

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4596571号  
(P4596571)

(45) 発行日 平成22年12月8日(2010.12.8)

(24) 登録日 平成22年10月1日(2010.10.1)

(51) Int.Cl.	F I
<b>C O 7 D 491/147 (2006.01)</b>	C O 7 D 491/147
<b>A 6 1 K 31/437 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/437
<b>A 6 1 K 31/444 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/444
<b>A 6 1 K 31/4725 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4725
<b>A 6 1 K 31/5377 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/5377

請求項の数 21 (全 100 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-548733  
 (86) (22) 出願日 平成10年4月29日(1998.4.29)  
 (65) 公表番号 特表2001-526660(P2001-526660A)  
 (43) 公表日 平成13年12月18日(2001.12.18)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP1998/002511  
 (87) 国際公開番号 W01998/051688  
 (87) 国際公開日 平成10年11月19日(1998.11.19)  
 審査請求日 平成17年1月31日(2005.1.31)  
 (31) 優先権主張番号 19719839.2  
 (32) 優先日 平成9年5月12日(1997.5.12)  
 (33) 優先権主張国 ドイツ(DE)

(73) 特許権者  
 バイエル・アニマル・ヘルス・ゲゼルシヤ  
 フト・ミット・ベシユレンクテル・ハフツ  
 ング  
 ドイツ51368レーフェルクーゼン  
 (74) 代理人  
 弁理士 特許業務法人小田島特許事務所  
 (72) 発明者  
 イエシユケ, ペーター  
 ドイツ連邦共和国デー—51373レーフ  
 エルクーゼン・ハイマンシユトラーセ38  
 (72) 発明者  
 ハルダー, アヒム  
 ドイツ連邦共和国デー—51109ケルン  
 ・オイロパリング54

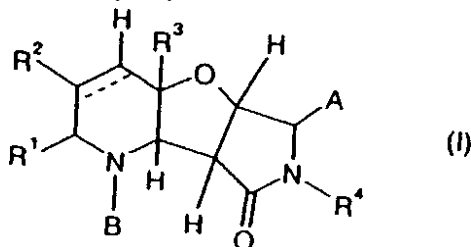
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 6-置換 1, 2, 4a, 5a, 8a, 8b ヘキサヒドロ-および1, 2, 3, 4, 4a, 5a, 8a, 8b-オクタヒドロ-6H-ピロロ [3', 4' : 4, 5] フロ [3, 2-b] ピリ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式 (I)



式中、

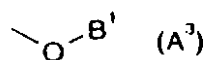
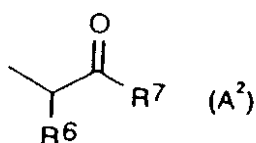
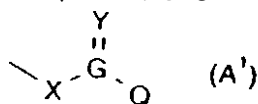
R<sup>1</sup>は、水素、直鎖もしくは分枝C<sub>1-4</sub>アルキルまたはC<sub>3-6</sub>シクロアルキルを表し、  
 R<sup>2</sup>は、水素、直鎖もしくは分枝C<sub>1-4</sub>アルキル、八口-C<sub>1-4</sub>アルキル、ヒドロキシ-C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルカノイルオキシ-C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-2</sub>アルコキシアルキル、C<sub>1-2</sub>アルキルチオアルキル、C<sub>1-2</sub>アルキルスルフィニルアルキル、C<sub>1-2</sub>アルキルスロホニルアルキル、アミノ-C<sub>1-2</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノアルキル、C<sub>1-6</sub>ジアルキルアミノアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキルアミノアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、またはC<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニルを表し、  
 R<sup>3</sup>は、水素、直鎖もしくは分枝C<sub>1-4</sub>アルキルを表し、  
 R<sup>4</sup>は、水素、直鎖もしくは分枝C<sub>1-6</sub>アルキル、八口-C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ

カルボニル -  $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル -  $C_{1-2}$ アルキル、アリール、アリール -  $C_{1-2}$ アルキル、ピリジル、チアゾリル、N - モルホリニルまたは2 - クロロピリド - 5 - イルメチルを表し、

これらは場合によりハロゲン、 $C_{1-4}$ アルキル、ハロ -  $C_{1-4}$ アルキル、アミノ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-2}$ アルキレンジオキシ、ハロ -  $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ アルキルチオ、ハロ -  $C_{1-4}$ アルキルチオ、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル、 $C_{1-4}$ アルキルアミノ、 $C_{1-4}$ ジアルキルアミノ、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルおよび $C_{1-4}$ アルコキシカルボニルからの基により置換されていてもよく、

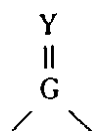
Aは、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル -  $C_{1-2}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ、 $C_{2-6}$ アルキニルオキシ、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、メルカプト、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、シアノ、カルバモイル、チオカルバモイル、アリール -  $C_{1-2}$ アルコキシ、またはフリルを表し、これらは場合により、ハロゲン、 $C_{1-4}$ アルキル、ハロ -  $C_{1-4}$ アルキル、アミノ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 $C_{1-4}$ アルコキシおよび $C_{1-2}$ アルキレンジオキシからの基により置換されていてもよく、または場合により下記の

$A^1$ 、 $A^2$ および $A^3$



から成る群からの基を表し、  
式中、

Xは、酸素を表し、



は、カルボニルまたはスルホニルを表し、

Qは、直鎖もしくは分枝 $C_{1-6}$ 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、 $C_{3-6}$ シクロアルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ、 $C_{2-6}$ アルキニルオキシ、 $C_{1-4}$ アルキルアミノ、窒素を介して結合した環式アミノ、アリール、アリール -  $C_{1-2}$ アルキルまたはアリール -  $C_{1-2}$ アルコキシを表し、そしてこれらは場合により置換されていてもよく、

$R^6$ は、水素またはメチルを表し、

$R^7$ は、直鎖もしくは分枝 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキルまたはアリールを表し、これらは場合により置換されていてもよく、

$R^6$ および $R^7$ は、それらが結合している原子と一緒にあって、場合により $C_{1-4}$ アルキルで置換されていてもよい5 -、6 - または7 - 員の炭素環式環を表し、

Bは、水素、直鎖もしくは分枝 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルカノイルオキシアルキル、 $C_{1-2}$ アルコキシアルキル、アミノ -  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ -  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ジアルキルアミノ -  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、カルバモイル -  $C_{1-4}$ アルキル、カルボキシ -  $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシジカルボニル、アリール、アリール -  $C_{1-2}$ アルキル、ピリジル、ピリミジル、ピロリジル、イミダゾリル、チアゾリル、N - モルホリニル、ピリジルメチル、またはチアゾリルメチルを表し、これらは場合によりハロゲン、 $C_{1-4}$ アルキル、ハロ -  $C_{1-4}$ アルキル、アミノ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-2}$ アルキレンジオキシ、ハロ -  $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ アルキルチオ、ハロ -  $C_{1-4}$ アルキルチオ、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル、 $C_{1-4}$ アルキルアミノ、 $C_{1-4}$ ジアルキルアミノ、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルおよび $C_{1-4}$ アルコキシカルボニルからの基により置換されていてもよいが、または場合により下記の $B^1$ 、 $B^2$ 、 $B^3$ および $B^4$

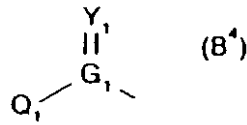
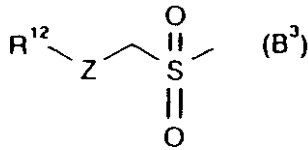
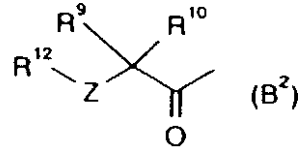
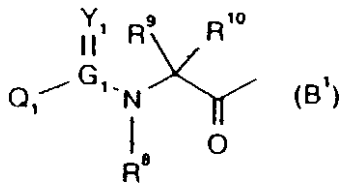
10

20

30

40

50



10

から成る群からの基を表し、  
式中、

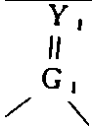
$R^8$ は、水素、直鎖もしくは分岐  $C_{1-6}$  アルキル、または  $C_{3-6}$  シクロアルキルを表し、あるいは

$R^8$ および  $R^{10}$ は、それらが結合する原子と一緒になって5 - もしくは6 - 員環を表し、これらは場合により硫黄により中断されていてもよいか、またはヒドロキシル、tert - ブトキシまたはベンジルオキシで置換されていてもよく、

$R^9$ は、水素、直鎖もしくは分岐  $C_{1-6}$  アルキルを表し、

$R^{10}$ は、水素またはメチルを表し、を表し、

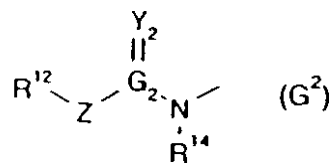
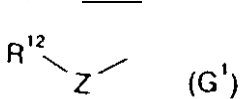
20



は、カルボニル、 $-C=CH-NO_2$ 、 $-C=CH-CN$ 、 $-C=N-R^{11}$ またはスルホニルを表し、

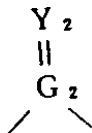
$R^{11}$ は、ハロ -  $C_{1-4}$  アルキルカルボニル、 $C_{1-4}$  アルキルスルホニル、ニトロまたはシアノを表し、そして

$Q^1$ は、下記の  $G^1$  および  $G^2$



30

から成る群からの基を表し、  
式中、



は、カルボニルまたはスルホニルを表すことができ、

40

$Z$ は酸素または  $-NR^{13}$  を表し、

$R^{12}$ は  $Z$ が  $-NR^{13}$  ならば窒素原子を介して結合した環式アミノ基を表すことができ、これらは場合によりハロゲン、 $C_{1-4}$  アルキル、ヒドロキシ -  $C_{1-4}$  アルキル、アミノ -  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルキルアミノ -  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ジアルキルアミノ -  $C_{1-4}$  アルキル、アミノ、ヒドロキシル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  アルキルカルボニルまたは  $C_{1-4}$  アルコキシカルボニルからなる基により置換されていてもよく、

$R^{12}$ および  $R^{13}$ は互いに独立して、水素、直鎖もしくは分岐  $C_{1-6}$  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、ピリジルメチルまたはチアゾリルメチルを表し、これらは場合によりハロゲン、 $C_{1-4}$  アルキル、ヒドロキシ -  $C_{1-4}$  アルキル、アミノ -  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルキルアミノ -  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ジアルキルアミノ -

50

C<sub>1-4</sub>アルキル、アミノ、ヒドロキシル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル、またはC<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニルにより置換されていてもよく、あるいは  
R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>は隣接するN原子と一緒にあって、複素環式5 -、6 - または7 - 員環系  
または7 - ~ 10 - 員の二環式環系を表し、これらは場合により酸素、硫黄、スルホキシル、  
スルホニル、カルボニル、- N - O -、- N =、- NR<sup>15</sup> - により、または四級化窒素により  
中断されてもよく、そして場合によりC<sub>1-4</sub>アルキル、ヒドロキシ - C<sub>1-4</sub>アルキル、  
アミノ - C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ - C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ジアルキルア  
ミノ - C<sub>1-4</sub>アルキル、アミノ、ヒドロキシルC<sub>1-4</sub>アルコキシ、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル、  
C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニルまたはハロゲンにより置換されていてもよく、

R<sup>14</sup>は、水素またはC<sub>1-4</sub>アルキルを表し、

R<sup>15</sup>は、水素、直鎖もしくは分枝C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、  
 C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル - C<sub>1-2</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル、  
 C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキルカルボニル、シアノ、アリール、アリール -  
 C<sub>1-2</sub>アルキル、ピリジル、チアゾリル、ピリジルメチル、チアゾリルメチルを表し、  
 これらは場合によりハロゲン、C<sub>1-4</sub>アルキル、ハロ - C<sub>1-4</sub>アルキル、アミノ、ヒ  
 ドロキシル、シアノ、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、C<sub>1-2</sub>アルケンジオキシ、ハロ - C<sub>1-4</sub>アルコ  
 キシ、C<sub>1-4</sub>アルキルチオ、ハロ - C<sub>1-4</sub>アルキルチオ、C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1-4</sub>  
 アルキルアミノ、C<sub>1-4</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルまたはC<sub>1-4</sub>アルコ  
 キシカルボニルにより置換されていてもよく、そして

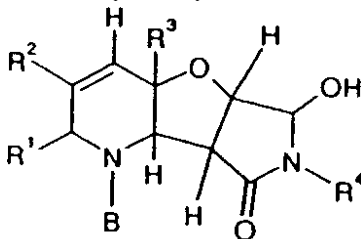
式 (I) において、破線は平行する結合と一緒に、置換基 R<sup>2</sup> を持つ炭素原子と隣接の炭  
 素原子との間の単結合または二重結合を表しており、かつ、

上記定義におけるアリールは、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル  
およびフルオレニルからなる群より選ばれる一、二もしくは多環式芳香族基を表し、そし  
て

別に定義しないかぎり、上記定義における、場合により置換された基は、炭素原子1 ~ 4  
個を有するアルキル、炭素原子1 ~ 4個を有するアルコキシ、炭素原子1 ~ 4個を有する  
アルキルチオおよびハロゲン原子1 ~ 5個と炭素原子1 ~ 4個を有するハロアルキル(こ  
こで、ハロゲン原子は同一もしくはことなる)、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、アル  
キル基当り炭素原子1 ~ 4個を有するものアルキルおよびジアルキル、炭素原子2 ~ 4  
個を有するアルキルカルボニルおよびアルコキシカルボニル、炭素原子1 ~ 4個を有する  
アルキルスルフィニル、炭素原子1 ~ 4個とハロゲン原子1 ~ 5個を有するハロアルキル  
スルホニル、アリールの炭素原子6 ~ 10個を有するアリールスルホニル、並びに炭素原  
子1 ~ 4個を有するトリアルキルシリル、並びにアシル、アリールおよびアリーロキシ  
(これらの部分について1以上の上記置換基またはホルムイミノ基(-HC=N-O-アル  
キル)を担持していてもよい)から選ばれる1以上の同一もしくは異なる置換基を担持  
していてもよい、で表される化合物もしくはその塩または該化合物の光学異性体もしくは  
ラセミ体。

【請求項2】

一般式 (I a)

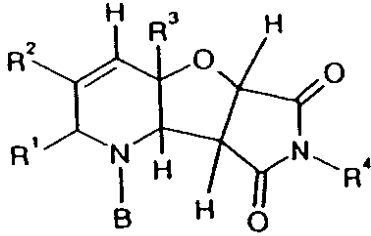


(Ia)

式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびBは、それぞれ請求項1に定義した通りである、

で表される化合物またはその塩の製造法であって、一般式 (II a)



(IIa)

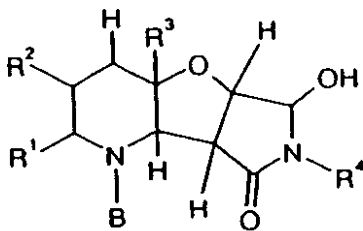
10

式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびBはそれぞれ請求項1に定義した通りである、  
 で表される化合物またはその塩を、適当な希釈剤の存在下で水素化することを特徴とする  
 、製造法。

【請求項3】

一般式 (I b)

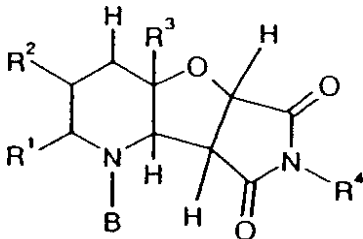


(Ib)

20

式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびBは、それぞれ請求項1に定義した通りである、  
 で表される化合物またはその塩の製造法であって、一般式 (II b)



(IIb)

30

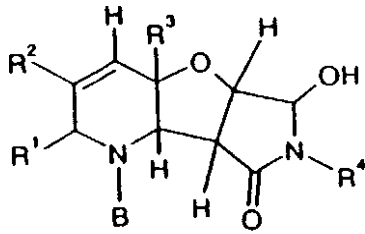
式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびBはそれぞれ請求項1に定義した通りである、  
 で表される化合物またはその塩を、適当な希釈剤の存在下で水素化することを特徴とする  
 、製造法。

【請求項4】

一般式 (I a)

40

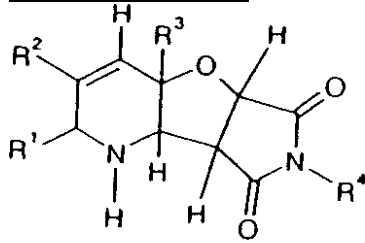


(Ia)

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ およびBは、それぞれ請求項1に定義した通りである、  
で表される化合物またはその塩の製造法であって、第1反応工程で一般式(IIc)

10

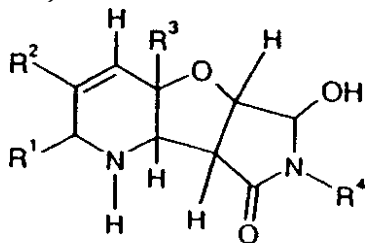


(IIc)

20

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ請求項1に定義した通りである、  
で表される化合物およびそれらの塩を、適当な希釈剤の存在下で水素化して、一般式(Ic)



(Ic)

30

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ請求項1に定義した通りである、  
で表される化合物を生成し、次いで第2反応工程で一般式(IV)

B-E(IV)

式中、

Bは、上記定義の通りであり、そして

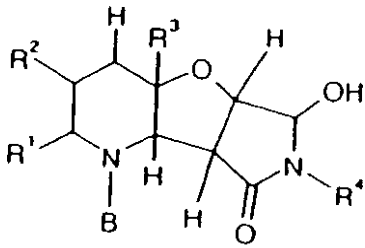
Eは、電子求引性脱離基を表す、

の化合物と、適当ならば希釈剤の存在下、そして適当ならば塩基性の反応助剤の存在下で  
反応させることを特徴とする、製造法。

【請求項5】

一般式(Ib)

40

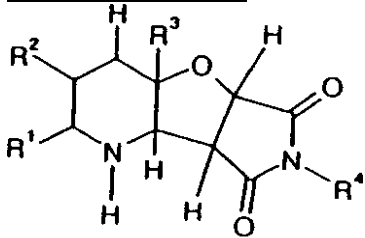


(Ib)

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ およびBは、それぞれ請求項1に定義した通りである、  
で表される化合物またはその塩の製造法であって、第1反応工程で一般式(II d)

10



(II d)

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ請求項1に定義した通りである、  
で表される化合物またはその塩を、適当な希釈剤の存在下で水素化して、一般式(I d)

20



(I d)

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ請求項1に定義した通りである、  
で表される化合物を生成せしめ、次いで第2反応工程で一般式(IV)

B - E (IV)

式中、

Bは、上記定義の通りであり、そして

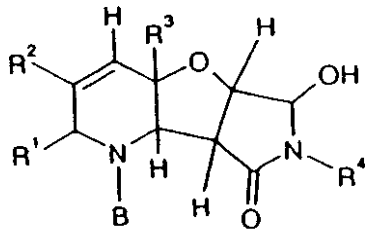
Eは、電子求引性脱離基を表す、

の化合物と、適当ならば希釈剤の存在下、そして適当ならば塩基性の反応助剤の存在下で  
反応させることを特徴とする、製造法。

40

【請求項6】

一般式(I a)

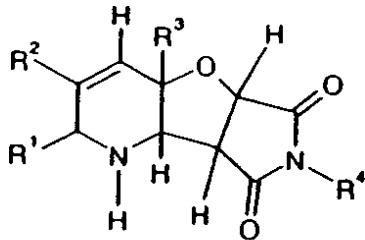


(Ia)

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ およびBは、それぞれ請求項1に定義した通りである、  
で表される化合物（ここで、式中のBが請求項1の一般式(I)に規定する $B^4$ である）  
 またはその塩の製造法であって、第1反応工程で一般式(IIc)

10

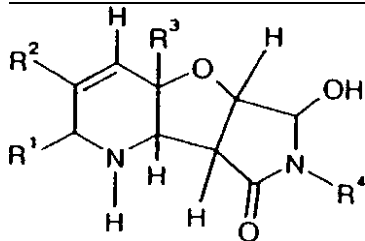


(IIc)

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ請求項1に定義した通りである、  
で表される化合物またはその塩を、適当な希釈剤の存在下で水素化して、一般式(Ic)

20

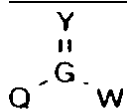


(Ic)

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ請求項1に定義した通りである、  
で表される化合物を生成し、次いで第2反応工程で一般式(V)

30



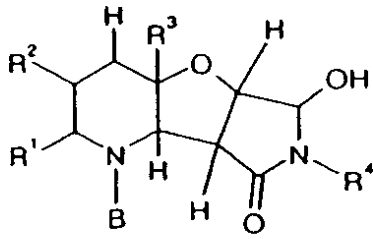
(V)

式中、G、YおよびQは、請求項1で定義した通りであり、そして  
 Wは、適当な脱離基を表す、  
 の化合物と、適当ならば触媒の存在下で、適当ならば塩基性の反応助剤の存在下で、そし  
 て適当ならば希釈剤の存在下で反応させることを特徴とする、製造法。

【請求項7】

一般式(Ib)

40

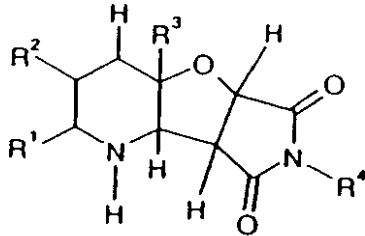


(Ib)

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ およびBは、それぞれ請求項1に定義した通りである、  
 で表される化合物（ここで、式中のBが請求項1の一般式(I)に規定する $B^4$ である）  
 またはその塩の製造法であって、第1反応工程で一般式(II d)

10

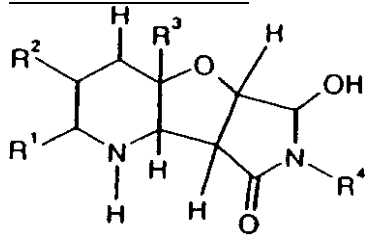


(II d)

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ請求項1に定義した通りである、  
 で表される化合物またはその塩を、適当な希釈剤の存在下で水素化して、一般式(I d)

20

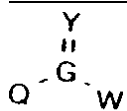


(I d)

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ請求項1に定義した通りである、  
 で表される化合物を生成せしめ、次いで第2反応工程で一般式(V)

30



(V)

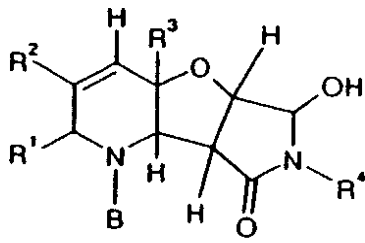
式中、

G、YおよびQは、請求項1で定義した通りであり、そして  
 Wは、適当な脱離基を表す、  
 の化合物と、適当ならば触媒の存在下で、適当ならば塩基性の反応助剤の存在下で、そし  
 て適当ならば希釈剤の存在下で反応させることを特徴とする、製造法。

【請求項8】

一般式(I a)

40

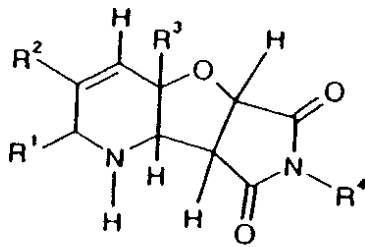


(Ia)

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ およびBは、それぞれ請求項1に定義した通りである、  
で表される化合物（ここで、式中のBが請求項1の一般式(I)に規定する $B^4$ であり、  
 かつ $Y_1 = G_1 =$ がカルボニルである）またはその塩の製造法であって、第1反応工程で  
 一般式(IIc)

10

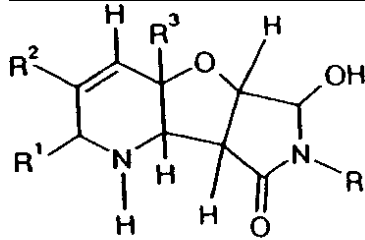


(IIc)

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ請求項1に定義した通りである、  
で表される化合物またはその塩を、適当な希釈剤の存在下で水素化して、一般式(IIc)

20

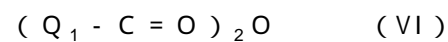


(IIc)

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ請求項1に定義した通りである、  
で表される化合物を生成し、次いで第2反応工程で

一般式(VI)



30

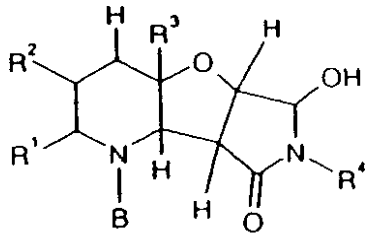
式中、

$Q_1$ は、請求項1に定義の通りである、  
 の無水カルボン酸と、適当ならば触媒の存在下で、適当ならば希釈剤の存在下で反応させることを特徴とする、製造法。

【請求項9】

一般式(Ib)

40

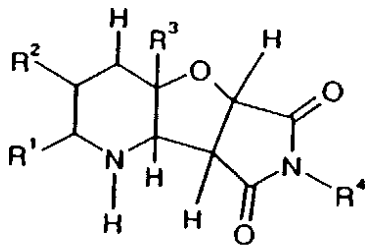


(Ib)

