

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002 年 1 月 3 日 (03.01.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/00648 A1(51) 国際特許分類⁷: C07D 403/12, 401/14, 409/14, 401/12, 405/12, 233/60, 405/14, A61K 31/497, 31/4439, 31/444, 31/4164, A61P 43/00, 29/00, 19/02, 19/10

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/04836

(22) 国際出願日: 2001 年 6 月 8 日 (08.06.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-194024 2000 年 6 月 28 日 (28.06.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エスエス製薬株式会社 (SSP CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8481 東京都中央区日本橋浜町2-12-4 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 昆野富士子 (KONNO, Fujiko) [JP/JP]; 〒286-0202 千葉県印旛郡富里町日吉倉395-202 Chiba (JP). 長尾美宏 (NAGAO, Yoshihiro) [JP/JP]; 〒286-0035 千葉県成田市園護台1147-18 Chiba (JP). 磯前和男 (ISOMAE, Kazuo) [JP/JP]; 〒270-1606 千葉県印旛郡印旛村平賀学園台2-10-18 Chiba (JP). 大塚真理 (OHTSUKA, Mari) [JP/JP]; 〒275-0026 千葉県習志野市谷津4-7-15-704 Chiba (JP). 高橋善幸 (TAKAHASHI, Yoshiyuki) [JP/JP]; 〒286-0037 千葉県成田市橋賀台3-5-12-106 Chiba (JP). 石井二三夫 (ISHII, Fumio) [JP/JP]; 〒981-0944 宮城県仙台市青葉区子平町3-15-106 Miyagi (JP). 廣田浩之 (HIROTA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒286-0036 千葉県成田市加

良部5-8-6-406 Chiba (JP). 武田 直 (TAKEDA, Sunao) [JP/JP]; 〒286-0036 千葉県成田市加良部4-25-7-302 Chiba (JP). 川本德行 (KAWAMOTO, Noriyuki) [JP/JP]; 〒286-0036 千葉県成田市加良部5-8-2-302 Chiba (JP). 本田晴義 (HONDA, Haruyoshi) [JP/JP]; 〒286-0205 千葉県印旛郡富里町根木名1049-8 Chiba (JP). 佐藤 進 (SATO, Susumu) [JP/JP]; 〒286-0011 千葉県成田市玉造6-15-5 Chiba (JP).

(74) 代理人: 有賀三幸, 外 (ARUGA, Mitsuyuki et al.); 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

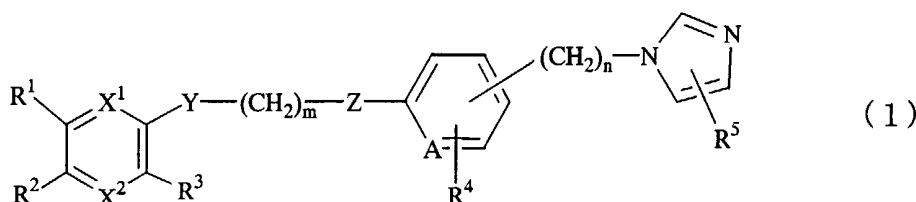
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: IMIDAZOLE DERIVATIVES OR SALTS THEREOF AND DRUGS CONTAINING THE DERIVATIVES OR THE SALTS

(54) 発明の名称: イミダゾール誘導体又はその塩及びこれを含有する医薬

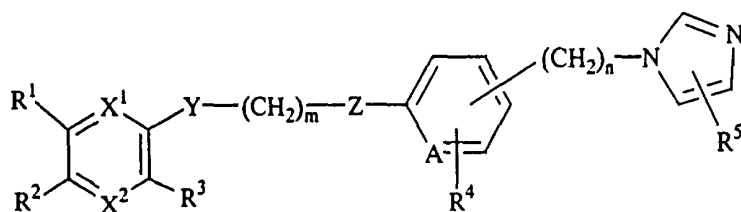
(57) Abstract: Imidazole derivatives of the general formula (1) or salts thereof; and drugs containing the derivatives or the salts as the active ingredient wherein R¹ and R² are each aryl, heteroaryl, or the like; A, X¹ and X² are each N or CH; Y and Z are each O, S, or the like; R³, R⁴ and R⁵ are each hydrogen, alkyl, or the like; m is a number of 1 to 4; and n is a number of 0 to 4. These compounds exhibit excellent inhibitory activities against the production of NO and IL-6 and are useful in the prevention or treatment of diseases resulting from overdevelopment of NO and IL-6.

[続葉有]



(57) 要約:

本発明は、一般式（１）



（１）

〔式中、 R^1 及び R^2 はアリール、ヘテロアリール等を示し； A 、 X^1 及び X^2 は N 又は CH を示し； Y 及び Z は O 、 S 等を示し； R^3 、 R^4 及び R^5 は水素原子、アルキル基等を示し； m は $1 \sim 4$ の数を示し； n は $0 \sim 4$ の数を示す。〕

で表わされるイミダゾール誘導体又はその塩、及びこれを有効成分とする医薬に関する。

この化合物は、優れた NO 産生抑制作用及び $IL-6$ 産生抑制作用を有し、これらの過剰発現に起因する疾患の予防又は治療に有用である。

明 細 書

イミダゾール誘導体又はその塩及びこれを含有する医薬

技術分野

本発明は、新規なイミダゾール誘導体又はその塩及びこれを有効成分とする医薬に関する。

背景技術

一酸化窒素合成酵素 (Nitric Oxide Synthase : NOS) によって合成される一酸化窒素 (Nitric Oxide : NO) は、生体内で極めて多様な生物学的反応過程に関与しているといわれている。

1980年にファーチゴット (Forchgot) らは、内皮由来血管拡張因子 (EDRF : Endothelium derived relaxing factor) が強力な血管拡張作用と血小板凝集抑制作用を有することを報告した。そして、1987年にパルマー (Palmer) らは、これらEDRFの本体がNOであることを報告した。その後、NOは血管内皮細胞以外にも、小脳、血小板、末梢神経、マクロファージ、多核白血球、肝細胞、クッパー細胞、腎臓メサングウム細胞、肺実質細胞、副腎血管平滑筋、繊維芽細胞等の全身の各種組織細胞において産生されていることがわかった。また、NOの作用も当初考えられていた血管平滑筋弛緩作用以外にも、神経伝達物質としての作用や、細菌、腫瘍細胞に対する細胞障害等の作用を有することも解明された。

NOが生体内で過剰に産生、放出された場合、その血管平滑筋弛緩作用に加えて、NOそのものの化学的不安定性に基づく高い反応性により、様々な細胞や組織に障害を惹き起こすことも報告されているが、近年、活性化された白血球細胞から放出されるNOと炎症性疾患との関係が注目されている。従って、NOの産

生を抑制する薬物は抗炎症作用も有することが期待される。

一方、インターロイキン6（IL-6）は、単球、T細胞、B細胞、血管内皮細胞、繊維芽細胞、骨芽細胞等から産生され、B細胞の抗体産生細胞への分化誘導作用、肝細胞からの急性期蛋白合成誘導、脳神経系細胞の分化誘導、増血系細胞の増殖分化誘導、破骨細胞の分化誘導等の多様な生理作用を有することが知られている。また、IL-6と炎症との関係も注目されている。

慢性関節リウマチは、関節内において滑膜組織などの結合組織の異常増殖がみられる全身性の慢性炎症疾患である。慢性関節リウマチ患者の血清又は滑液中には、過剰のIL-6が存在することが報告され、IL-6抗体又はIL-6受容体抗体といったIL-6活性を阻害するアンタゴニストの投与により滑膜細胞の増殖が抑制されることを見出された。

また、IL-6の生理作用として、前記のように破骨細胞の分化誘導作用が知られており、破骨細胞による骨吸収の亢進によって惹き起こされる骨粗鬆症の原因のひとつであると考えられている。これらのことから、IL-6の過剰発現を抑制する薬物は、慢性関節リウマチ等の慢性炎症や、骨粗鬆症に有効であることが期待される。

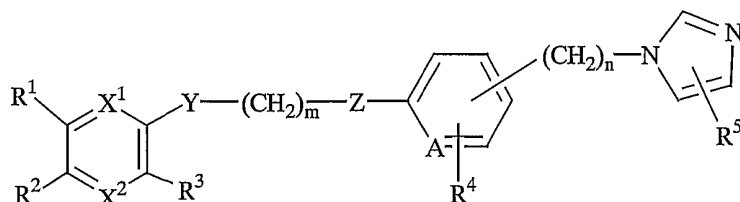
従って、本発明の目的は、NO又はIL-6の過剰発現に起因する疾患の予防又は治療に有用な新規化合物を提供することにある。

発明の開示

本発明者らは、種々の化合物を合成し、その薬理作用について鋭意検討した結果、下記一般式（1）で表わされるイミダゾール誘導体又はその塩が、優れたNO産生抑制作用及びIL-6産生抑制作用を有し、これらの過剰発現に起因する疾患の予防又は治療に有用であること、また、プロスタグランジンE₂（PGE₂）産生抑制作用も有しているが、インドメタシン等の非ステロイド性

抗炎症薬の副作用として問題となる起潰瘍作用を示さないことを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、一般式（１）



（１）

[式中、 R^1 及び R^2 は水素原子、アルキル基、ハロゲン原子、置換基を有してもよいアリール基又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示し；

A 、 X^1 及び X^2 は N 又は CH を示し；

Y 及び Z は O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 CH_2 、 NH 又は $N-R^6$ （ R^6 はアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示す）を示し；

R^3 、 R^4 及び R^5 は水素原子、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、ニトロ基、アミノ基、水酸基、シアノ基、アシル基、カルボキシル基、カルバモイル基、置換アミド基、スルホンアミド基、置換スルホンアミド基又は置換基を有していてもよいフェニル基を示し；

m は１～４の数を示し；

n は０～４の数を示す]

で表わされるイミダゾール誘導体又はその塩を提供するものである。

また本発明は、上記イミダゾール誘導体（１）又はその塩を有効成分とする医薬を提供するものである。

また本発明は、上記イミダゾール誘導体（１）又はその塩、及び薬学的に許容される担体含有する医薬組成物を提供するものである。

更に本発明は、上記イミダゾール誘導体（１）又はその塩の、医薬製造のため

の使用を提供するものである。

更にまた本発明は、上記イミダゾール誘導体（１）又はその塩を投与することを特徴とするNO又はIL-6の過剰発現に起因する疾患の処置方法を提供するものである。

図面の簡単な説明

図１は、試験例３における、炎症スコアを示す図である。

発明を実施するための最良の形態

本発明の化合物は、前記一般式（１）で表わされるものである。式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 で示されるアルキル基としては、炭素数１～６の直鎖又は分岐鎖のアルキル基が挙げられる。具体的には、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられ、このうち、メチル基、エチル基が特に好ましい。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 で示されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられ、塩素原子が特に好ましい。

R^3 、 R^4 及び R^5 で示されるアルコキシ基としては、炭素数１～６の直鎖又は分岐鎖のアルコキシ基が挙げられる。具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられ、このうちメトキシ基、エトキシ基が特に好ましい。

R^3 、 R^4 及び R^5 で示されるハロゲノアルキル基としては炭素数１～６の直鎖又は分岐鎖のハロゲノアルキル基が挙げられる。このうち炭素数１～３のもの、特にトリフルオロメチル基が好ましい。

R^3 、 R^4 及び R^5 で示されるアシル基としてはアルカノイル基、例えば炭素数１～６のアルカノイル基が挙げられる。具体的にはホルミル基、アセチル基、プロ

ピオニル基等が挙げられる。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 で示されるアリール基としては、 C_6-C_{14} アリール基が挙げられる。具体的にはフェニル基、ナフチル基、アントラニル基が挙げられ、このうちフェニル基、ナフチル基が特に好ましい。ヘテロアリール基としては、窒素原子、硫黄原子又は酸素原子を1又は2個有する5又は6員のヘテロアリール基が挙げられる。具体的には、ピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基等が挙げられ、このうちチエニル基、イミダゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基が特に好ましい。

