

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成20年5月15日(2008.5.15)

【公表番号】特表2007-538004(P2007-538004A)

【公表日】平成19年12月27日(2007.12.27)

【年通号数】公開・登録公報2007-050

【出願番号】特願2007-504171(P2007-504171)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/4709 (2006.01)

A 6 1 K 31/517 (2006.01)

A 6 1 K 31/473 (2006.01)

A 6 1 K 31/4738 (2006.01)

A 6 1 K 31/13 (2006.01)

A 6 1 K 31/445 (2006.01)

C 0 7 D 401/06 (2006.01)

C 0 7 D 403/06 (2006.01)

C 0 7 D 405/04 (2006.01)

C 0 7 D 471/06 (2006.01)

C 0 7 D 211/22 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 31/4709

A 6 1 K 31/517

A 6 1 K 31/473

A 6 1 K 31/4738

A 6 1 K 31/13

A 6 1 K 31/445

C 0 7 D 401/06

C 0 7 D 403/06

C 0 7 D 405/04

C 0 7 D 471/06

C 0 7 D 211/22

【手続補正書】

【提出日】平成20年3月18日(2008.3.18)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

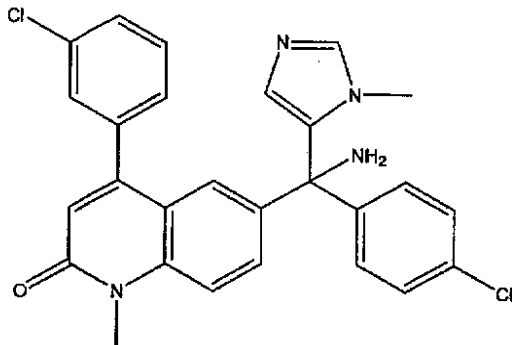
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

シヌクレイノパチー被験体を治療するための組成物であって、次式のファルネシル転移酵素阻害剤、あるいはそれらの立体異性体、または薬学的に受容可能な酸または塩基付加塩形態を含有する組成物：

【化 1】



【請求項 2】

前記被験体が、ヒトである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記ファルネシル転移酵素阻害剤、あるいはそれらの立体異性体、または薬学的に受容可能な酸または塩基付加塩形態の、シヌクレイノパチー被験体を治療するための有効量を含み、前記有効量が前記 1 日 1 回から 1 ヶ月に 1 回までの投与頻度で、 $10 \text{ ng} / \text{体重 } 1 \text{ kg} \sim 1000 \text{ mg} / \text{体重 } 1 \text{ kg}$ となる請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

さらに、1 種以上の非ファルネシル転移酵素阻害剤化合物を含む、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

各非ファルネシル転移酵素阻害剤化合物が、ドーパミンアゴニスト、DOPA 脱炭酸酵素阻害剤、ドーパミン前駆体、モノアミン酸化酵素遮断薬、カテコール O - メチル転移酵素阻害剤、抗コリン作動薬、および NMDA アンタゴニストからなる群から選択される、請求項 4 に記載の組成物。

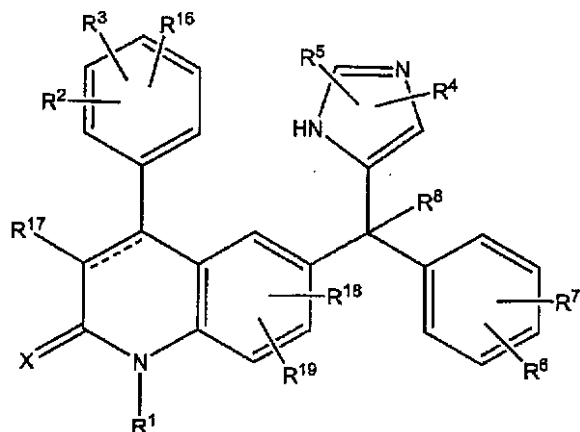
【請求項 6】

各非ファルネシル転移酵素阻害剤化合物が、メマンチン、アリセプト、および他のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤からなる群から選択される、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 7】

