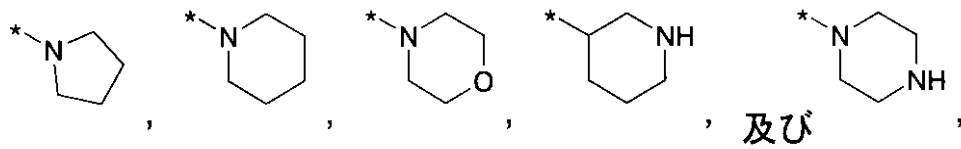
【 0 0 7 0 】

の中から選ばれた基、又は

【 0 0 7 1 】

50

【化 2 7】



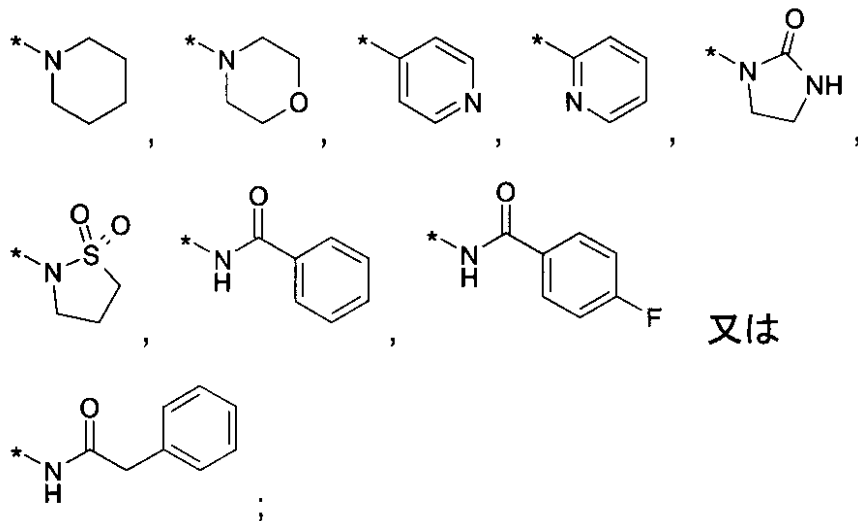
【0072】

の中から選ばれた基（これは1個以上の $R^{3.1.1}$ により置換されていてもよい）を表わし、
 $R^{3.1.1}$ がメチル、エチル、OH、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2NEt_2 、COMe、COOH、CONH₂、NH₂、

10

【0073】

【化 2 8】



20

【0074】

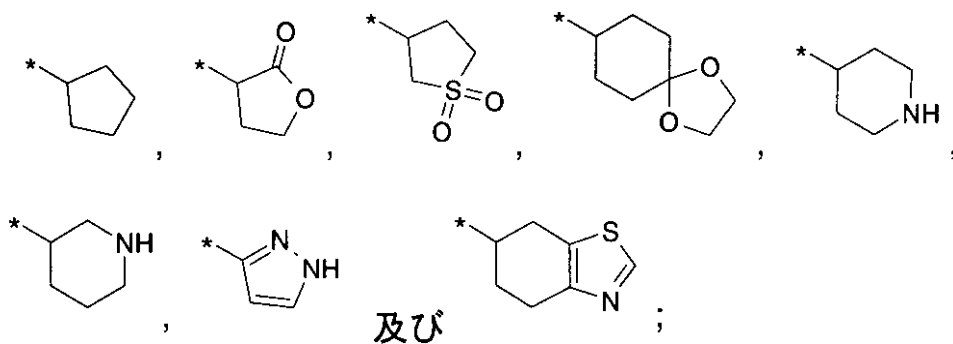
を表わし、

$R^{3.2}$ が

30

【0075】

【化 2 9】



40

【0076】

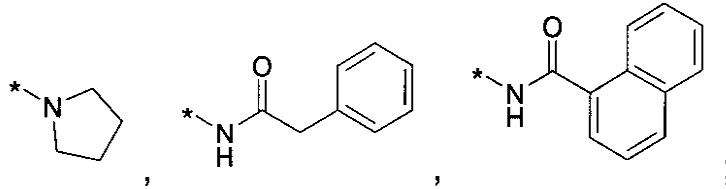
の中から選ばれた基（これはメチル、エチル、シクロペンチル、OH、NH₂の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい）、又はシクロヘキシル（これは1個又は2個の $R^{3.2.1}$ により置換されていてもよい）を表わし、

$R^{3.2.1}$ が-NR^{3.2.1.1}R^{3.2.1.2}又は

【0077】

50

【化 3 0】

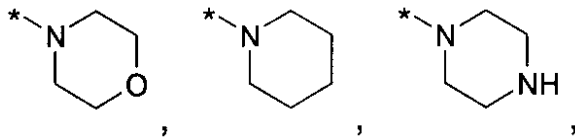


【 0 0 7 8】

の中から選ばれた基、或いは

【 0 0 7 9】

【化 3 1】

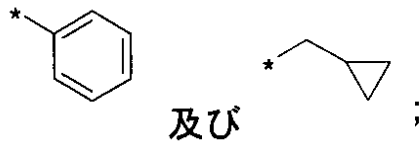


【 0 0 8 0】

の中から選ばれた基（これはメチル、 $\text{SO}_2\text{R}^{3.2.1.1}$ 、

【 0 0 8 1】

【化 3 2】



【 0 0 8 2】

の中から選ばれた 1 個以上の基により置換されていてよい)を表わし、

 $\text{R}^{3.2.1.1}$ が H、メチル又はベンジルを表わし、 $\text{R}^{3.2.1.2}$ が H、メチルもしくはベンジルを表わし、又は- C_{1-6} -アルキル（直鎖又は分岐）（これは 1 個又は 2 個の $\text{R}^{3.2.2}$ により置換されていてよい)を表わし、 $\text{R}^{3.2.2}$ が $\text{C}=\text{CH}_2$ 、 $\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $\text{COOR}^{3.2.2.1}$ 、 $\text{CONR}^{3.2.2.1}\text{R}^{3.2.2.2}$ 、 $\text{NR}^{3.2.2.1}\text{R}^{3.2.2.2}$ 、 NHCO $\text{R}^{3.2.2.1}$ 、 CF_3 、 CN 、 OH 、 $\text{SO}_2\text{R}^{3.2.2.1}$ 又は

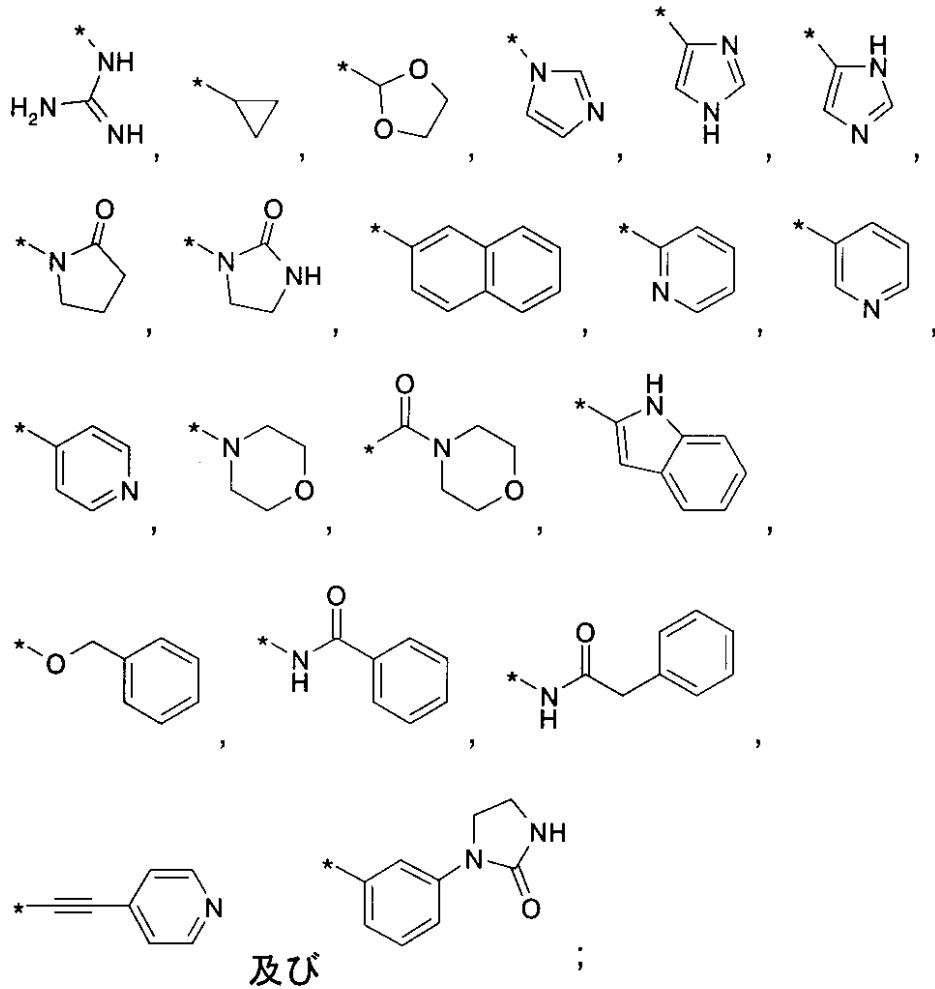
【 0 0 8 3】

10

20

30

【化 3 3】



10

20

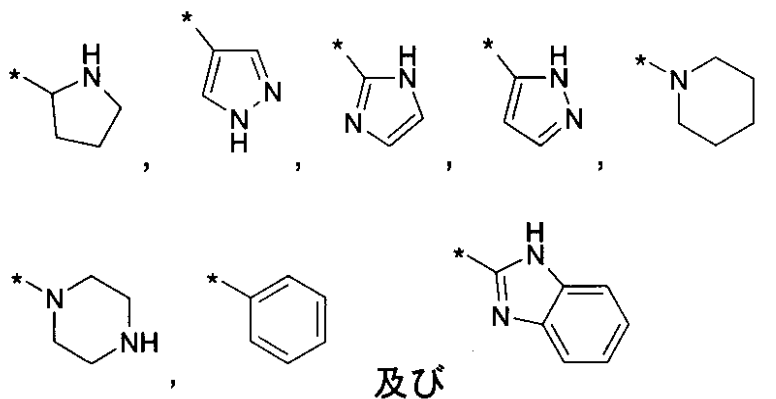
【0084】

の中から選ばれた基、或いは

30

【0085】

【化 3 4】



40

【0086】

の中から選ばれた基（これはCl、メチル、CONR^{3.2.2.1}R^{3.2.2.2}、OHの中から選ばれた 1 個以上の基により置換されていてもよい）を表わし、

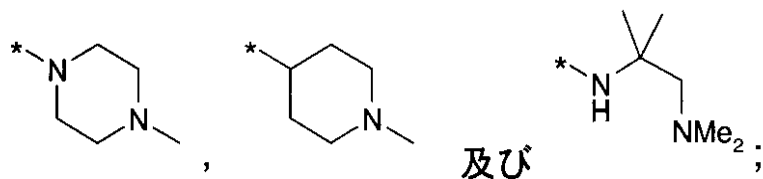
R^{3.2.2.1}がH又はメチルを表わし、

R^{3.2.2.2}がHもしくはメチルを表わし、又は

フェニル（これは 1 個又は 2 個のR^{3.2.3}により置換されていてもよい）を表わし、

50

$R^{3.2.3}$ が
【 0 0 8 7 】
【 化 3 5 】



【 0 0 8 8 】

10

の中から選ばれた基を表わし、

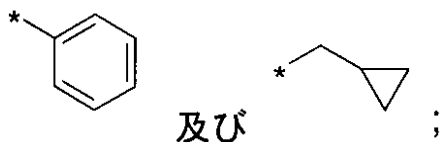
$R^{3.3}$ がH、 C_{1-6} -アルキル（1個以上の $R^{3.3.1}$ により置換されていてもよい）を表わし、

$R^{3.3.1}$ が C_{5-6} -シクロアルキル、 C_{5-6} -シクロアルケニル、 $OR^{3.3.1.1}$ 、 $NR^{3.3.1.1}R^{3.3.1.2}$ 、 $CONR^{3.3.1.1}R^{3.3.1.2}$ 、 $COOR^{3.3.1.1}$ 、 $NR^{3.3.1.1}COR^{3.3.1.2}$ 、 $SOR^{3.3.1.1}$ 、 $SO_2R^{3.3.1.1}$ 、 $C(NR^{3.3.1.1}R^{3.3.1.2})NR^{3.3.1.3}$ 、 $NR^{3.3.1.1}CONR^{3.3.1.2}R^{3.3.1.3}$ 、OH、CN、ハロゲン又はhet（これはメチル、 SO_2H 、 SO_2Me 、 SO_2CH_2 フェニル、

【 0 0 8 9 】

【 化 3 6 】

20



【 0 0 9 0 】

の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい）を表わし、

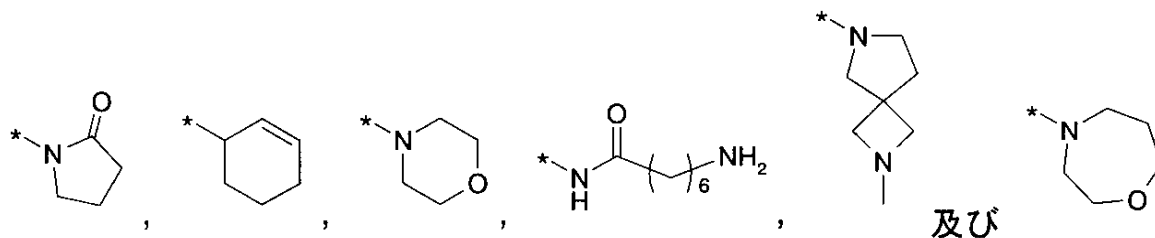
$R^{3.3.1.1}$ 、 $R^{3.3.1.2}$ 及び $R^{3.3.1.3}$ が C_{1-4} -アルキル、 C_{7-11} -アラルキル、 C_{1-4} -アルキル-hetアリール、 COC_{1-4} -アルキル-hetアリールの中から選ばれた基を表わし、

R^a がH、メチル、エチル、プロピル、ブチル、3-メチル-ブチル、プロペニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、 CF_3 、 COR^8 、 NR^9R^{10} 、 NO_2 、 OR^8 、 SR^{11} 、 SOR^{11} 、 SO_2R^{11} 又は

30

【 0 0 9 1 】

【 化 3 7 】



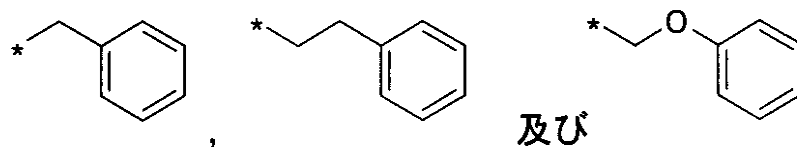
40

【 0 0 9 2 】

の中から選ばれた基、又は

【 0 0 9 3 】

【化 3 8】

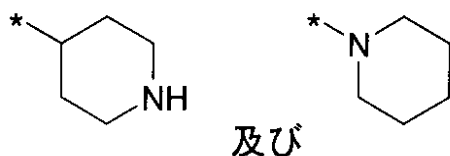


【0094】

の中から選ばれた基（これは1個以上のClにより置換されていてもよい）、又は

【0095】

【化 3 9】



【0096】

の中から選ばれた基（これは1個以上の CH_3 、 COCF_3 、 CH_2NH_2 又は $\text{CH}_2\text{NHCOOR}^{12}$ により置換されていてもよい）を表わし、

R^8 がメチル、プロピル、シクロプロピル、 NH_2 、フラニル又はフェニル（1個以上の塩素により置換されていてもよい）を表わし、

R^9 がH、 COOR^{12} 又はピペリジノ（1個以上の CH_3 により置換されていてもよい）、又はメチル、エチル及びプロピルの中から選ばれた基（これは1個以上の COOH 、 NMe_2 もしくは4-メチルピペラジノにより置換されていてもよい）の中から選ばれた基を表わし、

R^{10} がH、メチル、 COCH_3 、 $\text{C}\equiv\text{CH}$ 又は $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ を表わし、

R^{11} がエチル又はプロピル（1個以上の NMe_2 により置換されていてもよい）を表わし、

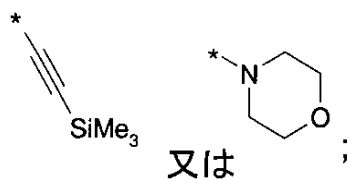
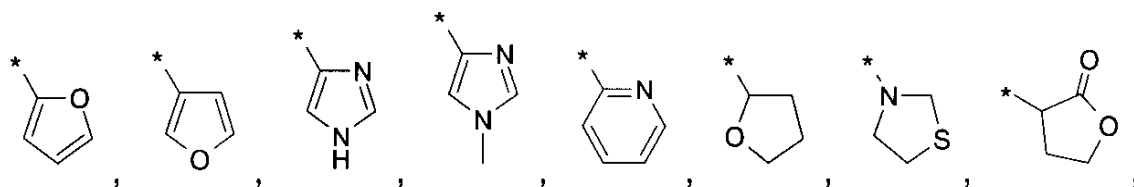
R^{12} がブチルを表わし、

R^b が R^4 、 CH_2OR^4 、 COR^4 、 COOR^4 、 CONR^4R^5 、 NH_2 、 NHCOOR^4 、 $\text{NHCONR}^4\text{R}^5$ 又はOHを表わし、

R^4 がH、メチル、エチル、2-ヒドロキシエチル、プロピル、 $\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 CF_3 、フェニル、

【0097】

【化 4 0】



【0098】

を表わし、

R^5 がH、メチル又はエチルを表わし、

R^c が NHR^6 又は

【0099】

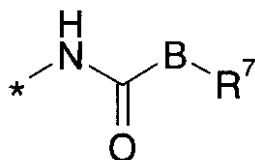
10

20

30

40

【化 4 1】



【 0 1 0 0 】

の中から選ばれた基を表わし、

B が結合、メチレン、エチレン、プロピレン又はブチニレンを表わし、

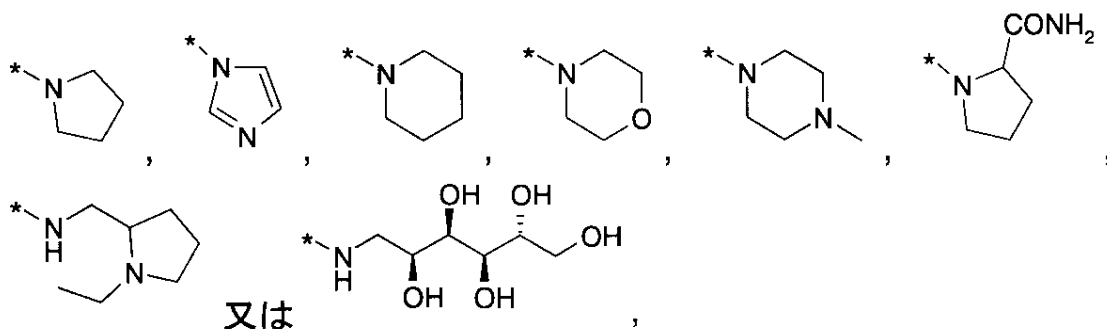
R⁶がH、C₁₋₄-アルキル、アリール (SO₂CH₃により置換されていてもよい) を表わし、

R⁷がH、NR^{7.1}R^{7.2}、OR^{7.2}、SR^{7.2}又は

10

【 0 1 0 1 】

【化 4 2】



20

【 0 1 0 2 】

の中から選ばれた基を表わし、

R^{7.1}がH、メチル、エチル、(CH₂)₂R^{7.1.1}又はCOOブチルを表わし、

R^{7.2}がH、メチル又はエチルを表わし、

R^{7.1.1}がNR^{7.1.1.1}R^{7.1.1.2}、het又は1-イミダゾリル、2-(N-エチルピロリジン)を表わし、

30

R^{7.1.1.1}がH又はC₁₋₆-アルキルを表わし、

R^{7.1.1.2}がH又はC₁₋₆-アルキルを表わす、化合物及びこれらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物である(但し、Y = 窒素、Z = 窒素、j = 2、k = 0、R^b = H かつ R^c = NHCONH-Et の場合には、R^aがH又はMeであり得ないことを条件とする)。

【 0 1 0 3 】

上記式 1 の好ましい化合物は

R^aがアリール、C₇₋₁₁-アラルキル及びhetアリールの中から選ばれた基を表わし、これらがR¹、R²及びR³の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよく、

R¹及びR²が互いに独立にC₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₃₋₆-シクロアルケニル、C₁₋₆-ハロアルキル、C₁₋₆-アルキレン-COOH、C₁₋₆-アルコキシ、ハロゲン、OH、CN、COR^{1.1}、O-C₁₋₄-ハロアルキル、NO₂もしくはSR^{1.1}、SOR^{1.1}、SO₂R^{1.1}、het又はhetアリールを表わし、

40

R^{1.1}がOH、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、NR^{1.1.1}R^{1.1.2}を表わし、

R^{1.1.1}がH、C₁₋₆-アルキル (NH₂、NHMe、NMe₂の中から選ばれた基により置換されていてもよい) を表わし、

R^{1.1.2}がH、C₁₋₆-アルキルを表わし、又は

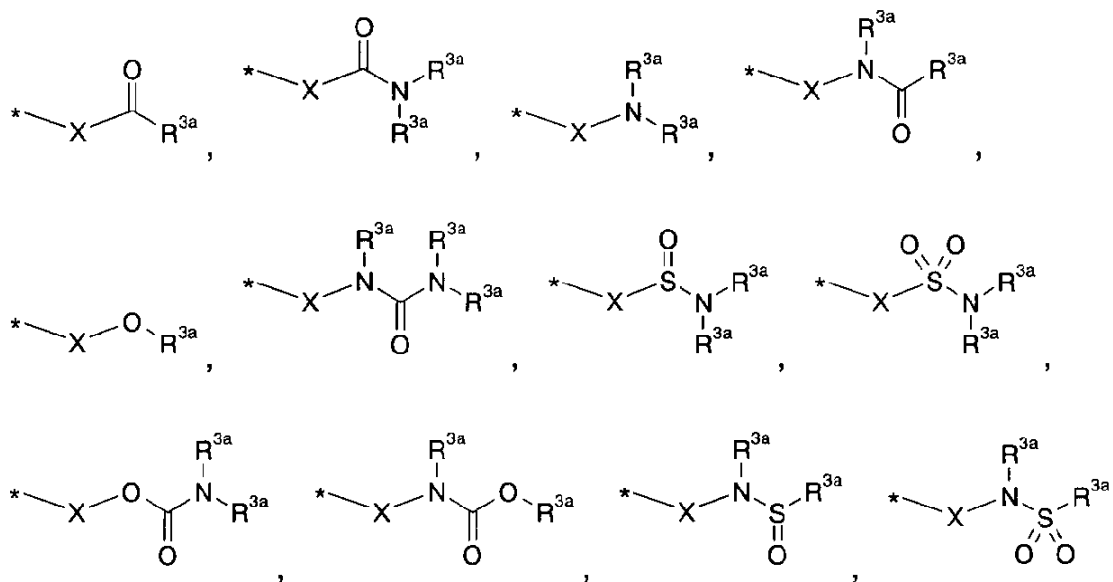
R^{1.1.1}とR^{1.1.2}が一緒になって5員又は6員複素環を形成し、これがメチル、エチル、プロピルの中から選ばれた基により置換されていてもよく、

50

R³が

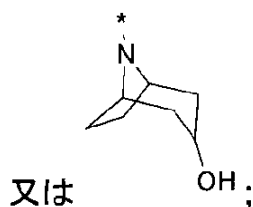
【0104】

【化43】



10

20



【0105】

の中から選ばれた基を表わし、

Xが結合又はC₁₋₄-アルキレンを表わし、R^{3a}がR^{3.1}、R^{3.2}及びR^{3.3}の中から選ばれた基（これは同じであってもよく、また異な

30

っていてもよい）を表わし、

R^{3.1}がスピロ又はhetを表わし、hetが1個以上のR^{3.1.1}により置換されていてもよく、R^{3.1.1}がC₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、OH、C₁₋₄-アルキレン-OH、C₁₋₄-アルキレン-NR^{3.1.1.1}R^{3.1.1.2}、COR^{3.1.1.1}、COOR^{3.1.1.1}、CONR^{3.1.1.1}R^{3.1.1.2}、NR^{3.1.1.1}R^{3.1.1.2}、het、hetアリール、NHCOR^{3.1.1.1}を表わし、R^{3.1.1.1}がH、C₁₋₄-アルキル、アリール及びC₇₋₁₁-アラルキル（ハロゲン、OH及びCNの中から選ばれた基により置換されていてもよい）の中から選ばれた基を表わし、R^{3.1.1.2}がH、C₁₋₄-アルキルを表わし、R^{3.2}がC₃₋₆-シクロアルキル、het、hetアリール及びスピロの中から選ばれた基を表わし、これは1個以上のR^{3.2.1}により置換されていてもよく、

40

R^{3.2.1}がC₁₋₆-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、OH、NR^{3.2.1.1}R^{3.2.1.2}、NHCOR^{3.2.1.1}又はhet（C₁₋₄-アルキル、SO₂R^{3.2.1.1}、CH₂-C₃₋₆-シクロアルキル及びアリールの中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい）を表わし、R^{3.2.1.1}がH、C₁₋₄-アルキル又はC₇₋₁₁-アラルキルを表わし、R^{3.2.1.2}がH、C₁₋₄-アルキル又はC₇₋₁₁-アラルキルを表わし、R^{3.2.1.2}がアリール、C₇₋₁₁-アラルキルを表わし、又はC₁₋₆-アルキル（これは1個又は2個のR^{3.2.2}により置換されていてもよい）を表わし、R^{3.2.2}がC₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、COOR^{3.2.2.1}、CONR^{3.2.2.1}R^{3.2.2.2}、NR^{3.2.2.1}R^{3.2.2.2}、NHCOR^{3.2.2.1}、C₁₋₆-ハロアルキル、CN、OR^{3.2.2.1}、

50

$\text{SO}_2\text{R}^{3.2.2.1}$ 、 C_{3-6} -シクロアルキル、 CO-het 、 C_{2-4} -アルキニル-hetアリール、グアニジン又はhet、hetアリール及びアリールの中から選ばれた基（これはハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、 $\text{CONR}^{3.2.2.1}\text{R}^{3.2.2.2}$ 、 OH 、イミダゾリジノンの中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい）を表わし、

$\text{R}^{3.2.2.1}$ がH又は C_{1-6} -アルキル、アリール、 C_{7-11} -アラルキルを表わし、

$\text{R}^{3.2.2.2}$ がHもしくは C_{1-6} -アルキルを表わし、又は

アリール（これは1個又は2個の $\text{R}^{3.2.3}$ により置換されていてもよい）を表わし、

$\text{R}^{3.2.3}$ が NH-C_{1-6} -アルキル- $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ -アルキル) $_2$ 又はhetの中から選ばれた基を表わし、hetが C_{1-6} -アルキル基により置換されていてもよく、

【0106】

10

$\text{R}^{3.3}$ がH又は C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{1-6} -ハロアルキル及びアリールの中から選ばれた基（これは1個以上の基 $\text{R}^{3.3.1}$ により置換されていてもよい）を表わし、

$\text{R}^{3.3.1}$ が C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルケニル、 $\text{OR}^{3.3.1.1}$ 、 $\text{NR}^{3.3.1.1}\text{R}^{3.3.1.2}$ 、 $\text{CONR}^{3.3.1.1}\text{R}^{3.3.1.2}$ 、 $\text{COOR}^{3.3.1.1}$ 、 $\text{NR}^{3.3.1.1}\text{COR}^{3.3.1.2}$ 、 $\text{SOR}^{3.3.1.1}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^{3.3.1.1}$ 、 $\text{C}(\text{NR}^{3.3.1.1}\text{R}^{3.3.1.2})\text{NR}^{3.3.1.3}$ 、 $\text{NR}^{3.3.1.1}\text{CONR}^{3.3.1.2}\text{R}^{3.3.1.3}$ 、 OH 、 CN 、ハロゲン又はhet（ C_{1-4} -アルキル、 $\text{SO}_2\text{R}^{3.2.1.1}$ 、 $\text{SO}_2\text{C}_{1-4}$ -アルキル、 $\text{SO}_2\text{C}_{7-11}$ -アラルキル、 $\text{CH}_2\text{-C}_{3-6}$ -シクロアルキル及びアリールの中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい）を表わし、

$\text{R}^{3.3.1.1}$ 、 $\text{R}^{3.3.1.2}$ 及び $\text{R}^{3.3.1.3}$ が C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{7-11} -アラルキル、 C_{2-4} -アルケニル-アリール、 C_{2-4} -アルキニル-アリール、 C_{1-4} -アルキル-hetアリール、 C_{2-4} -アルケニル-hetアリール、 C_{2-4} -アルキニル-hetアリール、 COC_{1-4} -アルキル-hetアリール、 COC_{2-4} -アルケニル-hetアリール、 COC_{2-4} -アルキニル-hetアリールから選ばれた基を表わし、又は

20

基 $\text{R}^{3.3.1.1}$ 、 $\text{R}^{3.3.1.2}$ 及び $\text{R}^{3.3.1.3}$ の二つが一緒になって、炭素原子及び必要により酸素、窒素及び硫黄の中から選ばれたヘテロ原子からなる環を形成し、

R^b が R^4 、 OR^4 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^4$ 、 COR^4 、 COOR^4 、 CONR^4R^5 、 NR^4R^5 、 NR^5COR^4 、 NR^5COOR^4 、 $\text{NR}^5\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 NR^5SOR^4 又は $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^4$ を表わし、

R^4 、 R^5 がH、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{1-6} -アルキレン-OH、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{7-11} -アラルキル、 C_{2-4} -アルケニル-アリール、 C_{2-4} -アルキニル-アリール、 C_{1-4} -アルキル-hetアリール、 C_{2-4} -アルケニル-hetアリール、 C_{2-4} -アルキニル-hetアリール、 C_{2-6} -アルキニル（ $\text{Si}(\text{C}_{1-4}$ -アルキル) $_3$ により置換されていてもよい）を表わし、又は R^4 がアリール、het、hetアリールの中から選ばれた基（ C_{1-4} -アルキルにより置換されていてもよい）を表わし、又は

30

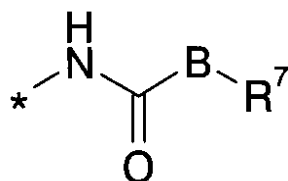
R^4 と R^5 が一緒になって炭素原子及び必要により酸素、窒素及び硫黄の中から選ばれたヘテロ原子からなる5員環、6員環又は7員環を形成し、

R^c が NHR^6 又は

【0107】

【化44】

40



【0108】

の中から選ばれた基を表わし、

Bが結合、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル又は C_{2-6} -アルキニルを表わし、

R^6 がH又は C_{1-4} -アルキル、 C_{2-4} -アルケニル、 C_{2-4} -アルキニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルケニル、het、アリール、hetアリール（1個以上の基 $\text{R}^{6.1}$ により置換

50

されていてもよい)の中から選ばれた基を表わし、

$R^{6 \cdot 1}$ がハロゲン、 CF_3 、OH、CN、OMe、 SO_2 (C_{1-4} -アルキル)を表わし、

R^7 がH、 C_{1-4} -アルキル、 C_{2-4} -アルケニル、 C_{2-4} -アルキニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 $NR^{7 \cdot 1}R^{7 \cdot 2}$ 、 $OR^{7 \cdot 2}$ 、 $SR^{7 \cdot 2}$ 、hetアリール、het(C_{1-4} -アルキル又は $CONH_2$ により置換されていてもよい)を表わし、

$R^{7 \cdot 1}$ がH、 C_{1-6} -アルキル、 $(CH_2)_{2-4}R^{7 \cdot 1 \cdot 1}$ 又はCOOブチルを表わし、

$R^{7 \cdot 2}$ がH、 C_{1-6} -アルキル(1個以上のOHにより置換されていてもよい)を表わし、

$R^{7 \cdot 1 \cdot 1}$ が $NR^{7 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1}R^{7 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 2}$ 、het又は1-イミダゾリル、2-(N-エチルピロリジン)を表わし、

$R^{7 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1}$ がH又は C_{1-6} -アルキルを表わし、

$R^{7 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 2}$ がH又は C_{1-6} -アルキルを表わす、化合物及びこれらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物である。

【0109】

上記式1の好ましい化合物は

R^a がアリール、 C_{7-11} -アラルキル及びhetアリールの中から選ばれた基を表わし、これらが R^1 、 R^2 及び R^3 の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよく、

R^1 及び R^2 が互いに独立に C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルケニル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{1-6} -アルキレン-COOH、 C_{1-6} -アルコキシ、ハロゲン、OH、CN、COR^{1·1}、O- C_{1-4} -ハロアルキル、NO₂もしくはSR^{1·1}、SOR^{1·1}、SO₂R^{1·1}、het又はhetアリールを表わし、

$R^{1 \cdot 1}$ がOH、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 $NR^{1 \cdot 1 \cdot 1}R^{1 \cdot 1 \cdot 2}$ を表わし、

$R^{1 \cdot 1 \cdot 1}$ がH、 C_{1-6} -アルキル(NH₂、NHMe、NMe₂の中から選ばれた基により置換されていてもよい)を表わし、

$R^{1 \cdot 1 \cdot 2}$ がH、 C_{1-6} -アルキルを表わし、又は

$R^{1 \cdot 1 \cdot 1}$ と $R^{1 \cdot 1 \cdot 2}$ が一緒になって5員又は6員複素環を形成し、これがメチル、エチル、プロピルの中から選ばれた基により置換されていてもよく、

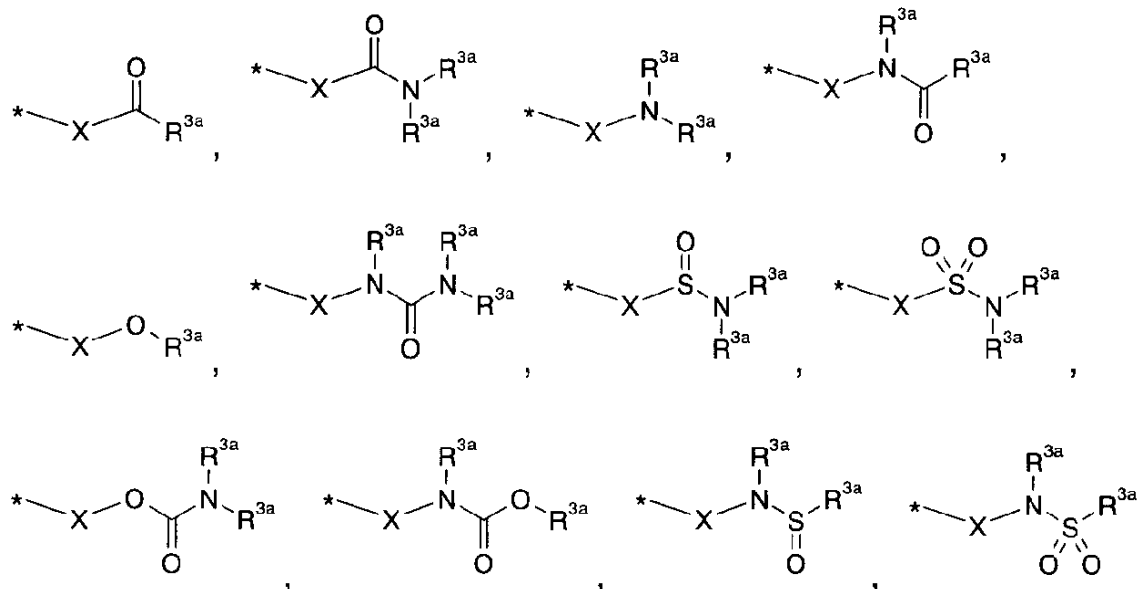
R^3 が

【0110】

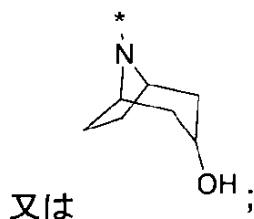
10

20

【化 4 5】



10



20

【 0 1 1 1】

の中から選ばれた基を表わし、

X が結合又はC₁₋₄-アルキレンを表わし、

R^{3a}がR^{3.1}、R^{3.2}及びR^{3.3}の中から選ばれた基（これは同じであってもよく、また異なってもよい）を表わし、

30

R^{3.1}がスピロ又はhetを表わし、hetが1個以上のR^{3.1.1}により置換されていてもよく、

R^{3.1.1}がC₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、OH、C₁₋₄-アルキレン-OH、C₁₋₄-アルキレン-NR^{3.1.1.1}R^{3.1.1.2}、COR^{3.1.1.1}、COOR^{3.1.1.1}、CONR^{3.1.1.1}R^{3.1.1.2}、NR^{3.1.1.1}R^{3.1.1.2}、het、hetアリール、NHCOR^{3.1.1.1}を表わし、

R^{3.1.1.1}がH、C₁₋₄-アルキル、アリール及びC₇₋₁₁-アラルキル（ハロゲン、OH及びCNの中から選ばれた基により置換されていてもよい）の中から選ばれた基を表わし、

R^{3.1.1.2}がH、C₁₋₄-アルキルを表わし、

R^{3.2}がC₃₋₆-シクロアルキル、het、hetアリール及びスピロの中から選ばれた基を表わし、これは1個以上のR^{3.2.1}により置換されていてもよく、

R^{3.2.1}がC₁₋₆-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、OH、-NR^{3.2.1.1}R^{3.2.1.2}、NHCOR^{3.2.1.1}、³又はhet（C₁₋₄-アルキル、SO₂R^{3.2.1.1}、CH₂-C₃₋₆-シクロアルキル及びアリールの中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい）を表わし、

40

R^{3.2.1.1}がH、C₁₋₄-アルキル又はC₇₋₁₁-アラルキルを表わし、

R^{3.2.1.2}がH、C₁₋₄-アルキル又はC₇₋₁₁-アラルキルを表わし、

R^{3.2.1.2}がアリール、C₇₋₁₁-アラルキルを表わし、又は

C₁₋₆-アルキル（これは1個又は2個のR^{3.2.2}により置換されていてもよい）を表わし、

R^{3.2.2}がC₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、COOR^{3.2.2.1}、CONR^{3.2.2.1}R^{3.2.2.2}、NR^{3.2.2.1}R^{3.2.2.2}、NHCOR^{3.2.2.1}、C₁₋₆-ハロアルキル、CN、OR^{3.2.2.1}、SO₂R^{3.2.2.1}、C₃₋₆-シクロアルキル、CO-het、C₂₋₄-アルキニル-hetアリール、グアニジ

50

ン又はhet、hetアリール及びアリールの中から選ばれた基（これはハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、 $CONR^{3.2.2.1}R^{3.2.2.2}$ 、OH、イミダゾリジノンの中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい）を表わし、

$R^{3.2.2.1}$ がH又は C_{1-6} -アルキル、アリール、 C_{7-11} -アラルキルを表わし、

$R^{3.2.2.2}$ がHもしくは C_{1-6} -アルキルを表わし、又は

アリール（これは1個又は2個の $R^{3.2.3}$ により置換されていてもよい）を表わし、

$R^{3.2.3}$ が $NH-C_{1-6}$ -アルキル- $N(C_{1-6}$ -アルキル)₂又はhetの中から選ばれた基を表わし、hetが C_{1-6} -アルキル基により置換されていてもよく、

【0 1 1 2】

$R^{3.3}$ がH又は C_{1-6} -アルキル、 C_{2-4} -アルケニル、 C_{2-4} -アルキニル、 C_{1-4} -ハロアルキル及びアリールの中から選ばれた基（これは1個以上の基 $R^{3.3.1}$ により置換されていてもよい）を表わし、

$R^{3.3.1}$ が C_{5-6} -シクロアルキル、 C_{5-6} -シクロアルケニル、 $OR^{3.3.1.1}$ 、 $NR^{3.3.1.1}R^{3.3.1.2}$ 、 $CONR^{3.3.1.1}R^{3.3.1.2}$ 、 $COOR^{3.3.1.1}$ 、 $NR^{3.3.1.1}COR^{3.3.1.2}$ 、 $SOR^{3.3.1.1}$ 、 $SO_2R^{3.3.1.1}$ 、 $C(NR^{3.3.1.1}R^{3.3.1.2})NR^{3.3.1.3}$ 、 $NR^{3.3.1.1}CONR^{3.3.1.2}R^{3.3.1.3}$ 、OH、CN、ハロゲン又はhet（ C_{1-4} -アルキル、 $SO_2R^{3.2.1.1}$ 、 SO_2C_{1-4} -アルキル、 SO_2C_{7-11} -アラルキル、 CH_2-C_{3-6} -シクロアルキル及びアリールの中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい）を表わし、

$R^{3.3.1.1}$ 、 $R^{3.3.1.2}$ 及び $R^{3.3.1.3}$ が C_{1-4} -アルキル、 C_{2-4} -アルケニル、 C_{2-4} -アルキニル、 C_{7-11} -アラルキル、 C_{2-4} -アルケニル-アリール、 C_{2-4} -アルキニル-アリール、 C_{1-4} -アルキル-hetアリール、 C_{2-4} -アルケニル-hetアリール、 C_{2-4} -アルキニル-hetアリール、 COC_{1-4} -アルキル-hetアリール、 COC_{2-4} -アルケニル-hetアリール、 COC_{2-4} -アルキニル-hetアリールの中から選ばれた基を表わし、又は

基 $R^{3.3.1.1}$ 、 $R^{3.3.1.2}$ 及び $R^{3.3.1.3}$ の二つが一緒になって、炭素原子及び必要により酸素、窒素及び硫黄の中から選ばれたヘテロ原子からなる5員環、6員環又は7員環を形成し、

R^b が R^4 、 OR^4 、 $-CH_2OR^4$ 、 COR^4 、 $COOR^4$ 、 $CONR^4R^5$ 、 NR^4R^5 、 NR^5COR^4 、 NR^5COOR^4 、 $NR^5CONR^4R^5$ 、 NR^5SOR^4 又は $NR^5SO_2R^4$ を表わし、

R^4 がH、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{1-6} -アルキレン-OH、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{7-11} -アラルキル、 C_{2-4} -アルケニル-アリール、 C_{2-4} -アルキニル-アリール、 C_{1-4} -アルキル-hetアリール、 C_{2-4} -アルケニル-hetアリール、 C_{2-4} -アルキニル-hetアリール、 C_{2-6} -アルキニル（ $Si(C_{1-4}$ -アルキル)₃により置換されていてもよい）を表わし、又は R^4 がアリール、het、hetアリールの中から選ばれた基（ C_{1-4} -アルキルにより置換されていてもよい）を表わし、

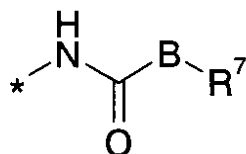
R^5 がH又は C_{1-6} -アルキルを表わし、或いは

R^4 と R^5 が一緒になって炭素原子及び必要により酸素、窒素及び硫黄の中から選ばれたヘテロ原子からなる5員環、6員環又は7員環を形成し、

R^c が NHR^6 又は

【0 1 1 3】

【化 4 6】



【0 1 1 4】

の中から選ばれた基を表わし、

Bが結合、 C_{1-4} -アルキル又は C_{2-4} -アルキニルを表わし、

R^6 がH又は C_{1-4} -アルキル、 C_{2-4} -アルケニル、 C_{2-4} -アルキニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルケニル、het、アリール、hetアリール（1個以上の基 $R^{6.1}$ により置換

されていてもよい)の中から選ばれた基を表わし、

$R^{6 \cdot 1}$ がハロゲン、 CF_3 、OH、CN、OMe、 SO_2 (C_{1-4} -アルキル)を表わし、

R^7 がH、 C_{1-4} -アルキル、 C_{2-4} -アルケニル、 C_{2-4} -アルキニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 $NR^{7 \cdot 1}R^{7 \cdot 2}$ 、 $OR^{7 \cdot 2}$ 、 $SR^{7 \cdot 2}$ 、hetアリール、het(C_{1-4} -アルキル又は $CONH_2$ により置換されていてもよい)を表わし、

$R^{7 \cdot 1}$ がH、 C_{1-4} -アルキル、 $(CH_2)_{2-4}R^{7 \cdot 1 \cdot 1}$ 又はCOOブチルを表わし、

$R^{7 \cdot 2}$ がH、 C_{1-6} -アルキル(1個以上のOHにより置換されていてもよい)を表わし、

$R^{7 \cdot 1 \cdot 1}$ が $NR^{7 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1}R^{7 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 2}$ 、het又は1-イミダゾリル、2-(N-エチルピロリジン)を表わし、

$R^{7 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 1}$ がH又は C_{1-6} -アルキルを表わし、

$R^{7 \cdot 1 \cdot 1 \cdot 2}$ がH又は C_{1-6} -アルキルを表わす、化合物及びこれらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物である。

【0115】

上記式1の好ましい化合物は

R^a がアリール、 C_{7-11} -アラルキル及びhetアリールの中から選ばれた基を表わし、これらが R^1 、 R^2 及び R^3 の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよく、

R^1 及び R^2 が互いに独立に C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルケニル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{1-6} -アルキレン-COOH、 C_{1-6} -アルコキシ、ハロゲン、OH、CN、COR^{1·1}、O- C_{1-4} -ハロアルキル、NO₂もしくはSR^{1·1}、SOR^{1·1}、SO₂R^{1·1}、het又はhetアリールを表わし、

$R^{1 \cdot 1}$ がOH、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、 $NR^{1 \cdot 1 \cdot 1}R^{1 \cdot 1 \cdot 2}$ を表わし、

$R^{1 \cdot 1 \cdot 1}$ がH、 C_{1-6} -アルキル(NH₂、NHMe、NMe₂の中から選ばれた基により置換されていてもよい)を表わし、

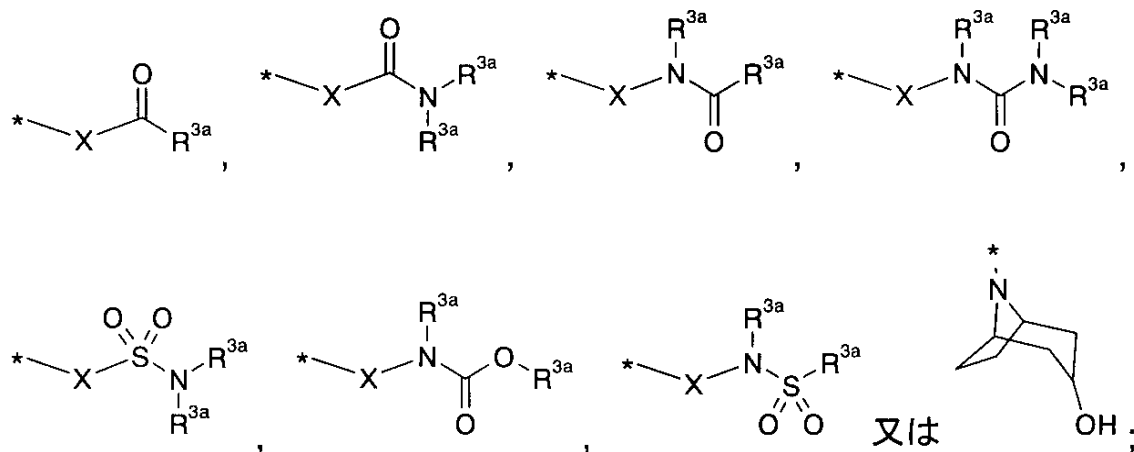
$R^{1 \cdot 1 \cdot 2}$ がH、 C_{1-6} -アルキルを表わし、又は

$R^{1 \cdot 1 \cdot 1}$ と $R^{1 \cdot 1 \cdot 2}$ が一緒になって5員又は6員複素環を形成し、これがメチル、エチル、プロピルの中から選ばれた基により置換されていてもよく、

R^3 が

【0116】

【化47】



【0117】

の中から選ばれた基を表わし、

Xが結合又は C_{1-4} -アルキレンを表わし、

R^{3a} が $R^{3 \cdot 1}$ 、 $R^{3 \cdot 2}$ 及び $R^{3 \cdot 3}$ の中から選ばれた基(これは同じであってもよく、また異なってもよい)を表わし、

$R^{3 \cdot 1}$ がスピロ又はhetを表わし、hetが1個以上の $R^{3 \cdot 1 \cdot 1}$ により置換されていてもよく、

$R^{3 \cdot 1 \cdot 1}$ が C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、OH、 C_{1-4} -アルキレン-OH、 C_{1-4} -アルキレ

ン-NR^{3.1.1.1}R^{3.1.1.2}、COR^{3.1.1.1}、COOR^{3.1.1.1}、CONR^{3.1.1.1}R^{3.1.1.2}、NR^{3.1.1.1}R^{3.1.1.2}、het、hetアリール、NHCOR^{3.1.1.1}を表わし、

R^{3.1.1.1}がH、C₁₋₄-アルキル、アリール及びC₇₋₁₁-アラルキル（ハロゲン、OH及びCNの中から選ばれた基により置換されていてもよい）の中から選ばれた基を表わし、

R^{3.1.1.2}がH、C₁₋₄-アルキルを表わし、

R^{3.2}がC₃₋₆-シクロアルキル、het、hetアリール及びスピロの中から選ばれた基を表わし、これは1個以上のR^{3.2.1}により置換されていてもよく、

R^{3.2.1}がC₁₋₆-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、OH、-NR^{3.2.1.1}R^{3.2.1.2}、NHCOR^{3.2.1.1}又はhet（C₁₋₄-アルキル、SO₂R^{3.2.1.1}、CH₂-C₃₋₆-シクロアルキル及びアリールの中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい）を表わし、

R^{3.2.1.1}がH、C₁₋₄-アルキル又はC₇₋₁₁-アラルキルを表わし、

R^{3.2.1.2}がH、C₁₋₄-アルキル又はC₇₋₁₁-アラルキルを表わし、

R^{3.2.1.2}がアリール、C₇₋₁₁-アラルキルを表わし、又は

C₁₋₆-アルキル（これは1個又は2個のR^{3.2.2}により置換されていてもよい）を表わし、

R^{3.2.2}がC₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₂₋₆-アルキニル、COOR^{3.2.2.1}、CONR^{3.2.2.1}R^{3.2.2.2}、NR^{3.2.2.1}R^{3.2.2.2}、NHCOR^{3.2.2.1}、C₁₋₆-ハロアルキル、CN、OR^{3.2.2.1}、SO₂R^{3.2.2.1}、C₃₋₆-シクロアルキル、CO-het、C₂₋₄-アルキニル-hetアリール、グアニジン又はhet、hetアリール及びアリールの中から選ばれた基（これはハロゲン、C₁₋₆-アルキル、CONR^{3.2.2.1}R^{3.2.2.2}、OH、イミダゾリジノンの中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい）を表わし、

R^{3.2.2.1}がH又はC₁₋₆-アルキル、アリール、C₇₋₁₁-アラルキルを表わし、

R^{3.2.2.2}がHもしくはC₁₋₆-アルキルを表わし、又は

アリール（これは1個又は2個のR^{3.2.3}により置換されていてもよい）を表わし、

R^{3.2.3}がNH-C₁₋₆-アルキル-N(C₁₋₆-アルキル)₂又はhetの中から選ばれた基を表わし、hetがC₁₋₆-アルキル基により置換されていてもよく、

【0118】

R^{3.3}がH又はC₁₋₆-アルキル、C₂₋₄-アルケニル、C₂₋₄-アルキニル及びアリールの中から選ばれた基（これは1個以上の基R^{3.3.1}により置換されていてもよい）を表わし、

R^{3.3.1}がC₅₋₆-シクロアルキル、C₅₋₆-シクロアルケニル、OR^{3.3.1.1}、NR^{3.3.1.1}R^{3.3.1.2}、CONR^{3.3.1.1}R^{3.3.1.2}、COOR^{3.3.1.1}、NR^{3.3.1.1}COR^{3.3.1.2}、SOR^{3.3.1.1}、SO₂R^{3.3.1.1}、C(NR^{3.3.1.1}R^{3.3.1.2})NR^{3.3.1.3}、NR^{3.3.1.1}CONR^{3.3.1.2}R^{3.3.1.3}、OH、CN、ハロゲン又はhet（C₁₋₄-アルキル、SO₂R^{3.2.1.1}、SO₂C₁₋₄-アルキル、SO₂C₇₋₁₁-アラルキル、CH₂-C₃₋₆-シクロアルキル及びアリールの中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい）を表わし、

R^{3.3.1.1}、R^{3.3.1.2}及びR^{3.3.1.3}がC₁₋₄-アルキル、C₇₋₁₁-アラルキル、C₁₋₄-アルキル-hetアリール、COC₁₋₄-アルキル-hetアリールの中から選ばれた基を表わし、又は

基R^{3.3.1.1}、R^{3.3.1.2}及びR^{3.3.1.3}の二つが一緒になって、炭素原子及び必要により酸素、窒素及び硫黄の中から選ばれたヘテロ原子からなる5員環、6員環又は7員環を形成し、

R^bがR⁴、OR⁴、-CH₂OR⁴、COR⁴、COOR⁴、CONR⁴R⁵、NH₂、NR⁵COOR⁴、NR⁵CONR⁴R⁵又はNR⁵SO R⁴を表わし、

R⁴がH、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-ハロアルキル、C₁₋₆-アルキレン-OH、C₂₋₆-アルケニル、C₇₋₁₁-アラルキル、C₁₋₄-アルキル-hetアリール、C₂₋₆-アルキニル（Si(C₁₋₄-アルキル)₃により置換されていてもよい）を表わし、又はR⁴がアリール、het、hetアリールの中から選ばれた基（C₁₋₄-アルキルにより置換されていてもよい）を表わし、

R⁵がH又はC₁₋₆-アルキルを表わし、或いは

R⁴とR⁵が一緒になって炭素原子及び必要により酸素、窒素及び硫黄の中から選ばれたヘテロ原子からなる5員環、6員環又は7員環を形成し、

R^cがNHR⁶又は

10

20

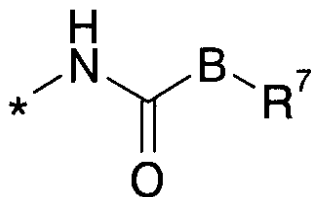
30

40

50

【 0 1 1 9 】

【 化 4 8 】



【 0 1 2 0 】

10

の中から選ばれた基を表わし、

B が結合、C₁₋₄-アルキル又はC₂₋₄-アルキニルを表わし、

R⁶がH又はC₁₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、het、アリール、hetアリール（1個以上の基R^{6·1}により置換されていてもよい）の中から選ばれた基を表わし、

R^{6·1}がハロゲン、CF₃、OH、CN、OMe、SO₂(C₁₋₄-アルキル)を表わし、

R⁷がH、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、NR^{7·1}R^{7·2}、OR^{7·2}、SR^{7·2}、hetアリール、het（C₁₋₄-アルキル又はCONH₂により置換されていてもよい）を表わし、

R^{7·1}がH、C₁₋₄-アルキル、(CH₂)₂₋₄R^{7·1·1}又はCOOブチルを表わし、

R^{7·2}がH、C₁₋₆-アルキル（1個以上のOHにより置換されていてもよい）を表わし、

R^{7·1·1}がNR^{7·1·1·1}R^{7·1·1·2}、het又は1-イミダゾリル、2-(N-エチルピロリジン)を表わし、

R^{7·1·1·1}がH又はC₁₋₆-アルキルを表わし、

R^{7·1·1·2}がH又はC₁₋₆-アルキルを表わす、化合物及びこれらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物である。

上記式 1 の好ましい化合物は

R^aがアリール及びC₇₋₁₁-アラルキルの中から選ばれた基（これはR¹、R²及びR³の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい）、又はhetアリール（1個以上のC₁₋₄-アルキルにより置換されていてもよい）を表わし、

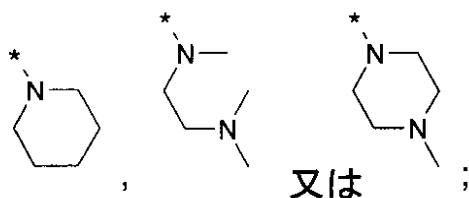
R¹がC₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-ハロアルキル、C₁₋₄-アルキレン-COOH、C₁₋₄-アルコキシ、ハロゲン、OH、CN、COR^{1·1}、O-C₁₋₄-ハロアルキル、NO₂又はSO₂R^{1·1}を表わし、

R^{1·1}がOH、メチル、NH₂、NHMe、NMe₂、

30

【 0 1 2 1 】

【 化 4 9 】



40

【 0 1 2 2 】

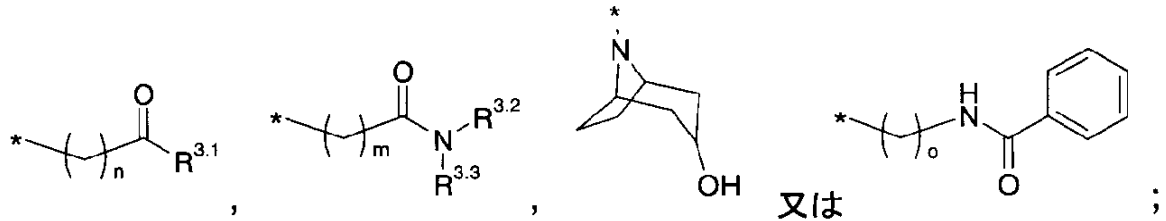
を表わし、

R²がC₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ又はハロゲンを表わし、

R³が

【 0 1 2 3 】

【化50】



【0124】

の中から選ばれた基を表わし、

nが0又は1を表わし、

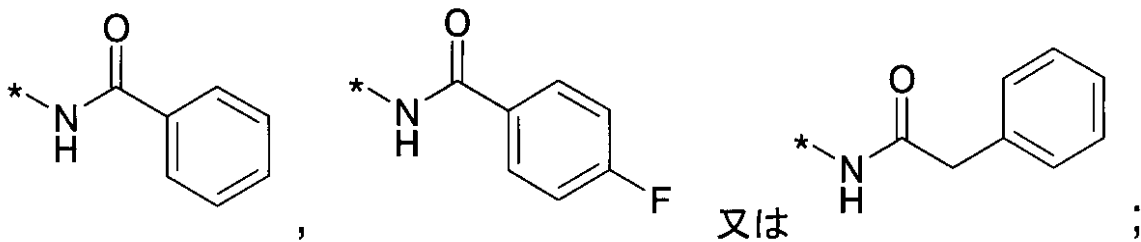
mが0又は1を表わし、

oが2を表わし、

 $R^{3.1}$ がスピロ又はhetを表わし、hetが1個以上の $R^{3.1.1}$ により置換されていてもよく、 $R^{3.1.1}$ が C_{1-4} -アルキル、 C_{2-4} -アルケニル、OH、 C_{1-4} -アルキレン-OH、 CH_2NEt_2 、COMe、COOH、CONH₂、NH₂、het、hetアリール、

【0125】

【化51】



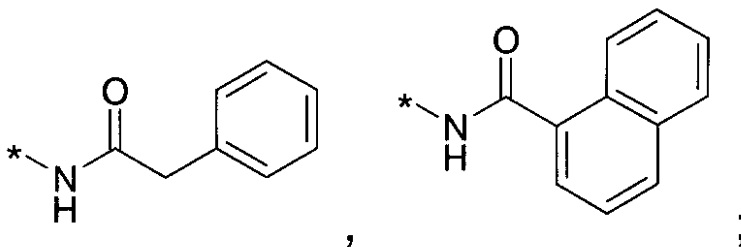
【0126】

を表わし、

 $R^{3.2}$ が C_{3-8} -シクロアルキル、het、hetアリール及びスピロの中から選ばれた基（これは1個又は2個の $R^{3.2.1}$ により置換されていてもよい）を表わし、 $R^{3.2.1}$ が C_{1-4} -アルキル、シクロペンチル、OH、 $-NR^{3.2.1.1}R^{3.2.1.2}$ もしくは

【0127】

【化52】



【0128】

又はhetを表わし、これはメチル、 $SO_2R^{3.2.1.1}$ 、

【0129】

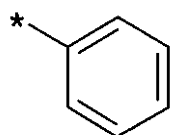
10

20

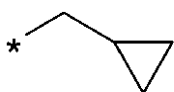
30

40

【化 5 3】



及び



;

【 0 1 3 0】

の中から選ばれた 1 個以上の基により置換されていてもよく、

$R^{3.2.1.1}$ が H、メチル又はベンジルを表わし、

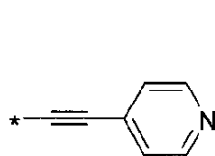
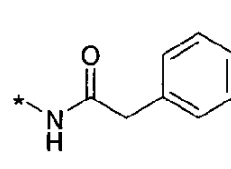
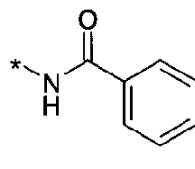
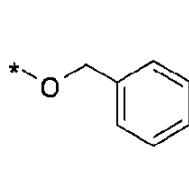
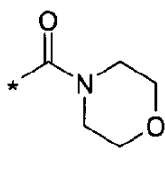
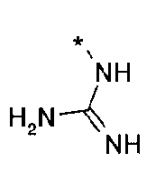
$R^{3.2.1.2}$ が H、メチル又はベンジル、或いは

C_{1-6} -アルキル（これは 1 個又は 2 個の $R^{3.2.2}$ により置換されていてもよい）を表わし

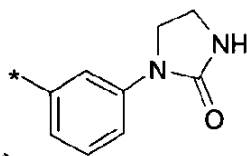
、
 $R^{3.2.2}$ が C_{2-4} -アルケニル、 C_{2-4} -アルキニル、 $COOR^{3.2.2.1}$ 、 $CONR^{3.2.2.1}R^{3.2.2.2}$ 、 $NR^{3.2.2.1}R^{3.2.2.2}$ 、 $NHCOR^{3.2.2.1}$ 、 C_{1-4} -ハロアルキル、CN、OH、 $SO_2R^{3.2.2.1}$ 、 C_{3-6} -シクロアルキル又は

【 0 1 3 1】

【化 5 4】



及び



;

【 0 1 3 2】

の中から選ばれた基、或いは

het、het アリール及びアリールの中から選ばれた基（これは Cl、メチル、 $CONR^{3.2.2.1}R^{3.2.2.2}$ 、OH の中から選ばれた 1 個以上の基により置換されていてもよい）を表わし、