R^1 及び R^2 で示されるアリール基又はヘテロアリール基に置換し得る基としては、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、アルキル基、水酸基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、アルキレンジオキシ基、及びハロゲノアルキル基から選ばれる1～3個の基が挙げられる。 R^6 で示されるアリール基又はヘテロアリール基に置換し得る基としては、アルキル基、アルコキシ基、アミノ基又はスルホンアミド基が挙げられる。 R^3 、 R^4 及び R^5 で示されるフェニル基に置換し得る基としては、アルキル基、アルコキシ基、アミノ基又はスルホンアミド基が挙げられる。 R^3 、 R^4 及び R^5 で示されるアミド基又はスルホンアミド基に置換する基としてはアルキル基が挙げられる。従って、置換アミド基としてはアルカノイルアミノ基が好ましく、置換スルホンアミド基としてはアルカンスルホンアミド基が好ましい。これらのアリール基やヘテロアリール基に置換し得るアルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子及びハロゲノアルキル基等の例は前記 $R^1\sim R^6$ の説明に記載したものと同一である。また、アルキルチオ基としては、炭素数1～6の直鎖又は分岐鎖のアルキルチオ基が挙げられ、具体的にはメチルチオ基、エチルチオ基等が挙げられる。アルキルスルホニル基としては炭素数1～6の直鎖又は分岐鎖のアルキルスルホニル基が挙げられ、具体的にはメチルスルホニル基、エチルスルホニル基が挙げられる。アルキレンジオキシ基としては、炭素数1又は2のアルキレンジオキシ基が挙げられ、メチレンジオキシ基

が好ましい。

一般式(1)中、 R^1 及び R^2 としては水素原子；ハロゲン原子； C_1-C_6 アルキル基；ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、 C_1-C_6 アルキル基、水酸基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、 C_1-C_6 アルキルスルホニル基、 C_1-C_2 アルキレンジオキシ基及び C_1-C_6 ハロゲノアルキル基から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよいフェニル又はナフチル基；又はハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、 C_1-C_6 アルキル基、水酸基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、 C_1-C_6 アルキルスルホニル基、 C_1-C_2 アルキレンジオキシ基及び C_1-C_6 ハロゲノアルキル基から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよいピリジル、イミダゾリル、ピラジニル又はチエニル基が好ましい。Y及びZとしてはO、 CH_2 、NH又は $N-R^6$ ($R^6=C_1-C_6$ アルキル基)が好ましく、O又は CH_2 が特に好ましい。 R^3 、 R^4 及び R^5 としては、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、 C_1-C_6 アルキル基又は C_1-C_6 アルコキシ基が好ましい。mとしては1～3がより好ましい。nとしては0～2がより好ましい。

本発明のイミダゾール誘導体(1)の塩としては、薬学的に許容される塩であれば特に制限されない。好ましい塩としては、例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；炭酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機塩；メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩等の低級アルキルスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；フマル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩等の有機酸塩；グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸塩；ナトリウム、カリウム、カルシウム等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属との塩などが挙げられる。

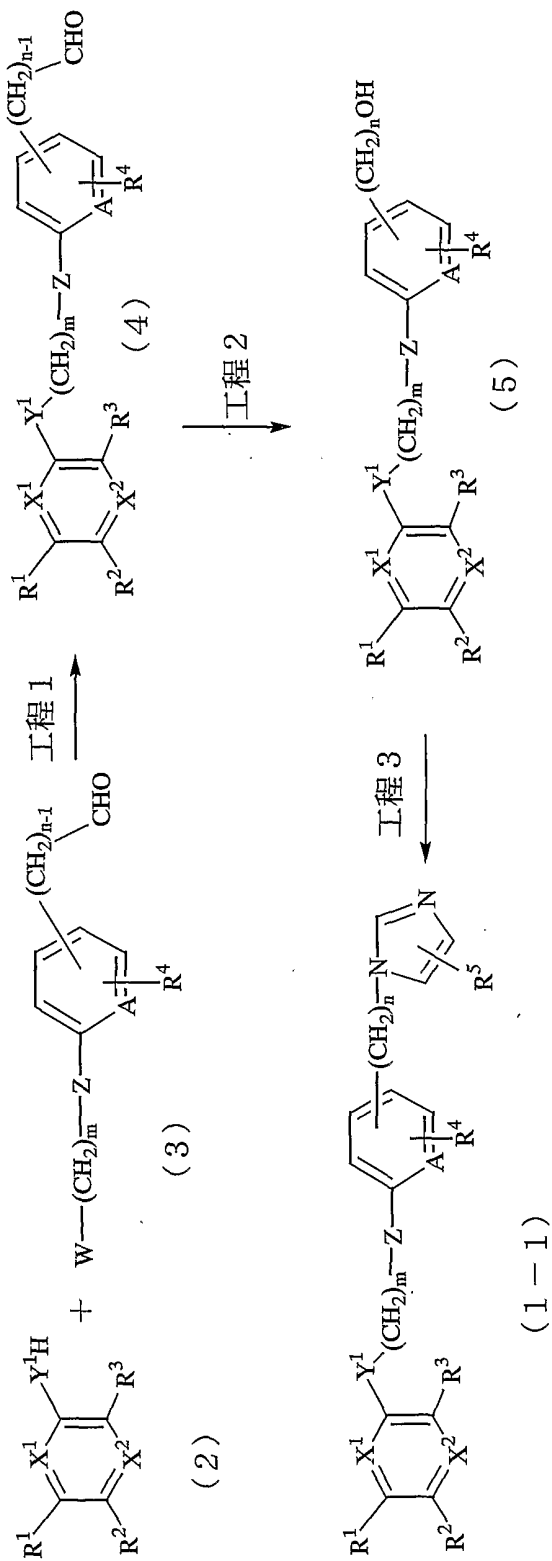
また、本発明には、前記一般式(1)の水和物、薬学的に許容される各種溶媒

和物、結晶多形のもの等も含まれ、更に、不斉炭素に基づく立体異性体も含まれる。

本発明のイミダゾール誘導体（1）は、例えば下記の製造法1～5に従って製造することができる。

<製造法 1>

(Y=Y¹, n=1~4の場合)



〔式中、 R^1 、 R^2 、 X^1 、 X^2 、 A 、 Z 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び m は前記と同じ意味を示し、 Y^1 は O 、 S 、 NH 又は $N-R^6$ (R^6 は前記と同じ意味を示す)を示し、 n は $1 \sim 4$ の数を示し、 W は脱離基を示す〕

すなわち、一般式(1)中、 Y が O 、 S 、 NH 又は $N-R^6$ で、 n が $1 \sim 4$ である本発明化合物(1-1)は、例えば化合物(2)と化合物(3)を反応させて化合物(4)とし(工程1)、この化合物(4)のアルデヒド基を還元剤により対応するアルコール体に還元して化合物(5)とし(工程2)、次いでこれをハロゲン化剤と反応させた後、イミダゾール誘導体と反応させることにより、製造することができる(工程3)。各工程ごとに具体的に説明する。

(工程1)

化合物(2)と末端に脱離基を有するアルデヒド誘導体(3)を適当な塩基及び溶媒の存在下に反応させることにより、化合物(4)を製造する。

原料である化合物(2)は、公知の方法(例えば、*J. Am. Chem. Soc.*, 74, 1580 (1952)、*J. Am. Chem. Soc.*, 107, 972(1985)、*J. Org. Chem.*, 57, 550(1992)、*J. Org. Chem.*, 28, 3468(1963)、*J. Org. Chem.* 60, 1408(1995)、特開平7-33752号公報等)により得られる。また、化合物(3)は市販試薬を購入又は公知の方法(例えば、*Journal of Heterocyclic Chemistry*, 6, 243(1969)、特開平8-92228号公報等)により合成したアルデヒド誘導体の末端水酸基をハロゲン化又はスルホニル化することにより製造される。その脱離基 W としては、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；メタンスルホニルオキシ基、*p*-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられ、特にメタンスルホニルオキシ基が好ましい。

化合物(2)と化合物(3)の反応に用いられる塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カルシウム、カリウム*t*-ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム等が挙げられる。また、溶媒としては、反応に影響を与えなければ特に制限されず、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン等の

エーテル類；ベンゼン、トルエン等の炭化水素類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチル- α -ピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類などが挙げられる。反応は、氷冷下ないし加熱還流下で行われ、好ましくはジメチルホルムアミド中、炭酸カリウム存在下、70～100℃で2～5時間程度加熱攪拌することにより行われる。

(工程2)

化合物(4)は、溶媒の存在下、還元剤を用いて還元反応を行い、対応するアルコール体(5)とすることができる。

ここで用いる溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等の低級アルコール；エチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類などが挙げられる。還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム等が挙げられ、特に水素化ホウ素ナトリウムが好ましい。反応は、氷冷下ないし室温下で0.5～2時間攪拌することにより行うのが好ましい。

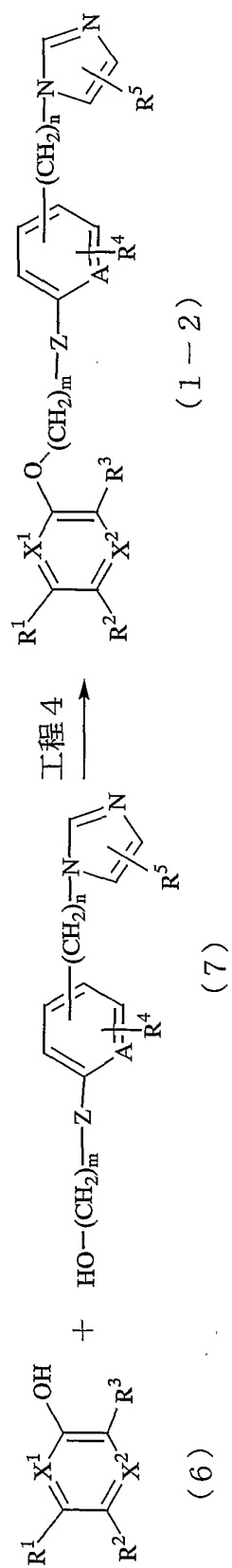
(工程3)

アルコール体(5)を溶媒の存在下又は非存在下、ハロゲン化剤で処理し、対応するハロゲン化物とした後、溶媒存在下、イミダゾール誘導体と反応させることにより、本発明化合物(1-1)を製造することができる。

反応条件としては、塩化メチレン中、触媒量のジメチルホルムアミドの存在下、塩化チオニルと反応させた後、溶媒を減圧留去し、ジメチルホルムアミド溶媒中でイミダゾール誘導体を加え、90～100℃で1～2時間反応させるのが好ましい。

<製造法 2>

(Y=Oの場合)



〔式中、 R^1 、 R^2 、 X^1 、 X^2 、 A 、 Z 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 m 及び n は前記と同じ意味を示す〕

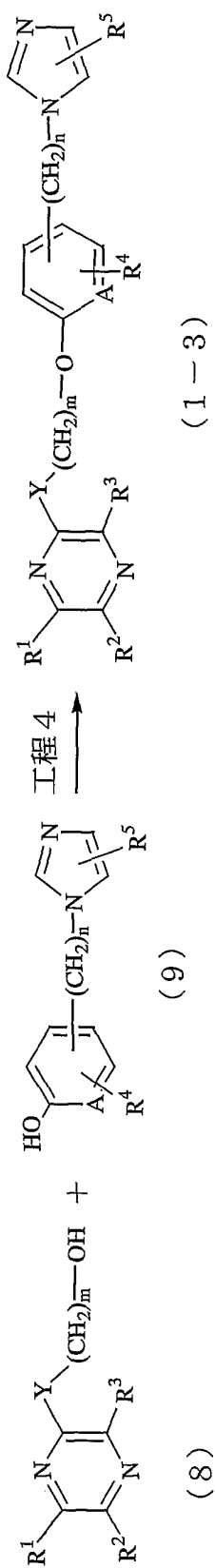
(工程 4)

一般式 (1) 中、 Y が O である本発明化合物 (1-2) は、例えば化合物 (6) と末端に水酸基を有するイミダゾール誘導体 (7) とのMitsunobu反応 (Organic Reaction 42, 335) により、製造することができる。

具体的には、化合物 (6) の塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、エーテル、ジオキサン、ジメチルホルムアミド等の溶液に、各々 1 ～ 3 当量のトリフェニルホスフィンとアゾビスカルボン酸ジアルキル (ジアルキルとしては、ジメチル、ジエチル、ジプロピル等) を加え、 -5°C ～ 加熱還流温度で 1 ～ 24 時間程度反応させることにより、本発明化合物 (1-2) を得ることができる。

＜製造法 3＞

(X¹, X²=N, Z=Oの場合)