シヌクレイノパチー被験体を治療するための組成物であって、次式のファルネシル転移酵素阻害剤、あるいはそれらの立体異性体、または薬学的に受容可能な酸または塩基付加塩形態を含有する組成物：

【化 2】



式中、点線は、任意で結合を表わす；

X は、酸素または硫黄である；

R¹ は、水素、C₁ ~ 12 アルキル、Ar¹、Ar² C₁ ~ 6 アルキル、キノリニル C₁ ~ 6 アルキル、ピリジル C₁ ~ 6 アルキル、ヒドロキシ C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキルオキシ C₁ ~ 6 アルキル、モノ - またはジ (C₁ ~ 6 アルキル) アミノ C₁ ~ 6 アルキル、アミノ C₁ ~ 6 アルキル、または次式の基である： - Alk¹ - C(=O) - R⁹、- Alk¹ - S(O) - R⁹ または - Alk¹ - S(O)₂ - R⁹ であって、ここで、Alk¹ は、C₁ ~ 6 アルカンジイルであり、

R⁹ は、ヒドロキシ、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキルオキシ、アミノ、C₁ ~ 8 アルキルアミノまたは置換 C₁ ~ 8 アルキルアミノであり、前記置換 C₁ ~ 8 アルキルアミノは、C₁ ~ 6 アルキルオキシカルボニルで置換されている；

R²、R³ および R¹⁶ は、それぞれ別個に、水素、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキルオキシ、ヒドロキシ C₁ ~ 6 アルキルオキシ、C₁ ~ 6 アルキルオキシ C₁ ~ 6 アルキルオキシ、アミノ C₁ ~ 6 アルキルオキシ、モノ - またはジ (C₁ ~ 6 アルキル) アミノ C₁ ~ 6 アルキルオキシ、Ar¹、Ar² C₁ ~ 6 アルキル、Ar² オキシ、Ar² C₁ ~ 6 アルキルオキシ、ヒドロキシカルボニル、C₁ ~ 6 アルキルオキシカルボニル、トリハロメチル、トリハロメトキシ、C₂ ~ 6 アルケニル、4, 4 - ジメチルオキサゾリルである；

または隣接位置にあるとき、R² および R³ は、一緒になって、次式の二価の基を形成し得る：

- O - CH₂ - O - (a - 1)、
- O - CH₂ - CH₂ - O - (a - 2)、
- O - CH = CH - (a - 3)、
- O - CH₂ - CH₂ - (a - 4)、
- O - CH₂ - CH₂ - CH₂ - (a - 5)、または
- CH = CH - CH = CH - (a - 6)；

R⁴ および R⁵ は、それぞれ別個に、水素、ハロ、Ar¹、C₁ ~ 6 アルキル、ヒドロキシ C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキルオキシ C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキルオキシ、C₁ ~ 6 アルキルチオ、アミノ、ヒドロキシカルボニル、C₁ ~ 6 アルキルオキシカルボニル、C₁ ~ 6 アルキル S(O) C₁ ~ 6 アルキルまたは C₁ ~ 6 アルキル S(O)₂ C₁ ~ 6 アルキルである；

R⁶ および R⁷ は、それぞれ別個に、水素、ハロ、シアノ、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキルオキシ、Ar² オキシ、トリハロメチル、C₁ ~ 6 アルキルチオ、ジ (C₁ ~ 6 アルキル) アミノであるか、または