$R^{3.2.2.1}$ が H 又はメチルを表わし、

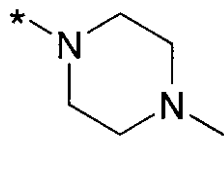
$R^{3.2.2.2}$ が H もしくはメチルを表わし、又は

アリール（これは 1 個又は 2 個の $R^{3.2.3}$ により置換されていてもよい）を表わし、

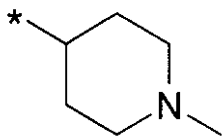
$R^{3.2.3}$ が

【 0 1 3 3】

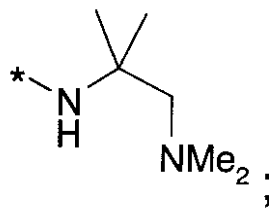
【化 5 5】



,



及び



【 0 1 3 4】

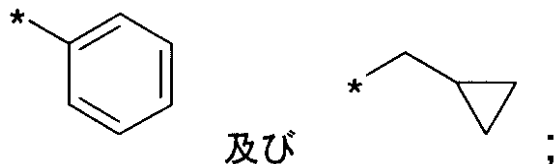
の中から選ばれた基を表わし、

$R^{3.3}$ がH又は C_{1-6} -アルキル及びアリールの中から選ばれた基（これは1個以上の基 $R^{3.1}$ により置換されていてもよい）を表わし、

$R^{3.3.1}$ が C_{5-6} -シクロアルキル、 C_{5-6} -シクロアルケニル、 $OR^{3.3.1.1}$ 、 $NR^{3.3.1.1}R^{3.3.1.2}$ 、 $CONR^{3.3.1.1}R^{3.3.1.2}$ 、 $COOR^{3.3.1.1}$ 、 $NR^{3.3.1.1}COR^{3.3.1.2}$ 、 $SOR^{3.3.1.1}$ 、 $SO_2R^{3.3.1.1}$ 、 $C(NR^{3.3.1.1}R^{3.3.1.2})NR^{3.3.1.3}$ 、 $NR^{3.3.1.1}CONR^{3.3.1.2}R^{3.3.1.3}$ 、OH、CN、ハロゲン又はhet（ C_{1-4} -アルキル、 $SO_2R^{3.2.1.1}$ 、 SO_2C_{1-4} -アルキル、 SO_2C_{7-11} -アラルキル、

【0135】

【化56】



10

【0136】

の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい）を表わし、

$R^{3.3.1.1}$ 、 $R^{3.3.1.2}$ 及び $R^{3.3.1.3}$ が C_{1-4} -アルキル、 C_{7-11} -アラルキル、 C_{1-4} -アルキル-hetアリール、 COC_{1-4} -アルキル-hetアリールの中から選ばれた基を表わし、

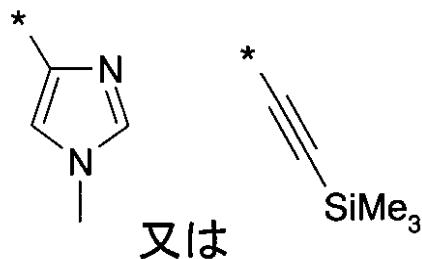
R^b が R^4 、 CH_2OR^4 、 COR^4 、 $COOR^4$ 、 $CONR^4R^5$ 、 NH_2 、 $NHCOOR^4$ 、 $NHCONR^4R^5$ 又はOHを表わし、

R^4 がH、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキレン-OH、 C_{2-4} -アルキニル、 C_{1-6} -ハロアルキル、アリール、het、hetアリール

20

【0137】

【化57】



30

【0138】

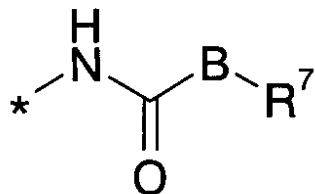
を表わし、

R^5 がH又は C_{1-4} -アルキルを表わし、

R^c が NHR^6 又は

【0139】

【化58】



40

【0140】

の中から選ばれた基を表わし、

Bが結合、 C_{1-4} -アルキル又は C_{2-4} -アルキニルを表わし、

R^6 がH、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{7-11} -アラルキル、アリール（ SO_2CH_3 により置換されていてもよい）を表わし、

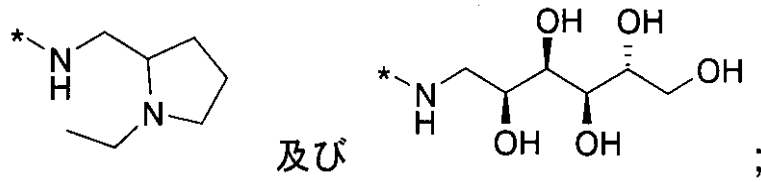
R^7 がH、 $NR^{7.1}R^{7.2}$ 、 $OR^{7.2}$ 、 $SR^{7.2}$ 、hetアリール、het（ C_{1-4} -アルキル又は $CONH_2$ によ

50

り置換されていてもよい)、又は

【0141】

【化59】



10

【0142】

の中から選ばれた基を表わし、

$R^{7.1}$ がH、 C_{1-4} -アルキル、 $(CH_2)_2R^{7.1.1}$ 又はCOOブチルを表わし、

$R^{7.2}$ がH、 C_{1-4} -アルキルを表わし、

$R^{7.1.1}$ が $NR^{7.1.1.1}R^{7.1.1.2}$ 、het又は1-イミダゾリル、2-(N-エチルピロリジン)を表わし、

$R^{7.1.1.1}$ がH又は C_{1-6} -アルキルを表わし、

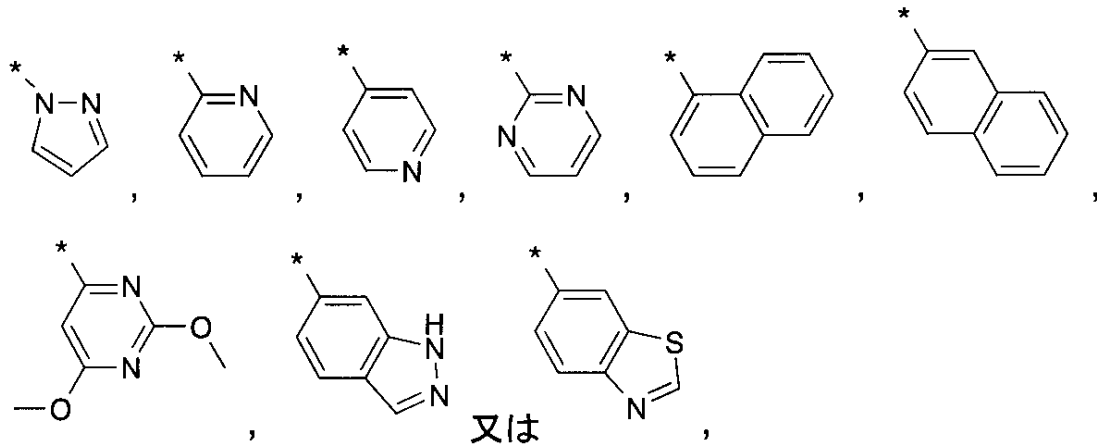
$R^{7.1.1.2}$ がH又は C_{1-6} -アルキルを表わす、化合物及びこれらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物である。

R^a がフェニルもしくはベンジル(夫々の場合に、 R^1 、 R^2 及び R^3 の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい)、又は

20

【0143】

【化60】



30

【0144】

を表わし、

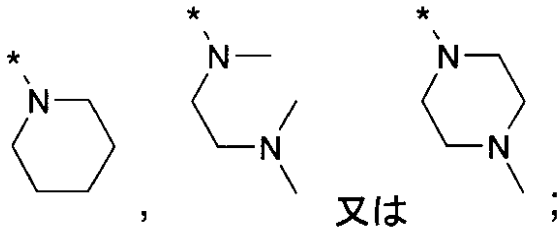
R^1 がメチル、エチル、プロピル、ブチル、 CF_3 、 CH_2COOH 、メトキシ、F、Cl、Br、OH、CN、 $COR^{1.1}$ 、 OCF_3 、 NO_2 又は $SO_2R^{1.1}$ を表わし、

40

$R^{1.1}$ がOH、メチル、 NH_2 、NHMe、NMe₂、

【0145】

【化 6 1】



【 0 1 4 6 】

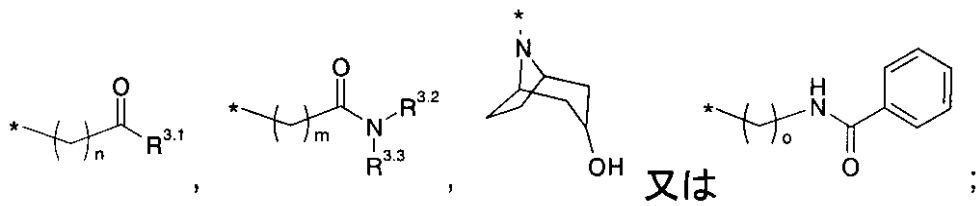
10

を表わし、

 R^2 がメチル、メトキシ、F、Cl又はBrを表わし、 R^3 が

【 0 1 4 7 】

【化 6 2】



20

【 0 1 4 8 】

の中から選ばれた基を表わし、

nが0又は1を表わし、

mが0又は1を表わし、

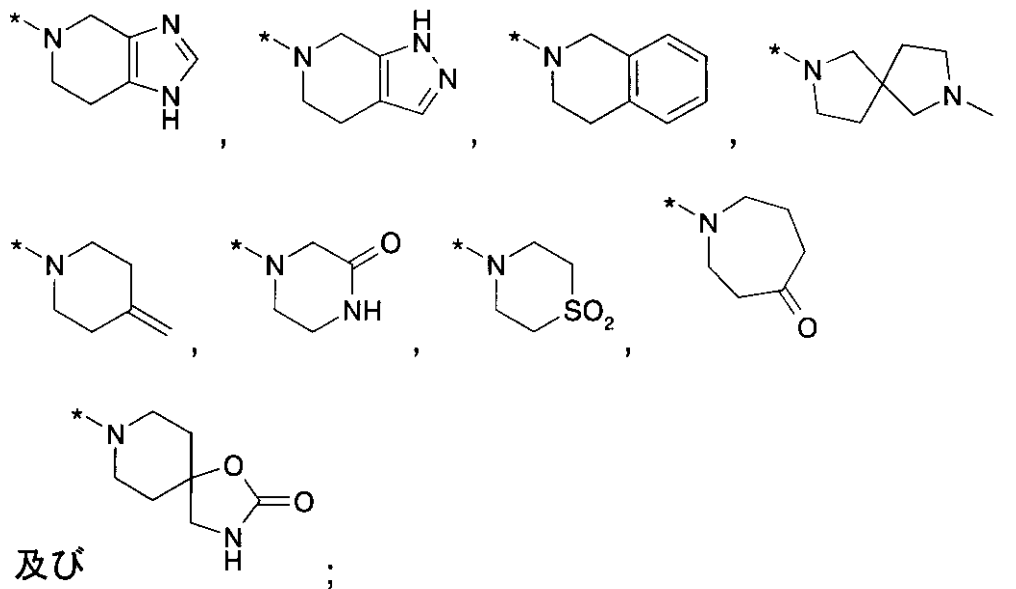
oが2を表わし、

 $R^{3.1}$ が

【 0 1 4 9 】

【化 6 3】

30



40

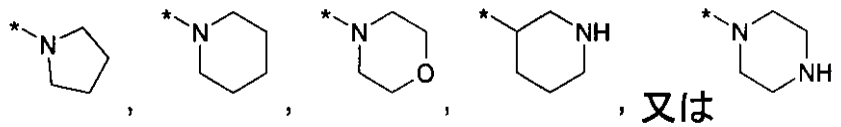
【 0 1 5 0 】

の中から選ばれた基、又は

【 0 1 5 1 】

50

【化 6 4】



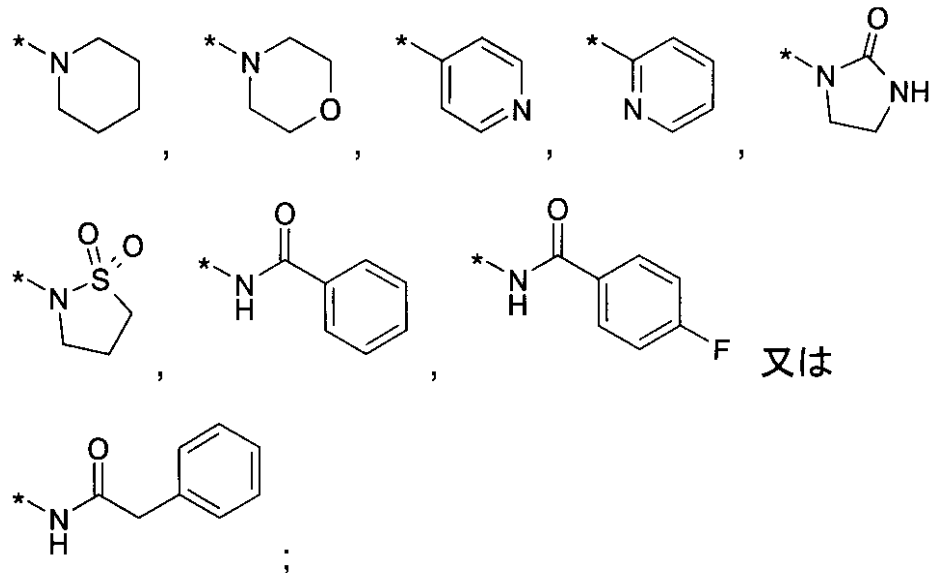
【 0 1 5 2】

の中から選ばれた基（これは 1 個以上の $R^{3.1.1}$ により置換されていてもよい）を表わし、
 $R^{3.1.1}$ がメチル、エチル、OH、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2NEt_2 、COMe、COOH、CONH₂、NH₂、

10

【 0 1 5 3】

【化 6 5】



20

【 0 1 5 4】

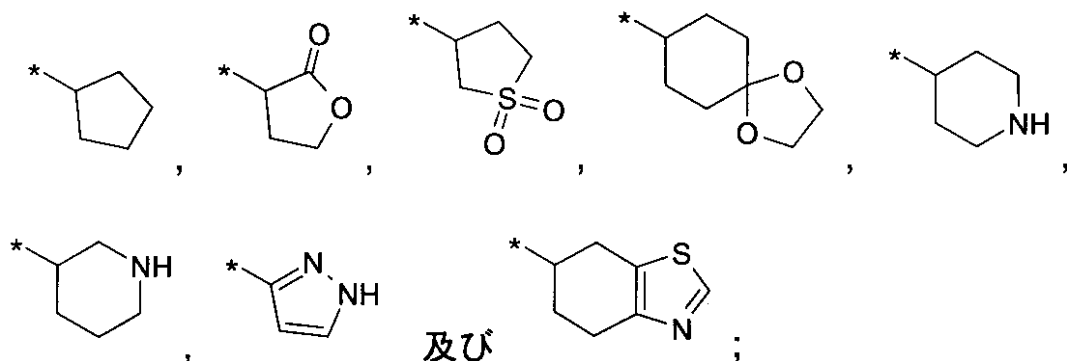
を表わし、

$R^{3.2}$ が

30

【 0 1 5 5】

【化 6 6】



40

【 0 1 5 6】

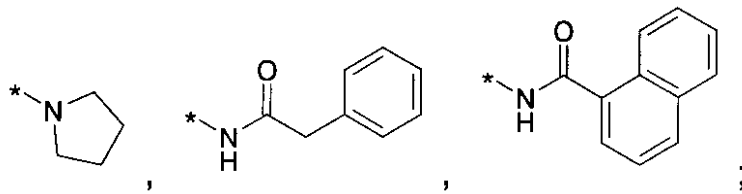
の中から選ばれた基（これはメチル、エチル、シクロペンチル、OH、NH₂の中から選ばれた 1 個以上の基により置換されていてもよい）、又はシクロヘキシル（これは 1 個又は 2 個の $R^{3.2.1}$ により置換されていてもよい）を表わし、

$R^{3.2.1}$ が $-NR^{3.2.1.1}R^{3.2.1.2}$ 又は

【 0 1 5 7】

50

【化 6 7】



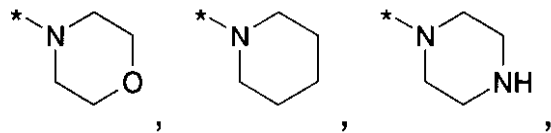
【 0 1 5 8】

10

の中から選ばれた基、或いは

【 0 1 5 9】

【化 6 8】



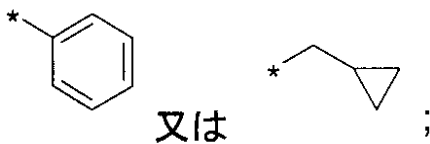
【 0 1 6 0】

の中から選ばれた基（これはメチル、 $\text{SO}_2\text{R}^{3.2.1.1}$ 、

20

【 0 1 6 1】

【化 6 9】



【 0 1 6 2】

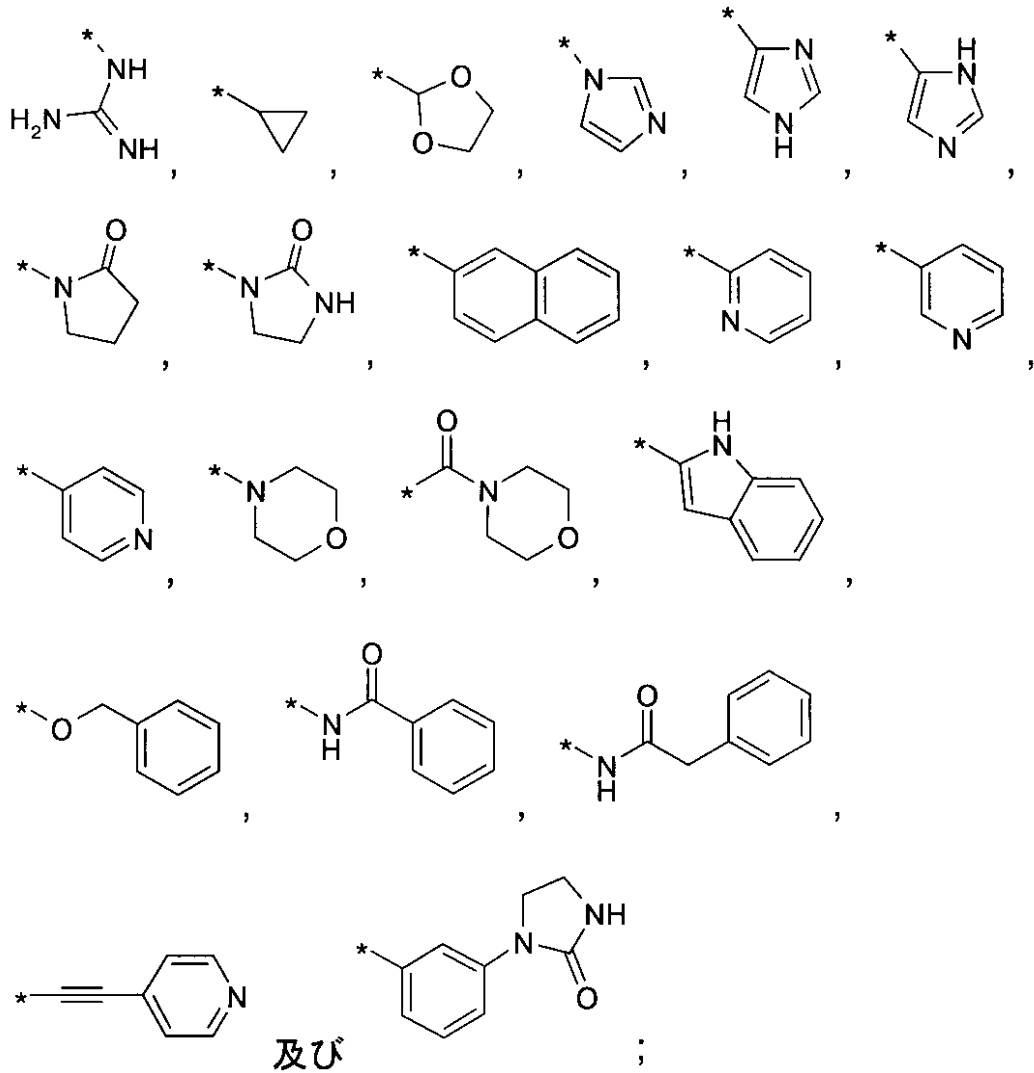
の中から選ばれた 1 個以上の基により置換されていてもよい)を表わし、

30

 $\text{R}^{3.2.1.1}$ がH、メチル又はベンジルを表わし、 $\text{R}^{3.2.1.2}$ がH、メチルもしくはベンジルを表わし、又は- C_{1-6} -アルキル（直鎖又は分岐）（これは 1 個又は 2 個の $\text{R}^{3.2.2}$ により置換されていてもよい）を表わし、 $\text{R}^{3.2.2}$ が $\text{C}=\text{CH}_2$ 、 $\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $\text{COOR}^{3.2.2.1}$ 、 $\text{CONR}^{3.2.2.1}\text{R}^{3.2.2.2}$ 、 $\text{NR}^{3.2.2.1}\text{R}^{3.2.2.2}$ 、 NHCO $\text{R}^{3.2.2.1}$ 、 CF_3 、 CN 、 OH 、 $\text{SO}_2\text{R}^{3.2.2.1}$ 又は

【 0 1 6 3】

【化 7 0】



10

20

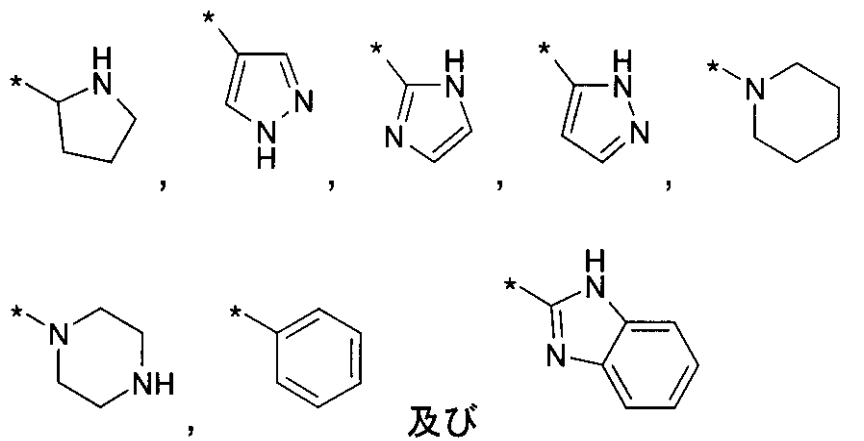
30

【 0 1 6 4】

の中から選ばれた基、或いは

【 0 1 6 5】

【化 7 1】



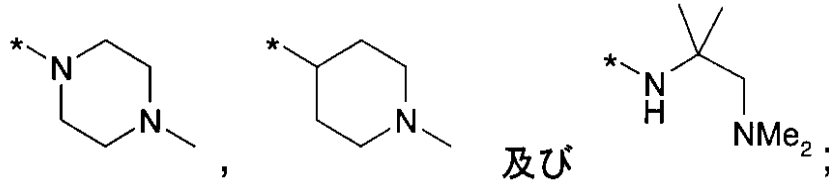
40

【 0 1 6 6】

の中から選ばれた基（これはCl、メチル、CONR^{3.2.2.1}R^{3.2.2.2}、OHの中から選ばれた 1 個以上の基により置換されていてもよい）を表わし、

50

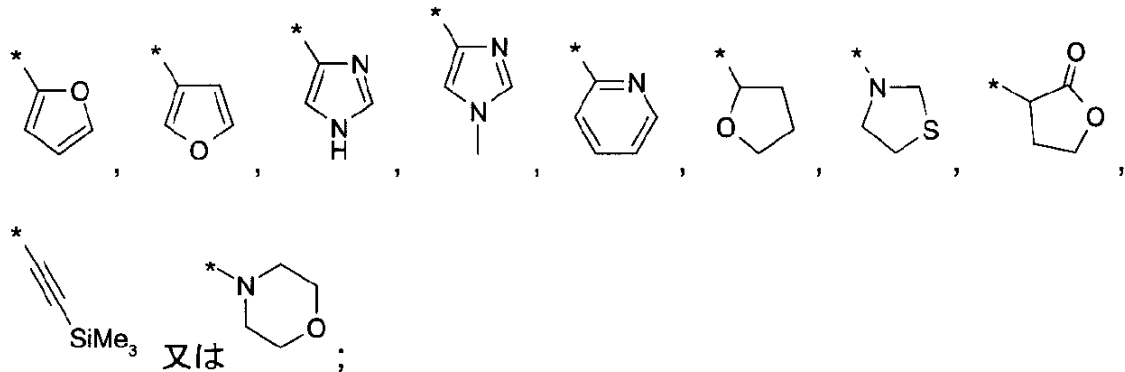
$R^{3.2.2.1}$ がH又はメチルを表わし、
 $R^{3.2.2.2}$ がHもしくはメチルを表わし、又は
 フェニル（これは1個又は2個の $R^{3.2.3}$ により置換されていてもよい）を表わし、
 $R^{3.2.3}$ が
 【0167】
 【化72】



10

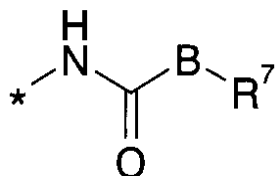
【0168】
 の中から選ばれた基を表わし、
 $R^{3.3}$ がH、メチル又はエチルを表わし、
 R^b が R^4 、 CH_2OR^4 、 COR^4 、 $COOR^4$ 、 $CONR^4R^5$ 、 NH_2 、 $NHCOOR^4$ 、 $NHCONR^4R^5$ 又はOHを表わし、
 R^4 がH、メチル、エチル、2-ヒドロキシエチル、プロピル、 $C\equiv CH$ 、 CF_3 、フェニル、
 【0169】
 【化73】

20



30

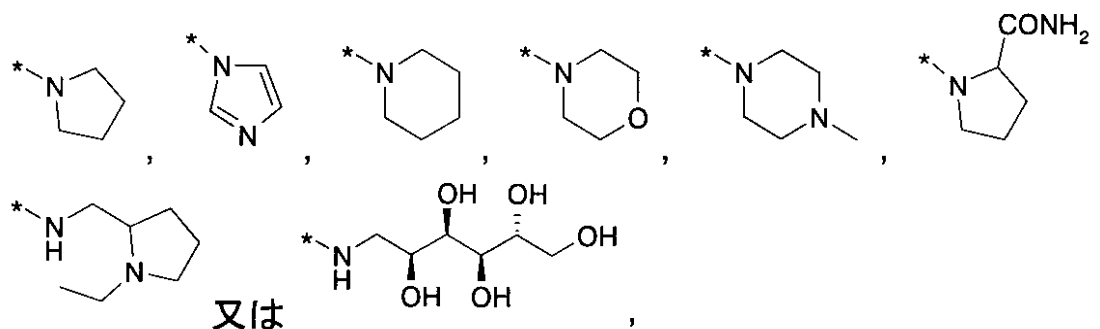
【0170】
 を表わし、
 R^5 がH、メチル又はエチルを表わし、
 R^c が NH_2 又は
 【0171】
 【化74】



40

【0172】
 の中から選ばれた基を表わし、
 Bが結合、メチレン、エチレン、プロピレン又はブチニレンを表わし、
 R^6 がH、フェニル（ SO_2CH_3 により置換されていてもよい）を表わし、
 R^7 がH、 $NR^{7.1}R^{7.2}$ 、 $OR^{7.2}$ 、 $SR^{7.2}$ 又は
 【0173】

【化 7 5】



10

【0174】

の中から選ばれた基を表わし、

$R^{7.1}$ がH、メチル、エチル、 $(CH_2)_2R^{7.1.1}$ 又はCOOブチルを表わし、

$R^{7.2}$ がH、メチル又はエチルを表わし、

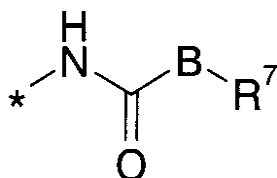
$R^{7.1.1}$ がNMe₂又は1-イミダゾリルを表わす、式1の上記化合物及びこれらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物が特に好ましい。

R^c が基

【0175】

【化 7 6】

20



【0176】

を表わし、

Bがメチレン、プロピレンを表わし、

R^7 がH、NR^{7.1}R^{7.2}又は1-イミダゾリルを表わし、

$R^{7.1}$ がH又はメチルを表わし、

$R^{7.2}$ がH又はメチルを表わす、式1の上記化合物及びこれらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物が特に好ましい。

R^a がフェニル (R^1 、 R^2 及び R^3 の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい)を表わす、式1の上記化合物及びこれらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物が特に好ましい。

R^a がフェニル (R^1 及び R^3 の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい)を表わし、

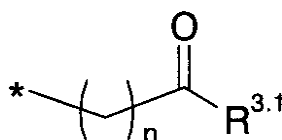
R^1 がメチル、エチル、プロピル、CF₃、メトキシ、F、Cl又はBrを表わし、

R^3 が基

40

【0177】

【化 7 7】



【0178】

を表わす、式1の上記化合物及びこれらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物が特に好ましい。

50

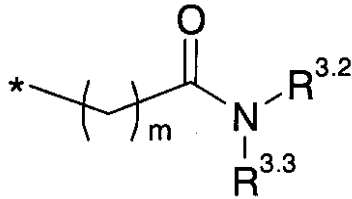
R^a がフェニル (R^1 及び R^3 の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい)を表わし、

R^1 がメチル、エチル、プロピル、 CF_3 、メトキシ、F、Cl又はBrを表わし、

R^3 が基

【0179】

【化78】



10

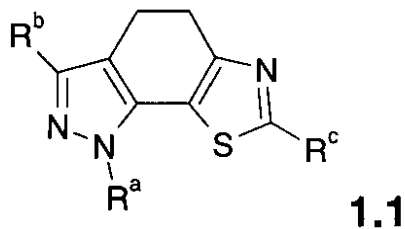
【0180】

を表わす、式1の上記化合物及びこれらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物が特に好ましい。

式1の上記化合物の特に好ましいものは式1.1の化合物、並びにこれらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物である。

【0181】

【化79】



20

【0182】

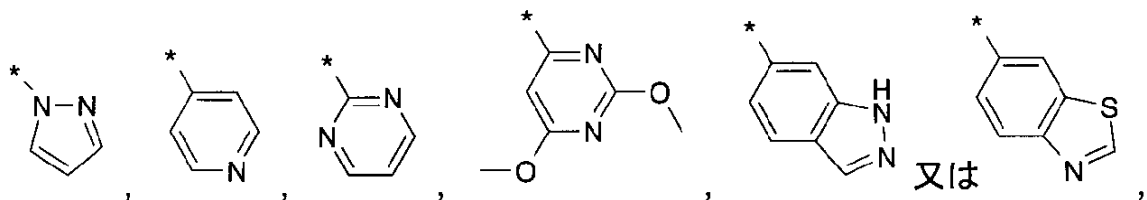
(式中、 R^a 、 R^b 及び R^c は先に示された意味を有する)

R^a がフェニル (R^1 、 R^2 及び R^3 の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい)、又は

30

【0183】

【化80】



40

【0184】

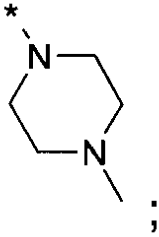
を表わし、

R^1 がメチル、エチル、プロピル、 CF_3 、 CH_2COOH 、メトキシ、F、Cl、Br、CN、 $COR^{1.1}$ 又は $SO_2R^{1.1}$ を表わし、

$R^{1.1}$ がOH、メチル、 NH_2 、NHMe、NMe₂又は

【0185】

【化 8 1】



【 0 1 8 6 】

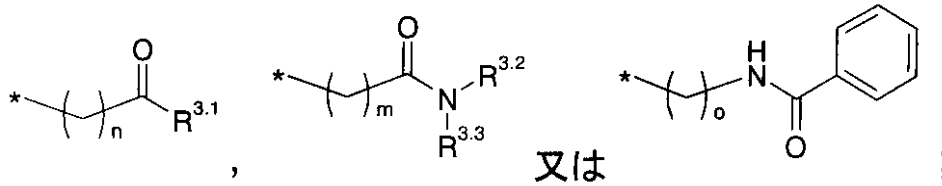
10

を表わし、

 R^2 がメチル、F、Cl又はBrを表わし、 R^3 が

【 0 1 8 7 】

【化 8 2】



20

【 0 1 8 8 】

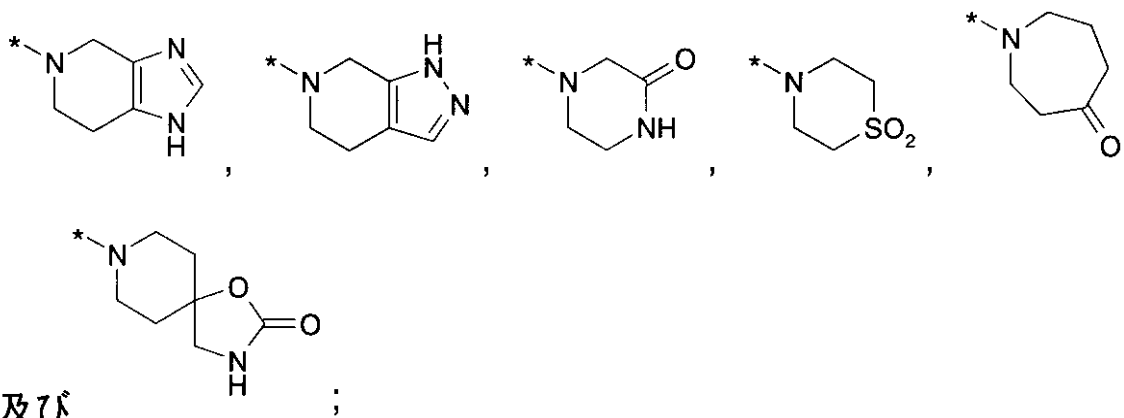
の中から選ばれた基を表わし、

 n が0又は1を表わし、 m が0又は1を表わし、 o が2を表わし、 $R^{3.1}$ が

【 0 1 8 9 】

【化 8 3】

30



40

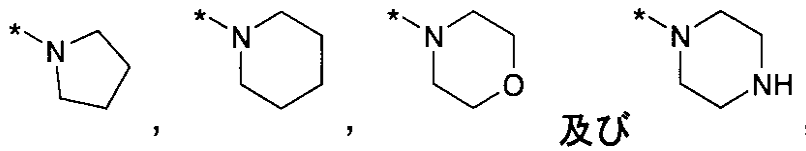
及び

【 0 1 9 0 】

の中から選ばれた基、又は

【 0 1 9 1 】

【化 8 4】



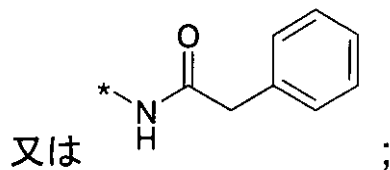
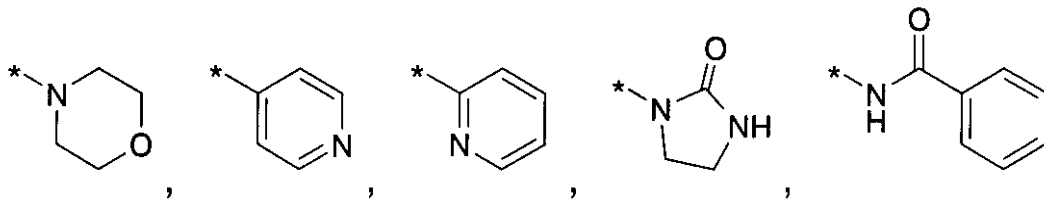
【 0 1 9 2 】

の中から選ばれた基（これは 1 個以上の $R^{3.1.1}$ により置換されていてもよい）を表わし、
 $R^{3.1.1}$ がメチル、OH、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2NEt_2 、COMe、COOH、 $CONH_2$ 、

10

【 0 1 9 3 】

【化 8 5】



20

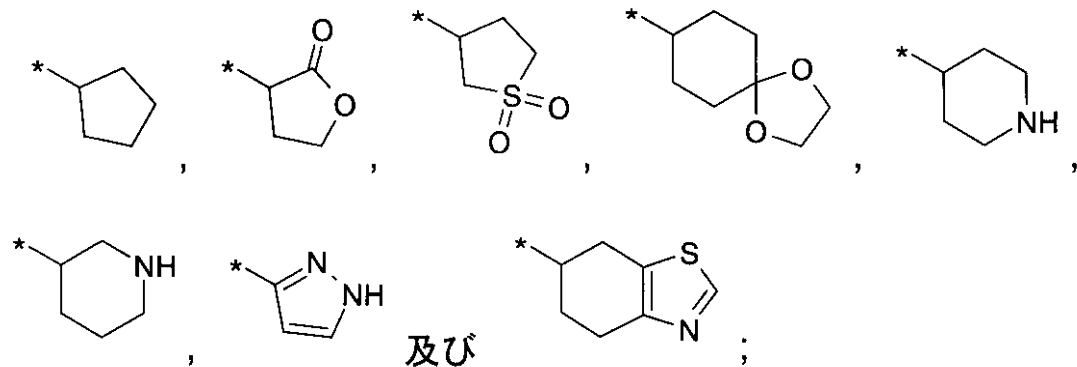
【 0 1 9 4 】

を表わし、

 $R^{3.2}$ が

【 0 1 9 5 】

【化 8 6】



30

40

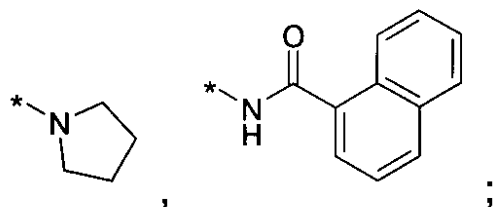
【 0 1 9 6 】

の中から選ばれた基（これはメチル、エチル、シクロペンチル、OH、 NH_2 の中から選ばれた 1 個以上の基により置換されていてもよい）、又はシクロヘキシル（これは 1 個又は 2 個の $R^{3.2.1}$ により置換されていてもよい）を表わし、

 $R^{3.2.1}$ が $-NR^{3.2.1.1}R^{3.2.1.2}$ 又は

【 0 1 9 7 】

【化 8 7】



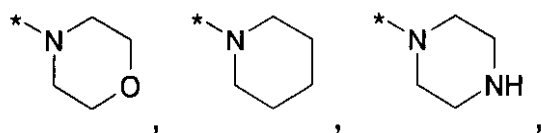
【 0 1 9 8】

の中から選ばれた基、或いは

10

【 0 1 9 9】

【化 8 8】



【 0 2 0 0】

の中から選ばれた基（これは 1 個以上のメチル基により置換されていてもよい）を表わし

20

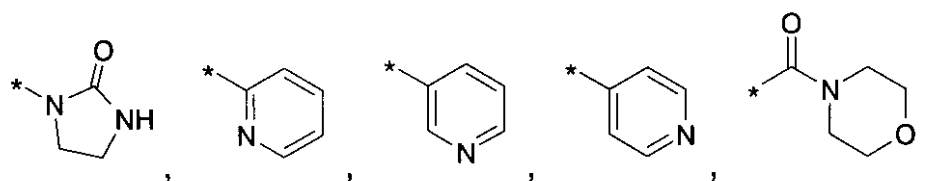
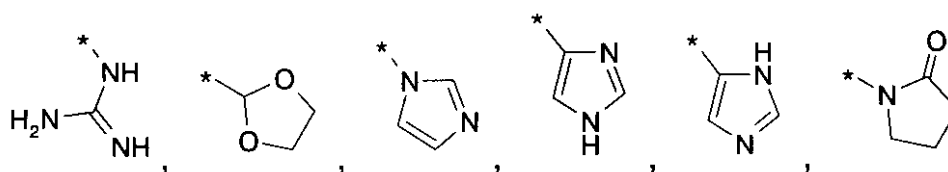
、

 $R^{3.2.1.1}$ が H 又はメチルを表わし、 $R^{3.2.1.2}$ が H もしくはメチルを表わし、又は-C₁₋₆-アルキル（直鎖又は分岐）（これは 1 個又は 2 個の $R^{3.2.2}$ により置換されていてもよい）を表わし、 $R^{3.2.2}$ が $C=CH_2$ 、 $C\equiv CH$ 、 $COOR^{3.2.2.1}$ 、 $CONR^{3.2.2.1}R^{3.2.2.2}$ 、 $NR^{3.2.2.1}R^{3.2.2.2}$ 、CN、OH 又は

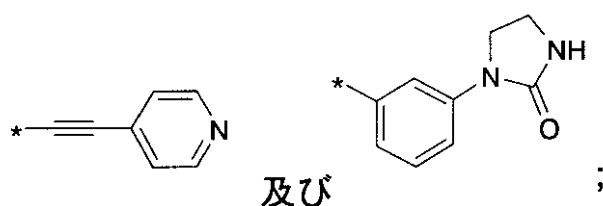
【 0 2 0 1】

【化 8 9】

30



40



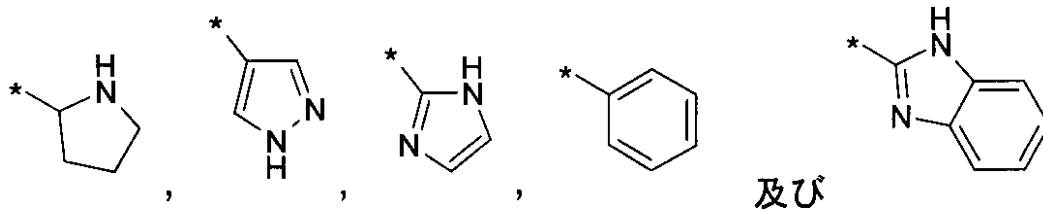
【 0 2 0 2】

の中から選ばれた基、或いは

【 0 2 0 3】

50

【化 9 0】



【 0 2 0 4 】

10

の中から選ばれた基（これはメチル、 $\text{CONR}^{3.2.2.1}\text{R}^{3.2.2.2}$ 、OHの中から選ばれた 1 個以上の基により置換されていてもよい）を表わし、

$\text{R}^{3.2.2.1}$ がH又はメチルを表わし、

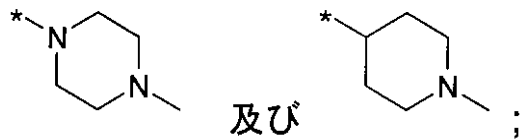
$\text{R}^{3.2.2.2}$ がHもしくはメチルを表わし、又は

フェニル（これは 1 個又は 2 個の $\text{R}^{3.2.3}$ により置換されていてもよい）を表わし、

$\text{R}^{3.2.3}$ が

【 0 2 0 5 】

【化 9 1】



20

【 0 2 0 6 】

の中から選ばれた基を表わし、

$\text{R}^{3.3}$ がH、メチル又はエチルを表わし、

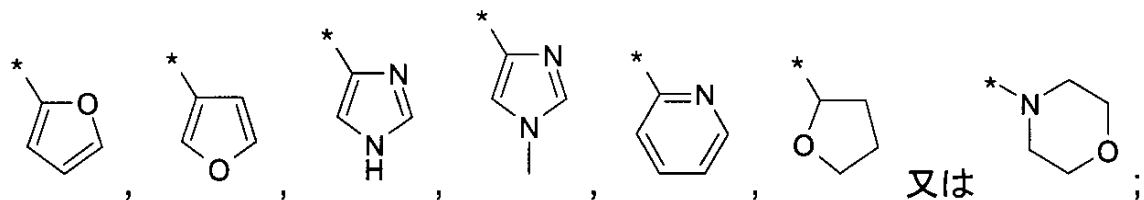
R^b が R^4 、 CH_2OCH_3 、 COR^4 、 COOH 、 COOCH_3 、 CONR^4R^5 、 NH_2 、 NHCOOR^4 又はOHを表わし、

R^4 がH、メチル、プロピル、 $\text{C}\equiv\text{CH}$ 、フェニル、

【 0 2 0 7 】

30

【化 9 2】



【 0 2 0 8 】

40

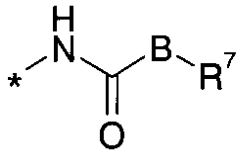
を表わし、

R^5 がH又はメチルを表わし、

R^c が基

【 0 2 0 9 】

【化 9 3】



【 0 2 1 0 】

を表わし、

B がメチレン、プロピレンを表わし、

R^7 が H、 $NR^{7.1}R^{7.2}$ 又は 1-イミダゾリルを表わし、

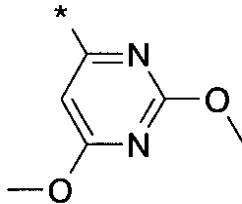
$R^{7.1}$ が H 又はメチルを表わし、

$R^{7.2}$ が H 又はメチルを表わす、式 1.1 の上記化合物及びこれらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物が特に好ましい。

R^a がフェニル (R^1 、 R^2 及び R^3 の中から選ばれた 1 個以上の基により置換されていてもよい)、又は

【 0 2 1 1 】

【化 9 4】



【 0 2 1 2 】

を表わし、

R^1 がメチル、 CF_3 、メトキシ、F、Cl、Br、 $COR^{1.1}$ 又は $SO_2R^{1.1}$ を表わし、

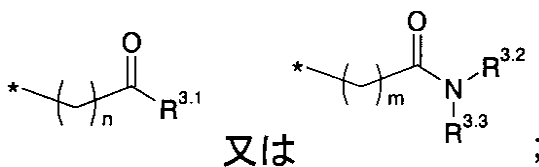
$R^{1.1}$ が OH、 NH_2 、NHMe 又は NMe_2 を表わし、

R^2 が Cl を表わし、

R^3 が

【 0 2 1 3 】

【化 9 5】



【 0 2 1 4 】

の中から選ばれた基を表わし、

n が 0 又は 1 を表わし、

m が 0 又は 1 を表わし、

$R^{3.1}$ が

【 0 2 1 5 】

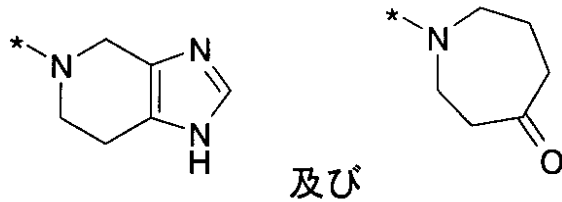
10

20

30

40

【化 9 6】



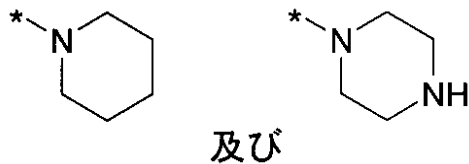
【 0 2 1 6 】

の中から選ばれた基、又は

10

【 0 2 1 7 】

【化 9 7】



【 0 2 1 8 】

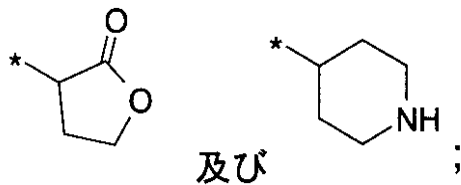
の中から選ばれた基（これは 1 個以上の $R^{3.1.1}$ により置換されていてもよい）を表わし、

20

 $R^{3.1.1}$ が OH、CONH₂ 又は 4-ピリジニルを表わし、 $R^{3.2}$ が

【 0 2 1 9 】

【化 9 8】



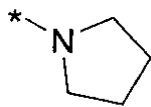
30

【 0 2 2 0 】

の中から選ばれた基（これは 1 個以上のメチル基、又はシクロヘキシル（これは 1 個又は 2 個の $R^{3.2.1}$ により置換されていてもよい）により置換されていてもよい）を表わし、 $R^{3.2.1}$ が

【 0 2 2 1 】

【化 9 9】



40

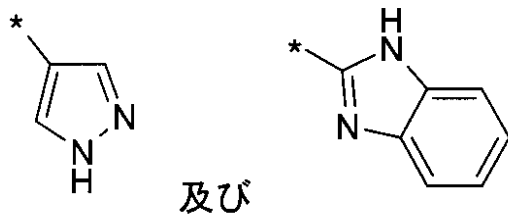
【 0 2 2 2 】

の中から選ばれた基、

-C₁₋₆-アルキル（直鎖又は分岐）（これは 1 個又は 2 個の $R^{3.2.2}$ により置換されていてもよい）を表わし、 $R^{3.2.2}$ が COOR^{3.2.2.1}、CONR^{3.2.2.1}R^{3.2.2.2}、4-ピリジニル又は

【 0 2 2 3 】

【化 1 0 0】



【 0 2 2 4】

10

の中から選ばれた基（これはメチルの中から選ばれた 1 個以上の基により置換されていて
もよい）を表わし、

$R^{3 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 1}$ が H 又はメチルを表わし、

$R^{3 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 2}$ が H もしくはメチルを表わし、又は

$R^{3 \cdot 3}$ が H、メチルもしくはエチルを表わし、

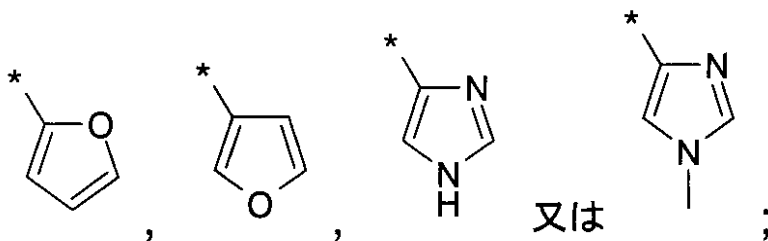
R^b が R^4 、 CH_2OCH_3 又は OH を表わし、

R^4 が H、 $C \equiv CH$ 、

【 0 2 2 5】

【化 1 0 1】

20



【 0 2 2 6】

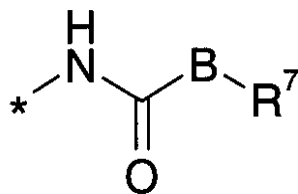
を表わし、

R^c が基

30

【 0 2 2 7】

【化 1 0 2】



【 0 2 2 8】

を表わし、

40

B がメチレン、プロピレンを表わし、

R^7 が H 又は $NR^{7 \cdot 1}R^{7 \cdot 2}$ を表わし、

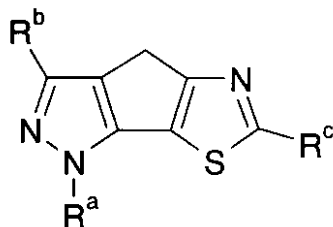
$R^{7 \cdot 1}$ が H 又はメチルを表わし、

$R^{7 \cdot 2}$ が H 又はメチルを表わす、式 1.1 の上記化合物及びこれらの薬理学上許される塩、
ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物が最も好ましい。

式 1 の上記化合物の特に好ましいものは式 1.2 の化合物、並びにこれらの薬理学上許さ
れる塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物である。

【 0 2 2 9】

【化 1 0 3】

**1.2**

【 0 2 3 0】

10

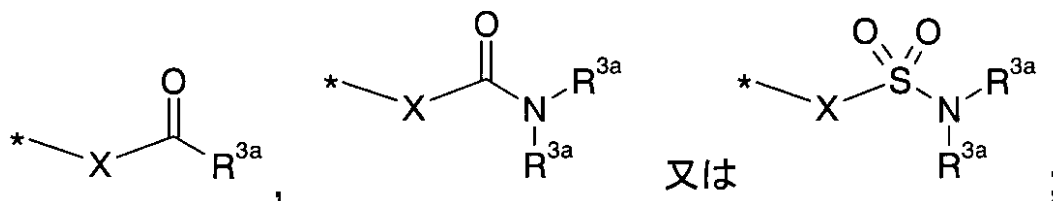
(式中、 R^a 、 R^b 及び R^c は先に示された意味を有する) R^b 及び R^c が先に示された意味を有し、かつ R^a がフェニル(R^1 、 R^2 及び R^3 の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい)を表わし、 R^1 及び R^2 が互いに独立に C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、ハロゲン、 $COR^{1.1}$ 、 $SO_2R^{1.1}$ を表わし、 $R^{1.1}$ が C_{1-6} -アルキル、 $NR^{1.1.1}R^{1.1.2}$ を表わし、 $R^{1.1.1}$ がH、 C_{1-6} -アルキル(NH_2 、 $NHMe$ 、 NMe_2 の中から選ばれた基により置換されていてもよい)を表わし、 $R^{1.1.2}$ がH、 C_{1-6} -アルキルを表わし、又は

20

 $R^{1.1.1}$ と $R^{1.1.2}$ が一緒になって5員又は6員複素環(これはメチル、エチル、プロピルの中から選ばれた基により置換されていてもよい)を形成し、 R^3 が

【 0 2 3 1】

【化 1 0 4】



30

【 0 2 3 2】

の中から選ばれた基を表わし、

Xが結合又は C_{1-4} -アルキレンを表わし、 R^{3a} が $R^{3.1}$ 、 $R^{3.2}$ 及び $R^{3.3}$ の中から選ばれた基(これは同じであってもよく、また異なってもよい)を表わし、 $R^{3.1}$ がスピロ又はhetを表わし、hetが1個以上の $R^{3.1.1}$ により置換されていてもよく、 $R^{3.1.1}$ が $NR^{3.1.1.1}R^{3.1.1.2}$ を表わし、 $R^{3.1.1.1}$ がH、 C_{1-4} -アルキルを表わし、

40

 $R^{3.1.1.2}$ がH、 C_{1-4} -アルキルを表わす、式1.2の上記化合物及びこれらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物が特に好ましい。 R^a がフェニル(R^1 、 R^2 及び R^3 の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい)を表わし、 R^1 及び R^2 が互いに独立に C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、ハロゲン、 $COR^{1.1}$ 、 $SO_2R^{1.1}$ を表わし、 $R^{1.1}$ がメチル、エチル、プロピル、 $NR^{1.1.1}R^{1.1.2}$ を表わし、 $R^{1.1.1}$ がH、メチル、エチル、プロピルを表わし、 $R^{1.1.2}$ がH、メチル、エチル、プロピルを表わし、又は $R^{1.1.1}$ と $R^{1.1.2}$ が一緒になって5員又は6員複素環を形成し、これがメチル、エチル、

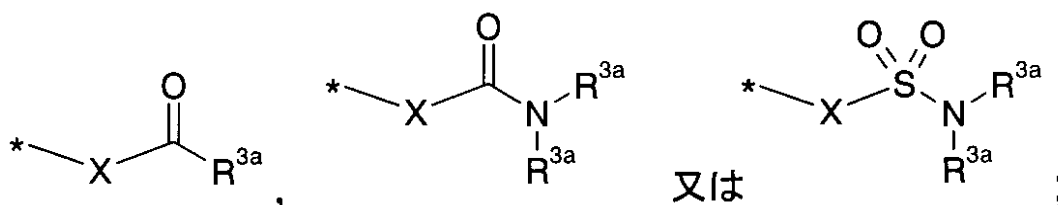
50

プロピルの中から選ばれた基により置換されていてもよく、

R^3 が

【0233】

【化105】



10

【0234】

の中から選ばれた基を表わし、

Xが結合又はメチレン、エチレン、プロピレンを表わし、

R^{3a} が $R^{3.1}$ 、 $R^{3.2}$ 及び $R^{3.3}$ の中から選ばれた基（これは同じであってもよく、また異なっているてもよい）を表わし、

$R^{3.1}$ がスピロ又はhetを表わし、hetが1個以上の $R^{3.1.1}$ により置換されていてもよく、

$R^{3.1.1}$ が $NR^{3.1.1.1}R^{3.1.1.2}$ を表わし、

$R^{3.1.1.1}$ がH、メチル、エチル、プロピルを表わし、

$R^{3.1.1.2}$ がH、メチル、エチル、プロピルを表わし、

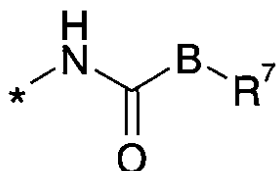
R^b が R^4 を表わし、

R^4 がHを表わし、

R^c が NHR^6 又は基

【0235】

【化106】



30

【0236】

を表わし、

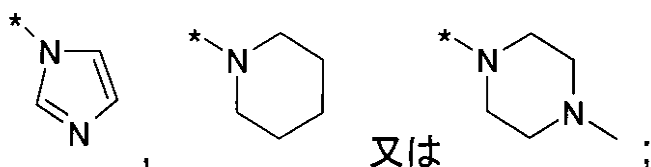
Bが結合、メチレン、エチレン又はプロピレンを表わし、

R^6 がHを表わし、

R^7 がH又は $NR^{7.1}R^{7.2}$ 、

【0237】

【化107】



40

【0238】

を表わし、

$R^{7.1}$ がH、メチル、エチル、 $(CH_2)_2R^{7.1.1}$ 又はCOOブチルを表わし、

$R^{7.2}$ がH、メチル又はエチルを表わし、

$R^{7.1.1}$ が NMe_2 又は1-イミダゾリルを表わす、式1.2の上記化合物及びこれらの薬理学上

50

許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物が特に好ましい。

R^a がフェニル (R^1 及び R^2 の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい)を表わし、

R^1 がメチル、エチル、プロピル、 CF_3 、F、Cl、 $COR^{1\cdot1}$ 又は $SO_2R^{1\cdot1}$ を表わし、

$R^{1\cdot1}$ がメチルを表わし、

R^2 がメチル、F又はClを表わし、

R^b が R^4 を表わし、

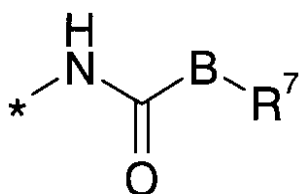
R^4 がHを表わし、

R^c が NHR^6 又は基

10

【0239】

【化108】



【0240】

20

を表わし、

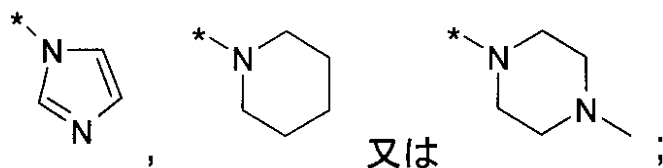
Bが結合、メチレン、エチレン又はプロピレンを表わし、

R^6 がHを表わし、

R^7 がH又は $NR^{7\cdot1}R^{7\cdot2}$ 、

【0241】

【化109】



30

【0242】

を表わし、

$R^{7\cdot1}$ がH、メチル、エチル、 $(CH_2)_2R^{7\cdot1\cdot1}$ 又はCOOブチルを表わし、

$R^{7\cdot2}$ がH、メチル又はエチルを表わし、

$R^{7\cdot1\cdot1}$ が NMe_2 又は1-イミダゾリルを表わす、式1.2の上記化合物及びこれらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物が特に好ましい。

40

R^a がフェニル (R^1 により置換されていてもよい)を表わし、

R^1 がメチル、F、Cl、Br又は $COR^{1\cdot1}$ を表わし、

$R^{1\cdot1}$ がメチルを表わし、

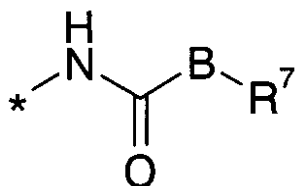
R^b が R^4 を表わし、

R^4 がHを表わし、

R^c が基

【0243】

【化 1 1 0】



【 0 2 4 4 】

を表わし、

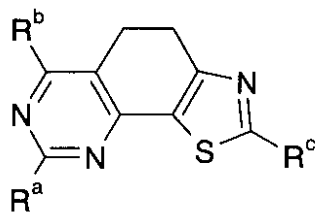
B が結合、メチレン又はプロピレンを表わし、

R⁷ が H 又は NR^{7.1}R^{7.2}を表わし、R^{7.1} が H 又はメチルを表わし、R^{7.2} がメチルを表わす、式1.2の化合物及びこれらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物が最も好ましい。

式 1 の上記化合物の特に好ましいものは式1.3の化合物、並びにこれらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物である。

【 0 2 4 5 】

【化 1 1 1】

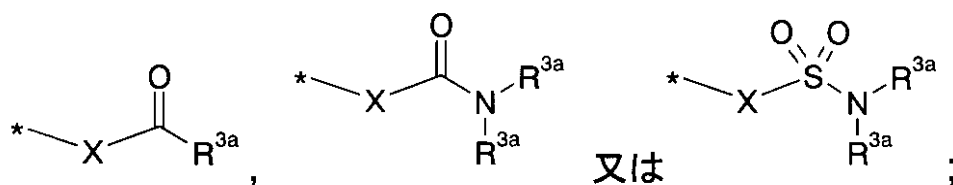
**1.3**

【 0 2 4 6 】

(式中、R^a、R^b及びR^cは先に示された意味を有する)R^b及びR^cが先に示された意味を有し、かつR^aがアリール (R¹、R²及びR³の中から選ばれた 1 個以上の基により置換されていてよい)、又はhetアリールを表わし、R¹及びR²が互いに独立にC₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-ハロアルキル、C₁₋₆-アルコキシ、ハロゲン、COR^{1.1}を表わし、R^{1.1}がOH、C₁₋₆-アルキル、NR^{1.1.1}R^{1.1.2}を表わし、R^{1.1.1}がH、C₁₋₆-アルキル (NH₂、NHMe、NMe₂の中から選ばれた基により置換されていてよい)を表わし、R^{1.1.2}がH、C₁₋₆-アルキルを表わし、又はR^{1.1.1}とR^{1.1.2}が一緒になって 5 員又は 6 員複素環を形成し、これがメチル、エチル、プロピルの中から選ばれた基により置換されていてよく、R³が

【 0 2 4 7 】

【化 1 1 2】



【 0 2 4 8 】

の中から選ばれた基を表わし、

10

20

30

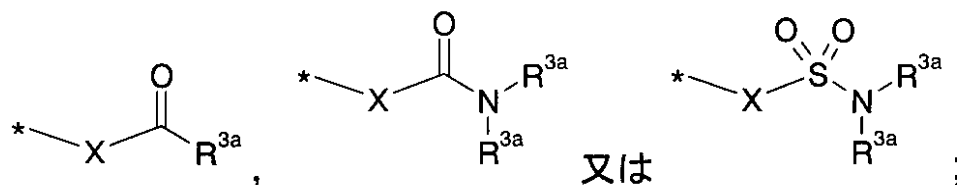
40

50

X が結合又はC₁₋₄-アルキレンを表わし、
 R^{3a}がR^{3.1}、R^{3.2}及びR^{3.3}の中から選ばれた基（これは同じであってもよく、また異な
 ってもよい）を表わし、
 R^{3.1}がスピロ又はhetを表わし、hetが1個以上のR^{3.1.1}により置換されていてもよく、
 R^{3.1.1}がNR^{3.1.1.1}R^{3.1.1.2}を表わし、
 R^{3.1.1.1}がH、C₁₋₄-アルキルを表わし、
 R^{3.1.1.2}がH、C₁₋₄-アルキルを表わす、式1.3の上記化合物及びこれらの薬理学上許さ
 れる塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物が特に好ましい。
 R^aがフェニル（R¹、R²及びR³の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよ
 い）、ピラゾリル又はピリジニルを表わし、
 R¹及びR²が互いに独立にC₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-ハロアルキル、C₁₋₆-アルコキシ、ハロ
 ゲン、COR^{1.1}を表わし、
 R^{1.1}がメチル、エチル、プロピル、NR^{1.1.1}R^{1.1.2}を表わし、
 R^{1.1.1}がH、メチル、エチル、プロピルを表わし、
 R^{1.1.2}がH、メチル、エチル、プロピルを表わし、又は
 R^{1.1.1}とR^{1.1.2}が一緒になって5員又は6員複素環を形成し、これがメチル、エチル、
 プロピルの中から選ばれた基により置換されていてもよく、
 R³が