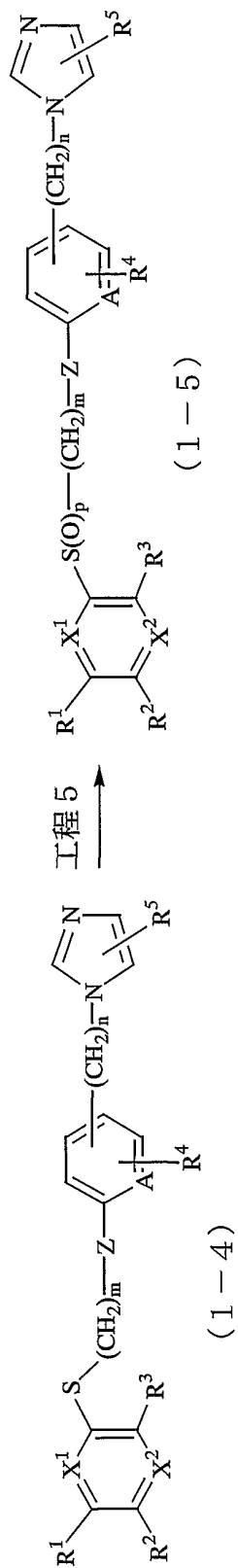
〔式中、 R^1 、 R^2 、A、Y、 R^3 、 R^4 、 R^5 、m及びnは前記と同じ意味を示す〕

一般式（1）中、 X^1 、 X^2 がNで、ZがOである本発明化合物（1－3）は、例えば製造法2（工程4）と同様に、末端に水酸基を有するピラジン誘導体（8）とフェノール性水酸基を有するイミダゾール誘導体（9）とのMitsunobu反応により、製造することができる。

原料であるピラジン誘導体（8）は、公知の方法（例えば、特開平7-33752号公報、特開平7-126256号公報等）により製造することができる。

<製造法4>

(Y=SO、SO₂の場合)



〔式中、 R^1 、 R^2 、 X^1 、 X^2 、 A 、 Z 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 m 及び n は前記と同じ意味を示し、 p は1又は2を示す〕

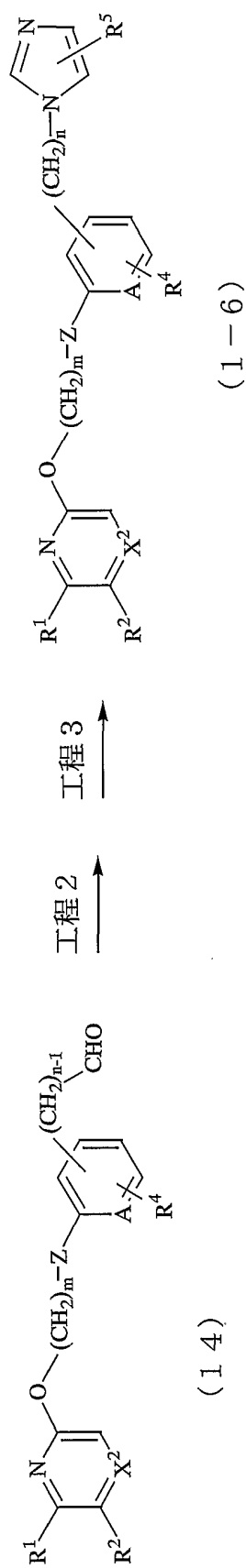
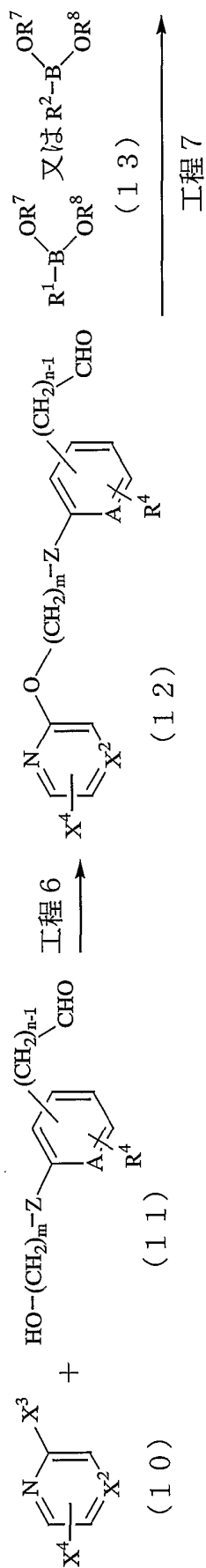
(工程5)

一般式(1)中、 Y が SO 、 SO_2 である本発明化合物(1-5)は、例えば上記製造法1～3で製造した本発明化合物(1-4)を、酸化剤で処理することにより製造することができる。

酸化剤としては、例えば過酢酸、過安息香酸、 m -クロロ過安息香酸、過マレイン酸等が挙げられ、特に m -クロロ過安息香酸が好ましい。酸化剤の使用量により、 $p=1$ 又は2の化合物を選択的に製造することができる。

<製造法5>

(R^1 =アリール、ヘテロアリール、 $R^2=R^3=H$ 、 $Y=O$ 或いは $R^2=R^3=アリール$ 、ヘテロアリール、 $R^1=R^3=H$ 、 $Y=O$ の場合)



[式中、 X^3 及び X^4 は、ハロゲン原子を示し、 R^7 及び R^8 は、水素原子又は低級アルキルを示し、 R^7 と R^8 で環を形成しても良い。 A 、 X^2 、 R^4 、 R^5 、 Z 、 m 及び n は前記と同じものを示す。]

すなわち、化合物(10)とアルデヒド誘導体(11)とを反応させて化合物(12)とし(工程6)、これに化合物(13)を反応させて化合物(14)とし(工程7)、更に化合物(14)を還元し(工程2)、次いでこれをハロゲン化剤と反応させた後、イミダゾール誘導体と反応させることにより、本発明化合物(1-6)を製造することができる(工程3)。

(工程6)

化合物(10)とアルデヒド誘導体(11)とを適当な塩基及び溶媒の存在下反応させることにより化合物(12)を製造する。この反応に使用される塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カルシウム、カリウム t -ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム等が挙げられる。また、使用される溶媒は反応に影響を与えなければ特に制限されず、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン等の炭化水素類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、 N -メチル- α -ピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類が利用される。反応は氷冷下ないし加熱還流下で行われ、最も好適にはテトラヒドロフラン中カリウム t -ブトキシド存在下、70～100℃で2～5時間程度加熱撹拌することにより行われる。

(工程7)

化合物(12)と化合物(13)を、適当な触媒、塩基及び溶媒の存在下反応させることにより化合物(14)を製造する。

反応に使用される触媒としては、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム-トリ(t -ブチルホスフィン)、酢酸パラジウム-トリフェニルホスフィン、ジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルフォスヒノ)フェロセン]等が挙げられる。使用される塩基と

しては、炭酸ナトリウム、ナトリウムヒドロキシド、ナトリウムメトキシド、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、燐酸カリウム等が挙げられる。使用される溶媒としては、トルエン、ベンゼン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等が挙げられる。反応は、加熱還流下で行われ、最も好適には、ベンゼン中テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、炭酸ナトリウム水溶液存在下、100℃で2～20時間程度加熱撹拌することにより行われる。

（工程7）で合成した化合物（14）は、前記工程2及び工程3を行うことにより本発明化合物（1-6）を製造することができる。

このようにして得られた本発明化合物（1）は、必要に応じて、通常の分離精製手段、例えば再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等により、結晶、液状物等として単離することができる。

本発明のイミダゾール誘導体（1）又はその塩は、優れたNO産生抑制作用及びIL-6産生抑制作用を有し、これらの過剰発現に起因する疾患、例えば慢性関節リウマチ、変形性関節炎等の慢性炎症や、ショック（例えば敗血症性ショック）、潰瘍性大腸炎、虚血性脳障害、骨粗鬆症などの予防又は治療のための医薬、NO産生抑制剤、IL-6産生抑制剤等として有用である。

本発明の医薬は、目的とする薬理作用、投与対象、投与目的、投与形態等に応じ、活性成分として有効な量のイミダゾール誘導体（1）又はその塩を、公知の薬学的に許容される添加剤、例えば賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、溶解補助剤、懸濁剤等と組み合わせ、通常の方法により製剤化することができる。

投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤等による経口投与；注射剤、点眼剤、坐剤等の非経口投与が挙げられる。イミダゾール誘導体（1）の投与量は、症状、年齢、体重、投与方法等により異なるが、通常は、成人に対し、1日0.1～1000mgを、1回又は数回に分けて投与するのが好ましい。

なお、本発明のイミダゾール誘導体（1）又はその塩は、ヒトに限らず、他の

哺乳動物について獣医学的薬剤として使用することもできる。

実施例

次に、実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら制限されるものではない。

製造例 1

4- (2- [(5, 6-ジフェニル-2-ピラジニル) オキシ] エトキシ) ベンズアルデヒドの合成：

5, 6-ジフェニル-2-ピラジノール 2. 45 g、4- [2- (メタンスルホニルオキシ) エトキシ] ベンズアルデヒド 2. 44 g 及び炭酸カリウム 1. 8 g の混合物に、ジメチルホルムアミド 100 mL を加え、油浴上 100℃ で 2 時間加熱攪拌した後、反応液を氷水中に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出し、水、次いで飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムにて精製後、n-ヘキサンより結晶化し、無色結晶として標題化合物を 3. 34 g (収率 85. 4%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ) :

4. 46 (2H, t), 4. 86 (2H, t), 6. 94-7. 52 (12H, m), 7. 71-7. 88 (2H, m), 8. 32 (1H, m), 9. 90 (1H, m).

製造例 2

(4- (2- [(5, 6-ジフェニル-2-ピラジニル) オキシ] エトキシ) フェニル) メタノールの合成：

4- (2- [(5, 6-ジフェニル-2-ピラジニル) オキシ] エトキシ) ベンズアルデヒド 2. 90 g にエタノール 30 mL を加えて溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム 615 mg を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンにて抽出し、水、次いで飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を n-ヘキサンより結

晶化し、無色結晶として標題化合物を2.69 g (収率92.3%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ):

1.69 (1H, t), 4.37 (2H, t), 4.61 (2H, d), 4.82 (2H, t), 6.83–7.04 (2H, m), 7.08–7.56 (12H, m), 8.31 (1H, s).

製造例 3

4- {2- [(6-ブロモ-2-ピリジニル) オキシ] エトキシ} ベンズアルデヒドの合成:

60%水素化ナトリウム0.22 gのDMF 30 mLサスペンションに0℃にて4- (2-ヒドロキシエトキシ) ベンズアルデヒド1.00 gを加え、30分攪拌。次いで0℃にて2, 6-ジブロモピリジン2.14 gを加えた後、テトラブチルアンモニウムヨード0.022 gを加え、室温にて2時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水中に注ぎ込み、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル溶液を水洗後、硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムにて精製し、無色結晶として標題化合物を1.50 g (収率77.3%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ):

4.40 (2H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 4.71 (2H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 6.75 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.07 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.45 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.85 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.90 (1H, s).

製造例 4

4- {2- [[6- (2, 4-ジフルオロフェニル) -2-ピリジニル] オキシ] エトキシ} ベンズアルデヒドの合成:

4- {2- [(6-ブロモ-2-ピリジニル) オキシ] エトキシ} ベンズアルデヒド1 g、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム0.18 gのトルエン80 mL溶液に2, 4-ジフルオロフェニルベンゼンボラン酸0.64 gのエタノール4 mL溶液及び2 M炭酸ナトリウム水溶液4 mLを加え4時間加熱還流した。

反応終了後、反応液を飽和食塩水に注ぎ込み、トルエン層を分液し硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムにて精製し、無色結晶として標題化合物を0.71g（収率64.5%）得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ):

4.45 (2H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 4.81 (2H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 6.77 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.88-6.94 (1H, m), 6.97-7.01 (1H, m), 7.07 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.42 (1H, dd, $J=7.8, 2.0\text{Hz}$), 7.67 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.84 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.01-8.08 (1H, m), 9.89 (1H, s).