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ およびBは、それぞれ請求項1に定義した通りである、  
 で表される化合物（ここで、式中のBが請求項1の一般式(I)に規定する $B^4$ であり、  
 かつ $Y_1 = G_1 =$ がカルボニルである）またはその塩の製造法であって、第1反応工程で一般式(II d)

10

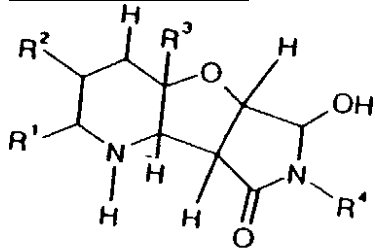


(II d)

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ請求項1に定義した通りである、  
 で表される化合物またはその塩を、適当な希釈剤の存在下で水素化して、一般式(I d)

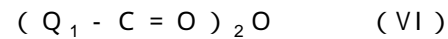
20



(I d)

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ請求項1に定義した通りである、  
 で表される化合物を生成せしめ、次いで第2反応工程で一般式(VI)



式中、

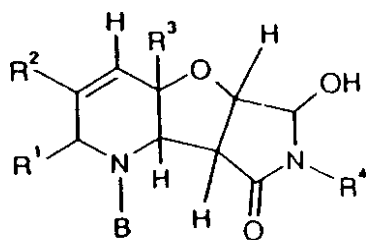
$Q_1$ は、請求項1に定義の通りである、  
 の無水カルボン酸と、適当ならば触媒の存在下で、適当ならば希釈剤の存在下で反応させることを特徴とする、製造法。

30

【請求項10】

一般式(I a)

40

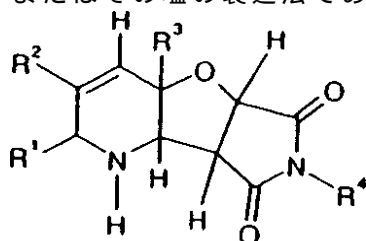


(Ia)

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ およびBは、それぞれ請求項1に定義した通りである、  
で表される化合物（ここで、式中のBが請求項1の一般式(I)に規定する $B^1$ である）  
 またはその塩の製造法であって、第1反応工程で一般式(IIc)

10

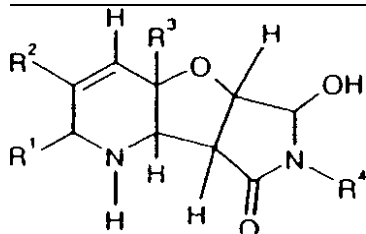


(IIc)

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ請求項1に定義した通りである、  
で表される化合物またはその塩を、適当な希釈剤の存在下で水素化して、一般式(Ic)

20

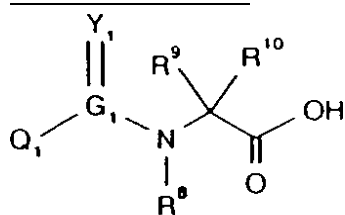


(Ic)

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ請求項1に定義した通りである、  
で表される化合物を生成し、次いで第2反応工程で一般式(VII)

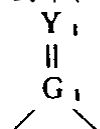
30



(VII)

40

式中、



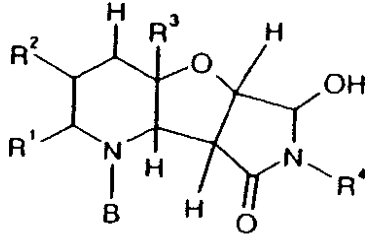
$Q^1$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ および $R^{10}$ は、請求項1に定義の通りである、

50

のアミノ酸化合物と、適当ならばカップリング剤の存在下で、そして適当ならば塩基性の反応助剤の存在下で、適当ならば希釈剤の存在下で反応させることを特徴とする、製造法。

【請求項 11】

一般式 (I b)

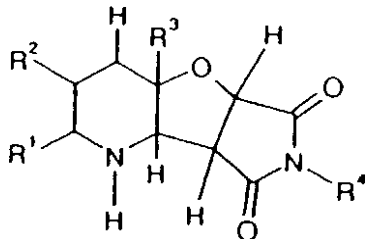


10

(Ib)

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ およびBは、それぞれ請求項1に定義した通りである、で表される化合物（ここで、式中のBが請求項1の一般式(I)に規定する $B^1$ である）またはその塩の製造法であって、第1反応工程で一般式(II d)



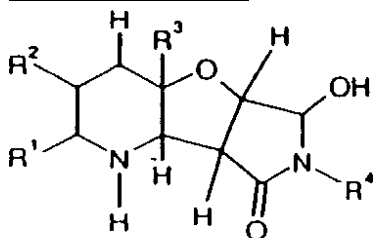
20

(II d)

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ請求項1に定義した通りである、で表される化合物またはその塩を、適当な希釈剤の存在下で水素化して、一般式(I d)

30

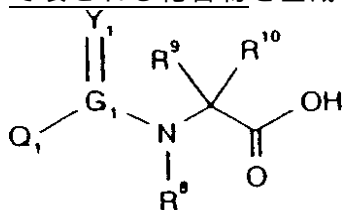


(I d)

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ請求項1に定義した通りである、で表される化合物を生成せしめ、次いで第2反応工程で一般式(VII)

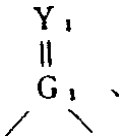
40



(VII)

式中、

50

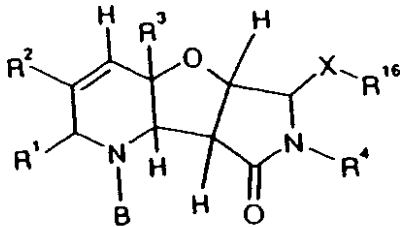


Q<sup>1</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は、請求項1に定義の通りである、  
 のアミノ酸化合物と、適当ならばカップリング剤の存在下で、そして適当ならば塩基性の  
 反応助剤の存在下で、適当ならば希釈剤の存在下で反応させることを特徴とする、製造法  
 。

【請求項12】

一般式(Ie)

10



(Ie)

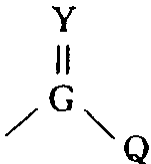
式中、

20

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびBは、それぞれ請求項1に定義した通りであり、

Xは、酸素を表し、

R<sup>16</sup>は、場合により置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アル  
 キニル、アリール-C<sub>1-2</sub>アルキル、アリールまたはフリルを表すか、あるいは場合によ  
 り  
 基



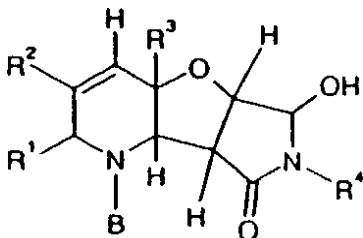
30

式中、

G、YおよびQは、それぞれ請求項1に定義した通りである、

を表す、

で表される化合物またはその塩もしくは光学異性体もしくはラセミ体の製造法であって、  
 請求項2に従い得られる一般式(Ia)



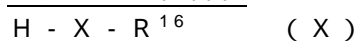
(Ia)

40

式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびBは、それぞれ請求項1に定義した通りである、

で表される化合物またはその塩を、一般式(X)



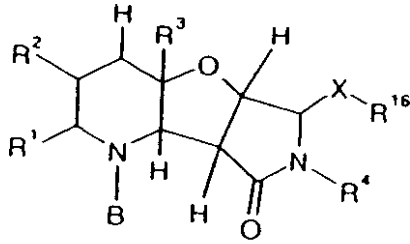
式中、

50

R<sup>16</sup>およびXは、それぞれ上記に定義の通りである、  
の化合物と、適当ならば酸の存在下、適当ならば希釈剤の存在下で反応させることを特徴とする、製造法。

【請求項13】

一般式(I f)



10

(II)

式中、

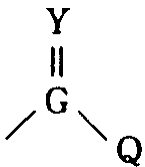
R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびBは、それぞれ請求項1に定義した通りであり、

Xは、酸素を表し、

R<sup>16</sup>は、場合により置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、アリール-C<sub>1-2</sub>アルキル、アリールまたはフリルを表すか、あるいは場合により

20

基



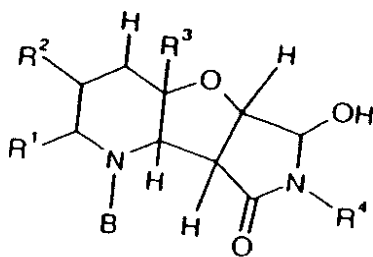
式中、

G、YおよびQは、それぞれ請求項1に定義した通りである、

を表す、

で表される化合物またはその塩もしくは光学異性体もしくはラセミ体の製造法であって、  
請求項3に従い得られる一般式(I b)

30



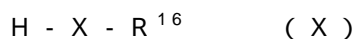
(Ib)

40

式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびBは、それぞれ請求項1に定義した通りである、

の誘導体またはその塩を、一般式(X)



式中、

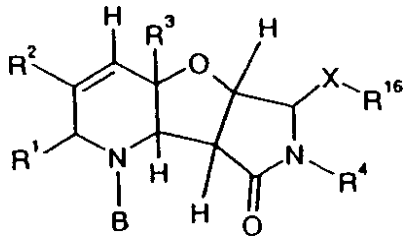
R<sup>16</sup>およびXは、それぞれ上記に定義の通りである、

の化合物と、適当ならば酸の存在下、適当ならば希釈剤の存在下で反応させることを特徴とする、製造法。

【請求項14】

一般式(I e)

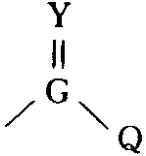
50



(Ie)

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ およびBは、それぞれ請求項1に定義した通りであり、  
Xは、酸素を表し、  
 $R^{16}$ は、基

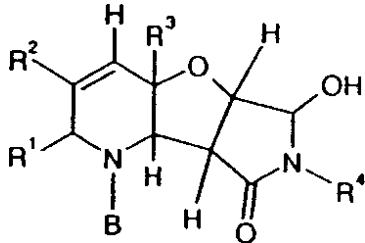


基

式中、

G、YおよびQは、それぞれ請求項1に定義した通りである、  
を表す、

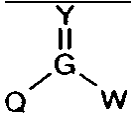
で表される化合物またはその塩もしくは光学異性体もしくはラセミ体の製造法であって、  
請求項2に従い得られる一般式(Ia)



(Ia)

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ およびBは、それぞれ請求項1に定義した通りである、  
で表される化合物またはその塩を、一般式(V)



(V)

式中、G、YおよびQは、それぞれ請求項1に定義の通りであり、  
そして

Wは、適当な脱離基を表す、

で表される化合物と、適当ならば触媒の存在下、適当ならば塩基性の反応助剤の存在下、  
そして適当ならば希釈剤の存在下で反応させることを特徴とする、製造法。

【請求項15】

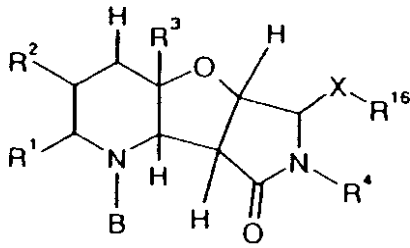
一般式(I f)

10

20

30

40

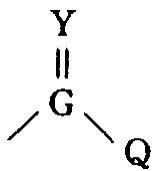


(II)

式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびBは、それぞれ請求項1に定義した通りであり、Xは、酸素を表し、R<sup>16</sup>は、

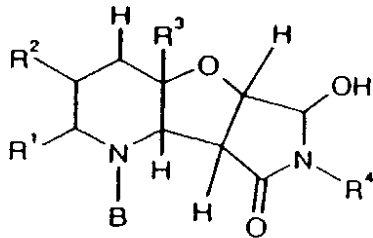
基



式中、

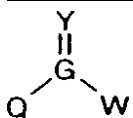
G、YおよびQは、それぞれ請求項1に定義した通りである、

を表す、

で表される化合物またはその塩もしくは光学異性体もしくはラセミ体の製造法であって、請求項3に従い得られる一般式(I b)

(Ib)

式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびBは、それぞれ請求項1に定義した通りである、で表される化合物またはその塩を、一般式(V)

(V)

式中、G、YおよびQは、それぞれ請求項1に定義の通りであり、

そして

Wは、適当な脱離基を表す、で表される化合物と、適当ならば触媒の存在下、適当ならば塩基性の反応助剤の存在下、そして適当ならば希釈剤の存在下で反応させることを特徴とする、製造法。

【請求項16】

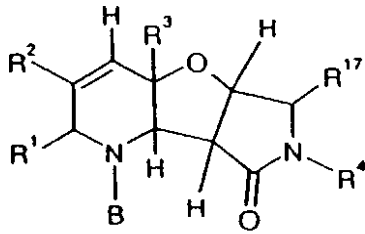
一般式(I i)

10

20

30

40

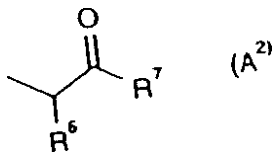


(ii)

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ およびBは、それぞれ請求項1に定義した通りであり、  
 $R^{17}$ は、場合により置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、アリール、アリール-C<sub>1-2</sub>アルコキシ、フリル、シアノ、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル、カルバモイル、チオカルバモイルを表すか、あるいは基A<sup>2</sup>

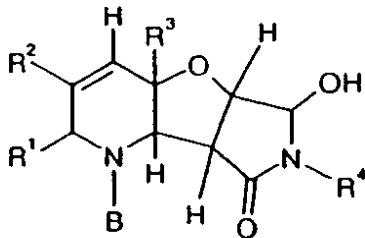
10



式中、

$R^6$ および $R^7$ は、それぞれ請求項1に定義した通りである、  
 からの基を表す、  
 で表される化合物またはその塩もしくは光学異性体もしくはラセミ体の製造法であって、  
 一般式(I a)

20

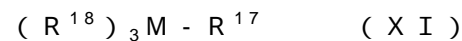


(Ia)

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ およびBは、それぞれ請求項1に定義した通りである、  
 で表される化合物を

一般式(X I)



式中、

$R^{18}$ は、C<sub>1-4</sub>アルキルを表し、

Mは、ケイ素を表し、

$R^{17}$ は、上記に定義の通りである、

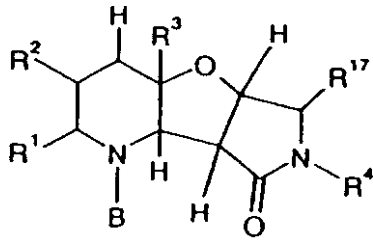
で表される有機金属化合物と、適当ならば希釈剤の存在下、そして適当ならば触媒の存在下で反応させることを特徴とする、製造法。

30

40

【請求項17】

一般式(I j)

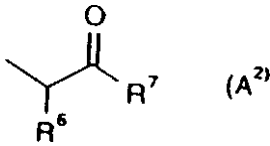


(Ij)

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ およびBは、それぞれ請求項1に定義した通りであり、  
 $R^{17}$ は、場合により置換されていてもよいC1 - 6アルキル、C2 - 6アルケニル、C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルキニル、アリール-C<sub>1-2</sub>アルコキシ、フリル、シアノ、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル、カルバモイル、チオカルバモイルを表すか、あるいは場合により基A<sup>2</sup>

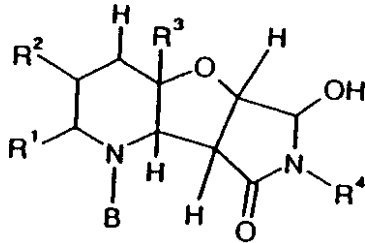
10



式中、

$R^6$ および $R^7$ は、それぞれ請求項1に定義した通りである、  
 からの基を表す、  
 で表される化合物またはその塩もしくは光学異性体もしくはラセミ体の製造法であって、  
 一般式(Ib)

20

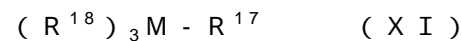


(Ib)

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ およびBは、それぞれ請求項1に定義した通りである  
 の誘導体を

一般式(XI)



式中、

$R^{18}$ は、C<sub>1-4</sub>アルキルを表し、

Mは、ケイ素を表し、

$R^{17}$ は、上記の定義の通りである、

の有機金属化合物と、適当ならば希釈剤の存在下、そして適当ならば触媒の存在下で反応させることを特徴とする、製造法。

40

【請求項18】

請求項1に記載の式(I)の化合物の少なくとも1種を含んでなることを特徴とする殺内部寄生体組成物。

【請求項19】

請求項1に記載の式(I)の化合物を、増量剤および/または表面活性剤と混合することを特徴とする殺内部寄生体組成物の調製法。

【請求項20】

50

請求項 1 に記載の式 ( I ) の化合物を有効成分として含んでなる殺内部寄生体組成物。

【請求項 2 1】

ヒトを除く動物において内部寄生体を防除するための請求項 1 に記載の式 ( I ) の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

本発明は、6-置換 1,2,4a,5a,8a,8b ヘキサヒドロ-および1,2,3,4,4a,5a,8a,8b-オクタヒドロ-6H-ピロロ [3',4':4,5] フロ [3,2-b] ピリド-8 (7H) -オン誘導体およびそれら製造ならびにそれらの内部寄生体を防除するための使用に関する。

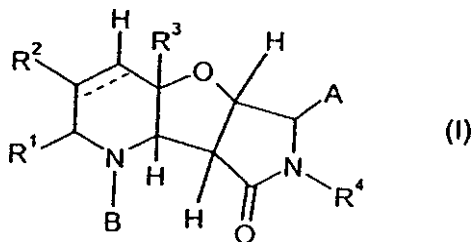
4a,5a,8a,8b-テトラヒドロ-6H-ピロロ [3',4':4,5] フロ [3,2-b] ピリダ-6,8 (7H) -ジオン誘導体、それらの製造およびそれらの内部寄生体の防除のための使用は先に公開された独国特許出願公開第19 538 960A1の主題である。

10

しかし、新規な6-置換 1,2,4a,5a,8a,8b ヘキサヒドロ-および1,2,3,4,4a,5a,8a,8b-オクタヒドロ-6H-ピロロ [3',4':4,5] フロ [3,2-b] ピリド-8 (7H) -オン誘導体はこれまでに開示されていない。

本発明は、

1. 一般式 ( I )



20

式中、

R<sup>1</sup>は、水素、直鎖もしくは分枝アルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘトアリールアルキルを表し、これらは場合により置換されてもよく、

R<sup>2</sup>は、水素、直鎖もしくは分枝アルキル、シクロアルキル、アルコキシカルボニルを表し、これらは場合により置換されてもよく、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれらが結合している原子と一緒に、場合により酸素、硫黄、スルホキシルまたはスルホニルにより中断されてもよく、そして場合により置換されてもよい5-または6-員の環を表し、

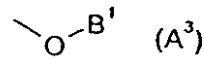
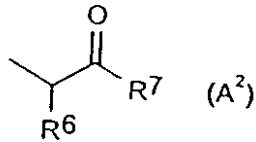
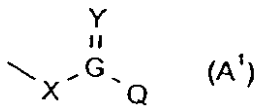
30

R<sup>3</sup>は、水素、直鎖もしくは分枝アルキル、シクロアルキルまたはアルコキシカルボニルを表し、これらは場合により置換されてもよく、

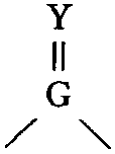
R<sup>4</sup>は、水素、直鎖もしくは分枝アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘトアリール、ヘトアリールアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノを表し、これらは場合により置換されてもよく、

Aは、ヒドロキシル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールアルキルオキシ、ホルミルオキシ、アジド、ハロゲン、アリールオキシ、ヘトアリールアルキルオキシ、ヘトアリールオキシ、メルカプト、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アルケニルチオ、アルケニルスルホニル、アルキニルチオ、アルキニルスルホニル、アリールアルキルチオ、アリールアルキルスルホニル、ヘトアリールアルキルチオ、ヘトアリールアルキルスルホニル、アリールチオ、アリールスルホニル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘトアリール、ヘトアリールアルキル、アルコキシカルボニル、これらは場合により置換されてもよく、シアノ、カルバモイル、チオカルバモイルを表すか、または場合によりA<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>およびA<sup>3</sup>

40



から成る群からの基を表し、  
式中、  
Xは、酸素または硫黄を表し、



は、カルボキシル、チオカルボキシル、スルホキシル、スルホニル、 $-\text{P}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^5$ または $-\text{P}(\text{S})-\text{O}-\text{R}^5$ を表し、

Qは、直鎖もしくは分枝アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリール、アリールアルキル、シクロアルコキシ、ヘトアリール、ヘトアリールアルキル、窒素を介して結合しそして場合により置換されてもよい環式アミノ基を表し、

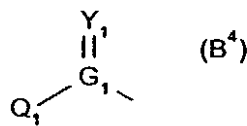
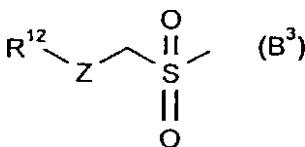
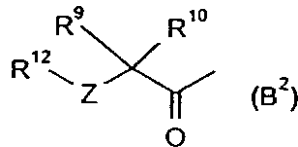
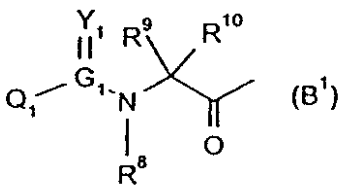
$\text{R}^5$ は、アルキルを表し、

$\text{R}^6$ は、水素、アルキル、アルコキシ、アリールアルコキシ、アルキルチオ、シクロアルキルチオ、アリールチオ、ヘトアリールアルキルチオを表し、

$\text{R}^7$ は、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキルチオ、アリールチオ、アリール、アリールアルキル、ヘトアリールまたはヘトアリールアルキルを表し、これらは場合により置換されてもよく、

$\text{R}^6$ および $\text{R}^7$ は、それらが結合している原子と一緒に場合により置換されてもよい5-、6-または7-員の炭素環式環を表し、

Bは、水素、直鎖もしくは分枝アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘトアリール、ヘトアリールアルキル、これらは場合により置換されてもよく、ホルミル、アルコキシジカルボニルを表すか、または場合により $\text{B}^1$ 、 $\text{B}^2$ 、 $\text{B}^3$ および $\text{B}^4$



から成る群からの基を表し、  
式中、

$\text{R}^8$ は、水素、直鎖もしくは分枝アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルを表し、これらは場合により置換されてもよく、

$\text{R}^8$ および $\text{R}^9$ はそれらが結合している原子と一緒に、場合により酸素、硫黄、スルホキシルまたはスルホニルにより中断されてもよく、そして場合により置換されてよい5-または6-員の環を表し、

$\text{R}^9$ および $\text{R}^{10}$ は、互いに独立して各々が水素、直鎖もしくは分枝アルキル、アルケニル、シクロアルキルを表し、そしてまた場合により置換されてもよいアリール、アリールア

10

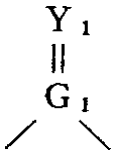
20

30

40

50

ルキル、ヘトアリアル、ヘトアリアルアルキルを表すか、あるいは  
 $R^9$ および $R^{10}$ は、一緒に場合により置換されてもよいスピロ環式環を表し、

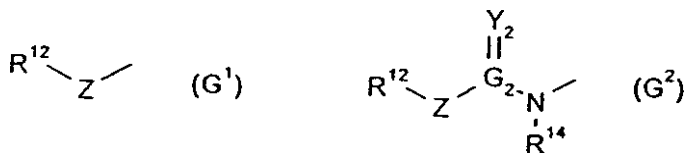


は、カルボキシル、チオカルボキシル、 $-C=CH-NO_2$ 、 $-C=CH-CN$ 、 $-C=N-R^{11}$ 、スルホキシル、スルホニル、 $-P(O)-O-R^5$ または $-P(S)-O-R^5$ を表し、

$R^{11}$ は、水素、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、ハロゲノアルキルカルボニル、アルキルスルホニル、ニトロまたはシアノを表し、そして

10

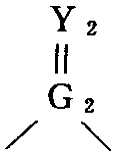
$Q^1$ は、直鎖もしくは分枝アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリーール、アリーールアルキル、ヘトアリアルまたはヘトアリアルアルキルを表し、これらは場合により置換されてもよく、または場合により $G^1$ および $G^2$



から成る群からの基を表し、

式中、

20



は、カルボキシル、チオカルボキシルまたはスルホニルを表すことができ、

Zは酸素、硫黄または $-NR^{13}$ を表し、

$R^{12}$ はZが窒素ならば窒素原子を介して結合した環式アミノ基を表すことができ、

$R^{12}$ および $R^{13}$ は互いに独立して、水素、直鎖もしくは分枝アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシカルボニル、アリーール、アリーールアルキル、ヘトアリアル、ヘトアリアルアルキルを表し、これらは場合により置換されてもよく、あるいは

30

$R^{12}$ および $R^{13}$ は隣接するN原子と一緒に、複素環式5-、6-または7-員環系を表すか、または場合により酸素、硫黄、スルホキシル、スルホニル、カルボニル、 $-N-O-$ 、 $-N=$ 、 $-NR^{15}$ により、または四級化窒素により中断されてもよく、そして場合により置換されてもよい7-~10-員の二環式環系を表し、