【0249】

【化113】

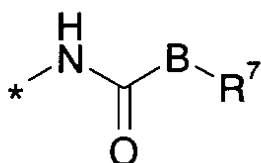


【0250】

の中から選ばれた基を表わし、
 X が結合又はC₁₋₄-アルキレンを表わし、
 R^{3a}がR^{3.1}、R^{3.2}及びR^{3.3}の中から選ばれた基（これは同じであってもよく、また異な
 ってもよい）を表わし、
 R^{3.1}がスピロ又はhetを表わし、hetが1個以上のR^{3.1.1}により置換されていてもよく、
 R^{3.1.1}がNR^{3.1.1.1}R^{3.1.1.2}を表わし、
 R^{3.1.1.1}がH、メチル、エチル、プロピルを表わし、
 R^{3.1.1.2}がH、メチル、エチル、プロピルを表わし、
 R^bがR⁴又はOHを表わし、
 R⁴がHを表わし、
 R^cがNHR⁶又は基

【0251】

【化114】



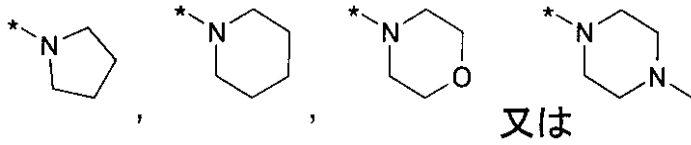
【0252】

を表わし、
 B が結合、メチレン、エチレン又はプロピレンを表わし、

R^6 がHを表わし、
 R^7 がH、 $NR^{7.1}R^{7.2}$ 又は

【 0 2 5 3 】

【 化 1 1 5 】



10

【 0 2 5 4 】

の中から選ばれた基を表わし、

$R^{7.1}$ がH、メチル又は $(CH_2)_2R^{7.1.1}$ を表わし、

$R^{7.2}$ がH、メチル又はエチルを表わし、

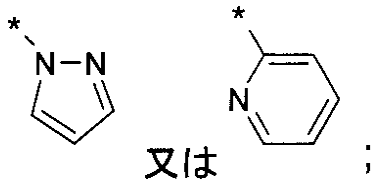
$R^{7.1.1}$ が NMe_2 を表わす、式1.3の上記化合物及びこれらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物が特に好ましい。

R^a がフェニル (R^1 及び R^2 の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい)、又は

【 0 2 5 5 】

【 化 1 1 6 】

20



【 0 2 5 6 】

を表わし、

R^1 がメチル、メトキシ、Cl、OH又は $COR^{1.1}$ を表わし、

$R^{1.1}$ が NH_2 、 $NHMe$ 又は NMe_2 を表わし、

R^2 がメトキシ又はClを表わし、

R^b が R^4 又はOHを表わし、

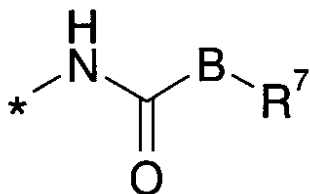
R^4 がHを表わし、

R^c が NHR^6 又は基

【 0 2 5 7 】

【 化 1 1 7 】

30



40

【 0 2 5 8 】

を表わし、

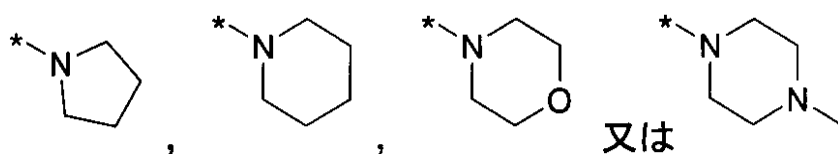
Bが結合、メチレン、エチレン又はプロピレンを表わし、

R^6 がHを表わし、

R^7 がH、 $NR^{7.1}R^{7.2}$ 又は

【 0 2 5 9 】

【化 1 1 8】



【 0 2 6 0 】

の中から選ばれた基を表わし、

$R^{7 \cdot 1}$ がH、メチル又は $(CH_2)_2 R^{7 \cdot 1 \cdot 1}$ を表わし、

$R^{7 \cdot 2}$ がH、メチル又はエチルを表わし、

$R^{7 \cdot 1 \cdot 1}$ がNMe₂を表わす、式1.3の上記化合物及びこれらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物が特に好ましい。

R^a がフェニル (R^1 、 R^2 及び R^3 の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい)を表わし、

R^1 がCl又はCOR^{1·1}を表わし、

$R^{1 \cdot 1}$ がNH₂を表わし、

R^2 がClを表わし、

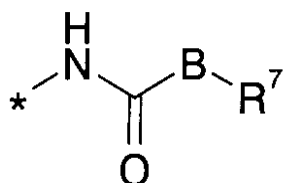
R^b が R^4 又はOHを表わし、

R^4 がHを表わし、

R^c がNHR⁶又は基

【 0 2 6 1 】

【化 1 1 9】



【 0 2 6 2 】

を表わし、

Bがメチレンを表わし、

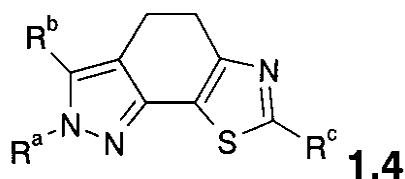
R^6 がHを表わし、

R^7 がHを表わす、式1.3の上記化合物及びこれらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物が最も好ましい。

式1の上記化合物の特に好ましいものは式1.4の上記化合物、並びにこれらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物である。

【 0 2 6 3 】

【化 1 2 0】

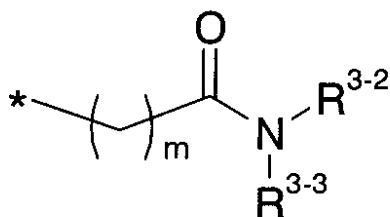


【 0 2 6 4 】

(式中、 R^a 、 R^b 及び R^c は先に示された意味を有する)

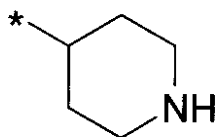
R^a がフェニル (R^1 及び R^3 の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい)を表わし、

R^1 がメチル、F、Cl又はBrを表わし、
 R^3 が
 【 0 2 6 5 】
 【 化 1 2 1 】



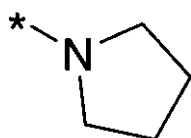
10

【 0 2 6 6 】
 の中から選ばれた基を表わし、
 m が0を表わし、
 $R^{3 \cdot 2}$ が基
 【 0 2 6 7 】
 【 化 1 2 2 】



20

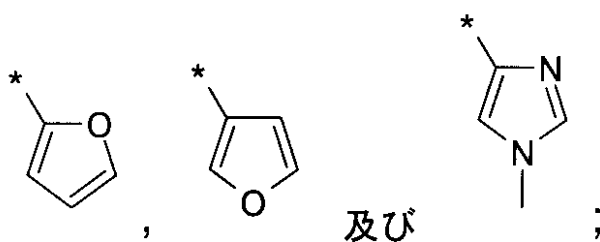
【 0 2 6 8 】
 (これはメチル及びシクロペンチルの中から選ばれた基により置換されていてもよい)、
 シクロヘキシル(これは $R^{3 \cdot 2 \cdot 1}$ により置換されていてもよい)を表わし、
 $R^{3 \cdot 2 \cdot 1}$ が基
 【 0 2 6 9 】
 【 化 1 2 3 】



30

【 0 2 7 0 】
 を表わし、
 $R^{3 \cdot 3}$ がHを表わし、
 R^b が R^4 を表わし、
 R^4 が
 【 0 2 7 1 】
 【 化 1 2 4 】

40



【 0 2 7 2 】

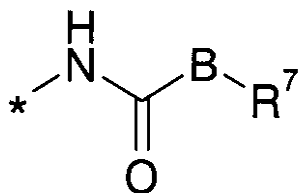
50

の中から選ばれた基を表わし、

R^6 が基

【 0 2 7 3 】

【 化 1 2 5 】



10

【 0 2 7 4 】

を表わし、

Bがメチレンを表わし、

R^7 がHを表わす、式1.4の上記化合物及びこれらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物が特に好ましい。

R^a がフェニル (R^1 及び R^3 の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい)

、

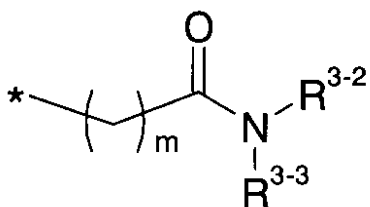
R^1 がClを表わし、

R^3 が

【 0 2 7 5 】

20

【 化 1 2 6 】



【 0 2 7 6 】

の中から選ばれた基を表わし、

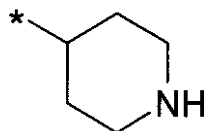
30

mが0を表わし、

R^{3-2} が基

【 0 2 7 7 】

【 化 1 2 7 】



40

【 0 2 7 8 】

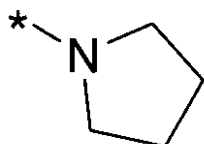
(これはメチルにより置換されていてもよい)、又は

シクロヘキシル (これは R^{3-2-1} により置換されていてもよい) を表わし、

R^{3-2-1} が基

【 0 2 7 9 】

【化 1 2 8】



【 0 2 8 0】

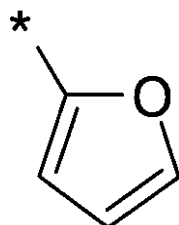
を表わし、

 R^{3-3} がHを表わし、 R^b が R^4 を表わし、 R^4 が基

10

【 0 2 8 1】

【化 1 2 9】



20

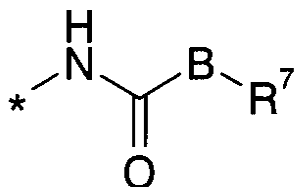
【 0 2 8 2】

を表わし、

 R^c が基

【 0 2 8 3】

【化 1 3 0】



30

【 0 2 8 4】

を表わし、

Bがメチレンを表わし、

R^7 がHを表わす、式1.4の上記化合物及びこれらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物が最も好ましい。

R^a がH、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{3-8} -シクロアルキル、 C_{3-8} -シクロアルケニル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 COR^8 、 NR^9R^{10} 、 NO_2 、 OR^8 、 SR^{11} 、 SOR^{11} 、 SO_2R^{11} 、 $NHCO-C_{1-6}$ -アルキル- NH_2 、スピロ又は C_{7-11} -アラルキル、 CH_2-O -アリアル及びhetの中から選ばれた基（これは1個以上のハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、 $CO-C_{1-4}$ -ハロアルキル、 C_{1-4} -アルキル- NH_2 又は $CH_2NHCOOR^{12}$ により置換されていてもよい）を表わし、

40

R^8 が C_{1-6} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 NH_2 、hetアリアル又はアリアル（1個以上のハロゲン又は C_{1-4} -アルキルにより置換されていてもよい）を表わし、

R^9 がH、 $COOR^{12}$ 、 $CONR^{12}$ 又は C_{1-6} -アルキル（1個以上の $COOH$ 、 $N(C_{1-6}$ -アルキル) $_2$ 又はhet（1個以上の C_{1-4} -アルキルにより置換されていてもよい）により置換されていてもよい）を表わし、又は R^9 がhet（1個以上の C_{1-4} -アルキルにより置換されていてもよい）を表わし、

R^{10} がH、 C_{1-6} -アルキル、 $CO-C_{1-6}$ -アルキル又は C_{2-6} -アルキニルを表わし、

R^{11} が C_{1-6} -アルキル（1個以上の $N(C_{1-4}$ -アルキル) $_2$ により置換されていてもよい）を表わし、

50

R^{12} がH、 C_{1-6} -アルキルを表わし、
 R^b が R^4 、 OR^4 、 $-CH_2OR^4$ 、 COR^4 、 $COOR^4$ 、 $CONR^4R^5$ 、 NR^4R^5 、 NR^5COR^4 、 NR^5COOR^4 、 NR^5CONR^4 、 NR^5SOR^4 又は $NR^5SO_2R^4$ を表わし、

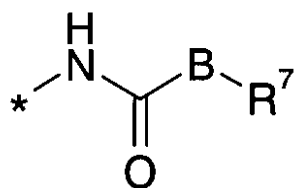
R^4 、 R^5 がH、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{1-6} -アルキレン-OH、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{7-11} -アラルキル、 C_{2-4} -アルケニル-アリール、 C_{2-4} -アルキニル-アリール、 C_{1-4} -アルキル-hetアリール、 C_{2-4} -アルケニル-hetアリール、 C_{2-4} -アルキニル-hetアリール、 C_{2-6} -アルキニル($Si(C_{1-4}$ -アルキル) $_3$ により置換されていてもよい)を表わし、又は R^4 がアリール、het、hetアリールの中から選ばれた基(C_{1-4} -アルキルにより置換されていてもよい)を表わし、又は

R^4 と R^5 が一緒になって炭素原子及び必要により酸素、窒素及び硫黄の中から選ばれたヘテロ原子からなる5員環、6員環又は7員環を形成し、

R^c が NHR^6 又は

【0285】

【化131】



【0286】

の中から選ばれた基を表わし、

Bが結合、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル又は C_{2-6} -アルキニルを表わし、

R^6 がH又は C_{1-4} -アルキル、 C_{2-4} -アルケニル、 C_{2-4} -アルキニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルケニル、het、アリール、hetアリール(1個以上の基 $R^{6.1}$ により置換されていてもよい)の中から選ばれた基を表わし、

$R^{6.1}$ がハロゲン、 CF_3 、OH、CN、OMe、 $SO_2(C_{1-4}$ -アルキル)を表わし、

R^7 がH、 C_{1-4} -アルキル、 C_{2-4} -アルケニル、 C_{2-4} -アルキニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 $NR^{7.1}R^{7.2}$ 、 $OR^{7.2}$ 、 $SR^{7.2}$ 、hetアリール、het(C_{1-4} -アルキル又は $CONH_2$ により置換されていてもよい)を表わし、

$R^{7.1}$ がH、 C_{1-6} -アルキル、 $(CH_2)_{2-4}R^{7.1.1}$ 又はCOOブチルを表わし、

$R^{7.2}$ がH、 C_{1-6} -アルキル(1個以上のOHにより置換されていてもよい)を表わし、

$R^{7.1.1}$ が $NR^{7.1.1.1}R^{7.1.1.2}$ 、het又は1-イミダゾリル、2-(N-エチルピロリジン)を表わし、

$R^{7.1.1.1}$ がH又は C_{1-6} -アルキルを表わし、

$R^{7.1.1.2}$ がH又は C_{1-6} -アルキルを表わす、式1の上記化合物及びこれらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物がまた好ましい(但し、Y=窒素、Z=窒素、j=2、k=0、 R^b =Hかつ R^c = $NHCONH-Et$ の場合には、 R^a がH又はMeであり得ないことを条件とする)。

【0287】

上記式1の好ましい化合物は

R^a がH、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{3-8} -シクロアルキル、 C_{3-8} -シクロアルケニル、 C_{1-6} -ハロアルキル、 COR^8 、 NR^9R^{10} 、 NO_2 、 OR^8 、 SR^{11} 、 SOR^{11} 、 SO_2R^{11} 、 $NHCO-C_{1-6}$ -アルキル- NH_2 、スピロ又は C_{7-11} -アラルキル、 CH_2-O -アリール及びhetの中から選ばれた基(これは1個以上のハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、 $CO-C_{1-4}$ -ハロアルキル、 C_{1-4} -アルキル- NH_2 又は $CH_2NHCOOR^{12}$ により置換されていてもよい)を表わし、

R^8 が C_{1-6} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 NH_2 、hetアリール又はアリール(1個以上のハロゲン又は C_{1-4} -アルキルにより置換されていてもよい)を表わし、

R^9 がH、 $COOR^{12}$ 又は C_{1-4} -アルキル(1個以上の $COOH$ 、 $N(C_{1-4}$ -アルキル) $_2$ 又はhet(1

個以上のC₁₋₄-アルキルにより置換されていてもよい)により置換されていてもよい)を表わし、又はR⁹がhet(1個以上のC₁₋₄-アルキルにより置換されていてもよい)を表わし、

R¹⁰がH、C₁₋₆-アルキル、CO-C₁₋₄-アルキル又はC₂₋₆-アルキニルを表わし、

R¹¹がC₁₋₆-アルキル(1個以上のN(C₁₋₄-アルキル)₂により置換されていてもよい)を表わし、

R¹²がC₁₋₆-アルキルを表わし、

R^bがR⁴、OR⁴、-CH₂OR⁴、COR⁴、COOR⁴、CONR⁴R⁵、NR⁴R⁵、NR⁵COR⁴、NR⁵COOR⁴、NR⁵CONR⁴R⁵、NR⁵SOR⁴又はNR⁵SO₂R⁴を表わし、

R⁴がH、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-ハロアルキル、C₁₋₆-アルキレン-OH、C₂₋₆-アルケニル、C₇₋₁₁-アラルキル、C₂₋₄-アルケニル-アリール、C₂₋₄-アルキニル-アリール、C₁₋₄-アルキル-hetアリール、C₂₋₄-アルケニル-hetアリール、C₂₋₄-アルキニル-hetアリール、C₂₋₆-アルキニル(Si(C₁₋₄-アルキル)₃により置換されていてもよい)を表わし、又はR⁴がアリール、het、hetアリールの中から選ばれた基(C₁₋₄-アルキルにより置換されていてもよい)を表わし、

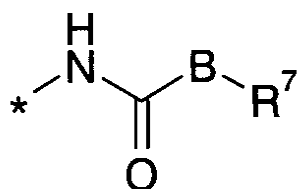
R⁵がH又はC₁₋₆-アルキルを表わし、或いは

R⁴とR⁵が一緒になって炭素原子及び必要により酸素、窒素及び硫黄の中から選ばれたヘテロ原子からなる5員環、6員環又は7員環を形成し、

R^cがNHR⁶又は

【0288】

【化132】



【0289】

の中から選ばれた基を表わし、

Bが結合、C₁₋₄-アルキル又はC₂₋₄-アルキニルを表わし、

R⁶がH又はC₁₋₄-アルキル、C₂₋₄-アルケニル、C₂₋₄-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₃₋₆-シクロアルケニル、het、アリール、hetアリール(1個以上の基R^{6.1}により置換されていてもよい)の中から選ばれた基を表わし、

R^{6.1}がハロゲン、CF₃、OH、CN、OMe、SO₂(C₁₋₄-アルキル)を表わし、

R⁷がH、C₁₋₄-アルキル、C₂₋₄-アルケニル、C₂₋₄-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル、NR^{7.1}R^{7.2}、OR^{7.2}、SR^{7.2}、hetアリール、het(C₁₋₄-アルキル又はCONH₂により置換されていてもよい)を表わし、

R^{7.1}がH、C₁₋₄-アルキル、(CH₂)₂₋₄R^{7.1.1}又はCOOブチルを表わし、

R^{7.2}がH、C₁₋₆-アルキル(1個以上のOHにより置換されていてもよい)を表わし、

R^{7.1.1}がNR^{7.1.1.1}R^{7.1.1.2}、het又は1-イミダゾリル、2-(N-エチルピロリジン)を表わし、

R^{7.1.1.1}がH又はC₁₋₆-アルキルを表わし、

R^{7.1.1.2}がH又はC₁₋₆-アルキルを表わす、化合物及びこれらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物である(但し、Y=窒素、Z=窒素、j=2、k=0、R^b=HかつR^c=NHCONH-Etの場合には、R^aがH又はMeであり得ないことを条件とする)。

【0290】

上記式1の好ましい化合物は

R^aがH、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₃₋₆-シクロアルケニル、C₁₋₆-ハロアルキル、COR⁸、NR⁹R¹⁰、NO₂、OR⁸、SR¹¹、SOR¹¹、SO₂R¹¹、NHCO-C₁₋₆-

アルキル-NH₂、スピロ又はC₇₋₁₁-アラルキル、CH₂-O-アリアル及びhetの中から選ばれた基（これは1個以上のハロゲン、C₁₋₆-アルキル、CO-C₁₋₄-ハロアルキル、C₁₋₄-アルキル-NH₂又はCH₂NHCOOR¹²により置換されていてもよい）を表わし、

R⁸がC₁₋₆-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、NH₂、hetアリアル又はアリアル（1個以上のハロゲン又はC₁₋₄-アルキルにより置換されていてもよい）を表わし、

R⁹がH、COOR¹²又はC₁₋₄-アルキル（1個以上のCOOH、N(C₁₋₄-アルキル)₂又はhet（1個以上のC₁₋₄-アルキルにより置換されていてもよい）により置換されていてもよい）を表わし、又はR⁹がhet（1個以上のC₁₋₄-アルキルにより置換されていてもよい）を表わし、

R¹⁰がH、C₁₋₆-アルキル、CO-C₁₋₄-アルキル又はC₂₋₆-アルキニルを表わし、

R¹¹がC₁₋₆-アルキル（1個以上のN(C₁₋₄-アルキル)₂により置換されていてもよい）を表わし、

R¹²がC₁₋₆-アルキルを表わし、

R^bがR⁴、OR⁴、-CH₂OR⁴、COR⁴、COOR⁴、CONR⁴R⁵、NH₂、NR⁵COOR⁴、NR⁵CONR⁴R⁵又はNR⁵SO R⁴を表わし、

R⁴がH、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-ハロアルキル、C₁₋₆-アルキレン-OH、C₂₋₆-アルケニル、C₇₋₁₁-アラルキル、C₁₋₄-アルキル-hetアリアル、C₂₋₆-アルキニル（Si(C₁₋₄-アルキル)₃により置換されていてもよい）を表わし、又はR⁴がアリアル、het、hetアリアルの中から選ばれた基（C₁₋₄-アルキルにより置換されていてもよい）を表わし、

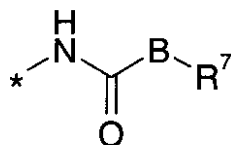
R⁵がH又はC₁₋₆-アルキルを表わし、或いは

R⁴とR⁵が一緒になって炭素原子及び必要により酸素、窒素及び硫黄の中から選ばれたヘテロ原子からなる5員環、6員環又は7員環を形成し、

R^cがNHR⁶又は

【0291】

【化133】



【0292】

の中から選ばれた基を表わし、

Bが結合、C₁₋₄-アルキル又はC₂₋₄-アルキニルを表わし、

R⁶がH又はC₁₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、het、アリアル、hetアリアル（1個以上の基R^{6.1}により置換されていてもよい）の中から選ばれた基を表わし、

R^{6.1}がハロゲン、CF₃、OH、CN、OMe、SO₂(C₁₋₄-アルキル)を表わし、

R⁷がH、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、NR^{7.1}R^{7.2}、OR^{7.2}、SR^{7.2}、hetアリアル、het（C₁₋₄-アルキル又はCONH₂により置換されていてもよい）を表わし、

R^{7.1}がH、C₁₋₄-アルキル、(CH₂)₂₋₄R^{7.1.1}又はCOOブチルを表わし、

R^{7.2}がH、C₁₋₆-アルキル（1個以上のOHにより置換されていてもよい）を表わし、

R^{7.1.1}がNR^{7.1.1.1}R^{7.1.1.2}、het又は1-イミダゾリル、2-(N-エチルピロリジン)を表わし、

R^{7.1.1.1}がH又はC₁₋₆-アルキルを表わし、

R^{7.1.1.2}がH又はC₁₋₆-アルキルを表わす、化合物及びこれらの薬理学上許される塩、ジステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物である（但し、Y = 窒素、Z = 窒素、j = 2、k = 0、R^b = HかつR^c = NHCONH-Etの場合には、R^aがH又はMeであり得ないことを条件とする）。

上記式1の好ましい化合物は

R^aがH、C₁₋₆-アルキル、C₂₋₆-アルケニル、C₃₋₆-シクロアルキル、CF₃、COR⁸、NR⁹R¹⁰、NO₂、S(O)_nR¹¹、又は

10

20

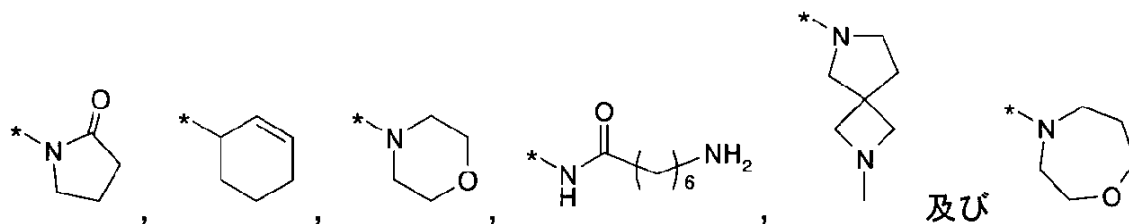
30

40

50

【 0 2 9 3 】

【 化 1 3 4 】

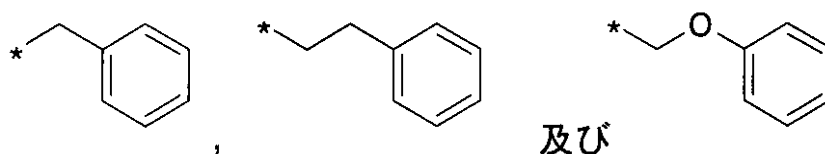


【 0 2 9 4 】

の中から選ばれた基又は

【 0 2 9 5 】

【 化 1 3 5 】

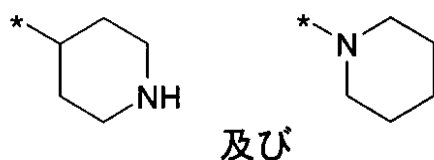


【 0 2 9 6 】

の中から選ばれた基（これは 1 個以上の Cl により置換されていてもよい）又は

【 0 2 9 7 】

【 化 1 3 6 】



【 0 2 9 8 】

の中から選ばれた基（これは 1 個以上の CH_3 、 COCF_3 、 CH_2NH_2 又は $\text{CH}_2\text{NHCOOR}^{12}$ により置換されていてもよい）を表わし、

R^8 が C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 NH_2 、フラニル又はフェニル（1 個以上の塩素により置換されていてもよい）を表わし、

R^9 が H 、 COOR^{12} 又はピペリジノ（1 個以上の CH_3 、又は C_{1-4} -アルキルの中から選ばれた基（これは COOH 、 NMe_2 又は 4-メチルピペラジンにより置換されていてもよい）により置換されていてもよい）を表わし、

R^{10} が H 、 C_{1-4} -アルキル、 C_{2-4} -アルキニル又は COCH_3 を表わし、

R^{11} が C_{1-4} -アルキル（1 個以上の NMe_2 により置換されていてもよい）を表わし、

R^{12} が C_{1-4} -アルキルを表わし、

R^b が R^4 、 CH_2OR^4 、 COR^4 、 COOR^4 、 CONR^4R^5 、 NH_2 、 NHCOOR^4 、 $\text{NHCONR}^4\text{R}^5$ 又は OH を表わし、

R^4 が H 、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキレン-OH、 C_{2-4} -アルキニル、 C_{1-6} -ハロアルキル、アリール、het、het アリール、

【 0 2 9 9 】

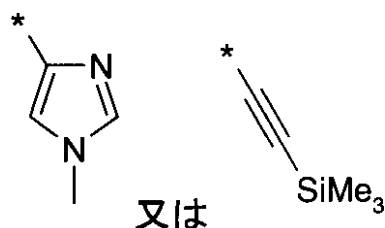
10

20

30

40

【化 1 3 7】



【 0 3 0 0】

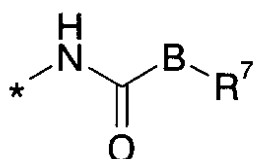
10

を表わし、

 R^5 が H 又は C_{1-4} -アルキルを表わし、 R^c が NHR^6 又は

【 0 3 0 1】

【化 1 3 8】



20

【 0 3 0 2】

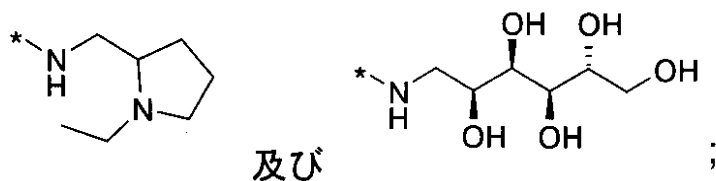
の中から選ばれた基を表わし、

 B が結合、 C_{1-4} -アルキル又は C_{2-4} -アルキニルを表わし、 R^6 が H、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{7-11} -アラルキル、アリール (SO_2CH_3 により置換されていてもよい) を表わし、 R^7 が H、 $NR^{7.1}R^{7.2}$ 、 $OR^{7.2}$ 、 $SR^{7.2}$ 、het アリール、het (C_{1-4} -アルキル又は $CONH_2$ により置換されていてもよい)、又は

【 0 3 0 3】

【化 1 3 9】

30



【 0 3 0 4】

の中から選ばれた基を表わし、

 $R^{7.1}$ が H、 C_{1-4} -アルキル、 $(CH_2)_2R^{7.1.1}$ 又は COO ブチルを表わし、 $R^{7.2}$ が H、 C_{1-4} -アルキルを表わし、

40

 $R^{7.1.1}$ が $NR^{7.1.1.1}R^{7.1.1.2}$ 、het 又は 1-イミダゾリル、2-(N-エチルピロリジン) を表わし、 $R^{7.1.1.1}$ が H 又は C_{1-6} -アルキルを表わし、 $R^{7.1.1.2}$ が H 又は C_{1-6} -アルキルを表わす、化合物及びこれらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物である (但し、 Y = 窒素、 Z = 窒素、 $j = 2$ 、 $k = 0$ 、 $R^b = H$ かつ $R^c = NHCONH-Et$ の場合には、 R^a が H 又は Me であり得ないことを条件とする)。 R^a が H、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルケニル、 CF_3 、 COR^8 、 NR^9R^{10} 、 NO_2 、 $S(O)_nR^{11}$ 、スピロ、 $NHCO-C_{1-6}$ -アルキル- NH_2 又は C_{7-11} -アラルキル及び CH_2O -アリールの中から選ばれた基 (これは 1 個以上の Cl により置換され

50

ていてもよい)、又はhetの中から選ばれた基(これは1個以上の C_{1-4} -アルキル、 $COCF_3$ 、 CH_2NH_2 又は $CH_2NHCOOR^{12}$ により置換されていてもよい)を表わし、

R^8 が C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 NH_2 、hetアリール、アリール(1個以上の塩素により置換されていてもよい)を表わし、

R^9 がH、 $COOR^{12}$ もしくはhet(1個以上の C_{1-4} -アルキルにより置換されていてもよい)、又は C_{1-4} -アルキルの中から選ばれた基(これは1個以上の $COOH$ 、 $N(C_{1-4}$ -アルキル) $_2$ 又は4-メチルピペラジンにより置換されていてもよい)を表わし、

R^{10} がH、 C_{1-4} -アルキル、 C_{2-4} -アルキニル又は $COCH_3$ を表わし、

R^{11} が C_{1-4} -アルキル(1個以上の $N(C_{1-4}$ -アルキル) $_2$ により置換されていてもよい)を表わし、

R^{12} が C_{1-4} -アルキルを表わし、

nが0又は2を表わし、

R^b がH、OH又は $COOEt$ を表わし、

R^c が NH_2 又は $NHCOR^{13}$ を表わし、

R^{13} が C_{1-4} -アルキル、又は $NR^{13.1}R^{13.2}$ を表わし、

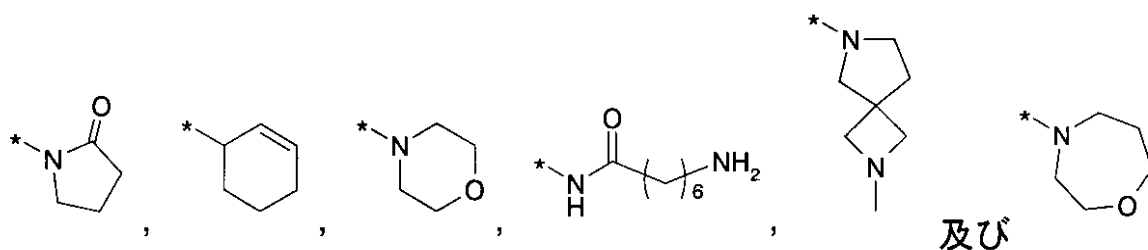
$R^{13.1}$ がH又は C_{1-4} -アルキルを表わし、

$R^{13.2}$ がH又は C_{1-4} -アルキルを表わす、式1の上記化合物及びこれらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物が特に好ましい(但し、 Y = 窒素、 Z = 窒素、 $j = 2$ 、 $k = 0$ 、 $R^b = H$ かつ $R^c = NHCONH-Et$ の場合には、 R^a がH又はMeであり得ないことを条件とする)。

R^a がH、 C_{1-6} -アルキル、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 CF_3 、 COR^8 、 NR^9R^{10} 、 NO_2 、 $S(O)_nR^{11}$ 、又は

【0305】

【化140】

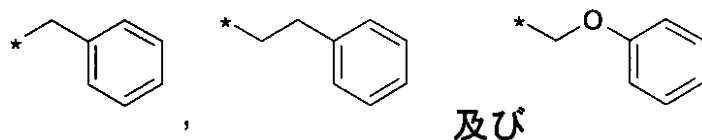


【0306】

の中から選ばれた基又は

【0307】

【化141】

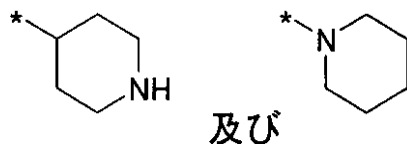


【0308】

の中から選ばれた基(これは1個以上のClにより置換されていてもよい)又は

【0309】

【化 1 4 2】



【 0 3 1 0 】

の中から選ばれた基（これは 1 個以上の CH_3 、 COCF_3 、 CH_2NH_2 又は $\text{CH}_2\text{NHCOR}^{12}$ により置換されていてよい）を表わし、

10

R^8 が C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 NH_2 、フラニル又はフェニル（1 個以上の塩素により置換されていてよい）を表わし、

R^9 が H 、 COOR^{12} 又はピペリジノ（1 個以上の CH_3 、又は C_{1-4} -アルキルの中から選ばれた基（これは COOH 、 NMe_2 又は4-メチルピペラジンにより置換されていてよい）により置換されていてよい）を表わし、

R^{10} が H 、 C_{1-4} -アルキル、 C_{2-4} -アルキニル又は COCH_3 を表わし、

R^{11} が C_{1-4} -アルキル（1 個以上の NMe_2 により置換されていてよい）を表わし、

R^{12} が C_{1-4} -アルキルを表わし、

R^b が H 、 OH 又は COOEt を表わし、

20

R^c が NH_2 又は NHCOR^{13} を表わし、

R^{13} が C_{1-4} -アルキル又は $\text{NR}^{13.1}\text{R}^{13.2}$ を表わし、

$\text{R}^{13.1}$ が H 又は C_{1-4} -アルキルを表わし、

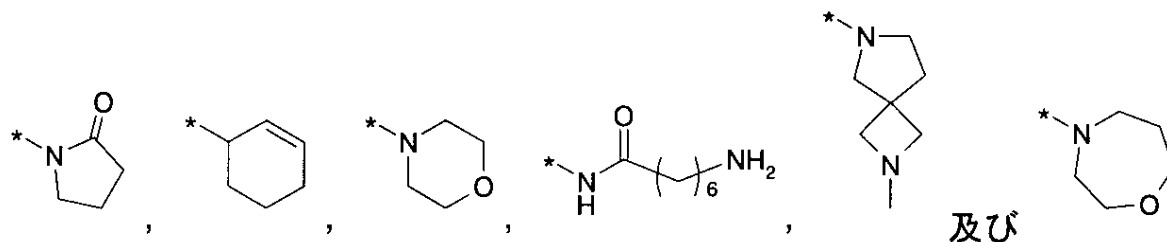
$\text{R}^{13.2}$ が H 又は C_{1-4} -アルキルを表わす、式 1 の上記化合物及びこれらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物が特に好ましい（但し、 $\text{Y} = \text{窒素}$ 、 $\text{Z} = \text{窒素}$ 、 $j = 2$ 、 $k = 0$ 、 $\text{R}^b = \text{H}$ かつ $\text{R}^c = \text{NHCONH-Et}$ の場合には、 R^a が H 又は Me であり得ないことを条件とする）。

R^a が H 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、3-メチル-ブチル、プロペニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、 CF_3 、 COR^8 、 NR^9R^{10} 、 NO_2 、 $\text{S(O)}_n\text{R}^{11}$ 、又は

【 0 3 1 1 】

【化 1 4 3】

30



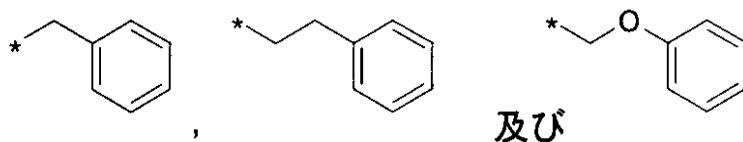
【 0 3 1 2 】

の中から選ばれた基或いは

40

【 0 3 1 3 】

【化 1 4 4】



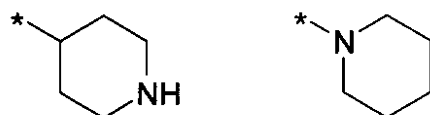
【 0 3 1 4 】

の中から選ばれた基（これは 1 個以上の Cl により置換されていてよい）、又は

50

【 0 3 1 5 】

【 化 1 4 5 】



及び

【 0 3 1 6 】

の中から選ばれた基（これは 1 個以上の CH_3 、 COCF_3 、 CH_2NH_2 又は $\text{CH}_2\text{NHCOR}^{12}$ により置換されていてもよい）を表わし、

10

R^8 がメチル、プロピル、シクロプロピル、 NH_2 、フラニル又はフェニル（1 個以上の塩素により置換されていてもよい）を表わし、

R^9 が H 、 COOR^{12} 又はピペリジノ（1 個以上の CH_3 により置換されていてもよい）、又はメチル、エチル及びプロピルの中から選ばれた基（これは 1 個以上の COOH 、 NMe_2 又は4-メチルピペラジンにより置換されていてもよい）を表わし、

R^{10} が H 、メチル、 COCH_3 、 $\text{C}\equiv\text{CH}$ 又は $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ を表わし、

R^{11} がエチル又はプロピル（1 個以上の NMe_2 により置換されていてもよい）を表わし、

R^{12} がブチルを表わし、

R^b が H 、 OH 又は COOEt を表わし、

20

R^c が NH_2 又は NHCOR^{13} を表わし、

R^{13} がメチル又は $\text{NR}^{13.1}\text{R}^{13.2}$ を表わし、

$\text{R}^{13.1}$ が H 又はメチルを表わし、

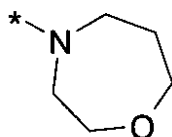
$\text{R}^{13.2}$ が H 又はメチルを表わす、式 1 の上記化合物及びこれらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物が特に好ましい（但し、 Y = 窒素、 Z = 窒素、 $j = 2$ 、 $k = 0$ 、 $\text{R}^b = \text{H}$ かつ $\text{R}^c = \text{NHCONH-Et}$ の場合には、 R^a が H 又は Me であり得ないことを条件とする）。

R^a がプロピル、 COR^8 、 NR^9R^{10} 、 $\text{S(O)}_n\text{R}^{11}$ 及び

【 0 3 1 7 】

【 化 1 4 6 】

30



【 0 3 1 8 】

を表わし、

R^8 がフラニルを表わし、

R^9 がメチルを表わし、

R^{10} がメチルを表わし、

40

R^{11} がエチルを表わし、

n が 0 を表わし、

R^b が H 又は OH を表わし、

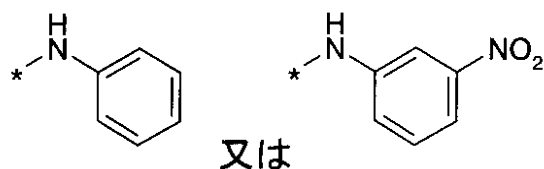
R^c が NH_2 又は NHCOCH_3 を表わす、式 1 の上記化合物及びこれらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物が最も好ましい。

上記化合物、そしてまたこれらの薬理学上許される塩、ジアステレオマー、鏡像体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物（但し、 Y 及び Z = 窒素、 $j = 2$ 、 $k = 0$ 、 $\text{R}^b = \text{H}$ かつ $\text{R}^c = \text{NHCONH-Et}$ の場合には、 R^a が H 又は Me であり得ず、また Y 及び Z = 窒素、 $j = 2$ 、 $k = 1$ 、 $\text{R}^b = \text{H}$ かつ $\text{R}^a =$

【 0 3 1 9 】

50

【化 1 4 7】



の場合には、 R^c が NH_2 であり得ないことを条件とする)が特に好ましい。

【発明を実施するための最良の形態】

【0320】

使用された用語及び定義

“ C_{1-6} -アルキル”という用語(その他の基の部分であるものを含む)は1~6個の炭素原子を有する分岐アルキル基及び非分岐アルキル基を意味し、また“ C_{1-4} -アルキル”という用語は1~4個の炭素原子を有する分岐アルキル基及び非分岐アルキル基を意味する。1~4個の炭素原子を有するアルキル基が好ましい。これらの例として、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*n*-ブチル、イソ-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソ-ペンチル、ネオ-ペンチル又はヘキシルが挙げられる。略号Me、Et、*n*-Pr、*i*-Pr、*n*-Bu、*i*-Bu、*t*-Bu等がまた必要により上記基について使用されてもよい。特にことわらない限り、定義プロピル、ブチル、ペンチル及びヘキシルは当該基の全ての可能な異性体形態を含む。こうして、例えば、プロピルは*n*-プロピル及びイソ-プロピルを含み、ブチルはイソ-ブチル、*sec*-ブチル及び*tert*-ブチル等を含む。

“ C_{1-6} -アルキレン”という用語(その他の部分であるものを含む)は1~6個の炭素原子を有する分岐アルキレン基及び非分岐アルキレン基を意味し、また“ C_{1-4} -アルキレン”という用語は1~4個の炭素原子を有する分岐アルキレン基及び非分岐アルキレン基を意味する。1~4個の炭素原子を有するアルキレン基が好ましい。例として、メチレン、エチレン、プロピレン、1-メチルエチレン、ブチレン、1-メチルプロピレン、1,1-ジメチルエチレン、1,2-ジメチルエチレン、ペンチレン、1,1-ジメチルプロピレン、2,2-ジメチルプロピレン、1,2-ジメチルプロピレン、1,3-ジメチルプロピレン又はヘキシレンが挙げられる。特にことわらない限り、定義プロピレン、ブチレン、ペンチレン及びヘキシレンはまた同じ数の炭素を有する関連する基の全ての可能な異性体形態を含む。こうして、例えば、プロピルはまた1-メチルエチレンを含み、またブチレンは1-メチルプロピレン、1,1-ジメチルエチレン、1,2-ジメチルエチレンを含む。

“ C_{2-6} -アルケニル”という用語(その他の基の部分であるものを含む)は2~6個の炭素原子を有する分岐アルケニル基及び非分岐アルケニル基を表わし、また“ C_{2-4} -アルケニル”という用語は2~4個の炭素原子を有する分岐アルケニル基及び非分岐アルケニル基を表わし、但しそれらが少なくとも一つの二重結合を有することを条件とする。2~4個の炭素原子を有するアルケニル基が好ましい。例として、エテニル又はビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、又はヘキセニルが挙げられる。特にことわらない限り、定義プロペニル、ブテニル、ペンテニル及びヘキセニルは当該基の全ての可能な異性体形態を含む。こうして、例えば、プロペニルは1-プロペニル及び2-プロペニルを含み、ブテニルは1-、2-及び3-ブテニル、1-メチル-1-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル等を含む。

【0321】

“ C_{2-6} -アルケニレン”という用語(その他の基の部分であるものを含む)は2~6個の炭素原子を有する分岐アルケニレン基及び非分岐アルケニレン基を意味し、また“ C_{2-4} -アルケニレン”という用語は2~4個の炭素原子を有する分岐アルケニレン基及び非分岐アルケニレン基を意味する。2~4個の炭素原子を有するアルケニレン基が好ましい。例として、エテニレン、プロペニレン、1-メチルエテニレン、ブテニレン、1-メチルプロペニレン、1,1-ジメチルエテニレン、1,2-ジメチルエテニレン、ペンテニレン、1,1-ジメチルプロペニレン、2,2-ジメチルプロペニレン、1,2-ジメチルプロペニレン、1,3-ジメチルブ

ロペニレン又はヘキセニレンが挙げられる。特にことわらない限り、定義プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン及びヘキセニレンは同じ数の炭素を有する夫々の基の全ての可能な異性体形態を含む。こうして、例えば、プロペニルはまた1-メチルエテニレンを含み、またブテニレンは1-メチルプロペニレン、1,1-ジメチルエテニレン、1,2-ジメチルエテニレンを含む。

“C₂₋₆-アルキニル”という用語（その他の基の部分であるものを含む）は2～6個の炭素原子を有する分岐アルキニル基及び非分岐アルキニル基を意味し、また“C₂₋₄-アルキニル”という用語は2～4個の炭素原子を有する分岐アルキニル基及び非分岐アルキニル基を意味し、但し、それらが少なくとも一つの三重結合を有することを条件とする。2～4個の炭素原子を有するアルキニル基が好ましい。例として、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、又はヘキシニルが挙げられる。特にことわらない限り、定義プロピニル、ブチニル、ペンチニル及びヘキシニルは夫々の基の全ての可能な異性体形態を含む。こうして、例えば、プロピニルは1-プロピニル及び2-プロピニルを含み、ブチニルは1-、2-及び3-ブチニル、1-メチル-1-プロピニル、1-メチル-2-プロピニル等を含む。

【0322】

“C₂₋₆-アルキニレン”という用語（その他の基の部分であるものを含む）は2～6個の炭素原子を有する分岐アルキニレン基及び非分岐アルキニレン基を意味し、また“C₂₋₄-アルキニレン”という用語は2～4個の炭素原子を有する分岐アルキニレン基及び非分岐アルキニレン基を意味する。2～4個の炭素原子を有するアルキニレン基が好ましい。例として、エチニレン、プロピニレン、1-メチルエチニレン、ブチニレン、1-メチルプロピニレン、1,1-ジメチルエチニレン、1,2-ジメチルエチニレン、ペンチニレン、1,1-ジメチルプロピニレン、2,2-ジメチルプロピニレン、1,2-ジメチルプロピニレン、1,3-ジメチルプロピニレン又はヘキシニレンが挙げられる。特にことわらない限り、定義プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン及びヘキシニレンは同じ数の炭素を有する夫々の基の全ての可能な異性体形態を含む。こうして、例えば、プロピニルはまた1-メチルエチニレンを含み、またブチニレンは1-メチルプロピニレン、1,1-ジメチルエチニレン、1,2-ジメチルエチニレンを含む。

“C₁₋₆-アルコキシ”という用語（その他の基の部分であるものを含む）は1～6個の炭素原子を有する分岐アルコキシ基及び非分岐アルコキシ基を意味し、また“C₁₋₄-アルコキシ”という用語は1～4個の炭素原子を有する分岐アルコキシ基及び非分岐アルコキシ基を意味する。1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基が好ましい。例として、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ又はペントキシが挙げられる。略号OMe、OEt、OPr等が必要により上記基について使用されてもよい。特にことわらない限り、定義プロポキシ、ブトキシ及びペントキシは夫々の基の全ての可能な異性体形態を含む。こうして、例えば、プロポキシはn-プロポキシ及びイソ-プロポキシを含み、ブトキシはイソ-ブトキシ、sec-ブトキシ及びtert-ブトキシ等を含む。

【0323】

“C₃₋₈-シクロアルキル”という用語（その他の基の部分であるものを含む）は3～8個の炭素原子を有する環状アルキル基を意味し、“C₃₋₆-シクロアルキル”という用語は3～6個の炭素原子を有する環状アルキル基を意味し、“C₅₋₆-シクロアルキル”という用語は5～6個の炭素原子を有する環状アルキル基を意味する。例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル又はシクロオクチルが挙げられる。

“C₃₋₆-シクロアルケニル”という用語（その他の基の部分であるものを含む）は一つ又は二つの二重結合を含む5又は6個の炭素原子を有する環状アルキル基を意味する。例として、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル又はシクロヘキサジエニルが挙げられる。

“C₁₋₆-ハロアルキル”という用語（その他の基の部分であるものを含む）は1～6個の炭素原子を有する分岐アルキル基及び非分岐アルキル基を意味し、この場合、1個以上の水素原子がフッ素、塩素又は臭素、好ましくはフッ素及び塩素、特に好ましくはフッ素

の中から選ばれたハロゲン原子により置換されている。“C₁₋₄-ハロアルキル”という用語は従って1～4個の炭素原子を有する分岐アルキル基及び非分岐アルキル基を意味し、この場合、1個以上の水素原子が上記されたものと同様に置換されている。C₁₋₄-ハロアルキルが好ましい。例として、CH₂F、CHF₂、CF₃が挙げられる。

“C₇₋₁₁-アラルキル”という用語（その他の基の部分であるものを含む）は6個の炭素原子を有する芳香族環系により置換されている1～4個の炭素原子を有する分岐アルキル基及び非分岐アルキル基を意味する。例として、ベンジル、1-又は2-フェニルエチルが挙げられる。特にことわらない限り、芳香族基はメチル、エチル、イソ-プロピル、tert-ブチル、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい。

10

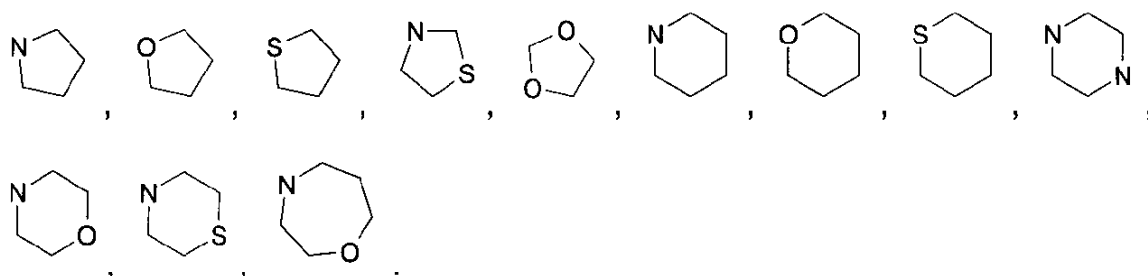
“アリール”という用語（その他の基の部分であるものを含む）は6又は10個の炭素原子を有する芳香族環系を意味する。例として、フェニル又はナフチルが挙げられ、好ましいアリール基はフェニルである。

複素環（“het”）という用語は酸素、硫黄及び窒素の中から選ばれた、1個、2個又は3個のヘテロ原子を含んでもよい5員、6員もしくは7員、飽和もしくは不飽和複素環又は5-10員、二環式複素環を意味し、その環は炭素原子又は存在する場合には窒素原子によりその分子に結合されてもよい。下記のものが5員、6員又は7員、飽和又は不飽和複素環の例である。

【0324】

【化148】

20



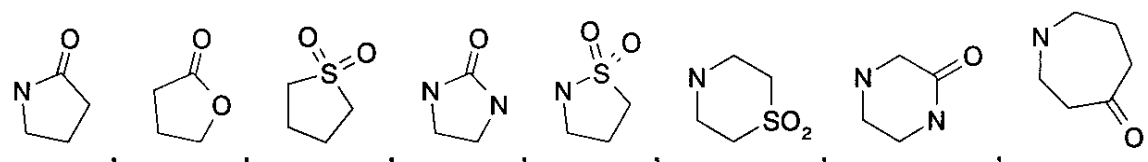
【0325】

30

特にことわらない限り、複素環はケト基を備えていてもよい。例として、下記のものが挙げられる。

【0326】

【化149】



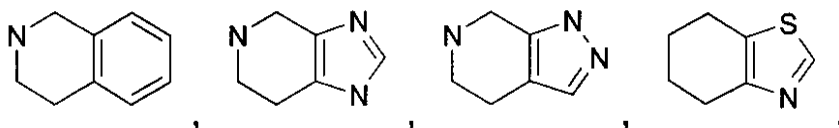
40

【0327】

5-10員二環式複素環の例はピロリジン、インドール、インドリジン、イソインドール、インダゾール、プリン、キノリン、イソキノリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラン、ベンゾピラン、ベンゾチアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ピリドピリミジン、プテリジン、ピリミドピリミジン、

【0328】

【化 1 5 0】



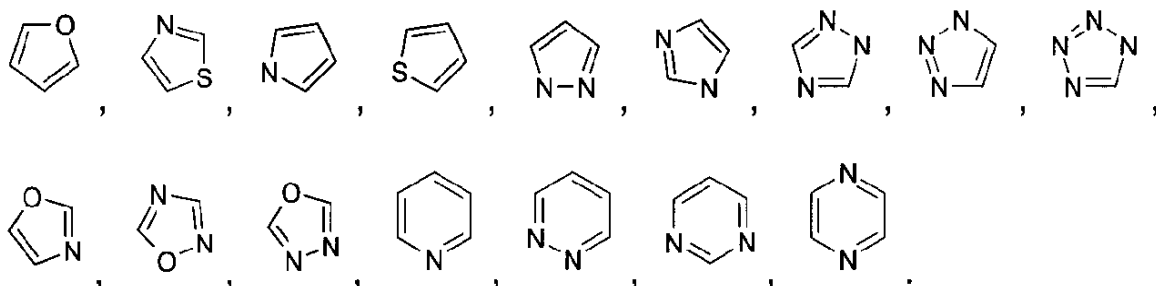
【 0 3 2 9】

が挙げられる。

複素環という用語は(“hetアリール”)を含むが、複素環芳香族基という用語は5員もしくは6員複素環芳香族基又は5-10員、二環式hetアリール環(これらは酸素、硫黄及び窒素の中から選ばれた、1個、2個又は3個のヘテロ原子を含んでもよく、これらは芳香族系が形成される充分な共役二重結合を含む)を表わす。その環は炭素原子又は存在する場合には窒素原子によりその分子に結合されてもよい。下記のものが5員又は6員複素環芳香族基の例である。

【 0 3 3 0】

【化 1 5 1】



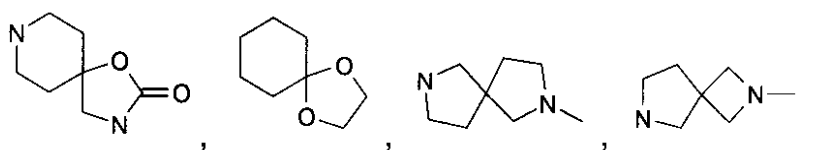
【 0 3 3 1】

5-10員二環式hetアリール環の例として、ピロリジン、インドール、インドリジン、イソインドール、インダゾール、プリン、キノリン、イソキノリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラン、ベンゾピラン、ベンゾチアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ピリドピリミジン、プテリジン、ピリミドピリミジンが挙げられる。

複素環式スピロ環(“スピロ”)という用語は5-10員、スピロ環式環(これは必要により酸素、硫黄及び窒素の中から選ばれた、1個、2個又は3個のヘテロ原子を含んでもよい)を意味し、その環は炭素原子又は存在する場合には窒素原子によりその分子に連結されてもよい。特にことわらない限り、スピロ環式環はケト基を備えていてもよい。例として、下記のものが挙げられる。

【 0 3 3 2】

【化 1 5 2】



【 0 3 3 3】

“(必要により)置換されていてもよい”という用語は本発明の範囲内で必要により低分子の基により置換されていてもよい、上記基を意味する。化学的に有意と見なされる低分子の基の例は1-200個の原子からなる基である。このような基は化合物の薬理学的効力に負の効果を有しないことが好ましい。

例えば、これらの基は

10

20

30

40

50

・必要によりヘテロ原子により中断されてもよく、必要により環、ヘテロ原子又はその他の普通の官能基により置換されていてもよい、直鎖又は分岐炭素鎖、

・炭素原子及び必要によりヘテロ原子からなる芳香族又は非芳香族環系（これらは順に官能基により置換されていてもよい）、

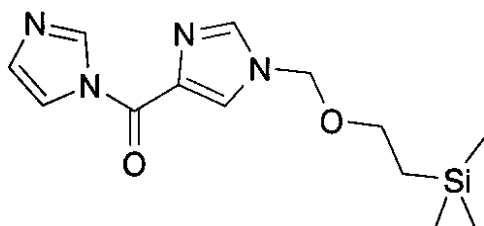
・炭素原子及び必要によりヘテロ原子からなる幾つかの芳香族又は非芳香族環系（これらは一つ以上の炭素鎖により結合されてもよく、必要によりヘテロ原子により中断されてもよく、必要によりヘテロ原子又はその他の普通の官能基により置換されていてもよい）を含んでもよい。

【0334】

試薬の合成

イミダゾール-1-イル-〔1-(2-トリメチルシリル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-イル〕-メタノン

【化153】



【0335】

DMF80ml中の水素化ナトリウム（鉱油中60%の懸濁液）1.5g（63ミリモル）の懸濁液をメチルイミダゾール-4-カルボキシレート8g（63ミリモル）と回分式で合わせ、得られる溶液を1時間撹拌する。その反応混合物を5℃に冷却し、〔2-(トリメチルシリル)-エトキシ〕メチルクロリド12ml（70ミリモル）を添加する。12時間後にその懸濁液を水100mlと合わせ、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相を塩化ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥させ、蒸発させる。

収量：16g

上記中間体16g（62ミリモル）をジオキサン20ml及び2N水酸化ナトリウム溶液66mlに溶解し、1.5時間還流する。その反応混合物を2N塩酸で酸性にし、沈殿した固体を吸引濾過し、水及びジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させる。

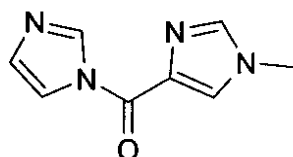
収量：13g

上記中間体13g（55ミリモル）をジクロロメタン150mlに入れ、カルボニルジイミダゾール22.4g（138ミリモル）と合わせる。その反応混合物を周囲温度で1時間撹拌し、次いで半飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄する。有機相を乾燥させ、蒸発、乾燥させる。収量：15g。

【0336】

イミダゾール-1-イル(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-メタノン

【化154】



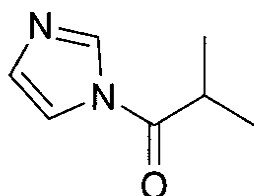
【0337】

1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸39.5g（0.31モル）をジクロロメタン400mlに入れ、カルボニルジイミダゾール115.6g（0.71モル）を添加する。その懸濁液を周囲温度で3時間撹拌し、次いで飽和塩化ナトリウム溶液で抽出する。水相をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機相を乾燥させ、蒸発、乾燥させる。収量：60.6g。

【0338】

1-イミダゾール-1-イル-2-メチル-プロパン-1-オン

【化 1 5 5】



【 0 3 3 9】

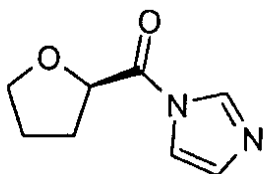
イミダゾール12.0g (0.18モル) を 0 でクロロホルム200mlに入れ、次いでイソブチル
クロリド10.8ml (0.10モル) と合わせる。その混合物を周囲温度で1時間攪拌する。次い
でその反応混合物を水洗し、有機相を乾燥させ、蒸発、乾燥させる。収量：10.7g。

10

【 0 3 4 0】

(R)-イミダゾール-1-イル-(テトラヒドロフラン-2-イル)-メタノン

【化 1 5 6】



20

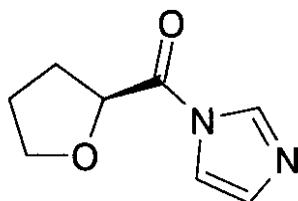
【 0 3 4 1】

イミダゾール21.8g (32ミリモル) をクロロホルム400mlに入れ、0 に冷却する。(R)-
テトラヒドロフラン-2-カルボニルクロリド21.3g (15.0モル) を滴下して添加し、次いで
その混合物を周囲温度で1.5時間攪拌する。再度0 に冷却した後、その反応混合物を半
飽和塩化ナトリウム溶液で抽出する。有機相を乾燥させ、蒸発、乾燥させる。収量：24.0
g。

【 0 3 4 2】

(S)-イミダゾール-1-イル-(テトラヒドロフラン-2-イル)-メタノン

【化 1 5 7】



30

【 0 3 4 3】

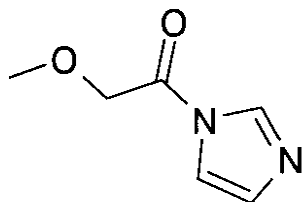
イミダゾール21.8g (32.0ミリモル) をクロロホルム400mlに入れ、0 に冷却する。(S)
-テトラヒドロフラン-2-カルボニルクロリド21.5g (15.0ミリモル) を滴下して添加し、
次いで周囲温度で1.5時間攪拌する。再度0 に冷却した後、その反応混合物を半飽和塩
化ナトリウム溶液で抽出する。有機相を乾燥させ、蒸発、乾燥させる。収量：23.5g。

40

【 0 3 4 4】

1-イミダゾール-1-イル-2-メトキシ-エタノン

【化 1 5 8】



【 0 3 4 5】

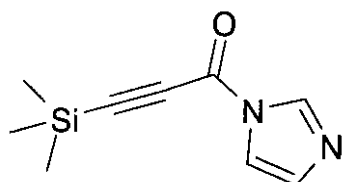
上記方法と同様にして、所望の生成物5.6gをイミダゾール14.9g (219ミリモル) 及びメトキシ酢酸クロリド10ml (109ミリモル) から得る。

10

【 0 3 4 6】

1-イミダゾール-1-イル-3-トリメチルシリニル-プロピノン

【化 1 5 9】



【 0 3 4 7】

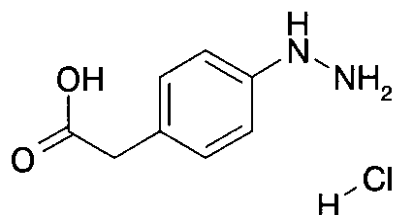
3-トリメチルシリルプロピン酸0.5g (3.5ミリモル) をTHF10mlに溶解し、カルボニルジイミダゾール1.7g (10.6ミリモル) と合わせる。その反応混合物を周囲温度で一夜攪拌し、次いで濾過する。濾液をジエチルエーテルで希釈し、冷水で2回洗浄する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させる。収量：0.4g。