実施例 1

5-2-[4-(1H-イミダゾリルメチル)フェノキシ]エトキシ-2,3-ジフェニルピラジン（本発明化合物1A）の製造:

(4-(2-[(5,6-ジフェニル-2-ピラジニル)オキシ]エトキシ)フェニル)メタノール 15.42gに、ジクロルメタン 360mLを加えて溶解し、触媒量のジメチルホルムアミド及びチオニルクロライド 9.0mLを加え、室温下、2時間攪拌した。その後、溶媒及び過剰量のチオニルクロライドを減圧留去し、残留物にイミダゾール 13.17g、及びジメチルホルムアミド 80mLを加え、90℃で2時間加熱攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムにて抽出し、水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣はシリカゲルカラムにて精製後、n-プロパノールより結晶化し、無色結晶として本発明化合物（1A）を13.0g（収率80.0%）得た。

実施例 2

実施例 1 と同様にして本発明化合物（1C）、（1D）、（1E）、（1F）、（1G）、（1H）、（1I）、（1K）、（1M）、（1N）、（1S）、（1T）、（1U）、（1V）、（1W）、（1X）、（1Z）、（1AA）、（1AB）、（1AC）、（1AD）、（1AE）、（1AF）、（1AG）、（1AH）、（1AI）、（1AK）、（1AL）、（1AM）、

(1AN)、(1AP)、(1AQ)、(1AR)、(1AS)、(1AT)、
(1AU)、(1AV)、(1AW)、(1AX)、(1AY)、(1AZ)、
(1BA)、(1BB)、(1BC)、(1BD)、(1BE)、(1BF)、
(1BG)、(1BH)、(1BI)、(1BJ)、(1BK)、(1BL)、
(1BM)、(1BN)、(1BO)、(1BP)、(1BQ)、(1BR)、
(1BS)、(1BT)、(1BU)、(1BV)、(1BW)、(1BX)、
(1BY)、(1BZ)、(1CA)、(1CB)、(1CC)、(1CD)、
(1CE)、(1CF)、(1CG)、(1CH)、(1CI)、(1CJ)を
製造した。

実施例 3

5-(2-[4-(1H-イミダゾリルメチル)フェノキシ]エトキシ)-2,
3-ジ(2-ピリジル)ピラジン(本発明化合物1B)の製造:

5, 6-ジ(2-ピリジル)-2-ピラジノール 1.21 g、2-[4-(1H-イミダゾリルメチル)フェノキシ]-1-エタノール 1.05 g及びトリフェニルホスフィン 1.27 gを、テトラヒドロフラン 30 mL中に懸濁した。これに、氷冷下、40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 2.10 gを滴下した後、徐々に室温に戻しながら、一晩反応させた。反応終了後、酢酸エチルを反応液に加え、水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣はシリカゲルカラムにて精製後、酢酸エチルより再結晶を行い、淡黄色結晶として本発明化合物(1B)を960 mg(収率44.0%)得た。

実施例 4

実施例3と同様にして、本発明化合物(1Q)、(1Y)、(1AE)、
(1AJ)、(1AO)を製造した。

実施例 5

5-(3-[4-(1H-イミダゾリルメチル)フェノキシ]プロピル)-2,

3- (5, 6-ジフェニル-2-ピラジニル) -1-プロパノール 950 mg、4- (1H-イミダゾリルメチル) フェノール 570 mg及びトリフェニルホスフィン 860 mgに、無水テトラヒドロフラン 30 mLを加えて懸濁させ、氷冷下、40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 1.56 gを滴下した後、室温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、10%水酸化ナトリウム水溶液、水、次いで飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣はシリカゲルカラムにて精製後、エーテルより結晶化し、無色結晶として本発明化合物 (1 R) を500 mg (収率34.0%) 得た。

実施例6

実施例5と同様にして、本発明化合物 (1 O) 及び (1 P) を製造した。

実施例7

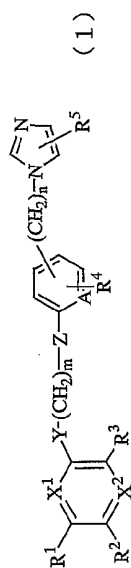
5- (2- [4- (1H-イミダゾリルメチル) フェノキシ] エチル) スルフィニル-2, 3-ジフェニルピラジン (本発明化合物 1 J) の製造:

5- (2- [4- (1H-イミダゾリルメチル) フェノキシ] エチル) スルファニル-2, 3-ジフェニルピラジン (本発明化合物 1 I) 464 mgに、クロロホルム 20 mLを加えて溶解し、m-クロロ過安息香酸 260 mgを加え、室温で3時間攪拌した。反応液を飽和重曹水、次いで水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣はアルミナカラム、次いでシリカゲルカラムにて精製し、無色結晶として本発明化合物 (1 J) を410 mg (収率85.4%) 得た。

実施例8

m-クロロ過安息香酸を増量する以外は実施例7と同様にして、本発明化合物 (1 L) を製造した。

表 1



	R ¹	R ²	X ¹	X ²	A	Y	Z	(CH ₂) _n の置換 位置	R ³	R ⁴	R ⁵	m	n	m. p. (°C)	NMR (δ ppm)
1A			N	N	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	132~135	(CDCl ₃): 4.37 (2H, t, J=5.0Hz), 4.81 (2H, t, J=5.0Hz), 5.05 (2H, s), 6.87 (1H, s), 6.95 (2H, d, J=9.0Hz), 7.08 (2H, d, J=9.0Hz), 7.12 (1H, s), 7.25~7.46 (10H, m), 7.52 (1H, s), 8.32 (1H, s)
1B			N	N	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	118~120	(CDCl ₃): 4.37 (2H, t, J=5.0Hz), 4.83 (2H, t, J=5.0Hz), 5.05 (2H, s), 6.88~6.89 (3H, m), 7.06~7.10 (3H, m), 7.12~7.24 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.61~7.76 (4H, m), 8.37~8.39 (3H, m)
1C			N	N	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	90~95 (HCl salt)	(CDCl ₃): 3.68 (3H, s), 3.70 (3H, s), 4.40 (2H, t, J=4.9Hz), 4.82 (2H, t, J=4.9Hz), 5.37 (2H, s), 6.83~7.19 (9H, m), 7.21~7.36 (5H, m), 8.31 (1H, s), 9.24 (1H, s)
1D			N	N	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	186~189 (HCl salt)	(CDCl ₃): 4.39 (2H, t, J=4.9Hz), 4.81 (2H, t, J=4.9Hz), 5.42 (2H, s), 6.98~7.06 (7H, m), 7.33~7.44 (7H, m), 8.30 (1H, s), 9.49 (1H, s); HCl salt.
1E			N	N	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	150~151	(CDCl ₃): 4.34 (2H, t, J=4.9Hz), 4.75 (2H, t, J=4.9Hz), 5.05 (2H, s), 6.67 (1H, dd, J=1.0Hz, 3.4Hz), 6.84 (1H, dd, J=3.4Hz, 5.4Hz), 6.88 (1H, t, J=1.0Hz), 6.94 (2H, d, J=8.8Hz), 7.07 (1H, s), 7.09 (2H, d, J=8.8Hz), 7.29 (1H, dd, J=1.0Hz, 5.4Hz), 7.40~7.46 (3H, m), 7.52~7.55 (3H, m), 8.25 (1H, s)
1F			N	N	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	212~214 (HCl salt)	(CDCl ₃): 4.39 (2H, t, J=4.9Hz), 4.81 (2H, t, J=4.9Hz), 5.36 (2H, s), 7.00~7.02 (2H, m), 7.07 (1H, s), 7.26~7.40 (11H, m), 8.32 (1H, s); HCl salt.
1G			N	N	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	189~ 192.5 (HCl salt)	(CDCl ₃): 2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 4.38 (2H, t, J=4.9Hz), 4.81 (2H, t, J=4.9Hz), 5.37 (2H, s), 7.0~7.12 (7H, m), 7.26~7.37 (7H, m), 8.27 (1H, s), 9.27 (1H, s); HCl salt.

表2

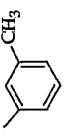
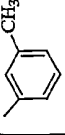
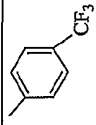
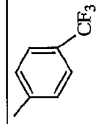
	R ¹	R ²	X ¹	X ²	A	Y	Z	(CH ₂) _n の置換 位置	R ³	R ⁴	R ⁵	m	n	m.p. (°C)	NMR (δ ppm)
1H			N	N	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	170~172 (HCl salt)	(CDCl ₃): 2.30 (3H, s), 2.31 (3H, s), 4.38 (2H, t, J=4.9Hz), 4.82 (2H, t, J=4.9Hz), 5.45 (2H, s), 6.98~7.17 (9H, m), 7.31~7.36 (5H, m), 8.29 (1H, s), 9.71 (1H, brs), 15.90 (1H, brs). HCl salt
1I			N	N	CH	S	0	4	H	H	H	2	1	97~99	(CDCl ₃): 3.65 (2H, t, J=6.8Hz), 4.30 (2H, t, J=6.8Hz), 5.00 (2H, s), 6.86~6.90 (3H, m), 6.94~6.97 (2H, m), 7.07 (1H, s), 7.25~7.33 (6H, m), 7.38~7.44 (4H, m), 7.50 (1H, s), 8.50 (1H, s).
1J			N	N	CH	SO	0	4	H	H	H	2	1	56~60	(CDCl ₃): 3.54~3.60 (1H, m), 3.63~3.69 (1H, m), 4.43~4.48 (1H, m), 4.55~4.60 (1H, m), 5.00 (2H, s), 6.69~6.72 (2H, m), 6.82 (1H, s), 7.01~7.03 (2H, m), 7.06 (1H, s), 7.29~7.49 (11H, m), 9.14 (1H, s).
1K			N	N	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	128~130	(CDCl ₃): 4.37 (2H, t, J=4.9Hz), 4.80 (2H, t, J=4.9Hz), 5.05 (2H, s), 6.89 (1H, brs), 6.94 (2H, d, J=8.3Hz), 7.08 (1H, brs), 7.11 (2H, d, J=8.3Hz), 7.28~7.38 (5H, m), 7.50~7.60 (5H, m), 8.36 (1H, s).
1L			N	N	CH	SO ₂	0	4	H	H	H	2	1	135~137	(CDCl ₃): 3.95 (2H, t, J=5.9Hz), 4.50 (2H, t, J=5.9Hz), 4.98 (2H, s), 6.54~6.56 (2H, m), 6.80 (1H, s), 6.95~6.97 (2H, m), 7.05 (1H, s), 7.26~7.48 (11H, m), 9.18 (1H, s).
1M			N	N	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	amorphous	(CDCl ₃): 4.38 (2H, t, J=4.9Hz), 4.82 (2H, t, J=4.9Hz), 5.06 (2H, s), 6.88 (1H, s), 6.95 (2H, d, J=8.8Hz), 7.08 (1H, s), 7.11 (2H, d, J=8.8Hz), 7.26~7.55 (10H, m), 8.33 (1H, s).
1N			N	N	CH	0	0	4	H	H	H	3	1	91~92	(CDCl ₃): 2.29~2.35 (2H, dt, J=6.4Hz), 4.17 (2H, t, J=6.4Hz), 4.64 (2H, t, J=6.4Hz), 5.03 (2H, s), 6.87~6.90 (3H, m), 7.06~7.10 (3H, m), 7.25~7.31 (6H, m), 7.33~7.38 (2H, m), 7.43~7.45 (2H, m), 7.52 (1H, s), 8.24 (1H, s).
1O			N	N	CH	NH	0	4	H	H	H	2	1	147~ 148.5	(CDCl ₃): 3.90~3.94 (2H, m), 4.20 (2H, t, J=5.4Hz), 5.05 (2H, s), 5.10 (1H, br), 6.88 (1H, s), 6.91~6.93 (2H, m), 7.08~7.11 (3H, m), 7.23~7.35 (8H, m), 7.42~7.44 (2H, m), 7.52 (1H, s), 8.00 (1H, s).

表3

	R ¹	R ²	X ¹	X ²	A	Y	Z	(CH ₂) _n の置換 位置	R ³	R ⁴	R ⁵	m	n	m. p. (°C)	NMR (δ ppm)
1P			N	N	CH	N-CH ₃	0	4	H	H	H	2	1	93~96	(CDCl ₃): 3.30 (3H, s), 4.06 (2H, t, J=5.9Hz), 4.24 (2H, t, J=5.9Hz), 5.02 (2H, s), 6.86~6.90 (3H, m), 7.03~7.07 (3H, m), 7.22~7.36 (8H, m), 7.41~7.44 (2H, m), 7.51 (1H, s), 8.09 (1H, s).
1Q			N	N	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	67~71	(CDCl ₃): 4.38 (2H, t, J=4.9Hz), 4.82 (2H, t, J=4.9Hz), 5.05 (2H, s), 6.88 (1H, s), 6.94 (2H, d, J=8.8Hz), 7.04 (1H, s), 7.12 (2H, d, J=8.8Hz), 7.48~7.60 (9H, m), 8.38 (1H, s).
1R			N	N	CH	CH ₂	0	4	H	H	H	2	1	91~92	(CDCl ₃): 2.32~2.38 (2H, m), 3.11 (2H, t, J=7.3Hz), 4.09 (2H, t, J=6.4Hz), 5.04 (2H, s), 6.87~6.89 (3H, m), 7.07~7.09 (3H, m), 7.26~7.32 (6H, m), 7.40~7.44 (4H, m), 7.52 (1H, s), 8.49 (1H, s).
1S			N	N	CH	0	CH ₂	4	H	H	H	1	1	202~205	(CDCl ₃): 3.14 (2H, t, J=7.3Hz), 4.63 (2H, t, J=7.3Hz), 5.28 (2H, s), 6.90 (1H, s), 7.08~7.12 (3H, m), 7.25~7.45 (12H, m), 7.54 (1H, s), 8.22 (1H, s).
1T			N	N	CH	0	0	3	H	H	H	2	1	93~94	(CDCl ₃): 4.33 (2H, t, J=4.8Hz), 4.79 (2H, t, J=4.8Hz), 5.07 (2H, s), 6.73~6.90 (4H, m), 7.08 (1H, s), 7.27~7.54 (12H, m), 8.31 (1H, s).
1U			N	N	CH	0	0	4	NH ₂	H	H	2	1	123~126	(CDCl ₃): 4.38 (2H, t, J=4.9Hz), 4.83 (2H, t, J=4.9Hz), 4.88 (2H, brs), 5.05 (2H, s), 6.88 (1H, s), 6.93~6.95 (2H, m), 7.08 (1H, s), 7.10~7.12 (2H, m), 7.21~7.25 (7H, m), 7.33~7.36 (3H, m), 7.53 (1H, s).
1V			N	N	CH	0	0	4	H	H	2-CH ₃	2	1	144~146	(CDCl ₃): 2.34 (3H, s), 4.36 (2H, t, J=4.8Hz), 4.80 (2H, t, J=4.8Hz), 4.97 (2H, s), 6.81 (1H, s), 6.92~7.01 (5H, m), 7.26~7.46 (10H, m), 8.31 (1H, s).
1W			N	CH	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	oil	(CDCl ₃): 4.35 (2H, t, J=4.9Hz), 4.78 (2H, t, J=4.9Hz), 5.03 (2H, s), 6.83 (1H, d, J=8.3Hz), 6.87 (1H, s), 6.95 (2H, d, J=8.8Hz), 7.07 (1H, s), 7.08 (2H, d, J=8.8Hz), 7.14 (2H, d, J=7.8Hz), 7.18~7.30 (6H, m), 7.37 (2H, t, J=5.9Hz), 7.52 (1H, s), 7.63 (1H, d, J=8.3Hz).