$R^{14}$ は、水素またはアルキルを表し、

$R^{15}$ は、水素、直鎖もしくは分枝アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シアノ、アリーール、アリーールアルキル、ヘトアリアル、ヘトアリアルアルキルを表し、これらは場合により置換されてもよい、

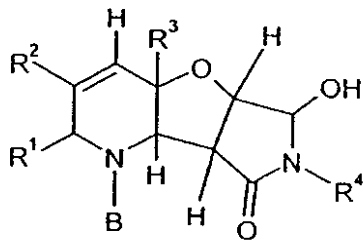
40

の6-置換 1,2,4a,5a,8a,8b-ヘキサヒドロ-および1,2,3,4,4a,5a,8a,8b-オクタヒドロ-6H-ピロロ [3',4':4,5] フロ [3,2-b] ピリド-8 (7H) -オン誘導体およびそれらの塩に関する。

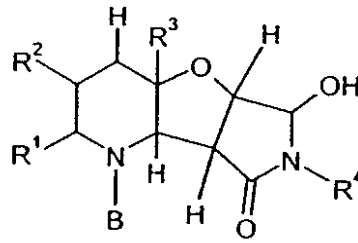
置換基の性質に依存して、一般式 (I) の化合物は、幾何学のおよび/または光学的異性体または組成が変動する異性体混合物として存在することができる。本発明は純粋な異性体および異性体混合物の両方に関する。

式 (I) において、破線は平行する結合と一緒に、置換基  $R^2$  を持つ炭素原子と隣接の炭素原子との間の単結合または二重結合を表している。

2. 一般式 (I a) および (I b)



(Ia)

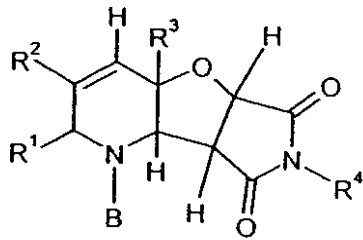


(Ib)

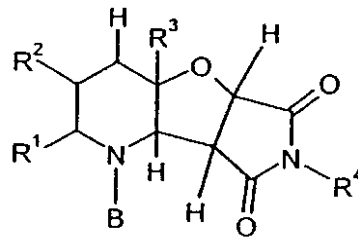
式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ およびBは、それぞれ1に定義した通りである、  
 の新規な6-ヒドロキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-ヘキサヒドロ-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]ピリド-8(7H)-オンおよび/または6-ヒドロキシ-1,2,3,4,4a,5a,8a,8b-オクタヒドロ-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]ピリド-8(7H)-オン誘導体およびそれらの塩の製造法に関し、一般式(IIa)および(IIb)

10



(IIa)



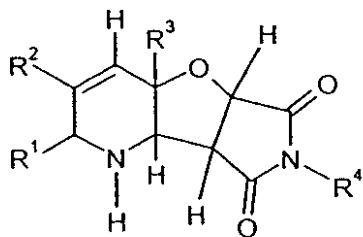
(IIb)

20

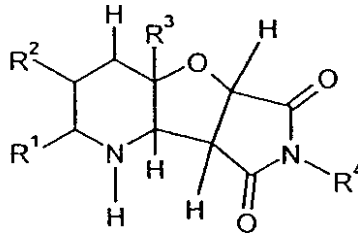
式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ およびBはそれぞれ1に定義した通りである、  
 の1,2,4a,5a,8a,8b-ヘキサヒドロ-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]ピリジン-6,8(7H)-ジオンおよび/または1,2,3,4,4a,5a,8a,8b-オクタヒドロ-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]ピリジン-6,8(7H)-ジオン誘導体およびそれらの塩を、適当な希釈剤の存在下で水素化するか、あるいは第1反応工程で一般式(IIc)および(IId)

30



(IIc)

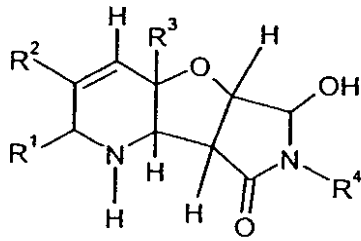


(IId)

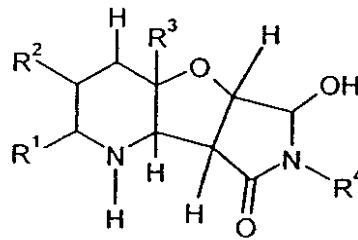
式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ1に定義した通りである、  
 の1,2,4a,5a,8a,8b-ヘキサヒドロ-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]ピリジン-6,8(7H)-ジオンおよび/または1,2,3,4,4a,5a,8a,8b-オクタヒドロ-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]ピリジン-6,8(7H)-ジオン誘導体およびそれらの塩を、適当な希釈剤の存在下で水素化して、一般式(Ic)および(Id)

40



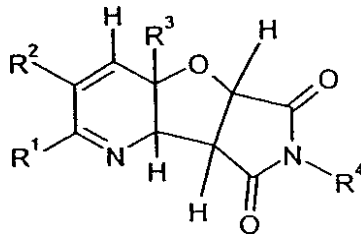
(Ic)



(Id)

式中、

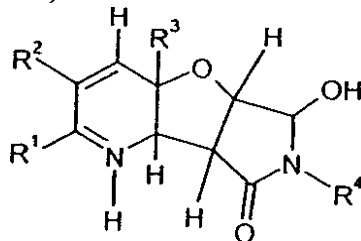
$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ1に定義した通りである、  
 の6-ヒドロキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-ヘキサヒドロ-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]ピリド-8(7H)-オンおよび/または6-ヒドロキシ-1,2,3,4,4a,5a,8a,8b-オクタヒドロ-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]ピリド-8(7H)-オン誘導体を生成することを特徴とするか、あるいは一般式(IIa)の新規誘導体およびそれらの塩の選択的製造のために第1反応工程で、一般式(III)



(III)

式中、

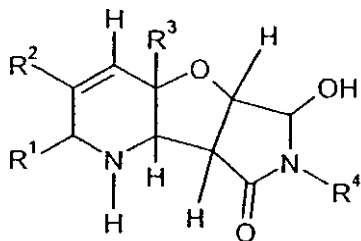
$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ1に定義した通りである、  
 の4a,5a,8a,8b-テトラヒドロ-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]ピリジン-6,8(7H)-ジオン誘導体およびそれらの塩を、適当な希釈剤の存在下で水素化して、一般式(Ic)



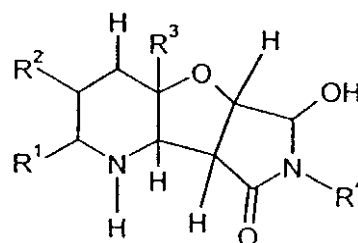
(Ic)

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ1に定義した通りである、  
 の6-ヒドロキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-ヘキサヒドロ-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]ピリド-8(7H)-オン誘導体を生成し、そして続いて第2反応工程で、この様式で得た一般式(Ic)および(Id)



(Ic)



(Id)

式中、

10

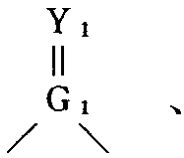
20

30

40

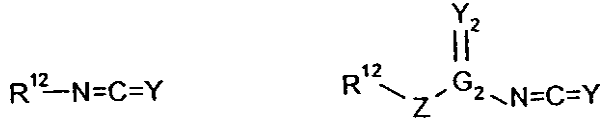
50





Q<sup>1</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は、請求の範囲第1項に定義の通りである、  
 のアミノ酸誘導体と、適当ならばカップリング剤の存在下で、そして適当ならば塩基性の  
 反応助剤の存在下で、適当ならば希釈剤の存在下で反応させるか、あるいは式(Ic)ま  
 たは(I d)の化合物を、

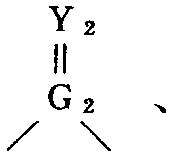
e) 一般式(VIII)または(IX)



(VIII)

(IX)

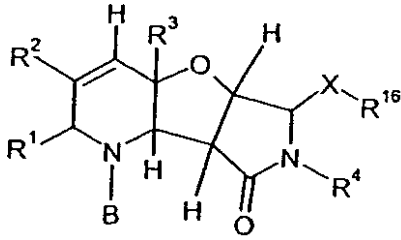
式中、



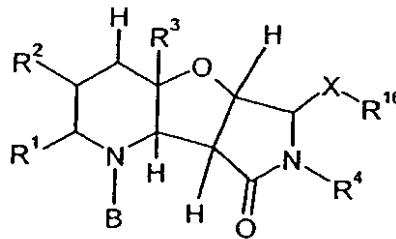
ZおよびR<sup>12</sup>は、それぞれ1に定義した通りであり、  
 Yは、酸素または硫黄を表す、  
 の化合物と、適当ならば触媒の存在下で、適当ならば希釈剤の存在下で反応させることを  
 特徴とする。

さらに本発明は、

3. 一般式(I e)および(I f)



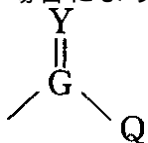
(Ie)



(If)

式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびBは、それぞれ1に定義した通りであり、  
 Xは、酸素、硫黄またはスルホニルを表し、  
 R<sup>16</sup>は、場合により置換されてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、アリーラル  
 キル、アリール、ヘトアリーラルアルキル、ヘトアリールを表すが、あるいは  
 場合により基



式中、

G、YおよびQは、それぞれ1に定義した通りである、  
 を表す、

の6-置換1,2,4a,5a,8a,8bヘキサヒドロ-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]ピリド

10

20

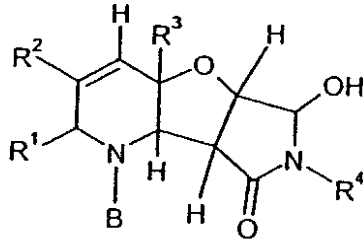
30

40

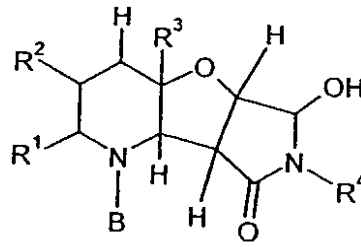
50

-8 (7H) -オンおよび/または6-置換1,2,3,4,4a,5a,8a,8b-オクタヒドロ-6H-ピロロ [3',4':4,5] フロ [3,2-b] ピリド-8 (7H) -オン誘導体およびそれらの塩ならびにそれらの光学異性体およびラセミ体の製造法に関し、

a) 請求の範囲第2項に従い得られる一般式 (I a) および (I b)



(Ia)

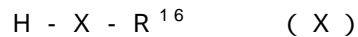


(Ib)

10

式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびBは、それぞれ1に定義した通りである、  
の誘導体およびそれらの塩を、一般式 (X)



式中、

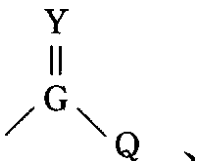
R<sup>16</sup>およびXは、それぞれ上記に定義の通りである、

の化合物と、適当ならば酸の存在下、適当ならば希釈剤の存在下で反応させることを特徴とするか、あるいは

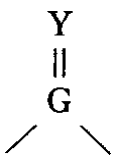
20

b) 一般式 (I e) および (I f)

式中、基 R<sup>16</sup>は基



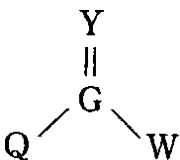
式中、



30

およびQは、それぞれ1に定義の通りである、

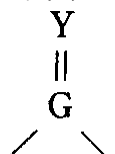
を表す新規な6-置換1,2,4a,5a,8a,8b-ヘキサヒドロ-6H-ピロロ [3',4':4,5] フロ [3,2-b] ピリド-8 (7H) -オンおよび/または6-置換1,2,3,4,4a,5a,8a,8b-オクタヒドロ-6H-ピロロ [3',4':4,5] フロ [3,2-b] ピリド-8 (7H) -オン誘導体およびそれらの塩を製造するために、それらを一般式 (V)



40

(V)

式中、



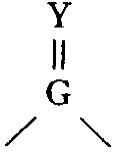
およびQは、それぞれ1に定義の通りであり、そして  
Wは、3 b) に定義した通りである、

50

の化合物と、適当ならば触媒の存在下、適当ならば塩基性の反応助剤の存在下、そして適当ならば希釈剤の存在下で反応させることを特徴とするか、あるいは

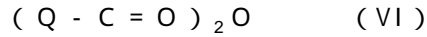
c) 一般式 (I e) および (I f)

式中、基



はカルボキシルを表す、

の新規誘導体およびそれらの塩を製造するために、それらを一般式 (VI)

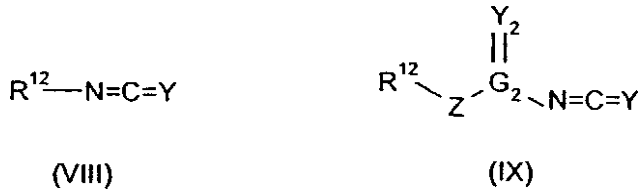


式中、

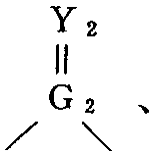
Q は、1 に定義の通りである、

の無水カルボン酸と、適当ならば触媒の存在下、適当ならば希釈剤の存在下で反応させることを特徴とするか、あるいは

d) それらを一般式 (VIII) または (IX)



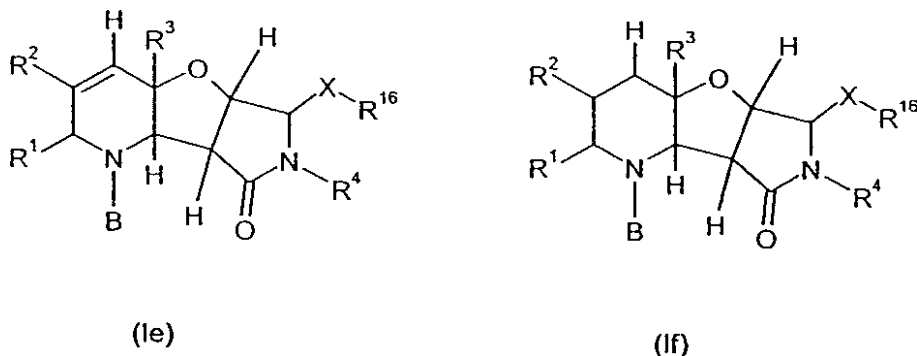
式中、



Z、Y および R<sup>12</sup> はそれぞれ 1 に定義の通りである、

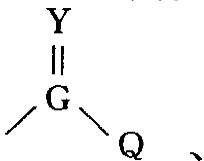
の化合物と適当ならば触媒の存在下、適当ならば希釈剤の存在下で反応させることを特徴とするか、あるいは

e) 一般式 (I e) および (I f)



式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、X および B は、それぞれ 1 に定義した通りであり、そして基 B および R<sup>16</sup> は、同じ基



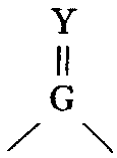
式中、

10

20

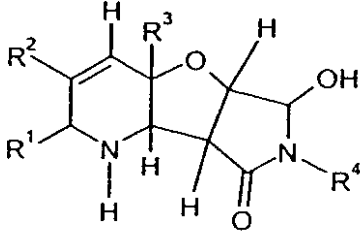
30

40

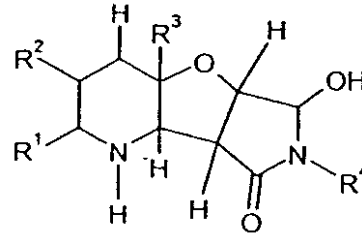


およびQは、それぞれ1に定義の通りである、

の新規な6-置換1,2,4a,5a,8a,8bヘキサヒドロ-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]ピリド-8(7H)-オンおよび/または6-置換1,2,3,4,4a,5a,8a,8b-オクタヒドロ-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]ピリド-8(7H)-オン誘導体およびそれらの塩を製造するために、一般式(Ic)および(Id)



(Ic)



(Id)

式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は、それぞれ3に定義した通りである、

の誘導体を、式(IV)

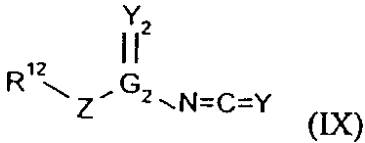
E - B (IV) および/または E - R<sup>16</sup>

のアシル化剤を用いて、位置1の基-NH-上または位置6の基-OH上のいずれかで、あるいは両方の基上で反応させ、ここでE - Bおよび/またはE - R<sup>16</sup>は、以下の一般式(V)、(VI)、(VIII)または(IX)

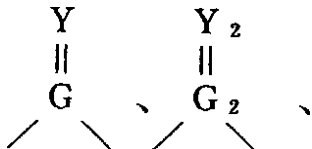


(Q-C=O)<sub>2</sub>O (VI)

R<sup>12</sup>-N=C=Y (VIII)



式中、



Q、Z、WおよびR<sup>12</sup>は、それぞれ1および2で定義した通りである、

の1つの化合物であり、反応は適当ならば、触媒の存在下、適当ならば塩基性の反応助剤の存在下、そして適当ならば希釈剤の存在下で行うことを特徴とし、

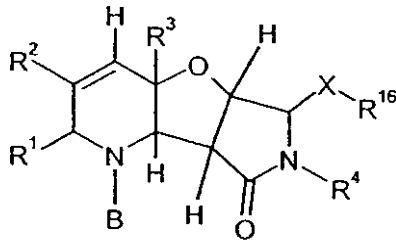
f) 一般式(Ie)および(I f)

10

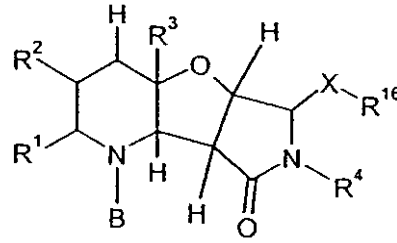
20

30

40



(Ie)

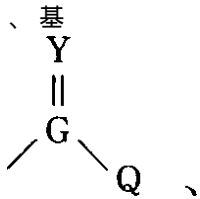


(If)

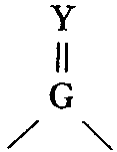
10

式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、XおよびBは、それぞれ1に定義した通りであり、そして基R<sup>16</sup>は



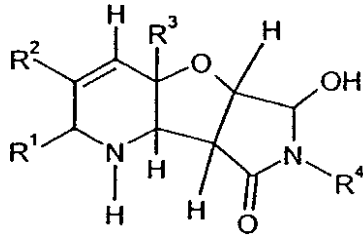
式中、



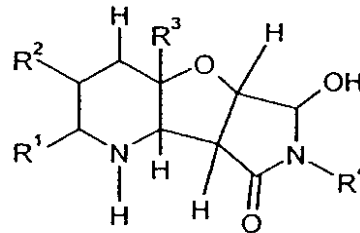
20

およびQは、それぞれ1に定義の通りである、

の新規な6-置換1,2,4a,5a,8a,8bヘキサヒドロ-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]ピリド-8(7H)-オンおよび/または6-置換1,2,3,4,4a,5a,8a,8b-オクタヒドロ-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]ピリド-8(7H)-オン誘導体およびそれらの塩を製造するために、一般式(Ic)および(Id)



(Ic)



(Id)

30

式中、

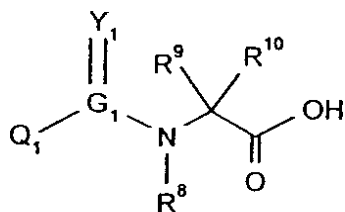
R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は、それぞれ3に定義した通りである、

の誘導体を、式(IV)



40

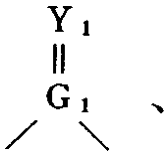
のアシル化剤を用いて、位置6の基-OHに対して反応させ、ここでE - R<sup>16</sup>は一般式(VII)



(VII)

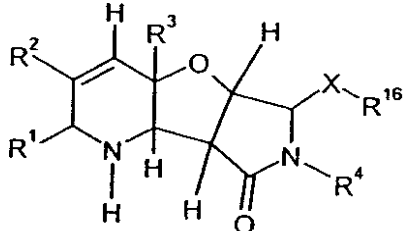
50

式中、

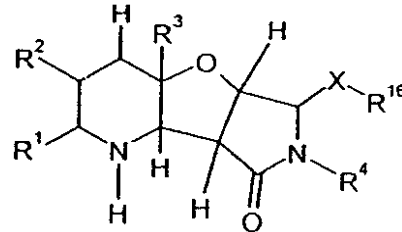


$Q^1$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ および $R^{10}$ は、それぞれ1および2に定義の通りである；

の化合物を表し、続いて第2反応工程で、この様式で得られた一般式(Ig)および(Ih)



(lg)

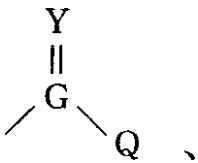


(lh)

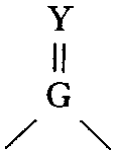
10

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $X$ は、それぞれ1に定義した通りであり、そして基 $R^{16}$ は、基



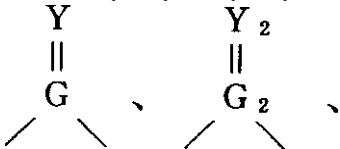
式中、



および $Q$ は、それぞれ1に定義の通りである、の誘導体を、式(IV)

E - B (IV)

のアシル化剤を用いて、位置1の基-NH-に対して反応させ、ここでE - Bは3eで述べた一般式(V)、(VI)、(VII)または(IX)の1つの化合物であり、式中、



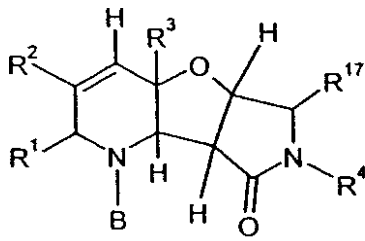
$Q$ 、 $Z$ 、 $W$ および $R^{12}$ は、それぞれ1および2で定義した通りであり、反応は、適当ならば触媒の存在下で、適当ならば塩基性の反応助剤の存在下で、そして適当ならば希釈剤の存在下で行う。

4. 一般式(Ii)および(Ij)

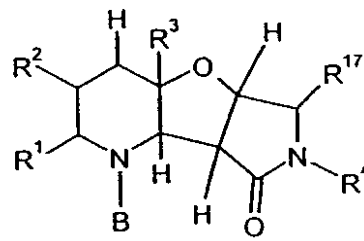
20

30

40



(ii)

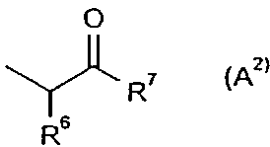


(ij)

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ およびBは、それぞれ1に定義した通りであり、  
 $R^{17}$ は、場合により置換されてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘトアリール、ヘトアリールアルキル、シアノ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、チオカルバモイルを表すか、あるいは場合により基 $A^2$

10

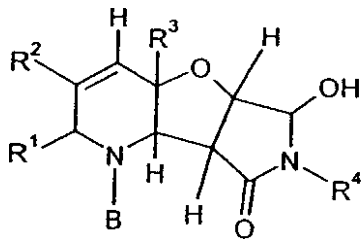


式中、

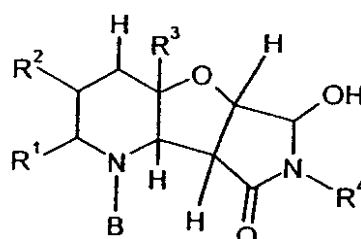
$R^6$ および $R^7$ は、それぞれ1に定義した通りである、  
 からの基を表す、

20

の6-置換1,2,4a,5a,8a,8b-ヘキサヒドロ-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]ピリド-8(7H)-オンおよび/または6-置換1,2,3,4,4a,5a,8a,8b-オクタヒドロ-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]ピリド-8(7H)-オン誘導体およびそれらの塩ならびにそれらの光学異性体およびラセミ体の製造法に関し、  
 例えば方法2に従い得られる一般式(Ia)および(Ib)



(Ia)

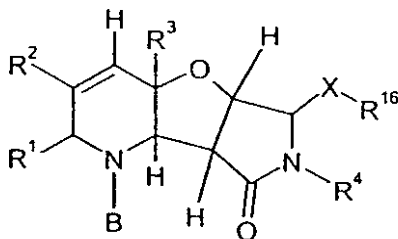


(Ib)

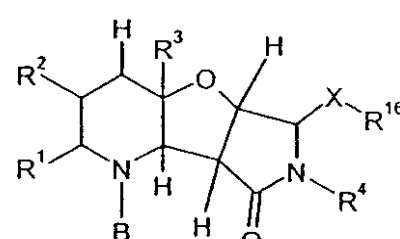
式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ およびBは、それぞれ1に定義した通りであるか、あるいは特に好ましくは請求の範囲第3項に従い得られる一般式(Ie)および(I f)

30



(Ie)



(I f)

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ およびBは、それぞれ4に定義した通りであり、そして  
 $R^{16}$ は、場合により置換されてもよいアルキル、アリールアルキル、アリールまたはアシ

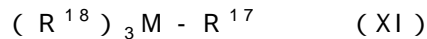
40

50

ルを表し、

Xは、酸素、硫黄またはスルホニルを表す、  
の誘導体を

a) 一般式 (XI)