20

【 0 3 4 8】

(4-ヒドラジノ-フェニル)-酢酸塩酸塩

【化 1 6 0】



30

【 0 3 4 9】

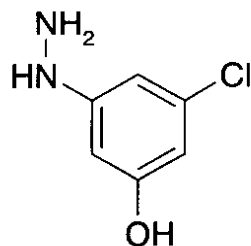
4-アミノフェニル酢酸15.1g (10.0ミリモル) を水100ml中の炭酸ナトリウム10.6g (10.0ミリモル) の溶液に入れる。その混合物を0℃に冷却し、次いで水50ml中の亜硝酸ナトリウム6.9g (10.0ミリモル) を添加する。この混合物を冷却しながら濃塩酸100mlに滴下して添加し、次いで1時間攪拌する。濃塩酸40ml中の塩化スズ(II)45.1g (20.0ミリモル) を激しく攪拌しながら滴下して添加し、その時間中に沈殿を生成する。その反応混合物を周囲温度で1時間攪拌し、次いで吸引濾過する。沈殿を水洗し、乾燥させる。収量：22.0g。

40

【 0 3 5 0】

3-クロロ-5-ヒドラジノ-フェノール

【化 1 6 1】



【 0 3 5 1】

10

3-アミノ-5-クロロ-フェノール2.1g (14.3ミリモル) を濃塩酸20ml 及び水20ml に溶解し、0 に冷却する。水4ml 中の亜硝酸ナトリウム1.0g (15.0ミリモル) を添加する。次いで塩酸16ml 中の塩化スズ(II)12.1g (53.5ミリモル) の溶液を-5 で徐々に滴下して添加する。それを0 で1時間攪拌し、次いで炭酸水素ナトリウムでpH7に調節する。生成した沈殿を吸引濾過し、水洗する。濾液をジエチルエーテルで抽出する。有機相を乾燥させ、蒸発、乾燥させる。残渣をヘキサンで抽出する。

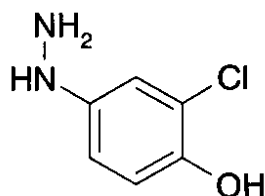
収量：1.2g。

【 0 3 5 2】

2-クロロ-4-ヒドラジノ-フェノール

【化 1 6 2】

20



【 0 3 5 3】

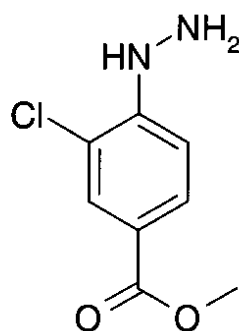
上記方法と同様にして、ヒドラジン2.3gを4-アミノ-2-クロロ-フェノール2.2g (15ミリモル) から得る。

30

【 0 3 5 4】

メチル3-クロロ-4-ヒドラジノ-ベンゾエート

【化 1 6 3】



40

【 0 3 5 5】

メチル4-アミノ-3-クロロベンゾエート3.0g (16.0ミリモル) を濃塩酸15ml 中で懸濁させ、-10 に冷却する。最初に水15ml 中の亜硝酸ナトリウム1.1g (16.0ミリモル) の溶液を滴下して添加し、次いで塩酸13.5ml 中の塩化スズ(II)16.1g (71.0ミリモル) の溶液を滴下して添加する。沈殿が沈降する。その反応混合物を3モルの水酸化ナトリウム溶液で塩基性にし、次いで吸引濾過する。沈殿をジクロロメタン及び水で抽出し、有機相を乾燥させ、活性炭と合わせ、蒸発、乾燥させる。残渣をクロマトグラフィーにより精製する。

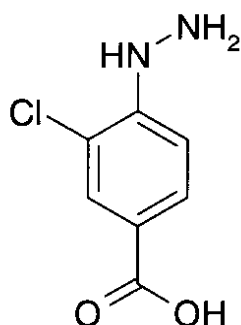
50

収量：1.4g（融点：120 ）。

【 0 3 5 6 】

3-クロロ-4-ヒドラジノ-安息香酸

【 化 1 6 4 】



10

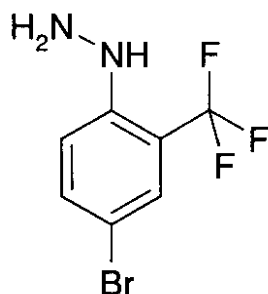
【 0 3 5 7 】

メチル3-クロロ-4-ヒドラジノ-ベンゾエート4.0g（20.0ミリモル）を取り、3モルの水酸化ナトリウム溶液75mlをそれに添加する。これを周囲温度で16時間攪拌する。次いでその反応混合物を氷酢酸でpH6に調節し、沈殿した固体を吸引濾過する。これをジエチルエーテルで抽出する。収量：2.4g。

【 0 3 5 8 】

(4-ブromo-2-トリフルオロメチル-フェニル)-ヒドラジン

【 化 1 6 5 】



30

【 0 3 5 9 】

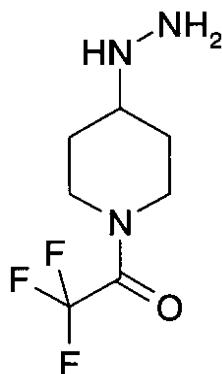
濃塩酸125ml中の4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)-アニリン25.6g（0.11モル）の懸濁液を-10 に冷却し、水125ml中の亜硝酸ナトリウム7.7g（0.11モル）の溶液を添加する。その反応混合物を-10～-5 で3時間攪拌し、次いで濃塩酸125ml中の塩化スズ(II)二水和物103g（0.46モル）の溶液を滴下して添加する。その混合物を-5 で1時間攪拌する。生成した沈殿を吸引濾過し、水洗する。水性母液を石油エーテルで抽出し、次いで水酸化ナトリウムで塩基性にする。生成した沈殿をジエチルエーテルで抽出する。有機相を乾燥させ、蒸発、乾燥する。収量：12.9g。

【 0 3 6 0 】

2,2,2-トリフルオロ-1-(4-ヒドラジノ-ピペリジン-1-イル)-エタノン-トリフルオロアセテート

40

【化 1 6 6】



10

【 0 3 6 1】

4-ピペリジノン-水和物-塩酸塩100g (0.65モル) 及びトリエチルアミン274.6ml (1.97モル) をジクロロメタン1000ml に入れ、次いで 0 に冷却する。無水トリフルオロ酢酸182.1ml (1.31モル) を徐々に添加し、その混合物を0.5時間攪拌する。その反応混合物を水及び重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、有機相を乾燥させ、蒸発、乾燥させる。残渣をメチル-tert-ブチルエーテルとともに攪拌し、沈殿を吸引濾過し、洗浄し、乾燥させる。収量：106.0g。

1-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-ピペリジン-4-オン106.0g (0.54モル) をエタノール1000ml に溶解し、tert-ブチルヒドラジノホルメート71.8g (0.54モル) と合わせる。その反応混合物を周囲温度で3.5時間攪拌し、次いで蒸発、乾燥させる。収量：172.0g。

20

tert-ブチルN'-[1-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-ピペリジン-4-イリデン]-ヒドラジン-カルボキシレート172.0g (0.56モル) をメタノール2000ml に溶解する。パラジウム/木炭 (10%) 17.0g を添加し、その混合物を 1 バールの水素で水素化する。水素吸収が終了した後、触媒を吸引濾過し、母液を蒸発により濃縮する。残渣が一夜で結晶化する。収量：168.0g。

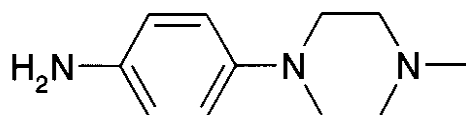
tert-ブチルN'-[1-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-ピペリジン-4-イル]-ヒドラジン-カルボキシレート5.0g (16.1ミリモル) をジクロロメタン50ml に溶解し、トリフルオロ酢酸6.0ml (77.9ミリモル) と合わせる。その反応混合物を周囲温度で 5 時間攪拌し、次いで蒸発により濃縮する。収量：6.70g。

30

【 0 3 6 2】

4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミン

【化 1 6 7】



【 0 3 6 3】

1-メチル-ピペラジン18.1g (0.18モル)、1-フルオロ-4-ニトロベンゼン25.5g (0.18モル) 及び炭酸カリウム50g (0.36モル) をジメチルホルムアミド200ml に入れ、130 で15時間攪拌する。冷却後、水300ml を添加し、その時間中に沈殿を生成する。沈殿とともに水相を冷却し、次いで吸引濾過し、水洗する。沈殿をエタノールから再結晶する。収量：23.2g。

40

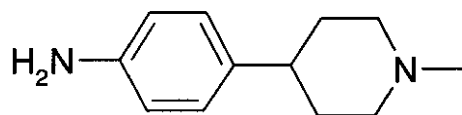
1-メチル-4-(4-ニトロ-フェニル)-ピペラジン10.0g (45ミリモル) をエタノール250ml に溶解し、次いでパラジウム/木炭 (10%) 2g と合わせ、5 バールの水素で 2 時間にわたって水素化する。次いでその反応混合物を吸引濾過し、濾液を蒸発により濃縮する。残渣をシクロヘキサンから再結晶する。収量：7.7g。

【 0 3 6 4】

50

4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-フェニルアミン

【化 1 6 8】



【 0 3 6 5】

4-フェニルピペリジン125g (0.78モル) をジクロロメタン1300mlに溶解し、ジイソプロピルエチルアミン149ml (0.85モル) と合わせる。その反応混合物を-5℃に冷却し、次いで2時間以内に無水トリフルオロ酢酸120ml (0.85モル) を滴下して添加する。次いでその混合物を氷で冷却しながら1時間、そして周囲温度で16時間撹拌する。水400mlを添加し、相を分離する。有機相を水洗し、乾燥させ、蒸発、乾燥させる。収量：193g。

10

2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フェニル-ピペリジン-1-イル)-エタノン80g (0.31モル) を氷酢酸400ml及び無水酢酸200mlに溶解し、0℃に冷却する。亜硝酸ナトリウム1.6gを添加し、次いで発煙硝酸52ml (1.24モル) を滴下して添加する。その反応混合物を周囲温度で16時間撹拌する。次いでその反応混合物を氷水1200mlに注ぎ、8N水酸化ナトリウム溶液 (温度<20℃) でpH8に調節する。ジクロロメタンの添加後に、相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出する。合わせた有機相を0.1N水酸化ナトリウム溶液及び水で洗浄し、乾燥させ、蒸発、乾燥させる。生成物をシクロヘキサン/酢酸エチルから再結晶する。収量：47g。

20

2,2,2-トリフルオロ-1-[4-(4-ニトロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-エタノン20g (66.2ミリモル) 及び炭酸カリウム32g (23.2ミリモル) をメタノール400mlに入れ、周囲温度で48時間撹拌する。次いでその反応混合物を蒸発により濃縮し、残渣を水及びジクロロメタンで抽出する。有機相を乾燥させ、蒸発、乾燥させる。塩酸塩を沈殿させる。収量：15g。

4-(4-ニトロ-フェニル)-ピペリジン塩酸塩6.0g (24.7ミリモル) をテトラヒドロフラン300mlに入れ、ジイソプロピルエチルアミン11ml (61.8ミリモル)、ホルムアルデヒド (水中37%) 5ml (49.4ミリモル) 及びトリアセトキシホウ水素化ナトリウム13g (61.8ミリモル) と連続して合わせる。その反応混合物を周囲温度で16時間撹拌し、次いで水に注ぎ、蒸発により濃縮する。水性残渣を2N水酸化ナトリウム溶液で塩基性にし、ジクロロメタンで抽出する。合わせた有機相を乾燥させ、蒸発、乾燥させる。収量：4.5g。

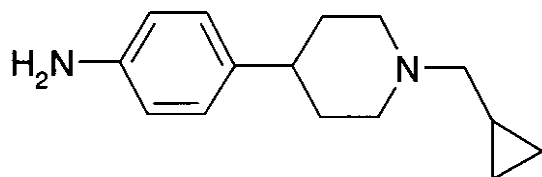
30

1-メチル-4-(4-ニトロ-フェニル)-ピペリジン4.3g (19.5ミリモル) をエタノール60ml及びTHF60mlの混合物に溶解し、パラジウム/木炭 (10%) 2gと合わせ、1バールの水素で水素化する。次いでその反応混合物を吸引濾過し、濾液を蒸発により濃縮する。収量：3.5g。

【 0 3 6 6】

4-(1-シクロプロピルメチル-ピペリジン-4-イル)-フェニルアミン

【化 1 6 9】



40

【 0 3 6 7】

上記中間体、4-(4-ニトロ-フェニル)-ピペリジン塩酸塩6.0g (24.7ミリモル) をテトラヒドロフラン300mlに入れ、ジイソプロピルエチルアミン11ml (61.8ミリモル)、シクロプロパンカルボキシアルデヒド3.7ml (49.4ミリモル) 及びトリアセトキシホウ水素化ナトリウム13g (61.8ミリモル) と連続して合わせる。その反応混合物を周囲温度で3時間

50

攪拌し、次いで水に注ぎ、蒸発により濃縮する。水性残渣をジクロロメタンで抽出し、有機相を乾燥させ、蒸発、乾燥させる。水相を2N水酸化ナトリウム溶液で塩基性にし、次いでジクロロメタンで抽出する。有機相を乾燥させ、蒸発、乾燥させる。収量：5.6g。

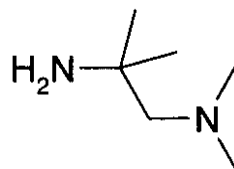
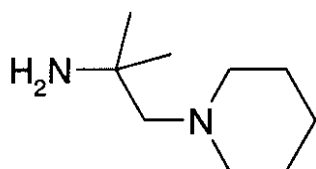
1-シクロプロピルメチル-4-(4-ニトロ-フェニル)-ピペリジン3.3g (12.5ミリモル) をエタノール40ml及びTHF40mlの混合物に溶解し、パラジウム/木炭(10%)1.3gと合わせ、1バールの水素で水素化する。次いでその反応混合物を吸引濾過し、濾液を蒸発により濃縮する。収量：2.7g。

【0368】

1,1-ジメチル-2-ジメチルアミノ-1-イル-エチルアミン及び1,1-ジメチル-2-ピペリジン-1-イル-エチルアミン

10

【化170】



【0369】

化合物を下記の文献に従って調製した：a)S. Schuetzら, Arzneimittel-Forschung 1971, 21, 739-763 b)V.M. Belikovら, Tetrahedron 1970, 26, 1199-1216 c)E.B. Butler及びMcMillan J. Amer. Chem. Soc. 1950, 72, 2978。

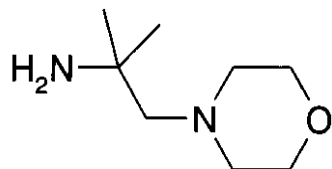
20

その他のアミンを上記文献の改良に従って以下のように調製した。

【0370】

1,1-ジメチル-2-モルホリン-1-イル-エチルアミン

【化171】



30

【0371】

モルホリン8.7ml及び2-ニトロプロパン9.3mlを取り、氷で冷却しながら、ホルムアルデヒド(水中37%)7.5ml及び0.5モル/LのNaOH溶液4mlを徐々に滴下して添加した(<10)。次いでその混合物を25 で1時間そして50 で1時間攪拌する。その溶液を水及びエーテルで処理し、水相をエーテルで3回抽出する。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ジオキサン中の塩酸(4モル/L)と合わせ、生成した沈殿を吸引濾過する。収量：無色の粉末21.7g。

その白色の粉末5gをメタノール80mlに溶解し、RaNi2gを添加し、35 で3.5kg/cm² (50psi)で40分間にわたって水素で処理する。これが1,1-ジメチル-2-モルホリン-1-イル-エチルアミン3.6gを生じる。

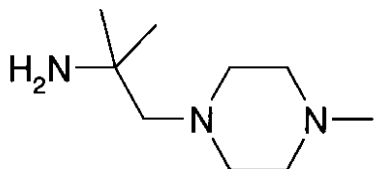
40

この方法と同様にして、下記のアミンを調製する。

【0372】

1,1-ジメチル-N-メチルピペラジン-1-イル-エチルアミン

【化 1 7 2】

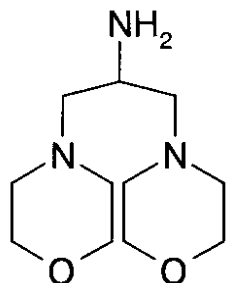


【 0 3 7 3】

1,3ジモルホリン-2-アミノ-プロパン

【化 1 7 3】

10



【 0 3 7 4】

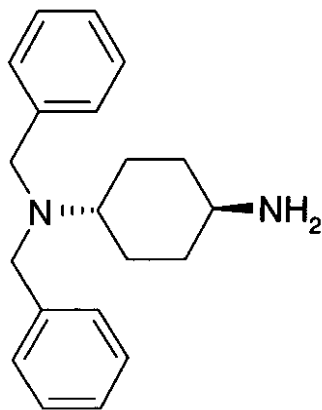
1,3ジモルホリン-2-ニトロプロパン5gをメタノール80mlに溶解し、RaNi2gを添加し、30
で3.5kg/cm² (50psi) で5.5時間にわたって水素で処理する。これが1,3ジモルホリン-2
-アミノ-プロパン4.2gを生じる。

20

【 0 3 7 5】

トランス-N,N-ジベンジル-シクロヘキサン-1,4-ジアミン

【化 1 7 4】



30

【 0 3 7 6】

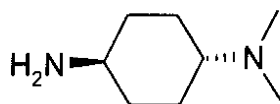
4-ジベンジルシクロヘキサノン33g (112ミリモル) をメタノール300mlに溶解し、ヒド
ロキシルアミン塩酸塩17.4g (250ミリモル) と合わせ、60 で4時間攪拌する。溶媒を真
空で蒸発させ、水500ml及び炭酸カリウム50gと合わせ、ジクロロメタン300mlで2回抽出
する。有機相を乾燥させ、真空で蒸発させ、残渣を石油エーテルから結晶化し、エタノール
1.5Lに溶解し、70 に加熱する。ナトリウム166gを回分添加し、ナトリウムが溶解する
までその混合物を還流する。溶媒を真空で除き、残渣を水100mlと合わせ、エーテル400ml
で2回抽出する。有機相を水洗し、乾燥させ、真空で蒸発させ、トランス異性体をカラム
(シリカゲル約1.5L; 約2Lの酢酸エチル80/メタノール20 + 2%の濃アンモニア) により
単離する。収量: 12.6g。

40

【 0 3 7 7】

トランス-N,N-ジメチル-シクロヘキサン-1,4-ジアミン (ジメタンスルホネート)

【化 1 7 5】



【0 3 7 8】

トランス-N,N-ジベンジル-シクロヘキサン-1,4-ジアミン4g (13.6ミリモル) をホルマリン溶液 (水中37%) 8.1g (100ミリモル) 及びギ酸20ml (43.4ミリモル) に入れ、2時間還流する。その反応混合物を氷水に添加し、濃アンモニアと合わせる。それを酢酸エチルで抽出する。有機相を水洗し、乾燥させ、蒸発、乾燥させる。残渣をアセトン及びメタ

10

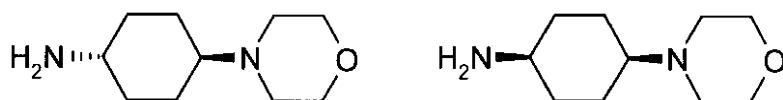
ンスルホン酸から結晶化する。収量：6g (融点：203-204)。

トランス-N,N-ジベンジル-N',N'-ジメチル-シクロヘキサン-1,4-ジアミン-ジメタンスルホネート6g (11.7ミリモル) をメタノール120ml に入れ、パラジウム/木炭 (10%) 1.2g を添加し、次いでその混合物を3.5kg/cm² (50psi) で20 で水素化する。その反応混合物をケイソウ土により吸引濾過し、母液を蒸発により濃縮する。残渣をアセトンから結晶化する。収量：3.5g。

【0 3 7 9】

シス-及びトランス-4-モルホリノ-シクロヘキシルアミン

【化 1 7 6】



20

【0 3 8 0】

4-ジベンジルシクロヘキサノン3.9g (30ミリモル) をジクロロメタン100ml に溶解し、12時間にわたって室温でモルホリン3.9g (45ミリモル) 及びトリアセトキシホウ水素化ナトリウム9.5g (45ミリモル) とともに撹拌する。次いでその混合物を水及び炭酸カリウムと合わせ、有機相を分離し、乾燥させ、溶媒を真空で除く。残渣をシリカゲルカラム (シリカゲル約20ml ; 約500mlの酢酸エチル90 / メタノール10 + 1 %の濃アンモニア) により精製する。必要とされる画分を真空で蒸発させる。

30

収量：シス-異性体6.6g及びトランス-異性体2g。

また、トランス-ジベンジル-4-モルホリノ-シクロヘキシルアミンを以下のように調製し得る。

トランス-N,N-ジベンジル-シクロヘキサン-1,4-ジアミン6.8g (23ミリモル) をDMF90ml に溶解し、8時間にわたって100 で2,2'-ジクロロエチルエーテル5ml (42ミリモル) 及び炭酸カリウム5gとともに撹拌する。冷却後に、その混合物を水30mlと合わせ、沈殿した結晶を吸引濾過し、短いカラム (シリカゲル約20ml、酢酸エチル約100ml) により精製する。残渣をメタノール及び濃HClから二塩酸塩として結晶化する。収量：7.3g。

トランス-ジベンジル-4-モルホリノ-シクロヘキシルアミン7.2g (16.4ミリモル) をメタノール100ml に溶解し、30-50 でPd/C (10%) 1.4gで水素化する。溶媒を真空で除き、

40

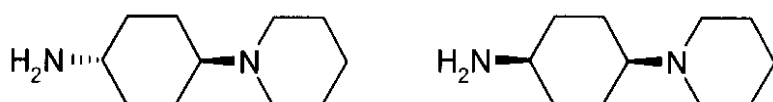
残渣をエタノール及び濃HClから結晶化する。

収量：3.9g (融点312)。シス-異性体を同様に調製し得る。

【0 3 8 1】

シス-及びトランス-4-ピペリジノ-シクロヘキシルアミン

【化 1 7 7】



【0 3 8 2】

50

トランス-1-アミノ-4-ジベンジルアミノシクロヘキサン（先の実施例を参照のこと）2.0g（6.8ミリモル）をDMF50mlに溶解し、48時間にわたって室温で1,5-ジブロモペンタン1.6g（7ミリモル）及び炭酸カリウム2gとともに撹拌する。それを冷却し、水と合わせ、ジクロロメタン100mlで2回抽出し、乾燥させ、溶媒を真空で除く。残渣をカラム（シリカゲル約100ml、約500mlの酢酸エチル80/メタノール20+1%の濃アンモニア）により精製する。必要とされる画分を真空で蒸発させ、石油エーテルから結晶化する。収量：1.2g。

トランス-ジベンジル-4-ピペリジノ-シクロヘキシルアミン1.7g（4.8ミリモル）をメタノール35mlに溶解し、20℃でPd/C（10%）350mgで水素化する。溶媒を真空で除き、残渣をエタノール及び濃HClから結晶化する。収量：1.1g。シス-異性体を同様に調製し得る。

【0383】

シス-及びトランス-4-(4-フェニル-ピペラジン-1-イル)-シクロヘキシルアミン

【化178】



【0384】

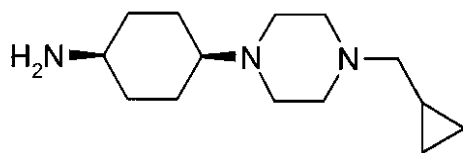
4-ジベンジルシクロヘキサノン4.1g（25.3ミリモル）をジクロロメタン50mlに溶解し、12時間にわたって室温でN-フェニルピペラジン7.4g（25.3ミリモル）及びトリアセトキシ
20
ホウ水素化ナトリウム7.4g（35ミリモル）とともに撹拌する。次いでその混合物を水及び炭酸カリウムと合わせ、有機相を分離し、乾燥させ、溶媒を真空で除く。残渣をシリカゲルカラム（酢酸エチル80/メタノール20+0.5%の濃アンモニア）により精製する。収量：シス-異性体1.7g及びトランス-異性体0.27g。

トランス-ジベンジル-〔4-(4-フェニル-ピペラジン-1-イル)-シクロヘキシル〕-アミン270mg（0.61ミリモル）をメタノール5mlに溶解し、20-30℃でPd/C（10%）40mgで水素化する。溶媒を真空で除き、残渣をエタノール及び濃HClから結晶化する。収量：110mg。シス-異性体を同様に調製し得る。

【0385】

シス-4-(4-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル)-シクロヘキシルアミン

【化179】



【0386】

4-ジベンジルシクロヘキサノン9.8g（33.4ミリモル）をジクロロメタン100mlに溶解し、12時間にわたって室温でN-シクロプロピルメチルピペラジン5.6g（40ミリモル）及びト
40
リアセトキシホウ水素化ナトリウム8.5g（40ミリモル）とともに撹拌する。次いでその混合物を水及び炭酸カリウムと合わせ、有機相を分離し、乾燥させ、溶媒を真空で除く。残渣をシリカゲルカラム（シリカゲル約50ml、約3Lの酢酸エチル95/メタノール5+0.25%の濃アンモニア）により精製する。必要とされる画分を真空で蒸発させる。収量：シス-異性体8.5g及びトランス-異性体2.2g。

シス-ジベンジル-〔4-(4-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル)-シクロヘキシル〕-アミン8.5g（20ミリモル）をメタノール170mlに溶解し、30-50℃でPd/C（10%）1.7gで水素化する。溶媒を真空で除き、残渣をエタノール及び濃HClから結晶化する。収量：4.4g。

【0387】

10

20

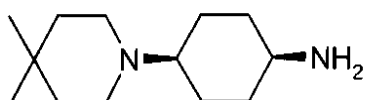
30

40

50

4-(4,4-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-シクロヘキシルアミン

【化180】



【0388】

4-ジベンジルアミノ-シクロヘキサノン8.8g (30ミリモル)、4,4-ジメチル-ピペリジン塩酸塩6.7g (45ミリモル) 及びトリアセトキシホウ水素化ナトリウム9.5g (45ミリモル) をジクロロメタン100ml中で周囲温度で16時間撹拌する。水200ml及び炭酸カリウム20gを添加し、有機相を分離し、蒸発、乾燥させる。残渣をクロマトグラフィーにより精製する。収量：シス-異性体 (融点：125-126) 0.7g及びトランス-異性体0.4g。

10

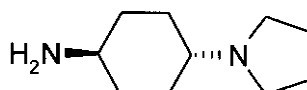
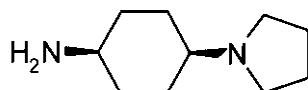
シス-ジベンジル-[4-(4,4-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-シクロヘキシル]-アミン0.7g (1.8ミリモル) をメタノール14mlに入れ、パラジウム/木炭 (10%) 0.14gを添加し、その混合物を3.5kg/cm² (50psi) で20 で水素化する。次いで触媒を吸引濾過し、母液を蒸発により濃縮する。収量：0.3g。

【0389】

シス-及びトランス-4-ピロリジン-1-イル-シクロヘキシルアミン (塩酸塩)

【化181】

20



【0390】

水素化リチウムアルミニウム0.8g (21ミリモル) をテトラヒドロフラン50mlに入れ、テトラヒドロフラン62mlに溶解された4-ジベンジルアミノ-シクロヘキサノンオキシム (調製について、上記を参照のこと) 6.2g (20ミリモル) を滴下して添加する。次いでその反応混合物を撹拌しながら3時間還流する。冷却後、水0.8ml及び15%の水酸化ナトリウム溶液2.4mlを滴下して添加する。生成した沈殿を吸引濾過し、テトラヒドロフランで洗浄する。母液を蒸発、乾燥させる。

30

収量：4.9g (シス/トランス混合物)。

シス/トランス-N,N-ジベンジル-シクロヘキサノ-1,4-ジアミン2.9g (10ミリモル)、1,4-ジブロモブタン2.4g (11ミリモル) 及び炭酸カリウム2.7gをジメチルホルムアミド70mlに入れ、周囲温度で48時間撹拌する。次いでその反応混合物を蒸発により濃縮し、残渣を水及びジクロロメタンで抽出する。有機相を水洗し、乾燥させ、蒸発、乾燥させる。残渣をクロマトグラフィーにより精製し、相当する画分を合わせ、蒸発により濃縮し、石油エーテルから結晶化する。

収量：シス-異性体 (融点：81-82) 0.8g及びトランス-異性体 (122-124) 0.9g。

トランス-ジベンジル-(4-ピロリジン-1-イル-シクロヘキシル)-アミン2.2g (6.1ミリモル) をメタノール40mlに入れ、パラジウム/木炭 (10%) 0.4gを添加する。その混合物を5バールで20 で水素化する。次いで触媒を吸引濾過し、母液を濃塩酸と合わせ、蒸発により濃縮する。残渣をアセトンとともに撹拌する。

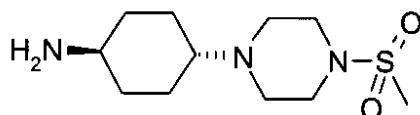
40

収量：1.20g。シス異性体を同様に調製し得る。

【0391】

トランス-4-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イル)-シクロヘキシルアミン

【化 1 8 2】



【 0 3 9 2】

4-ジベンジルアミノ-シクロヘキサノン14g (47ミリモル)、1-メタンスルホニル-ピペラジン8.5g (51ミリモル) 及びトリアセトキシホウ水素化ナトリウム17.5g (78ミリモル) を周囲温度で4時間にわたってジクロロメタン250ml中で撹拌する。次いでその反応混合物を水200ml及び炭酸カリウム20gと合わせる。有機相を分離し、乾燥させ、蒸発、乾燥させる。残渣をクロマトグラフィーにより精製する。収量：トランス-異性体4.8g。

10

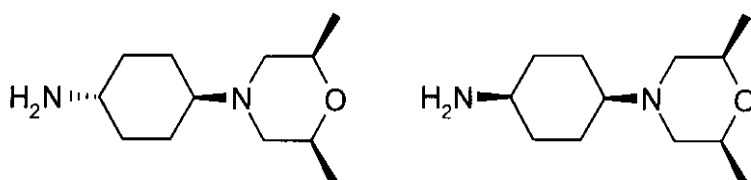
トランス-ジベンジル-[4-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イル)-シクロヘキシル]-アミン4.8g (11ミリモル) をメタノール100mlに溶解し、パラジウム/木炭(10%) 2gを添加する。その混合物を3.5kg/cm² (50psi) で50 で水素化する。次いで触媒を吸引濾過し、母液を蒸発により濃縮する。生成した沈殿を吸引濾過し、ジエチルエーテルで洗浄する。収量：2.4g。

【 0 3 9 3】

シス-及びトランス-4-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-シクロヘキシルアミン二塩酸塩

20

【化 1 8 3】



【 0 3 9 4】

4-ジベンジルアミノ-シクロヘキサノン9g (31ミリモル)、シス-2,6-ジメチル-モルホリン7.5g (65ミリモル) 及びトリアセトキシホウ水素化ナトリウム9.5g (45ミリモル) を周囲温度でジクロロメタン100ml中で2時間撹拌する。次いで水200mlを添加し、その混合物を炭酸カリウムで塩基性にする。有機相を分離し、乾燥させ、蒸発、乾燥させる。残渣をクロマトグラフィーにより精製する。相当する画分を合わせ、蒸発により濃縮し、次いで塩酸塩を沈殿させる。

30

収量：シス-異性体(融点：304-305) 10g及びトランス-異性体(334-335) 3.5g。

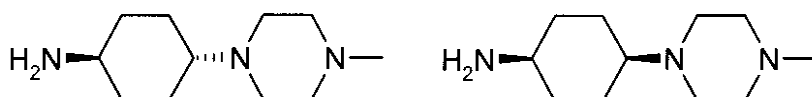
シス-ジベンジル-[4-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-シクロヘキシル]-アミン二塩酸塩9.8g (21ミリモル) をメタノール150mlに入れ、パラジウム/木炭(10%) 2gを添加する。その混合物を3.5kg/cm² (50psi) で50 で水素化する。次いで触媒を吸引濾過し、母液を蒸発により濃縮する。生成した沈殿を吸引濾過し、ジエチルエーテルで洗浄する。収量：5.5g。トランス異性体を同様に調製し得る。

40

【 0 3 9 5】

シス-及びトランス-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-シクロヘキシルアミン

【化 1 8 4】



【 0 3 9 6】

4-ジベンジルアミノ-シクロヘキサノン14.7g (50ミリモル)、エチルピペラジン-N-カ

50

ルボキシレート15.8g (100ミリモル) 及びトリアセトキシホウ水素化ナトリウム10.6g (50ミリモル) をジクロロメタン200ml 中で周囲温度で16時間撹拌する。次いでその反応混合物を水200ml 及び炭酸カリウム20g と合わせる。有機相を分離し、蒸発、乾燥させる。残渣をクロマトグラフィーにより精製する。収量：シス-異性体 (融点：143-144) 12g 及びトランス-異性体 (281-282) 4g。

エチルシス-4-(4-ジベンジルアミノ-シクロヘキシル)-ピペラジン-1-カルボキシレート12g (27.5ミリモル) を水50ml 及び濃塩酸50ml に入れ、次いで72時間還流する。次いでその反応混合物を蒸発により濃縮し、残渣を水200ml 及び炭酸カリウム20g と合わせ、ジクロロメタンで抽出する。有機相を分離し、乾燥させ、蒸発、乾燥させる。残渣を酢酸エチルから結晶化する。収量：8.6g (融点：100-101)。

10

シス-ジベンジル-(4-ピペラジン-1-イル-シクロヘキシル)-アミン4g (11ミリモル) をホルマリン溶液 (水中37%) 5ml (16.7ミリモル) 及びギ酸10ml (22ミリモル) に入れ、次いで撹拌しながら2時間還流する。その反応混合物を氷水に添加し、濃アンモニアと合わせる。それをジエチルエーテルで抽出する。有機相を水洗し、乾燥させ、蒸発、乾燥させる。残渣を石油エーテルとともに撹拌し、吸引濾過し、乾燥させる。収量：4.10g (融点：93-94)。

シス-ジベンジル-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-シクロヘキシル]-アミン4.1g (11ミリモル) をメタノール80ml に入れ、パラジウム/木炭 (10%) 0.8g を添加し、次いでその混合物を3.5kg/cm² (50psi) で20 で水素化する。その反応混合物をケイソウ土により吸引濾過し、母液を蒸発により濃縮する。収量：1.90g。トランス異性体を同様に調製し得る。

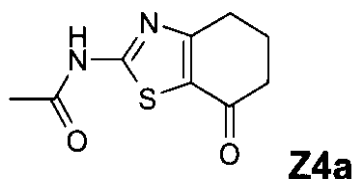
20

【0397】

中間体化合物の合成

中間体化合物 1 . N-(7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-アセトアミド

【化185】



30

【0398】

1,3-シクロヘキサジオン112g (1.0モル) を氷水700ml 中で懸濁させ、臭素51.6ml (1.0モル) を0 で45分以内に滴下して添加する。その懸濁液を最高10 で3.5時間撹拌する。次いでそれを吸引濾過し、固体を水800ml 中で撹拌し、吸引濾過し、水3L で洗浄し、乾燥させる。得られた固体をエタノールから再結晶する。収量：Z2a (融点：159-160) 37g。

チオ尿素15.5g (0.2モル) を周囲温度でエタノール200ml に入れる。Z2a37.1g (0.2モル) をこの懸濁液に回分添加し、次いでそれをエタノール60ml ですすぐ。徐々に生成した溶液を撹拌しながら2時間還流し、次いで蒸発により濃縮する。残渣を水及びジエチルエーテルで抽出し、水相を炭酸ナトリウム溶液で塩基性にする。得られる固体を吸引濾過し、水洗し、次いでメタノールとともに撹拌し、蒸発、乾燥させる。収量：Z3a (融点：265-268) 22g。

40

無水酢酸230ml (2.4モル) を周囲温度で取り、Z3a22g (0.13モル) を添加し、その混合物を撹拌しながら3時間還流する。その懸濁液が溶液に一部溶解する。氷/食塩水浴で冷却した後、固体を吸引濾過し、アセトン150ml 中で2回煮出し、吸引濾過し、乾燥させる。収量：Z4a (融点：268-272) 25g。

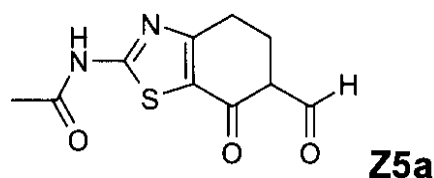
【0399】

中間体化合物 2 . N-(6-ホルミル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-

50

イル)-アセトアミド

【化 1 8 6】



【 0 4 0 0】

10

ナトリウムメトキシド20g (0.37モル) をジメチルホルムアミド50ml 中で懸濁させ、ジメチルホルムアミド100ml 中の中間体化合物 1 21g (0.1モル) の懸濁液を滴下して添加する。その混合物を15分間攪拌し、次いで0℃ に冷却する。ギ酸エチル29.9ml (0.37モル) 及びベンゼン60ml の混合物を滴下して添加し、その反応混合物をベンゼン更に100ml で希釈する。徐々に沈殿を生成し、攪拌を0℃ で3.5時間続ける。その懸濁液を1モルの塩酸370ml で加水分解し、こうして沈殿した固体を吸引濾過する。母液の2相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出する。得られる有機相を乾燥させ、蒸発、乾燥させる。固体及び抽出からの残渣をアセトニトリルから再結晶する。

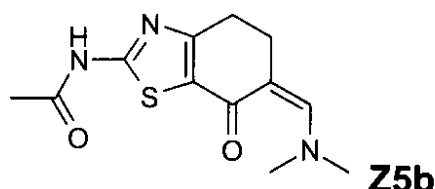
収量: Z5a20g。

【 0 4 0 1】

20

中間体化合物 3 . N-(6-ジメチルアミノメチレン-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-アセトアミド

【化 1 8 7】



30

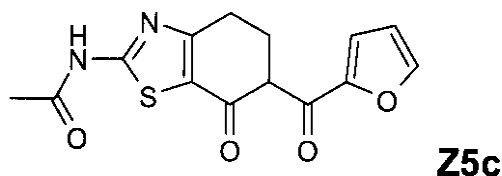
【 0 4 0 2】

中間体化合物 2 30g (0.13モル) をジクロロメタン750ml 中で懸濁させ、氷で冷却しながら氷酢酸1ml 及びジメチルアミン (THF中33%の溶液) 30ml と合わせる。その反応混合物を周囲温度で一晩攪拌し、蒸発させ、残っている固体をシクロヘキサンで抽出する。収量: Z5b33g。

【 0 4 0 3】

中間体化合物 4 . N-[6-(フラン-2-カルボニル)-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-アセトアミド

【化 1 8 8】



40

【 0 4 0 4】

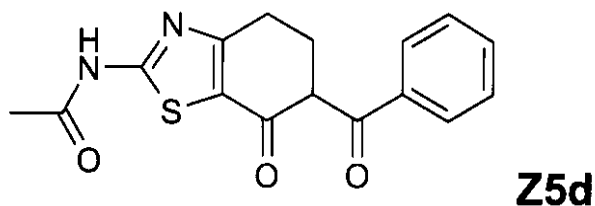
中間体化合物 2 の調製と同様にして、生成物Z5c1.7gを中間体化合物 1 2g (10ミリモル)、ナトリウムメトキシド1.6g (30ミリモル) 及びメチル2-フラノエート3.8g (30ミリモル) から得る。(融点: 255-256℃)。

【 0 4 0 5】

50

中間体化合物 5 . N-(6-ベンゾイル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-アセトアミド

【化 1 8 9】



10

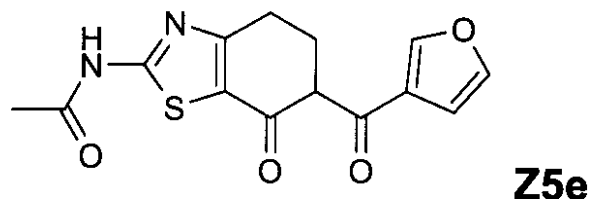
【 0 4 0 6 】

中間体化合物 2 の調製と同様にして、生成物Z5d3.6gを中間体化合物 1 10g (50ミリモル)、ナトリウムメトキシド7.8g (140ミリモル) 及び安息香酸メチル17.9ml (140ミリモル) から得る。

【 0 4 0 7 】

中間体化合物 6 . N-[6-(フラン-3-カルボニル)-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-アセトアミド

【化 1 9 0】



20

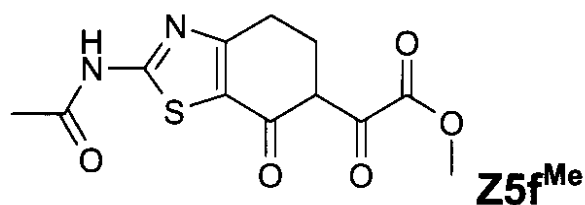
【 0 4 0 8 】

中間体化合物 2 の調製と同様にして、Z5e4.8gを中間体化合物 1 7.5g (40ミリモル)、ナトリウムメトキシド7.7g (110ミリモル) 及びエチルフラン-3-カルボキシレート15.1ml (110ミリモル) から得る。

【 0 4 0 9 】

中間体化合物 7 . メチル(2-アセチルアミノ-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-6-イル)-オキソ-アセテート

【化 1 9 1】



40

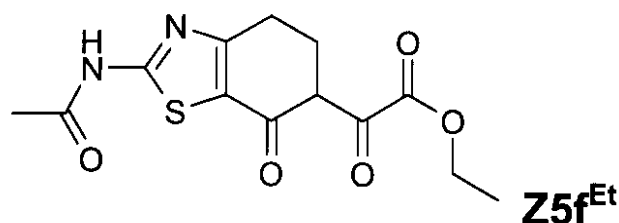
【 0 4 1 0 】

中間体化合物 2 の調製と同様にして、生成物Z5f^{Me}52gを中間体化合物 1 40g (190ミリモル)、ナトリウムメトキシド38g (0.7モル) 及びジメチルオキサレート84g (0.7モル) から得る。

【 0 4 1 1 】

中間体化合物 8 . エチル(2-アセチルアミノ-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-6-イル)-オキソ-アセテート

【化 1 9 2】



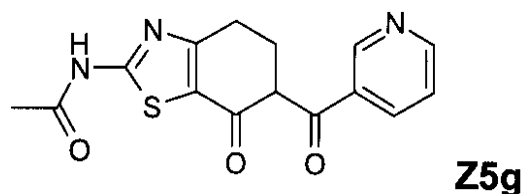
【 0 4 1 2】

中間体化合物 2 の調製と同様にして、生成物Z5f^{Et}78gを中間体化合物 1 73g (348ミリモル)、ナトリウムメトキシド54g (1モル) 及びジエチルオキサレート152g (1モル) から得る。

【 0 4 1 3】

中間体化合物 9 . N-〔7-オキソ-6-(ピリジン-3-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル〕-アセトアミド

【化 1 9 3】



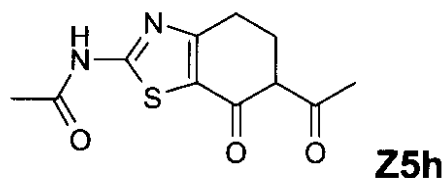
【 0 4 1 4】

中間体化合物 2 の調製と同様にして、生成物Z5g3.1gを中間体化合物 1 4g (19ミリモル)、ナトリウムエトキシド3.9g (57ミリモル) 及びメチルニコチネート7.9g (57ミリモル) から得る。

【 0 4 1 5】

中間体化合物10 . N-(6-アセチル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-アセトアミド

【化 1 9 4】



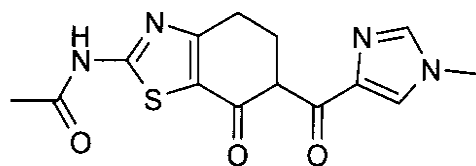
【 0 4 1 6】

中間体化合物 1 1g (4.8ミリモル) をTHF20mlに溶解し、-20 に冷却し、ヘキサン中のリチウムヘキサメチルジシラジドの1N溶液12ml (12ミリモル) と合わせる。 -20 で45分後に、1-イミダゾール-1-イル-エタノン0.8g (7.2ミリモル) を添加し、その反応混合物を周囲温度に徐々に加熱する。この温度で1時間後に、そのpHを2N塩酸で6に調節し、その混合物を酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相を乾燥させ、蒸発させる。収量：Z5h1.2g。

【 0 4 1 7】

中間体化合物11 . N-〔6-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボニル)-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル〕-アセトアミド

【化 1 9 5】

**Z5i**

【 0 4 1 8】

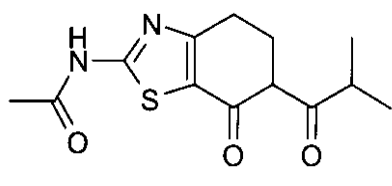
中間体化合物10の調製と同様にして、生成物Z5i 57gを中間体化合物 1 50g (0.24モル)、LiHMDS (THF中1M) 714ml (0.71モル) 及びイミダゾール-1-イル-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-メタノン55g (0.31モル) から得る。

10

【 0 4 1 9】

中間体化合物12 . N-(6-イソブチリル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-アセトアミド

【化 1 9 6】

**Z5j**

20

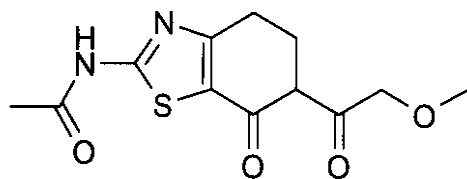
【 0 4 2 0】

中間体化合物10の調製と同様にして、生成物Z5j 4.4gを中間体化合物 1 4.8g (23ミリモル)、LiHMDS (ヘキサン中1M) 71ml (71ミリモル) 及び1-イミダゾール-1-イル-2-メチル-プロパン-1-オン6.3g (46ミリモル) から得る。

【 0 4 2 1】

中間体化合物13 . N-[6-(2-メトキシ-アセチル)-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-アセトアミド

【化 1 9 7】

**Z5k**

30

【 0 4 2 2】

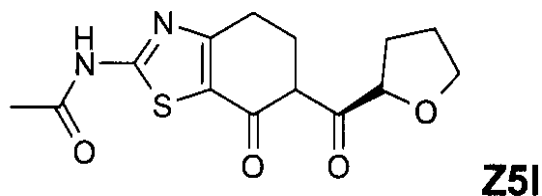
中間体化合物10の調製と同様にして、生成物Z5k 1.8gを中間体化合物 1 4.2g (20ミリモル)、LiHMDS (ヘキサン中1M) 60ml (60ミリモル) 及び1-イミダゾール-1-イル-2-メトキシ-エタノン5.6g (40ミリモル) から得る。

40

【 0 4 2 3】

中間体化合物14 . (R)-N-[7-オキソ-6-(テトラヒドロ-フラン-2-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-アセトアミド

【化 1 9 8】



【 0 4 2 4】

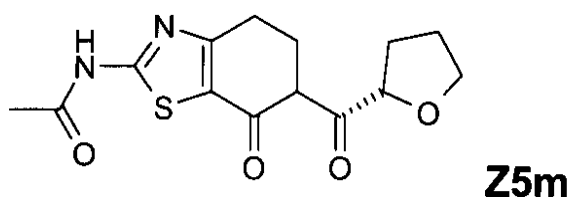
中間体化合物10の調製と同様にして、生成物Z5l1gを中間体化合物 1 10g (48ミリモル)、LiHMDS (ヘキサン中1M) 145ml (145ミリモル) 及び(R)-イミダゾール-1-イル-(テトラヒドロ-フラン-2-イル)-メタノン23.5g (52ミリモル) から得る。

10

【 0 4 2 5】

中間体化合物15 . (S)-N-[7-オキソ-6-(テトラヒドロ-フラン-2-カルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-アセトアミド

【化 1 9 9】



20

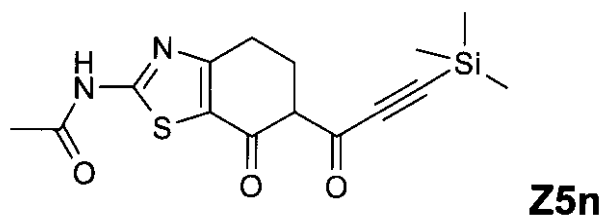
【 0 4 2 6】

中間体化合物10の調製と同様にして、生成物Z5m3.1gを中間体化合物 1 19.4g (92ミリモル)、LiHMDS (ヘキサン中1M) 277ml (277ミリモル) 及び(S)-イミダゾール-1-イル-(テトラヒドロ-フラン-2-イル)-メタノン23.5g (141ミリモル) から得る。

【 0 4 2 7】

中間体化合物16 . N-[7-オキソ-6-(3-トリメチルシリニル-プロピノイル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-アセトアミド

【化 2 0 0】



30

【 0 4 2 8】

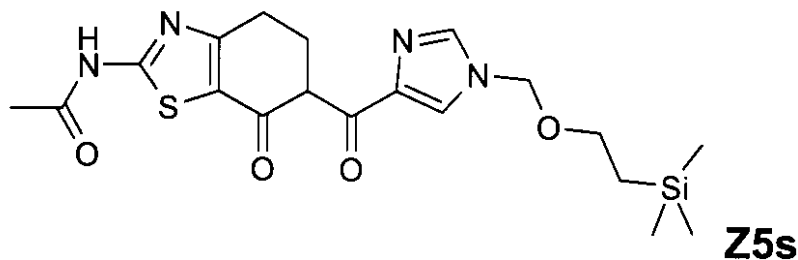
中間体化合物10の調製と同様にして、生成物Z5n1.1gを中間体化合物 1 1.1g (5.7ミリモル)、LiHMDS (ヘキサン中1M) 17.5ml (17.5ミリモル) 及び1-イミダゾール-1-イル-3-トリメチルシリニル-プロピノン4.6g (8.4ミリモル) から得る。

40

【 0 4 2 9】

中間体化合物17 . N-{7-オキソ-6-[1-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル}-アセトアミド

【化 2 0 1】



【 0 4 3 0】

10

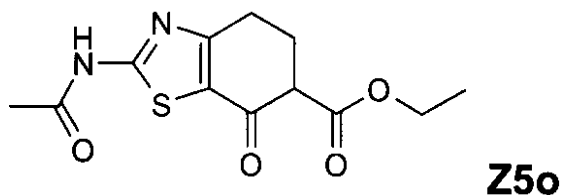
テトラヒドロフラン100mL中のLHMDS（リチウムヘキサメチルジシラジド）125ml（0.125モル）の溶液を-20℃で中間体化合物1 10.5g（50ミリモル）と合わせ、0.75時間攪拌する。テトラヒドロフラン80mlに溶解されたイミダゾール-1-イル-〔1-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-イル〕-メタノン15.6g（53ミリモル）を添加する。得られる懸濁液を周囲温度で16時間攪拌する。次いでそれを2N塩酸で加水分解し、メチル-tert-ブチルエーテルで抽出する。有機相を乾燥させ、蒸発、乾燥させる。残渣をクロマトグラフィーにより精製する。収量：1.5g。

【 0 4 3 1】

中間体化合物18．エチル2-アセチルアミノ-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-6-カルボキシレート

20

【化 2 0 2】



【 0 4 3 2】

30

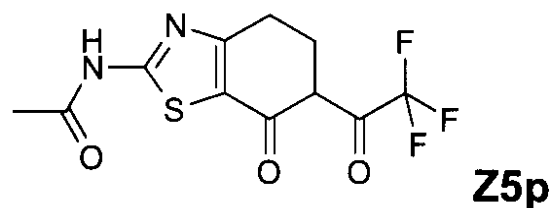
中間体化合物1 4.0g（19ミリモル）をテトラヒドロフラン120mlに入れ、-50℃に冷却する。テトラヒドロフラン中のリチウムビス（トリメチルシリルアミド）の1モル溶液80ml（60ミリモル）を-30℃～-50℃で5時間攪拌する。次いでその反応混合物をクロロエチルホルメート6.5ml（80ミリモル）と合わせ、次いで1時間攪拌する。水50mlを添加し、その混合物を2N塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出する。有機相を乾燥させ、蒸発、乾燥させる。残渣をクロマトグラフィーにより精製し、相当する画分を合わせ、蒸発により濃縮する。粗生成物をジエチルエーテルですり碎き、吸引濾過する。収量：Z5o2.3g。

【 0 4 3 3】

中間体化合物19．N-〔7-オキソ-6-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル〕-アセトアミド

【化 2 0 3】

40



【 0 4 3 4】

1,3-シクロヘキサンジオン140g（1.25モル）をクロロホルム625mlに溶解し、次いでエタノール145ml（2.49モル）及びp-トルエンスルホン酸3.4g（18ミリモル）を添加する。

50

その反応混合物を攪拌しながら72時間還流し、その間に水セパレーターを使用して得られる水を分離する。次いでその混合物を蒸発により濃縮し、残渣をジエチルエーテルと合わせ、乾燥させ、蒸発、乾燥させる。残渣を蒸留により精製する。収量：166g。

水素化ナトリウム4.6g (0.115モル) をジエチルエーテル250ml 中で懸濁させ、40 に加熱する。次いでジエチルエーテル50ml 中のエチルトリフルオロアセテート17ml (0.14モル) 及び上記中間体10g (71ミリモル) の溶液を滴下して添加する。その混合物を攪拌しながら24時間還流する。周囲温度に冷却した後、水150ml を添加し、その混合物を周囲温度で0.1時間攪拌する。相を分離し、有機相を5%の水酸化ナトリウム溶液で抽出する。合わせた塩基性水相を酸性にし、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル相を乾燥させ、蒸発、乾燥させる。粗生成物をクロマトグラフィーにより精製する。収量：4.1g。

10

上記中間体0.4g (1.7ミリモル) をジオキサン10ml 及び水10ml に溶解し、-10 に冷却し、次いでN-プロモスクシンイミド0.3g (1.9ミリモル) と合わせる。その混合物を周囲温度で1時間攪拌し、次いでチオ尿素0.13g (1.7ミリモル) を添加する。その混合物を周囲温度で0.5時間そして80 で3時間攪拌する。冷却後、その反応混合物を塩基性にし、ジクロロメタンで抽出する。有機相を乾燥させ、蒸発、乾燥させる。収量：0.2g。

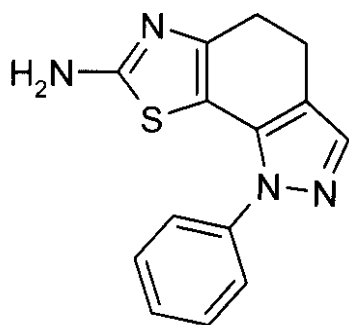
上記中間体0.2g (0.76ミリモル) を無水酢酸10ml (0.1モル) 中で懸濁させ、次いで100 に加熱する。その混合物を100 で3時間そして周囲温度で16時間攪拌する。次いでその反応混合物を蒸発により濃縮し、残渣を氷酢酸と合わせ、蒸発により濃縮する。収量：25p0.3g。

【0435】

20

中間体化合物20 . 1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-7-イルアミン

【化204】



30

【0436】

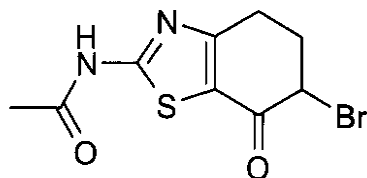
37%の塩酸650ml を水650ml に入れ、N-(1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-7-イル)-アセトアミド(実施例1と同様にして調製した) 99g (0.27モル) をその中に溶解する。その溶液を攪拌しながら2時間還流する。周囲温度に冷却した後、その混合物を水酸化ナトリウム溶液で慎重に塩基性(pH10-11)にする。生成した沈殿を吸引濾過し、メタノールとともに攪拌する。収量：66g (融点：307-308)。

40

【0437】

中間体化合物21 . N-(6-ブromo-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-アセトアミド

【化205】



50

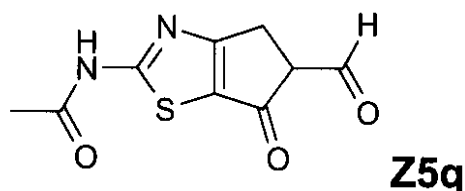
【 0 4 3 8 】

氷酢酸60ml中の中間体化合物 1 2g (9.5ミリモル)の溶液を周囲温度で氷酢酸10ml中の臭素1.5g (9.5ミリモル)の溶液と合わせる。その反応混合物を75 に徐々に加熱し、その時間中に迅速な脱色が始まる。それを蒸発、乾燥させ、残渣をメタノールに溶解し、生成物を水の添加により沈殿させる。収量：2.2g (融点：180-182)。

【 0 4 3 9 】

中間体化合物22 . N-(5-ホルミル-6-オキソ-4,5,6,6a-テトラヒドロ-3AH-シクロペンタチアゾール-2-イル)-アセトアミド

【 化 2 0 6 】



10

【 0 4 4 0 】

2-プロモ-シクロペンタン-1,3-ジオン (M. Vanderwallen, Bull. Soc. Chim. Belg. 1966, 75, 648-654を参照のこと) 100g (0.36モル)をジメチルホルムアミド370mlに溶解し、N-アセチルチオ尿素43g (0.36モル)と合わせる。その混合物を75 で3時間攪拌し、次いで50 で活性炭15gを添加する。ケイソウ土による濾過後に、濾液を10 に冷却し、水1200mlと合わせる。生成した沈殿を周囲温度で16時間攪拌し、吸引濾過し、乾燥させる。

20

収量：Z4b (融点：270-272) 20.4g。

ナトリウムメトキシド27.6g (0.51モル)をジメチルホルムアミド50ml中で懸濁させ、周囲温度でジメチルホルムアミド350ml中のZ4b 20.0g (0.10モル)の懸濁液を0.25時間以内に回分式で滴下して添加する。その反応混合物を周囲温度で1時間攪拌し、次いで60の内部温度に加熱する。ベンゼン40ml中のギ酸エチル41ml (0.51モル)の溶液を滴下して添加し、その混合物を2時間攪拌する。5 に冷却した後、半濃塩酸100mlを添加し、その混合物を水で3000mlに希釈する。沈殿を生成し、それを吸引濾過する。濾液をジクロロメタンで抽出し、有機相を乾燥させ、蒸発、乾燥させる。残渣をジクロロメタン/ジエチルエーテル1:5とともに攪拌し、吸引濾過し、乾燥させる。

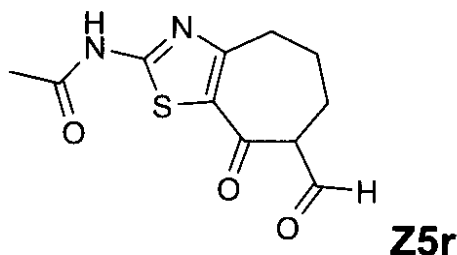
30

収量：Z5q12.3g。

【 0 4 4 1 】

中間体化合物23 . N-(7-ホルミル-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-シクロヘプタチアゾール-2-イル)-アセトアミド

【 化 2 0 7 】



40

【 0 4 4 2 】

氷酢酸300ml中の酢酸ナトリウム7.4g (90ミリモル)及び1,3-シクロヘプタジエン9.9g (79ミリモル)の溶液を15 で臭素12.6g (79ミリモル)と合わせ、30分間攪拌する。次いでチオ尿素6.0g (79ミリモル)を添加し、その懸濁液を5時間還流する。酢酸を真空で除き、残渣を飽和食塩水溶液に吸収させる。不溶性成分を吸引濾過し、水相を最初にエー

50

テルで抽出し、次いでアンモニアでアルカリ性にする。沈殿した固体を吸引濾過し、乾燥させる。収量：Z3b3.7g。

化合物Z3b3.7g (20ミリモル) を無水酢酸50ml中で1時間還流する。冷却後に沈殿した固体を吸引濾過し、エーテルとともに攪拌する。収量：Z4c2.4g。

ナトリウムメトキシド1.7g (31ミリモル) をDMF20ml中で懸濁させ、化合物Z4c2.4g (11ミリモル) と回分式で合わせる。30分後、その混合物を-5℃に冷却し、ベンゼン10ml中のギ酸エチル2.5ml (31ミリモル) の溶液を滴下して添加し、得られる混合物を周囲温度で一晩攪拌する。それを1N塩酸70mlと合わせ、生成した沈殿を吸引濾過し、水洗する。収量：Z5r2g。

【実施例】

10

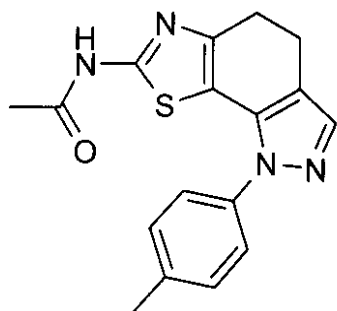
【0443】

式1の化合物の合成

実施例1：N-(1-p-トリル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-7-イル)-アセトアミド

【0444】

【化208】



20

【0445】

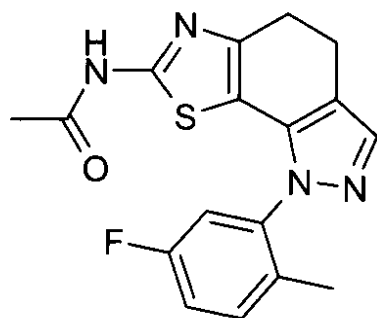
中間体化合物2 0.5g (2ミリモル) を氷酢酸7.5mlに入れ、p-トリルヒドラジン塩酸塩0.32g (2ミリモル) と合わせ、3.5時間にわたって60℃に加熱する。水20mlの添加後に生成した沈殿を吸引濾過し、活性炭の添加とともにアセトニトリルから再結晶する。収量：0.32g (融点：240-242℃)。

30

【0446】

実施例2：N-[1-(5-フルオロ-2-メチル-フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-7-イル]-アセトアミド

【化209】



40

【0447】

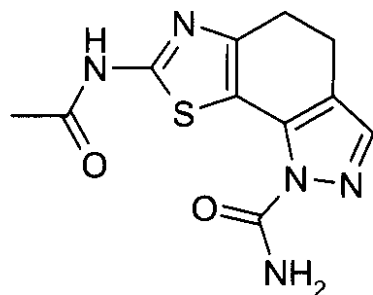
5-フルオロ-2-メチル-フェニルヒドラジン塩酸塩8.8mg (0.05ミリモル) をエタノール2.5mlに入れ、エタノール2.5mlに溶解された、中間体化合物3 13.3mg (0.05ミリモル) と合わせる。その反応混合物を一晩にわたって50℃に加熱し、蒸発させ、残渣をRP-HPLCにより精製する。収量：13.3mg。

【0448】

50

実施例 3 : 7-アセチルアミノ-4,5-ジヒドロ-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-1-カルボン酸アミド

【化 2 1 0】



10

【 0 4 4 9】

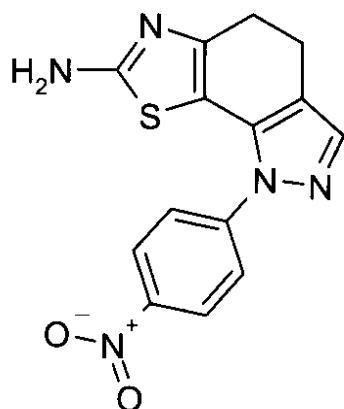
中間体化合物 2 14g (59ミリモル) 及びセミカルバジド6.7g (60ミリモル) を水130ml 中で懸濁させ、1 時間還流する。固体を吸引濾過し、クロマトグラフィーにより精製する。収量: 5.6g (融点: 265-270)。