表 4

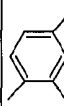
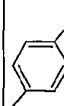
	R ¹	R ²	X ¹	X ²	A	Y	Z	(CH ₂) _n の置換 位置	R ³	R ⁴	R ⁵	m	n	m. p. (°C)	NMR (δ ppm)
1X			N	N	CH	0	0	4	H	2-OCH ₃	H	2	1	108~109	(CDCl ₃): 3.80(3H, s), 4.44(2H, t, J=4.9Hz), 4.83(2H, t, J=4.9Hz), 5.05(2H, s), 6.65~6.70(2H, m), 6.89(1H, s), 6.96(1H, d, J=8.3Hz), 7.09(1H, s), 7.26~7.39(8H, m), 7.43~7.45(2H, m), 7.54(1H, s), 8.30(1H, s).
1Y			N	N	CH	0	0	4	H	H	H	2	0	135~138	(CDCl ₃): 4.42(2H, t, J=4.4Hz), 4.85(2H, t, J=4.4Hz), 7.05~7.07(2H, m), 7.19(1H, s), 7.21(1H, s), 7.28~7.47(12H, m), 7.77(1H, s), 8.33(1H, s).
1Z			N	CH	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	126~127.5	(CDCl ₃): 4.36(2H, t, J=4.9Hz), 4.80(2H, t, J=4.9Hz), 5.04(2H, s), 6.73~6.82(2H, m), 6.84(1H, d, J=8.3Hz), 6.88(1H, t, J=1.5Hz), 6.94~6.97(2H, m), 7.04~7.10(4H, m), 7.22~7.29(3H, m), 7.34~7.36(2H, m), 7.52(1H, s), 7.58(1H, dd, J=8.3, 1.0Hz).
1AA			N	CH	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	125~127.5 (Fumarate)	(CDCl ₃): 4.34(2H, t, J=4.8Hz), 4.67(2H, t, J=4.8Hz), 5.12(2H, s), 6.91~6.99(4H, m), 7.12~7.31(12H, m), 7.74(1H, d, J=8.3Hz), 7.80(1H, s). Fumarate
1AB			N	N	CH	0	CH ₂	4	H	H	H	2	1	147~148	(CDCl ₃): 2.12~2.19(2H, m), 2.83(2H, t, J=7.8Hz), 4.45(2H, t, J=6.4Hz), 5.08(2H, s), 6.89(1H, s), 7.07~7.09(3H, m), 7.21~7.44(12H, m), 7.54(1H, s), 8.24(1H, s).
1AC			N	N	CH	0	0	4	Cl	H	H	2	1	144.5~146	(CDCl ₃): 4.41(1H, t, J=4.9Hz), 4.86(2H, t, J=4.9Hz), 5.05(2H, s), 6.88(1H, s), 6.95~6.97(2H, m), 7.07(1H, s), 7.09~7.11(2H, m), 7.26~7.43(10H, m), 7.52(1H, s).
1AD		H	N	N	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	89~91	(CDCl ₃): 4.39(2H, t, J=4.9Hz), 4.83(2H, t, J=4.9Hz), 5.05(2H, s), 6.88(1H, s), 6.93~6.96(2H, m), 7.07(1H, s), 7.10~7.13(2H, m), 7.46~7.52(4H, m), 8.00~8.03(2H, m), 8.22(1H, s), 8.63(1H, s).

表5

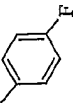
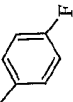
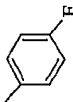
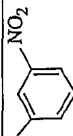
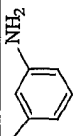
	R ¹	R ²	X ¹	X ²	A	Y	Z	(CH ₂) _n の置換 位置	R ³	R ⁴	R ⁵	n	m.p. (°C)	NMR (δ ppm)
1AE			N	N	CH	0	0	4	H	H	H	0	149.5~151	(CDCl ₃): 4.42 (2H, t, J=4.9Hz), 4.83 (2H, t, J=4.9Hz), 6.98~7.06 (6H, m), 7.19 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.31~7.37 (4H, m), 7.41~7.45 (2H, m), 7.77 (1H, s), 8.31 (1H, s).
1AF			N	CH	CH	0	0	4	H	H	H	1	133~138 (3/2Fumarate)	(DMSO-d ₆): 4.35 (2H, t, J=4.4Hz), 4.69 (2H, t, J=4.4Hz), 5.11 (2H, s), 6.62 (3H, s), 6.91 (1H, s), 6.97~7.00 (3H, m), 7.13~7.23 (7H, m), 7.30~7.33 (1H, m), 7.68 (1H, dt, J=7.8, 2.0Hz), 7.78 (1H, s), 7.79 (1H, d, J=8.8Hz), 8.46~8.47 (2H, m). Fumarate
1AG			N	CH	CH	0	0	4	H	H	H	1	93~95 (Fumarate)	(DMSO-d ₆): 4.36 (2H, t, J=4.9Hz), 4.70 (2H, t, J=4.9Hz), 5.11 (2H, s), 6.62 (2H, s), 6.90 (1H, s), 6.97~6.99 (3H, m), 7.15 (1H, s), 7.21 (2H, d, J=8.8Hz), 7.27~7.33 (5H, m), 7.53~7.57 (2H, m), 7.74 (1H, s), 7.87 (1H, d, J=8.3Hz), 7.96 (1H, brs), 8.09~8.12 (1H, m). Fumarate
1AH			N	CH	CH	0	0	4	H	H	H	1	105~113 (2 Fumarate)	(DMSO-d ₆): 4.35 (2H, t, J=4.9Hz), 4.67 (2H, t, J=4.9Hz), 5.13 (2H, s), 6.22 (1H, d, J=7.8Hz), 6.42 (1H, t, J=2.0Hz), 6.46 (1H, dd, J=7.8, 2.0Hz), 6.63 (4H, s), 6.86 (1H, dd, J=8.3Hz), 6.90 (1H, t, J=7.8Hz), 6.95 (1H, s), 6.99 (2H, d, J=8.8Hz), 7.19~7.25 (6H, m), 7.38~7.40 (2H, m), 7.46 (1H, d, J=8.3Hz), 8.30 (1H, brs). Fumarate
1AI			N	CH	CH	0	0	4	H	H	H	1	oil	(CDCl ₃): 4.34 (2H, t, J=4.8Hz), 4.77 (2H, t, J=4.8Hz), 5.03 (2H, s), 6.67~6.72 (1H, m), 6.79 (1H, d, J=8.3Hz), 6.87 (1H, s), 6.90~6.95 (2H, m), 7.02~7.18 (4H, m), 7.24~7.45 (5H, m), 7.51 (1H, s), 7.66~7.70 (2H, m).

表6

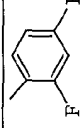
	R ¹	R ²	X ¹	X ²	A	Y	Z	(CH ₂) _n の置換 位置	R ³	R ⁴	R ⁵	m	n	m.p. (°C)	NMR (δ ppm)
1AJ			N	N	CH	0	0	4	H	H	H	3	0	162~164 (1/2 Fumarate)	DMSO-d ₆ : 2.27(2H, q, J=6.4Hz), 4.21(2H, t, J=6.4 Hz), 4.60(2H, t, J=6.3Hz), 6.62(1H, s), 7.04~7.08(3H, m), 7.29~7.59(13H, m), 8.09(1H, s), 8.35(1H, s), 12.97(br). Fumarate
1AK		H	N	CH	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	118~120	(CDCl ₃): 4.37(2H, t, J=4.9Hz), 4.82(2H, t, J=4.9Hz), 5.03(2H, s), 6.74(1H, d, J=7.8Hz), 6.95(2H, d, J=8.8Hz), 7.07(1H, s), 7.10(2H, d, J=8.8Hz), 7.35~7.47(4H, m), 7.51(1H, t, J=7.8Hz), 8.00~8.03(2H, m).
1AL	H		N	CH	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	94~94.5	(CDCl ₃): 4.34(2H, t, J=5.4Hz), 4.72(2H, t, J=5.4Hz), 5.05(2H, s), 6.86~6.99(6H, m), 7.07(1H, s), 7.11(2H, d, J=8.8Hz), 7.33~7.39(1H, m), 7.52(1H, s), 7.72~7.74(1H, m), 8.26(1H, brs).
1AM	H		N	CH	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	140~141	(CDCl ₃): 4.34(2H, t, J=5.3Hz), 4.72(2H, t, J=5.3Hz), 5.04(2H, s), 6.86~6.96(4H, m), 7.06~7.12(3H, m), 7.35~7.53(5H, m), 7.79~7.82(1H, m), 8.01(1H, s), 8.36~8.37(1H, m).
1AN	H		N	N	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	163~ 164.5	(CDCl ₃): 4.36(2H, t, J=4.9Hz), 4.74(2H, t, J=4.9Hz), 5.05(2H, s), 6.88(1H, s), 6.93~6.96(2H, m), 7.07(1H, s), 7.11~7.13(2H, m), 7.39~7.50(3H, m), 7.52(1H, s), 7.91~7.93(2H, m), 8.36(1H, d, J=1.5Hz), 8.51(1H, d, J=1.5Hz).
1AO		H	N	N	CH	0	0	4	H	H	H	3	0	88~89	(CDCl ₃): 2.34~2.40(2H, m), 4.22(2H, t, J=5.9Hz), 4.68(2H, t, J=5.9Hz), 6.99~7.01(2H, m), 7.18(1H, s), 7.19(1H, s), 7.26~7.30(2H, m), 7.45~7.51(3H, m), 7.75(1H, s), 8.01~8.03(2H, m), 8.16(1H, s), 8.60(1H, s).