式中、

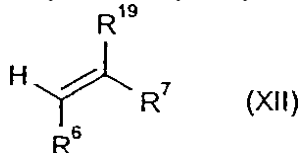
R<sup>18</sup>は、C<sub>1-4</sub>アルキルを表し、

Mは、金属原子、特にケイ素または錫を表し、

R<sup>17</sup>は、場合により置換されてもよいアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘトアリールアルキルを表すか、またはシアノを表す、  
の有機金属化合物と、適当ならば希釈剤の存在下、そして適当ならば触媒の存在下で反応させるか、あるいは

10

b) 一般式 (XII)

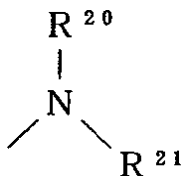


式中、

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それぞれ上記定義の通りであり、

R<sup>19</sup>は、ハロゲン、-O-アシル、-O-Sn-O-SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、-O-B(CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>を表すか、または基  
-O-M(R<sup>18</sup>)<sub>3</sub>および

20



式中、

MおよびR<sup>18</sup>は、それぞれ4 a)に定義した通りであり、そして

R<sup>20</sup>およびR<sup>21</sup>は互いに独立して、各々が水素、直鎖もしくは分枝アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリールアルキルを表し、  
これらは場合により置換されてもよく、あるいは

30

R<sup>20</sup>およびR<sup>21</sup>は隣接するN原子と一緒に、場合により酸素、硫黄または窒素により中断されてもよく、そして場合により置換されてもよい複素環式5-、6-または7-員の環系を表す、

の化合物と、適当ならば触媒の存在下で、そして適当ならば希釈剤の存在下で反応させることを特徴とするか、あるいは

c) 一般式 (XIII)



式中、

R<sup>17</sup>は、場合により置換されてもよいアリールまたはヘトアリールを表す、

40

の芳香族化合物またはヘテロ芳香族化合物と、適当ならば触媒の存在下、そして適当ならば希釈剤の存在下で反応させることを特徴とする。

一般式 (I) は、本発明の6-置換 1,2,4a,5a,8a,8b-ヘキサヒドロ-および1,2,3,4,4a,5a,8a,8b-オクタヒドロ-6H-ピロロ [3',4':4,5] フロ [3,2-b] ピリド-8 (7H) -オン誘導体ならびにその塩の一般的定義を提供する。

本発明の6-置換 1,2,4a,5a,8a,8b-ヘキサヒドロ-および1,2,3,4,4a,5a,8a,8b-オクタヒドロ-6H-ピロロ [3',4':4,5] フロ [3,2-b] ピリド-8 (7H) -オン誘導体ならびにその酸付加塩および金属塩錯体は、良好な殺内部寄生体作用、特に駆虫作用を有し、そして獣医学分野で好ましく使用することができる。

一般式中、場合により置換されてもよいアルキルは独立して、または基の一部として、好

50

ましくは1～6個、特に1～4個の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキルを意味する。挙げることができる例は、場合により置換されてもよいメチル、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、ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1,2-ジメチルプロピル、1,1-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、1,1,2-トリメチルプロピル、1,2,2-トリメチルプロピル、1-エチルブチルおよび2-エチルブチルである。

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-ブチルおよびtert-ブチルが好適であると挙げることができる。

10

一般式中、場合により置換されてもよいアルケニルは独立して、または基の一部として、好ましくは1～6個、特に1～4個の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルケニルを意味する。挙げることができる例は、場合により置換されてもよいビニル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-メチル-2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-メチル-3-ブテニル、2-メチル-3-ブテニル、3-メチル-3-ブテニル、1,1-ジメチル-2-プロペニル、1,2-ジメチル-2-プロペニル、1-エチル-2-プロペニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-メチル-2-ペンテニル、2-メチル-2-ペンテニル、3-メチル-2-ペンテニル、4-メチル-2-ペンテニル、3-メチル-3-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-メチル-4-ペンテニル、2-メチル-4-ペンテニル、3-メチル-4-ペンテニル、4-メチル-4-ペンテニル、1,1-ジメチル-2-ブテニル、1,1-ジメチル-3-ブテニル、1,2-ジメチル-2-ブテニル、1,2-ジメチル-3-ブテニル、1,3-ジメチル-2-ブテニル、2,2-ジメチル-3-ブテニル、2,3-ジメチル-2-ブテニル、2,3-ジメチル-3-ブテニル、1-エチル-2-ブテニル、1-エチル-3-ブテニル、2-エチル-2-ブテニル、2-エチル-3-ブテニル、1,1,2-トリメチル-2-プロペニル、1-エチル-1-メチル-2-プロペニルおよび1-エチル-2-メチル-2-プロペニルである。

20

エテニル、2-プロペニル、2-ブテニルおよび1-メチル-2-プロペニルは、好適であると挙げることができる。

一般式中、場合により置換されてもよいアルキニルは独立して、または基の一部として、好ましくは1～6個、特に1～4個の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキニルである。挙げることができる例は、エチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-2-プロピニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-メチル-3-ブチニル、2-メチル-3-ブチニル、1-メチル-2-ブチニル、1,1-ジメチル-2-プロピニル、1-エチル-2-プロピニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-メチル-2-ペンチニル、1-メチル-3-ペンチニル、1-メチル-4-ペンチニル、2-メチル-3-ペンチニル、2-メチル-4-ペンチニル、3-メチル-4-ペンチニル、4-メチル-2-ペンチニル、1,1-ジメチル-3-ブチニル、1,2-ジメチル-3-ブチニル、2,2-ジメチル-3-ブチニル、1-エチル-3-ブチニル、2-エチル-3-ブチニルおよび1-エチル-1-メチル-2-プロピニルである。

30

エチニル、2-プロピニルおよび2-ブチニルを好適であると挙げることができる。

40

一般式中、場合により置換されてもよいシクロアルキルは独立して、または基の一部として、好ましくは3～10個、特に3、5または7個の炭素原子を有する単-、二-および三環式シクロアルキルを意味する。挙げることができる例は、場合により置換されてもよいシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスシクロ[2.2.2]オクチルおよびアダマンチルである。

一般式中、ハロゲンアルキルは独立して、または基の一部として、好ましくは1～9個、特に1～5個の同一もしくは異なるハロゲン原子、好ましくはフッ素、塩素もしくは臭素、特にフッ素および塩素を有する1～4個、特に1または2個の炭素原子を含む。挙げることができる例は、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、クロロジフルオロメチル、

50

ジクロロフルオロメチル、クロロメチル、プロモメチル、1-フルオロエチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2,2-トリクロロエチル、2-クロロ-2,2-ジフルオロエチル、ペンタフルオロエチルおよびペンタフルオロ-tert-ブチルである。

一般式中、場合により置換されてもよいアルコキシは独立して、または基の一部として、好ましくは1～6個、特に1～4個の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルコキシを意味する。挙げることができる例は、場合により置換されてもよいメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシおよびtert-ブトキシである。

一般式中、場合により置換されてもよいハロゲノアルコキシは独立して、または基の一部として、好ましくは1～6個、特に1～4個の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝ハロゲノアルコキシを意味する。挙げることができる例は、場合により置換されてもよいジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、クロロジフルオロメトキシ、1-フルオロエトキシ、2-フルオロエトキシ、2,2-ジフルオロエトキシ、1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ、2,2,2-トリメルオロエトキシおよび2-クロロ-1,1,2-トリフルオロエトキシである。

一般式中、場合により置換されてもよいアルキルチオは独立して、または基の一部として、好ましくは1～6個、特に1～4個の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキルチオを意味する。挙げることができる例は、場合により置換されてもよいメチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオおよびtert-ブチルチオである。

一般式中、場合により置換されてもよいハロゲノアルキルチオは独立して、または基の一部として、好ましくは1～6個、特に1～4個の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝ハロゲノアルキルチオを意味する。挙げることができる例は、場合により置換されてもよいジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、トリクロロメチルチオ、クロロジフルオロメチルチオ、1-フルオロエチルチオ、2-フルオロエチルチオ、2,2-ジフルオロエチルチオ、1,1,2,2-テトラフルオロエチルチオ、2,2,2-トリフルオロエチルチオおよび2-クロロ-1,1,2-トリフルオロエチルチオである。

一般式中、場合により置換されてもよいアルキルカルボニルは独立して、または基の一部として、好ましくは1～6個、特に1～4個の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルキルカルボニルを意味する。挙げることができる例は、場合により置換されてもよいメチルカルボニル、エチルカルボニル、n-プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、sec-ブチルカルボニルおよびtert-ブチルカルボニルである。

一般式中、場合により置換されてもよいシクロアルキルカルボニルは独立して、または基の一部として、好ましくは3～10個、特に3、5または7個の炭素原子を有する単-、二-および三環式シクロアルキルカルボニルを意味する。挙げることができる例は、場合により置換されてもよいシクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘプチルカルボニル、シクロオクチルカルボニル、ビスクロ[2.2.1]ヘプチルカルボニル、ビスクロ[2.2.2]オクチルカルボニルおよびアダマンチルカルボニルである。

一般式中、場合により置換されてもよいアルコキシカルボニルは独立して、または基の一部として、好ましくは1～6個、特に～4個の炭素原子を有する直鎖もしくは分枝アルコキシカルボニルを意味する。挙げることができる例は、場合により置換されてもよいメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、イソ-プロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニルおよびtert-ブトキシカルボニルである。

アリールは、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、フルオレニル等の例えば単-、二-または多環式芳香族基であるが、好ましくはフェニルまたはナフチルである。

一般式中、場合によっては置換されてもよいアリールは、場合により置換されてもよいフ

10

20

30

40

50

エニルまたはナフチル、特にフェニルを意味する。

一般式中、場合によっては置換されてもよいアリールアルキルは、好ましくは6または10個、特に8個の炭素原子をアリール部分（好ましくはフェニルまたはナフチル、特にフェニル）に、そして好ましくは1～4個、特に1または2個の炭素原子をアルキル部分に有するアリールアルキルを意味し、ここでアルキル部分は置換もしくは分枝でよく、場合によりアリールおよび/またはアルキル部分が置換されてもよい。場合により置換されてもよいベンジルおよびフェニルエチルを好適な例として挙げるができる。

一般式の場合により置換されてもよい基は、1個以上、好ましくは1～3個、特に1～2個の同一もしくは異なる置換基を持ってよい。以下の置換基を例として、そして好適であるとして挙げるができる：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*-ブチルおよび*tert*-ブチルのような好ましくは1～4個、特に1～2個の炭素原子を有するアルキル；メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシおよび*tert*-ブトキシのような好ましくは1～4個、特に1～2個の炭素原子を有するアルコキシ；メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、イソプロピルチオ、*n*-ブチルチオ、イソブチルチオ、*sec*-ブチルチオのようなアルキルチオ；ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチルのような好ましくは1～5個、特に1～3個のハロゲン原子を有するハロゲノアルキル、ここでハロゲン原子は同一もしくは異なり、そして好ましくはフッ素、塩素または臭素であり、特にフッ素または塩素である；ヒドロキシル；ハロゲン、好ましくはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素、特にフッ素および塩素；シアノ；ニトロ；アミノ；メチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジメチルアミノ、*n*-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、メチル-*n*-ブチルアミノのようなアルキル基あたり好ましくは1～4個、特に1または2個の炭素原子を有するモノアルキル-およびジアルキルアミノ；メチルカルボニルのようなアルキルカルボニル基；メトキシカルボニルおよびエトキシカルボニルのような好ましくは2～4個、特に2～3個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル；1～4個、特に1または2個の炭素原子を有するアルキルスルフェニル；トリフルオロメチルスルフェニルのような1～4個、特に1または2個の炭素原子を有するハロゲノアルキルスルフェニル；トリフルオロメチルスルホニル、ペルフルオロ-*n*-ブチルスルホニル、ペルフルオロイソブチルスルホニルのような1～4個、特に1または2個の炭素原子、および1～5個のハロゲン原子を有するハロゲンアルキルスルホニル；フェニルスルホニルのような好ましくは6または10個のアリール炭素原子を有するアリールスルホニル；トリメチルシリルまたはトリエチルシリル、アシル、アリール、アリールオキシのような1～4個、特に1または2個の炭素原子を有するトリアルキルシリル、それらの一部は上記置換基の1つを有してもよく、およびホルムイミノ基（-HC=N-O-アルキル）。

適当な環式アミノ基は、ヘテロ原子として1個以上の窒素原子を有するヘテロ芳香族または脂肪族環系であり、ここで複素環式環は、飽和もしくは不飽和でよく、そして一環系または複数の融合した環系でよく、そして場合により窒素、酸素および硫黄等のようなさらなるヘテロ原子を含んでもよい。さらに環式アミノ基はまた、スピロ環または架橋環系も意味する。環式アミノ基を形成する原子数は制限されず、単環系の場合は例えば3～8原子であり、そして三環系の場合は7～11原子である。

ヘテロ原子として窒素原子を含む飽和および不飽和の単環式基を有する挙げるができる環式アミノ基の例は、1-アゼチジニル、ピロリジニル、2-ピロリン-1-イル、1-ピロリル、ピペリジノ、1,4-ジヒドロピリジン-1-イル、1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-1-イル、ホモピペリジノである；ヘテロ原子として2個以上の窒素原子を有する飽和および不飽和の単環式基を有する挙げるができる環式アミノ基の例は、1-イミダゾリジニル、1-イミダゾリル、1-ピラゾリル、1-トリアゾリル、1-テトラゾリル、1-ピペラジニル、1-ホモピペラジニル、1,2-ジヒドロピリダジン-1-イル、1,2-ジヒドロピリミジン-1-イル、ペルヒドロピリミジン-1-イル、1,4-ジアザ-シクロヘプタン-1-イルである；ヘテロ原子として1～3個の窒素原子および1～2個の硫黄原子を有する飽和および不飽和の単環式基を有する挙げるができる環式アミノ基の例は、チサゾリジン-3-イル、イソチアゾリ

10

20

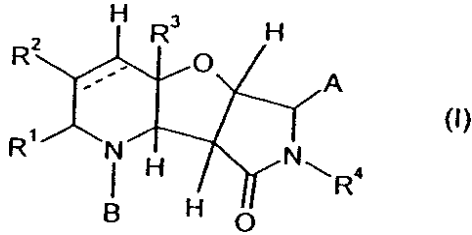
30

40

50

ン-2-イル、チオモルホリノまたはジオキソチオモルホリノである；飽和および不飽和の融合環式基を有する挙げる事ができる環式アミノ基の例は、インドリ-1-イル、1,2-ジヒドロベンズイミダゾリ-1-イル、ペルヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2-イルである；スピロ環式基を有する挙げる事ができる環式アミノ基の例は、2-アザスピロ[4,5]デカン-2-イルである；架橋ヘテロ環式基を有する挙げる事ができる環式アミノ基の例は、2-アザピシクロ[2,2,1]ヘプタン-7-イルである。

好適であるのは、一般式(I)



10

式中、

R<sup>1</sup>は、水素、直鎖もしくは分枝C<sub>1-4</sub>アルキル、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、特にシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アリールまたはヘテロアリール、これらは場合により置換されてもよく、アリール-C<sub>1-2</sub>-アルキルまたはヘトアリール-C<sub>1-2</sub>-アルキルを表し、これら場合により置換されてもよく、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれらが結合している原子と一緒に、場合により置換されてもよい5-または6-員環を表し、

20

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は互いに独立して、各々が水素、直鎖もしくは分枝C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ハロゲノ-C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にブロモメチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチルまたはトリフルオロメチル、ヒドロキシ-C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にヒドロキシメチル、C<sub>1-4</sub>-アルカノイルオキシ-C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にアセトキシメチル、C<sub>1-2</sub>-アルコキシ-C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にメトキシメチル、C<sub>1-2</sub>-アルキルチオ-C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にメチルチオメチル、C<sub>1-2</sub>-アルキルスルフィニル-C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にメチルスルフィニルメチル、C<sub>1-2</sub>-アルキルスルホニルアルキル、特にメチルスルホニルメチル、アミノ-C<sub>1-2</sub>-アルキル、特にアミノメチル、C<sub>1-6</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-6</sub>-アルキル、特にN-メチルアミノメチル、C<sub>1-6</sub>-ジアルキルアミノ-C<sub>1-6</sub>-アルキル、ヘテロシクリル-C<sub>1-6</sub>-アルキル、特にN,N-ジメチルアミノメチル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキルアミノアルキル、特にC<sub>3-6</sub>シクロアルキル、特にシクロプロピル、シクロブチル、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル、特にメトキカルボニル、エトキシカルボニルを表し、

30

R<sup>4</sup>は、水素、直鎖もしくは分枝C<sub>1-6</sub>-アルキル、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1,2-ジメチルプロピル、1,1-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、1-メチルペンチル、ハロゲノ-C<sub>1-6</sub>-アルキル、特にフルオロメチル、ジフルオロメチル、ジフルオロクロロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、1-フルオロエチル、トリフルオロエチル、2-クロロ-1,1,2-トリフルオロエチル、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>-アルキル、特にヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、C<sub>1-4</sub>-アルカノイルオキシ-C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にアセトキシメチル、アセトキシエチル、2-アセトキシプロピル、C<sub>1-2</sub>-アルコキシ-C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にメトキシメチル、メトキシエチル、2-メトキシプロピル、C<sub>1-4</sub>-アルコキシカルボニル-C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にメトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、tert-ブトキシカルボニルメチル、アミノ、アミノ-C<sub>1-6</sub>-アルキル、特にアミノメチル、アミノエチル、2-アミノプロピル、C<sub>1-6</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-6</sub>-アルキル、特にN-メチルアミノメチル、N-メチルアミノエチル、C<sub>1-6</sub>-ジアルキルアミノ-C<sub>1-6</sub>-アルキル、特にN,N-ジメチルアミノメチル、N,N-ジメチルアミノエチル、C<sub>2-6</sub>-アルケニル、特にビニル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、2-ペンテニ

40

50

ル、1-メチル-2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-メチル-3-ブテニル、1,1-ジメチル-2-ブテニル、1,2-ジメチル-2-ブテニル、1-エチル-2-プロペニル、2-ヘキセニル、 $C_{2-6}$ -アルキニル、特にエチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-2-プロピニル、2-ペンチニル、1-メチル-3-ブチニル、2-メチル-3-ブチニル、1,1-ジメチル-2-プロピニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、特にシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $C_{1-2}$ -アルキル、特にシクロプロピル-メチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、アリール、特にフェニル、アリール- $C_{1-2}$ -アルキル、特にベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、ヘトアリール、特にピリジル、チアゾリル、N-モルホリニル、ヘトアリール- $C_{1-2}$ -アルキル、特にピリジルメチル、インドリルエチルおよびチアゾリルメチルを表し、これらは場合によりハロゲン、特にフッ素、塩素、臭素またはヨウ素、 $C_{1-4}$ -アルキル、特にメチル、エチル、イソプロピル、sec-ブチル、tert-ブチル、ハロゲノ- $C_{1-4}$ -アルキル、特にトリフルオロメチル、トリクロロメチル、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 $C_{1-4}$ -アルコキシ、特にメトキシ、 $C_{1-2}$ -アルキレンジオキシ、特にメチレンジオキシまたはエチレンジオキシ、ハロゲノ- $C_{1-4}$ -アルコキシ、特にトリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルチオ、特にメチルチオ、ハロゲノ- $C_{1-4}$ -アルキルチオ、特にトリフルオロメチルチオ、 $C_{1-4}$ -アルキルスルホニル、特にメチルスルホニル、 $C_{1-4}$ -アルキルアミノ、特にN-メチルアミノ、 $C_{1-4}$ -ジアルキルアミノ、特にN,N-ジメチルアミノ、 $C_{1-4}$ -アルキルカルボニル、特にメチルカルボニル、 $C_{1-4}$ -アルコキシカルボニル、特にメトキシカルボニルから成る群から選択される基により置換されてもよく； $R^4$ はさらに、 $C_{1-4}$ -アルキルアミノ、ジ( $C_{1-4}$ )-アルキルアミノまたは $C_{3-7}$ -シクロアルキルアミノを表し；

Aは、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$ -アルキル、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1,2-ジメチルプロピル、1,1-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、1-メチルペンチル、 $C_{2-6}$ -アルケニル、特にビニル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、2-ペンテニル、1-メチル-2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-メチル-3-ブテニル、1,1-ジメチル-2-ブテニル、1,2-ジメチル-2-ブテニル、1-エチル-2-プロペニル、2-ヘキセニル、 $C_{2-6}$ -アルキニル、特にエチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-2-プロピニル、2-ペンチニル、1-メチル-3-ブチニル、2-メチル-3-ブチニル、1,1-ジメチル-2-プロピニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、特にシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $C_{1-2}$ -アルキル、特にシクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、 $C_{1-6}$ -アルコキシ、特にメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペントキシ、1-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、3-メチルブトキシ、1,2-ジメチルプロポキシ、1,1-ジメチルプロポキシ、2,2-ジメチルプロポキシ、1-エチルプロポキシ、ヘキソキシ、1-メチルペントキシ、 $C_{2-6}$ -アルケニルオキシ、特にビニルオキシ、2-プロペニルオキシ、2-ブテニルオキシ、3-ブテニルオキシ、1-メチル-2-プロペニルオキシ、2-メチル-2-プロペニルオキシ、2-ペンテニルオキシ、1-メチルブテニルオキシ、2-メチル-2-ブテニルオキシ、3-メチル-2-ブテニルオキシ、1-メチル-3-ブテニルオキシ、1,1-ジメチル-2-プロペニルオキシ、1,2-ジメチル-2-プロペニルオキシ、1-エチル-2-プロペニルオキシ、2-ヘキセニルオキシ、 $C_{2-6}$ -アルキニルオキシ、特にエチニルオキシ、2-プロピニルオキシ、2-ブチニルオキシ、3-ブチニルオキシ、1-メチル-2-プロピニルオキシ、2-ペンチニルオキシ、1-メチル-3-ブチニルオキシ、2-メチル-3-ブチニルオキシ、1,1-ジメチル-2-プロピニルオキシ、 $C_{1-4}$ -アルコキシカルボニル、特にメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、tert-ブチルオキシカルボニル、メルカプト、 $C_{1-6}$ -アルキルチオ、特にメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、 $C_{2-6}$ -アルケニルチオ、特にビニルチオ、2-プロペニル

10

20

30

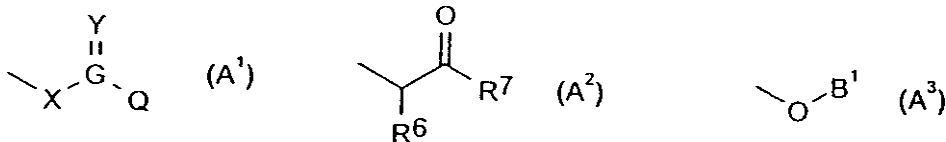
40

50

チオ、2-ブテニルチオ、3-ブテニルチオ、1-メチル-2-プロペニルチオ、2-メチル-2-プロペニルチオ、 $C_{2-6}$ -アルキニルチオ、特にエチニルチオ、2-プロピニルチオ、2-ブチニルチオ、3-ブチニルチオ、シアノ、カルバモイル、チオカルバモイル、アリール- $C_{1-2}$ -アルキルオキシ、特にベンジルオキシ、1-フェニルエチルオキシ、2-フェニルエチルオキシ、アリールオキシ、特にフェノキシ、ヘトアリール- $C_{1-2}$ -アルキルオキシ、特にピリジルメトキシおよびチアゾリルメトキシ、ヘトアリールオキシ、アリール- $C_{1-2}$ -アルキルチオ、特にベンジルチオ、1-フェニルエチルチオ、2-フェニルエチルチオ、ヘトアリール- $C_{1-2}$ -アルキルチオ、特にピリジルメチルチオおよびチアゾリルメチルチオ、アリール、特にフェニル、アリール- $C_{1-2}$ -アルキル、特にベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、ヘトアリール、特にピリジル、フリル、チエニル、チアゾリル、N-モルホリニル、ヘトアリール- $C_{1-2}$ -アルキル、特にピリジルメチルおよびチアゾリルメチルを表し、これらは場合によりハロゲン、特にフッ素、塩素、臭素またはヨウ素、 $C_{1-4}$ -アルキル、特にメチル、エチル、イソプロピル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ハロゲノ- $C_{1-4}$ -アルキル、特にトリフルオロメチル、トリクロロメチル、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 $C_{1-4}$ -アルコキシ、特にメトキシ、 $C_{1-2}$ -アルケレンジオキシ、特にメチレンジオキシまたはエチレンジオキシ、ハロゲノ- $C_{1-4}$ -アルコキシ、特にトリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルチオ、特にメチルチオ、ハロゲノ- $C_{1-4}$ -アルキルチオ、特にトリフルオロメチルチオ、 $C_{1-4}$ -アルキルスルホニル、特にメチルスルホニル、 $C_{1-4}$ -アルキルアミノ、特にN-メチルアミノ、 $C_{1-4}$ -ジアルキルアミノ、特にN,N-ジメチルアミノ、 $C_{1-4}$ -アルキルカルボニル、特にメチルカルボニル、 $C_{1-4}$ -アルコキシカルボニル、特にメトキシカルボニル、トリアルキルシリル、特にトリメチルシリルから成る群からの基により置換されてもよく、あるいは場合により  $A^1$ 、 $A^2$  および  $A^3$