【 0 4 5 0】

実施例 4 : 1-(4-ニトロ-フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-7-イルアミン

20

【化 2 1 1】



30

【 0 4 5 1】

実施例 1 と同様にして、生成物14gを中間体化合物 2 及び4-ニトロフェニルヒドラジン9.8g (64ミリモル) から得る (融点: 300-310)。

この中間体7g (20ミリモル) を中間体20について記載したように半濃塩酸90ml でケン化する。

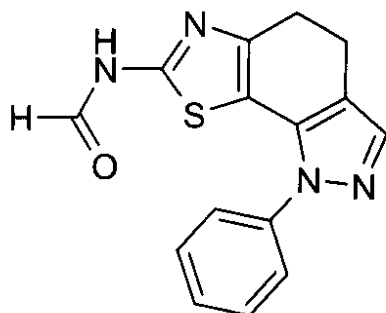
生成物5.2gを得る (融点: 273-278)。

【 0 4 5 2】

40

実施例 5 : N-(1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-7-イル)-ホルムアミド

【化 2 1 2】



10

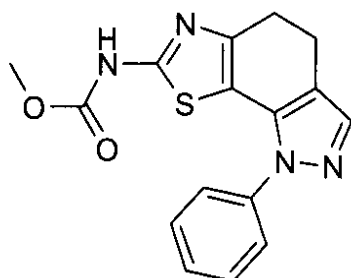
【 0 4 5 3】

ギ酸フェニル8ml中の中間体化合物20 0.25g (0.9ミリモル)の混合物を4時間にわたって60℃で撹拌する。周囲温度に冷却した後、沈殿を吸引濾過し、少量のアセトンで洗浄する。粗生成物を活性炭の添加とともにアセトニトリルから再結晶する。収量：0.11g (融点：273-277℃)。

【 0 4 5 4】

実施例6：メチル(1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-7-イル)-カルバモイレート

【化 2 1 3】



20

【 0 4 5 5】

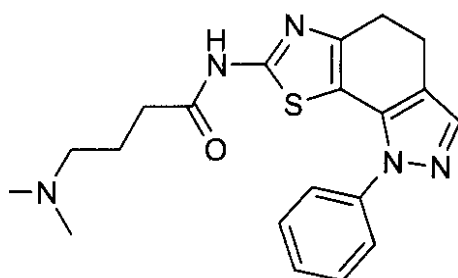
中間体化合物20 0.50g (1.9ミリモル)をピリジン10ml中で懸濁させ、50℃に加熱する。クロロエチルホルメート0.6ml (7.6ミリモル)を徐々に添加し、次いでその反応混合物を50℃で48時間撹拌する。この時間中に、クロロエチルホルメート更に2x0.6mlを添加する。その混合物を周囲温度で更に72時間撹拌する。その懸濁液を濾過し、濾液を水130mlと合わせる。生成した沈殿を吸引濾過し、洗浄し、乾燥させる。粗生成物をメタノールから再結晶する。収量：0.15g (融点：283-287℃)。

30

【 0 4 5 6】

実施例7：4-ジメチルアミノ-N-(1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-7-イル)-ブチルアミド

【化 2 1 4】



40

【 0 4 5 7】

シール可能な加圧管中で、新たに調製した4-(ジメチルアミノ)-酪酸クロリド塩酸塩0.9g (4.8ミリモル)をテトラヒドロフラン30ml中で懸濁させ、50℃に加熱する。トリエチルアミン0.6mlを添加し、続いて中間体化合物20 0.5g (1.9ミリモル)を回分添加する。そ

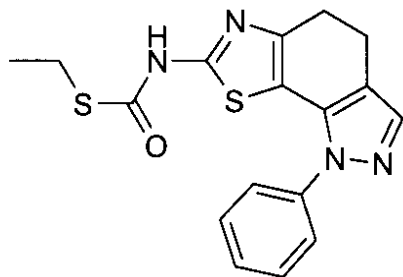
50

の反応混合物を70℃で71時間攪拌する。周囲温度に冷却した後、生成した沈殿を吸引濾過し、洗浄し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液及びクロロホルムに吸収させる。有機相を水洗し、乾燥させ、蒸発、乾燥させる。粗生成物を活性炭の添加とともにアセトニトリルから再結晶する。収量：0.2g（融点：165-166℃）。

【0458】

実施例8：S-エチル(1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-7-イル)-チオカルバモイレート

【化215】



10

【0459】

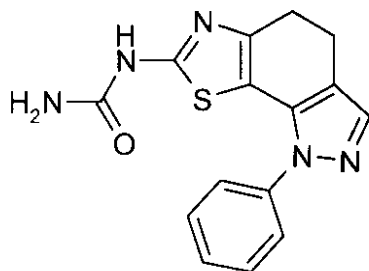
中間体化合物20 2.7g（9.9ミリモル）をピリジン70mlに入れ、50℃に加熱する。エチルチオクロロホルメート1.6ml（15ミリモル）をこの懸濁液に添加する。得られる溶液を50℃で2時間攪拌する。周囲温度に冷却した後、その溶液を水700mlに添加し、生成した沈殿を吸引濾過し、洗浄し、乾燥させる。収量：2.2g。

20

【0460】

実施例9：(1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-7-イル)-尿素

【化216】



30

【0461】

シール可能な加圧管中で、2モルのエタノール性アンモニア溶液7ml（14ミリモル）をエタノール9ml中の実施例8に記載された化合物0.5g（1.4ミリモル）の懸濁液に添加する。その管をシールし、その反応混合物を80℃で合計24時間攪拌する。5時間の反応後、そのアンモニア溶液更に3ml（6ミリモル）を添加する。周囲温度に冷却した後、生成した沈殿を吸引濾過し、洗浄し、乾燥させる。粗生成物を活性炭の添加とともにイソプロパノールから再結晶する。収量：0.16g（融点：321-325℃）。

40

【0462】

実施例10：3-メタンスルホニル-フェニル-(1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-7-イル)-アミン

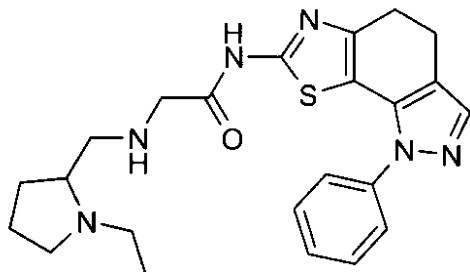
実施例11で得られた化合物0.1g (0.2ミリモル) をトリフルオロ酢酸0.5ml及びジクロロメタン2ml中で懸濁させ、周囲温度で一夜攪拌する。その反応混合物を蒸発させ、残渣をアセトンに吸収させ、生成物をエーテル性塩酸の添加により沈殿させる。

収量：0.1g (融点：232)。

【0468】

実施例13：2-〔(1-エチル-ピロリジン-2-イルメチル)-アミノ〕-N-(1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-7-イル)-アセトアミド

【化220】



10

【0469】

プロモ酢酸0.8g (6.2ミリモル) をDMF20mlに溶解し、N-シクロヘキシルカルボジイミド-N'-メチル-ポリスチレンHL (1.9ミリモル/g) 4.9gと合わせ、周囲温度で30分間攪拌する。次いで中間体化合物20 0.83g (3.1ミリモル) の溶液を添加し、その混合物を一夜攪拌する。そのポリマーを吸引濾過し、DMFで洗浄する。濾液を蒸発させ、残渣を酢酸エチル/ジイソプロピルエーテル中ですり砕く。収量：1g。

20

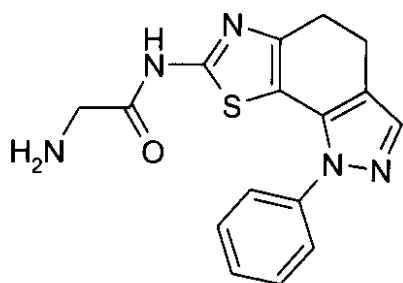
C-(1-エチル-ピロリジン-2-イル)-メチルアミン6mg (0.048ミリモル) をDMF0.4mlに溶解し、DMF0.1mlに溶解された、トリエチルアミン0.02ml (0.12ミリモル) と合わせる。次いでDMF0.5ml中の上記プロミド中間体の溶液16mg (0.04ミリモル) を添加する。その反応混合物を一夜攪拌し、次いで蒸発させる。収量：4mg。

【0470】

実施例14：2-アミノ-N-(1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-7-イル)-アセトアミド

30

【化221】



40

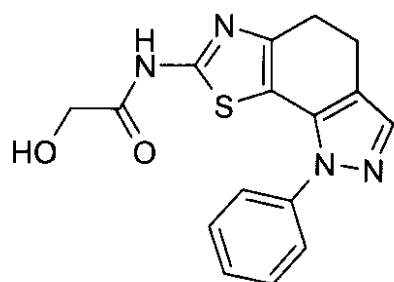
【0471】

実施例13の最初の部分で得られたプロミド中間体26mgを33%のアンモニア水溶液3ml中で懸濁させ、周囲温度で一夜攪拌する。その反応混合物をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機相を蒸発させる。残渣をRP-HPLCにより精製する。収量：8mg。

【0472】

実施例15：2-ヒドロキシ-N-(1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-7-イル)-アセトアミド

【化 2 2 2】



10

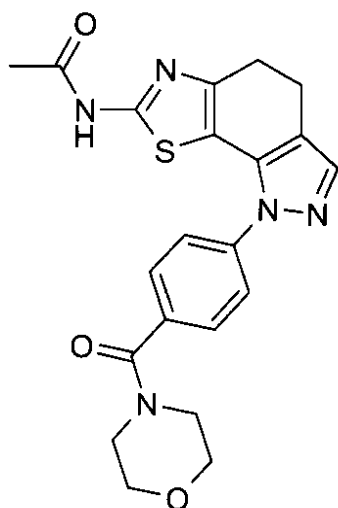
【 0 4 7 3】

実施例13の最初の部分で得られたブロミド中間体26mgを水2ml及びDMF1ml中で懸濁させ、100 で48時間攪拌する。その反応混合物をRP-HPLCにより精製する。収量：9mg。

【 0 4 7 4】

実施例16：N-{1-[4-(モルホリン-4-カルボニル)-フェニル]-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-7-イル}-アセトアミド

【化 2 2 3】



20

30

【 0 4 7 5】

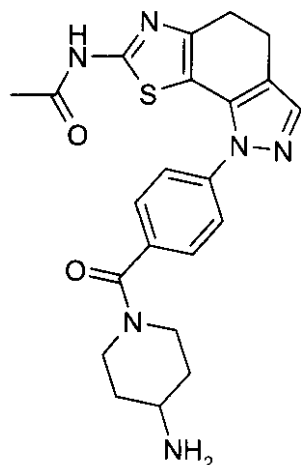
DMF0.5ml中の4-(7-アセチルアミノ-4,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-1-イル)-安息香酸(実施例1と同様にして調製した)3.5mg(0.01ミリモル)の溶液をトリエチルアミン4 μL(0.03ミリモル)及び0-ペンタフルオロフェニル-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(PFTU)4mg(0.01ミリモル)と合わせ、15分間攪拌する。DMF0.5ml中のモルホリン1mg(0.01ミリモル)の溶液をこの混合物に添加し、それを周囲温度で12時間振とうする。次いでポリアミン樹脂HL(0.01ミリモル、200-400メッシュ)3mgを添加し、その混合物を更に8時間振とうする。その樹脂を濾別し、濾液を真空中で蒸発、乾燥させる。

40

【 0 4 7 6】

実施例17：N-{1-[4-(4-アミノ-ピペリジン-1-カルボニル)-フェニル]-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-7-イル}-アセトアミド

【化 2 2 4】



10

【 0 4 7 7】

ジクロロメタン25ml中の4-(7-アセチルアミノ-4,5-ジヒドロ-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-1-イル)-安息香酸(実施例1と同様にして調製した)0.3g(0.85ミリモル)、TBTU0.32g(1.00ミリモル)及びジイソプロピルエチルアミン0.75ml(4.38ミリモル)の溶液を周囲温度で15分間攪拌し、次いで4-N-Boc-アミノピペリジン0.17g(0.86ミリモル)と合わせる。2.5時間後に、その反応混合物を5%の炭酸カリウム溶液25mlに注ぐ。有機相を乾燥させ、蒸発させる。残渣を酢酸エチル/エーテルですり砕く。

20

収量:0.43mg(融点:230)。

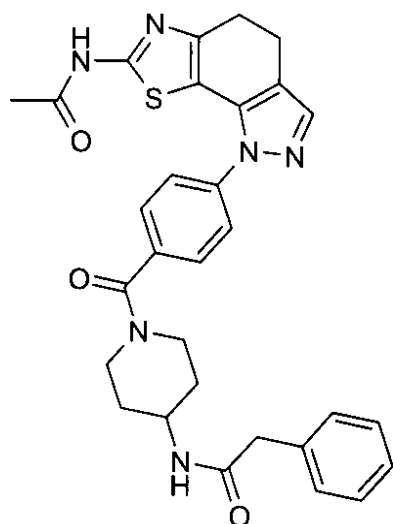
前記化合物0.40g(0.75ミリモル)をエーテル性塩酸10ml中で懸濁させ、周囲温度で72時間攪拌する。固体を吸引濾過し、エーテルで洗浄する。収量:0.35mg(融点:269-270)。

【 0 4 7 8】

実施例18:N-{1-[4-(7-アセチルアミノ-4,5-ジヒドロ-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-1-イル)-ベンゾイル]-ピペリジン-4-イル}-2-フェニル-アセトアミド

30

【化 2 2 5】



40

【 0 4 7 9】

ジクロロメタン2ml中のフェニル酢酸12mg(0.09ミリモル)、TBTU33mg(0.09ミリモル)及びジイソプロピルエチルアミン80μL(0.47ミリモル)の溶液を周囲温度で15分間攪拌し、次いで実施例17に記載された化合物40mg(0.09ミリモル)と合わせる。2.5時間後

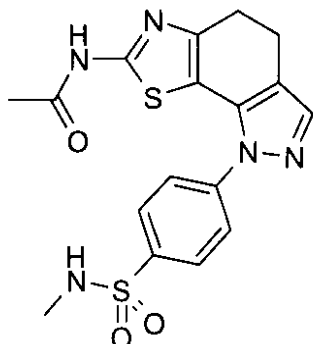
50

に、その反応混合物を5%の炭酸カリウム溶液に注ぐ。有機相を乾燥させ、蒸発させる。残渣を酢酸エチルですり碎く。収量：34mg（融点：271-272℃）。

【0480】

実施例19：N-〔1-(4-メチルスルファモイル-フェニル)-4,5-ジヒドロ-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-7-イル〕-アセトアミド

【化226】



10

【0481】

4-(7-アセチルアミノ-4,5-ジヒドロ-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-1-イル)-ベンゼンスルホン酸（実施例1と同様にして調製した）3.0g（7.7ミリモル）をオキシ塩化リン180mlに入れ、五塩化リン1.6g（7.7ミリモル）を冷却しながら添加する。その懸濁液を90℃で3時間そして周囲温度で16時間攪拌し、次いで5℃に冷却する。0.75時間以内に、その反応溶液を氷に滴下して添加し、次いでクロロホルムで抽出する。有機相を乾燥させ、蒸発、乾燥させる。収量：1.3g。

20

前記スルホン酸クロリド0.15g（0.37ミリモル）及びメチルアミン（THF中2M）2ml（4.0ミリモル）を加圧反応容器に入れ、次いでその混合物を周囲温度で1時間攪拌する。その溶液を蒸発により濃縮し、残渣をエタノールから結晶化する。粗生成物をメタノールから再結晶する。収量：0.02g（融点：>260℃）。

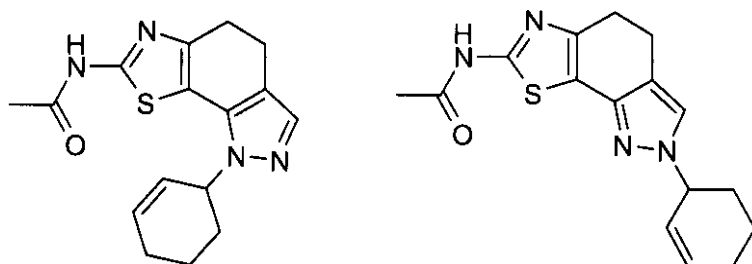
【0482】

実施例20：N-(1-シクロヘキサ-2-エンイル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-7-イル)-アセトアミド

30

実施例21：N-(1-シクロヘキサ-2-エンイル-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-7-イル)-アセトアミド

【化227】



40

【0483】

中間体化合物2 4.0g（16.8ミリモル）を氷酢酸50ml中で懸濁させ、ヒドラジン酢酸塩1.6g（16.8ミリモル）と合わせる。その混合物を60℃で3.5時間攪拌し、次いで水150mlを添加する。生成した沈殿を吸引濾過し、洗浄し、乾燥させる。収量：2.8g（融点：261-264℃）。

上記中間体0.2g（0.85ミリモル）をジメチルアセトアミド2mlに溶解し、水酸化ナトリウム（粉碎したもの）0.1g（2.5ミリモル）と合わせる。それを周囲温度で0.5時間攪拌する。次いで硫酸水素テトラブチルアンモニウム12mg（0.035ミリモル）及び3-プロモシク

50

ロヘキセン0.09ml (0.9ミリモル) を添加する。その反応混合物を120 で3時間攪拌する。それを蒸発により濃縮し、残渣を水及びジクロロメタンで抽出する。合わせた有機相を乾燥させ、蒸発、乾燥させる。粗生成物をクロマトグラフィーにより精製する。

収量：0.020g (融点：247-249 、実施例21) ;

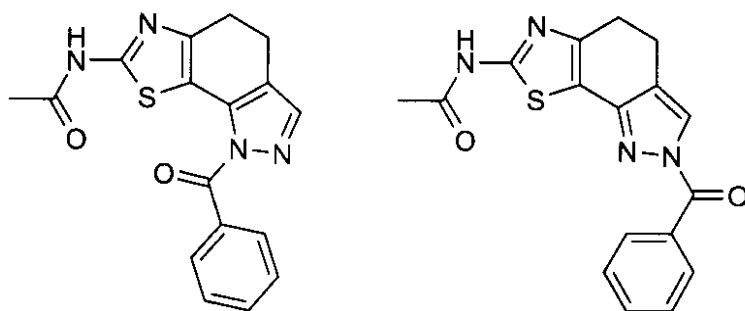
収量：0.060g (融点：213-214 、実施例20) 。

【0484】

実施例22：N-(1-ベンゾイル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-7-イル)-アセトアミド

実施例23：N-(2-ベンゾイル-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-7-イル)-アセトアミド

【化228】



【0485】

実施例20/21に記載された中間体0.2g (0.85ミリモル) をベンゼン2ml中で懸濁させ、トリエチルアミン0.25ml (1.80ミリモル) 及び塩化ベンゾイル0.18ml (1.55ミリモル) と合わせる。その反応混合物を75 で2時間攪拌する。次いでその懸濁液を吸引濾過し、沈殿を酢酸エチル及び水で洗浄する。収量：0.12g (融点：266-267 、実施例23) 。

母液を蒸発により濃縮し、残渣をクロマトグラフィーにより精製する。

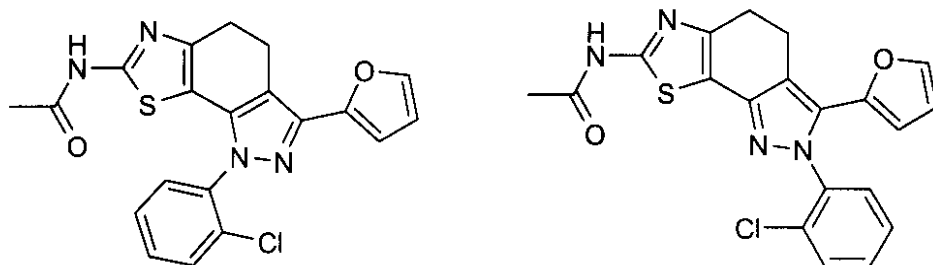
収量：7mg (実施例22) 。

【0486】

実施例24：N-[1-(2-クロロ-フェニル)-3-フラン-2-イル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-7-イル]-アセトアミド

実施例25：N-[2-(2-クロロ-フェニル)-3-フラン-2-イル-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-7-イル]-アセトアミド

【化229】



【0487】

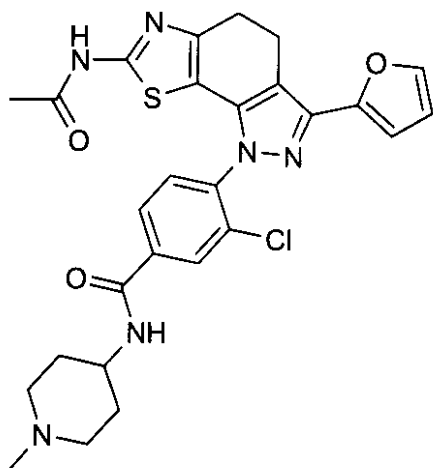
中間体化合物4 220mg (0.7ミリモル) を氷酢酸3mlに入れ、2-クロロ-フェニルヒドラジン塩酸塩179mg (0.7ミリモル) と合わせる。その懸濁液を一夜にわたって50 に加熱し、次いで水20mlと合わせ、生成した沈殿を吸引濾過する。固体をカラムクロマトグラフィーにより精製する (溶離剤：ジクロロメタン/メタノール98:2) 。

収量：120mg (黄色の固体、融点：265-266 、実施例24) ; 38mg (融点：>300 、実施例25) 。

【 0 4 8 8 】

実施例26：4-(7-アセチルアミノ-3-フラン-2-イル-4,5-ジヒドロ-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-1-イル)-3-クロロ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンズアミド

【 化 2 3 0 】



10

【 0 4 8 9 】

実施例1と同様にして、2種の可能なピラゾール異性体の混合物を中間体化合物4 3.3g (11ミリモル) 及びメチル3-クロロ-4-ヒドラジノ-ベンゾエート2.1g (11ミリモル) から得、これらをカラムクロマトグラフィーにより分離する。

収量：異性体A 0.6g；異性体B 0.7g。

上記異性体B 0.7g (1.5ミリモル) をジオキサン8mlに溶解し、水1ml中の水酸化リチウム0.1g (4.4ミリモル) の溶液と合わせる。1.5時間後に、その反応混合物を2N塩酸で酸性にし、沈殿した固体を吸引濾過する。生成物をエーテルとともに撹拌する。収量：0.5g。

前記酸40mg (0.09ミリモル)、HATU33mg (0.09ミリモル) 及びジイソプロピルエチルアミン46 μ lをDMF3mlに溶解し、10分間撹拌する。次いでDMF2ml中のメチルアミノピペリジン10mg (0.09ミリモル) の溶液を添加し、その混合物を2時間撹拌する。その反応混合物を5%の炭酸水素カリウム溶液15mlで希釈し、ジクロロメタンで抽出する。合わせた有機相を水洗し、乾燥させ、蒸発させる。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製する。収量：24mg。

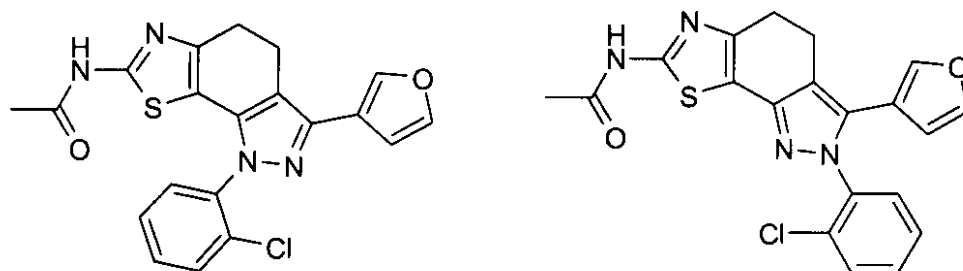
30

【 0 4 9 0 】

実施例27：N-〔1-(2-クロロ-フェニル)-3-フラン-3-イル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-7-イル〕-アセトアミド

実施例28：N-〔2-(2-クロロ-フェニル)-3-フラン-3-イル-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-7-イル〕-アセトアミド

【 化 2 3 1 】



40

【 0 4 9 1 】

実施例1と同様にして、102mg (融点265-266、実施例27)；12mg (融点：>300、実

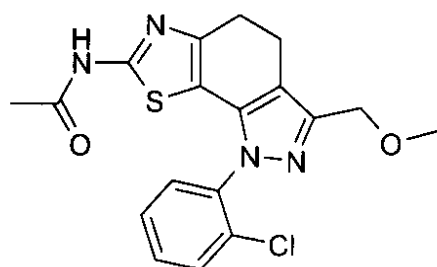
50

施例28)を中間体化合物6 0.5g(1.2ミリモル)及び2-クロロ-フェニルヒドラジン塩酸塩0.2g(1.2ミリモル)からカラムクロマトグラフィーによる精製後に得る。

【0492】

実施例29: N-[1-(2-クロロ-フェニル)-3-イソプロピル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-7-イル]-アセトアミド

【化232】



10

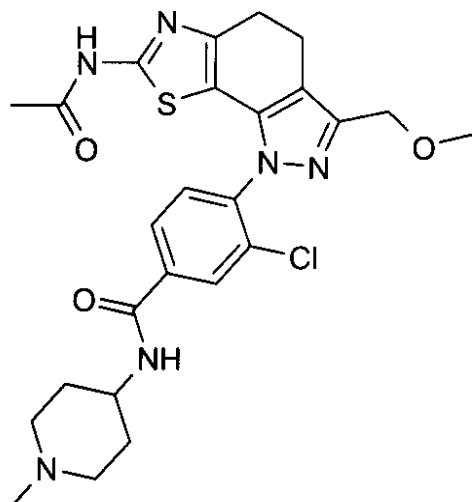
【0493】

実施例1と同様にして、生成物0.22gを中間体化合物13 0.2g(0.7ミリモル)及び2-クロロ-フェニルヒドラジン塩酸塩0.13g(0.7ミリモル)から得る。

【0494】

実施例30: 4-(7-アセチルアミノ-3-メトキシメチル-4,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-1-イル)-3-クロロ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンズアミド

【化233】



30

【0495】

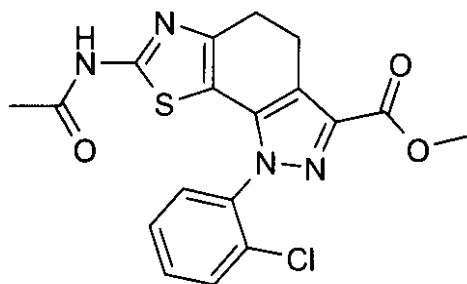
実施例1と同様にして、生成物1.2g(そのエステル官能基を実施例26と同様にして水酸化リチウム0.2g(8.4ミリモル)でケン化する)を、中間体化合物13 0.9g(3.2ミリモル)及びメチル3-クロロ-4-ヒドラジノ-ベンゾエート0.7g(3.2ミリモル)から得る。次いで得られた酸50mgを実施例26に記載されたようにメチルアミノピペリジンとのアミドカップリングにかける。

40

【0496】

実施例31: メチル7-アセチルアミノ-1-(2-クロロ-フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-3-カルボキシレート

【化 2 3 4】



10

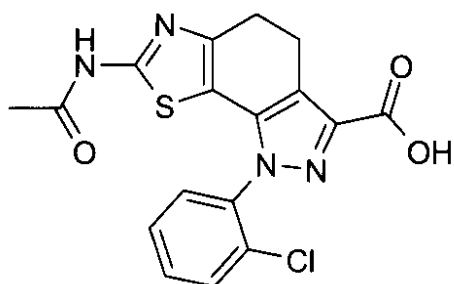
【 0 4 9 7】

実施例 1 と同様にして、生成物（融点：294-297 °C）0.8g を中間体化合物 7 1.0g（3.4 ミリモル）及び 2-クロロ-フェニルヒドラジン塩酸塩 0.6g（3.4 ミリモル）から得る。

【 0 4 9 8】

実施例 32：7-アセチルアミノ-1-(2-クロロ-フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-3-カルボン酸

【化 2 3 5】



20

【 0 4 9 9】

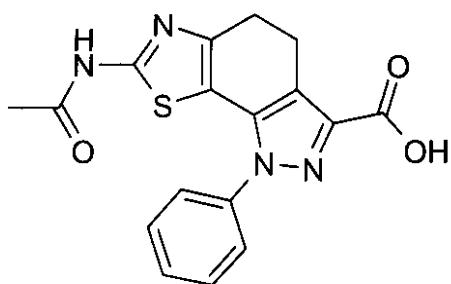
実施例 31 に記載された化合物 24g（1 モル）をジオキサン 250ml に入れ、水 35ml 中の水酸化リチウム 4g（10 ミリモル）の溶液を添加する。その混合物を周囲温度で 16 時間攪拌する。次いでその溶液をわずかに酸性にし、ジオキサンを蒸発により濃縮する。その懸濁液を水で希釈し、次いで吸引濾過する。沈殿を乾燥させる。収量：23g。

30

【 0 5 0 0】

実施例 33：7-アセチルアミノ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-3-カルボン酸

【化 2 3 6】



40

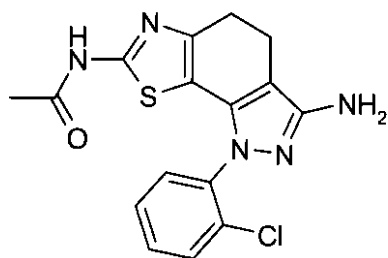
【 0 5 0 1】

実施例 1 と同様にして、生成物（融点：298-300 °C）27g を中間体化合物 7 30g（0.1 モル）及びフェニルヒドラジン 10.3ml（0.1 モル）から得る。このうちの 0.1g（0.3 ミリモル）をメタノール/水 (1:1) 12ml 中で懸濁させ、10% の水酸化カリウム溶液 0.4ml と合わせる。1.5 時間後に、その反応混合物を蒸発させ、その溶液を希塩酸で酸性にする。生成した沈殿をアセトニトリルから再結晶する。収量：0.1g（融点：>300 °C）。

【 0 5 0 2】

50

実施例34 : N-〔3-アミノ-1-(2-クロロ-フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-7-イル〕-アセトアミド
【化237】



10

【0503】

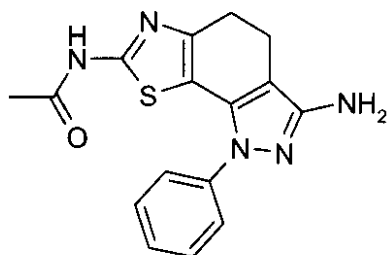
実施例32に記載された化合物0.1g (0.26ミリモル)、ジフェニルホスフェートアジド(DPPA)0.06ml (0.27ミリモル) 及びトリエチルアミン0.04ml (0.29ミリモル) をジメチルアセトアミド5ml に入れ、50℃で2時間撹拌する。p-トルエンスルホン酸0.05g (0.29ミリモル) 及び水0.10ml を添加し、その混合物を50℃で16時間撹拌する。次いでその反応混合物をクロマトグラフィーにより精製し、相当する画分を合わせ、蒸発により濃縮する。残渣を酢酸エチル/石油エーテルから結晶化する。収量：0.02g。

【0504】

実施例35 : N-(3-アミノ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-7-イル)-アセトアミド

20

【化238】



30

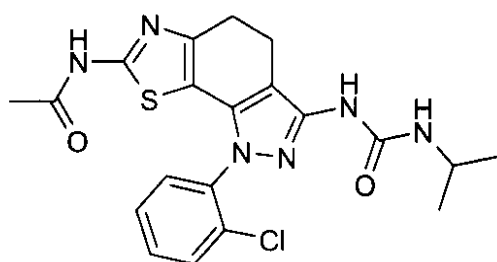
【0505】

実施例34と同様にして、生成物0.5gをジメチルアセトアミド20ml 中の実施例33に記載された酸1.5g、DPPA1ml (4.6ミリモル) 及びトリエチルアミン0.6ml (4.4ミリモル) から、続いてp-トルエンスルホン酸2g 及び水10ml との反応から得る。

【0506】

実施例36 : N-〔1-(2-クロロ-フェニル)-3-(3-イソプロピル-ウレイド)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-7-イル〕-アセトアミド

【化239】



40

【0507】

実施例35に記載された化合物1.0g (3.1ミリモル) 及びピリジン1.0ml (12.1ミリモル) をジクロロメタン10ml 及びテトラヒドロフラン2ml 中で懸濁させ、ジクロロメタン5ml 中の

50

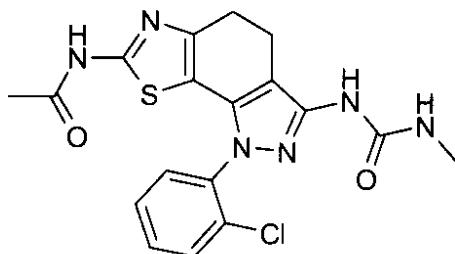
4-ニトロフェニルクロロホルメート0.8g (4.0ミリモル)の溶液と合わせる。その混合物を周囲温度で0.5時間攪拌する。この溶液1.8mlをイソプロピルアミン0.05ml (0.53ミリモル)と合わせる。それを周囲温度で16時間攪拌し、次いでジクロロメタン及び水で抽出する。有機相を乾燥させ、蒸発、乾燥させる。残渣をクロマトグラフィーにより精製し、相当する画分を合わせ、蒸発により濃縮する。残渣を水に溶解し、炭酸水素ナトリウム溶液で塩基性にし、沈殿した結晶を吸引濾過する。収量：0.010g。

【0508】

実施例37：N-〔1-(2-クロロ-フェニル)-3-(3-メチル-ウレイド)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-7-イル〕-アセトアミド

【化240】

10



【0509】

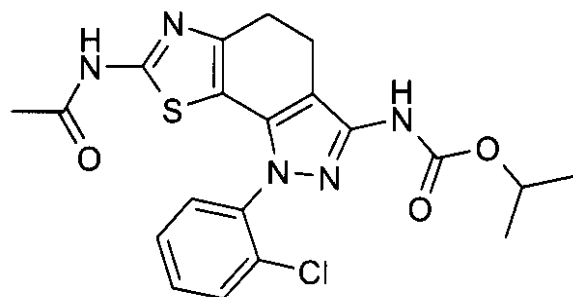
実施例36と同様にして、メチルアミンを使用することにより所望の生成物を得る。

20

【0510】

実施例38：イソプロピル〔7-アセチルアミノ-1-(2-クロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-73-イル〕-カルバメート

【化241】



30

【0511】

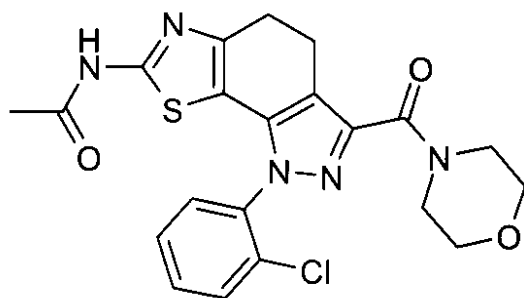
実施例32に記載された化合物10g (25ミリモル)、ジフェニルホスフェートアジド(DPPA)6.0ml (27ミリモル)及びトリエチルアミン4.0ml (29ミリモル)をジメチルアセトアミド80mlに入れ、50℃で2時間攪拌する。この溶液9mlをイソプロパノール2mlと合わせ、50℃で48時間攪拌する。次いでその混合物をジクロロメタンで希釈し、次いで硫酸水素カリウム溶液及び炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄する。有機相を乾燥させ、蒸発、乾燥させる。残渣をジクロロメタンに溶解し、3時間にわたって酸無水物捕捉樹脂(MP酸無水物樹脂)0.3gとともに振とうする。次いで樹脂を吸引濾過し、ジクロロメタンで洗浄し、有機相を蒸発により濃縮する。残渣をクロマトグラフィーにより精製し、相当する画分を合わせ、蒸発により濃縮する。収量：0.09g (融点：196℃)。

40

【0512】

実施例39：N-〔1-(2-クロロ-フェニル)-3-(モルホリン-4-カルボニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-7-イル〕-アセトアミド

【化 2 4 2】



10

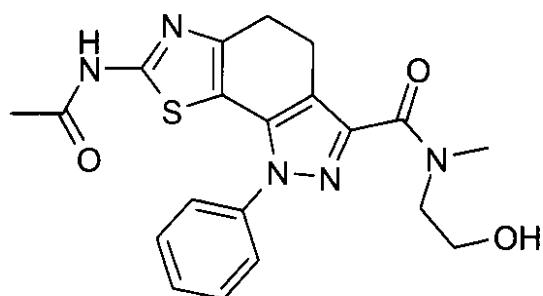
【 0 5 1 3】

実施例32に記載された化合物0.1g (0.26ミリモル) をジクロロメタン5mlに入れ、HATU (o-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム-ヘキサフルオロホスフェート) 0.1g (0.28ミリモル) を添加する。次いでその混合物をジイソプロピルエチルアミン0.09ml (0.53ミリモル) 及びモルホリン0.03ml (0.28ミリモル) と合わせる。その反応混合物を周囲温度で4時間攪拌し、次いでジクロロメタン及び水で抽出する。有機相を乾燥させ、蒸発、乾燥させる。残渣をクロマトグラフィーにより精製する。相当する画分を合わせ、蒸発により濃縮し、水に溶解し、炭酸水素ナトリウム溶液で塩基性にする。沈殿した固体を吸引濾過し、乾燥させる。収量：0.02g。

【 0 5 1 4】

実施例40：7-アセチルアミノ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-3-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-メチルアミド

【化 2 4 3】



30

【 0 5 1 5】

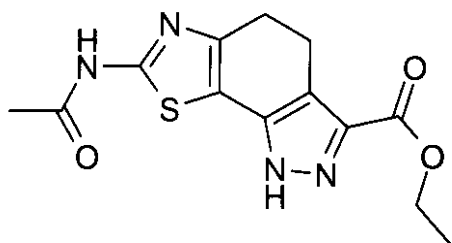
実施例33に記載された化合物0.09g (0.25ミリモル) をジメチルホルムアミド5mlに入れ、トリエチルアミン0.1ml (0.75ミリモル) 及び(ジメチルアミノ-ペンタフルオロフェニルオキシメチレン)-ジメチル-アンモニウム-ヘキサフルオロホスフェート0.1g (0.25ミリモル) を添加する。その混合物を周囲温度で0.1時間攪拌し、次いで2-メチルアミノ-エタノール0.02g (0.25ミリモル) を添加する。その反応混合物を周囲温度で16時間そして70℃で24時間攪拌する。次いでそれを蒸発により濃縮し、残渣をクロマトグラフィーにより精製する。相当する画分を合わせ、凍結乾燥する。収量：0.04g。

40

【 0 5 1 6】

実施例41：エチル7-アセチルアミノ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-3-カルボキシレート

【化 2 4 4】



【 0 5 1 7】

10

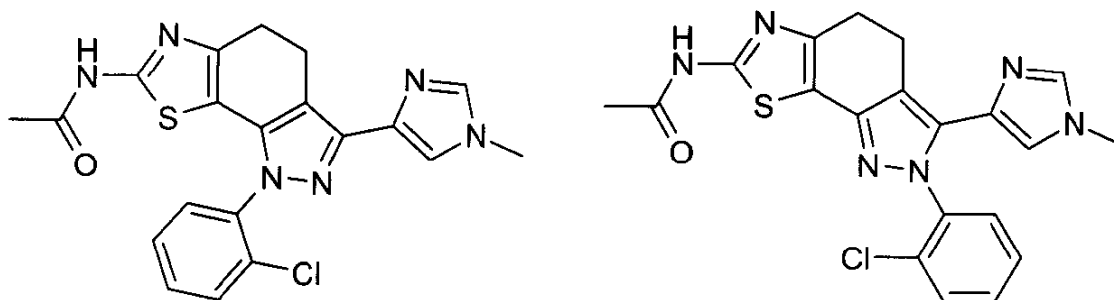
実施例 1 と同様に、生成物 6.4g を中間体化合物 8 10g (32 ミリモル) 及びヒドラジン水和物 1.7g (33 ミリモル) から得る。

【 0 5 1 8】

実施例 42: N-〔1-(2-クロロ-フェニル)-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-7-イル〕-アセトアミド

実施例 43: N-〔2-(2-クロロ-フェニル)-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-2H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-7-イル〕-アセトアミド

【化 2 4 5】



20

【 0 5 1 9】

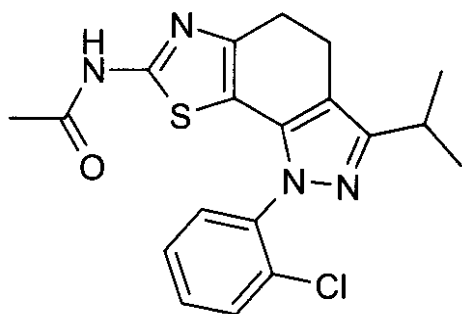
実施例 1 と同様に、100mg (融点: >300、実施例 42) 及び 4mg (実施例 43) を中間体化合物 11 0.25g (0.8 ミリモル) 及び 2-クロロ-フェニルヒドラジン塩酸塩 0.14g (0.8 ミリモル) からカラムクロマトグラフィーによる精製後に得る。

30

【 0 5 2 0】

実施例 44: N-〔1-(2-クロロ-フェニル)-3-イソプロピル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-7-イル〕-アセトアミド

【化 2 4 6】



40

【 0 5 2 1】

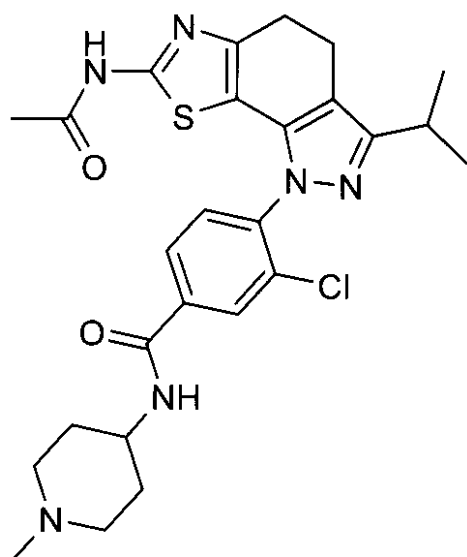
実施例 1 と同様に、生成物 0.2g を中間体化合物 12 0.25g (0.9 ミリモル) 及び 2-クロロ-フェニルヒドラジン塩酸塩 0.16g (0.9 ミリモル) からカラムクロマトグラフィーによる精製後に得る。

50

【 0 5 2 2 】

実施例45：4-(7-アセチルアミノ-3-イソプロピル-4,5-ジヒドロ-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-1-イル)-3-クロロ-N-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ベンズアミド

【 化 2 4 7 】



10

20

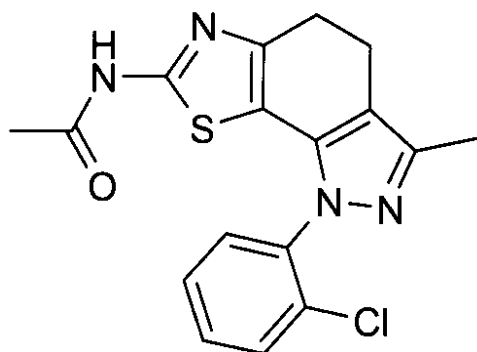
【 0 5 2 3 】

実施例 1 と同様にして、生成物0.68g（そのエステル官能基が実施例26と同様にして水酸化リチウム0.1gでケン化される）を、中間体化合物12 3.25g（10.7ミリモル）及びメチル3-クロロ-4-ヒドラジンベンゾエート2.14g（10.7ミリモル）から得る。次いで得られた酸40mgを実施例26に記載されたようにメチルアミノピペリジンとのアミドカップリングにかける。

【 0 5 2 4 】

実施例46：N-〔1-(2-クロロ-フェニル)-3-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-7-イル〕-アセトアミド

【 化 2 4 8 】



30

40

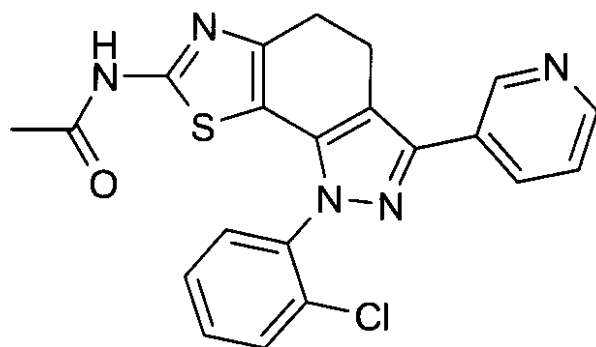
【 0 5 2 5 】

実施例 1 と同様にして、生成物0.16gを中間体化合物10 0.25g（1.0ミリモル）及び2-クロロ-フェニルヒドラジン塩酸塩0.18g（1.0ミリモル）から得る。

【 0 5 2 6 】

実施例47：N-〔1-(2-クロロ-フェニル)-3-ピリジン-3-イル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-7-イル〕-アセトアミド

【化 2 4 9】



10

【 0 5 2 7】

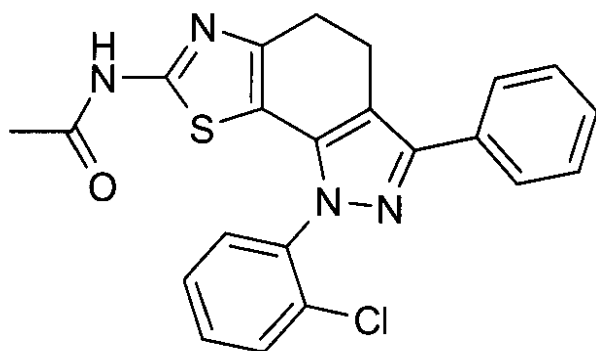
実施例 1 と同様にして、生成物 0.06g を中間体化合物 9 0.1g (0.3ミリモル) 及び 2-クロロ-フェニルヒドラジン塩酸塩 0.06g (0.3ミリモル) からカラムクロマトグラフィーによる精製後に得る。

【 0 5 2 8】

実施例 48 : N-〔1-(2-クロロ-フェニル)-3-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-7-イル〕-アセトアミド

【化 2 5 0】

20



30

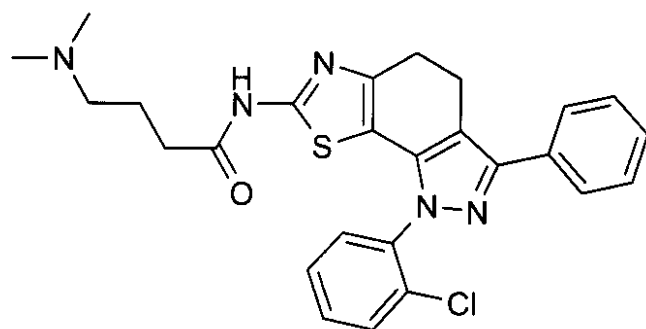
【 0 5 2 9】

実施例 1 と同様にして、生成物 (融点 : 232-234) 0.2g を中間体化合物 5 0.3g (1.0ミリモル) 及び 2-クロロ-フェニルヒドラジン塩酸塩 0.18g (1.0ミリモル) から得る。

【 0 5 3 0】

実施例 49 : N-〔1-(2-クロロ-フェニル)-3-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-7-イル〕-4-ジメチルアミノ-ブチルアミド

【化 2 5 1】



40

【 0 5 3 1】

水 5ml 及び塩酸 5ml 中の実施例 48 で得られた化合物 0.5g (1.2ミリモル) の混合物を 2 時

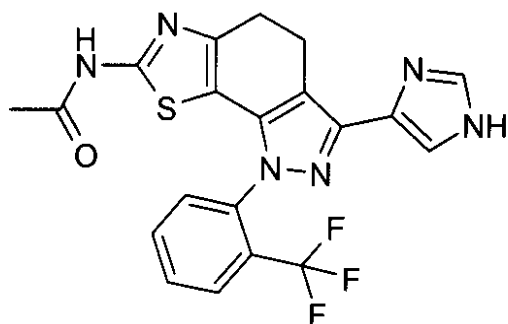
50

間還流する。その溶液を冷却した後に沈殿した固体を吸引濾過し、乾燥させる。収量：0.4g（融点：182-185℃）。

前記中間体化合物0.1gをジクロロメタン5ml中で懸濁させ、トリエチルアミン0.16ml（1.2ミリモル）と合わせ、周囲温度で15分間攪拌して、溶液を生成する。これを40℃に加熱し、4-ジメチルアミノ-ブタン酸クロリド0.17g（0.9ミリモル）を添加する。その反応混合物を40℃で3時間攪拌し、次いで5%の炭酸ナトリウム溶液及び水で洗浄する。有機相を乾燥させ、蒸発させ、残渣をイソプロパノールから再結晶する。収量：11mg（融点：290-291℃）。

【0532】

実施例50：N-〔3-(1H-イミダゾール-4-イル)-1-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-7-イル〕-アセトアミド
【化252】

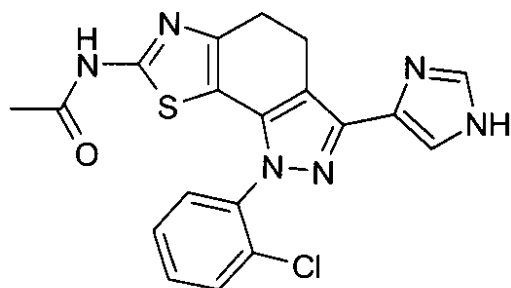


【0533】

実施例1と同様にして、中間体生成物1.26gを中間体化合物17 1.36g（3.1ミリモル）及び2-トリフルオロメチル-フェニルヒドラジン0.55g（3.1ミリモル）から得る。このうちの75mg（0.13ミリモル）をフッ化テトラブチルアンモニウム溶液（THF中1M）0.65ml（0.65ミリモル）中で懸濁させ、5.5時間還流する。その溶液をpH7-緩衝液5mlと合わせ、水10mlで希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機相を緩衝液で洗浄し、乾燥させ、蒸発、乾燥させる。残渣をクロマトグラフィーにより精製し、相当する画分をジエチルエーテルとともに攪拌する。収量：5mg（融点：>300℃）。

【0534】

実施例51：N-〔1-(2-クロロ-フェニル)-3-(1H-イミダゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-7-イル〕-アセトアミド
【化253】



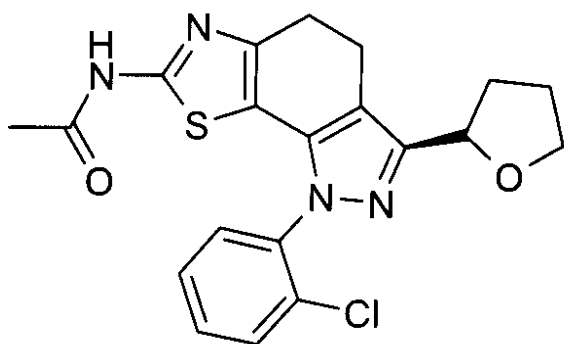
【0535】

実施例1と同様にして、中間体生成物0.5gを中間体化合物17 0.6g（1.4ミリモル）及び2-クロロフェニルヒドラジン塩酸塩0.3g（1.4ミリモル）から得る。これを実施例50に記載されたようにフッ化テトラブチルアンモニウム溶液（THF中1M）1.7ml（1.7ミリモル）で所望の生成物に変換する。収量：35mg（融点：287-288℃）。

【0536】

実施例52：(R)-N-〔1-(2-クロロ-フェニル)-3-(テトラヒドロ-フラン-2-イル)-4,5-ジヒ

ドロ-1H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-7-イル〕-アセトアミド
【化254】



10

【0537】

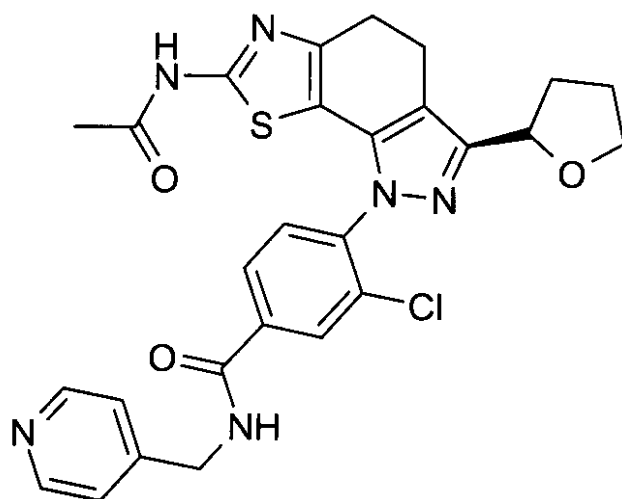
実施例1と同様にして、生成物0.23gを中間体化合物14 0.25g(0.8ミリモル)及び2-クロロ-フェニルヒドラジン塩酸塩0.15g(0.8ミリモル)からカラムクロマトグラフィーによる精製後に得る。

【0538】

実施例53: (R)-4-〔7-アセチルアミノ-3-(テトラヒドロ-フラン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-1-イル〕-3-クロロ-N-ピリジン-4-イルメチル-ベンズアミド

20

【化255】



30

【0539】

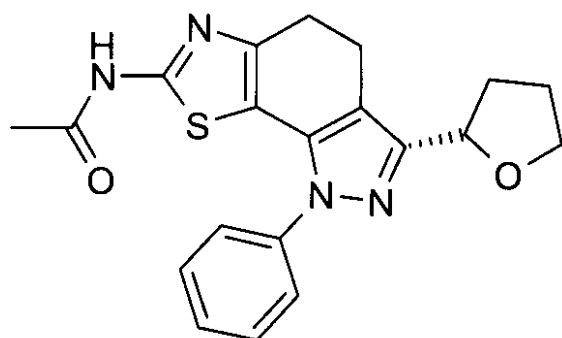
実施例1と同様にして、生成物1.16g(そのエステル官能基が実施例26と同様にして水酸化リチウム0.2gでケン化される)を、中間体化合物14 1.25g(4.1ミリモル)及びメチル3-クロロ-4-ヒドラジンベンゾエート0.82g(4.1ミリモル)から得る。次いで得られた酸50mgを実施例26に記載されたように4-ピコリルアミンとのアミドカップリングにかける。

40

【0540】

実施例54: (S)-N-〔1-(2-クロロ-フェニル)-3-(テトラヒドロ-フラン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-7-イル〕-アセトアミド

【化 2 5 6】



10

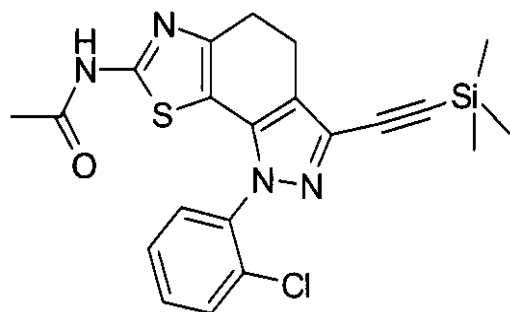
【 0 5 4 1】

実施例 1 と同様にして、生成物 0.08g を中間体化合物 15 0.1g (0.3ミリモル) 及び 2-クロロ-フェニルヒドラジン塩酸塩 0.05g (0.3ミリモル) からカラムクロマトグラフィーによる精製後に得る。

【 0 5 4 2】

実施例 55 : N-〔1-(2-クロロ-フェニル)-3-トリメチルシリルエチニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-7-イル〕-アセトアミド

【化 2 5 7】



20

【 0 5 4 3】

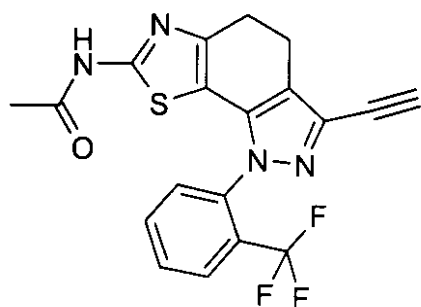
実施例 1 と同様にして、生成物 0.02g を中間体化合物 16 0.1g (0.3ミリモル) 及び 2-クロロフェニルヒドラジン塩酸塩 0.06g (0.3ミリモル) からカラムクロマトグラフィーによる精製後に得る。

30

【 0 5 4 4】

実施例 56 : N-〔3-エチニル-1-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-7-イル〕-アセトアミド

【化 2 5 8】



40

【 0 5 4 5】

実施例 1 と同様にして、生成物 0.05g を中間体化合物 16 0.3g (0.9ミリモル) 及び 2-(トリフルオロメチル)フェニルヒドラジン 0.16g (0.9ミリモル) からカラムクロマトグラフィーによる精製後に得る。このうちの 0.04g を THF 5ml に入れ、フッ化テトラブチルアンモニウム溶液 (THF 中 1M) 0.1ml (0.1ミリモル) と合わせる。その混合物を周囲温度で 0.5 時

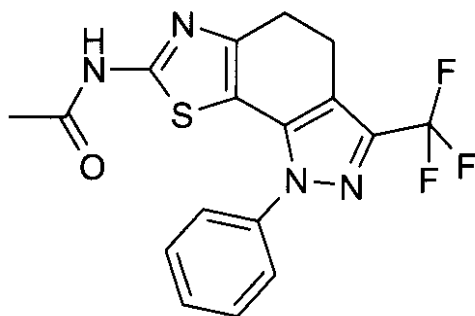
50

間攪拌し、次いで水を添加する。水相を酢酸エチルで抽出し、有機相を水及び1N塩酸で洗浄する。有機相を乾燥させ、蒸発、乾燥させる。残渣をクロマトグラフィーにより精製する。収量：0.012g。

【0546】

実施例57：N-(1-フェニル-3-トリフルオロメチル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ〔3',4':3,4〕ベンゾ〔1,2-d〕チアゾール-7-イル)-アセトアミド

【化259】



10

【0547】

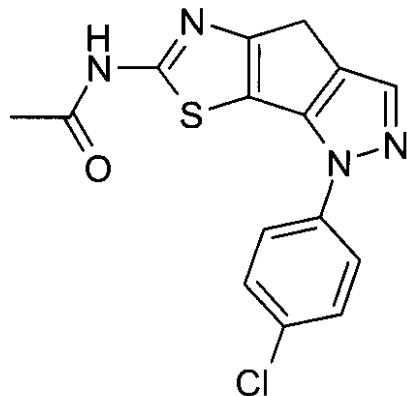
実施例1と同様にして、生成物0.04gを中間体化合物19 0.3g (1.0ミリモル)及びフェニルヒドラジン塩酸塩0.15g (1.0ミリモル)から得る。

【0548】

20

実施例58：N-[4-(4-クロロ-フェニル)-4,7-ジヒドロ-3-チア-1,4,5-トリアザシクロペンタ〔a〕ペンタレン-2-イル]-アセトアミド

【化260】



30

【0549】

中間体化合物22 0.50g (1.56ミリモル)を氷酢酸8ml中で懸濁させ、4-クロロフェニルヒドラジン塩酸塩0.34g (1.88ミリモル)と合わせる。その混合物を60℃で1.5時間攪拌し、次いで周囲温度に冷却する。水50mlの添加後に、沈殿を生成する。これを5℃で0.1時間攪拌し、吸引濾過し、メタノールから再結晶する。

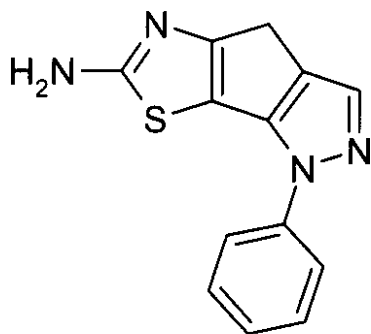
40

収量：0.19g (融点：296-305℃)。

【0550】

実施例59：4-フェニル-4,7-ジヒドロ-3-チア-1,4,5-トリアザ-シクロペンタ〔a〕ペンタレン-2-イル-アミン

【化 2 6 1】



10

【 0 5 5 1】

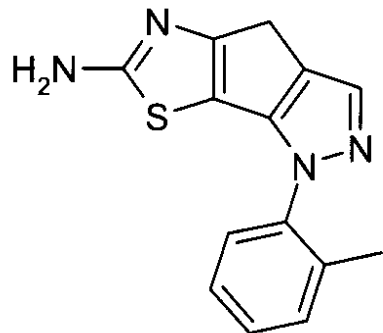
N-(4-フェニル-4,7-ジヒドロ-3-チア-1,4,5-トリアザ-シクロペンタ〔a〕ペンタレン-2-イル)-アセトアミド（実施例58と同様にして中間体化合物22から調製した）2.9g（8.71ミリモル）を水20ml及び32%の塩酸20ml中で懸濁させ、攪拌しながら2時間還流する。周囲温度に冷却した後、その混合物をジエチルエーテルで抽出し、水相を塩基性にする。生成した沈殿を5で0.25時間攪拌し、吸引濾過し、乾燥させる。粗生成物をテトラヒドロフラン150ml中で懸濁させ、濃塩酸5mlと合わせ、次いで60で16時間攪拌する。5に冷却した後、沈殿を吸引濾過し、乾燥させる。収量：1.8g。

【 0 5 5 2】

実施例60：4-*o*-トリル-3a,4,7,7a-テトラヒドロ-3-チア-1,4,5-トリアザ-シクロペンタ〔a〕ペンタレン-2-イルアミン

20

【化 2 6 2】



30

【 0 5 5 3】

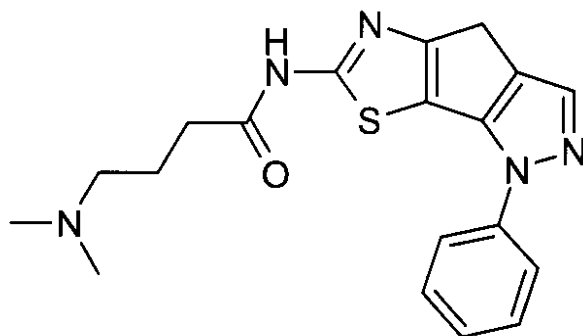
実施例59と同様にして、生成物14mgを水1ml及び塩酸1ml中でN-(4-*o*-トリル-4,7-ジヒドロ-3-チア-1,4,5-トリアザ-シクロペンタ〔a〕ペンタレン-2-イル)-アセトアミド（実施例58と同様にして調製した）からカラムクロマトグラフィーによる精製後に得る。