隣接位置にあるとき、R⁶ および R⁷ は、一緒になって、次式の二価の基を形成し

得る：

- O - CH₂ - O - (c - 1)、または
- CH = CH - CH = CH - (c - 2)；

R⁸ は、水素、C₁ ~ 6 アルキル、シアノ、ヒドロキシカルボニル、C₁ ~ 6 アルキルオキシカルボニル、C₁ ~ 6 アルキルカルボニル C₁ ~ 6 アルキル、シアノ C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキルオキシカルボニル C₁ ~ 6 アルキル、カルボキシ C₁ ~ 6 アルキル、ヒドロキシ C₁ ~ 6 アルキル、アミノ C₁ ~ 6 アルキル、モノ - またはジ (C₁ ~ 6 アルキル) アミノ C₁ ~ 6 アルキル、イミダゾリル、ハロ C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキルオキシ C₁ ~ 6 アルキル、アミノカルボニル C₁ ~ 6 アルキル、または次式の基である：

- O - R¹⁰ (b - 1)、
- S - R¹⁰ (b - 2)、
- N - R¹¹ R¹² (b - 3)、

ここで、

R¹⁰ は、水素、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキルカルボニル、Ar¹、Ar² C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキルオキシカルボニル C₁ ~ 6 アルキル、または、次式の基： - Alk² - OR¹³ - もしくは - Alk² - NR¹⁴ R¹⁵ である；

R¹¹ は、水素、C₁ ~ 12 アルキル、Ar¹、または Ar² C₁ ~ 6 アルキルである；

R¹² は、水素、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 16 アルキルカルボニル、C₁ ~ 6 アルキルオキシカルボニル、C₁ ~ 6 アルキルアミノカルボニル、Ar¹、Ar² C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキルカルボニル C₁ ~ 6 アルキル、天然アミノ酸、Ar¹ カルボニル、Ar² C₁ ~ 6 アルキルカルボニル、アミノカルボニルカルボニル、C₁ ~ 6 アルキルオキシ C₁ ~ 6 アルキルカルボニル、ヒドロキシ、C₁ ~ 6 アルキルオキシ、アミノカルボニル、ジ (C₁ ~ 6 アルキル) アミノ C₁ ~ 6 アルキルカルボニル、アミノ、C₁ ~ 6 アルキルアミノ、C₁ ~ 6 アルキルカルボニルアミノ、または次式の基： - Alk² - OR¹³ もしくは - Alk² - NR¹⁴ R¹⁵ である；

ここで、

Alk² は、C₁ ~ 6 アルカンジイルである；

R¹³ は、水素、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキルカルボニル、ヒドロキシ C₁ ~ 6 アルキル、Ar¹ または Ar² C₁ ~ 6 アルキルである；

R¹⁴ は、水素、C₁ ~ 6 アルキル、Ar¹ または Ar² C₁ ~ 6 アルキルである；

R¹⁵ は、水素、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキルカルボニル、Ar¹ または Ar² C₁ ~ 6 アルキルである；

R¹⁷ は、水素、ハロ、シアノ、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキルオキシカルボニル、Ar¹ である；

R¹⁸ は、水素、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキルオキシまたはハロである；

R¹⁹ は、水素または C₁ ~ 6 アルキルである；

Ar¹ は、フェニルまたは置換フェニルであり、前記置換フェニルは、C₁ ~ 6 アルキル、ヒドロキシ、アミノ、C₁ ~ 6 アルキルオキシまたはハロで置換されている；そして

Ar² は、フェニルまたは置換フェニルであり、前記置換フェニルは、C₁ ~ 6 アルキル、ヒドロキシ、アミノ、C₁ ~ 6 アルキルオキシまたはハロで置換されている。

【請求項 8】

前記シヌクレイノパチー被験体が、パーキンソン病、びまん性レヴィー小体病および多系統萎縮症からなる群から選択されるシヌクレイノパチーに罹っている、請求項 1 または 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

X が、酸素である、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記点線が、結合を表わす、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 1 1】

R¹ が、水素、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキルオキシ C₁ ~ 6 アルキルまたはモノ - またはジ (C₁ ~ 6 アルキル) アミノ C₁ ~ 6 アルキルである、請求項 1 0 に記載の 組成物。