表7

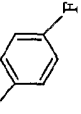
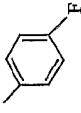
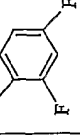
	R ¹	R ²	X ¹	X ²	A	Y	Z	(CH ₂) _n の置換 位置	R ³	R ⁴	R ⁵	m	n	m.p. (°C)	NMR (δ ppm)
1AP		H	N	N	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	80~81	(CDCl ₃): 4.38(2H, t, J=4.9Hz), 4.81(2H, t, J=4.9Hz), 5.05(2H, s), 6.88(1H, s), 6.93~6.95(2H, m), 7.08(1H, s), 7.11~7.13(2H, m), 7.16~7.20(2H, m), 7.52(1H, s), 7.99~8.02(2H, m), 8.21(1H, s), 8.58(1H, s).
1AQ	H		N	N	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	130~131.5	(CDCl ₃): 4.36(2H, t, J=4.9Hz), 4.73(2H, t, J=4.9Hz), 5.06(2H, s), 6.88(1H, s), 6.93~6.95(2H, m), 7.07(1H, s), 7.11~7.18(4H, m), 7.52(1H, s), 7.88~7.91(2H, m), 8.32(1H, d, J=1.5Hz), 8.46(1H, d, J=1.5Hz).
1AR			N	N	CH	0	0	4	H	H	4-NO ₂	2	1	61~65	(DMSO-d ₆): 4.40(2H, t, J=4.4Hz), 4.74(2H, t, J=4.4Hz), 5.22(2H, s), 7.00~7.02(2H, m), 7.28~7.40(2H, m), 7.94(1H, d, J=1.4Hz), 8.38(1H, s), 8.40(1H, s), J=1.4Hz.
1AS			N	CH	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	94~97	(CDCl ₃): 4.35(2H, t, J=4.4Hz), 4.78(2H, t, J=4.8Hz), 5.04(2H, s), 6.74(1H, d, J=8.3Hz), 6.86~6.87(2H, m), 6.94~6.96(2H, m), 7.07~7.16(6H, m), 7.27~7.30(2H, m), 7.52(1H, s), 7.58(1H, d, J=8.3Hz).
1AT	H		N	N	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	154.5~157.5	(CDCl ₃): 4.36(2H, t, J=4.9Hz), 4.75(2H, t, J=4.9Hz), 5.06(2H, s), 6.88(1H, s), 6.91~7.03(4H, m), 7.07(1H, s), 7.11~7.13(2H, m), 7.52(1H, s), 7.93~7.99(1H, m), 8.36(1H, d, J=1.5Hz), 8.55~8.56(1H, m).
1AU			N	N	CH	0	0	4	H	H	4-NH ₂	2	1	90~93	(CDCl ₃): 4.37(2H, t, J=4.9Hz), 7.81(2H, t, J=4.9Hz), 4.90(2H, s), 6.16(1H, d, J=1.5Hz), 6.92~6.94(2H, m), 7.09~7.11(2H, m), 7.16(1H, d, J=1.0Hz), 7.26~7.46(10H, m), 8.31(1H, s).

表 8

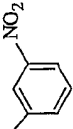
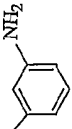
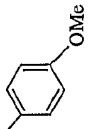
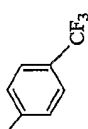
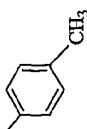
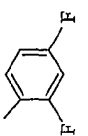
	R ¹	R ²	X ¹	X ²	A	Y	Z	(CH ₂) _n の置換 位置	R ³	R ⁴	R ⁵	m	n	m. p. (°C)	NMR (δ ppm)
1AV			N	CH	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	oil	(CDCl ₃): 4.37 (2H, t, J=4.8Hz), 4.80 (2H, t, J=4.8Hz), 5.05 (2H, s), 6.82 (1H, d, J=8.3Hz), 6.88 (1H, s), 6.94~6.97 (3H, m), 7.07~7.21 (5H, m), 7.49~7.58 (4H, m), 8.13 (1H, s), 8.15~8.20 (1H, m).
1AW			N	CH	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	oil	(CDCl ₃): 3.60 (2H, brs), 4.36 (2H, t, J=4.8Hz), 4.79 (2H, t, J=4.8Hz), 5.04 (2H, s), 6.45~6.56 (3H, m), 6.63 (1H, d, J=8.3Hz), 6.77 (1H, s), 6.84~6.86 (2H, m), 6.97~7.06 (5H, m), 7.15~7.19 (2H, m), 7.41 (1H, d, J=8.3Hz), 7.46 (1H, s).
1AX	H		N	CH	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	156~157.5	(CDCl ₃): 3.85 (3H, s), 4.34 (2H, t, J=4.8Hz), 4.70 (2H, t, J=4.8Hz), 5.04 (2H, s), 6.83~7.12 (9H, m), 7.43~7.52 (3H, m), 7.75~7.76 (1H, m), 8.31 (1H, d, J=2.4Hz).
1AY	H		N	N	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	125~128	(CDCl ₃): 4.37 (2H, t, J=4.9Hz), 4.76 (2H, t, J=4.9Hz), 5.06 (2H, s), 6.88 (1H, s), 6.93~6.95 (2H, m), 7.08 (1H, s), 7.12~7.14 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.73 (2H, d, J=8.3Hz), 8.05 (2H, d, J=8.3Hz), 8.37 (1H, d, J=1.5Hz), 8.55 (1H, d, J=1.5Hz).
1AZ	H		N	N	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	160~161	(CDCl ₃): 2.41 (3H, s), 4.35 (2H, t, J=4.9Hz), 4.73 (2H, t, J=4.9Hz), 5.06 (2H, s), 6.88 (1H, t, J=1.5Hz), 6.93~6.96 (2H, m), 7.07 (1H, s), 7.11~7.13 (2H, m), 7.29 (2H, d, J=8.3Hz), 7.53 (1H, s), 7.81 (2H, d, J=8.3Hz), 8.33 (1H, d, J=1.5Hz), 8.48 (1H, d, J=1.5Hz).
1BA		H	N	N	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	127~129	(CDCl ₃): 4.37 (2H, t, J=4.9Hz), 4.78 (2H, t, J=4.9Hz), 5.06 (2H, s), 6.88 (1H, s), 6.93~7.04 (4H, m), 7.08 (1H, s), 7.11~7.13 (2H, m), 7.52 (1H, s), 8.09~8.06 (1H, m), 8.24 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=2.0Hz).

表9

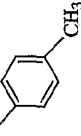
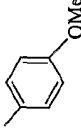
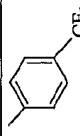
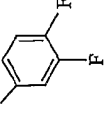
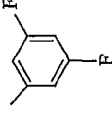
	R ¹	R ²	X ¹	X ²	A	Y	Z	(CH ₂) _n の置換 位置	R ³	R ⁴	R ⁵	m	n	m. p. (°C)	NMR (δ ppm)
1BB		H	N	N	CH	O	O	4	H	H	H	2	1	119~120	(CDCl ₃): 2.43 (3H, s), 4.38 (2H, t, J=4.9Hz), 4.82 (2H, t, J=4.9Hz), 5.05 (2H, s), 6.88 (1H, s), 6.93~6.96 (2H, m), 7.07 (1H, s), 7.11~7.13 (2H, m), 7.30 (2H, d, J=8.3Hz), 7.53 (1H, s), 7.91 (2H, d, J=8.3Hz), 8.18 (1H, s), 8.60 (1H, s).
1BC		H	N	N	CH	O	O	4	H	H	H	2	1	125~127	(CDCl ₃): 3.88 (3H, s), 4.38 (2H, t, J=4.9Hz), 4.81 (2H, t, J=4.9Hz), 5.05 (2H, s), 6.93 (1H, s), 6.94 (2H, d, J=8.8Hz), 7.01 (2H, d, J=8.8Hz), 7.07 (1H, s), 7.12 (2H, d, J=8.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.98 (2H, d, J=8.8Hz), 8.15 (1H, s), 8.57 (1H, s).
1BD		H	N	N	CH	O	O	4	H	H	H	2	1	85~87	(CDCl ₃): 4.39 (2H, t, J=4.9Hz), 4.83 (2H, t, J=4.9Hz), 5.06 (2H, s), 6.88 (1H, s), 6.94 (2H, d, J=8.8Hz), 7.08 (1H, s), 7.12 (2H, d, J=8.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.75 (2H, d, J=8.3Hz), 8.13 (2H, d, J=8.3Hz), 8.29 (1H, s), 8.67 (1H, s).
1BE			N	N	CH	CH ₂	CH ₂	4	H	H	H	2	1	96.5~99 (3/2 Fumarate)	(DMSO-d ₆): 1.64~1.80 (4H, m), 2.63 (2H, t, J=7.3Hz), 2.88 (2H, t, J=7.8Hz), 5.13 (2H, s), 6.62 (1.5H, s), 6.89 (1H, s), 7.13~7.19 (5H, m), 7.27~7.36 (3.0H, m), 7.72 (1H, s), 8.56 (1H, s). Fumarate
1BF		H	N	N	CH	O	O	4	H	H	H	2	1	85~87	(CDCl ₃): 4.38 (2H, t, J=4.9Hz), 4.81 (2H, t, J=4.9Hz), 5.05 (2H, s), 6.88~6.95 (3H, m), 7.07~7.13 (3H, m), 7.24~7.31 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.72~7.76 (1H, m), 7.83~7.89 (1H, m), 8.23 (1H, m), 8.57 (1H, s).
1BG		H	N	N	CH	O	O	4	H	H	H	2	1	112~115	(CDCl ₃): 4.38 (2H, t, J=4.8Hz), 4.81 (2H, t, J=4.8Hz), 5.05 (2H, s), 6.88~6.95 (4H, m), 7.07~7.13 (3H, m), 7.51~7.55 (3H, m), 8.27 (1H, s), 8.59 (1H, s).

表 10

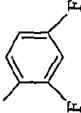
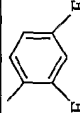
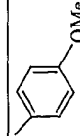
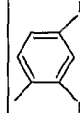
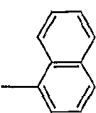
	R ¹	R ²	X ¹	X ²	A	Y	Z	(CH ₂) _n の置換 位置	R ³	R ⁴	R ⁵	m	n	m.p. (°C)	NMR (δ ppm)
1BH		H	N	N	CH	O	O	4	H	H	H	2	1	108~111	(CDCl ₃): 4.37 (2H, t, J=4.8Hz), 4.78 (2H, t, J=4.8Hz), 5.05 (2H, s), 6.88~6.95 (3H, m), 7.07~7.12 (3H, m), 7.42~7.44 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.63~7.65 (1H, m), 7.95~7.96 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.50 (1H, s).
1BI	H		N	CH	CH	O	CH ₂	4	H	H	H	2	1	61~63	(CDCl ₃): 2.08~2.15 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=7.3Hz), 4.34 (2H, t, J=6.4Hz), 5.08 (2H, s), 6.80 (1H, d, J=8.8Hz), 6.90~6.98 (3H, m), 7.08~7.09 (3H, m), 7.22 (2H, d, J=8.3Hz), 7.33~7.39 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.71~7.74 (1H, m), 8.26 (1H, s).
1BJ	H		CH	N	CH	O	O	4	H	H	H	2	1	125~128.5	(CDCl ₃): 4.35~4.37 (2H, m), 4.41~4.43 (2H, m), 5.06 (2H, s), 6.87~7.01 (5H, m), 7.08 (1H, s), 7.13 (2H, d, J=8.8Hz), 7.32 (1H, dd, J=8.8, 2.9Hz), 7.53 (1H, s), 7.71 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.92~7.98 (1H, m), 8.45 (1H, d, J=2.9Hz).
1BK	H		CH	CH	CH	O	O	4	H	H	H	2	1	172~174.5	(CDCl ₃): 4.35~4.38 (4H, m), 5.06 (2H, s), 6.88 (1H, s), 6.95 (2H, d, J=8.3Hz), 7.02 (2H, d, J=8.8Hz), 7.08 (1H, s), 7.12 (2H, d, J=8.3Hz), 7.31 (1H, t, J=7.3Hz), 7.42 (2H, t, J=7.3Hz), 7.52~7.57 (5H, m).
1BL			N	CH	CH	O	O	4	H	H	H	2	1	amorphous	(CDCl ₃): 3.78 (3H, s), 4.35 (2H, t, J=4.8Hz), 4.79 (2H, t, J=4.8Hz), 5.04 (2H, s), 6.75~6.87 (5H, m), 6.93~6.96 (2H, m), 7.05~7.11 (4H, m), 7.29~7.31 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.54 (1H, d, J=8.3Hz).
1BM	H		N	CH	CH	O	O	4	H	H	H	2	1	136~137.5 (Fumarate)	(DMSO-d ₆): 4.36 (2H, t, J=4.8Hz), 4.67 (2H, t, J=4.8Hz), 5.13 (2H, s), 6.92 (1H, s), 7.01 (3H, t, J=8.3Hz), 7.19 (1H, s), 7.25 (2H, d, J=8.7Hz), 7.46 (1H, d, J=6.8Hz), 7.52~7.59 (3H, m), 7.75~7.80 (2H, m), 7.85 (1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 7.97~8.03 (2H, m), 8.27 (1H, d, J=2.4Hz). Fumarate