【 0 5 5 4】

実施例61：4-ジメチルアミノ-N-(4-フェニル-4,7-ジヒドロ-3-チア-1,4,5-トリアザ-シクロペンタ〔a〕ペンタレン-2-イル)-ブタン酸アミド

40

【化 2 6 3】



10

【 0 5 5 5】

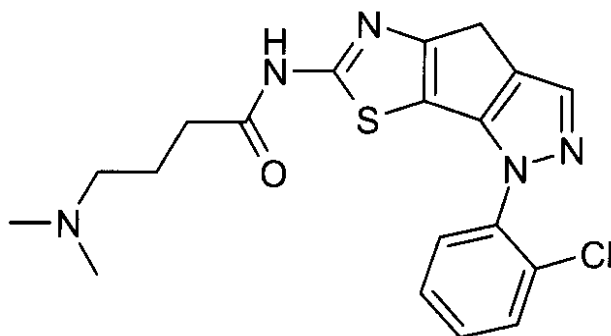
実施例59に記載された化合物0.5g (1.72ミリモル) をジクロロメタン25ml中で懸濁させ、トリエチルアミン0.8ml (6.02ミリモル) と合わせ、還流する。ジクロロメタン5ml中の4-ジメチルアミン-酪酸クロリド塩酸塩0.8g (4.30ミリモル) を0.1時間以内に滴下して添加し、その反応混合物を16時間還流する。周囲温度に冷却した後、沈殿を吸引濾過し、濾液を5%の炭酸水素ナトリウム溶液及び水で洗浄する。有機相を乾燥させ、蒸発、乾燥させる。残渣をジエチルエーテルですり碎き、吸引濾過する。収量：0.2g (融点：218-222)。

【 0 5 5 6】

実施例62：N-[4-(2-クロロ-フェニル)-4,7-ジヒドロ-3-チア-1,4,5-トリアザ-シクロペンタ[a]ペンタレン-2-イル]-4-ジメチルアミノ-ブタン酸アミド

20

【化 2 6 4】



30

【 0 5 5 7】

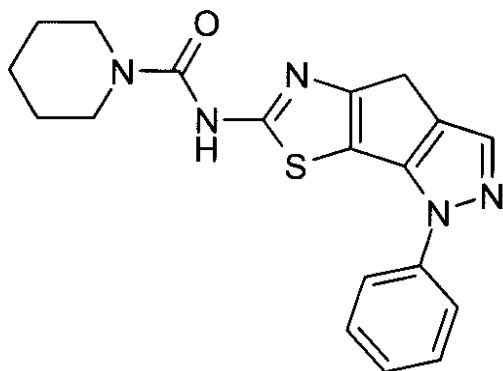
実施例59と同様にして、化合物2.5gを4-(2-クロロ-フェニル)-4,7-ジヒドロ-3-チア-1,4,5-トリアザ-シクロペンタ[a]ペンタレン-2-イルアミン(実施例58と同様にして調製した)3.9gから得、そのうちの0.7g (1.7ミリモル) を実施例61のように反応させて生成物(融点：167-170)0.2gを生成する。

【 0 5 5 8】

実施例63：ピペリジン-1-カルボン酸-(4-フェニル-4,7-ジヒドロ-3-チア-1,4,5-トリアザ-シクロペンタ[a]ペンタレン-2-イル)-アミド

40

【化 2 6 5】



10

【 0 5 5 9】

ピリジン60ml中の実施例59で得られた化合物2.3g(8モル)の懸濁液を50 に加熱し、次いでエチルクロロチオホルメート1.6ml(10ミリモル)と合わせる。その反応混合物を70 で12時間攪拌し、次いで水600ml中で攪拌する。生成した沈殿を吸引濾過し、水及びエーテルで洗浄する。収量：2.3g(融点：142-145)。

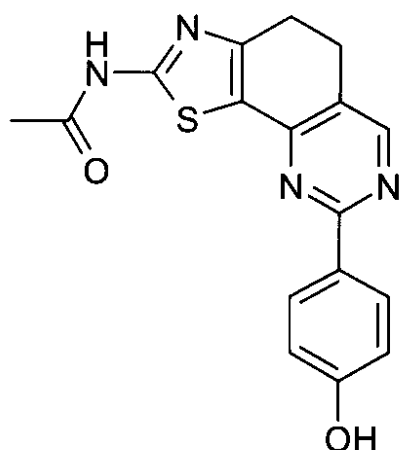
シール可能な加圧ガラス管中で、前記化合物0.3g(0.7ミリモル)をエタノール8ml中で懸濁させ、ピペリジン1ml(10.5ミリモル)と合わせ、攪拌しながら16時間還流する。周囲温度に冷却した後、その反応混合物を蒸発により濃縮する。粗生成物をシリカゲルにより濾過する。残渣を水20ml及び5滴のアセトニトリルですり碎き、吸引濾過し、乾燥させる。収量：0.07g(融点：120-125)。

20

【 0 5 6 0】

実施例64：N-(8-(4-ヒドロキシ-フェニル)-4,5-ジヒドロ-チアゾロ[4,5-h]キナゾリン-2-イル)-アセトアミド

【化 2 6 6】



30

【 0 5 6 1】

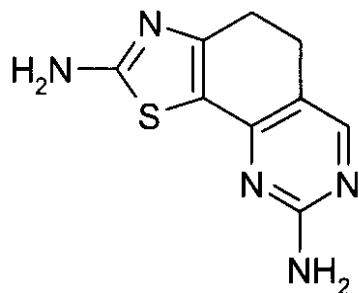
中間体化合物 2 2.7g(11.3ミリモル)及び4-ヒドロキシベンズアミジン1.7g(12.6ミリモル)をピリジン6ml中で懸濁させ、2時間にわたって100 に加熱する。その反応混合物をエーテルと合わせ、生成した沈殿をメタノールとともに攪拌する。収量：2.1g。

40

【 0 5 6 2】

実施例65：4,5-ジヒドロ-チアゾロ[4,5-h]キナゾリン-2,8-ジアミン

【化 2 6 7】



10

【 0 5 6 3】

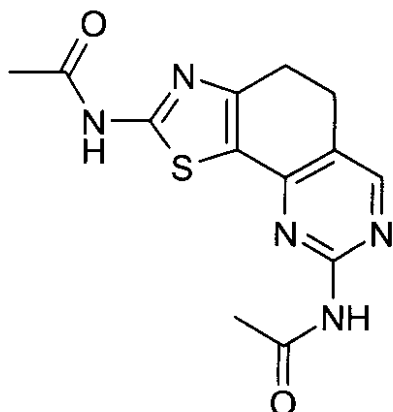
中間体化合物 2 10g (42ミリモル)、グアニジン塩酸塩4g (42ミリモル) 及び炭酸ナトリウム2.2g (21ミリモル) をアミルアルコール30ml 中で懸濁させ、水セパレーターを使用して1時間還流する。その反応混合物を蒸発させ、残渣をキシレンで数回蒸留して除き、次いでクロマトグラフィーにより精製する。生成物をメタノールに吸収させ、メタノール性塩酸で塩酸塩として沈殿させる。収量：1.2g (融点：293-300)。

【 0 5 6 4】

実施例66：N-(8-アセチルアミノ-4,5-ジヒドロ-チアゾロ〔4,5-h〕キナゾリン-2-イル)-アセトアミド

【化 2 6 8】

20



30

【 0 5 6 5】

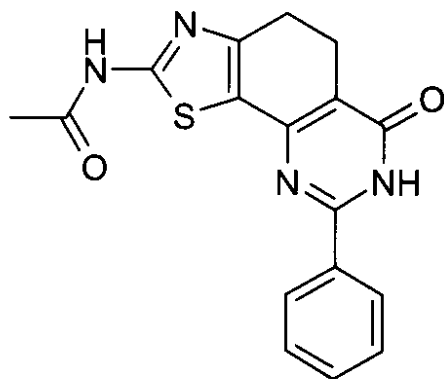
実施例65に記載された化合物0.5g (1.7ミリモル) 及び酢酸ナトリウム0.4g (4.6ミリモル) を無水酢酸15ml 中で懸濁させ、100 で2時間撹拌する。その混合物を5 に冷却し、得られる固体を吸引濾過し、水洗する。粗生成物をメタノールとともに撹拌する。収量：0.4g (融点：>310)。

【 0 5 6 6】

実施例67：N-(6-オキソ-8-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-チアゾロ〔4,5-h〕キナゾリン-2-イル)-アセトアミド

40

【化 2 6 9】



10

【 0 5 6 7】

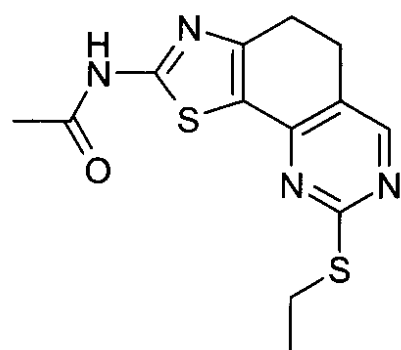
加圧ガラス管中で、中間体化合物18 0.1g (0.35ミリモル) 及びベンズアミジン0.1g (0.83ミリモル) をピリジン1mlに入れ、4時間にわたって160 に加熱する。溶媒を蒸発により濃縮し、残渣を熱エタノールとともに攪拌し、吸引濾過する。収量：14mg。

【 0 5 6 8】

実施例68：N-(8-エチルスルファニル-4,5-ジヒドロ-チアゾロ〔4,5-h〕キナゾリン-2-イル)-アセトアミド

20

【化 2 7 0】



30

【 0 5 6 9】

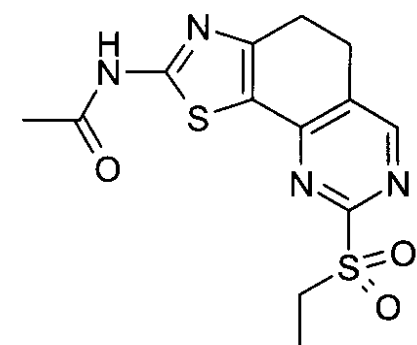
中間体化合物 2 10.0g (42ミリモル) 及びエチルイソチオ尿素臭化水素酸塩14.6g (80ミリモル) をピリジン20ml中で懸濁させ、次いで110 で3時間攪拌する。周囲温度に冷却した後、その反応混合物を少量のメタノールですり碎き、吸引濾過し、乾燥させる。収量：10.2g。

【 0 5 7 0】

実施例69：N-(8-エタンスルホニル-4,5-ジヒドロ-チアゾロ〔4,5-h〕キナゾリン-2-イル)-アセトアミド

【化 2 7 1】

40



50

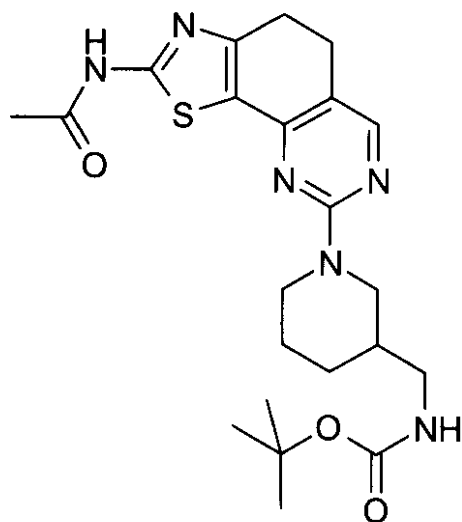
【 0 5 7 1 】

実施例68で調製された化合物10.6g (34.6ミリモル) をジクロロメタン100mlに溶解し、m-クロロ過安息香酸17.0g (75.9ミリモル) を添加し、次いでその混合物を周囲温度で24時間攪拌する。その反応混合物をジクロロメタンで希釈し、炭酸ナトリウム溶液で抽出する。有機相を水洗し、乾燥させ、蒸発、乾燥させる。収量：8.8g。

【 0 5 7 2 】

実施例70：tert-ブチル〔1-(2-アセチルアミノ-4,5-ジヒドロ-チアゾロ〔4,5-h〕キナゾリン-8-イル)-ピペリジン-3-イルメチル〕-カルバメート

【 化 2 7 2 】



10

20

【 0 5 7 3 】

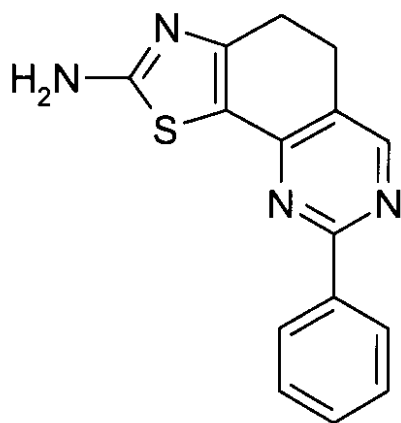
実施例69で調製された化合物0.2g (0.6ミリモル) 及びtert-ブチルピペリジン-3-イルメチル-カルバメート0.25g (1.2ミリモル) をN-メチル-ピロリジン2mlに入れ、攪拌しながら24時間還流する。次いでその反応混合物を希薄な炭酸カリウム溶液及びジクロロメタンと合わせ、抽出する。有機相を水洗し、乾燥させ、蒸発、乾燥させる。残渣をクロマトグラフィーにより精製する。収量：0.03g (融点：250-255)。

30

【 0 5 7 4 】

実施例71：8-フェニル-4,5-ジヒドロ-チアゾロ〔4,5-h〕キナゾリン-2-イルアミン

【 化 2 7 3 】



40

【 0 5 7 5 】

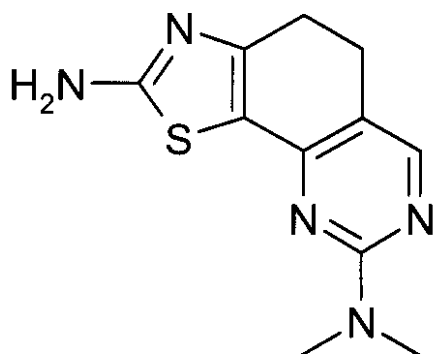
N-(8-フェニル-4,5-ジヒドロ-チアゾロ〔4,5-h〕キナゾリン-2-イル)-アセトアミド (実施例64と同様にして調製した) 9.0g (28ミリモル) を半濃塩酸130ml中で2時間還流する。冷却後に、その反応混合物を塩基性にし、生成した沈殿を吸引濾過し、乾燥させる。収量：7.3g。

50

【 0 5 7 6 】

実施例72：N^{*}8^{*},N^{*}8^{*}-ジメチル-4,5-ジヒドロ-チアゾロ〔4,5-h〕キナゾリン-2,8-ジアミン

【 化 2 7 4 】



10

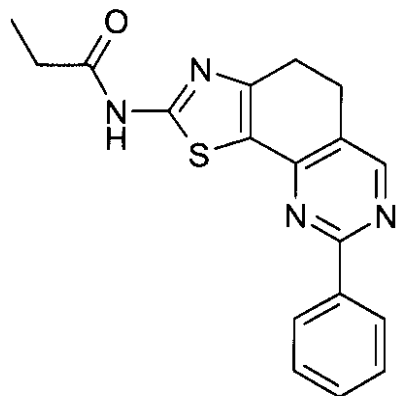
【 0 5 7 7 】

実施例71と同様にして、生成物（融点：292-295℃）0.14gをN-(8-ジメチルアミノ-4,5-ジヒドロ-チアゾロ〔4,5-h〕キナゾリン-2-イル)-アセトアミド（実施例58と同様にして得た）0.20g（0.7ミリモル）から得てもよい。

【 0 5 7 8 】

実施例73：N-(8-フェニル-4,5-ジヒドロ-チアゾロ〔4,5-h〕キナゾリン-2-イル)-プロピオン酸アミド

【 化 2 7 5 】



30

【 0 5 7 9 】

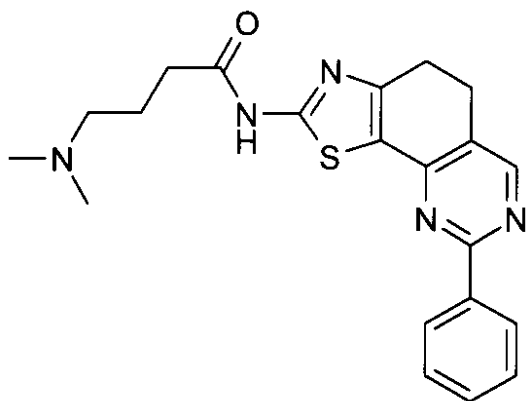
実施例71で得られた化合物0.3g（1.1ミリモル）をジクロロメタン15ml中で懸濁させ、トリエチルアミン0.4ml（2.5ミリモル）と合わせ、穏やかに還流する。プロピオン酸クロリド0.2ml（2.3ミリモル）を添加し、その混合物を撹拌しながら5時間還流する。周囲温度に冷却した後、その反応溶液を炭酸水素ナトリウム及び水で洗浄し、乾燥させ、蒸発、乾燥させる。残渣をジエチルエーテルとともに撹拌し、吸引濾過する。収量：0.2g（融点：274-275℃）。

40

【 0 5 8 0 】

実施例74：4-ジメチルアミノ-N-(8-フェニル-4,5-ジヒドロ-チアゾロ〔4,5-h〕キナゾリン-2-イル)-酪酸アミド

【化 2 7 6】



10

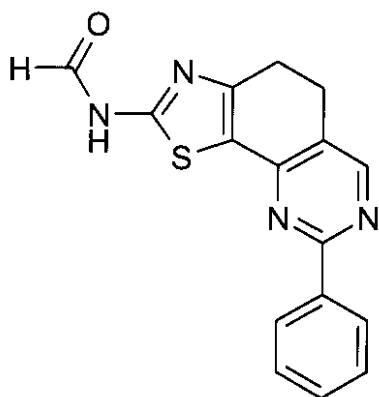
【 0 5 8 1】

実施例73と同様にして、生成物0.03gを実施例71で得られた化合物0.15g (0.5ミリモル)、トリエチルアミン1ml及び4-ジメチルアミン-酪酸クロリド塩酸塩0.2g (1.3ミリモル) から得る。

【 0 5 8 2】

実施例75：N-(8-フェニル-4,5-ジヒドロ-チアゾロ〔4,5-h〕キナゾリン-2-イル)-ホルムアミド

【化 2 7 7】



20

30

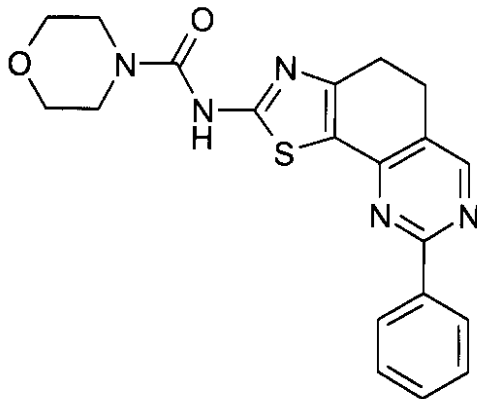
【 0 5 8 3】

実施例71に記載された化合物0.2g (0.71ミリモル) 及びフェニルホルメート2.5ml (22.7ミリモル) を加圧ガラス管に入れ、80 で16時間攪拌する。次いでその反応混合物を蒸発により濃縮し、残渣をジエチルエーテル/エタノールですり碎く。収量：0.17g (融点：304-306)。

【 0 5 8 4】

実施例76：モルホリン-4-カルボン酸-(8-フェニル-4,5-ジヒドロ-チアゾロ〔4,5-h〕キナゾリン-2-イル)-アミド

【化 2 7 8】



10

【 0 5 8 5】

実施例71で得られた化合物2.5g (8.9ミリモル) をピリジン50mlに入れ、50℃に加熱する。エチルクロロチオホルメート1.5ml (13.8ミリモル) を添加し、その混合物を50℃で20時間攪拌する。周囲温度に冷却した後、その反応溶液を水に添加し、ジクロロメタンで抽出する。有機相を乾燥させ、蒸発、乾燥させる。残渣をジエチルエーテルで結晶化する。収量：1.0g。

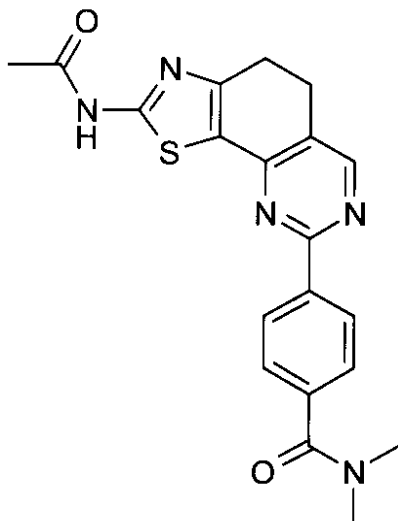
エタノール5ml中の上記中間体0.2g (0.54ミリモル) 及びモルホリン0.1g (1.15ミリモル) を加圧ガラス管に入れ、次いで80℃で16時間攪拌する。周囲温度に冷却した後、生成した沈殿を吸引濾過し、乾燥させる。収量：0.14g (融点：165-168℃)。

20

【 0 5 8 6】

実施例77：4-(2-アセチルアミノ-4,5-ジヒドロ-チアゾロ[4,5-h]キナゾリン-8-イル)-N,N-ジメチル-ベンズアミド

【化 2 7 9】



30

40

【 0 5 8 7】

中間体化合物 2 1.0g (3.8ミリモル) 及びカルバムイミドイル-安息香酸-メタンスルホネート0.8g (3.1ミリモル) をピリジン5mlに入れ、5時間にわたって180℃に加熱する。周囲温度に冷却した後、その反応混合物をエタノールとともに攪拌し、吸引濾過する。収量：0.6g。

先に調製された化合物0.1g (0.27ミリモル) 及びO-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム-テトラフルオロボレート(TBTU)0.1gをジメチルホルムアミド2mlに入れ、ジイソプロピルエチルアミン0.2mlと合わせ、周囲温度で0.5時間攪拌する。ジメチルアミン (THF中2M) 0.2ml (4.0ミリモル) を添加し、その混合物を周囲温

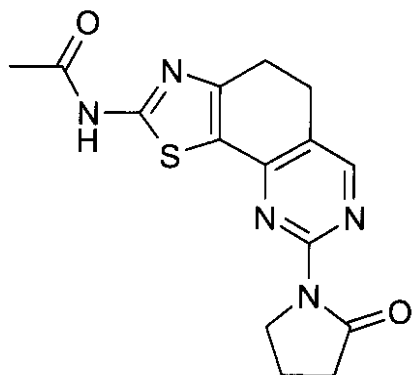
50

度で更に16時間攪拌する。得られる懸濁液をジメチルホルムアミドで溶解し、次いでRP-HPLCにより精製する。相当する画分を合わせ、凍結乾燥する。収量：0.04g（融点：>300）。

【0588】

実施例78：N-〔8-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-4,5-ジヒドロ-チアゾロ〔4,5-h〕キナゾリン-2-イル〕-アセトアミド

【化280】



10

【0589】

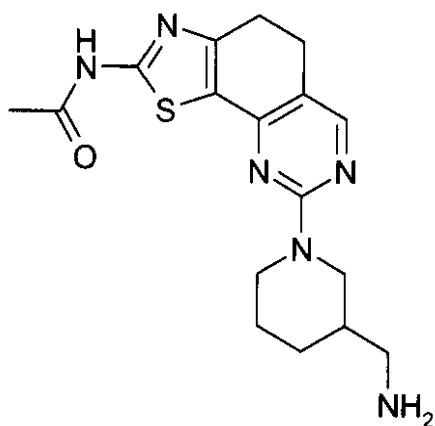
ピリジン30ml中の中間体化合物2 2.0g（8.4ミリモル）及び4-グアニジン-酪酸2.4g（16.8ミリモル）を加圧ガラス管に入れ、次いで20時間にわたって190 に加熱する。その反応混合物を蒸発により濃縮し、残渣をメタノールとともに沸騰させ、不溶性成分を濾過する。粗生成物を母液から塩酸塩の形態で沈殿させ、吸引濾過し、乾燥させる。固体をカラムクロマトグラフィーにより精製する。収量：0.02g（融点：>160 ）。

20

【0590】

実施例79：N-〔8-(3-アミノメチル-ピペリジン-1-イル)-4,5-ジヒドロ-チアゾロ〔4,5-h〕キナゾリン-2-イル〕-アセトアミド

【化281】



30

【0591】

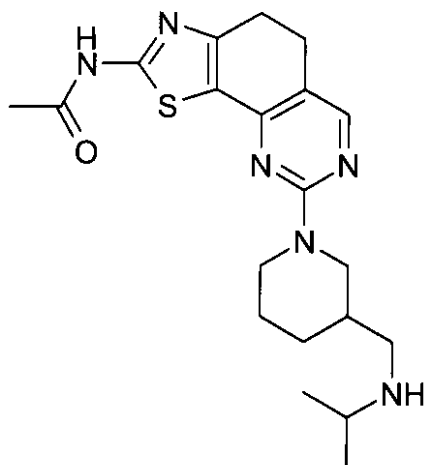
実施例70に記載された化合物0.05g（0.1ミリモル）をエーテル性塩酸5mlに溶解し、周囲温度で16時間攪拌する。得られる固体を吸引濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させる。収量：0.035g。

【0592】

実施例80：N-〔8-〔3-(イソプロピルアミノ-メチル)-ピペリジン-1-イル〕-4,5-ジヒドロ-チアゾロ〔4,5-h〕キナゾリン-2-イル〕-アセトアミド

40

【化 2 8 2】



10

【 0 5 9 3】

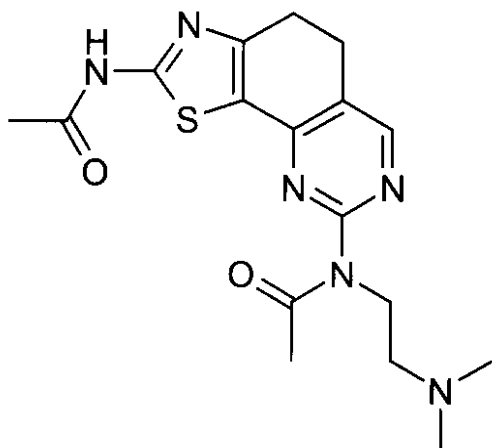
実施例79で得られた化合物0.2g (0.5ミリモル)、アセトン0.05ml (0.6ミリモル) 及びホウ水素化ナトリウム0.02g (0.5ミリモル) をメタノールに溶解し、40℃で0.5時間撹拌する。同量のアセトン及びホウ水素化ナトリウムを再度添加し、その混合物を周囲温度で更に16時間撹拌する。次いでその反応混合物を蒸発により濃縮し、残渣をジクロロメタン及び水で抽出する。有機相を乾燥させ、蒸発、乾燥させる。粗生成物をジエチルエーテルですり碎き、吸引濾過する。収量：0.040g。

20

【 0 5 9 4】

実施例81：N-{8-[アセチル-(2-ジメチルアミノ-エチル)-アミノ]-4,5-ジヒドロ-チアゾロ[4,5-h]キナゾリン-2-イル}-アセトアミド

【化 2 8 3】



30

【 0 5 9 5】

実施例69で得られた化合物0.4g (1.2ミリモル) 及びN*1*,N*1*-ジメチルエタン-1,2-ジアミン0.4ml (4.5ミリモル) をN-メチルピロリジン5mlに入れ、90℃で48時間撹拌する。その反応混合物をジクロロメタン及び10%の炭酸カリウム溶液で抽出する。有機相を乾燥させ、蒸発、乾燥させる。収量：0.08g。

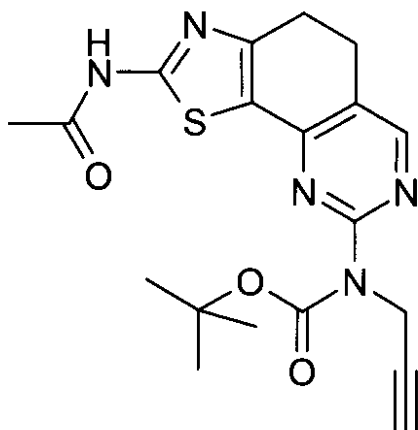
40

前記化合物0.08g (0.28ミリモル) を無水酢酸5ml (49ミリモル) に溶解し、140℃で1時間撹拌する。その反応混合物を蒸発により濃縮し、残渣をアセトニトリルとともに撹拌し、吸引濾過する。収量：0.07g。

【 0 5 9 6】

実施例82：tert-ブチル(2-アセチルアミノ-4,5-ジヒドロ-チアゾロ[4,5-h]キナゾリン-8-イル)-プロパ-2-インイル-カルバメート

【化 2 8 4】



10

【 0 5 9 7】

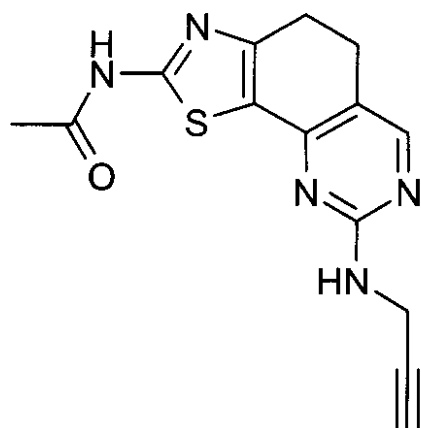
tert-ブチルプロブ-2-インイル-カルバメート0.34g (2.2ミリモル) をテトラヒドロフラン3mlに入れ、-30 に冷却する。テトラヒドロフラン中2Mのイソプロピルメチル-マグネシウムクロリド溶液2.3ml (4.4ミリモル) を徐々に滴下して添加し、その混合物を0.5時間攪拌する。次いでテトラヒドロフラン4ml中の実施例69に記載された化合物0.34g (1.0ミリモル) の溶液を-10 で添加し、その混合物を周囲温度に加熱しながら、4時間攪拌する。その反応混合物を水及びジクロロメタンで抽出し、有機相を乾燥させ、蒸発、乾燥させる。残渣をジエチルエーテルですり碎く。収量：0.18g。

20

【 0 5 9 8】

実施例83：N-(8-プロブ-2-インイルアミノ-4,5-ジヒドロ-チアゾロ〔4,5-h〕キナゾリン-2-イル)-アセトアミド

【化 2 8 5】



30

【 0 5 9 9】

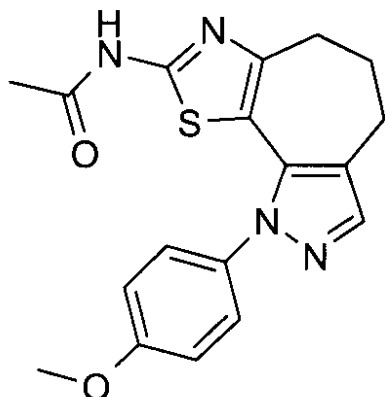
実施例82で得られた化合物0.05g (0.13ミリモル) をエーテル性塩酸5mlに溶解し、周囲温度で16時間攪拌する。得られる固体を吸引濾過し、ジエチルエーテル/アセトン9:1ですり碎き、再度吸引濾過する。収量：0.03g。

40

【 0 6 0 0】

実施例84：N-〔1-(4-メトキシ-フェニル)-1,4,5,6-テトラヒドロ-9-チア-1,2,7-トリアザ-シクロペンタ〔e〕アズレン-8-イル〕-アセトアミド

【化 2 8 6】



10

【 0 6 0 1】

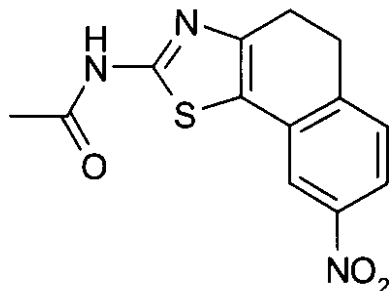
氷酢酸5ml中の中間体化合物23 0.25g (1 ミリモル) 及び4-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩0.18mg (1 ミリモル) の溶液を2時間にわたって60 に加熱する。その混合物を水と合わせ、酢酸エチルで3回抽出する。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させる。残渣を最初にカラムクロマトグラフィー (溶離剤 : ジクロロメタン / メタノール95:5) により、次いでRP-HPLCにより精製する。収量 : 0.07g。

【 0 6 0 2】

実施例85 : N-(8-ニトロ-4,5-ジヒドロ-3H-1,4-ナフト〔2,1-d〕チアゾール-2-イル)-アセトアミド

20

【化 2 8 7】



30

【 0 6 0 3】

酢酸ナトリウム0.8g (10.0ミリモル) 及び7-ニトロ-3,4-ジヒドロ-1H-ナフタレン-2-オン (D.E. Nicholsら, J. Med. Chem. 1989, 32, 2128-2134に従って調製した) 1.9g (9.40ミリモル) を酢酸40mlに溶解し、15 に冷却する。臭素0.5g (3.19ミリモル) を添加し、臭素が完全に反応を終えるまで、その混合物を0.1時間攪拌する。次いでチオ尿素0.8g (10.5ミリモル) を添加する。その反応混合物を0.25時間にわたって60 に加熱し、次いで吸引濾過し、洗浄する。結晶をエタノールから再結晶する。収量 : 0.75g (融点 : 247-248)。

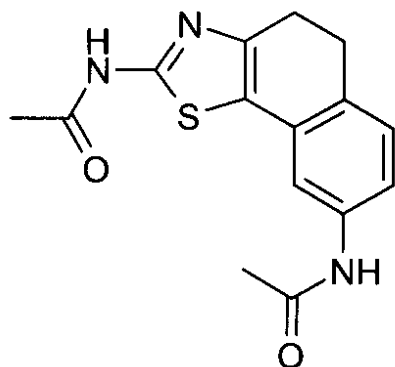
40

前記化合物0.75g (3.0ミリモル) を無水酢酸5ml (49ミリモル) に入れ、0.1時間還流する。周囲温度に冷却した後、生成した沈殿を吸引濾過し、酢酸エチル及びジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させる。収量 : 0.8g (融点 : >315)。

【 0 6 0 4】

実施例86 : N-(8-アセチルアミノ-4,5-ジヒドロ-3H-1,4-ナフト〔2,1-d〕チアゾール-2-イル)-アセトアミド

【化 2 8 8】



10

【 0 6 0 5 】

実施例85に記載された化合物0.5g (1.7ミリモル) を酢酸10ml中で懸濁させ、鉄粉末2gと合わせる。その反応混合物を70℃に加熱し、0.1時間攪拌する。次いでそれを吸引濾過し、母液を蒸発により濃縮する。残渣を水と合わせ、沈殿を吸引濾過し、洗浄し、乾燥させる。収量：0.4g。

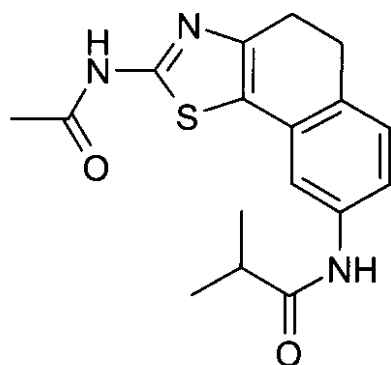
前記化合物0.1g (0.4ミリモル)、無水酢酸0.1g (1.0ミリモル) 及びトリエチルアミン0.1mlをジクロロメタン5mlに入れ、周囲温度で1時間攪拌する。次いでその反応混合物を2N塩酸及び2N水酸化ナトリウム溶液で洗浄する。有機相を乾燥させ、蒸発、乾燥させる。残渣を酢酸エチルから結晶化する。収量：0.07g (融点：181-183℃)。

20

【 0 6 0 6 】

実施例87：N-(2-アセチルアミノ-4,5-ジヒドロ-ナフト〔2,1-d〕チアゾール-8-イル)-イソ酪酸アミド

【化 2 8 9】



30

【 0 6 0 7 】

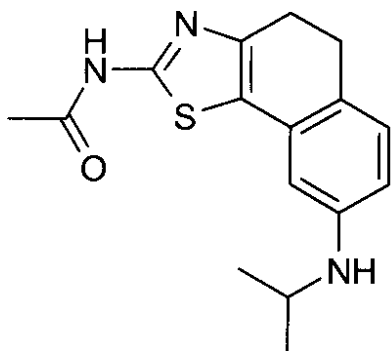
実施例86と同様にして、生成物（融点：272-274℃）0.075gをジクロロメタン5ml中でそこに記載された中間体0.1g（0.4ミリモル）、イソ酪酸クロリド0.045g（0.4ミリモル）及びトリエチルアミン0.1mlから得てもよい。

40

【 0 6 0 8 】

実施例88：N-(8-イソプロピルアミノ-4,5-ジヒドロ-3H-1⁴-ナフト〔2,1-d〕チアゾール-2-イル)-アセトアミド

【化 2 9 0】



10

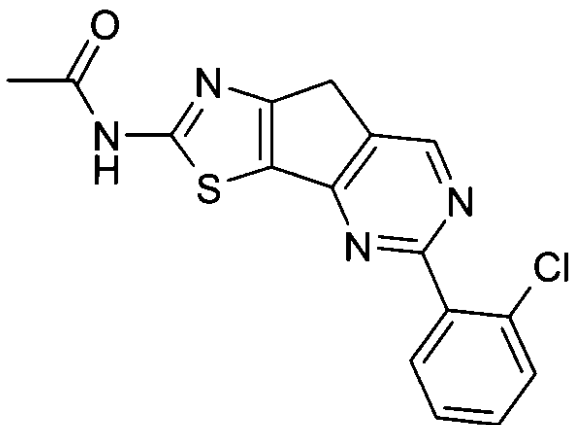
【 0 6 0 9 】

実施例86に記載された中間体0.15g (0.58ミリモル)、アセトン1.0g (17.2ミリモル) 及びトリアセトキシホウ水素化ナトリウム0.4gをジクロロメタン10mlに入れ、周囲温度で4時間攪拌する。その反応混合物を水50ml及び炭酸カリウム2gと合わせ、有機相を分離し、乾燥させ、蒸発、乾燥させる。残渣をクロマトグラフィーにより精製し、次いでジエチルエーテルから結晶化する。収量：0.11g (融点：183-184)。

【 0 6 1 0 】

実施例89：N-〔5-(2-クロロ-フェニル)-8H-3-チア-1,4,6-トリアザ-シクロペンタ〔a〕インデン-2-イル〕-アセトアミド

【化 2 9 1】



30

【 0 6 1 1 】

中間体化合物22 350mg (1.56ミリモル) 及び2-クロロベンズアミジン298mg (1.56ミリモル) をピリジン1.5ml 中で懸濁させ、1 時間にわたって160 °C に加熱する。その反応混合物を蒸発させ、RP-HPLCにより精製する。

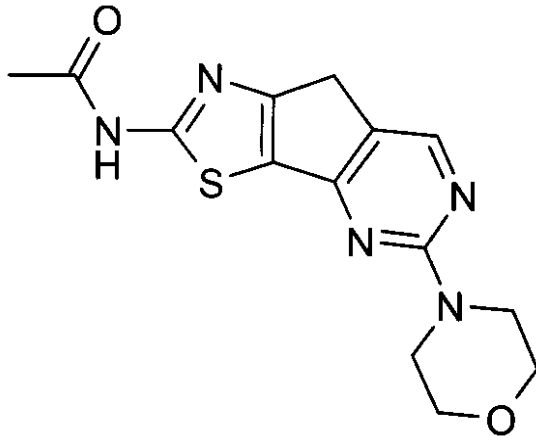
收量：14mg（融点：257）。

【 0 6 1 2 】

実施例90：N-(5-ホルホリン-4-イル-8H-3-チア-1,4,6-トリアザ-シクロペンタ〔a〕イン
デン-2-イル)-アセトアミド

40

【化 2 9 2】



10

【 0 6 1 3】

中間体化合物22 350mg (1.56ミリモル) 及びモルホリンカルボキシアミジン260mg (1.57ミリモル) をピリジン1.5mL中で懸濁させ、1時間にわたって160℃に加熱する。その反応混合物を蒸発させ、RP-HPLCにより精製する。

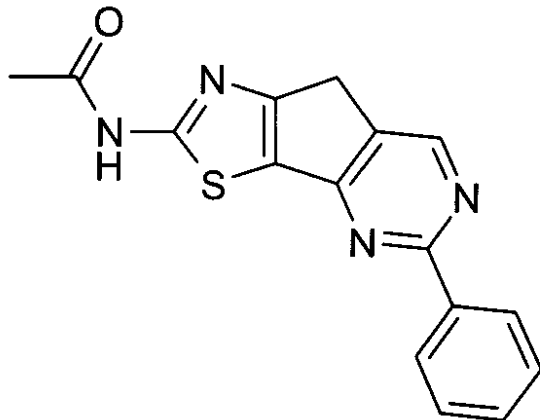
収量：11mg (融点：>300℃)。

【 0 6 1 4】

20

実施例91：N-(5-フェニル-8H-3-チア-1,4,6-トリアザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル)-アセトアミド

【化 2 9 3】



30

【 0 6 1 5】

中間体化合物22 350mg (1.56ミリモル) 及びベンズアミジン190mg (1.58ミリモル) をピリジン1.5mL中で懸濁させ、1時間にわたって160℃に加熱する。その反応混合物を蒸発させ、RP-HPLCにより精製する。収量：16mg (融点：>300℃)。

上記合成の方法の一つにより調製し得る幾つかの化合物を例として以下にリストする。全ての融点 (mp) を示す。PI3K γ に関する化合物の抑制活性を測定するために、in-vitroキナーゼアッセイを提案し、これはホスファチジルイノシトール-4,5-ビスホスフェート (PIP₂) へのATPの末端 γ -ホスフェートの転移に基づいている。使用した酵素活性はG_{1Y2}-His刺激PI3K γ である。G_{1Y2}-His及びSf9-細胞 (スポドプテラ・フルギペルダ (Spodoptera frugiperda) 9) からのp101-GST/p110 γ の発現及び精製は既に記載されていた (Maierら, J. Biol. Chem. 1999 (274) 29311-29317)。

40

そのキナーゼアッセイを白色の384ウェル平底皿中で行なう。夫々のウェルはアッセイ緩衝液 (40mM Hepes, pH 7.5, 100mM NaCl, 1mM EGTA, 1mM γ -グリセロホスフェート, 1mM DTT, 7mM MgCl₂ 及び0.1% BSA; 6% DMSO) に溶解された試験すべき化合物 5 μ lを含んでいた。PI3K γ 10ng及びG_{1Y2}-His 31.5ngを含む脂質小胞15 μ lを夫々の場合に添加した

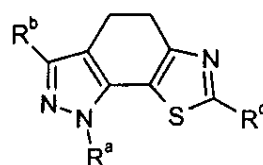
50

。PIP₂ (0.35 μg/ウェル)、ホスファチジルエタノールアミン (3.75 μg/ウェル)、ホスファチジルセリン (3.5 μg/ウェル)、スフィンゴミエリン (0.35 μg/ウェル) 及びホスファチジルコリン (1.6 μg/ウェル) を超音波処理により脂質緩衝液 (DMSOを含まないアッセイ緩衝液) 中で懸濁させることにより脂質小胞を順に生成した。脂質小胞の添加後に、その反応を反応緩衝液 (40mM Hepes, pH 7.5, 100mM NaCl, 1mM EGTA, 1mM -グリセロホスフェート, 1mM DTT, 7mM MgCl₂ 及び0.1%BSA ; 1 μM ATP及び0.2 μCi [γ-³³P] -ATP) 10 μlの添加により開始する。その反応混合物をこのように1時間インキュベートし、次いで停止緩衝液 (40mM Hepes, pH 7.5, 100mM NaCl, 1mM EGTA, 12mM EDTA, 1mM -グリセロホスフェート, 1mM DTT) 中のLEADシーカービーズ (アメーシャム・バイオサイエンス) 0.12mgの懸濁液の添加により停止する。500xgで1分間の遠心分離後に、LEADシーカー装置を使用してプレートを読み取り、分析した。示された全ての化合物が試験で80 nM以下のIC₅₀値を有する。

【 0 6 1 6 】

【 化 2 9 4 】

実施例 A



	R ^a	R ^b	R ^c	m _p
1.		H		
2.		H		
3.		-CH ₃		>280
4.				258-260

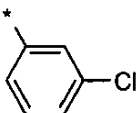
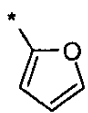
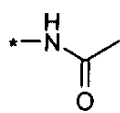
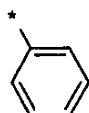
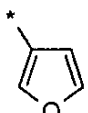
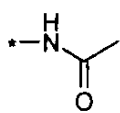
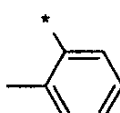

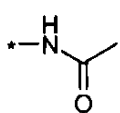
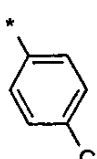
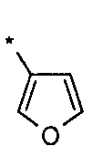
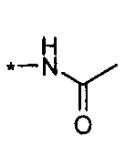
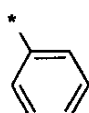
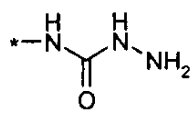
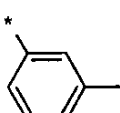
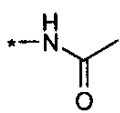
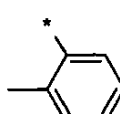
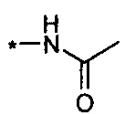
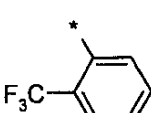
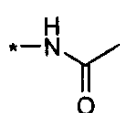
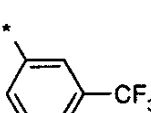
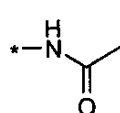
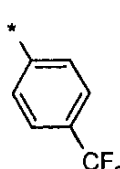
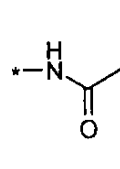
【 0 6 1 7 】

【化 2 9 5】

	R^a	R^b	R^c	m_p	
5.				282-283	
6.				286-288	10
7.				280-282	
8.				> 300	20
9.				261-263	
10.				295-298	
11.				> 300	30
12.				> 300	
13.				297-299	40
14.				> 300	

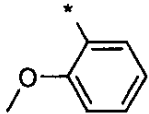
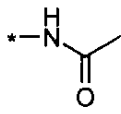
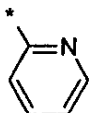
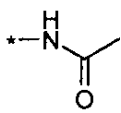
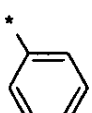
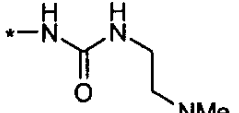
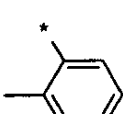
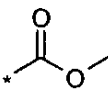
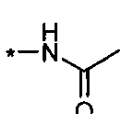
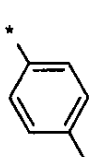
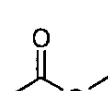
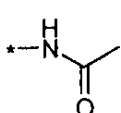
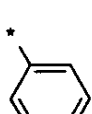
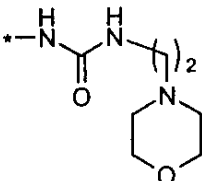
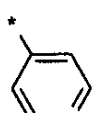
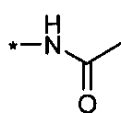
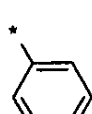
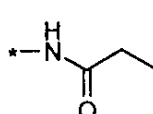
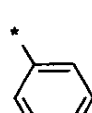
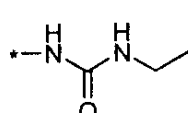
【 0 6 1 8 】

【化 2 9 6】

	R^a	R^b	R^c	m_p	
15.				> 300	
16.				> 300	10
17.				259-261	
18.				>300	20
19.		H			
20.		H		214-216	
21.		H		227-229	30
22.		H		244-246	
23.		H		211-213	40
24.		H		242-244	

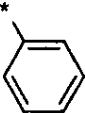
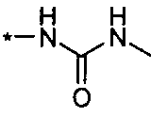
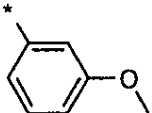
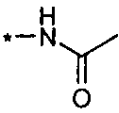
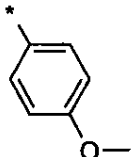
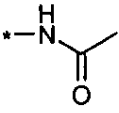
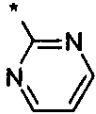
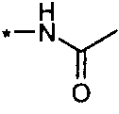
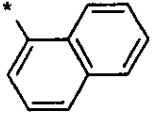
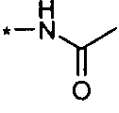
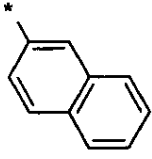
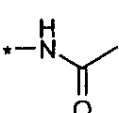
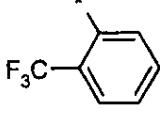
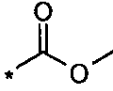
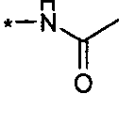
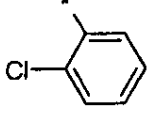
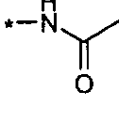
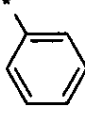
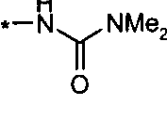
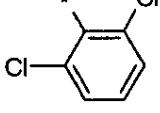
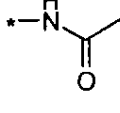
【 0 6 1 9 】

【化 2 9 7】

	R^a	R^b	R^c	m_p	
25.		H		270-273	
26.		H		251-253	10
27.		H			
28.				277-290 Decomp.	20
29.				113-120 Decomp.	
30.		H			30
31.		H			
32.		H		236-237,5	
33.		H		298-304 Decomp.	40

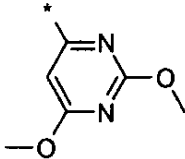
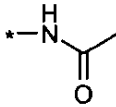
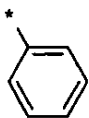
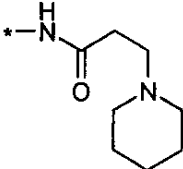
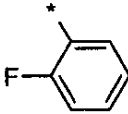
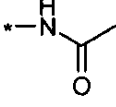
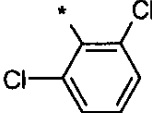
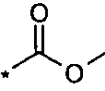
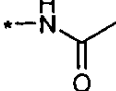
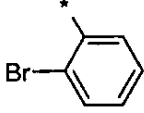
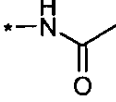
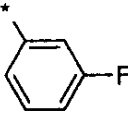
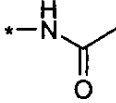
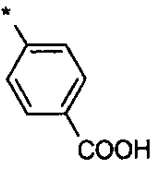
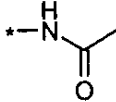
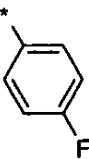
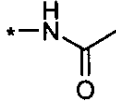
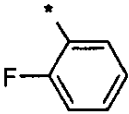
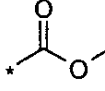
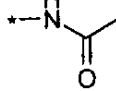
【 0 6 2 0 】

【化 2 9 8】

	R^a	R^b	R^c	m_p	
34.		H		303,5-306	
35.		H			10
36.		H			
37.		H		> 300	20
38.		H			
39.		H		154-157	30
40.				295-300	
41.		H		256-259	
42.		H		228-230	40
43.		H		270-273	

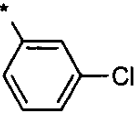
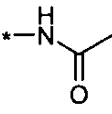
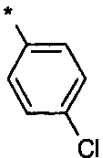
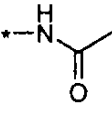
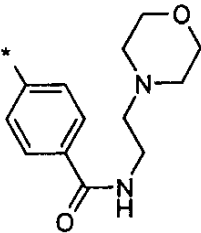
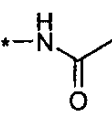
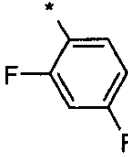
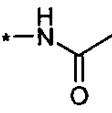
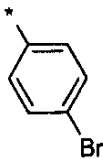
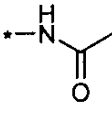
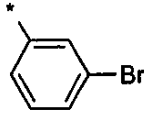
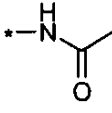
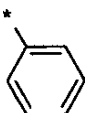
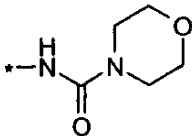
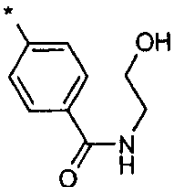
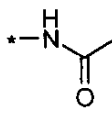
【 0 6 2 1 】

【化 2 9 9】

	R^a	R^b	R^c	m_p
44.		H		202-204
45.		H		202-204 10
46.		H		> 300°
47.				295-305 20
48.		H		264-266
49.		H		294-296 30
50.		H		> 300
51.		H		40
52.				296- >Decomp.

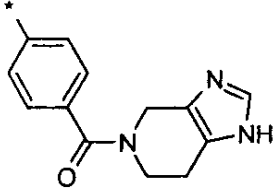
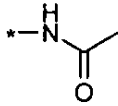
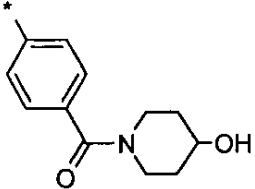
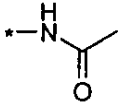
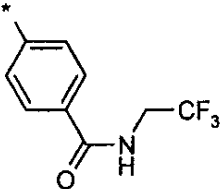
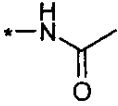
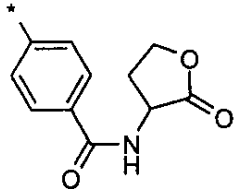
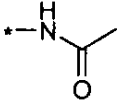
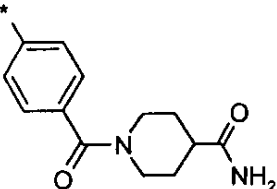
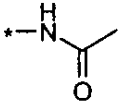
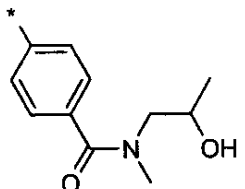
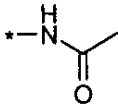
【 0 6 2 2 】

【化 3 0 0】

	R^a	R^b	R^c	m_p
53.		H		233-235
54.		H		234-235
55.		H		20
56.		H		249-251
57.		H		30
58.		H		135-137
59.		H		239
60.		H		40

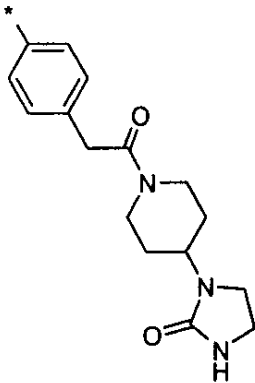
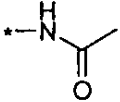
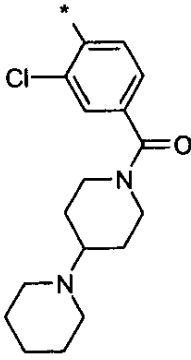
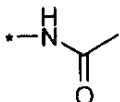
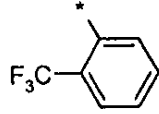
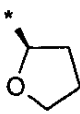
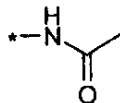
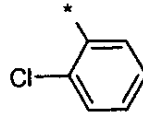

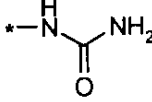
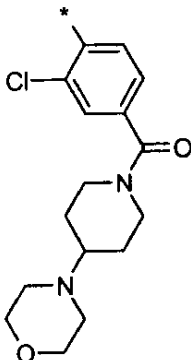
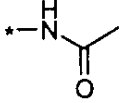
【 0 6 2 3】

【化 3 0 1】

	R^a	R^b	R^c	m_p
61.		H		10
62.		H		
63.		H		20
64.		H		
65.		H		30
66.		H		40

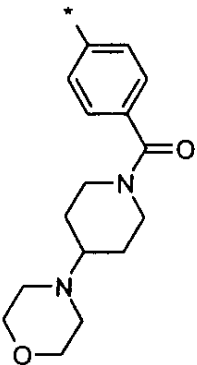
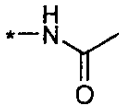
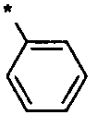

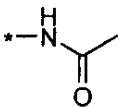
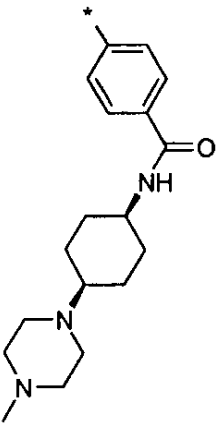
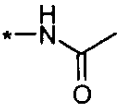
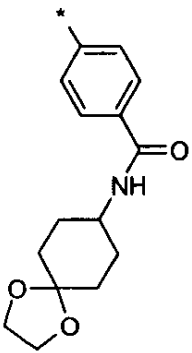
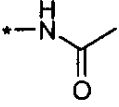
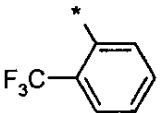

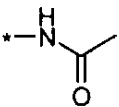
【 0 6 2 4】

【化 3 0 2】

	R^a	R^b	R^c	m_p
67.		H		10
68.		H		20
69.				30
70.				40
71.		H		40

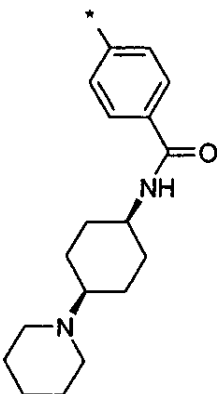
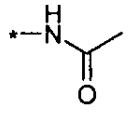
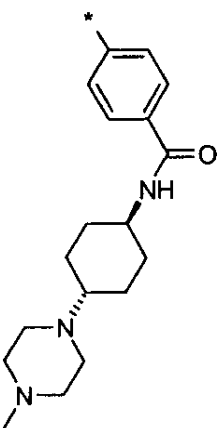
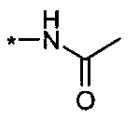
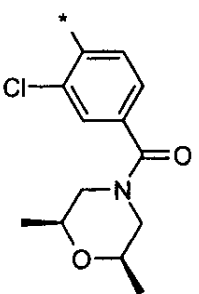
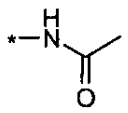
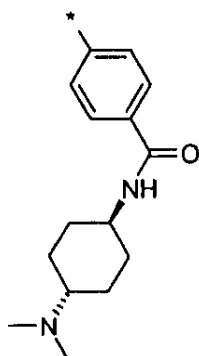
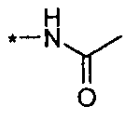
【 0 6 2 5】

【化 3 0 3】

	R^a	R^b	R^c	m_p	
72.		H		255-256	10
73.					20
74.		H			30
75.		H			40
76.					