【請求項 1 2】

R³ が、水素であり、そして R² が、ハロ、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₁ ~ 6 アルキルオキシ、トリハロメトキシまたはヒドロキシ C₁ ~ 6 アルキルオキシである、請求項 1 1 に記載の 組成物。

【請求項 1 3】

R⁸ が、水素、ヒドロキシ、ハロ C₁ ~ 6 アルキル、ヒドロキシ C₁ ~ 6 アルキル、シアノ C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキルオキシカルボニル C₁ ~ 6 アルキル、イミダゾリル、または式 - NR^{1 1} R^{1 2} の基であり、ここで、R^{1 1} が、水素または C₁ ~ 1 2 アルキルであり、R^{1 2} が、水素、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキルオキシ、C₁ ~ 6 アルキルオキシ C₁ ~ 6 アルキルカルボニル、ヒドロキシ、または式 - Alk² - OR^{1 3} の 基であり、そして R^{1 3} が、水素または C₁ ~ 6 アルキルである、請求項 1 2 に記載の 組成物。

【請求項 1 4】

前記化合物が、

6 - [アミノ (4 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イルメチル] - 4 - (3 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 2 (1 H) - キノリノン ;

4 - (3 - クロロフェニル) - 6 - [(4 - クロロフェニル) ヒドロキシ (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] - 1 - メチル - 2 (1 H) - キノリノン、

6 - [(4 - クロロフェニル) ヒドロキシ (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] - 4 - (3 - エトキシフェニル) - 1 - メチル - 2 (1 H) - キノリノン ;

6 - [(4 - クロロフェニル) (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] - 4 - (3 - エトキシフェニル) - 1 - メチル - 2 (1 H) - キノリノン ー 塩酸塩ー水和物 ;

6 - [アミノ (4 - クロロフェニル) (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] - 4 - (3 - エトキシフェニル) - 1 - メチル - 2 (1 H) - キノリノン、および

6 - アミノ (4 - クロロフェニル) (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] - 1 - メチル - 4 - (3 - プロピルフェニル) - 2 (1 H) - キノリノン ;

あるいはそれらの立体異性体、またはそれらの薬学的に受容可能な酸または塩基付加塩である、請求項 7 に記載の 組成物。

【請求項 1 5】

前記化合物が、

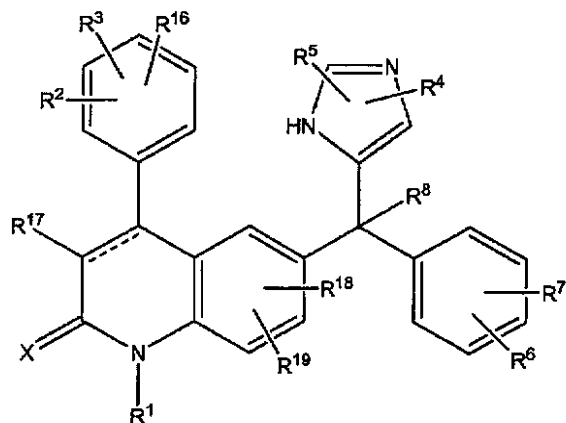
(B) - 6 - [アミノ (4 - クロロフェニル) (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) メチル] - 4 - (3 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 2 (1 H) - キノリノン ;

またはそれらの薬学的に受容可能な酸付加塩である、請求項 1 4 に記載の 組成物。

【請求項 1 6】

シヌクレイノパチー被験体を治療する ための組成物 であって、次式のファルネシル転移酵素阻害剤、あるいはそれらの立体異性体、または薬学的に受容可能な酸または塩基付加塩形態を含有する 組成物 :

【化 3】



ここで、点線は、任意で結合を表わす；

Xは、酸素または硫黄である；

R^1 は、水素、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 Ar^1 、 $Ar^2 C_1 \sim 6$ アルキル、キノリニル $C_1 \sim 6$ アルキル、ピリジル $C_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、モノ - またはジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、アミノ $C_1 \sim 6$ アルキル、または次式の基： $- Alk^1 - C(=O) - R^9$ 、 $- Alk^1 - S(O) - R^9$ もしくは $- Alk^1 - S(O)_2 - R^9$ であって、ここで、 Alk^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルカンジイルであり、