10

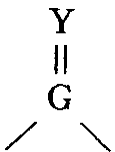
20



から成る群からの基を表し、

式中、

Xは、酸素または硫黄を表し、



30

は、カルボキシル、チオカルボキシル、スルホキシル、スルホニル、-P(O)-O-R<sup>5</sup>または-P(S)-O-R<sup>5</sup>を表し、

Qは、直鎖もしくは分枝  $C_{1-6}$ -アルキル、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1,2-ジメチルプロピル、1,1-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、1-メチルペンチル、 $C_{2-6}$ -アルケニル、特にビニル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、2-ペンテニル、1-メチル-2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-メチル-3-ブテニル、1,1-ジメチル-2-ブテニル、1,2-ジメチル-2-ブテニル、1-エチル-2-プロペニル、2-ヘキセニル、 $C_{2-6}$ -アルキニル、特にエチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-2-プロピニル、2-ペンチニル、1-メチル-3-ブチニル、2-メチル-3-ブチニル、1,12-ジメチル-2-プロピニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、特にシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 $C_{3-6}$ -シクロアルコキシ、特にシクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、 $C_{1-6}$ -アルコキシ、 $C_{2-6}$ -アルケニルオキシ、特にメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペントキシ、1-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、3-メチルブトキシ、1,2-ジメチルプロポキシ、

40

50

1,1-ジメチルプロポキシ、2,2-ジメチルプロポキシ、1-エチルプロポキシ、ヘキソキシ、1-メチルペントキシ、 $C_{2-6}$ -アルキニルオキシ、特にビニルオキシ、2-プロペニルオキシ、2-ブテニルオキシ、3-ブテニルオキシ、1-メチル-2-プロペニルオキシ、2-メチル-2-プロペニルオキシ、2-ペンテニルオキシ、1-メチル-2-ブチニルオキシ、2-メチル-2-ブチニルオキシ、3-メチル-2-ブチニルオキシ、1-メチル-3-ブテニルオキシ、1,1-ジメチル-2-プロペニルオキシ、1,2-ジメチル-2-プロペニルオキシ、1-エチル-2-プロペニルオキシ、2-ヘキセニルオキシ、 $C_{2-6}$ -アルキニルオキシ、特にエチニルオキシ、2-プロピニルオキシ、2-ブチニルオキシ、3-ブチニルオキシ、1-メチル-2-プロピニルオキシ、2-ペンチニルオキシ、1-メチル-3-ブチニルオキシ、2-メチル-3-ブチニルオキシ、1,1-ジメチル-2-プロピニルオキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルアミノ、特にN-メチルアミノ、N-エチルアミノ、 $C_{1-4}$ ジアルキルアミノ、特にN,N-ジメチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、窒素を介して結合している環式アミノ基、特にモルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジノ、ピペリジノ、ピロリジノ、アリアル、特にフェニル、アリアルオキシ、特にフェノキシ、アリアル- $C_{1-2}$ -アルキル、特にベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、アリアル- $C_{1-2}$ -アルコキシ、特にベンジルオキシ、1-フェニルエチルオキシ、2-フェニルエチルオキシ、ヘトアリアル、特にピリジル、チアゾリル、ヘトアリアル- $C_{1-2}$ -アルキル、特にピリジルメチルまたはチアゾリルメチルを表し、これらは場合により置換されてもよく、

$R^5$ は、 $C_{1-4}$ アルキル、特にメチルまたはエチルを表し、

$R^6$ は、水素または $C_{1-4}$ アルキル、特にメチルを表し、

$R^7$ は、直鎖もしくは分枝 $C_{1-6}$ -アルキル、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1,2-ジメチルプロピル、1,1-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、1-メチルペンチル、 $C_{2-6}$ -アルケニル、特にビニル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、2-ペンテニル、1-メチル-2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-メチル-3-ブテニル、1,1-ジメチル-2-ブテニル、1,2-ジメチル-2-ブテニル、1-エチル-2-プロペニル、2-ヘキセニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、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、アリアル、特にフェニルまたはヘトアリアルを表し、これらは場合により置換されてもよく、

$R^6$ および $R^7$ は、それらが結合している原子と一緒に、場合により $C_{1-4}$ -アルキル、特にメチルにより置換されてもよい5-、6-または7-員の炭素環式環を表し、

Bは、水素、直鎖もしくは分枝 $C_{1-6}$ -アルキル、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1,2-ジメチルプロピル、1,1-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、1-メチルペンチル、ハロゲノ- $C_{1-6}$ -アルキル、特にフルオロメチル、ジフルオロメチル、ジフルオロクロロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、1-フルオロエチル、トリフルオロエチル、2-クロロ-1,1,2-トリフルオロエチル、ヒドロキシ- $C_{1-6}$ -アルキル、特にヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、 $C_{1-4}$ -アルカノイルオキシアルキル、特にアセトキシメチル、アセトキシエチル、2-アセトキシプロピル、 $C_{1-2}$ -アルコキシアルキル、アミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、特にアミノメチル、アミノエチル、 $C_{1-6}$ -アルキルアミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、特にN-メチルアミノメチル、 $C_{1-6}$ -ジアルキルアミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、特にN,N-ジメチルアミノメチル、 $C_{2-6}$ -アルケニル、特にビニル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、2-ペンテニル、1-メチル-2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-メチル-3-ブテニル、1,1-ジメチル-2-ブテニル、1,2-ジメチル-2-ブテニル、1-エチル-2-プロペニル、2-ヘキセニル、 $C_{2-6}$ -アルキニル、特にエチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-2-プロピニル、2-ペンチニル、1-メチル-3-ブチニル、2-メチル-3-ブチニル、1,1-ジメチル-2-プロピニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、特にシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $C_{1-2}$ -アルキル、特にシクロプロピルメチル、カルバモイル-C

10

20

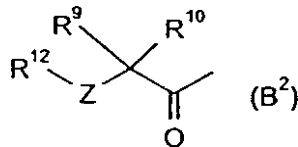
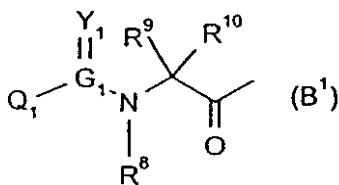
30

40

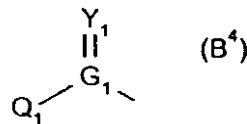
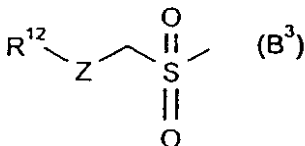
50

$C_{1-4}$ -アルキル、特にカルバモイルメチル、カルボキシ- $C_{1-4}$ -アルキル、特にカルボキシルメチル、ホルミル、 $C_{1-4}$ -アルコキシ-ジカルボニル、特にメトキシジカルボニル、アリール、特にフェニル、アリール- $C_{1-2}$ -アルキル、特にベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、ヘトアリール、特にピリジル、ピリミジル、ピロリジル、イミダゾリル、チアゾリル、N-モルホリニル、ヘトアリール- $C_{1-2}$ -アルキル、特にピリジルメチルおよびチアゾリルメチルを表し、これらは場合によりハロゲン、特にフッ素、塩素、臭素またはヨウ素、 $C_{1-4}$ -アルキル、特にメチル、エチル、イソプロピル、sec-ブチル、tert-ブチル、ハロゲノ- $C_{1-4}$ -アルキル、特にトリフルオロメチル、トリクロロメチル、アミノ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 $C_{1-4}$ -アルコキシ、特にメトキシ、 $C_{1-2}$ -アルキレンジオキシ、特にメチレンジオキシまたはエチレンジオキシ、ハロゲノ- $C_{1-4}$ -アルコキシ、特にトリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルチオ、特にメチルチオ、ハロゲノ- $C_{1-4}$ -アルキルチオ、特にトリフルオロメチルチオ、 $C_{1-4}$ -アルキルスルホニル、特にメチルスルホニル、 $C_{1-4}$ -アルキルアミノ、特にN-メチルアミノ、 $C_{1-4}$ -ジアルキルアミノ、特にN,N-ジメチルアミノ、 $C_{1-4}$ -アルキルカルボニル、特にメチルカルボニル、 $C_{1-4}$ -アルコキシカルボニル、特にメトキシカルボニルから成る群からの基により置換されてもよく、あるいは場合により  $B^1$ 、 $B^2$ 、 $B^3$  および  $B^4$

10



20



から成る群からの基を表し、  
 式中、

$R^8$  は、水素、直鎖もしくは分枝  $C_{1-6}$ -アルキル、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、特にシクロプロピル、シクロブチル、アリール- $C_{1-2}$ -アルキル、特にベンジル、ヘトアリール- $C_{1-2}$ -アルキル、特にピリジルメチルまたはチアゾリルメチルを表し、これらは場合により置換されてもよく、

30

$R^8$  および  $R^9$  はそれらが結合している原子と一緒に、場合により酸素、硫黄、スルホキシルまたはスルホニルにより中断にれてもよく、そして場合によりヒドロキシル、 $C_{1-4}$ -アルコキシ、アリール- $C_{1-2}$ -アルコキシまたはアミノにより置換されてもよい5-または6-員の環を表し、

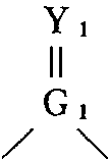
$R^9$  は、水素、直鎖もしくは分枝  $C_{1-6}$ -アルキル、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、sec-ブチル、ヒドロキシ- $C_{1-6}$ -アルキル、特にヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、 $C_{1-4}$ -アルカノイルオキシ- $C_{1-6}$ -アルキル、特にアセトキシメチル、1-アセトキシエチル、アリール- $C_{1-4}$ -アルコキシ- $C_{1-4}$ -アルキル、特にベンジルオキシメチル、1-ベンジルオキシエチル、メルカプト- $C_{1-4}$ -アルキル、特にメルカプトメチル、 $C_{1-2}$ -アルキルチオ- $C_{1-4}$ -アルキル、特にメチルチオメチル、 $C_{1-2}$ -アルキルスルホニル- $C_{1-4}$ -アルキル、特にメチルスルホニルメチル、カルボキシ- $C_{1-6}$ -アルキル、特にカルボキシメチル、カルボキシエチル、 $C_{1-4}$ -アルコキシカルボニル- $C_{1-4}$ -アルキル、特にメトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、アリール- $C_{1-4}$ -アルコキシカルボニル- $C_{1-4}$ -アルキル、特にベンジルオキシカルボニルメチル、カルバモイル- $C_{1-6}$ -アルキル、特にカルバモイルメチル、カルバモイルエチル、 $C_{1-2}$ -アルコキシ- $C_{1-6}$ -アルキル、特にメトキシメチル、アミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、特にアミノプロピル、アミノブチル

40

50

、 $C_{1-6}$ -アルキルアミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、特にN-メチルアミノプロピル、N-メチルアミノブチル、 $C_{1-6}$ -ジアルキルアミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、特にN,N-ジメチルアミノプロピル、N,N-ジメチルアミノブチル、グアニジノ- $C_{1-4}$ -アルキル、特にグアニジノプロピル、 $C_{1-4}$ -アルコキシカルボニルアミノ- $C_{1-6}$ -アルキル、特にtert-ブチルカルボニルアミノプロピル、tert-ブチルカルボニルアミノブチル、 $C_{2-6}$ アルケニル、特にビニル、2-プロペニル、2-ブテニル、1-メチル-2-プロペニル、 $C_{3-6}$ -シクロ- $C_{1-2}$ -アルキル、特にシクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロヘキシルメチル、ヘトアリアル- $C_{1-2}$ -アルキル、特にピリジルメチル、フリルメチル、チエニルメチル、インドリルメチル、N-メチルインドリルメチル、イミダゾリルメチル、N-メチルイミダゾリルメチル、アリアル- $C_{1-2}$ -アルキル、特にベンジルを表し、これらは場合によりハロゲン、特にフッ素、塩素、臭素またはヨウ素、 $C_{1-4}$ -アルキル、特にメチル、エチル、イソプロピル、sec-ブチル、tert-ブチル、ハロゲノ- $C_{1-4}$ -アルキル、特にトリフルオロメチル、トリクロロメチル、アミノ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 $C_{1-4}$ -アルコキシ、特にメトキシ、エトキシまたはtert-ブトキシ、ハロゲノ- $C_{1-4}$ -アルコキシ、特にトリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルチオ、特にメチルチオ、ハロゲノ- $C_{1-4}$ -アルキルチオ、特にトリフルオロメチルチオ、 $C_{1-2}$ -アルキレンジオキシ、特にメチレンジオキシまたはエチレンジオキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルスルホニル、特にメチルスルホニル、 $C_{1-4}$ -アルキルアミノ、特にN-メチルアミノ、 $C_{1-4}$ -ジアルキルアミノ、特にN,N-ジメチルアミノ、 $C_{3-6}$ -シクロアルキルアミノ、特にピロリジノ、ペペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノおよびジオキソチオモルホリノ、N-メチルピペラジノから成る群からの基により置換されてもよく、そして

$R^8$ は、水素またはメチルを表し、



は、カルボキシル、チオカルボキシル、 $-C=CH-NO_2$ 、 $-C=CH-CN$ 、 $-C=N-R^{11}$ 、スルホキシル、 $-P(O)-O-R^5$ または $-P(S)-O-R^5$ を表し、

$R^{11}$ は、水素、ヒドロキシル、 $C_{1-4}$ -アルコキシ、特にメトキシ、エトキシ、sec-ブチルオキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルカルボニル、特にメチルカルボニル、エチルカルボニル、ハロゲノ- $C_{1-4}$ -アルキルカルボニル、特にトリフルオロメチルカルボニル、トリクロロメチルカルボニル、 $C_{1-4}$ -アルキルスルホニル、特にメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ニトロまたはシアノを表し、そして

$Q^1$ は、直鎖もしくは分枝 $C_{1-6}$ -アルキル、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、sec-ブチル、tert-ブチル、ハロゲノ- $C_{1-4}$ -アルキル、特にトリフルオロメチル、トリクロロメチル、クロロジフルオロメチル、ジクロロフルオロメチル、1-フルオリエチル、クロロメチル、プロモメチル、2,2,2-トリフルオリエチル、2,2,2-トリクロリエチル、 $C_{2-6}$ -アルケニル、特にビニル、2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニルおよび2-ブテニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、特にシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル、ヘトアリアル- $C_{1-2}$ -アルキル、特にピリジルメチルおよびチアゾリルメチル、アリアル、特にフェニル、ヘトアリアル、特にフリル、チエニル、ピロリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピリジルまたはピリミジンを表し、これらは場合によりハロゲン、特にフッ素、塩素、臭素またはヨウ素、 $C_{1-4}$ -アルキル、特にメチル、tert-ブチル、ハロゲノ- $C_{1-4}$ -アルキル、特にトリフルオロメチル、ジフルオロメチルまたはトリクロロメチル、アミノ、ヒドロキシル、ニトロ、 $C_{1-4}$ -アルコキシ、特にメトキシ、ハロゲノ- $C_{1-4}$ -アルコキシ、特にトリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルチオ、特にメチルチオ、ハロゲノ- $C_{1-4}$ -アルキルチオ、特にトリフルオロメチルチオ、 $C_{1-4}$ -アルキルアミノ、N-メチルアミノ、 $C_{1-4}$ -ジアルキルアミノ、特にN,N-ジメチルアミノから成る群からの基により置換されてもよく、あるいは場合により $G^1$ および $G^2$

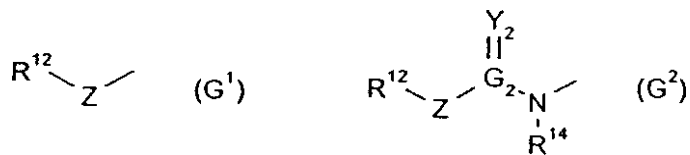
10

20

30

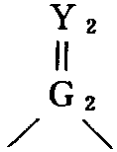
40

50



から成る群からの基を表し、

式中、



は、カルボキシル、チオカルボキシルまたはスルホニルを表してもよく、

Zは、酸素、硫黄または-NR<sup>13</sup>を表し、

R<sup>12</sup>は、Zが窒素を表すならば、窒素原子を介して結合した環式アミノ基、特に1-アゼチジニル、ピロリジノ、2-ピロリン-2-イル、1-ピロリル、ピペリジノ、1,4-ジヒドロピリジン-1-イル、1-イミダゾリジニル、1-ホモピペラジニル、1,2-ジヒドロピリダジン-1-イル、1,2-ジヒドロピリミジン-1-イル、ペルヒドロピリミジン-1-イル、1,4-ジアザシクロヘプタン-1-イル、チアゾリジン-3-イル、イソチアゾリン-2-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、ジオキソチオモルホリノを表し、これらは場合によりハロゲン、特にフッ素、塩素、臭素またはヨウ素、C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にメチル、ヒドロキシ-C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にヒドロキシメチル、アミノ-C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にアミノメチル、アミノエチル、C<sub>1-4</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にN-メチルアミノメチル、N-メチルアミノエチル、C<sub>1-4</sub>-ジアルキルアミノ-C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にN,N-ジメチルアミノメチル、N,N-ジメチルアミノエチル、アミノ、ヒドロキシル、C<sub>1-4</sub>-アルコキシ、特にメトキシ、C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル、特にメチルカルボニル、C<sub>1-4</sub>-アルコキシカルボニル、特にメトキシカルボニルから成る群からの基により置換されてもよく、

R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>は互いに独立して、各々が水素、直鎖もしくは分枝C<sub>1-6</sub>-アルキル、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、sec-ブチル、イソ-ブチル、tert-ブチル、C<sub>2-6</sub>-アルケニル、特にビニル、2-プロペニル、2-ブテニル、1-メチル-2-プロペニル、C<sub>2-6</sub>-アルキニル、特にエチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-2-プロピニル、2-ペンチニル、1-メチル-3-ブチニル、2-メチル-3-ブチニル、1,1-ジメチル-2-プロピニル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、特にシクロプロピル、フェニルシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-C<sub>1-2</sub>-アルキル、特にシクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチルおよびシクロヘキシルメチル、C<sub>1-4</sub>-アルコキシ-C<sub>1-2</sub>-アルキル、特にメトキシエチル、ヘトアリアル、特にピリジルおよびチアゾリル、ヘトアリアル-C<sub>1-2</sub>-アルキル、特にピリジルメチルおよびチアゾリルメチルおよびテトラヒドロフリルメチル、N-モルホリノエチルを表し、これらは場合によりハロゲン、特にフッ素、塩素、臭素またはヨウ素、C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にメチル、ヒドロキシ-C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にヒドロキシメチル、アミノ-C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にアミノメチル、アミノエチル、C<sub>1-4</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にN-メチルアミノメチル、N-メチルアミノエチル、C<sub>1-4</sub>-ジアルキルアミノ-C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にN,N-ジメチルアミノメチル、N,N-ジメチルアミノエチル、アミノ、ヒドロキシル、C<sub>1-4</sub>-アルコキシ、特にメトキシ、C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル、特にメチルカルボニル、C<sub>1-4</sub>-アルコキシカルボニル、特メトキシカルボニルから成る群からの基により置換されてもよく、あるいは

R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>は隣接するN原子と一緒に、複素環式の5-、6-または7-員環系を表すか、または7-~10-員の二環式環系を表し、これらは場合により酸素、硫黄、スルホキシル、スルホニル、カルボニル、-N-O、-N=、-NR<sup>15</sup>により、または四級化窒素により中断されてもよく、そして場合によりC<sub>1-4</sub>-アルキル、特にメチル、ヒドロキシ-C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にヒドロキシメチル、アミノ-C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にアミノメチル、アミノエチル、C<sub>1-4</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にN-メチルアミノメチル、N-メチルアミノエ

10

20

30

40

50

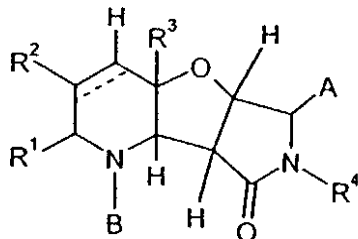
チル、 $C_{1-4}$ -ジアルキルアミノ- $C_{1-4}$ -アルキル、特にN,N-ジメチルアミノメチル、N,N-ジメチルアミノエチル、アミノ、ヒドロキシル、 $C_{1-4}$ -アルコキシ、特にメトキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルカルボニル、特にメチルカルボニル、 $C_{1-4}$ -アルコキシカルボニル、特メトキシカルボニル、ハロゲン、特にフッ素、塩素、臭素またはヨウ素から成る群からの基により置換されてもよく、

$R^{14}$ は、水素または $C_{1-4}$ -アルキル、特にメチル、エチル、イソプロピル、sec-ブチルまたはtert-ブチルを表し、

$R^{15}$ は、水素、直鎖もしくは分枝 $C_{1-6}$ -アルキル、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1,2-ジメチルプロピル、1,1-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、1-メチルペンチル、 $C_{2-6}$ -アルケニル、特にビニル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、2-ペンテニル、1-メチル-2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-メチル-3-ブテニル、1,1-ジメチル-2-ブテニル、1,2-ジメチル-2-ブテニル、1-エチル-2-プロペニル、2-ヘキセニル、 $C_{2-6}$ -アルキニル、特にエチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-2-プロピニル、2-ペンチニル、1-メチル-3-ブチニル、2-メチル-3-ブチニル、1,1-ジメチル-2-プロピニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、特にシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル- $C_{1-2}$ -アルキル、特にシクロプロピルメチル、 $C_{1-4}$ -アルコキシカルボニル、特にメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、sec-ブチルオキシカルボニルおよびtert-ブチルオキシカルボニル、 $C_{1-4}$ -アルキルカルボニル、特にメチルカルボニル、エチルカルボニル、イソプロピルカルボニル、sec-ブチルカルボニル、tert-ブチルカルボニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキルカルボニル、特にシクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シアノ、アリール、特にフェニル、アリール- $C_{1-2}$ -アルキル、特にベンジル、ヘトアリール、特にピリジルおよびチアゾリル、ヘトアリール- $C_{1-2}$ -アルキル、特にピリジルメチルおよびチアゾリルメチルを表し、これらは場合によりハロゲン、特にフッ素、塩素、臭素またはヨウ素、 $C_{1-4}$ -アルキル、特にメチル、ハロゲノ- $C_{1-4}$ -アルキル、特にトリフルオロメチル、トリクロロメチル、アミノ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 $C_{1-4}$ -アルコキシ、特にメトキシ、 $C_{1-2}$ -アルキレンジオキシ、特にメチレンジオキシまたはエチレンジオキシ、ハロゲノ- $C_{1-4}$ -アルコキシ、特にトリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルチオ、特にメチルチオ、ハロゲノ- $C_{1-4}$ -アルキルチオ、特にトリフルオロメチルチオ、 $C_{1-4}$ -アルキルスルホニル、特にメチルスルホニル、 $C_{1-4}$ -アルキルアミノ、特にN-メチルアミノ、 $C_{1-4}$ -ジアルキルアミノ、特にN,N-ジメチルアミノ、 $C_{1-4}$ -アルキルカルボニル、特にメチルカルボニル、 $C_{1-4}$ -アルコキシカルボニル、特にメトキシカルボニルから成る群からの基により置換されてもよい、

の化合物およびそれらの塩、ならびにまたそれらの光学異性体およびラセミ体である。

特に好適であるのは、一般式 (I)



式中、

$R^1$ は、水素、直鎖もしくは分枝 $C_{1-4}$ -アルキル、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、特にシクロプロピルを表し、

$R^2$ は、水素、直鎖もしくは分枝 $C_{1-4}$ -アルキル、特にメチル、エチル、プロピル、イソ

10

20

30

40

50

プロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ハロゲノ-C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にプロモメチル、クロロメチル、ヒドロキシ-C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にヒドロキシメチル、C<sub>1-4</sub>-アルカノイルオキシ-C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にアセトキシメチル、C<sub>1-2</sub>-アルコキシアルキル、特にメトキシメチル、C<sub>1-2</sub>-アルキルチオアルキル、特にメチルチオメチル、C<sub>1-2</sub>-アルキルスルフィニルアルキル、特にメチルスルフィニルメチル、C<sub>1-2</sub>-アルキルスルホニルアルキル、特にメチルスルホニルメチル、アミノ-C<sub>1-2</sub>-アルキル、特にアミノメチル、C<sub>1-6</sub>-アルキルアミノアルキル、特にN-メチルアミノメチル、C<sub>1-6</sub>-ジアルキルアミノアルキル、特にN,N-ジメチルアミノメチル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキルアミノアルキル、特にモルホリノメチル、チオモルホリノメチル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、特にシクロプロピル、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル、特にメトキカルボニル、エトキシカルボニルを表し

10

R<sup>3</sup>は、水素、直鎖もしくは分枝C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルを表し、