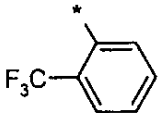

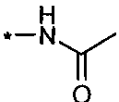
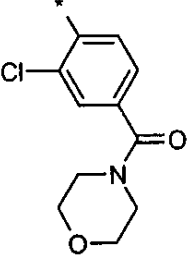
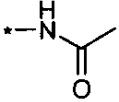
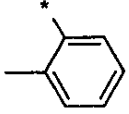

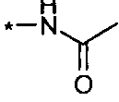
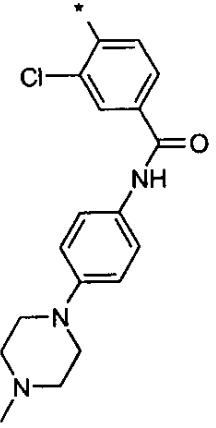
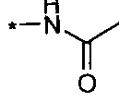
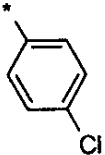
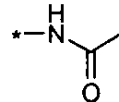
【 0 6 2 6 】

【 化 3 0 4 】

	R^a	R^b	R^c	m_p
77.		H		10
78.		H		20
79.		H		30
80.		H		40

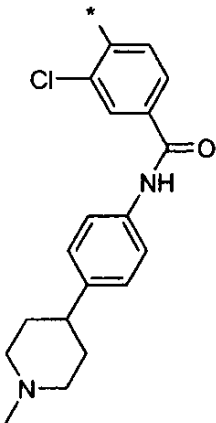
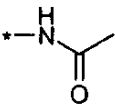
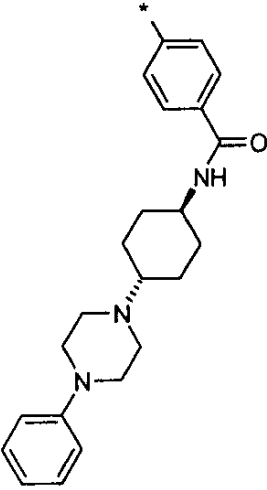
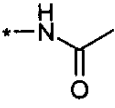
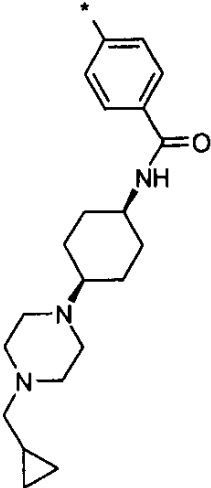
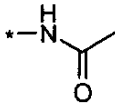
【 0 6 2 7 】

【化 3 0 5】

	R^a	R^b	R^c	m_p
81.				
82.		H		10
83.				20
84.		H		30
85.		-CH ₃		

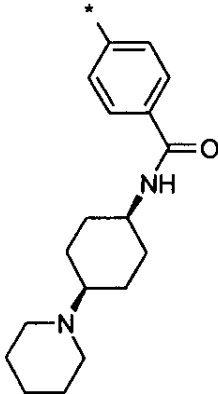
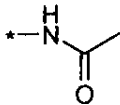
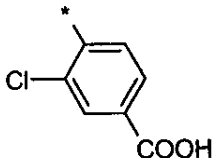

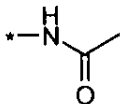
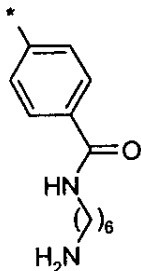
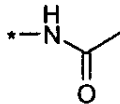
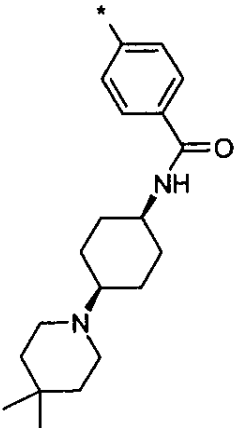
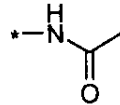
【 0 6 2 8 】

【化 3 0 6】

	R^a	R^b	R^c	m_p
86.		H		10
87.		H		20
88.		H		40

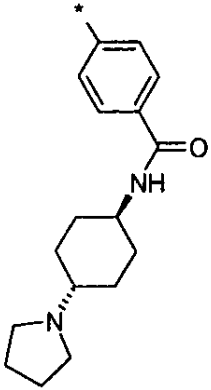
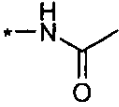
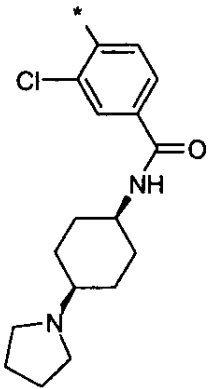

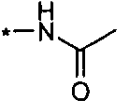
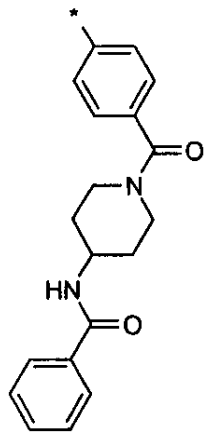
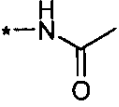
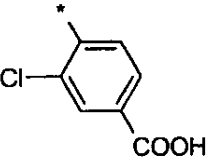
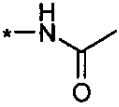
【 0 6 2 9】

【化 3 0 7】

	R ^a	R ^b	R ^c	m _p	
89.		H		230	10
90.					20
		H		227,4	30
91.		H			40

【 0 6 3 0】

【化 3 0 8】

	R^a	R^b	R^c	m_p
92.		H		10
93.				20
94.		H		30
95.		H		>300

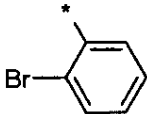

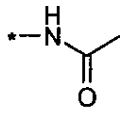
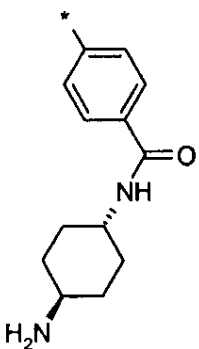
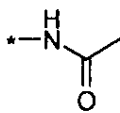
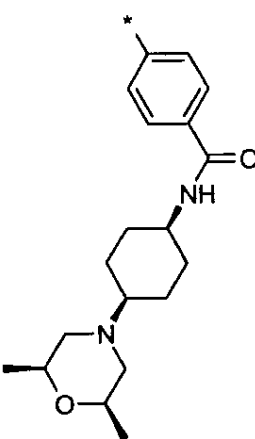
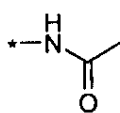
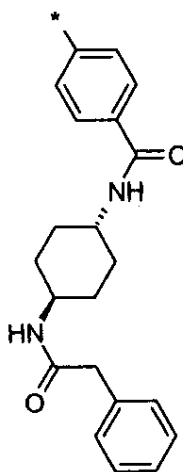
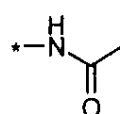
【 0 6 3 1】

【化 3 0 9】

	R^a	R^b	R^c	m_p
96.		H		10
97.				20
98.		H		30
99.		H		40

【 0 6 3 2】

【化 3 1 0】

	R^a	R^b	R^c	m_p
100.				
101.		H		10
102.		H		20
103.		H		30
				40

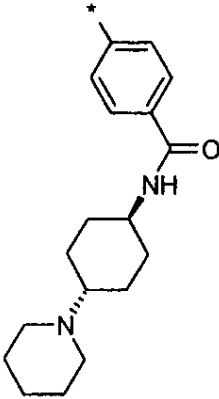
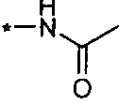
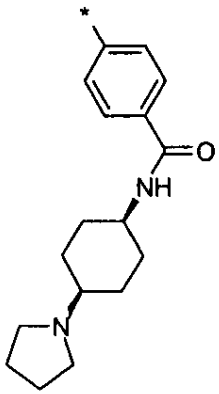
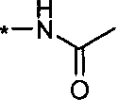
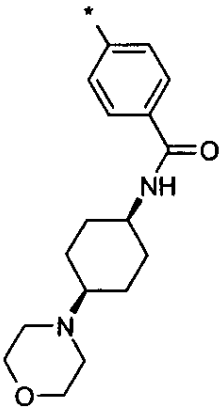
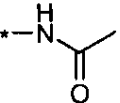
【 0 6 3 3】

【化 3 1 1】

	R^a	R^b	R^c	m_p
104.		H		10
105.		H		20
106.		H		30

【 0 6 3 4】

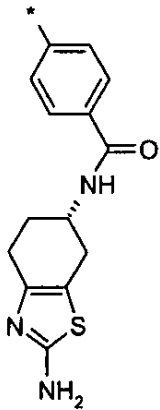
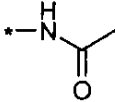
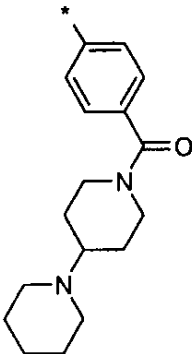
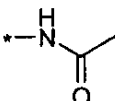
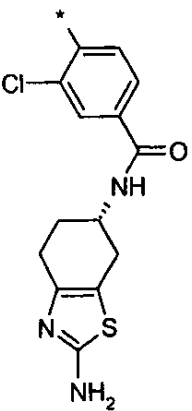
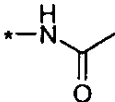
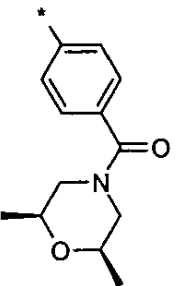
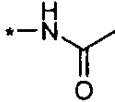
【化 3 1 2】

	R^a	R^b	R^c	m_p
107.		H		10
108.		H		20
109.		H		30

【 0 6 3 5】

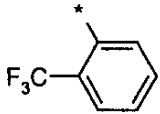
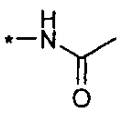
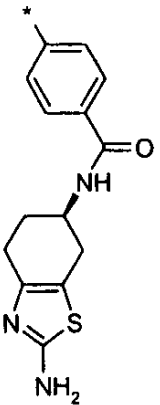
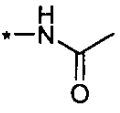
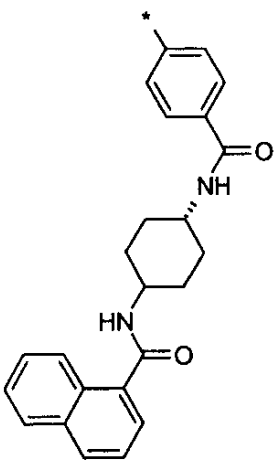
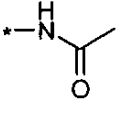
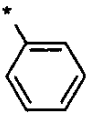

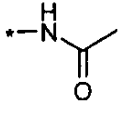
40

【化 3 1 3】

	R^a	R^b	R^c	m_p
110.		H		10
111.		H		20
112.		H		30
113.		H		40

【 0 6 3 6】

【化 3 1 4】

	R^a	R^b	R^c	m_p
114.		-CH ₃		
115.		H		10
116.		H		20
117.				30

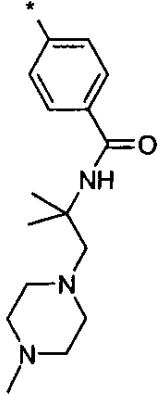
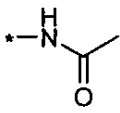
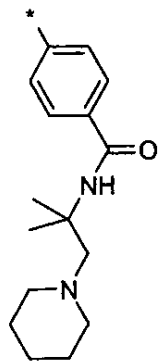
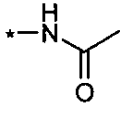
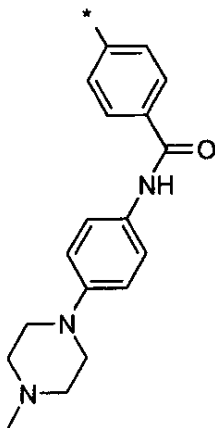
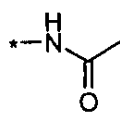
【 0 6 3 7 】

【化 3 1 5】

	R^a	R^b	R^c	m_p
118.		H		10
119.				20
120.		H		
121.		H		30
122.		H		280-281
				40

【 0 6 3 8 】

【化 3 1 6】

	R^a	R^b	R^c	m_p
123.		H		245 10
124.		H		317-319 20
125.		H		300-310 30

【 0 6 3 9 】

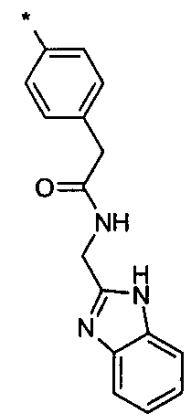
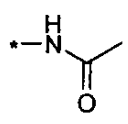
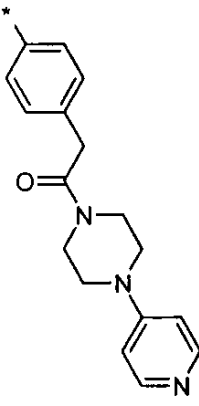
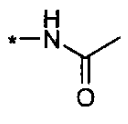
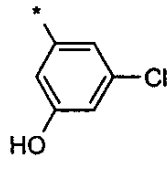
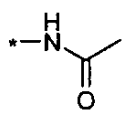
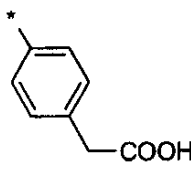
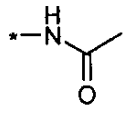
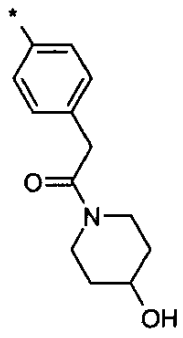
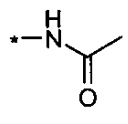
【化 3 1 7】

	R^a	R^b	R^c	m_p	
126.		H		226-227	10
127.		H		240-250	20
128.		H		304-310	30

【 0 6 4 0 】

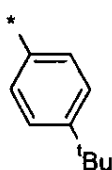
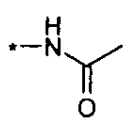
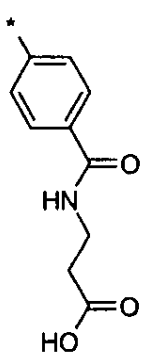
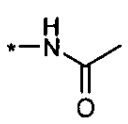
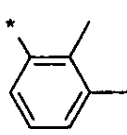
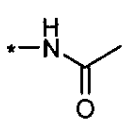
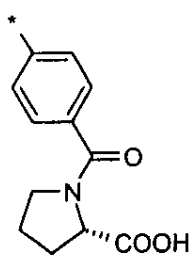
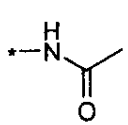
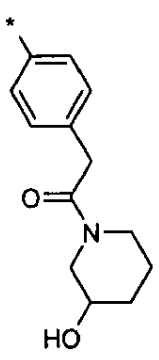
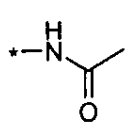
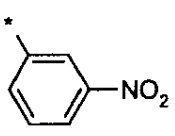
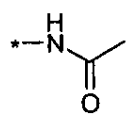
40

【 化 3 1 8 】

	R^a	R^b	R^c	m_p
129.		H		10
130.		H		20
131.		H		30
132.		H		
133.		H		40

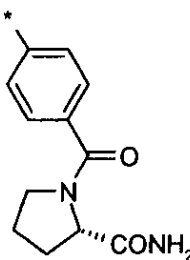
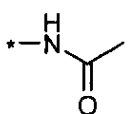
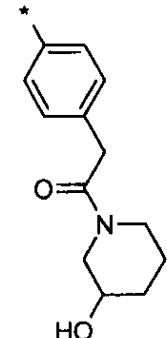
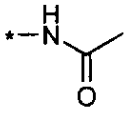
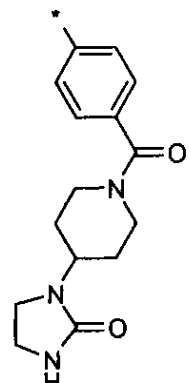
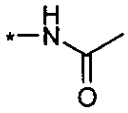
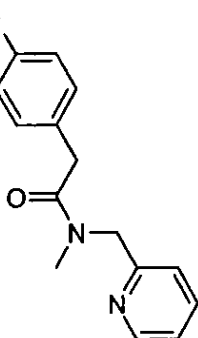
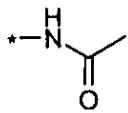
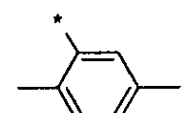
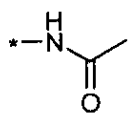
【 0 6 4 1 】

【 化 3 1 9 】

	R^a	R^b	R^c	m_p
134.		H		
135.		H		10
136.		H		20
137.		H		30
138.		H		40
139.		H		

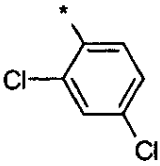
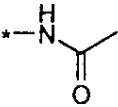
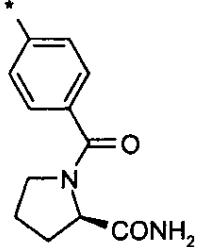
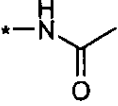
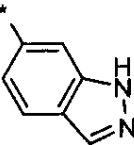
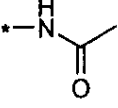
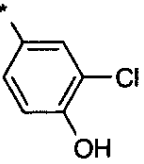
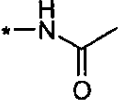
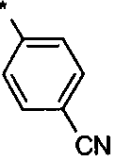
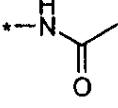
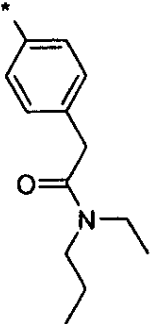
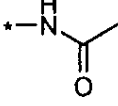
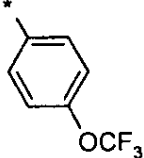
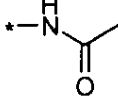
【 0 6 4 2 】

【 化 3 2 0 】

	R^a	R^b	R^c	m_p
140.		H		10
141.		H		20
142.		H		30
143.		H		40
144.		H		

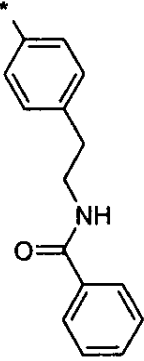
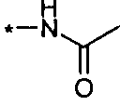
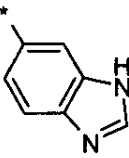
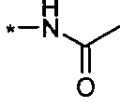
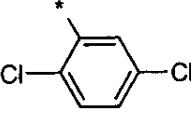
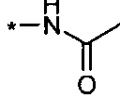
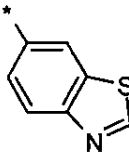
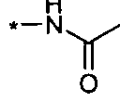
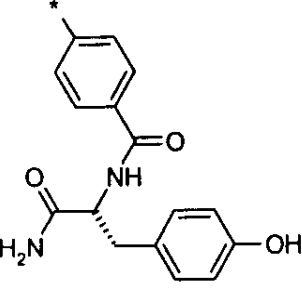
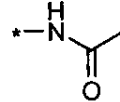
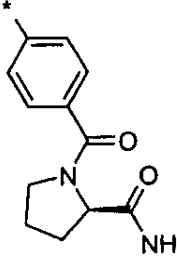
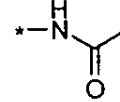
【 0 6 4 3 】

【化 3 2 1】

	R^a	R^b	R^c	m_p
145.		H		10
146.		H		20
147.		H		30
148.		H		40
149.		H		50
150.		H		60
151.		H		

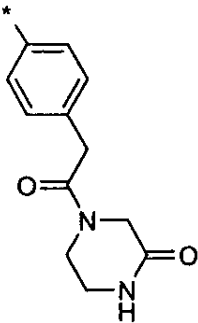
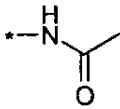
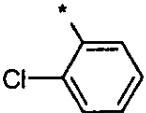
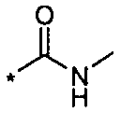
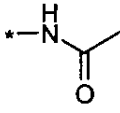
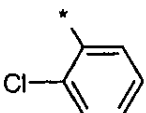
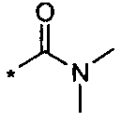
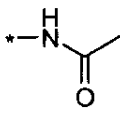
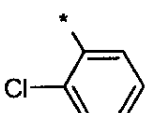
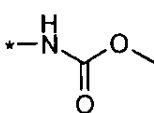
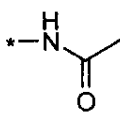
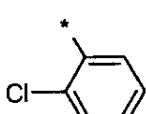
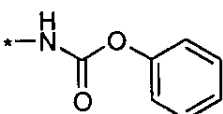
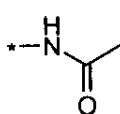
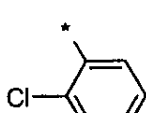
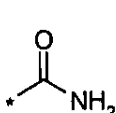
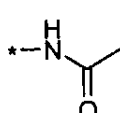
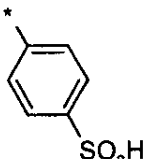
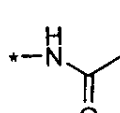
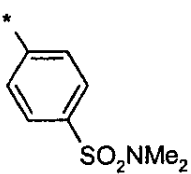
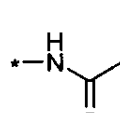
【 0 6 4 4 】

【 化 3 2 2 】

	R^a	R^b	R^c	m_p
152.		H		10
153.		H		20
154.		H		30
155.		H		40
156.		H		50
157.		H		60

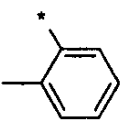
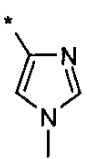
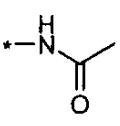
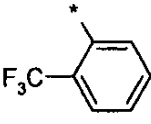
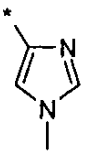
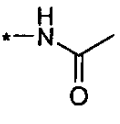
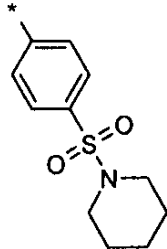
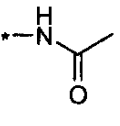
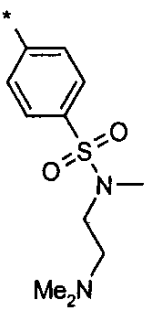
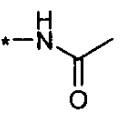
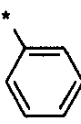
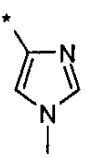
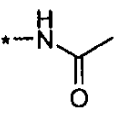
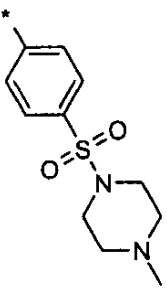
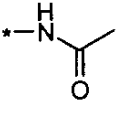
【 0 6 4 5 】

【化 3 2 3】

	R^a	R^b	R^c	m_p
158.		H		10
159.				303,1
160.				281,3 20
161.				248,3
162.				30
163.				
164.		H		>300 40
165.		H		>280

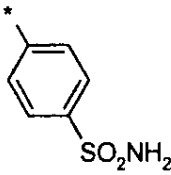
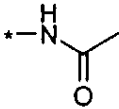
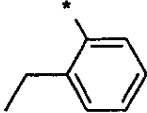
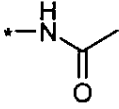
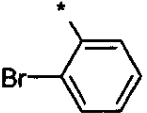
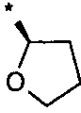
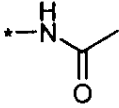
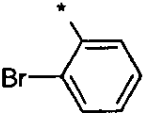

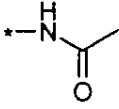
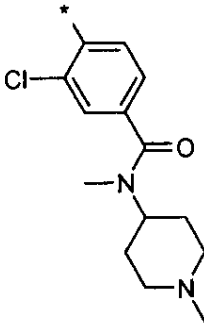

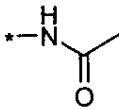
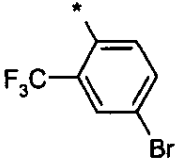
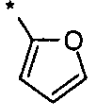
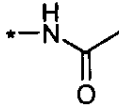
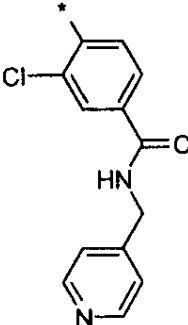

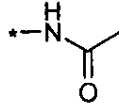
【 0 6 4 6 】

【化 3 2 4】

	R^a	R^b	R^c	m_p	
166.				> 300	
167.				> 300	10
168.		H		248-251	20
169.		H		242-245	30
170.				>300	
171.		H		298->300	40

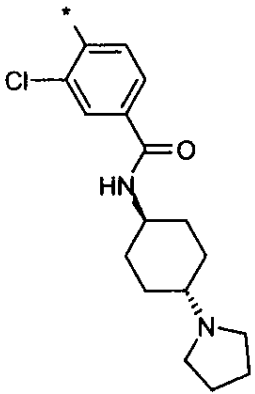

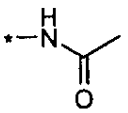
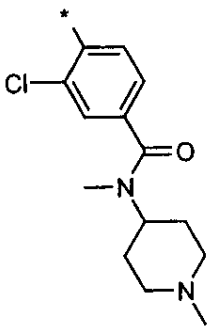

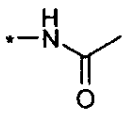
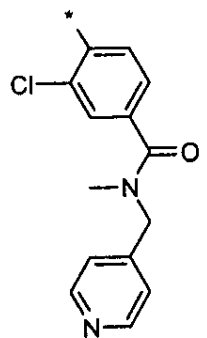

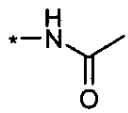
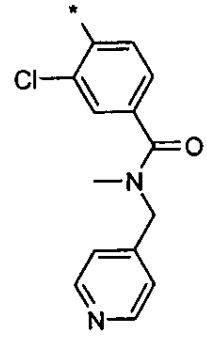
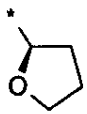
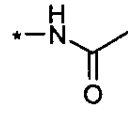
【 0 6 4 7 】

【 化 3 2 5 】

	R^a	R^b	R^c	m_p
172.		H		>300
173.		H		209-211
174.				10
175.				20
176.				30
177.				
178.				40

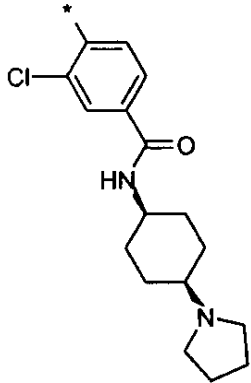

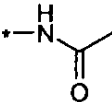
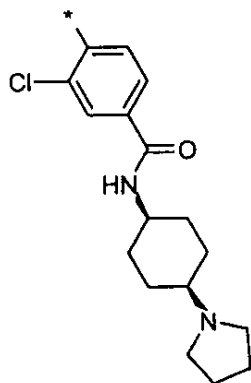
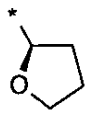
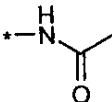
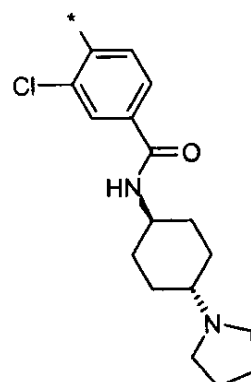

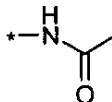
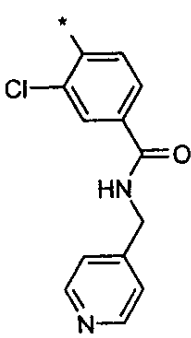

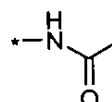
【 0 6 4 8 】

【化 3 2 6】

	R^a	R^b	R^c	m_p
179.				10
180.				20
181.				30
182.				40

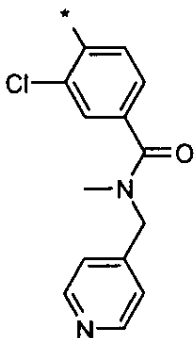

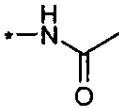
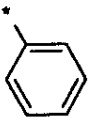
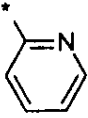
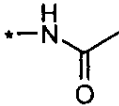
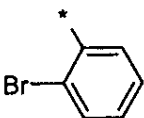
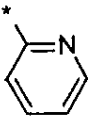
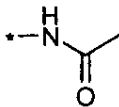
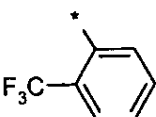
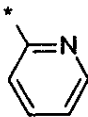
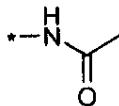
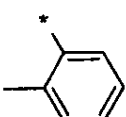
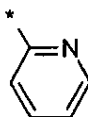
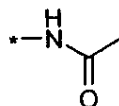
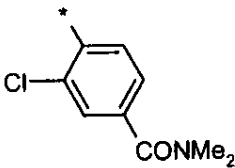
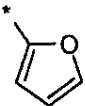
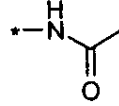
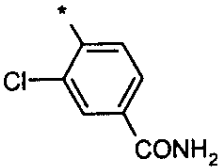
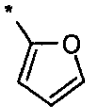
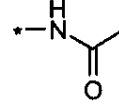
【 0 6 4 9】

【化 3 2 7】

	R^a	R^b	R^c	m_p
183.				10
184.				20
185.				30
186.				40

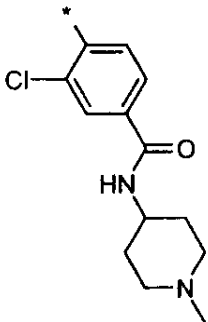
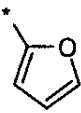
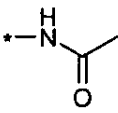
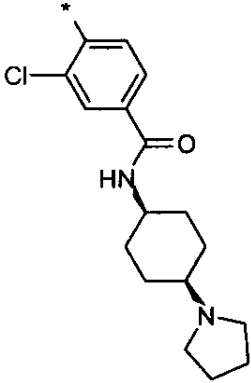
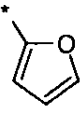
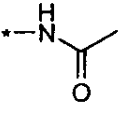
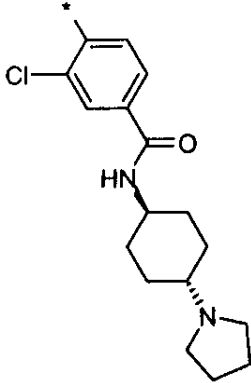
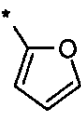
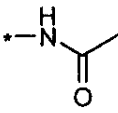
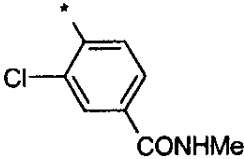
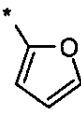
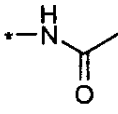
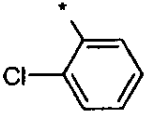
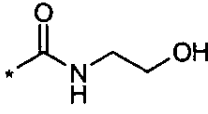
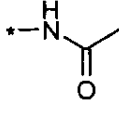
【 0 6 5 0 】

【 化 3 2 8 】

	R^a	R^b	R^c	m_p
187.				10
188.				
189.				20
190.				
191.				30
192.				
193.				40

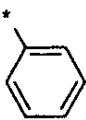
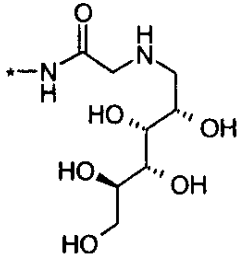
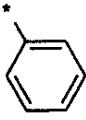
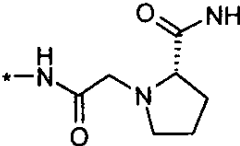
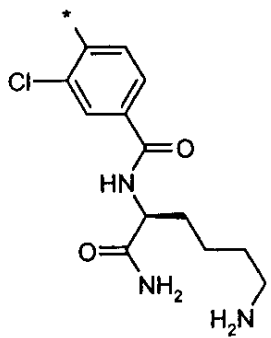
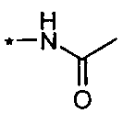
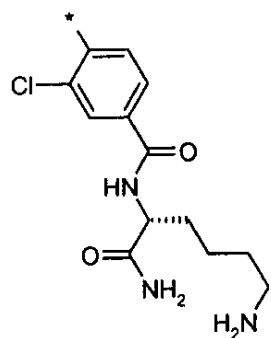
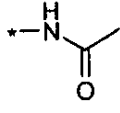
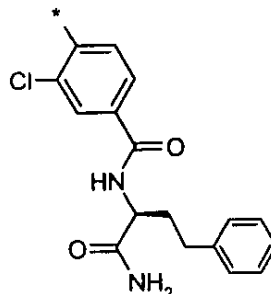
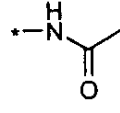
【 0 6 5 1 】

【 化 3 2 9 】

	R^a	R^b	R^c	m_p
194.				10
195.				20
196.				30
197.				40
198.				

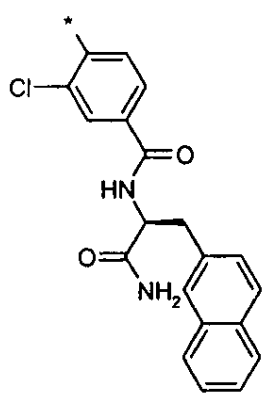
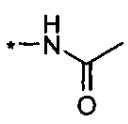
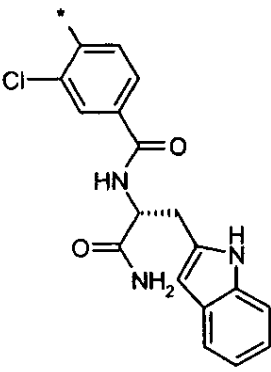
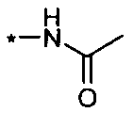
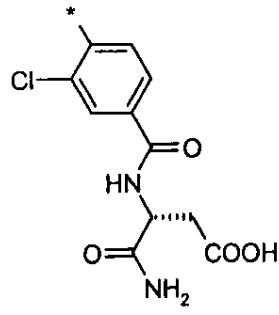
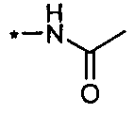
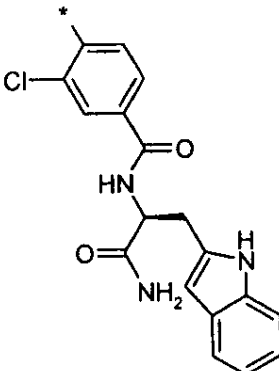
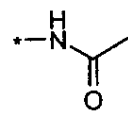
【 0 6 5 2 】

【化 3 3 0】

	R^a	R^b	R^c	m_p
199.		H		10
200.		H		
201.		H		20
202.		H		30
203.		H		40

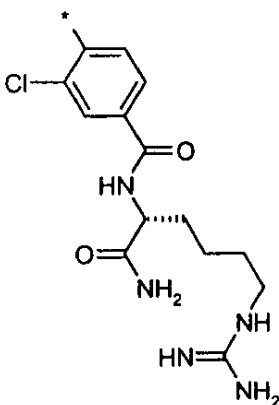
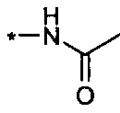
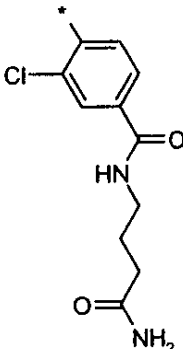
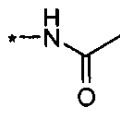
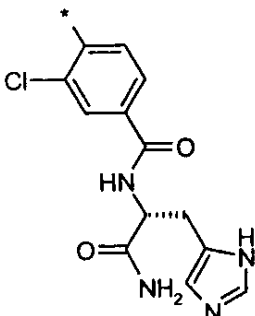
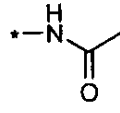
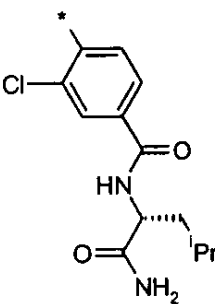
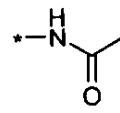
【 0 6 5 3】

【化 3 3 1】

	R^a	R^b	R^c	m_p
204.		H		10
205.		H		20
206.		H		30
207.		H		40

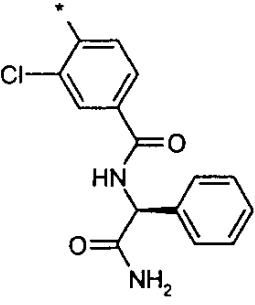
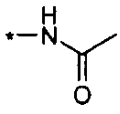
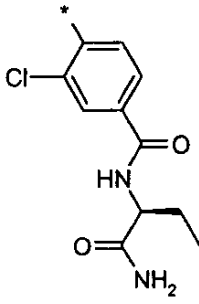
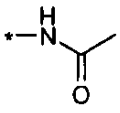
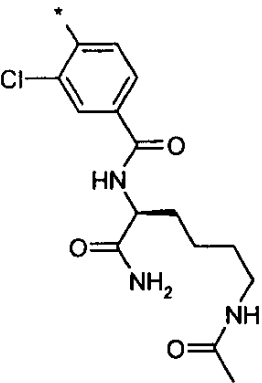
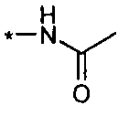
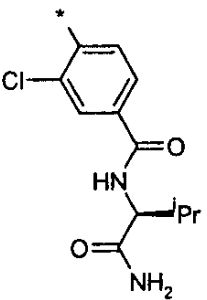
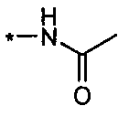
【 0 6 5 4 】

【化 3 3 2】

	R^a	R^b	R^c	m_p
208.		H		10
209.		H		20
210.		H		30
211.		H		40

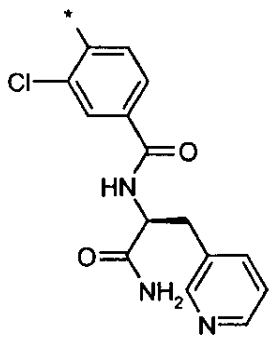
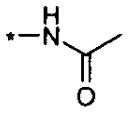
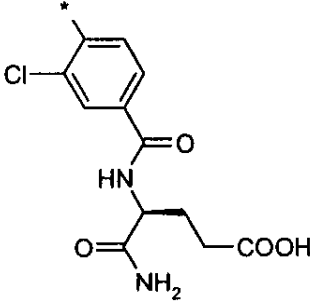
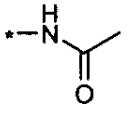
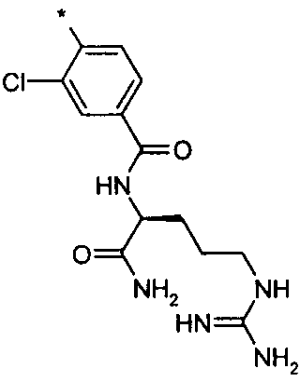
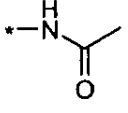
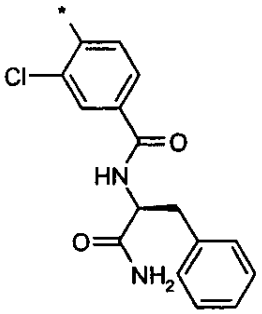
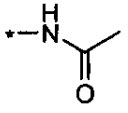
【 0 6 5 5 】

【 化 3 3 3 】

	R^a	R^b	R^c	m_p
212.		H		10
213.		H		20
214.		H		30
215.		H		40

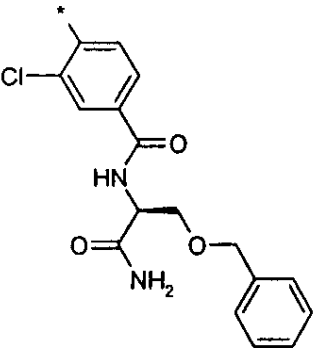
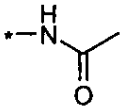
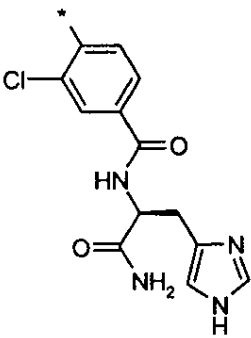
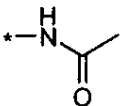
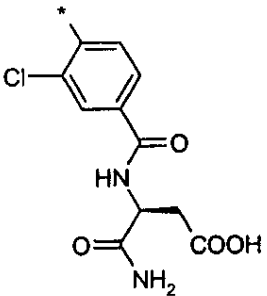
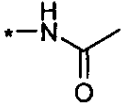
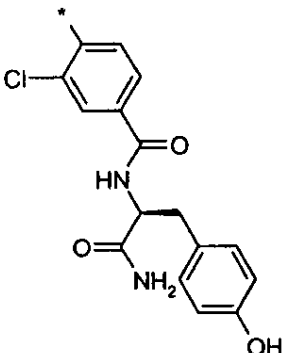
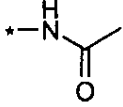
【 0 6 5 6 】

【化 3 3 4】

	R^a	R^b	R^c	m_p
216.		H		10
217.		H		20
218.		H		30
219.		H		40

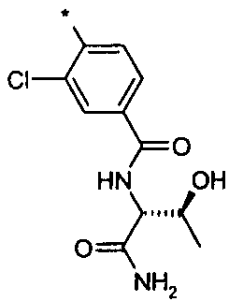
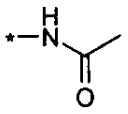
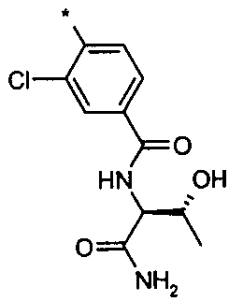
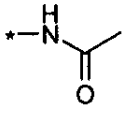
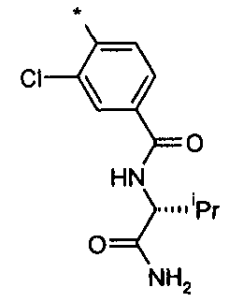
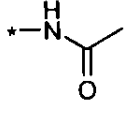
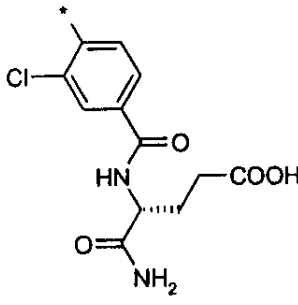
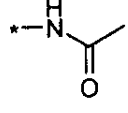
【 0 6 5 7 】

【 化 3 3 5 】

	R^a	R^b	R^c	m_p
220.		H		10
221.		H		20
222.		H		30
223.		H		40

【 0 6 5 8 】

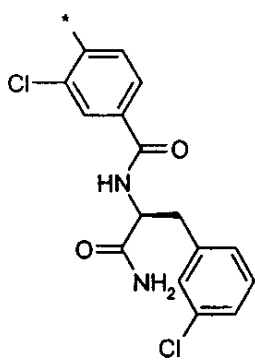
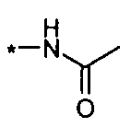
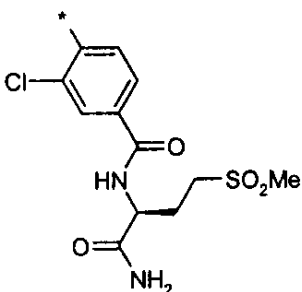
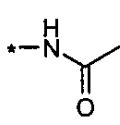
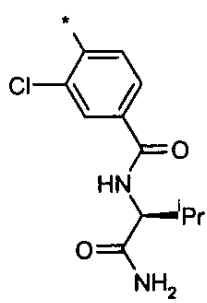
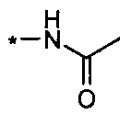
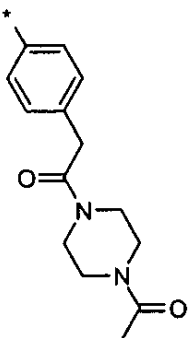
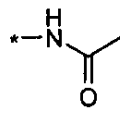
【 化 3 3 6 】

	R^a	R^b	R^c	m_p
224.		H		10
225.		H		20
226.		H		30
227.		H		

【 0 6 5 9 】

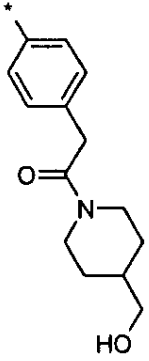
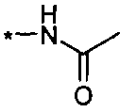
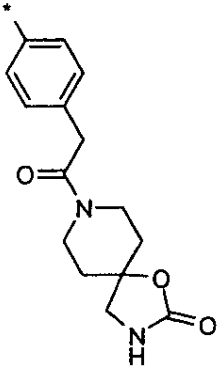
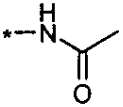
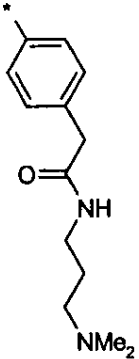
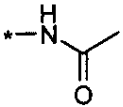
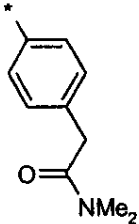
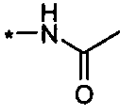
40

【化 3 3 7】

	R^a	R^b	R^c	m_p
228.		H		10
229.		H		20
230.		H		30
231.		H		40

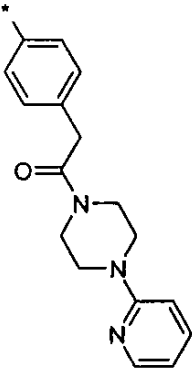
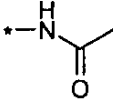
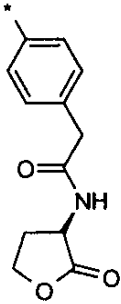
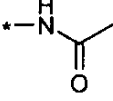
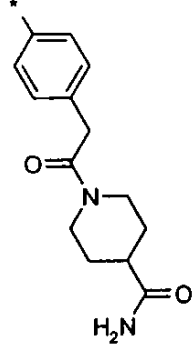
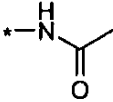
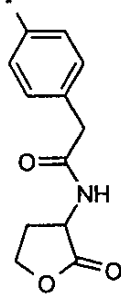
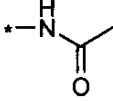
【 0 6 6 0 】

【化 3 3 8】

	R^a	R^b	R^c	m_p
232.		H		10
233.		H		20
234.		H		30
235.		H		40

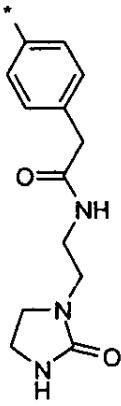
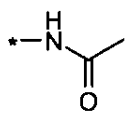
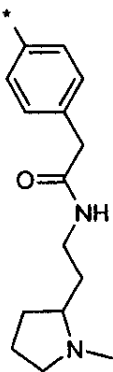
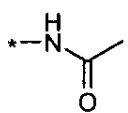
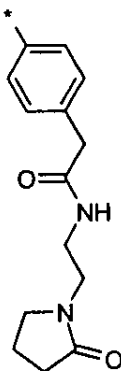
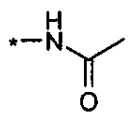
【 0 6 6 1 】

【化 3 3 9】

	R^a	R^b	R^c	m_p
236.		H		10
237.		H		20
238.		H		30
239.		H		40

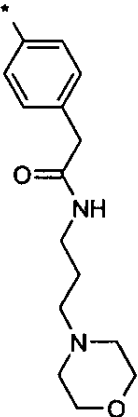
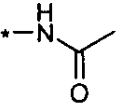
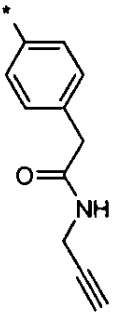
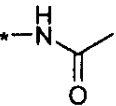
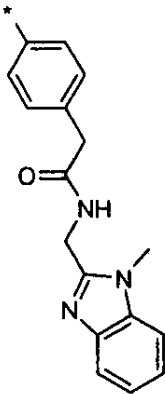
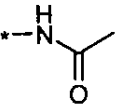
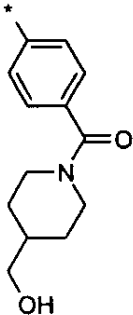
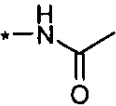
【 0 6 6 2 】

【 化 3 4 0 】

	R^a	R^b	R^c	m_p
240.		H		10
241.		H		20
242.		H		30

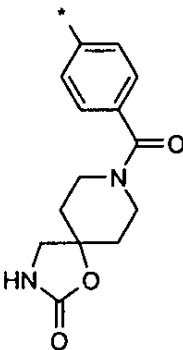
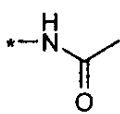
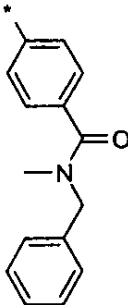
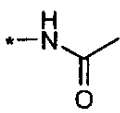
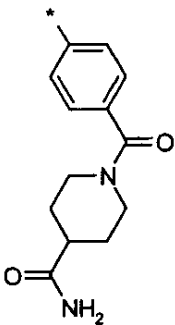
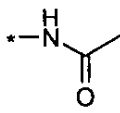
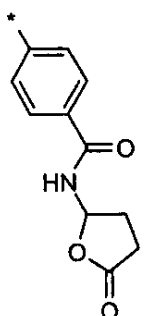
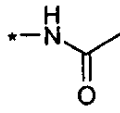
【 0 6 6 3 】

【化 3 4 1】

	R^a	R^b	R^c	m_p
243.		H		10
244.		H		20
245.		H		30
246.		H		40

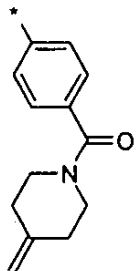
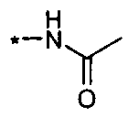
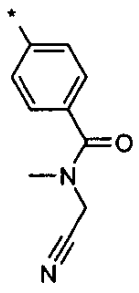
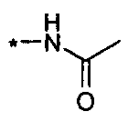
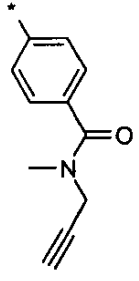
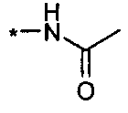
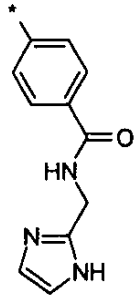
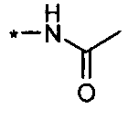
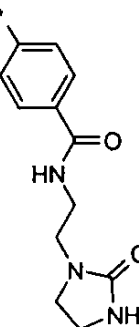
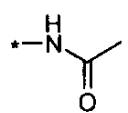
【 0 6 6 4 】

【 化 3 4 2 】

	R^a	R^b	R^c	m_p
247.		H		10
248.		H		20
249.		H		30
250.		H		40

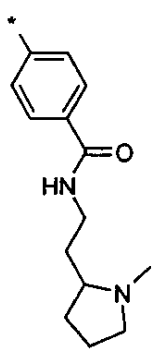
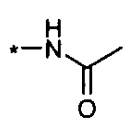
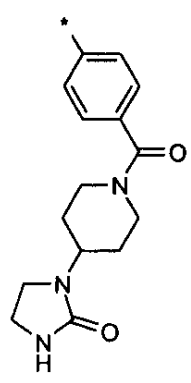
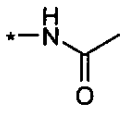
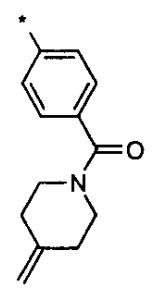
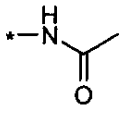
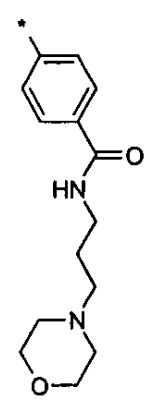
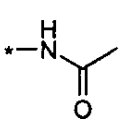
【 0 6 6 5 】

【 化 3 4 3 】

	R^a	R^b	R^c	m_p
251.		H		10
252.		H		20
253.		H		30
254.		H		40
255.		H		

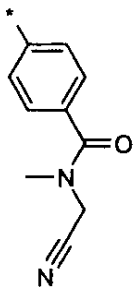
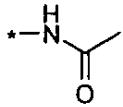
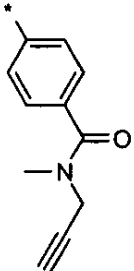
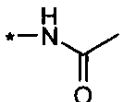
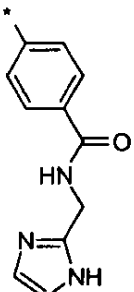
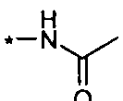
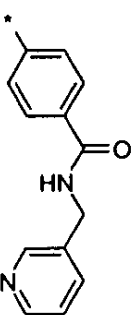
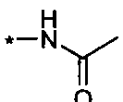
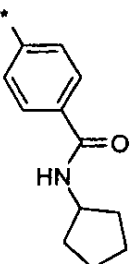
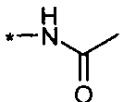
【 0 6 6 6 】

【化 3 4 4】

	R^a	R^b	R^c	m_p
256.		H		10
257.		H		20
258.		H		30
259.		H		40

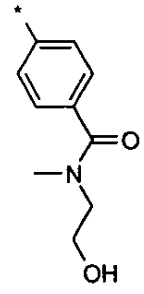
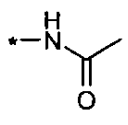
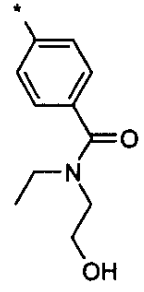
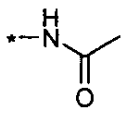
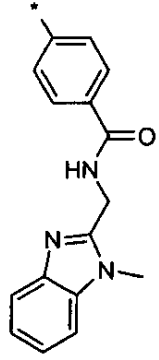
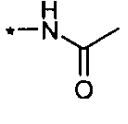
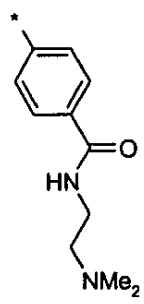
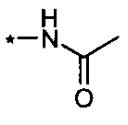
【 0 6 6 7 】

【 化 3 4 5 】

	R^a	R^b	R^c	m_p
260.		H		10
261.		H		20
262.		H		30
263.		H		40
264.		H		

【 0 6 6 8 】

【 化 3 4 6 】

	R^a	R^b	R^c	m_p
265.		H		10
266.		H		20
267.		H		30
268.		H		40

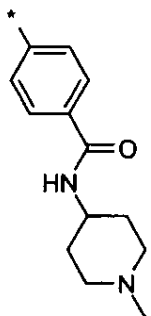
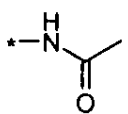
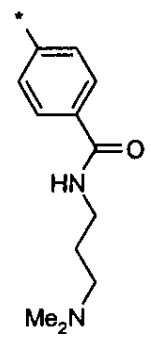
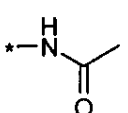
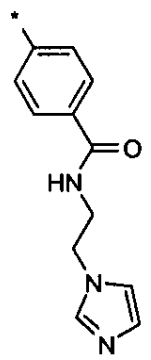
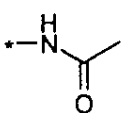
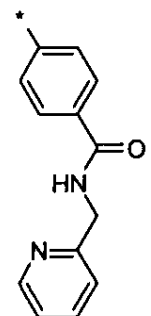
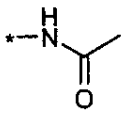
【 0 6 6 9 】

【 化 3 4 7 】

	R^a	R^b	R^c	m_p
269.		H		10
270.		H		20
271.		H		30
272.		H		40

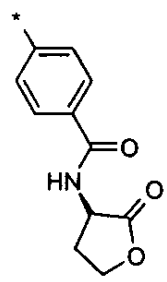
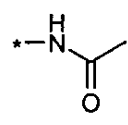
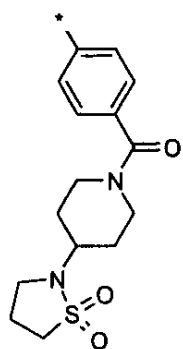
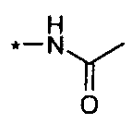
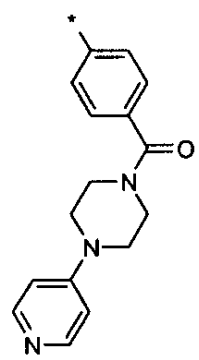
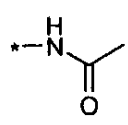
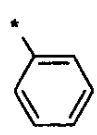
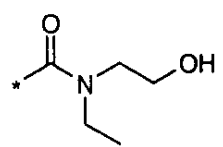
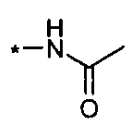
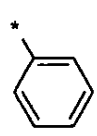
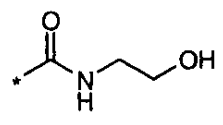
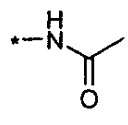
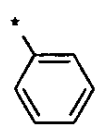
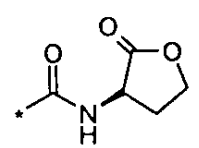
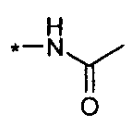
【 0 6 7 0 】

【 化 3 4 8 】

	R^a	R^b	R^c	m_p
273.		H		10
274.		H		20
275.		H		30
276.		H		40

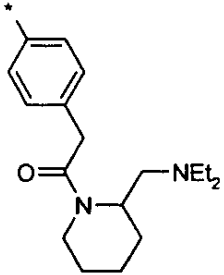
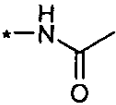
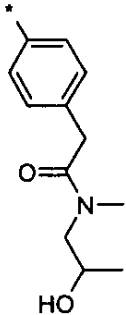
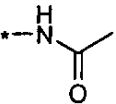
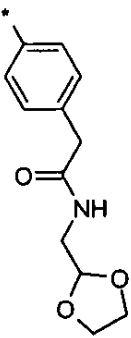
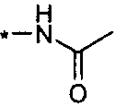
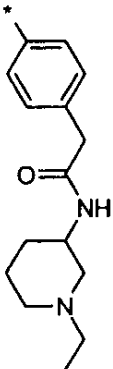
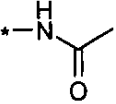
【 0 6 7 1 】

【 化 3 4 9 】

	R^a	R^b	R^c	m_p
277.		H		10
278.		H		20
279.		H		30
280.				
281.				40
282.				

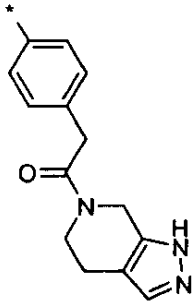
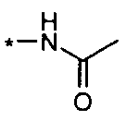
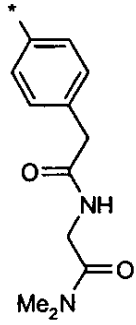
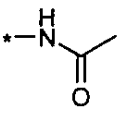
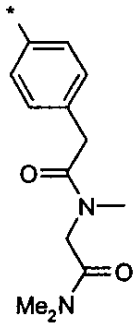
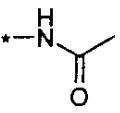
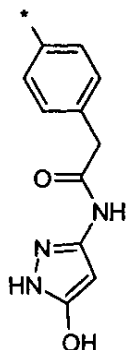
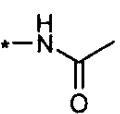
【 0 6 7 2 】

【化 3 5 0】

	R^a	R^b	R^c	m_p
283.		H		10
284.		H		20
285.		H		30
286.		H		40

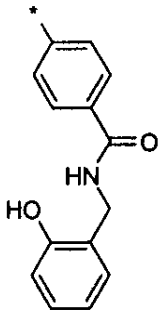
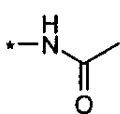
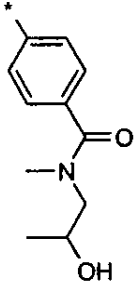
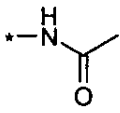
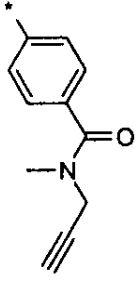
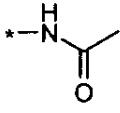
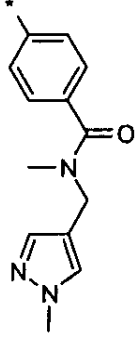
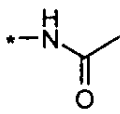
【 0 6 7 3 】

【 化 3 5 1 】

	R^a	R^b	R^c	m_p
287.		H		10
288.		H		20
289.		H		30
290.		H		40

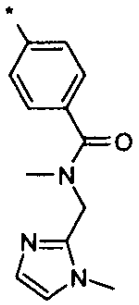
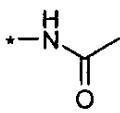
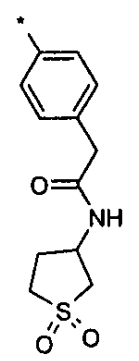
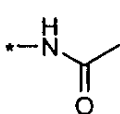
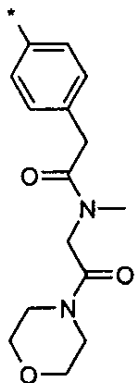
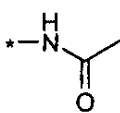
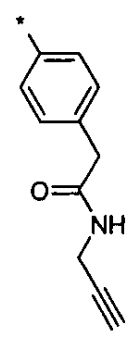
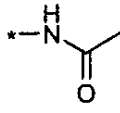
【 0 6 7 4 】

【化 3 5 2】

	R^a	R^b	R^c	m_p
291.		H		10
292.		H		20
293.		H		30
294.		H		40

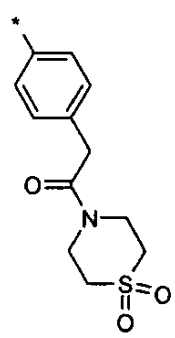
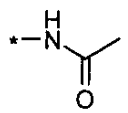
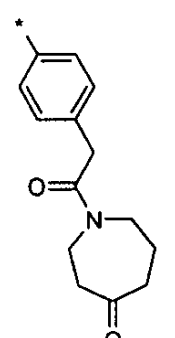
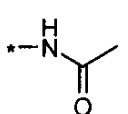
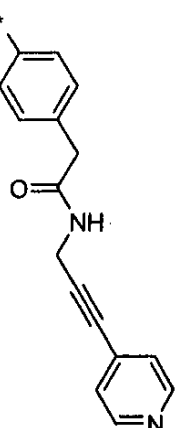
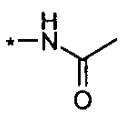
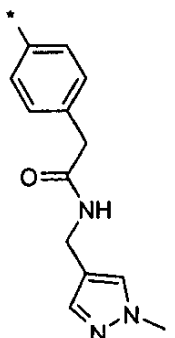
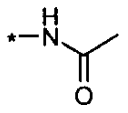
【 0 6 7 5 】

【化 3 5 3】

	R^a	R^b	R^c	m_p
295.		H		10
296.		H		20
297.		H		30
298.		H		40

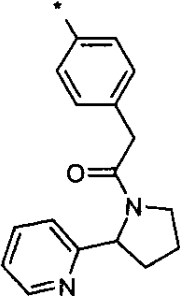
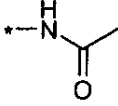
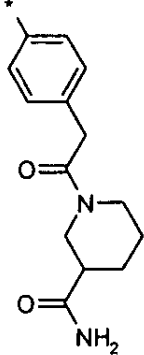
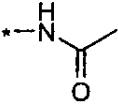
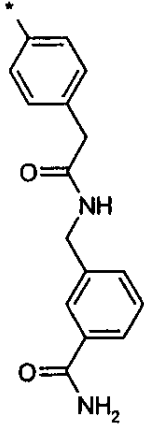
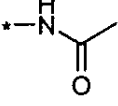
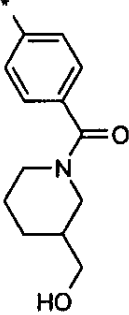
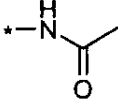
【 0 6 7 6 】

【 化 3 5 4 】

	R^a	R^b	R^c	m_p
299.		H		10
300.		H		20
301.		H		30
302.		H		40

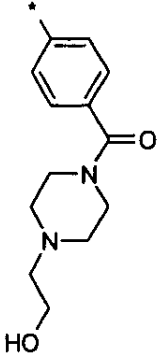
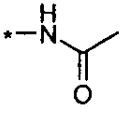
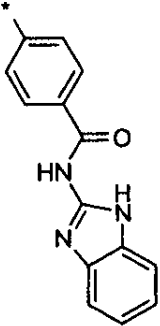
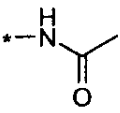
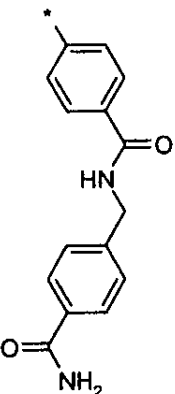
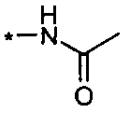
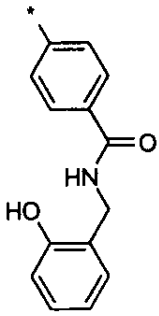
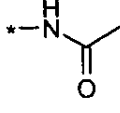
【 0 6 7 7 】

【 化 3 5 5 】

	R^a	R^b	R^c	m_p
303.		H		10
304.		H		20
305.		H		30
306.		H		40

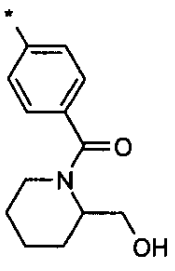
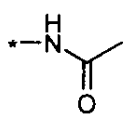
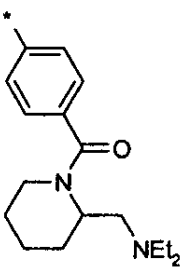
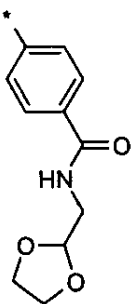
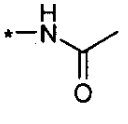
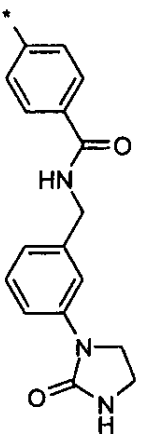
【 0 6 7 8 】

【 化 3 5 6 】

	R^a	R^b	R^c	m_p
307.		H		10
308.		H		20
309.		H		30
310.		H		40

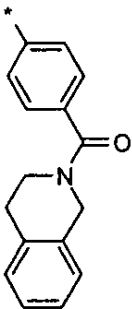
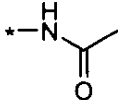
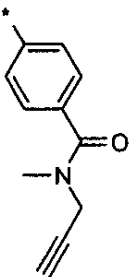
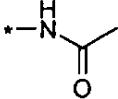
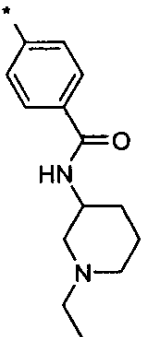
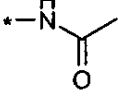
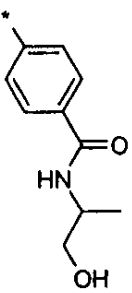
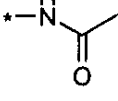
【 0 6 7 9 】

【 化 3 5 7 】

	R^a	R^b	R^c	m_p
311.		H		10
312.		H		20
313.		H		30
314.		H		40

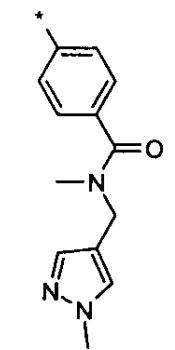
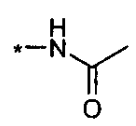
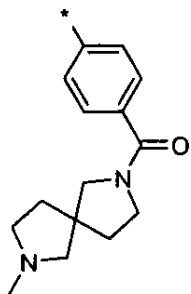
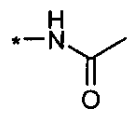
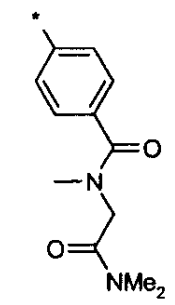
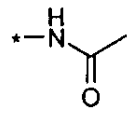
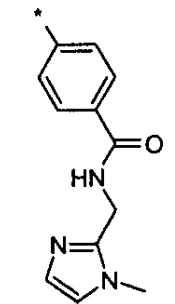
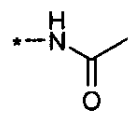
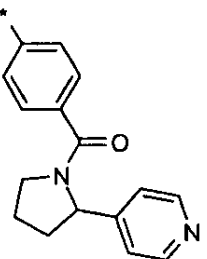
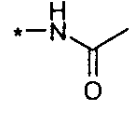
【 0 6 8 0 】