表 11

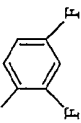
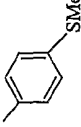
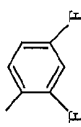
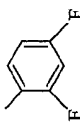
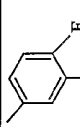
	R ¹	R ²	X ¹	X ²	A	Y	Z	(CH ₂) _n の置換 位置	R ³	R ⁴	R ⁵	m	n	m. p. (°C)	NMR (δ ppm)
1BN		H	N	CH	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	64~66	(CDCl ₃): 4.35(2H, t, J=4.9Hz), 4.76(2H, t, J=4.9Hz), 5.05(2H, s), 6.77(1H, d, J=7.8Hz), 6.88~7.00(5H, m), 7.07(1H, s), 7.10(2H, d, J=8.8Hz), 7.41(1H, dd, J=7.8, 1.5Hz), 7.52(1H, s), 7.65(1H, t, J=7.8Hz), 8.02~8.08(1H, m).
1B0			N	CH	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	amorphous	(CDCl ₃): 2.46(3H, s), 4.35(2H, t, J=4.8Hz), 4.78(2H, t, J=4.8Hz), 5.03(2H, s), 6.81(1H, d, J=8.3Hz), 6.87(1H, s), 6.94~6.96(2H, m), 7.04~7.14(7H, m), 7.23~7.26(3H, m), 7.37~7.39(2H, m), 7.52(1H, s), 7.60(1H, d, J=8.3Hz).
1BP	H		CH	CH	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	111~114	(CDCl ₃): 4.32~4.36(4H, m), 5.06(2H, s), 6.88~6.95(5H, m), 7.02(2H, d, J=8.8Hz), 7.08(1H, s), 7.12(2H, d, J=8.8Hz), 7.33~7.39(1H, m), 7.44(2H, d, J=8.8Hz).
1BQ		H	CH	N	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	HCl salt 158~162	(DMSO-d ₆): 4.37~4.39(2H, m), 4.52~4.54(2H, m), 5.39(2H, s), 7.03(2H, d, J=8.3Hz), 7.25(1H, dt, J=8.3, 2.4Hz), 7.39~7.45(3H, m), 7.66(1H, t, J=1.5Hz), 7.70~7.77(3H, m), 8.43(1H, t, J=1.5Hz), 8.45(1H, d, J=2.4Hz), 9.34(1H, s). HCl salt
1BR	H		N	CH	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	94~96	(CDCl ₃): 4.34(2H, t, J=4.8Hz), 4.72(2H, t, J=4.8Hz), 5.05(2H, s), 6.85~6.88(2H, m), 6.93~6.96(2H, m), 7.07~7.12(3H, m), 7.21~7.33(3H, m), 7.52(1H, s), 7.73(1H, dd, J=8.5, 2.4Hz), 8.30(1H, d, J=2.4Hz).
1BS			CH	CH	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	102~103	(CDCl ₃): 4.34~4.41(4H, m), 5.05(2H, s), 6.88~7.37(19H, m), 7.52(1H, s).

表 1.2

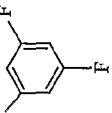
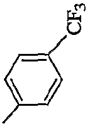
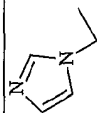
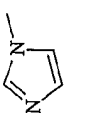
	R ¹	R ²	X ¹	X ²	A	Y	Z	(CH ₂) _n の置換 位置	R ³	R ⁴	R ⁵	m	n	m.p. (°C)	NMR (δ ppm)
1BT	H		N	CH	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	113~115	(CDCl ₃): 4.34 (2H, t, J=4.8Hz), 4.72 (2H, t, J=4.8Hz), 5.05 (2H, s), 6.77~6.81 (1H, m), 6.87~6.89 (2H, m), 6.93~6.95 (2H, m), 7.02~7.12 (5H, m), 7.52 (1H, s), 7.75 (1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 8.34 (1H, d, J=2.4Hz).
1BU	H		N	CH	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	121~124	(CDCl ₃): 4.35 (2H, t, J=4.8Hz), 4.73 (2H, t, J=4.8Hz), 5.05 (2H, s), 6.88~6.95 (4H, m), 7.07 (1H, s), 7.10~7.12 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.67 (4H, dd, J=2.9, 8.7Hz), 7.82 (1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 8.39 (1H, d, J=2.4Hz).
1BV	H		CH	CH	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	141~143	(CDCl ₃): 4.33~4.39 (4H, m), 5.06 (2H, s), 6.89 (1H, s), 6.95 (2H, d, J=8.3Hz), 7.06 (2H, d, J=8.8Hz), 7.08 (1H, s), 7.13 (2H, d, J=8.8Hz), 7.35 (1H, dd, J=7.8, 4.9Hz), 7.53 (2H, d, J=8.3Hz), 7.54 (1H, s), 7.84 (1H, dt, J=7.8, 2.0Hz), 8.56 (1H, dd, J=4.9, 2.0Hz), 8.82 (1H, d, J=2.0Hz).
1BW	H		CH	CH	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	139~140	(CDCl ₃): 4.31 (4H, s), 5.05 (4H, s), 6.88 (2H, s), 6.92 (4H, d, J=8.8Hz), 7.07 (2H, s), 7.11 (4H, d, J=8.8Hz), 7.52 (2H, s).
1BX	CH ₃	H	N	CH	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	122~124	(CDCl ₃): 2.43 (3H, s), 4.31 (2H, t, J=4.8Hz), 4.66 (2H, t, J=4.8Hz), 5.04 (2H, s), 6.57 (1H, d, J=7.8Hz), 6.72 (1H, d, J=7.3Hz), 6.87 (1H, s), 6.93~6.95 (2H, m), 7.06 (1H, s), 7.09~7.11 (2H, m), 7.45 (1H, t, J=7.3Hz), 7.51 (1H, s).
1BY	H		CH	CH	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	118~121	(CDCl ₃): 4.35 (4H, s), 5.06 (2H, s), 6.89 (1H, s), 6.94 (2H, d, J=8.8Hz), 7.04 (2H, d, J=8.8Hz), 7.08 (1H, s), 7.13 (2H, d, J=8.8Hz), 7.19 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.32 (2H, d, J=8.8Hz), 7.53 (1H, s), 7.77 (1H, s).

表 1 3

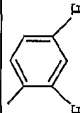
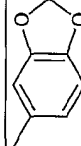
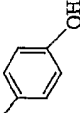
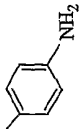
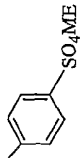
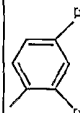
	R ¹	R ²	X ¹	X ²	A	Y	Z	(CH ₂) _n の置換 位置	R ³	R ⁴	R ⁵	m	n	m.p. (°C)	NMR (δ ppm)
1BZ	H		N	CH	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	118~120	(CDCl ₃) : 4.35 (2H, t, J=4.8Hz), 4.73 (2H, t, J=4.8Hz), 5.05 (2H, s), 6.88~6.96 (4H, m), 7.07~7.13 (3H, m), 7.36~7.40 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.79~7.84 (2H, m), 8.37 (1H, d, J=1.9Hz), 8.61 (1H, d, J=4.8, 1.4Hz), 8.80 (1H, d, J=1.9Hz).
1CA	H		CH	CH	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	144~146	(CDCl ₃) : 4.34~4.41 (4H, m), 5.09 (2H, s), 6.89 (1H, s), 6.94 (2H, d, J=8.8Hz), 7.08 (1H, s), 7.09 (2H, d, J=8.8Hz), 7.13 (2H, d, J=8.8Hz), 7.53 (1H, s), 7.99 (2H, d, J=8.8Hz), 8.45 (1H, d, J=2.4Hz), 8.59 (1H, dd, J=2.4, 1.5Hz), 8.99 (1H, d, J=1.5Hz).
1CB	H		N	CH	CH	NCH ₃	0	4	H	H	H	2	1	96~97	(CDCl ₃) : 4.02 (2H, t, J=5.3Hz), 4.20 (2H, t, J=5.3Hz), 5.02 (2H, s), 6.59 (2H, d, J=8.7Hz), 6.86~6.94 (5H, m), 7.05~7.09 (3H, m), 7.32~7.35 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.63 (1H, dt, J=9.0, 1.9Hz), 8.2, 9 (1H, s).
1CC	H		N	CH	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	139~141	(CDCl ₃) : 4.34 (2H, t, J=4.8Hz), 4.70 (2H, t, J=4.8Hz), 5.04 (2H, s), 6.00 (2H, s), 6.82~6.98 (7H, m), 7.05~7.12 (3H, m), 7.52 (1H, s), 7.72 (1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 8.28 (1H, d, J=1.9Hz).
1CD	H		N	CH	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	144~146	(CDCl ₃) : 4.34~4.36 (2H, m), 4.63~4.74 (2H, m), 5.05 (2H, s), 6.88~6.95 (4H, m), 7.07~7.12 (3H, m), 7.45~7.52 (3H, m), 7.86 (1H, d, J=6.3Hz), 8.45 (1H, s), 8.66 (2H, d, J=4.8Hz).
1CE	H		N	CH	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	200~202	(DMSO-d ₆) : 4.31 (2H, t, J=4.8Hz), 4.60 (2H, t, J=4.8Hz), 5.10 (2H, s), 6.83~6.88 (4H, m), 6.95~7.09 (7H, m), 7.12 (1H, s), 7.21 (2H, d, J=8.3Hz), 7.44~7.46 (2H, m), 7.69 (1H, s), 7.90 (1H, dd, J=8.3, 2.48Hz), 8.36 (1H, d, J=2.9Hz), 9.48 (1H, s).

表 14

	R ¹	R ²	X ¹	X ²	A	Y	Z	(CH ₂) _n の置換 位置	R ³	R ⁴	R ⁵	m	n	m. p. (°C)	NMR (δ ppm)
1CF	H		N	CH	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	184~186	(CDCl ₃): 3.75 (2H, brs), 4.38 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.70 (2H, t, J=4.8 Hz), 5.04 (2H, s), 6.75~6.77 (2H, m), 6.82 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.87 (1H, s), 6.92~6.95 (2H, m), 7.06~7.12 (3H, m), 7.31~7.33 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.74 (1H, dd, J=8.5, 2.4 Hz), 8.29 (1H, d, J=2.4 Hz).
1CG	H		N	CH	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	163~166	(CDCl ₃): 3.09 (3H, s), 4.35 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.74 (2H, t, J=4.8 Hz), 5.05 (2H, s), 6.88~6.95 (4H, m), 7.07~7.13 (3H, m), 7.52 (1H, s), 7.70~7.72 (2H, m), 7.84 (1H, dd, J=8.5, 2.4 Hz), 8.01 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.41 (1H, d, J=2.4 Hz).
1CH	F		CH	CH	CH	0	0	4	H	H	H	2	1	110~112	(CDCl ₃): 4.35~4.37 (4H, m), 5.06 (2H, s), 6.78~6.95 (5H, m), 7.07~7.14 (3H, m), 7.33~7.38 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.83 (1H, dd, J=7.8, 1.9 Hz), 8.57 (1H, dd, J=4.8, 1.4 Hz), 8.75 (1H, s).
1CI			N	N	N	0	0	4	H	H	H	2	1	amorphous	(CDCl ₃): 4.36 (2H, t, J=4.4 Hz), 4.78 (2H, t, J=4.4 Hz), 4.80 (2H, s), 6.53 (1H, d, J=9.3 Hz), 6.81 (1H, s), 7.09~7.12 (2H, m), 7.19 (1H, brs), 7.28~7.32 (6H, m), 7.37~7.42 (4H, m), 7.51 (1H, s), 8.21 (1H, s).
1CJ	H		N	CH	N	0	0	4	H	H	H	2	1	63~66 (3/2 Fumarate)	(DMSO-d ₆): 4.26 (2H, d, J=4.9 Hz), 4.59 (2H, d, J=4.9 Hz), 4.92 (2H, s), 6.39 (1H, d, J=9.3 Hz), 6.63 (3H, s), 6.87 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.90 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.18~7.21 (1H, m), 7.33~7.41 (2H, m), 7.56~7.62 (1H, m), 7.73~7.75 (2H, m), 7.87~7.89 (1H, m), 8.26 (1H, s).