R<sup>4</sup>は、直鎖もしくは分枝C<sub>1-6</sub>-アルキル、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1,2-ジメチルプロピル、1,1-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、1-エチル-プロピル、ヘキシル、1-メチルペンチル、ハロゲノ-C<sub>1-6</sub>-アルキル、特にフルオロメチル、ジフルオロメチル、ジフルオロクロロメチル、1-フルオロエチル、C<sub>1-4</sub>-アルコキシカルボニル-C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にメトキシカルボニルメチル、C<sub>2-6</sub>-アルケニル、特に2-プロペニル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、特にシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-C<sub>1-2</sub>-アルキル、特にシクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、アリール、特にフェニル、アリール-C<sub>1-2</sub>-アルキル、特にベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、ヘトアリール、特にピリジル、チアゾリル、N-モルホリニル、ヘトアリール-C<sub>1-2</sub>-アルキル、特に2-クロルピリジ-5-イル-メチルおよびクロロチアゾリ-5-イル-メチルを表し、これらは場合によりハロゲン、特にフッ素、塩素、臭素またはヨウ素、C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にメチル、ハロゲノ-C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にトリフルオロメチル、トリクロロメチル、アミノ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、C<sub>1-4</sub>-アルコキシ、特にメトキシ、C<sub>1-2</sub>-アルキレンジオキシ、特にメチレンジオキシまたはエチレンジオキシ、ハロゲノ-C<sub>1-4</sub>-アルコキシ、特にトリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、C<sub>1-4</sub>-アルキルチオ、特にメチルチオ、ハロゲノ-C<sub>1-4</sub>-アルキルチオ、特にトリフルオロメチルチオ、C<sub>1-4</sub>-アルキルスルホニル、特にメチルスルホニル、C<sub>1-4</sub>-アルキルアミノ、特にN-メチルアミノ、C<sub>1-4</sub>-ジアルキルアミノ、特にN,N-ジメチルアミノ、C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル、特にメチルカルボニル、C<sub>1-4</sub>-アルコキシカルボニル、特にメトキシカルボニルから成る群から選択される基により置換されてもよく、

20

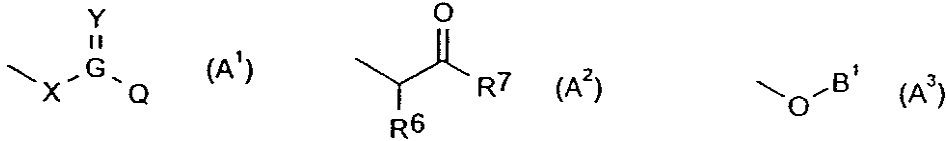
30

Aは、ヒドロキシル、C<sub>1-6</sub>-アルキル、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、C<sub>2-6</sub>-アルケニル、特にビニル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-2-プロペニル、C<sub>2-6</sub>-アルキニル、特にエチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、3-ブチニル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、特にシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-C<sub>1-2</sub>-アルキル、特にシクロプロピルメチル、C<sub>1-6</sub>-アルコキシ、特にメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ、特に2-プロペニルオキシ、2-ブテニルオキシ、3-ブテニルオキシ、C<sub>2-6</sub>-アルキニルオキシ、特に2-プロピニルオキシ、2-ブチニルオキシ、3-ブチニルオキシ、C<sub>1-4</sub>-アルコキシカルボニル、特にメトキシカルボニル、メルカプト、C<sub>1-6</sub>-アルキルチオ、特にメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、シアノ、カルバモイル、チオカルバモイル、アリール-C<sub>1-2</sub>-アルキルオキシ、特にベンジルオキシ、ヘトアリール、特にフリルを表し、これらは場合によりハロゲン、特にフッ素、塩素、臭素またはヨウ素、C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にメチル、ハロゲノ-C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にトリフルオロメチル、アミノ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、C<sub>1-4</sub>-アルコキシ、特にメトキシ、C<sub>1-2</sub>-アルキレンジオキ

40

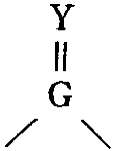
50

シ、特にメチレンジオキシ、ハロゲン-C<sub>1-4</sub>-アルコキシ、特にトリフルオロメトキシ、C<sub>1-4</sub>-アルキルチオ、特にメチルチオ、ハロゲン-C<sub>1-4</sub>-アルキルチオ、特にトリフルオロメチルチオ、C<sub>1-4</sub>-アルキルスルホニル、特にメチルスルホニル、C<sub>1-4</sub>-アルキルアミノ、特にN-メチルアミノ、C<sub>1-4</sub>-ジアルキルアミノ、特にN,N-ジメチルアミノから成る群からの基により置換されてもよく、あるいは場合によりA<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>およびA<sup>3</sup>



から成る群からの基を表し、  
式中、

Xは、酸素を表し、



は、カルボキシルまたはスルホニルを表し、

Qは、直鎖もしくは分枝C<sub>1-6</sub>-アルキル、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、C<sub>2-6</sub>-アルケニル、特にビニル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、C<sub>2-6</sub>-アルキニル、特に2-プロピニル、2-ブチニル、3-ブチニル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、特にシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルコキシ、特にシクロプロピルオキシ、C<sub>1-6</sub>-アルコキシ、特にメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、C<sub>2-6</sub>-アルケニルオキシ、特にビニルオキシ、2-プロペニルオキシ、2-ブテニルオキシ、3-ブテニルオキシ、1-メチル-2-プロペニルオキシ、2-メチル-2-プロペニルオキシ、C<sub>2-6</sub>-アルキニルオキシ、特に2-プロピニルオキシ、2-ブチニルオキシ、C<sub>1-4</sub>-アルキルアミノ、特にN-メチルアミノ、N-エチルアミノ、C<sub>1-4</sub>-ジアルキルアミノ、特にN,N-ジメチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、窒素を介して結合している環式アミノ基、特にモルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジノ、ピペリジノ、ピロリジノ、アリール、特にフェニル、アリール-C<sub>1-2</sub>-アルキル、特にベンジル、アリール-C<sub>1-2</sub>-アルキルオキシ、特にベンジルオキシを表し、これらは場合により置換されてもよく、

R<sup>6</sup>は、水素またはメチルを表し、

R<sup>7</sup>は、直鎖もしくは分枝C<sub>1-6</sub>-アルキル、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、C<sub>2-6</sub>-アルケニル、特にビニル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、アリール、特にフェニルまたはヘトアリールを表し、これらは場合により置換されてもよく、

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それらが結合している原子と一緒に、場合によりC<sub>1-4</sub>-アルキル、特にメチルにより置換されてもよい5-、6-または7-員の炭素環式環を表し、

Bは、水素、直鎖もしくは分枝C<sub>1-6</sub>-アルキル、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、C<sub>1-4</sub>-アルカノイルオキシアルキル、特にアセトキシメチル、アセトキシエチル、2-アセトキシプロピル、C<sub>1-2</sub>-アルコキシアルキル、特にメトキシメチル、アミノ-C<sub>1-6</sub>-アルキル、特にアミノメチル、アミノエチル、C<sub>1-6</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-6</sub>-アルキル、特にN-メチルアミノメチル、C<sub>1-6</sub>-ジアルキルアミノ-C<sub>1-6</sub>-アルキル、特にN,N-ジメチルアミノメチル、C<sub>2-6</sub>-アルケニル、特にビニル、2-プロペニル、2-ブテニル、C<sub>2-6</sub>-アルキニル、特に2-プロピニル、カルバモイル-C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にカルバモイルメチル、カルボキシ-C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にカルボキシメチル、C<sub>1-4</sub>-アルコキシジカルボニル、特にメトキシジカルボニル、アリール、特にフェニル、アリール-C<sub>1-2</sub>-アルキル、特にベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、ヘトア

10

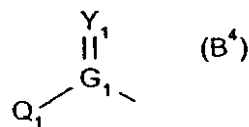
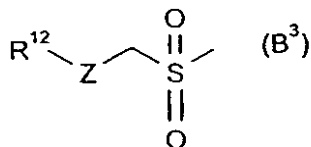
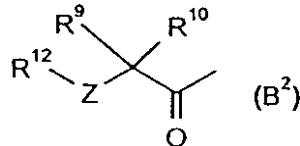
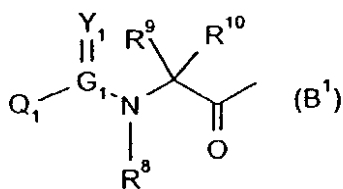
20

30

40

50

リール、特にピリジル、ピリミジル、ピロリジル、イミダゾリル、チアゾリル、N-ホルホルニル、ヘトアリール-C<sub>1-2</sub>-アルキル、特にピリジルメチルおよびチアゾリルメチルを表し、これらは場合によりハロゲン、特にフッ素、塩素、臭素またはヨウ素、C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にメチル、ハロゲノ-C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にトリフルオロメチル、アミノ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、C<sub>1-4</sub>-アルコキシ、特にメトキシ、C<sub>1-2</sub>-アルキレンジオキシ、特にメチレンジオキシまたはエチレンジオキシ、ハロゲノ-C<sub>1-4</sub>-アルコキシ、特にトリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、C<sub>1-4</sub>-アルキルチオ、特にメチルチオ、ハロゲノ-C<sub>1-4</sub>-アルキルチオ、特にトリフルオロメチルチオ、C<sub>1-4</sub>-アルキルスルホニル、特にメチルスルホニル、C<sub>1-4</sub>-アルキルアミノ、特にN-メチルアミノ、C<sub>1-4</sub>-ジアルキルアミノ、特にN,N-ジメチルアミノ、C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル、特にメチルカルボニル、C<sub>1-4</sub>-アルコキシカルボニル、特にメトキシカルボニルから成る群からの基により置換されてもよく、あるいは場合によりB<sup>1</sup>、B<sup>2</sup>、B<sup>3</sup>およびB<sup>4</sup>



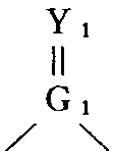
から成る群からの基を表し、  
式中、

R<sup>8</sup>は、水素、直鎖もしくは分枝C<sub>1-6</sub>-アルキル、特にメチル、エチル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、特にシクロプロピルを表し、

R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>はそれらが結合している原子と一緒に、場合により硫黄により中断にれてもよく、そして場合によりヒドロキシル、tert-ブトキシ、ベンジルオキシにより置換されてもよい5-または6-員環を表し、

R<sup>9</sup>は、水素、直鎖もしくは分枝C<sub>1-6</sub>-アルキル、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、sec-ブチルを表し

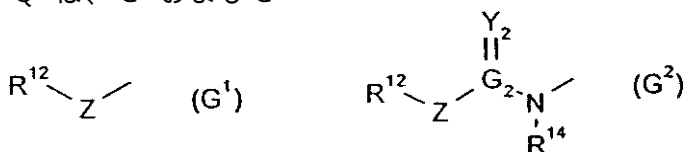
R<sup>10</sup>は、水素またはメチルを表し、



は、カルボキシル、-C=CH-NO<sub>2</sub>、-C=CH-CN、-C=N-R<sup>11</sup>、スルホニルを表し、

R<sup>11</sup>は、ハロゲノ-C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル、特にトリフルオロメチルカルボニル、トリクロロメチルカルボニル、C<sub>1-4</sub>-アルキルスルホニル、特にメチルスルホニル、エチルスルホニル、ニトロまたはシアノを表し、そして

Q<sup>1</sup>は、G<sup>1</sup>およびG<sup>2</sup>



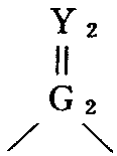
からなる群からの基を表し、  
式中、

10

20

30

40



は、カルボキシルまたはスルホニルを表してもよく、

Zは、酸素または $-NR^{13}$ を表し、

$R^{12}$ は、Zが窒素を表すならば、窒素原子を介して結合した環式アミノ基、特にピロリジノ、2-ピロリン-2-イル、1-ピロリル、ピペリジノ、1,4-ジヒドロピリジン-1-イル、1-ホモピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ジオキソチオモルホリノを表し、これらは場合によりハロゲン、特にフッ素、塩素、臭素またはヨウ素、 $C_{1-4}$ -アルキル、特にメチル、ヒドロキシ- $C_{1-4}$ -アルキル、特にヒドロキシメチル、アミノ- $C_{1-4}$ -アルキル、特にアミノメチル、アミノエチル、 $C_{1-4}$ -アルキルアミノ- $C_{1-4}$ -アルキル、特にN-メチルアミノメチル、N-メチルアミノエチル、 $C_{1-4}$ -ジアルキルアミノ- $C_{1-4}$ -アルキル、特にN,N-ジメチルアミノメチル、N,N-ジメチルアミノエチル、アミノ、ヒドロキシル、 $C_{1-4}$ -アルコキシ、特にメトキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルカルボニル、特にメチルカルボニル、 $C_{1-4}$ -アルコキシカルボニル、特にメトキシカルボニルから成る群からの基により置換されてもよく、

$R^{12}$ および $R^{13}$ は互いに独立して、各々が水素、直鎖もしくは分枝 $C_{1-6}$ -アルキル、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、sec-ブチル、 $C_{2-4}$ -アルケニル、特にビニル、2-プロペニル、2-ブテニル、1-メチル-2-プロペニル、 $C_{2-4}$ -アルキニル、特にエチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、特にシクロプロピル、ヘトアリアル- $C_{1-2}$ -アルキル、特にピリジルメチルおよびチアゾリルメチルを表し、これらは場合によりハロゲン、特にフッ素、塩素、臭素またはヨウ素、 $C_{1-4}$ -アルキル、特にメチル、ヒドロキシ- $C_{1-4}$ -アルキル、特にヒドロキシメチル、アミノ- $C_{1-4}$ -アルキル、特にアミノメチル、アミノエチル、 $C_{1-4}$ -アルキルアミノ- $C_{1-4}$ -アルキル、特にN-メチルアミノメチル、N-メチルアミノエチル、 $C_{1-4}$ -ジアルキルアミノ- $C_{1-4}$ -アルキル、特にN,N-ジメチルアミノメチル、N,N-ジメチルアミノエチル、アミノ、ヒドロキシル、 $C_{1-4}$ -アルコキシ、特にメトキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルカルボニル、特にメチルカルボニル、 $C_{1-4}$ -アルコキシカルボニル、特メトキシカルボニルから成る群からの基により置換されてもよく、あるいは

$R^{12}$ および $R^{13}$ は隣接するN原子と一緒に、複素環式の5-、6-または7-員環系を表すか、または7-~10-員の二環式環系を表し、これらは場合により酸素、硫黄、スルホキシル、スルホニル、カルボニル、-N-O、-N=、 $-NR^{15}$ により、または四級化窒素により中断されてもよく、そして場合により $C_{1-4}$ -アルキル、特にメチル、ヒドロキシ- $C_{1-4}$ -アルキル、特にヒドロキシメチル、アミノ- $C_{1-4}$ -アルキル、特にアミノメチル、アミノエチル、 $C_{1-4}$ -アルキルアミノ- $C_{1-4}$ -アルキル、特にN-メチルアミノメチル、N-メチルアミノエチル、 $C_{1-4}$ -ジアルキルアミノ- $C_{1-4}$ -アルキル、特にN,N-ジメチルアミノメチル、N,N-ジメチルアミノエチル、アミノ、ヒドロキシル、 $C_{1-4}$ -アルコキシ、特にメトキシ、 $C_{1-4}$ -アルキルカルボニル、特にメチルカルボニル、 $C_{1-4}$ -アルコキシカルボニル、特メトキシカルボニル、ハロゲン、特にフッ素、塩素、臭素またはヨウ素から成る群からの基により置換されてもよく、

$R^{14}$ は、水素、 $C_{1-4}$ -アルキル、特にメチル、エチルを表し、

$R^{15}$ は、水素、直鎖もしくは分枝 $C_{1-6}$ -アルキル、特にメチル、エチル、 $C_{2-6}$ -アルケニル、特にビニル、2-プロペニル、 $C_{2-6}$ -アルキニル、特に2-プロピニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、特にシクロプロピル、 $C_{1-4}$ -アルコキシカルボニル、特にメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 $C_{1-4}$ -アルキルカルボニル、特にメチルカルボニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキルカルボニル、特にシクロプロピルカルボニル、シアノ、アリアル、特にフェニル、アリアル- $C_{1-2}$ -アルキル、特にベンジル、ヘトアリアル、特にピリジルおよびチアゾリル、ヘトアリアル- $C_{1-2}$ -アルキル、特にピリジルメチルおよびチアゾリルメチルを表し、これらは場合によりハロゲン、特にフッ素、塩素、臭素またはヨウ素、 $C_{1-4}$ -アルキ

10

20

30

40

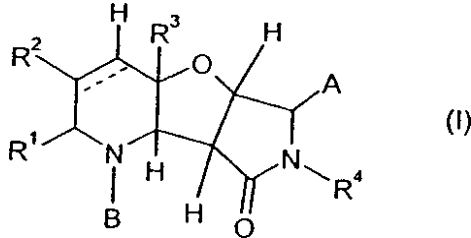
50

ル、特にメチル、ハロゲン-C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にトリフルオロメチル、トリクロロメチル、アミノ、ヒドロキシル、シアノ、C<sub>1-4</sub>-アルコキシ、特にメトキシ、C<sub>1-2</sub>-アルキレンジオキシ、特にメチレンジオキシまたはエチレンジオキシ、ハロゲン-C<sub>1-4</sub>-アルコキシ、特にトリフルオロメトキシ、C<sub>1-4</sub>-アルキルチオ、特にメチルチオ、ハロゲン-C<sub>1-4</sub>-アルキルチオ、特にトリフルオロメチルチオ、C<sub>1-4</sub>-アルキルスルホニル、特にメチルスルホニル、C<sub>1-4</sub>-アルキルアミノ、特にN-メチルアミノ、C<sub>1-4</sub>-ジアルキルアミノ、特にN,N-ジメチルアミノ、C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル、特にメチルカルボニル、C<sub>1-4</sub>-アルコキシカルボニル、特にメトキシカルボニルから成る群からの基により置換されてもよい、

の化合物およびそれらの塩、ならびにまたそれらの光学異性体およびラセミ体である。

10

特に大変好適であるのは、一般式 (I)



式中、

R<sup>1</sup>は、水素を表し、

20

R<sup>2</sup>は、直鎖もしくは分枝C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にメチルまたはエチルを表し、

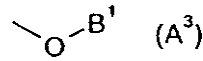
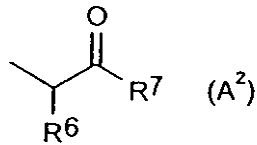
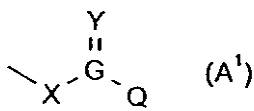
R<sup>3</sup>は、直鎖もしくは分枝C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にメチルまたはエチルを表し、

R<sup>4</sup>は、直鎖もしくは分枝C<sub>1-6</sub>-アルキル、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、n-ブチル、tert-ブチル、C<sub>2-6</sub>-アルケニル、特に2-プロペニル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、特にシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-C<sub>1-2</sub>-アルキル、特にシクロプロピルメチル、アリール、特にフェニル、アリール-C<sub>1-2</sub>-アルキル、特にベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、ヘトアリール-C<sub>1-2</sub>-アルキル、特に2-クロロピリジ-5-イル-メチルおよびクロロチアゾリ-5-イル-メチルを表し、これらは場合によりハロゲン、特にフッ素、塩素、臭素またはヨウ素、C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にメチル、ハロゲン-C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にトリフルオロメチル、トリクロロメチル、アミノ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、C<sub>1-4</sub>-アルコキシ、特にメトキシ、ハロゲン-C<sub>1-4</sub>-アルコキシ、特にトリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、C<sub>1-4</sub>-アルキルアミノ、特にN-メチルアミノ、C<sub>1-4</sub>-ジアルキルアミノ、特にN,N-ジメチルアミノから成る群から選択される基により置換されてもよく、

30

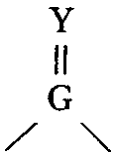
Aは、ヒドロキシル、C<sub>1-6</sub>-アルキル、特にプロピル、sec-ブチル、C<sub>2-6</sub>-アルケニル、特にビニル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、C<sub>2-6</sub>-アルキニル、特に2-プロピニル、2-ブチニル、3-ブチニル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、特にシクロプロピル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル-C<sub>1-2</sub>-アルキル、特にシクロプロピルメチル、C<sub>1-6</sub>-アルコキシ、特にメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、sec-ブトキシ、C<sub>2-6</sub>-アルケニルオキシ、特に2-プロペニルオキシ、C<sub>2-6</sub>-アルキニルオキシ、特に2-プロピニルオキシ、C<sub>1-4</sub>-アルコキシカルボニル、特にメトキシカルボニル、シアノ、アリール-C<sub>1-2</sub>-アルキルオキシ、特にベンジルオキシ、ヘトアリール、特にフリルを表し、これらは場合によりハロゲン、特にフッ素、塩素、臭素またはヨウ素、C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にメチル、アミノ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、C<sub>1-4</sub>-アルコキシ、特にメトキシ、ハロゲン-C<sub>1-4</sub>-アルコキシ、特にトリフルオロメトキシ、C<sub>1-4</sub>-アルキルアミノ、特にN-メチルアミノ、C<sub>1-4</sub>-ジアルキルアミノ、特にN,N-ジメチルアミノから成る群からの基により置換されてもよく、あるいは場合によりA<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>およびA<sup>3</sup>

40



から成る群からの基を表し、  
式中、

Xは、酸素を表し、



は、カルボキシルまたはスルホニルを表し、

Qは、直鎖もしくは分枝C<sub>1-6</sub>-アルキル、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、C<sub>2-6</sub>-アルケニル、特にビニル、2-プロペニル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、特にシクロプロピル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルコキシ、特にシクロプロピルオキシ、C<sub>1-6</sub>-アルコキシ、特にメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、C<sub>2-6</sub>-アルケニルオキシ、特に2-プロペニルオキシ、C<sub>1-4</sub>-アルキルアミノ、特にN-メチルアミノ、N-エチルアミノ、C<sub>1-4</sub>-ジアルキルアミノ、特にN,N-ジメチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、窒素を介して結合している環式アミノ基、特にモルホリノ、ピペラジノ、ピペリジノ、ピロリジノ、アリール、特にフェニル、アリール-C<sub>1-2</sub>-アルキル、特にベンジル、アリール-C<sub>1-2</sub>-アルキルオキシ、特にベンジルオキシを表し、これらは場合により置換されてもよく、

R<sup>6</sup>は、水素を表し、

R<sup>7</sup>は、直鎖もしくは分枝C<sub>1-6</sub>-アルキル、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、sec-ブチル、C<sub>2-6</sub>-アルケニル、特にビニル、2-プロペニル、2-ブテニル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、特にシクロプロピル、アリール、特にフェニルまたはヘトアリールを表し、これらは場合により置換されてもよく、

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それらが結合している原子と一緒に、場合によりC<sub>1-4</sub>-アルキル、特にメチルにより置換されてもよい5-、6-または7-員の炭素環式環を表し、

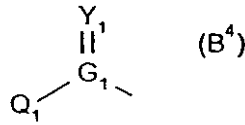
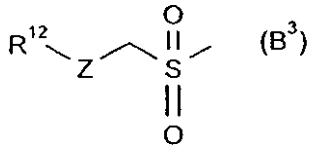
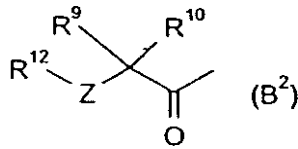
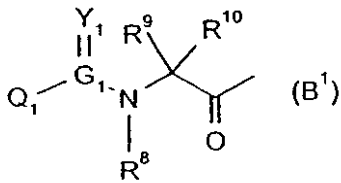
Bは、水素、直鎖もしくは分枝C<sub>1-6</sub>-アルキル、特にメチル、エチル、C<sub>2-6</sub>-アルケニル、特に2-プロペニル、2-ブテニル、カルバモイル-C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にカルバモイルメチル、カルボキシル-C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にカルボキシルメチル、アリール、特にフェニル、アリール-C<sub>1-2</sub>-アルキル、特にベンジル、ヘトアリール、特にピリジル、ピリミジル、ピロリジル、イミダゾリル、チアゾリル、N-モルホリニル、ヘトアリール-C<sub>1-2</sub>-アルキル、特にピリジルメチルおよびチアゾリルメチルを表し、これらは場合によりハロゲン、特にフッ素、塩素、臭素またはヨウ素、C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にメチル、ハロゲノ-C<sub>1-4</sub>-アルキル、特にトリフルオロメチル、アミノ、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、C<sub>1-4</sub>-アルコキシ、特にメトキシ、ハロゲノ-C<sub>1-4</sub>-アルコキシ、特にトリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、C<sub>1-4</sub>-アルキルアミノ、特にN-メチルアミノ、C<sub>1-4</sub>-ジアルキルアミノ、特にN,N-ジメチルアミノから成る群からの基により置換されてもよく、あるいは場合によりB<sup>1</sup>、B<sup>2</sup>、B<sup>3</sup>およびB<sup>4</sup>