R^9 は、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、アミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノまたは置換 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノであり、前記置換 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノは、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシカルボニルで置換されている；

R^2 、 R^3 および R^{16} は、それぞれ別個に、水素、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、アミノ $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、モノ - またはジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、 Ar^1 、 $Ar^2 C_1 \sim 6$ アルキル、 Ar^2 オキシ、 $Ar^2 C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、ヒドロキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシカルボニル、トリハロメチル、トリハロメトキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、4, 4 - ジメチルオキサゾリルである；

または隣接位置にあるとき、 R^2 および R^3 は、一緒になって、次式の二価の基を形成し得る：

- O - CH₂ - O - (a - 1)、
- O - CH₂ - CH₂ - O - (a - 2)、
- O - CH = CH - (a - 3)、
- O - CH₂ - CH₂ - (a - 4)、
- O - CH₂ - CH₂ - CH₂ - (a - 5)、または
- CH = CH - CH = CH - (a - 6)；

R^4 は、水素または $C_1 \sim 6$ アルキルである；

R^5 は、水素である；

R^6 および R^7 は、それぞれ別個に、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルオキシ、 Ar^2 オキシ、トリハロメチル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノであるか、または

隣接位置にあるとき、 R^6 および R^7 は、一緒になって、次式の二価の基を形成し得る：

- O - CH₂ - O - (c - 1)、または
- CH = CH - CH = CH - (c - 2)；

R^8 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、シアノ、ヒドロキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル

オキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニル C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル C_{1-6} アルキル、カルボキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、モノ - またはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、イミダゾリル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、アミノカルボニル C_{1-6} アルキル、または次式の基である：

- $O - R^{10}$ (b - 1)、
- $S - R^{10}$ (b - 2)、
- $N - R^{11} R^{12}$ (b - 3)、

ここで、

R^{10} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 Ar^1 、 Ar^2 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル C_{1-6} アルキル、次式の基：
 $Alk^2 - OR^{13}$ - または $Alk^2 - NR^{14} R^{15}$ である；

R^{11} は、水素、 C_{1-12} アルキル、 Ar^1 または Ar^2 C_{1-6} アルキルである；

R^{12} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-16} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、 Ar^1 、 Ar^2 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル C_{1-6} アルキル、天然アミノ酸、 Ar^1 カルボニル、 Ar^2 C_{1-6} アルキルカルボニル、アミノカルボニルカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキルカルボニル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルオキシ、アミノカルボニル、ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキルカルボニル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、または次式の基である：
 $Alk^2 - OR^{13}$ または $Alk^2 - NR^{14} R^{15}$ ；

ここで、

Alk^2 は、 C_{1-6} アルカンジイルである；

R^{13} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 Ar^1 または Ar^2 C_{1-6} アルキルである；

R^{14} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 Ar^1 または Ar^2 C_{1-6} アルキルである；

R^{15} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 Ar^1 または Ar^2 C_{1-6} アルキルである；

R^{17} は、水素、ハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 Ar^1 である；

R^{18} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシまたはハロである；

R^{19} は、水素または C_{1-6} アルキルである；

Ar^1 は、フェニルまたは置換フェニルであり、前記置換フェニルは、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルオキシまたはハロで置換されている；そして

Ar^2 は、フェニルまたは置換フェニルであり、前記置換フェニルは、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルオキシまたはハロで置換されている。

【請求項 17】

前記シヌクレイノパチー被験体が、パーキンソン病、びまん性レビー小体病および多系統萎縮症からなる群から選択されるシヌクレイノパチーに罹っている、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 18】