試験例 1 (NO及びIL-6 産生の抑制作用)

マウスのマクロファージ細胞株であるRAW264.7細胞は、10% fetal bovine serum (FBS) 及び抗生物質を含むRPMI 1640培地(10% FBS/RPMI)で5% CO₂、37℃の培養条件下で維持増殖している。試験に際して、RAW264.7細胞は冷ダルベッコーリン酸緩衝液生理食塩水で洗浄後、EDTA/トリプシン液でプラスチック製培養瓶から剥離した。細胞は遠心洗浄後、10% FBS/RPMIで 4×10^5 /mLに調整し、その0.5 mLを24穴プレートの各穴に添加し、5% CO₂、37℃で16時間培養した。このときの細胞生存率は、トリパン・ブルー色素排除法により95%以上であった。細胞は1% FBS/RPMIで1回洗浄後、同培地で指定濃度に調製した被験化合物を添加した。2時間後、同培地で調製した大腸菌由来のリポポリサッカライド(LPS 026:B6、SIGMA)を最終濃度が25 ng/mLになるように添加し、4時間刺激した。その後、被験化合物及びLPSを含む培養液を除去し、同培地で2回洗浄後、同培地を0.5 mL/穴添加し、17時間培養後の培養上清液を得た。培養上清液は使用時まで-20℃に保存した。全ての試験はtriplicateで実施した。培養上清中のNOはその安定体である二酸化窒素(NO₂⁻)をGriess試薬キット(和光純薬)及びIL-6はELISAキット(アマシャム)の手順書に従い、それぞれ定量した。被験化合物によるNO及びIL-6の産生抑制作用の阻害率は、被験化合物非存在下における産生量を100%として、被験化合物存在下での抑制率を下記式より算出した。結果を表15～表17に示す。

$$\text{抑制率 (\%)} = [(\text{対照値} - \text{測定値}) / (\text{対照値})] \times 100$$

表 1 5

本発明化合物 (2 μ g/mL)	NO產生抑制作用 抑制率(%)
1 A	86.0
1 C	83.5
1 H	83.5
1 I	62.8
1 K	61.2
1 M	82.6

表 1 6

本発明化合物 (0.02 μ g/mL)	NO產生抑制作用 抑制率(%)
1 Z	68.5
1 A A	76.0
1 A L	96.1
1 A X	60.4
1 A Y	93.9
1 B J	51.3
1 B L	49.6
1 B O	54.2
1 B P	57.3
1 B R	91.6
1 B T	59.7
1 B U	98.0

表 1 7

本発明化合物 (2 μ g/mL)	I L - 6 産生抑制作用 抑制率(%)
1 A	54.6
1 C	49.7
1 H	65.2
1 I	77.9
1 K	58.2
1 M	51.7

上の表の結果より、本発明化合物は、優れたNO及びI L - 6 産生抑制作用を有することが確認された。

試験例 2 (抗炎症作用 1 : カラゲニン浮腫に対する作用)

(1) 使用動物 :

雄性 I C R 系マウス (4 週齢、日本チャールス・リバー社) を、動物室にて約 1 週間予備飼育した後、健康な動物を使用した。

(2) 使用薬物 :

被験化合物は、0.5%カルボキシメチルセルロース・ナトリウム (0.5% CMC-Na 溶液、和光純薬) で懸濁するか、又は精製水に溶解し、動物の体重 10 g あたり 0.1 mL の割合で経口投与した。

λ -カラゲニン (商品名 Picnin A、逗子化学) は、生理食塩液に溶解して使用した。

(3) 実験方法 :

動物の右後肢足容積を足容積測定装置 (plethysmometer、Ugo Basile 社製) で測定した後、2%のカラゲニン溶液を足蹠皮下に 0.05 mL 注射した。起炎剤処置 5 日後に足容積を測定し、1 群 8 匹に群分けを行った。被験化合物は群分け日 (カラゲニン投与 5 日後) より 1 日 1 回、4 日間経口投与した。足容積の測定は、各被験化合物投与前及び最終投与の翌日 (カラゲニン投与 9 日後) に行い、

下記式に従い、浮腫率を算出し、更に、被験化合物の抑制率を下記式に従い、算出した。結果を表18に示す。

$$\text{浮腫率}(\%) = \frac{\text{起炎剤処置後の足容積 (mL)} - \text{起炎剤処置前の足容積 (mL)}}{\text{起炎剤処置前の足容積 (mL)}} \times 100$$

$$\text{抑制率}(\%) = \frac{\text{対照群の浮腫率}(\%) - \text{被験化合物の浮腫率}(\%)}{\text{対照群の浮腫率}(\%)} \times 100$$

表18

化合物	投与量 (mg/kg)	抑制率 (%)	化合物	投与量 (mg/kg)	抑制率 (%)
1 A	3	30.5	1 A L	10	27.6
1 C	10	31.8	1 A Y	10	23.0
1 D	10	28.6	1 B J	10	38.8
1 J	10	41.2	1 B P	10	26.4
1 K	10	42.7	1 B R	10	24.9
1 A T	10	20.8	インドメタシン	1	23.8

表18の結果より、本発明化合物は、優れた抗炎症作用を有することが確認された。

試験例3（抗炎症作用2：コラーゲン関節炎に対する治療効果）

（1）使用薬物：

タイプIIコラーゲン（ウシ関節由来）は0.05M酢酸溶液に溶解し、コンブリート フロイント アジュバントと1：1の割合で混合してエマルジョン化させ、1mg/mLとした。

（2）実験方法：

DBA/1Jマウス（日本チャルス・リバー社）をタイプIIコラーゲン

(0.1 mg/body) で免疫し、その 21 日後に同量のタイプIIコラーゲンで追加免疫した。追加免疫 7 日後に四肢の炎症スコアを評価し、対照群及び本発明化合物 (1A) 投与群の炎症スコアがほぼ同様な値になるよう 1 群 7 匹に群分けを行った。なお、炎症スコアはいずれの足も最大 3 点 (0: 変化なし、1: 軽度の浮腫、2: 中程度の浮腫、3: 関節の膠着を伴う重度の浮腫) とし、0.5 単位で評価した四肢のスコアを合計した。また、本発明化合物 (1A) の 30 mg/kg/day 及び溶媒 (0.5% CMC-Na 溶液) は、群分け日より 1 日 1 回、23 日間経口投与した。

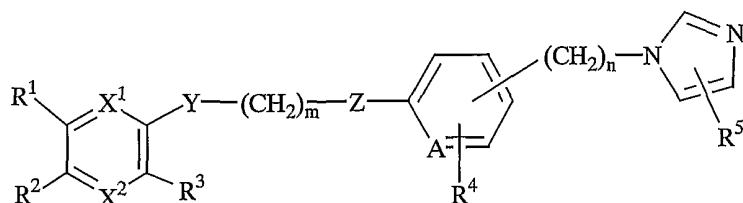
結果を図 1 に示す。図 1 の結果より、本発明化合物は、慢性炎症モデルにおいても優れた抗炎症作用を示し、リウマチ等の治療薬として有用であることが明らかとなった。

産業上の利用可能性

本発明のイミダゾール誘導体 (1) 又はその塩は、優れた NO 産生抑制作用及び IL-6 産生抑制作用を有し、これらの過剰発現に起因する疾患の予防又は治療に有用である。

請求の範囲

1. 一般式 (1)



(1)

〔式中、 R^1 及び R^2 は水素原子、アルキル基、ハロゲン原子、置換基を有してもよいアリール基又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示し；

A、 X^1 及び X^2 はN又はCHを示し；

Y及びZはO、S、SO、 SO_2 、 CH_2 、NH又は $N-R^6$ (R^6 はアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示す)を示し；

R^3 、 R^4 及び R^5 は水素原子、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、ニトロ基、アミノ基、水酸基、シアノ基、アシル基、カルボキシル基、カルバモイル基、置換アミド基、スルホンアミド基、置換スルホンアミド基又は置換基を有していてもよいフェニル基を示し；

mは1～4の数を示し；

nは0～4の数を示す。〕

で表わされるイミダゾール誘導体又はその塩。

2. R^1 及び R^2 が、水素原子；アルキル基；ハロゲン原子；ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、アルキル基、水酸基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、アルキレンジオキシ基及びハロゲノアルキル基から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい C_6-C_{14} アリール基；又はハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、アルキル基、水酸基、アルコキシ基、アルキルチオ基、ア

ルキルスルホニル基、アルキレンジオキシ基及びハロゲノアルキル基から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよい窒素原子、硫黄原子又は酸素原子を1又は2個有する5又は6員のヘテロアリール基であり；

A、 X^1 及び X^2 がN又はCHであり；

Y及びZがO、S、SO、SO₂、CH₂、NH又はN-R⁶（R⁶はアルキル基；アルキル基、アルコキシ基、アミノ基若しくはスルホンアミド基が置換していてもよいC₆-C₁₄アリール基；又はアルキル基、アルコキシ基、アミノ基若しくはスルホンアミド基が置換していてもよい窒素原子、硫黄原子又は酸素原子を1又は2個有する5又は6員のヘテロアリール基を示す）であり；

R³、R⁴及びR⁵は水素原子、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、ニトロ基、アミノ基、水酸基、シアノ基、アルカノイル基、カルボキシ基、カルバモイル基、アルカノイルアミノ基、スルホンアミド基、アルカンスルホンアミド基又はアルキル基、アルコキシ基、アミノ基若しくはスルホンアミド基が置換していてもよいフェニル基であり；

mが1～4の数であり；

nが0～4の数である請求項1記載のイミダゾール誘導体又はその塩。

3. 請求項1又は2記載のイミダゾール誘導体又はその塩を有効成分とする医薬。

4. 医薬が、一酸化窒素又はIL-6の過剰発現に起因する疾患の予防又は治療薬である請求項3記載の医薬。

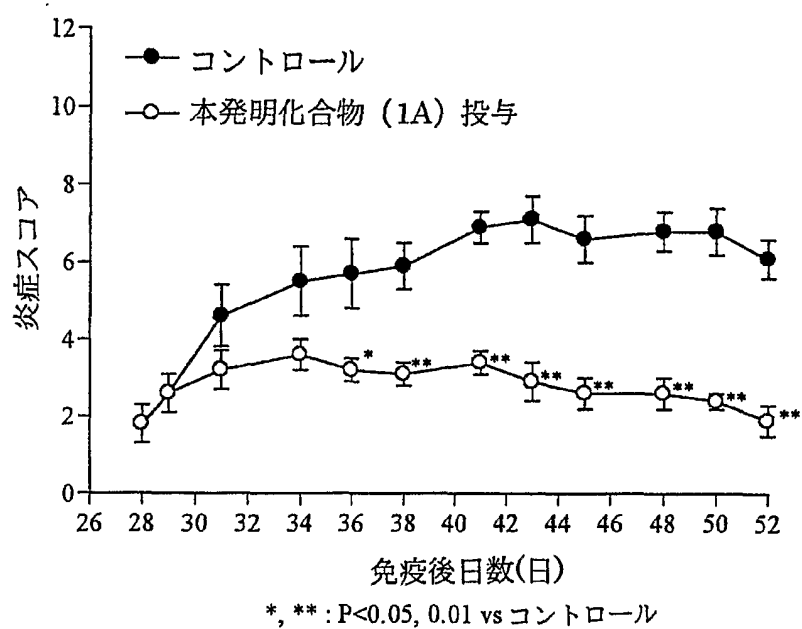
5. 請求項1又は2記載のイミダゾール誘導体又はその塩、及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

6. 請求項1又は2記載のイミダゾール誘導体又はその塩の、医薬製造のための使用。

7. 医薬が、一酸化窒素又はIL-6の過剰発現に起因する疾患の予防又は治療薬である請求項6記載の使用。

8. 請求項1又は2記載のイミダゾール誘導体又はその塩を投与することを特徴とする一酸化窒素又はIL-6の過剰発現に起因する疾患の処置方法。

図 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/04836

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D403/12, 401/14, 409/14, 401/12, 405/12, 233/60, 405/14,
A61K31/497, 31/4439, 31/444, 31/4164, A61P43/00, 29/00, 19/02, 19/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D403/12, 401/14, 409/14, 401/12, 405/12, 233/60, 405/14,
A61K31/497, 31/4439, 31/444, 31/4164

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5888999 A (Eli Lilly and Company), 30 March, 1999 (30.03.99), & WO 97/17955 A & EP 773027 A & JP 2000-500452 A	1-8
A	JP 7-33752 A (Sankyo Company, Limited), 03 February, 1995 (03.02.95), (Family: none)	1-8
A	JP 7-126256 A (Sankyo Company, Limited), 16 May, 1995 (16.05.95), (Family: none)	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing
date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means
"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
29 June, 2001 (29.06.01)

Date of mailing of the international search report
10 July, 2001 (10.07.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/04836

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 8
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 8 pertains substantially to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

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

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07D403/12, 401/14, 409/14, 401/12, 405/12, 233/60, 405/14, A61K31/497, 31/4439, 31/444, 31/4164, A61P43/00, 29/00, 19/02, 19/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07D403/12, 401/14, 409/14, 401/12, 405/12, 233/60, 405/14, A61K31/497, 31/4439, 31/444, 31/4164

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
REGISTRY (STN), CAS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US 5888999 A (Eli Lilly and Company), 30. 3月. 1999 (30. 03. 99) & WO 97/17955 A & EP 773027 A & JP 2000-500452 A	1-8
A	JP 7-33752 A (三共株式会社), 3. 2月. 1995 (03. 02. 95) & (ファミリーなし)	1-8
A	JP 7-126256 A (三共株式会社), 16. 5月 1995 (16. 05. 95) & (ファミリーなし)	1-8

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

29. 06. 01

国際調査報告の発送日

10.07.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

弘 實 謙二



4 P

7433

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 8 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲8は、実質的に治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 第17条(2)(a)(i) 及びPCT規則39.1(iV) の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。