10

20

30

40



10

から成る群からの基を表し、  
式中、

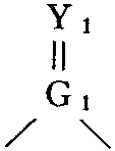
R<sup>8</sup>は、水素またはメチルを表し、

R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>はそれらが結合している原子と一緒に、場合により硫黄により中断されてもよく、そして場合によりヒドロキシル、tert-ブトキシ、ベンジルオキシにより置換されてもよい5-または6-員環を形成し、

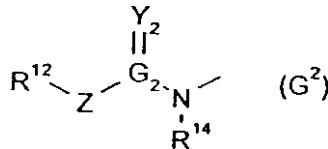
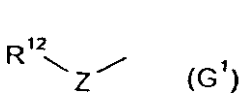
R<sup>9</sup>は、水素、直鎖もしくは分枝C<sub>1-6</sub>-アルキル、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、sec-ブチルを表し

R<sup>10</sup>は、水素を表し、

20

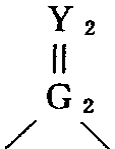


は、カルボキシルまたはスルホニルを表し、  
Q<sup>1</sup>は、G<sup>1</sup>およびG<sup>2</sup>



30

から成る群からの基を表し、  
式中、



は、カルボキシルまたはスルホニルを表すことができ、

Zは、酸素または-NR<sup>13</sup>を表し、

R<sup>12</sup>は、Zが窒素を表す場合、窒素原子を介して結合した環式アミノ基、特にピロリジノ、1-ピロリル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノまたはジオキソチオモルホリノを表し、

40

R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>は互いに独立して、各々が水素、直鎖もしくは分枝C<sub>1-6</sub>-アルキル、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、sec-ブチル、C<sub>2-4</sub>-アルケニル、特にビニル、2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、C<sub>2-4</sub>-アルキニル、特にエチニル、2-プロピニル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、特にシクロプロピル、ヘトアリアル-C<sub>1-2</sub>-アルキル、特に5-クロロ-ピリジルメチルおよびクロロチアゾリル-5-メチルを表すか、あるいはR<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>は隣接するN原子と一緒に、複素環式の5-、6-または7-員環系を表すか、または7-~10-員の二環式環系を表し、これらは場合により酸素、硫黄、スルホキシル、スルホニル、カルボニル、-N-O、-N=、-NR<sup>15</sup>-により、または四級化窒素により中断されてもよく、そして場合によりC<sub>1-4</sub>-アルキル、特にメチル、ヒドロキシ-C<sub>1-4</sub>-アルキル

50

、特にヒドロキシメチル、 $C_{1-4}$ -ジアルキルアミノ- $C_{1-4}$ -アルキル、特にN,N-ジメチルアミノメチル、N,N-ジメチルアミノエチル、 $C_{1-4}$ -アルコキシカルボニル、特メトキシカルボニルから成る群からの基により置換されてもよく、

$R^{14}$ は、 $C_{1-4}$ -アルキル、特にメチルを表し、

$R^{15}$ は、直鎖もしくは分枝 $C_{1-6}$ -アルキル、特にメチル、 $C_{2-6}$ -アルケニル、特にビニル、2-プロペニル、 $C_{2-6}$ -アルキニル、特に2-プロピニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、特にシクロプロピル、 $C_{1-4}$ -アルコキシカルボニル、特にメトキシカルボニル、 $C_{1-4}$ -アルキルカルボニル、特にメチルカルボニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキルカルボニル、特にシクロプロピルカルボニルを表す、

の化合物およびそれらの塩、ならびにまたそれらの光学異性体およびラセミ体である。

一般式(I)の化合物およびそれらの塩は、さらに1個以上のキラル中心を含み、したがってそれらは純粋な立体異性体として、または種々の鏡像異性体およびジアステレオマーの混合物の状態で存在することができ、これは必要になればそれ自体は既知の様式で分離することができる。したがって本発明は、純粋な鏡像異性体およびジアステレオマー、ならびにそれらの混合物の両方に関する。それらは特に医学および獣医学分野において内部寄生体を防除するために使用される。

また本発明は、酸付加塩状態の一般式(I)の化合物に関する。造塩に使用できる酸は、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸のような無機酸、またはギ酸、酢酸、プロピオン酸、マロン酸、蔞酸、フマル酸、アジピン酸、ステアリン酸、酒石酸、オレイン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸またはトルエンスルホン酸のような有機酸である。

挙げることができる一般式(I)の化合物の適当な塩は、通例の非毒性塩、すなわち種々の塩基との塩および加えた酸との塩である。好適であるのは、アルカリ金属塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩またはセシウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム塩またはマグネシウム塩、アンモニウム塩のような無機塩基との塩、有機塩基およびまた有機アミンとの塩、例えばトリエチルアンモニウム塩、ピリジウム塩、ピコリニウム塩、エタノールアンモニウム塩、トリエタノールアンモニウム塩、ジシクロヘキシルアンモニウム塩またはN,N'-ジベンジルエチレンジアンモニウム塩、無機酸との塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ジヒドロ硫酸塩またはトリヒドロリン酸塩、有機カルボン酸または有機スルホン酸との塩、例えばギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩またはパラ-トルエンスルホン酸塩、塩基性アミノ酸または酸性アミノ酸との塩、例えばアルギニン塩、アスパラギン酸塩またはグルタミン酸塩である。

本発明の新規化合物の例を、表1~26に掲げる。

### 表1

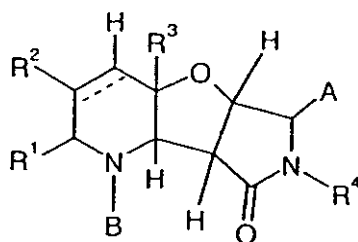


表1の化合物は、 $R^1 = -H$  ;  $R^2, R^3, R^4 = -メチル$  ;  $A = -OH$  ;  $B =$ を以下に掲げる一般式(I-1)に対応する。

10

20

30

40

化合物 番号	B	化合物 番号	B
1	-SO <sub>2</sub> -Me	22	-CO-NH-iPr
2	-SO <sub>2</sub> -iPr	23	-CO-NH-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
3	-CO-Me	24	-CO-CH <sub>2</sub> -NMe-Z
4	-CO-CH <sub>2</sub> -Cl	25	-CO-CH <sub>2</sub> -NMe-Boc
5	-CO-CF <sub>3</sub>	26	-CO-CHMe-NH-Me
6	-CO-CCl <sub>3</sub>	27	-CO-CHMe-NMe <sub>2</sub>
7	-CO-シクロプロピル	28	-CO-CHMe-NMe-Z
8	-CO-O-Me	29	-CO-CHMe-NMe-Boc
9	-CO-NMe-CO-NMe <sub>2</sub>	30	-CO-CHEt-NH-Me
10	-CO-NMe-CO-NEt <sub>2</sub>	31	-CO-CHEt-NMe <sub>2</sub>
11	-CO-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CF=CF <sub>2</sub>	32	-CO-CHEt-NMe-Z
12	ピラジン-2-イル-	33	-CO-CHEt-NMe-Boc
13	-CS-NH-Me	34	-CO-CHiBu-NH-Me
14	-CS-NH-iPr	35	-CO-CHiBu-NMe <sub>2</sub>
15	-CS-NH-nBu	36	-CO-CHiBu-NMe-Z
16	-CS-NH-sBu	37	-CO-CHiBu-NMe-Boc
17	-CS-NH-シクロプロピル	38	-CO-CHiPr-NMe-Boc
18	-CS-NH-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	39	-CO-CHiPr-NMe-Z
19	-CS-NMe <sub>2</sub>	40	-CO-O-CHMe-CH=CH <sub>2</sub>
20	-CO-NMe <sub>2</sub>	41	-CO-CH <sub>2</sub> -CF=CF <sub>2</sub>
21	-CO-NH-Me	42	-CO-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>

10

20

30

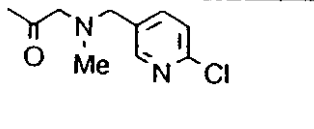
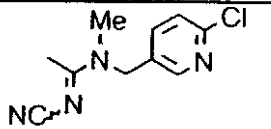
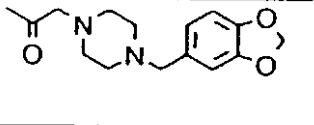
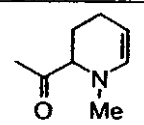
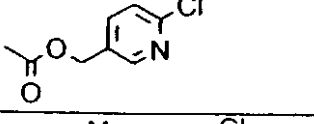
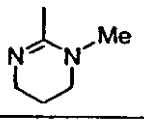
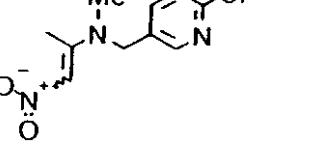
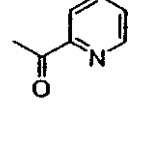
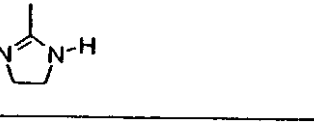
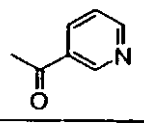
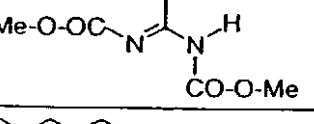
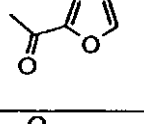
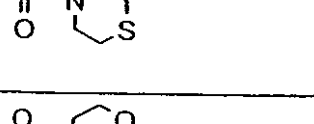
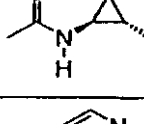
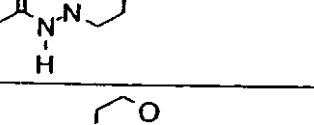
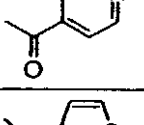
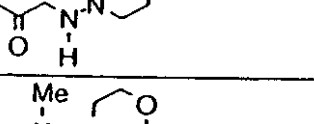
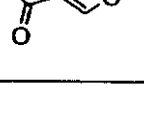
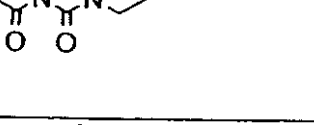
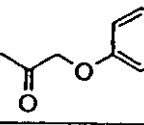
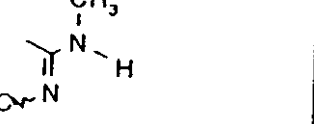
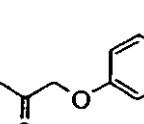
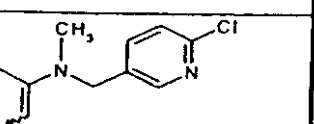
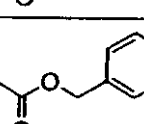
化合物番号	B	化合物番号	B
43		55	
44		56	
45		57	
46		58	
47		59	
48		60	
49		61	
50		62	
51		63	
52		64	
53		65	
54		66	

10

20

30

40

化合物番号	B	化合物番号	B
67		79	
68		80	
69		81	
70		82	
71		83	
72		84	
73		85	
74		86	
75		87	
76		88	
77		89	
78		90	

略号：Ac：-アセチル；Bu：-ブチル；Me：-メチル；Ph：-フェニル；Pr：-プロピル；Et：エチル；i-、s-およびt-：イソ-、二級および三級  
 Boc = tert-ブトキシカルボニル  
 Z = ベンジルオキシカルボニル

10

20

30

40

50

表 2

表 2 は、 $R^1 = -H$  ;  $R^2, R^3 = -メチル$  ;  $R^4 = -エチル$  ;  $A = -OH$  ; B は表 1 に掲げる意味を有する一般式 ( I - 1 ) の化合物を含む。

表 3

表 3 は、 $R^1 = -H$  ;  $R^2, R^3 = -メチル$  ;  $R^4 = -n-プロピル$  ;  $A = -OH$  ; B は表 1 に掲げる意味を有する一般式 ( I - 1 ) の化合物を含む。

表 4

表 4 は、 $R^1 = -H$  ;  $R^2, R^3 = -メチル$  ;  $R^4 = -イソプロピル$  ;  $A = -OH$  ; B は表 1 に掲げる意味を有する一般式 ( I - 1 ) の化合物を含む。

表 5

表 5 は、 $R^1 = -H$  ;  $R^2, R^3 = -メチル$  ;  $R^4 = -シクロプロピル$  ;  $A = -OH$  ; B は表 1 に掲げる意味を有する一般式 ( I - 1 ) の化合物を含む。

10

表 6

表 6 は、 $R^1 = -H$  ;  $R^2, R^3 = -メチル$  ;  $R^4 = -n-ブチル$  ;  $A = -OH$  ; B は表 1 に掲げる意味を有する一般式 ( I - 1 ) の化合物を含む。

表 7

表 7 は、 $R^1 = -H$  ;  $R^2, R^3 = -メチル$  ;  $R^4 = -sec-ブチル$  ;  $A = -OH$  ; B は表 1 に掲げる意味を有する一般式 ( I - 1 ) の化合物を含む。

表 8

表 8 は、 $R^1 = -H$  ;  $R^2, R^3 = -メチル$  ;  $R^4 = 2-フェニルエチル$  ;  $A = -OH$  ; B は表 1

20

表 9

表 9 は、 $R^1 = -H$  ;  $R^2, R^3, R^4 = -メチル$  ;  $A = -O-Me$  ; B は表 1 に掲げる意味を有する一般式 ( I - 1 ) の化合物を含む。

表 10

表 10 は、 $R^1 = -H$  ;  $R^2, R^3 = -メチル$  ;  $R^4 = -エチル$  ;  $A = -O-Me$  ; B は表 1 に掲げる意味を有する一般式 ( I - 1 ) の化合物を含む。

表 11

表 11 は、 $R^1 = -H$  ;  $R^2, R^3, R^4 = -メチル$  ;  $A = -O-イソプロピル$  ; B は表 1 に掲げる意味を有する一般式 ( I - 1 ) の化合物を含む。

30

表 12

表 12 は、 $R^1 = -H$  ;  $R^2, R^3 = -メチル$  ;  $R^4 = -エチル$  ;  $A = -O-イソプロピル$  ; B は表 1 に掲げる意味を有する一般式 ( I - 1 ) の化合物を含む。

表 13

表 13 は、 $R^1 = -H$  ;  $R^2, R^3, R^4 = -メチル$  ;  $A = -O-アセチル$  ; B は表 1 に掲げる意味を有する一般式 ( I - 1 ) の化合物を含む。

表 14

表 14 は、 $R^1 = -H$  ;  $R^2, R^3 = -メチル$  ;  $R^4 = -エチル$  ;  $A = -O-アセチル$  ; B は表 1 に掲げる意味を有する一般式 ( I - 1 ) の化合物を含む。

表 15

表 15 は、 $R^1 = -H$  ;  $R^2, R^3 = -メチル$  ;  $R^4 = -シクロプロピル$  ;  $A = -O-アセチル$  ; B は表 1 に掲げる意味を有する一般式 ( I - 1 ) の化合物を含む。

40

表 16

表 16 は、 $R^1 = -H$  ;  $R^2, R^3, R^4 = -メチル$  ;  $A = -CN$  ; B は表 1 に掲げる意味を有する一般式 ( I - 1 ) の化合物を含む。

表 17

表 17 は、 $R^1 = -H$  ;  $R^2, R^3 = -メチル$  ;  $R^4 = -エチル$  ;  $A = -CN$  ; B は表 1 に掲げる意味を有する一般式 ( I - 1 ) の化合物を含む。

表 18

表 18 は、 $R^1 = -H$  ;  $R^2, R^3, R^4 = -メチル$  ;  $A = -CH_2-CH=CH_2$  ; B は表 1 に掲げる意

50

味を有する一般式 ( I - 1 ) の化合物を含む。

表 1 9

表 1 9 は、 $R^1 = -H$  ;  $R^2, R^3 = -メチル$  ;  $R^4 = -エチル$  ;  $A = -CH_2-CH=CH_2$  ; B は表 1 に掲げる意味を有する一般式 ( I - 1 ) の化合物を含む。

表 2 0

表 2 0 は、 $R^1 = -H$  ;  $R^2, R^3, R^4 = -メチル$  ;  $A = フリ-2-イル$  ; B は表 1 に掲げる意味を有する一般式 ( I - 1 ) の化合物を含む。

表 2 1

表 2 1 は、 $R^1 = -H$  ;  $R^2, R^3 = -メチル$  ;  $R^4 = -エチル$  ;  $A = フリ-2-イル$  ; B は表 1 に掲げる意味を有する一般式 ( I - 1 ) の化合物を含む。

表 2 2

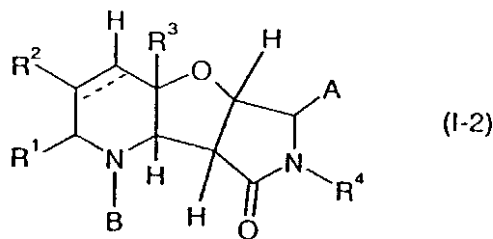


表 2 2 は、 $R^1 = -H$  ;  $R^2, R^3, R^4 = -メチル$  ;  $A = -OH$  ; B は表 1 に掲げる一般式 ( I - 2 ) の化合物を含む。

表 2 3

表 2 3 は、 $R^1 = -H$  ;  $R^2, R^3 = -メチル$  ;  $R^4 = -エチル$  ;  $A = -OH$  ; B は表 1 に掲げる意味を有する一般式 ( I - 2 ) の化合物を含む。

表 2 4

表 2 4 は、 $R^1 = -H$  ;  $R^2, R^3 = -メチル$  ;  $R^4 = -シクロプロピル$  ;  $A = -OH$  ; B は表 1 に掲げる意味を有する一般式 ( I - 2 ) の化合物を含む。

表 2 5

表 2 5 は、 $R^1 = -H$  ;  $R^2, R^3, R^4 = -メチル$  ;  $A = -O-アセチル$  ; B は表 1 に掲げる意味を有する一般式 ( I - 2 ) の化合物を含む。

表 2 6

表 2 6 は、 $R^1 = -H$  ;  $R^2, R^3 = -メチル$  ;  $R^4 = -エチル$  ;  $A = -O-アセチル$  ; B は表 1 に掲げる意味を有する一般式 ( I - 2 ) の化合物を含む。

一般式 ( I ) の化合物は新規である ; それらは例えば上記の 3、5 および 7 に述べた方法を使用して製造することができる。

驚くべきことには、そして本発明に従い、一般式 ( I a - d ) の新規 6-ヒドロキシ-1,2,4 a,5 a,8 a,8 b-ヘキサヒドロ-6H-ピロロ [ 3',4':4,5 ] フロ [ 3,2-b ] ピリド-8 ( 7H ) -オンおよび 6-ヒドロキシ-1,2,3,4,4 a,5 a,8 a,8 b-オクタヒドロ-6H-ピロロ [ 3',4':4,5 ] フロ [ 3,2-b ] ピリド-8 ( 7H ) -オン誘導体は、方法 2 に従い対応する一般式 ( II a - d ) の 1,2,4 a,5 a,8 a,8 b-ヘキサヒドロ-または 1,2,3,4,4 a,5 a,8 a,8 b-オクタヒドロ-6H-ピロロ [ 3',4':4,5 ] フロ [ 3,2-b ] ピリジン-6,8 ( 7H ) -ジオン誘導体から位置選択的水素化を介して製造することができ、そして続いて方法 2、3 および 4 に従う反応に使用することができる。

期待どおり、一般式 ( I a - d ) の化合物は置換基に依存して、6 -ヒドロキシ異性体および 6 -ヒドロキシ異性体を含んで成る異性体混合物の状態で存在することができる。

これから以下に、選択した例により本発明の方法 2、3 および 4 を具体的に説明する ( 製造例も参照にされたい ) 。

例えば、7- ( p-トリル ) -4 a, 5 a, 8 a, 8 b - ( ± ) -テトラヒドロ-3,4 a-ジメチル-6H-ピロロ [ 3',4':4,5 ] フロ [ 3,2-b ] ピリジン-6,8 ( 7H ) -ジオンを一般式 ( III ) の化合物として方法 2 の水素化に使用して、2 つの 6 -ヒドロキシ-および 6 -ヒドロキシ-7- (

10

20

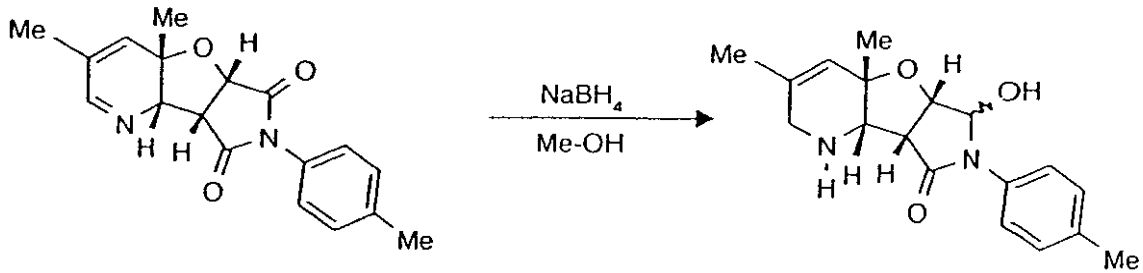
30

40

50

p-トリル)-1,2,4a, 5a, 8a, 8b - (±)-ヘキサヒドロ-3,4a-ジメチル-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]ピリド-8(7H)-オンが異性体混合物として形成される(スキームIを参照にされたい)。

### スキーム I



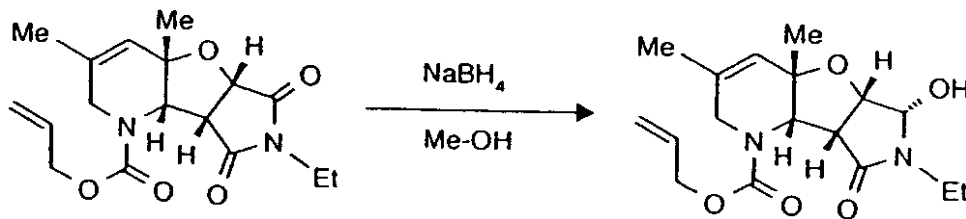
10

### 6 $\alpha$ -/6 $\beta$ -異性体混合物

挙げることができる本発明の位置 - および立体選択的な6 - 異性体の製造例は、一般式(IIa)および(IIb)の化合物として1-アシルオキシカルボニル-7-エチル-1,2,4a, 5a, 8a, 8b - (±)-ヘキサヒドロ-3,4a-ジメチル-および1-アシルオキシカルボニル-1,2,3,4,4a, 5a, 8a, 8b - (±)-オクタヒドロ-3, 4a,7-トリメチル-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]ピリジン-6,8(7H)-ジオンの水素化であり、これは上記の方法により位置 - および立体選択の様式で、6 - ヒドロキシ異性体として、1-アシルオキシカルボニル-7-エチル-6 - ヒドロキシ-1,2,4a, 5a, 8a, 8b - (±)-ヘキサヒドロ-3,4 a-ジメチル-および1-アシルオキシカルボニル-6 - ヒドロキシ-1,2,3,4,4a, 5a, 8a, 8b - (±)-オクタヒドロ-3, 4a,7-トリメチル-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]ピリジン-8(7H)-オンを生成する(スキームIIを参照にされたい)：

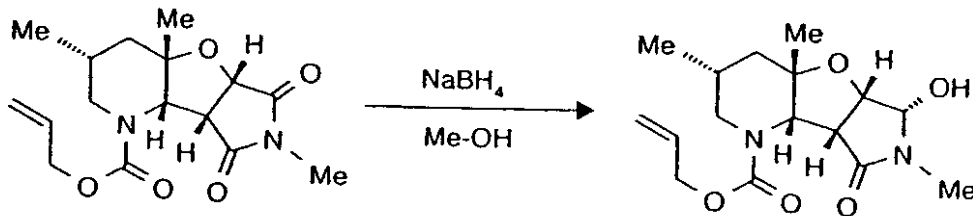
20

### スキーム II



30

### 6 $\beta$ -異性体



40

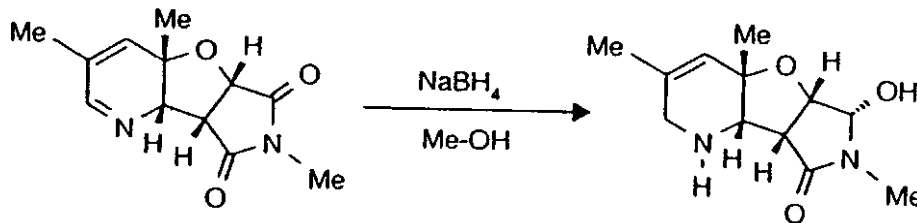
### 6 $\beta$ -異性体

しかしそうではなく、一般式(Ia)の新規6-ヒドロキシ-1,2,4a, 5a, 8a, 8b - (±)-ヘキサヒドロ-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]ピリド-8(7H)-オン誘導体は、方法3に従い対応する一般式(III)の4a, 5a, 8a, 8b - (±)-テトラヒドロ-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]ピリジン-6,8(7H)-ジオン誘導体から、ジヒドロピリジン部分のC=N-二重結合の同時選択的水素化を介し、そしてピロリジン部分のイミドカルボニル官能基の位置 - および立体選択的水素化により得ることもできる。このように、本発明の一般式(Ia)の6-ヒドロキシ-1,2,4a, 5a, 8a, 8b - (±)-ヘキサヒドロ-3,4a,7-トリメチル-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]ピリド-8(7H)-オンの6 異性体の位置 - および立体選択的製造法のための本発明の方法2のさらなる