【化 3 5 8】

	R^a	R^b	R^c	m_p
315.		H		10
316.		H		20
317.		H		30
318.		H		40

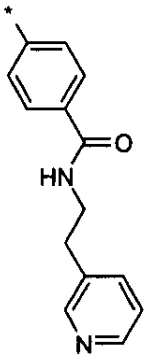
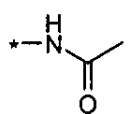
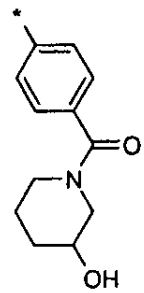
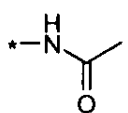
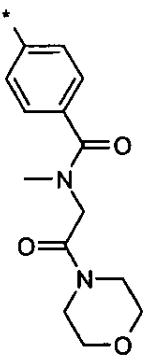
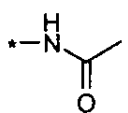
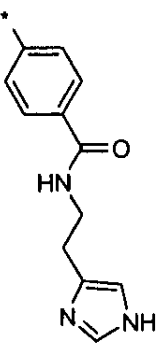
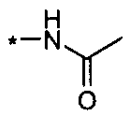
【 0 6 8 1】

【化 3 5 9】

	R^a	R^b	R^c	m_p
319.		H		10
320.		H		20
321.		H		30
322.		H		40
323.		H		

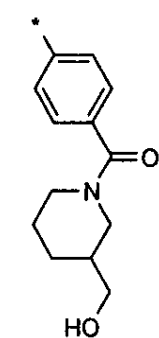
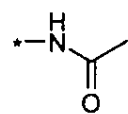
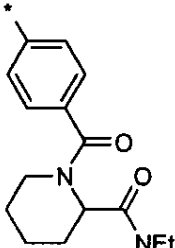
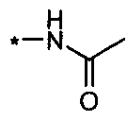
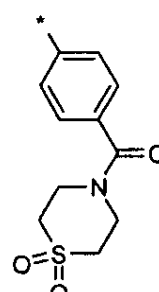
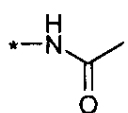
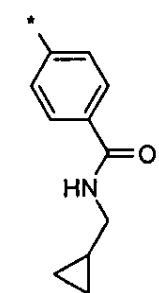
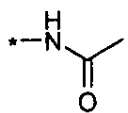
【 0 6 8 2 】

【化 3 6 0】

	R^a	R^b	R^c	m_p
324.		H		10
325.		H		20
326.		H		30
327.		H		40

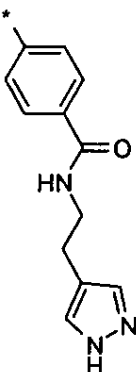
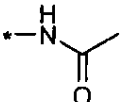
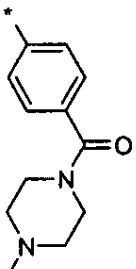
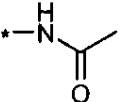
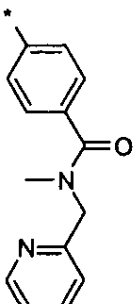
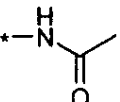
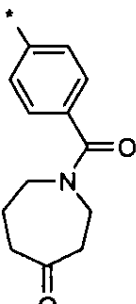
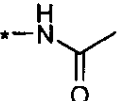
【 0 6 8 3】

【化 3 6 1】

	R^a	R^b	R^c	m_p
328.		H		10
329.		H		20
330.		H		30
331.		H		

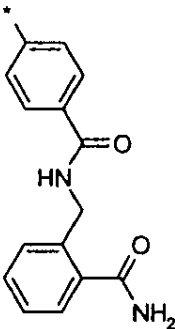
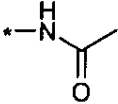
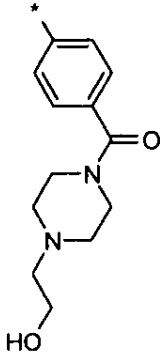
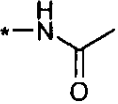
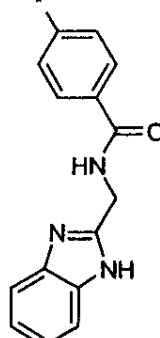
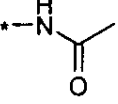
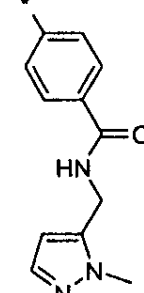
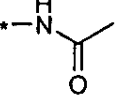
【 0 6 8 4 】

【化 3 6 2】

	R^a	R^b	R^c	m_p
332.		H		10
333.		H		20
334.		H		30
335.		H		40

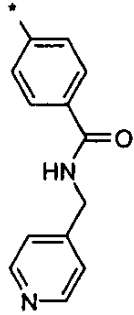
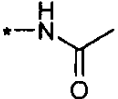
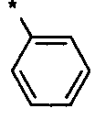
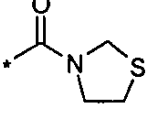
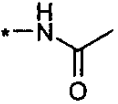
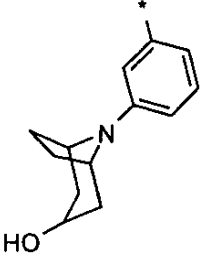
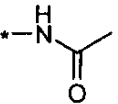
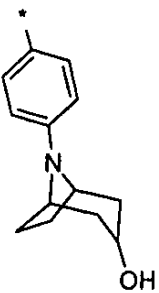
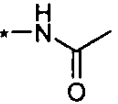
【 0 6 8 5】

【化 3 6 3】

	R^a	R^b	R^c	m_p
336.		H		10
337.		H		20
338.		H		30
339.		H		40

【 0 6 8 6 】

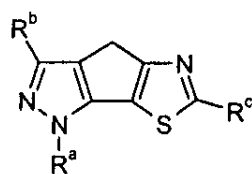
【 化 3 6 4 】

	R^a	R^b	R^c	m_p
340.		H		10
341.				
342.		H		20
343.		H		30

【 0 6 8 7 】

【化 3 6 5】

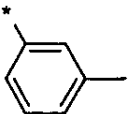
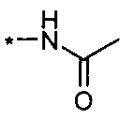
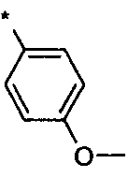
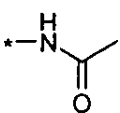
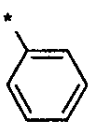
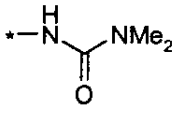
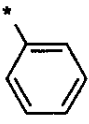
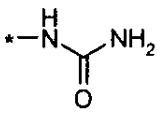
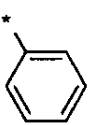
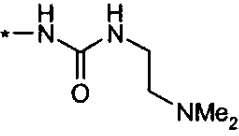
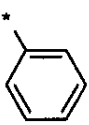
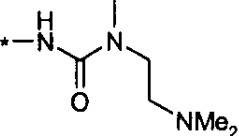
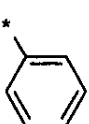
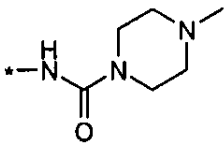
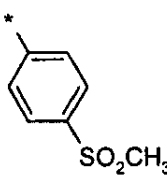
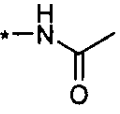
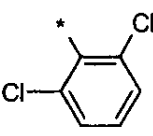
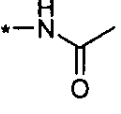
実施例 B



	R^a	R^b	R^c	m_p	
344.		H		>300	10
345.		H		298-305	
346.		H		255-260	20
347.		H		245-252	
348.		H		288-295	30
349.		H			
350.		H		>300	40
351.		H		296-300	

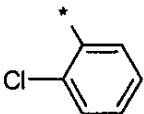
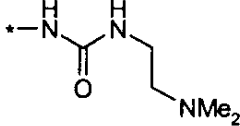
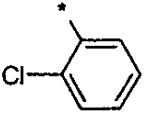
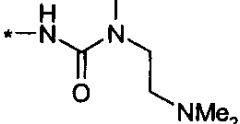
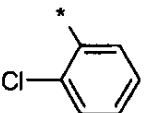
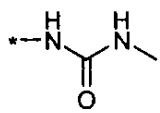
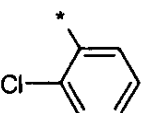
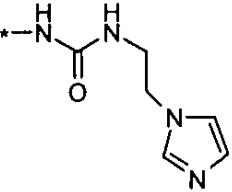
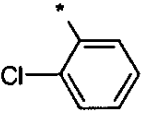
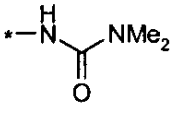
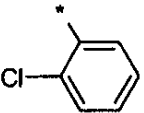
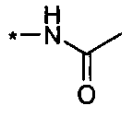
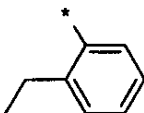
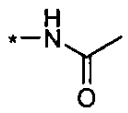
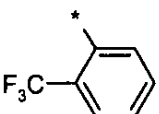
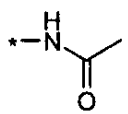
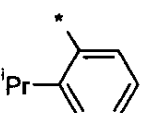
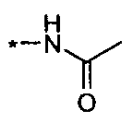
【 0 6 8 8 】

【化 3 6 6】

	R^a	R^b	R^c	m_p	
352.		H		292-300	
353.		H		>280	10
354.		H		238-243	
355.		H		>300	20
356.		H		205-210	
357.		H		200-204	30
358.		H		108-115	
359.		H		>300	40
360.		H		175-180	

【 0 6 8 9 】

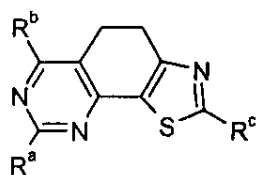
【化 3 6 7】

	R^a	R^b	R^c	m_p	
361.		H		172-175	
362.		H		220-222	10
363.		H		>250	
364.		H		239-242	20
365.		H		216-219	
366.		H		>300	30
367.		H		199-201	
368.		H		>300	
369.		H		246-247	40

【 0 6 9 0 】

【化 3 6 8】

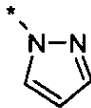
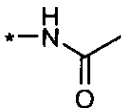
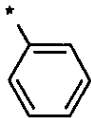
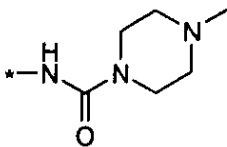
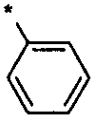
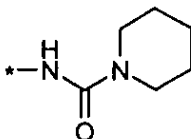
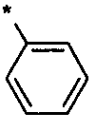
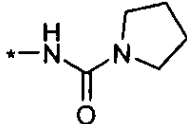
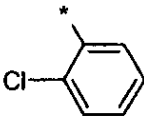
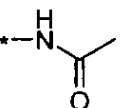
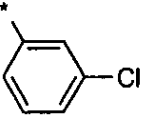
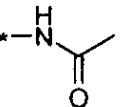
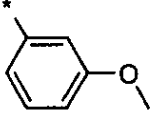
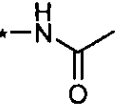
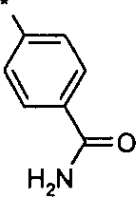
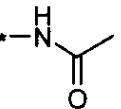
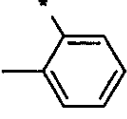
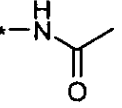
実施例 C



	R^a	R^b	R^c	m_p	
370.		H		> 275	10
371.		H		267-268	20
372.		H			
373.		H		> 295	
374.		H		>300	30
375.		H		> 300	
376.		H		208-209	40
377.		H		132-133	

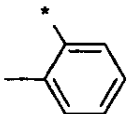
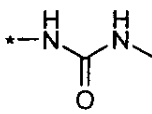
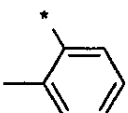
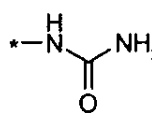
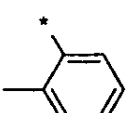
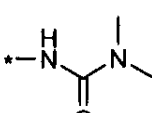
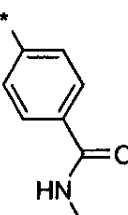
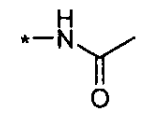
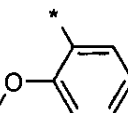
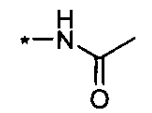
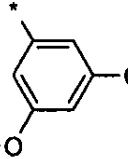
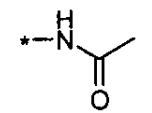
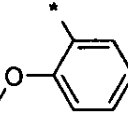
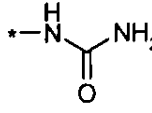
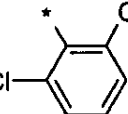
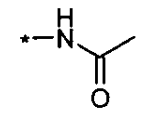
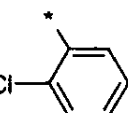
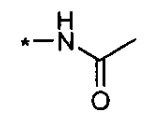
【 0 6 9 1】

【化 3 6 9】

	R^a	R^b	R^c	m_p	
378.		H		> 300	
379.		H		147.4-150	10
380.		H		147-149.3	
381.		H		263.4-264.5	20
382.		H		237.9-239.4	
383.		H		272-273	30
384.		H		242-243	
385.		H		>300	40
386.		H		196-199	

【 0 6 9 2 】

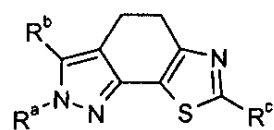
【化 3 7 0】

	R^a	R^b	R^c	m_p	
387.		H		221-222	
388.		H		> 300	10
389.		H		231-232	
390.		H		>300	20
391.		H		234-234.5	
392.		H		273-274	30
393.		H		194-196	
394.		H		287.7-289	40
395.		OH			

【 0 6 9 3】

【化 3 7 1】

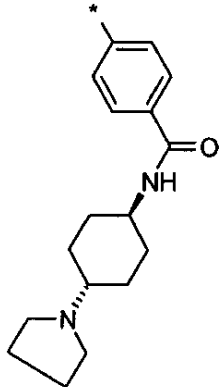
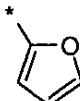
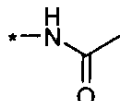
実施例 D



	R^a	R^b	R^c	m_p	
396.				289-290	10
397.				>300	
398.					20
399.					30
400.				>300	40
401.				> 300	

【 0 6 9 4 】

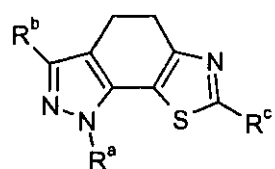
【化 3 7 2】

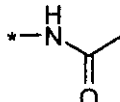

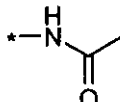
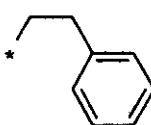
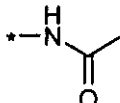

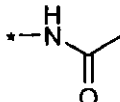

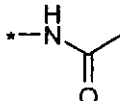
	R^a	R^b	R^c	m_p
402.				10

【 0 6 9 5】

【化 3 7 3】

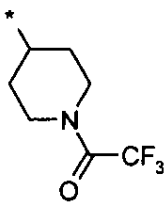
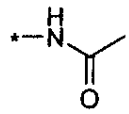
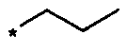
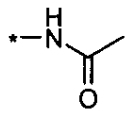
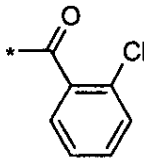
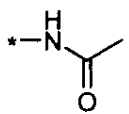

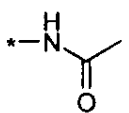

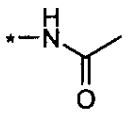
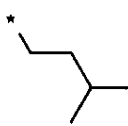
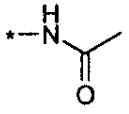
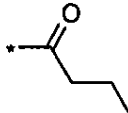
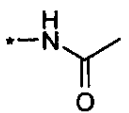
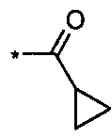
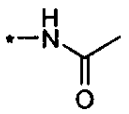
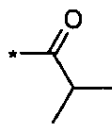
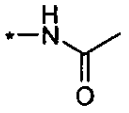
実施例 E



	R^a	R^b	R^c	m_p
403.	-CH ₃	H		30
404.		H		40
405.		H		
406.		H		
407.		H		

【 0 6 9 6】

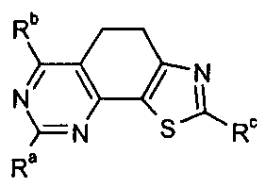
【化 3 7 4】

	R^a	R^b	R^c	m_p
408.		H		10
409.		H		246-247
410.		H		
411.		H		20
412.		H		
413.		H		191
414.		H		30
415.		H		
416.		H		40

【 0 6 9 7 】

【化 3 7 5】


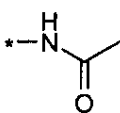
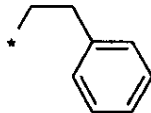
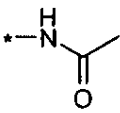
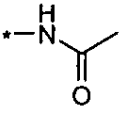
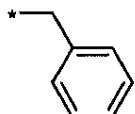
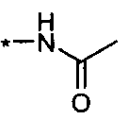
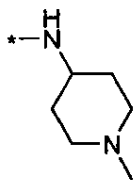
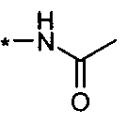
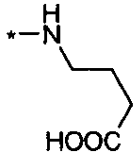
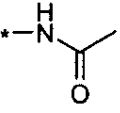

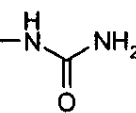

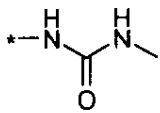

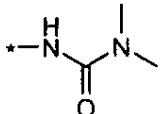
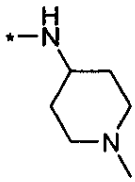
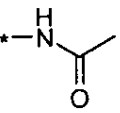
実施例 F



	R^a	R^b	R^c	m_p	
417.		H			10
418.		H			
419.		H			20
420.		H			
421.		H			30
422.		H			
423.		H		235-238	
424.		H		281-282	40
425.	-CF ₃	H		366-370	

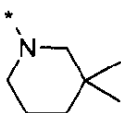
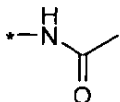
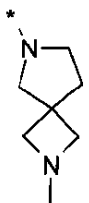
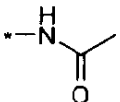
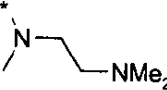
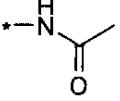
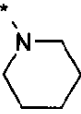
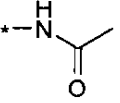
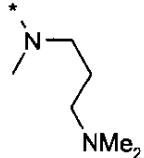
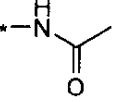

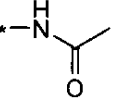
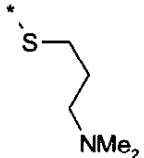
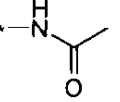
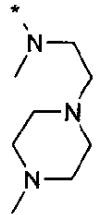
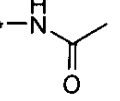
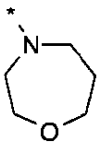
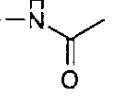
【 0 6 9 8 】

【化 3 7 6】

	R^a	R^b	R^c	m_p	
426.		H		248.4-250.6	
427.		H		198-199	10
428.	-CH ₃	H		224-225	
429.		H		94-103	20
430.		H		220.5-221.5	
431.		H			30
432.		H		367.9-368.5	
433.		H		369.4-370.4	
434.		H		294.2-296.7	40
435.		H		274-276	

【 0 6 9 9 】

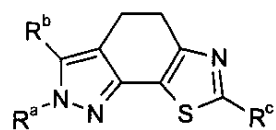
【化 3 7 7】

	R^a	R^b	R^c	m_p
436.		H		299-301
437.		H		267-269
438.		H		
439.		H		20
440.		H		
441.		OH		30
442.		H		
443.		H		40
444.		H		

【 0 7 0 0 】

【化 3 7 8】

実施例 G


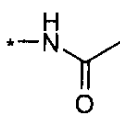

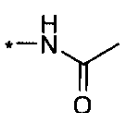
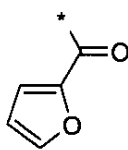
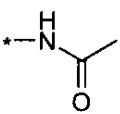
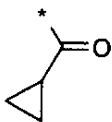
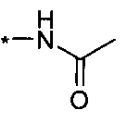


10

	R^a	R^b	R^c	m_p
445.		H		20
446.		H		
447.		H		
448.		H		30
449.		H		
450.		H		40

【 0 7 0 1】

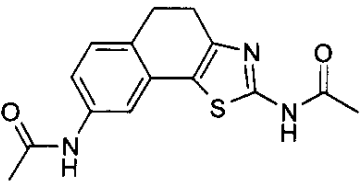
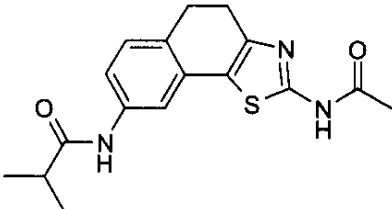
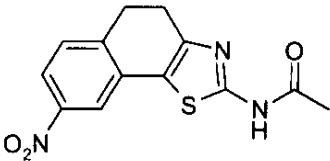
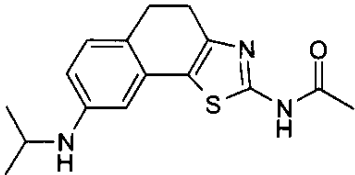
【化 3 7 9】

	R^a	R^b	R^c	m_p
451.		H		208-209
452.		H		10
453.		H		
454.		H		20

【 0 7 0 2 】

【化 3 8 0】

実施例 H

		m_p	
455.		181-183 Decomp.	10
456.		272-274 Decomp.	
457.		> 315	20
458.		183-184	

【 0 7 0 3】

指示の範囲

式 1 の化合物は治療分野で種々の可能な適用を特徴とすることがわかった。本発明の式 1 の化合物が好ましくは PI3-キナーゼモジュレーターとしてのそれらの医薬活性のために使用されるこれらの適用が特に挙げられるべきである。

一般に言えば、これらは病因 PI3-キナーゼがかかわる疾患、特に炎症性疾患及びアレルギー性疾患である。炎症性及びアレルギー性の呼吸系の病気、胃腸道の炎症性疾患、運動器官の炎症性疾患、炎症性及びアレルギー性の皮膚疾患、炎症性の眼の疾患、鼻粘膜の疾患、自己免疫反応を伴う炎症性もしくはアレルギー性の疾患又は腎臓の炎症が特に挙げられるべきである。治療は症候的、適合的、治癒的又は予防的であってもよい。

特別に挙げられる呼吸系の病気は慢性かつ / 又は閉塞性の呼吸系の病気であろう。本発明の式 1 の化合物は、それらの薬理的性質のために、

- ・ 組織損傷
- ・ 気道の炎症
- ・ 気管支の過剰反応性
- ・ 炎症の結果としての肺の再構築のプロセス
- ・ 疾患の悪化（進行）

の軽減をもたらし得る。

【 0 7 0 4】

30

40

50

本発明の化合物は慢性気管支炎、急性気管支炎、細菌もしくはウイルスの感染又は菌類もしくはぜん虫により生じた気管支炎、アレルギー性気管支炎、中毒性気管支炎、慢性閉塞性気管支炎(COPD)、喘息(内因性又はアレルギー性)、小児喘息、気管支拡張、アレルギー性肺炎、アレルギー性又は非アレルギー性鼻炎、慢性副鼻腔炎、腭のう胞性繊維炎又は腭線維症、アルファ-1-アンチトリプシン欠乏、咳、肺気腫、間質性肺疾患、例えば、肺線維症、アスベスト肺及びけい肺並びに肺炎、反応性亢進気道、鼻ポリープ、肺水腫、例えば、中毒性肺水腫及びARDS/IRDS、異なる起源の肺炎、例えば、放射線誘発肺炎もしくは吸入により生じた肺炎又は感染性肺炎、膠原病、例えば、エリテマトーデス、全身性硬皮症、サルコイドーシス又はベック病の治療のための薬物を調製するのに特に好ましい。

10

式1の化合物はまた皮膚の疾患、例えば、乾癬、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症、多形滲出性紅斑(スチーブンス-ジョンソン症候群)、疱疹状皮膚炎、硬皮症、白斑、イラクサ発疹(蕁麻疹)、エリテマトーデス、のう胞及び表面の膿皮症、内因性及び外因性のアクネ、赤鼻並びにその他の炎症性もしくはアレルギー性又は増殖性の皮膚疾患の治療に適している。

【0705】

更に、式1の化合物は自己免疫反応を伴う炎症性又はアレルギー性症状、例えば、炎症性腸疾患、例えば、クローン病又は潰瘍性大腸炎、関節炎型の疾患、例えば、慢性関節リウマチ又は乾癬性関節炎、骨関節炎、リウマチ様脊椎炎及びその他の関節の症状又は多発性硬化症の症例における治療上の使用に適している。

20

下記の一般の炎症性又はアレルギー性の疾患(これらは式1の化合物を含む薬物で治療し得る)がまた挙げられる。

- ・眼の炎症、例えば、種々の種類の、例えば、菌類又は細菌による感染により生じた結膜炎、アレルギー性結膜炎、刺激性結膜炎、薬物誘発結膜炎、角膜炎、ブドウ膜炎
- ・鼻粘膜の疾患、例えば、アレルギー性鼻炎/副鼻腔炎又は鼻ポリープ
- ・炎症性又はアレルギー性症状、例えば、全身性エリテマトーデス、慢性肝炎、腎臓炎症、例えば、腎炎、間質性腎炎及び特発性ネフローゼ症候群。

式1の化合物を含む薬物でそれらの薬理学的活性に基づいて治療し得るその他の疾患として、トキシックショック症候群又は敗血症性ショック症候群、アテローム硬化症、中耳感染症(中耳炎)、心臓の肥大、心不全、卒中、虚血性再灌流損傷又は神経変性疾患、例えば、パーキンソン病又はアルツハイマーが挙げられる。

30

【0706】

組み合わせ

式1の化合物はそれら自体で、又は本発明の式1のその他の活性物質と連係して使用されてもよい。所望により、一般式1の化合物はまたその他の薬理学的活性物質と連係して使用されてもよい。

例えば、ベータミメチックス、アンチコリン作用薬、コルチコステロイド、PDE4-インヒビター、LTD4-アンタゴニスト、EGFR-インヒビター、ドーパミン-アゴニスト、H1-抗ヒスタミン、PAF-アンタゴニスト及びPI3-キナーゼインヒビター又はこれらの二重もしくは三重の組み合わせ、例えば、

40

- ベータミメチックスとコルチコステロイド、PDE4-インヒビター、EGFR-インヒビター又はLTD4-アンタゴニスト、
- アンチコリン作用薬とベータミメチックス、コルチコステロイド、PDE4-インヒビター、EGFR-インヒビター又はLTD4-アンタゴニスト、
- コルチコステロイドとPDE4-インヒビター、EGFR-インヒビター又はLTD4-アンタゴニスト、
- PDE4-インヒビターとEGFR-インヒビター又はLTD4-アンタゴニスト、
- EGFR-インヒビターとLTD4-アンタゴニスト

の組み合わせから選ばれる活性物質が使用されることが好ましい。

本発明はまた夫々が化合物の上記カテゴリーの一種から選ばれる、3種の活性物質の組

50

み合わせを含む。

使用される好適なベータミメチックスはアルブテロール、アルホルモテロール、バムブテロール、ピトルテロール、プロキサテロール、カルブテロール、クレンブテロール、フェノテロール、ホルモテロール、ヘキサプレナリン、イブテロール、イソエタリン、イソプレナリン、レボサルブタモール、マブテロール、メルアドリン、メタプロテレロール、オルシプレナリン、ピルブテロール、プロカテロール、レプロテロール、リミテロール、リトドリン、サルメファモール、サルメテロール、スルフソテレノール、スルホンテロール、テルブタリン、チアラミド、トルブテロール、ジンテロール、CHF-1035、HOKU-81、KUL-1248並びに

- 3-(4-{6-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチルアミノ]-ヘキシルオキシ}-ブチル)-ベンジル-スルホンアミド 10
- 5-[2-(5,6-ジエチル-インダン-2-イルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル]-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン
- 4-ヒドロキシ-7-[2-{[2-{[3-(2-フェニルエトキシ)プロピル]スルホニル}エチル]-アミノ}エチル]-2(3H)-ベンゾチアゾロン
- 1-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-[4-(1-ベンゾイミダゾリル)-2-メチル-2-ブチルアミノ]エタノール
- 1-[3-(4-メトキシベンジル-アミノ)-4-ヒドロキシフェニル]-2-[4-(1-ベンゾイミダゾリル)-2-メチル-2-ブチルアミノ]エタノール
- 1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2-[3-(4-N,N-ジメチルアミノフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール 20
- 【0707】
- 1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール
- 1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2-[3-(4-n-ブチルオキシフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール
- 1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2-{4-[3-(4-メトキシフェニル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-2-メチル-2-ブチルアミノ}エタノール
- 5-ヒドロキシ-8-(1-ヒドロキシ-2-イソプロピルアミノブチル)-2H-1,4-ベンゾキサジン-3-(4H)-オン 30
- 1-(4-アミノ-3-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-2-tert-ブチルアミノ)エタノール
- 6-ヒドロキシ-8-{1-ヒドロキシ-2-[2-(4-メトキシ-フェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-エチル}-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン
- 6-ヒドロキシ-8-{1-ヒドロキシ-2-[2-(エチル4-フェノキシ-アセテート)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-エチル}-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン
- 6-ヒドロキシ-8-{1-ヒドロキシ-2-[2-(4-フェノキシ-酢酸)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-エチル}-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン
- 8-{2-[1,1-ジメチル-2-(2,4,6-トリメチルフェニル)-エチルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン 40
- 6-ヒドロキシ-8-{1-ヒドロキシ-2-[2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-エチル}-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン
- 6-ヒドロキシ-8-{1-ヒドロキシ-2-[2-(4-イソプロピル-フェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-エチル}-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン
- 8-{2-[2-(4-エチル-フェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン
- 8-{2-[2-(4-エトキシ-フェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン
- 4-(4-{2-[2-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-2-メチル-プロピル}-フェノキシ)-酪酸 50

- 8-{2-[2-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

【0708】

- 1-(4-エトキシ-カルボニルアミノ-3-シアノ-5-フルオロフェニル)-2-(tert-ブチルアミノ)エタノール

(必要によりこれらのラセミ体、鏡像体、ジアステレオマーの形態また必要によりこれらの薬理学上許される酸付加塩、溶媒和物又は水和物の形態)の中から選ばれた化合物であることが好ましい。本発明によれば、ベータミメチックスの酸付加塩は塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸水素塩、リン酸水素塩、ヒドロメタンスルホン酸塩、ヒドロ硝酸塩、マレイン酸水素塩、ヒドロ酢酸塩、クエン酸水素塩、フマル酸水素塩、酒石酸水素塩、シュウ酸水素塩、コハク酸水素塩、安息香酸水素塩及びヒドロ-p-トルエンスルホネートの中から選ばれることが好ましい。

【0709】

使用されるアンチコリン作用薬はチオトロピウム塩、好ましくは臭化物塩、オキシトロピウム塩、好ましくは臭化物塩、フルトロピウム塩、好ましくは臭化物塩、イプラトロピウム塩、好ましくは臭化物塩、グリコピロニウム塩、好ましくは臭化物塩、トロスピウム塩、好ましくは塩化物塩、トルテロジンのの中から選ばれた化合物であることが好ましい。上記塩中で、陽イオンが薬理的活性成分である。陰イオンとして、上記塩は好ましくは塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、メタンスルホン酸イオン、硝酸イオン、マレイン酸イオン、酢酸イオン、クエン酸イオン、フマル酸イオン、酒石酸イオン、シュウ酸イオン、コハク酸イオン、安息香酸イオン又はp-トルエンスルホン酸イオンを含んでもよく、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、硫酸イオン、メタンスルホン酸イオン又はp-トルエンスルホン酸イオンが対イオンとして好ましい。全ての塩のうち、塩化物、臭化物、ヨウ化物及びメタンスルホン酸塩が特に好ましい。その他の名前の挙げられる化合物は

- トロペノール2,2-ジフェニルプロピオネート-メトプロミド
- スコピン2,2-ジフェニルプロピオネート-メトプロミド
- スコピン2-フルオロ-2,2-ジフェニルアセテート-メトプロミド
- トロペノール2-フルオロ-2,2-ジフェニルアセテート-メトプロミド
- トロペノール3,3',4,4'-テトラフルオロベンジレート-メトプロミド
- スコピン3,3',4,4'-テトラフルオロベンジレート-メトプロミド
- トロペノール4,4'-ジフルオロベンジレート-メトプロミド
- スコピン4,4'-ジフルオロベンジレート-メトプロミド
- トロペノール3,3'-ジフルオロベンジレート-メトプロミド
- スコピン3,3'-ジフルオロベンジレート-メトプロミド
- トロペノール9-ヒドロキシ-フルオレン-9-カルボキシレート-メトプロミド
- トロペノール9-フルオロ-フルオレン-9-カルボキシレート-メトプロミド
- スコピン9-ヒドロキシ-フルオレン-9-カルボキシレート-メトプロミド
- スコピン9-フルオロ-フルオレン-9-カルボキシレート-メトプロミド
- トロペノール9-メチル-フルオレン-9-カルボキシレート-メトプロミド
- スコピン9-メチル-フルオレン-9-カルボキシレート-メトプロミド
- シクロプロピルトロピンベンジレート-メトプロミド
- シクロプロピルトロピン2,2-ジフェニルプロピオネート-メトプロミド
- シクロプロピルトロピン9-ヒドロキシ-キサンテン-9-カルボキシレート-メトプロミド

ド

- シクロトロピン9-メチル-フルオレン-9-カルボキシレート-メトプロミド
- シクロトロピン9-メチル-キサンテン-9-カルボキシレート-メトプロミド
- シクロトロピン9-ヒドロキシ-フルオレン-9-カルボキシレート-メトプロミド
- メチルシクロプロピルトロピン4,4'-ジフルオロベンジレート-メトプロミド
- トロペノール9-ヒドロキシ-キサンテン-9-カルボキシレート-メトプロミド

10

20

30

40

50

- スコピン9-ヒドロキシ-キサンテン-9-カルボキシレート-メトプロミド
- トロペノール9-メチル-キサンテン-9-カルボキシレート-メトプロミド
- スコピン9-メチル-キサンテン-9-カルボキシレート-メトプロミド
- トロペノール9-エチル-キサンテン-9-カルボキシレート-メトプロミド
- トロペノール9-ジフルオルメチル-キサンテン-9-カルボキシレート-メトプロミド
- スコピン9-ヒドロキシメチル-キサンテン-9-カルボキシレート-メトプロミドである

。

【 0 7 1 0 】

ここで使用されるコルチコステロイドはプレドニゾロン、プレドニゾン、ブチキソコルトプロピオネート、フルニゾリド、ベクロメタゾン、トリアムシノロン、ブデソニド、フルチカゾン、モメタゾン、シクルソニド、ロフルボニド、デキサメタゾン、ベータメタゾン、デフラザコルト、RPR-106541、NS-126、ST-26並びに

10

- (S)-フルオロメチル6,9-ジフルオロ-17-〔(2-フラニルカルボニル)オキシ〕-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオネート

- (S)-(2-オキソ-テトラヒドロ-フラン-3S-イル)6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-17-プロピオニルオキシ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオネート

、

- エチプレドノール-ジクロロアセテート

(必要によりこれらのラセミ体、鏡像体又はジアステレオマーの形態、また必要によりこれらの塩及び誘導体、溶媒和物及び/又は水和物の形態)の中から選ばれた化合物であることが好ましい。

20

ステロイドについてのあらゆる言及は存在し得るこれらのあらゆる塩もしくは誘導体、水和物又は溶媒和物についての言及を含む。ステロイドの可能な塩及び誘導体の例はこれらのアルカリ金属塩、例えば、ナトリウム塩又はカリウム塩、スルホ安息香酸塩、リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、リン酸二水素塩、パルミチン酸塩、ピバル酸塩又はフロ酸塩であってもよい。

【 0 7 1 1 】

使用し得るPDE4インヒビターはエンプロフィリン、テオフィリン、ロフルミラスト、アリフロ(シロミラスト)、トフィミラスト、ブマフェントリン、リリミラスト、アロフィリン、アチゾラム、D-4418、Bay-198004、BY343、CP-325,366、D-4396(Sch-351591)、A WD-12-281(GW-842470)、NCS-613、CDP-840、D-4418、PD-168787、T-440、T-2585、V-11 294A、CI-1018、CDC-801、CDC-3052、D-22888、YM-58997、Z-15370並びに

30

- N-(3,5-ジクロロ-1-オキソ-ピリジン-4-イル)-4-ジフルオロメトキシ-3-シクロプロピルメトキシベンズアミド

- (-)p-〔(4aR*,10bS*)-9-エトキシ-1,2,3,4,4a,10b-ヘキサヒドロ-8-メトキシ-2-メチルベンゾ〔s〕〔1,6〕ナフチリジン-6-イル〕-N,N-ジイソプロピルベンズアミド

- (R)-(+)-1-(4-プロモベンジル)-4-〔(3-シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル〕-2-ピロリドン

- 3-(シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-1-(4-N'-〔N-2-シアノ-S-メチル-イソチオウレイド〕ベンジル)-2-ピロリドン

40

- シス〔4-シアノ-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)シクロヘキサン-1-カルボン酸〕

- 2-カルボメトキシ-4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オン

- シス〔4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オール〕

【 0 7 1 2 】

- (R)-(+)-エチル〔4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-イリデン〕アセテート

- (S)-(-)-エチル〔4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-イ

50

リデン〕アセテート

- 9-シクロペンチル-5,6-ジヒドロ-7-エチル-3-(2-チエニル)-9H-ピラゾロ〔3,4-c〕-1,2,4-トリアゾロ〔4,3-a〕ピリジン

- 9-シクロペンチル-5,6-ジヒドロ-7-エチル-3-(tert-ブチル)-9H-ピラゾロ〔3,4-c〕-1,2,4-トリアゾロ〔4,3-a〕ピリジン

(必要によりこれらのラセミ体、鏡像体、ジアステレオマーの形態、また必要によりこれらの薬理学上許される酸付加塩、溶媒和物又は水和物の形態)の中から選ばれた化合物であることが好ましい。本発明によれば、ベータミメチックスの酸付加塩は塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸水素塩、リン酸水素塩、ヒドロメタンスルホン酸塩、ヒドロ硝酸塩、マレイン酸水素塩、ヒドロ酢酸塩、クエン酸水素塩、フマル酸水素塩、酒石酸水素塩、シュウ酸水素塩、コハク酸水素塩、ヒドロ安息香酸塩及びヒドロ-p-トルエン

10

スルホン酸塩の中から選ばれることが好ましい。
使用し得るLTD4-アンタゴニストはモンテルカスト、プラシルカスト、ザフィルルカスト、MCC-847 (ZD-3523)、MN-001、MEN-91507 (LM-1507)、VUF-5078、VUF-K-8707、L-733321並びに

- 1-(((R)-(3-(2-(6,7-ジフルオロ-2-キノリニル)エテニル)フェニル)-3-(2-(2-ヒドロキシ-2-プロピル)フェニル)チオ)メチルシクロプロパン-酢酸、

【0713】

- 1-(((R)-3(3-(2-(2,3-ジクロロチエノ〔3,2-b〕ピリジン-5-イル)-(E)-エテニル)フェニル)-3-(2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニル)プロピル)チオ)メチル)シクロプロパン-酢酸

20

- {2-〔2-(4-tert-ブチル-2-チアゾリル)-5-ベンゾフラニル〕オキシメチル}フェニル〕酢酸

(必要によりこれらのラセミ体、鏡像体、ジアステレオマーの形態、また必要によりこれらの薬理学上許される酸付加塩、溶媒和物又は水和物の形態)の中から選ばれた化合物であることが好ましい。本発明によれば、ベータミメチックスの酸付加塩は塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸水素塩、リン酸水素塩、ヒドロメタンスルホン酸塩、ヒドロ硝酸塩、マレイン酸水素塩、ヒドロ酢酸塩、クエン酸水素塩、フマル酸水素塩、酒石酸水素塩、シュウ酸水素塩、コハク酸水素塩、ヒドロ安息香酸塩及びヒドロ-p-トルエン

30

スルホン酸塩の中から選ばれることが好ましい。LTD4-アンタゴニストが生成し得る塩又は誘導体は、例えば、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム塩又はカリウム塩、アルカリ土類金属塩、スルホ安息香酸塩、リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、リン酸二水素塩、パルミチン酸塩、ピバル酸塩又はフロ酸塩を意味する。

【0714】

使用し得るEGFR-インヒビターはセツキシマブ、トラスツズマブ、ABX-EGF、Mab ICR-62並びに

- 4-〔(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ〕-6-〔〔4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル〕アミノ〕-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン

- 4-〔(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ〕-6-〔〔4-(N,N-ジエチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル〕アミノ〕-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン

40

- 4-〔(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ〕-6-〔〔4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル〕アミノ〕-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン

- 4-〔(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ〕-6-〔〔4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル〕アミノ〕-7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン

- 4-〔(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ〕-6-〔〔4-((R)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル〕アミノ〕-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン

- 4-〔(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ〕-6-〔〔4-((R)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル〕アミノ〕-7-〔(S)-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ〕-キナゾリン

50

- 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ] -6- { [4-((R)-2-メトキシメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-プテン-1-イル] アミノ } -7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン

- 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ] -6- [2-((S)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ] -7-メトキシ-キナゾリン

- 4- [(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ] -6- ({4- [N-(2-メトキシ-エチル)-N-メチル-アミノ] -1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ) -7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン

- 4- [(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ] -6- { [4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-プテン-1-イル] アミノ } -7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン

10

- 4- [(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ] -6- { [4-(N,N-ビス-(2-メトキシ-エチル)-アミノ)-1-オキソ-2-プテン-1-イル] アミノ } -7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン

- 4- [(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ] -6- ({4- [N-(2-メトキシ-エチル)-N-エチル-アミノ] -1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ) -7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン

【 0 7 1 5 】

- 4- [(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ] -6- ({4- [N-(2-メトキシ-エチル)-N-メチル-アミノ] -1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ) -7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン

- 4- [(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ] -6- ({4- [N-(テトラヒドロピラン-4-イル)-N-メチル-アミノ] -1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ) -7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン

20

- 4- [(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ] -6- { [4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-プテン-1-イル] アミノ } -7-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-キナゾリン

- 4- [(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ] -6- { [4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-プテン-1-イル] アミノ } -7-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-キナゾリン

- 4- [(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ] -6- ({4- [N-(2-メトキシ-エチル)-N-メチル-アミノ] -1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ) -7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン

- 4- [(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ] -6- { [4-(N-シクロプロピル-N-メチル-アミノ)-1-オキソ-2-プテン-1-イル] アミノ } -7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン

- 4- [(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ] -6- { [4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-プテン-1-イル] アミノ } -7- [(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ] -キナゾリン

30

- 4- [(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ] -6- { [4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-プテン-1-イル] アミノ } -7- [(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ] -キナゾリン

- 4- [(3-エチニル-フェニル)アミノ] -6,7-ビス-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン

- 4- [(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ] -7- [3-(モルホリン-4-イル)-プロピルオキシ] -6- [(ピニルカルボニル)アミノ] -キナゾリン

- 4- [(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ] -6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン

- 3-シアノ-4- [(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ] -6- { [4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-プテン-1-イル] アミノ } -7-エトキシ-キノリン

40

【 0 7 1 6 】

- 4- { [3-クロロ-4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル] アミノ } -6- (5- { [(2-メタンスルホニル-エチル)アミノ] メチル } -フラン-2-イル)キナゾリン

- 4- [(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ] -6- { [4-((R)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-プテン-1-イル] アミノ } -7-メトキシ-キナゾリン

- 4- [(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ] -6- { [4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-プテン-1-イル] アミノ } -7- [(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ] -キナゾリン

- 4- [(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ] -6- ({4- [N,N-ビス-(2-メトキシ-エチ

50

ル)-アミノ}-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ)-7-[(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン

-4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-{[4-(5,5-ジメチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-キナゾリン

-4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-7-メトキシ-キナゾリン

-4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-7-[(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン

-4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-7-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-6-[(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン

-4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{2-[4-(2-オキソ-モルホリン-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-7-メトキシ-キナゾリン

【0717】

-4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン

-4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-アミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン

-4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-メタンスルホニルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン

-4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-3-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン

-4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン

-4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン

-4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(メトキシメチル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン

-4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(ピペリジン-3-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン

-4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[1-(2-アセチルアミノ-エチル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン

-4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-エトキシ-キナゾリン

-4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-7-ヒドロキシ-キナゾリン

-4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン

-4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{トランス-4-[(ジメチルアミノ)スルホニルアミノ]-シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン

-4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{トランス-4-[(モルホリン-4-イル)カルボニルアミノ]-シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン

【0718】

-4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{トランス-4-[(モルホリン-4-イル)スルホニルアミノ]-シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン

-4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-(2-アセチルアミノ-エトキシ)-キナゾリン

-4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-(2-メタンスルホニルアミノ-エトキシ)-キナゾリン

10

20

30

40

50

- 4-〔(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ〕-6-{1-〔(ピペリジン-1-イル)カルボニル〕-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン
- 4-〔(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ〕-6-(1-アミノカルボニルメチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン
- 4-〔(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ〕-6-(シス-4-{N-〔(テトラヒドロピラン-4-イル)カルボニル〕-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン
- 4-〔(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ〕-6-(シス-4-{N-〔(モルホリン-4-イル)カルボニル〕-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン
- 4-〔(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ〕-6-(シス-4-{N-〔(モルホリン-4-イル)スルホニル〕-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン
- 4-〔(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ〕-6-(トランス-4-エタンスルホニルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン
- 4-〔(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ〕-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-エトキシ-キナゾリン
- 【 0 7 1 9 】
- 4-〔(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ〕-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン
- 4-〔(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ〕-6-〔1-(2-メトキシ-アセチル)-ピペリジン-4-イルオキシ〕-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン
- 4-〔(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ〕-6-(シス-4-アセチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン
- 4-〔(3-エチニル-フェニル)アミノ〕-6-〔1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-ピペリジン-4-イルオキシ〕-7-メトキシ-キナゾリン
- 4-〔(3-エチニル-フェニル)アミノ〕-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン
- 4-〔(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ〕-6-(シス-4-{N-〔(ピペリジン-1-イル)カルボニル〕-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン
- 4-〔(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ〕-6-(シス-4-{N-〔(4-メチル-ピペラジン-1-イル)カルボニル〕-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン
- 4-〔(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ〕-6-{シス-4-〔(モルホリン-4-イル)カルボニルアミノ〕-シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン
- 4-〔(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ〕-6-{1-〔2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エチル〕-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン
- 4-〔(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ〕-6-{1-〔(モルホリン-4-イル)カルボニル〕-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン
- 4-〔(3-エチニル-フェニル)アミノ〕-6-(1-アセチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン
- 4-〔(3-エチニル-フェニル)アミノ〕-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン
- 4-〔(3-エチニル-フェニル)アミノ〕-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン
- 4-〔(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ〕-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン
- 4-〔(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ〕-6-(1-イソプロピルオキシカルボニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン

10

20

30

40

50

【 0 7 2 0 】

- 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ] -6-(シス-4-メチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン

- 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ] -6-{シス-4- [N-(2-メトキシ-アセチル)-N-メチル-アミノ] -シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン

- 4- [(3-エチニル-フェニル)アミノ] -6-(ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン

- 4- [(3-エチニル-フェニル)アミノ] -6- [1-(2-メトキシ-アセチル)-ピペリジン-4-イルオキシ] -7-メトキシ-キナゾリン

- 4- [(3-エチニル-フェニル)アミノ] -6-{1- [(モルホリン-4-イル)カルボニル] -ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン

- 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ] -6-{1- [(シス-2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)カルボニル] -ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン

- 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ] -6-{1- [(2-メチル-モルホリン-4-イル)カルボニル] -ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン

- 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ] -6-{1- [(S,S)-(2-オキサ-5-アザ-ビシクロ [2.2.1] ヘプト-5-イル)カルボニル] -ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン

- 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ] -6-{1- [(N-メチル-N-2-メトキシエチル-アミノ)カルボニル] -ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン

- 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ] -6-(1-エチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン

【 0 7 2 1 】

- 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ] -6-{1- [(2-メトキシエチル)カルボニル] -ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン

- 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ] -6-{1- [(3-メトキシプロピル-アミノ)カルボニル] -ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン

- 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ] -6- [シス-4-(N-メタンスルホニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキサン-1-イルオキシ] -7-メトキシ-キナゾリン

- 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ] -6- [シス-4-(N-アセチル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキサン-1-イルオキシ] -7-メトキシ-キナゾリン

- 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ] -6-(トランス-4-メチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン

- 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ] -6- [トランス-4-(N-メタンスルホニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキサン-1-イルオキシ] -7-メトキシ-キナゾリン

- 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ] -6-(トランス-4-ジメチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン

- 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ] -6-(トランス-4-{N- [(モルホリン-4-イル)カルボニル] -N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン

- 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ] -6- [2-(2,2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ] -7- [(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ] -キナゾリン

- 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ] -6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン

- 4- [(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ] -6-(1-シアノ-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン

(必要によりこれらのラセミ体、鏡像体、ジアステレオマーの形態、また必要によりこれらの薬理学上許される酸付加塩、溶媒和物又は水和物の形態)の中から選ばれた化合物であることが好ましい。本発明によれば、ベータミメチックスの酸付加塩は塩酸塩、臭化水

10

20

30

40

50

素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸水素塩、リン酸水素塩、ヒドロメタンスルホン酸塩、ヒドロ硝酸塩、マレイン酸水素塩、ヒドロ酢酸塩、クエン酸水素塩、フマル酸水素塩、酒石酸水素塩、シュウ酸水素塩、コハク酸水素塩、ヒドロ安息香酸塩及びヒドロ-p-トルエンスルホン酸塩の中から選ばれることが好ましい。

【0722】

使用し得るドーパミンアゴニストはプロモクリプチン、カベルゴリン、アルファ-ジヒドロエルゴクリプチン、リスリド、ペルゴリド、ブラムペキソール、ロキシンドール、ロピニロール、タリペキソール、テルグリド及びビオザン（必要によりこれらのラセミ体、鏡像体、ジアステレオマーの形態、また必要によりこれらの薬理学上許される酸付加塩、溶媒和物又は水和物の形態）の中から選ばれた化合物であることが好ましい。本発明によれば、ベータミメチックスの酸付加塩は塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸水素塩、リン酸水素塩、ヒドロメタンスルホン酸塩、ヒドロ硝酸塩、マレイン酸水素塩、ヒドロ酢酸塩、クエン酸水素塩、フマル酸水素塩、酒石酸水素塩、シュウ酸水素塩、コハク酸水素塩、ヒドロ安息香酸塩及びヒドロ-p-トルエンスルホン酸塩の中から選ばれることが好ましい。

10

使用し得るH1-アンチヒスタミンはエピナスチン、セチリジン、アゼラスチン、フェキシソフェナジン、レボカバステチン、ロラタジン、ミゾラスチン、ケトチフェン、エメダスチン、ジメチンデン、クレマスチン、バミピン、セクスクロルフェニラミン、フェニラミン、ドキシラミン、クロルフェノキサミン、ジメンヒドリネート、ジフェンヒドラミン、プロメタジン、エバステチン、デスロラチジン及びメクロジン、（必要によりこれらのラセミ体、鏡像体、ジアステレオマーの形態、また必要によりこれらの薬理学上許される酸付加塩、溶媒和物又は水和物の形態）の中から選ばれた化合物であることが好ましい。本発明によれば、ベータミメチックスの酸付加塩は塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸水素塩、リン酸水素塩、ヒドロメタンスルホン酸塩、ヒドロ硝酸塩、マレイン酸水素塩、ヒドロ酢酸塩、クエン酸水素塩、フマル酸水素塩、酒石酸水素塩、シュウ酸水素塩、コハク酸水素塩、ヒドロ安息香酸塩及びヒドロ-p-トルエンスルホン酸塩の中から選ばれることが好ましい。

20

【0723】

使用し得るPAF-アンタゴニストは

- 4-(2-クロロフェニル)-9-メチル-2-[3-(4-ホルホルニル)-3-プロパノン-1-イル]-6 H-チエノ-[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン

30

- 6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロ-1-メチル-8-[(4-ホルホルニル)カルボニル]-4H,7H-シクロ-ペンタ-[4,5]チエノ-[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン

（必要によりこれらのラセミ体、鏡像体、ジアステレオマーの形態、また必要によりこれらの薬理学上許される酸付加塩、溶媒和物又は水和物の形態）の中から選ばれた化合物であることが好ましい。本発明によれば、ベータミメチックスの酸付加塩は塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸水素塩、リン酸水素塩、ヒドロメタンスルホン酸塩、ヒドロ硝酸塩、マレイン酸水素塩、ヒドロ酢酸塩、クエン酸水素塩、フマル酸水素塩、酒石酸水素塩、シュウ酸水素塩、コハク酸水素塩、ヒドロ安息香酸塩及びヒドロ-p-トルエンスルホン酸塩の中から選ばれることが好ましい。

40

【0724】

製剤

本発明の化合物は経口経路、経皮経路、吸入経路、非経口経路又は舌下経路により投与し得る。本発明の化合物は通常の製剤、例えば、実質的に不活性医薬担体及び有効用量の活性物質からなる組成物、例えば、錠剤、被覆錠剤、カプセル、ロゼンジ、粉末、溶液、懸濁液、エマルション、シロップ、座薬、経皮系等中に活性成分として存在する。本発明の化合物の有効用量は経口投与について0.1~5000mg/投薬、好ましくは1~500mg/投薬、更に好ましくは5-300mg/投薬であり、また静脈内、皮下又は筋肉内の投与について0.001~50mg/投薬、好ましくは0.1~10mg/投薬である。吸入について、本発明によれば、0.01

50

～1.0%、好ましくは0.1～0.5%の活性物質を含む溶液が好適である。吸入による投与について、粉末、エタノール性溶液又は水溶液の使用が好ましい。また、本発明の化合物を、好ましくは生理食塩水又は栄養食塩水溶液中の、注入のための溶液として使用することが可能である。

本発明の化合物はそれら自体で、又は本発明のその他の活性物質と連係して、必要によりまたその他の薬理学的活性物質と連係して使用し得る。好適な製剤として、例えば、錠剤、カプセル、座薬、溶液、シロップ、エマルション又は分散可能な粉末が挙げられる。相当する錠剤は、例えば、一種以上の活性物質を既知の賦形剤、例えば、不活性希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はラクトース、崩壊剤、例えば、トウモロコシ澱粉又はアルギン酸、結合剤、例えば、澱粉又はゼラチン、滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム又はタルク及びノ又は放出を遅延するための薬剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、セルロースアセテートフタレート、又はポリ酢酸ビニルと混合することにより得られてもよい。錠剤はまた幾つかの層を含んでもよい。

【0725】

被覆錠剤は従って錠剤と同様にして製造されたコアを錠剤被覆に通常使用される物質、例えば、コリドン又はセラック、アラビアゴム、タルク、二酸化チタン又は糖で被覆することにより調製し得る。遅延放出を得、又は不適合性を防止するために、コアはまた幾つかの層からなってもよい。同様に錠剤被覆物はおそらく錠剤について上記された賦形剤を使用して、遅延放出を得るための幾つかの層からなってもよい。

本発明の活性物質又はこれらの組み合わせを含むシロップは更に甘味料、例えば、サッカリン、シクラメート、グリセロール又は糖及び風味増強剤、例えば、風味料、例えば、バニリン又はオレンジエキスを含んでもよい。それらはまた懸濁アジュバント又は増粘剤、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、湿潤剤、例えば、脂肪アルコールとエチレンオキサイドの縮合生成物、又は防腐剤、例えば、p-ヒドロキシベンゾエートを含んでもよい。

注射用の溶液は通常の方法で、例えば、防腐剤、例えば、p-ヒドロキシベンゾエート、又は安定剤、例えば、エチレンジアミンテトラ酢酸のアルカリ金属塩の添加により調製され、注射バイアル又はアンプルに移される。

【0726】

一種以上の活性物質又は活性物質の組み合わせを含むカプセルは、例えば、活性物質を不活性担体、例えば、ラクトース又はソルビトールと混合し、それらをゼラチンカプセルに詰めることにより調製し得る。

好適な座薬は、例えば、この目的に用意した担体、例えば、中性脂肪もしくはポリエチレングリコール又はこれらの誘導体と混合することによりつくられてもよい。

治療有効な毎日の用量は成人当り1～2000mg、好ましくは10-500mgである。

以下の実施例は本発明の範囲を限定しないで本発明を説明する。

医薬製剤の実施例

A) 錠剤	錠剤当り
活性物質	100mg
ラクトース	140mg
トウモロコシ澱粉	240mg
ポリビニルピロリドン	15mg
ステアリン酸マグネシウム	5mg
	500mg

微細に粉碎された活性物質、ラクトース及びトウモロコシ澱粉の一部と一緒に混合する。その混合物を篩分け、次いで水中のポリビニルピロリドンの溶液で湿らせ、混練し、湿式造粒し、乾燥させる。その顆粒、トウモロコシ澱粉の残部及びステアリン酸マグネシウムを篩分け、一緒に混合する。その混合物を圧縮して好適な形状及びサイズの錠剤を形成する。

【0727】

B) <u>錠剤</u>	<u>錠剤当り</u>
活性物質	80mg
トウモロコシ澱粉	190mg
ラクトース	55mg
微結晶性セルロース	35mg
ポリビニルピロリドン	15mg
ナトリウム-カルボキシメチル澱粉	23mg
ステアリン酸マグネシウム	<u>2mg</u>
	400mg

微細に粉碎された活性物質、トウモロコシ澱粉の一部、ラクトース、微結晶性セルロース及びポリビニルピロリドンと一緒に混合し、その混合物を篩分け、残りのトウモロコシ澱粉及び水で処理して顆粒を得、これを乾燥させ、篩分ける。ナトリウム-カルボキシメチル澱粉及びステアリン酸マグネシウムを添加し、混合し、その混合物を圧縮して好適なサイズの錠剤を形成する。

10

C) <u>被覆錠剤</u>	<u>被覆錠剤当り</u>
活性物質	5mg
トウモロコシ澱粉	41.5mg
ラクトース	30mg
ポリビニルピロリドン	3mg
ステアリン酸マグネシウム	<u>0.5mg</u>
	80mg

20

活性物質、トウモロコシ澱粉、ラクトース及びポリビニルピロリドンを十分に混合し、水で湿らせる。その湿った塊を1mmのメッシュサイズを有する篩に押しやり、約45 で乾燥させ、次いで顆粒を同篩に通す。ステアリン酸マグネシウムを混入した後、6mmの直径を有する凸形錠剤コアーを錠剤製造機中で圧縮する。こうして製造した錠剤コアーを既知の様式で実質的に糖及びタルクからなる被覆物で被覆する。完成被覆錠剤をワックスで磨く。

【 0 7 2 8 】

D) <u>カプセル</u>	<u>カプセル当り</u>
活性物質	50mg
トウモロコシ澱粉	268.5mg
ステアリン酸マグネシウム	<u>1.5mg</u>
	320mg

30

その物質及びトウモロコシ澱粉を混合し、水で湿らせる。その湿った塊を篩分け、乾燥させる。乾燥した顆粒を篩分け、ステアリン酸マグネシウムと混合する。完成混合物をサイズ1硬質ゼラチンカプセルに詰める。

E) <u>アンプル溶液</u>	
活性物質	50mg
塩化ナトリウム	50mg
注射用の水	5ml

40

活性物質をそれ自体のpH又は必要によりpH5.5~6.5で水に溶解し、塩化ナトリウムを添加してそれを等張にする。得られた溶液を濾過して発熱物質を除き、濾液を無菌条件下でアンプルに移し、次いで滅菌し、融着によりシールする。アンプルは活性物質5mg、25mg及び50mgを含む。

F) <u>座薬</u>	
活性物質	50mg
固体脂肪	<u>1650mg</u>
	1700mg

硬質脂肪を融解する。40 で粉碎された活性物質を均一に分散させる。それを38 に冷却し、わずかに冷却した座薬金型に注入する。

50

【 0 7 2 9 】

G) 経口懸濁液

活性物質	50mg
ヒドロキシエチルセルロース	50mg
ソルビン酸	5mg
ソルビトール (70 %)	600mg
グリセロール	200mg
風味料	15mg
水添加	5ml

蒸留水を70 に加熱する。ヒドロキシエチルセルロースを攪拌しながらその中に溶解する。ソルビトール溶液及びグリセロールの添加後に、その混合物を周囲温度に冷却する。周囲温度で、ソルビン酸、風味料及び物質を添加する。空気を懸濁液から除くために、それを攪拌しながら排気する。活性物質50mg。

10

フロントページの続き

- (74)代理人 100114007
弁理士 平山 孝二
- (72)発明者 ブライトフェルダー シュテフェン
ドイツ連邦共和国 8 8 4 3 3 アスマンスハルト ヴァイヘルガッセ 2 1
- (72)発明者 マイアー ウド
ドイツ連邦共和国 8 9 2 5 0 ゼンデン ビールヴェーク 1 9
- (72)発明者 プラントル トリクシー
スイス ツェーハー 4 0 5 6 バーゼル ムルバッハーシュトラッセ 2 7
- (72)発明者 グラウエルト マティアス
ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ オシュターベルクシュトラッセ 1 0
- (72)発明者 ヘンケ クリシュトフ
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 8 インゲルハイム テュルニールシュトラッセ 4 3
- (72)発明者 ホフマン マティアス
ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 1 ミッテルビベラッハ ゴーネンヴェーク 1 7
- (72)発明者 パウチュ アレクサンダー
ドイツ連邦共和国 8 9 0 7 5 ウルム オッホゼンシュタイゲ 4 2
- (72)発明者 イェルゲンセン アンネ
ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ フォルマーヴェーク 3
- (72)発明者 カルクブレンナー フランク
ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 8 アッテンヴァイラー フリートホフシュトラッセ 1 2
- (72)発明者 シェンツレ ゲルハルト
ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ ソフィー フォン ラ ロシュ ヴェーク 1 0
- (72)発明者 バウアー エックハルト
ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ ニッケレスハルデ 1 1
- (72)発明者 ビュットナー フランク
ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 8 アッテンヴァイラー フリートホフシュトラッセ 1 6
- (72)発明者 ペーターズ シュテファン
ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ フリートホフヴェーク 6

審査官 大野 晃

- (56)参考文献 国際公開第 9 4 / 0 1 8 2 1 2 (WO , A 1)
特表 2 0 0 3 - 5 2 1 5 4 3 (JP , A)
Chordia, Mahendra D.; Murphree, Lauren J.; Macdonald, Timothy L.; Linden, Joel; Olsson, Ray A. , 2-Aminothiazoles: A new class of agonist allosteric enhancers of A1 adenosine receptors , Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters , 2 0 0 2 年 , 12(12) , 1563-1566

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 277/84
C07D 513/04
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)