X が、酸素である、請求項 16 または 17 に記載の組成物。

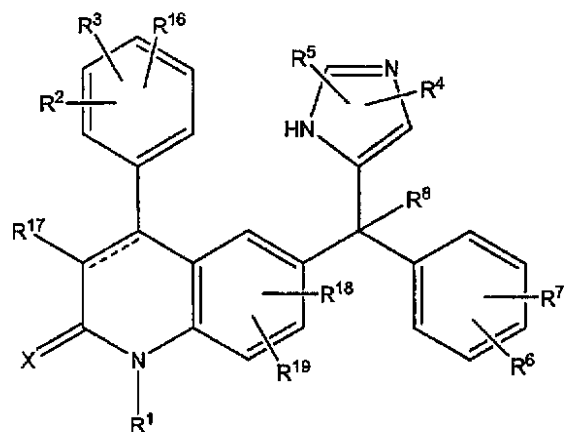
【請求項 19】

R^6 が、 C_{1-6} アルキルまたはハロである；そして R^7 が、水素である、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 20】

下記式で表される化合物、あるいはそれらの立体異性体、または薬学的に受容可能な酸または塩基付加塩形態：

【化 4】



式中、

ここで、点線は、任意で結合を表わす；

X は、酸素である；

R¹ が、水素、C₁～6 アルキル、C₁～6 アルキルオキシC₁～6 アルキル、ジ(C₁～6 アルキル)アミノC₁～6 アルキル、または式 - Alk¹ - C(=O) - R⁹ の基であり、ここで、Alk¹ が、メチレンであり、そしてR⁹ が、C₁～6 アルキルオキシカルボニルで置換されたC₁～8 アルキルアミノである；

R² が、ハロ、C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₁～6 アルキルオキシ、トリハロメトキシ、ヒドロキシC₁～6 アルキルオキシまたはAr¹である；

Ar¹ は、フェニルまたは置換フェニルであり、前記置換フェニルは、C₁～6 アルキル、ヒドロキシ、アミノ、C₁～6 アルキルオキシまたはハロで置換されている；

R³ が、水素である；

R⁴ が、前記イミダゾールの3 - 位にある窒素に結合されたメチルである；

R⁵ が、水素である；

R⁶ が、クロロである；

R⁷ が、水素である；

R⁸ が、水素、ヒドロキシ、ハロC₁～6 アルキル、ヒドロキシC₁～6 アルキル、シアノC₁～6 アルキル、C₁～6 アルキルオキシカルボニルC₁～6 アルキル、イミダゾリル、または式 - NR¹¹R¹² の基であり、ここで、R¹¹ が、水素またはC₁～12 アルキルであり、そしてR¹² が、水素、C₁～6 アルキル、C₁～6 アルキルオキシ、C₁～6 アルキルオキシC₁～6 アルキルカルボニル、または式 - Alk² - OR¹³ の基であり、ここでAlk² は、C₁～6 アルカンジイルであり、R¹³ が、C₁～6 アルキルである；

R¹⁷ が、水素である；

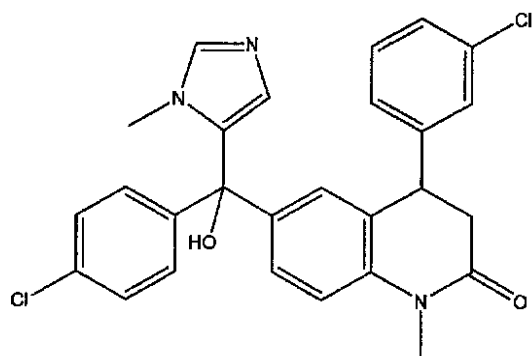
R¹⁸ が、水素である；かつ、

R¹⁹ は、水素またはC₁～6 アルキルである。

【請求項 21】

以下から選択される、請求項 20 に記載の化合物、あるいはそれらの立体異性体、またはそれらの薬学的に受容可能な酸または塩基付加塩；

【化 5】



または