50

例として、4a, 5a, 8a, 8b - (±) -テトラヒドロヘキサヒドロ-3,4a,7-トリメチル-6H-ピロロ[3',4':4,5]-フロ[3,2-b]ピリジン-6,8(7H)-ジオンの水素化を示す(スキームIIIを参照にされたい)。

**スキーム III**



6β-異性体

式(II)および(III)は、本発明の方法2を行うために出発材料として必要な化合物の一般的定義を提供する。式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびBは、好ましくは本発明の式(I)の物質の記載に関連してこのような置換基について好適であるとすでに述べた両基を表す。

出発材料として使用する4a, 5a, 8a, 8b - (±) -テトラヒドロ-6H-ピロロ[3',4':4,5]-フロ[3,2-b]ピリジン-6,8(7H)-ジオン誘導体の幾つかは既知であり、そして幾つかは技術文献から既知の方法により得ることができる(例えば、T.Hisano et al. Chem. Pharm. Bull. 35(3), (1987), p.1049-1057; Heterocycles 29(6), (1989), S. 1029-1032; Chem. Pharm. Bull. 38(3), (1990), S.605-611; Chem. Pharm. Bull. 39(1), (1991), S. 10-17および独国特許出願公開第19 538 960号明細書を参照されたい。)

例えばアルカリ金属水素化物、特に硼水素化ナトリウム(NaBH<sub>4</sub>)、水素化リチウムアルミニウム(LiAlH<sub>4</sub>)、トリエチル硼水素化リチウム(Li[Et<sub>3</sub>BH])、トリ-sec-硼水素化リチウム(Li[sec-Bu<sub>3</sub>BH])、ナトリウムビス(2-メトキシエトキシ)スルミニウム水素化物、アルキルアルミニウム水素化物、特にジイソブチルアルミニウム水素化物(DI-BAL-H)またはトリアセトキシ硼水素化テトラメチルアンモニウムのような種々の水素化剤は、とりわけ4a, 5a, 8a, 8b -テトラヒドロ-6H-ピロロ[3',4':4,5]-フロ[3,2-b]ピリジン-6,8(7H)-ジオン誘導体およびそれらの塩の水素化に適当である(H.de Koning, W.N. Speckamp, Houben-Weyl E21, p1953およびそこに引用されている技術文献を参照にされたい)。

もちろん例えば、「硼水素化樹脂」、例えば「Amberlite(商標)IRA-406の硼水素化物」を水素化に使用することも可能である(Sande A.R.ら、Tetrahedron Lett.1984,25,p.3501)。

水素化を行うために、好適であるのはアルカリ金属水素化物、特に硼水素化ナトリウム(NaBH<sub>4</sub>)または水素化リチウムアルミニウム(LiAlH<sub>4</sub>)を使用することである。

一般的に、希釈剤の存在下で本発明の方法2を行うことが有利である。希釈剤は好ましくは、反応混合物が全工程で攪拌できるような量で使用する。本発明の方法2を行うための適当な希釈剤は、すべての不活性な有機溶媒である。

挙げることができる例は：ハロゲン化炭化水素、特にテトラクロロエチレン、テトラクロロエタン、ジクロロプロパン、塩化メチレン、ジクロロブタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエタン、トリクロロエチレン、ペンタクロロエタン、ジフルオロベンゼン、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、プロモベンゼン、ジクロロベンゼン、クロロトルエン、トリクロロベンゼンのような塩化炭化水素；メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノールのようなアルコール；エチルプロピルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、メチルn-ブチルエーテル、アニソール、フェネトール、シクロヘキシルメチルエーテル、ジメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジプロピルエーテル、ジイソプロピ

10

20

30

40

50

ルエーテル、ジ-n-ブチルエーテル、ジイソブチルエーテル、ジイソアミルエーテル、エチレングリニールジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロジエチルエーテルおよびエチレンオキシドおよび/またはプロピレンオキシドのポリエーテルのようなエーテル；トリメチル-、トリエチル-、トリプロピル-、トリブチルアミン、N-メチル-モルホリン、ピリジンおよびテトラメチレンジアミンのようなアミン；ニトロメタン、ニトロエタン、ニトロプロパン、ニトロベンゼン、クロロニトロベンゼン、o-ニトロトルエンのようなニトロヒドロカーボン；アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、イソブチロニトリル、ベンゾニトリル、m-クロロベンゾニトリルのようなニトリル、ならびにテトラヒドロチオフェンジオキシドおよびジメチルスルホキシド、テトラメチルスルホキシド、ジプロピルスルホキシド、ベンジルメチルスルホキシド、ジイソブチルスルホキシド、ジブチルスルホキシド、ジイソアミルスルホキシドのような化合物；ジメチルスルホン、ジエチルスルホン、ジプロピルスルホン、ジブチルスルホン、ジフェニルスルホン、ジヘキシルスルホン、メチルエチルスルホン、エチルプロピルスルホン、エチルイソブチルスルホンおよびペンタメチルスルホンのようなスルホン；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、ノナンのような脂肪族、環式脂肪族または芳香族炭化水素、ならびに工業用炭化水素、例えば40 ~ 250 の範囲の沸点を有する成分を含有する例えばいわゆるホワイトスピリット、シメン、70 ~ 190 の沸点範囲内のベンジン留分、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、石油エーテル、リグロイン、オクタン、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、プロモベンゼン、ニトロベンゼン、キシレン；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル、酢酸イソブチルおよびジメチルカーボネート、ジブチルカーボネート、エチレンカーボネートのようなエステル；ヘキサメチレンリン酸トリアミド、ホルムアミド、N-メチルホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジプロピルホルムアミド、N,N-ジブチルホルムアミド、N-メチルピロリジン、N-メチル-カプロラクタム、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジン、オクチルピロリドン、オクチルカプロラクタム、1,3-ジメチル-2-イミダゾリンジオン、N-ホルミル-ピペリジン、N,N'-1,4-ジホルミルピペラジンのようなアミド；アセトン、アセトフェノン、メチルエチルケトン、メチルブチルケトンのようなケトンである。

10

20

もちろん、上記溶媒および希釈剤の混合物を本発明の方法に使用することも可能である。水素化に好適な希釈剤は、例えばアルコール、特にメタノールまたはエタノール、エーテル、特にテトラヒドロフランおよびジオキサンのような不活性な有機溶媒である。

30

方法2による水素化は、一般式(II)および(III)の4a,5a,8a,8b-テトラヒドロ-、1,2,4a,5a,8a,8b-ヘキサヒドロ-または1,2,3,4,4a,5a,8a,8b-オクタヒドロ-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]ピリジン-6,8(7H)-ジオン誘導体を、適当な水素化剤、例えば硼水素化ナトリウムの存在下で挙げた1種の希釈剤中で反応させることにより行う。

反応時間は、10分から48時間である。反応は-60 から+100 の間、好ましくは-30 から+80 の間の温度、特に好ましくは-10 から室温で行う。反応は大気圧下および保護ガス(窒素またはヘリウム)の雰囲気で行う。

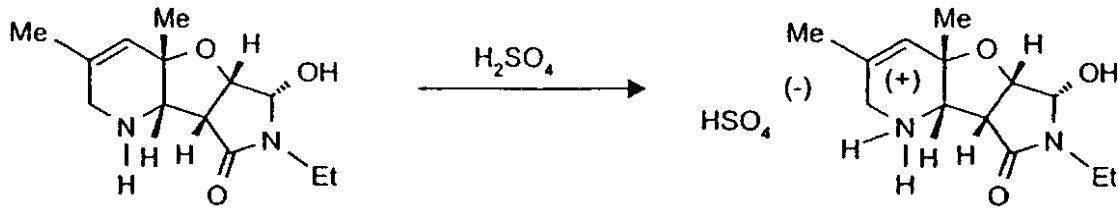
本発明の方法2を行うために、1モルの一般式(II)および(III)の化合物あたり一般的に1.0~3.0モル、好ましくはわずかに過剰な水素化剤を使用する。

水素化が終了した後、全反応混合物を中和し、そして減圧下で濃縮し、そして生成残渣を希釈剤に溶解し、そして繰り返し洗浄する。得られた生成物は、再結晶化、減圧下での蒸留またはカラムクロマトグラフィーにより通例の様式で精製できる(製造例も参照にされたい)。

40

一般式(Ic)の化合物の適当な塩の製造例として、7-エチル-6-ヒドロキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-(z)-ヘキサヒドロ-3,4a-ジメチル-6H-ピロロ[3',4':4,5]-フロ[3,2-b]ピリド-8(7H)-オンの硫酸水素塩を示す(スキームIVを参照にされたい)：

## スキーム IV



6β-異性体

6β-異性体

10

塩は、一般式 (I c) の化合物を方法 2 で述べた 1 種の希釈剤中、例えば硫酸のような無機酸の存在下で反応させることにより形成する。

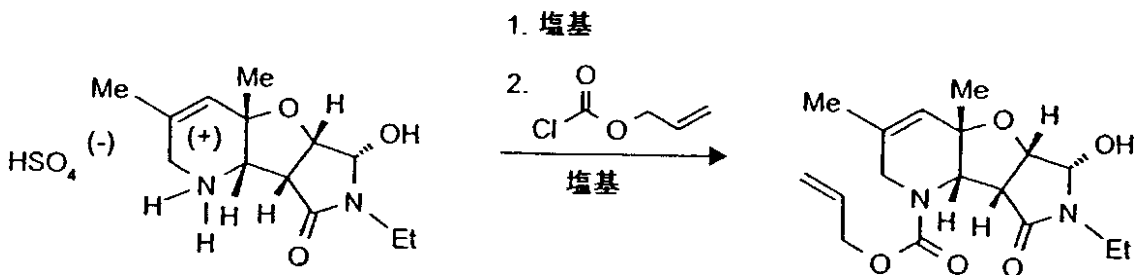
反応時間は、10分から24時間である。反応は-60 から+150 の間、好ましくは-10 から+80 の間の温度、特に好ましくは0 から室温で行う。反応は大気圧下で行う。塩を形成するために、一般的に1モルの一般式 (I c) の化合物あたり過剰な酸を使用する。

反応が終了した後、ほとんどの場合で沈殿した塩を分離し、洗浄し、そして減圧下で乾燥させる (製造例も参照にされたい)。

一般式 (I a) の新規な6-ヒドロキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-(+/-)-ヘキサヒドロ-6H-ピロロ [3',4':4,5]-フロ [3,2-b] ピリド-8(7H)-オンを製造するための方法 2 bにおいて、例えば一般式 (I c) の化合物として7-エチル-6-ヒドロキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-(z)-ヘキサヒドロ-3,4a-ジメチル-6H-ピロロ [3',4':4,5]-フロ [3,2-b] ピリド-8(7H)-オンおよび一般式 (V) の化合物としてアリルクロロホルメートを使用して、方法は以下の反応スキーム V により表すことができる：

20

## スキーム V



6β-異性体

6β-異性体

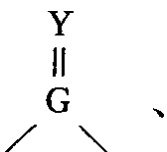
30

式 (I c) は、本発明の方法 2 b を行うために出発材料として必要な6-ヒドロキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-ヘキサヒドロ-6H-ピロロ [3',4':4,5] フロ [3,2-b] ピリド-8(7H)-オン誘導体およびそれらの塩の一般的定義を提供する。これらの式 (I c) において、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は、本発明の一般式 (I) の物質の記載に関連してこのような置換基について好適であるとすでに述べた基を表す。

出発材料として使用する6-ヒドロキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-ヘキサヒドロ-6H-ピロロ [3',4':4,5] フロ [3,2-b] ピリド-8(7H)-オン誘導体およびそれらの塩は既知であり、そしてそれらはさらに上記に記載した水素化法により一般式 (III) の誘導体から得ることができる。

40

式 (V) において、



QおよびWは、各々が本発明の一般式 (I) の物質の記載に関連してこのような置換基について好適であるとすでに述べた意味を有する。

50

式(V)の化合物は一般的に知られた有機化学の化合物であり、かつ/またはそれらの幾つかは市販されているか、または技術文献から既知な方法により得ることができる(例えば、過置換アロファノイルハライド:独国特許出願第2008116号明細書;カルバモイルクロライド:Liebigs Ann,299,p.85;カルバメート:Houben-Weyl、有機化学の手法(Methoden der Organischen Chemie)、第E4巻)。

塩からの式(Ic)の化合物の遊離および続いて一般式(V)の化合物との反応は、好ましくは希釈剤を用いた塩基性の反応助剤の存在下で行う。

本発明の方法2bを行うために適当な希釈剤は、例えばジオキサンまたはテトラヒドロフランならびにまたハロゲン化炭化水素、塩化メチレンまたはクロロホルムのような特に塩化炭化水素のような不活性な非プロトン性溶媒である。

本発明の方法2bを行うために適当な塩基性の反応助剤は、アミン、特に三級アミンおよびアルカリ金属およびアルカリ土類金属化合物のようなすべての適当な酸結合剤である。挙げることができる例は、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウムおよびバリウムの水素化物、水酸化物、酸化物および炭酸塩、さらに7-メチル-1,5,7-トリアザピシクロ[4.4.0]デセ-5-エン(MTBD);ジアザピシクロ[4.3.0]ノネン(DBN)、ジアザピシクロ[2.2.2.]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザピシクロ[5.4.0]ウンデセン(DBU)、シクロヘキシルテトラ-ブチルグアニジン(CyTBG)、シクロヘキシルテトラメチルグアニジン(CyTMG)、N,N,N,N-テトラメチル-1,8-ナフタレンジアミン、ペンタメチルピペリジンのようなアミジン塩基またはグアニジン塩基、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリベンジルアミン、トリイソプロピルアミン、トリブチルアミン、トリシクロヘキシルアミン、トリアミルアミン、トリヘキシルアミン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジメチル-トルイジン、N,N-ジメチル-p-アミノピリジン、N-メチル-ピロリジン、N-メチルピペリジン、N-メチルイミダゾール、N-メチルピロール、N-メチル-モルホリン、N-メチル-ヘキサメチレンイミン、ピリジン、4-ピロリジノ-ピリジン、4-ジメチルアミノ-ピリジン、キノリン、-ピコリン、-ピコリン、イソキノリン、ピリミジン、アクリジン、N,N,N',N'-テトラメチレンジアミン、N,N,N',N'-テトラエチレンジアミン、キノキサリン、N-プロピルジイソプロピルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、N,N'-ジメチルシクロヘキシルアミン、2,6-ルチジン、2,4-ルチジンまたはトリエチレンジアミンを初めとするアミンのような他の塩基性化合物である。

好適であるのは、三級アミン、特にトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、n-プロピル-ジイソプロピルアミン、N,N'-ジメチル-シクロヘキシルアミンまたはN-メチルモルホリンのようなトリアルキルアミン、ならびにまたはピリジン誘導体、特に4-ピロリジノ-ピリジンまたは4-ジメチルアミノピリジンを使用することである。

方法2bは、最初に一般式(Ic)の化合物を、存在し得る一般式(Ic)の化合物の任意の塩から、塩基性の反応助剤中で遊離し、そしてそれらを第2反応工程で一般式(V)の化合物と、挙げた1種の希釈剤中でい反応させることにより行う。

反応時間は、4から72時間である。反応は-10 から+150 の間、好ましくは-5 から+80 の間の温度、特に好ましくは0 から室温で行う。反応は大気圧下で行う。本発明に従い方法2を行うために、一般的に1モルの式(Ic)の化合物あたり1.0~3.0モル、好ましくは1.0~1.5モルのアシル化剤を使用する。

反応が終了した後、反応溶液を洗浄し、そして有機相を分離し、乾燥し、そして減圧下で濃縮する。得られた生成物は、再結晶化、真空蒸留またはカラムクロマトグラフィーにより常法で精製することができる(製造例も参照にされたい)。

あるいはカルバメートももちろん、一般式(Ic)および(I d)の化合物、二酸化炭素および一般式(IV)のアルキル化剤から、塩基性のアルカリ金属、アルカリ土類金属またはアンモニウム塩の存在下で製造することができる(欧州特許出願公開第511 948号、同第628 542号明細書およびそこに引用されている技術文献、独国特許出願公開第195 38960.3を参照にされたい)。

一般式(I a)の新規な6-ヒドロキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-(±)-ヘキサヒドロ-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]ピリド-8(7H)-オンを製造するための方法2 dおよび2

10

20

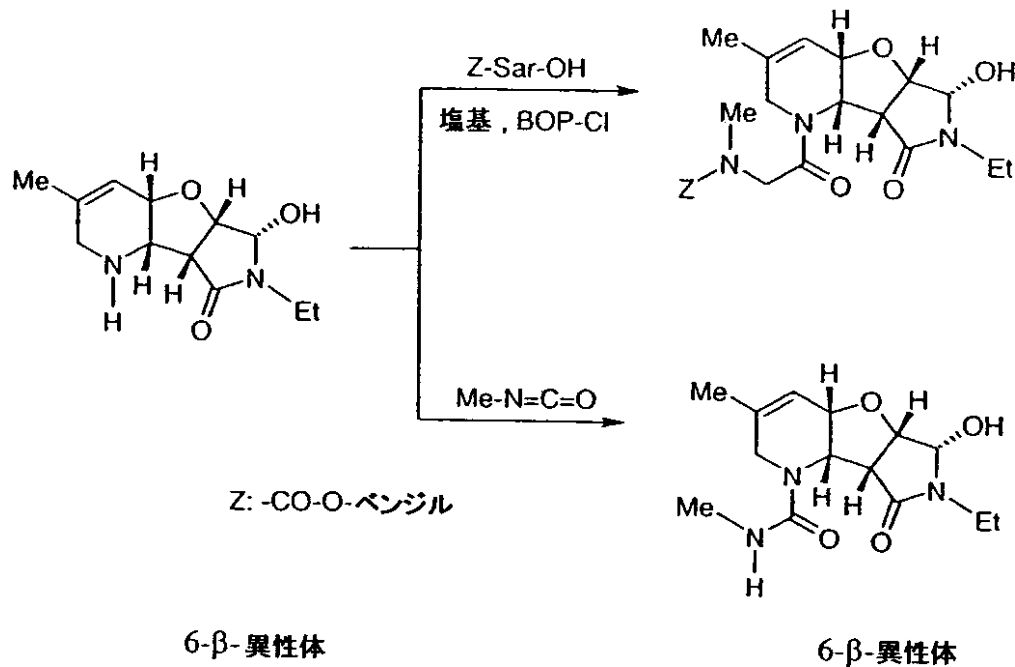
30

40

50

eにおいて、例えば一般式(Ic)の化合物として7-エチル-6-ヒドロキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-ヘキサヒドロ-3,4a-ジメチル-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]ピリド-8(7H)-オンおよび一般式(VII)および(VIII)の化合物としてそれぞれN-ベンジルオキシカルボニルサルコシン(Z-Sar-OH)およびメチルイソシアネートを使用して、方法は以下の反応スキームVIにより表すことができる：

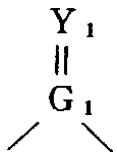
スキーム VI



式(Ic)は、本発明の方法2dおよび2eを行うために出発材料として必要な6-ヒドロキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-ヘキサヒドロ-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]ピリド-8(7H)-オン誘導体の一般的定義を提供する。これらの式(Ic)において、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は、それぞれ本発明の一般式(I)の物質の記載に関連してこのような置換基について好適であるとすでに述べた基を表す。

式(VII)は、本発明の方法2dを行うために特に出発材料として使用される化合物の一般的定義を提供する。

式(VII)において、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、



およびQ<sup>1</sup>は、各々が本発明の一般式(I)の物質の記載に関連してこのような置換基について好適であるとすでに述べた意味を有する。

出発材料として使用する天然および合成のアミノ酸は、キラルであるならば(S)または(R)形(またはLもしくはD形)で存在することができる。

挙げる例は：

10

20

30

40

Aad, Abu,  $\gamma$ Abu, ABz, 2ABz,  $\epsilon$ Aca, Ach, Acp, Adpd, Ahb, Aib,  $\beta$ Aib, Ala,  $\beta$ Ala,  $\Delta$ Ala, Alg, All, Ama, Amt, Ape, Apm, Apr, Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai, Bph, Can, Cit, Cys, (Cys)<sub>2</sub>, Cyta, Daad, Dab, Dadd, Dap, Dapm, Dasu, Djen, Dpa, Dtc, Fel, Gln, Glu, Gly, Guv, hAla, hArg, hCys, hGln, hGlu, His, hIle, hLeu, hLys, hMet, hPhe, hPro, hSer, hThr, hTrp, hTyr, HyI, Hyp, 3Hyp, Ile, Ise, Iva, Kyn, Lant, Lcn, Leu, Lsg, Lys,  $\beta$ Lys,  $\Delta$ Lys, Met, Mim, Min, nArg, Nle, Nva, Oly, Orn, Pan, Pec, Pen, Phe, Phg, Pic, Pro,  $\Delta$ Pro, Pse, Pya, Pyr, Pza, Qin, Ros, Sar, Sec, Sem, Ser, Thi,  $\beta$ Thi, Thr, Thy, Thx, Tia, Tle, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val, Nal, Tbg, Npg, Chg, Thia,

10

である（例えば、Houben-Weyl、有機化学の方法（Methoden der Organischen Chemie）、第XV/1および2巻、シュツットガルト、1974を参照にされたい）。

一般式（VII）の化合物の幾つかは市販されているか、または技術文献から既知な方法により得ることができる（例えば、N-メチルアミノ酸：R.Bowmannら、J.Chem.Soc.（1950）p.1346；J.R.McDermottら、Can.J.Chem.51（1973）p.1915；H.Wurzigerら、Kontakte（メルク：Merck、ダームスタット）3（1987）p.8を参照にされたい）。

一般式（Ic）の6-ヒドロキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-ヘキサヒドロ-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]ピリド-8(7H)-オン誘導体と式（VII）のアミノ酸誘導体との反応は、好ましくはカップリング剤の存在下、および塩基性の反応助剤の存在下で、希釈剤を使用して行う。

20

方法2dを行うための適当なカップリング剤は、アミド結合を生成するために適当なすべてのものである（例えば、Houben-Weyl、有機化学の方法（Methoden der Organischen Chemie）、第15/2巻；Bondanskyら、ペプチド合成（Peptide Synthesis）第2版、（ウィリーアンドサンズ：Wiley & Sons、ニューヨーク、1976）またはGross Meienhofer、ザペプチド：分析、合成、生物学（The Peptide:Analysis,Synthesis,Biology）（アカデミック出版：Academic Press、ニューヨーク、1979）を参照にされたい）。好適であるのは、以下の方法を使用することである：ペントクロロ-（Pcp）およびペントフルオロフェノール（Pfp）、N-ヒドロキシスクシンイミド（HoSu）、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキサミド（HONB）、1-ヒドロキシ-ベンゾトリアゾール（HOBt）または3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアジンアルコール成分として使用する活性化エステル法、ジシクロヘキシルシカルボジイミド（DCCI）のようなカルボジイミドを用いて、DCC-添加剤法により、または無水n-プロパンリン酸（PAA）およびピバロイルクロライド、エチル 1,2-ジヒドロ-2-エトキシ-1-キノリンカルボキシレート（EEDQ）およびイソブチル 1,2-ジヒドロ-2-イソブトキシ-1-キノリンカルボキシレート（IIDQ）を使用する混合無水物法を使用するカップリング、あるいはベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（BOP）、ビス（2-オキソ-3-オキサゾリジニル）-ホスフィン酸クロライド（BOP-Cl）、ベンゾトリアゾール-1-イル-トリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（PyBOP（商標））、プロモ-トリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（PyBroP（商標））を用いたカップリング、あるいはジエチルシアノホスフェート（DEPC）およびジフェニルホスホリルアジド（DPPA）のようなホスホン酸エステル試薬、2-（1H-ベンゾトリアゾリ-1-イル）-1,1,3,3-тетрамethylуpониум、тетрафуророборет（TBTU）、2-（5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキサミド）-1,1,3,3-тетрамethylуpониумтетрафуророборет（TNTU）、2-（2-オキソ-1(2H)-ピリジル）-1,1,3,3-биспентаметилеn-тетрамethylуpониумтетрафуророборет（TOPPipU）、0-（N-スクシンイミジル）-1,1,3,3-тетрамethylуpониумтетрафуророборет（TSTU）または2-（1H-бензо-триазоли-1-ил）-1,1,3,3-тетрамethylуpониумヘキサフルオロホスフェート（HBTU）のようなウロニウム試薬を使用するカップリング。

30

40

50

好適であるのは、ベンゾトリアゾリ-1-イル-オキシ-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)、ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)-ホスフィン酸クロライド(BOP-Cl)、ベンゾトリアゾール-1-イル-トリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP(商標))、プロモ-トリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBroP(商標))のようなホスホニウム試薬を用いて、ならびにジエチルシアノホスフェート(DEPC)またはジフェニルホスホリルアジド(DPPA)のようなホスホン酸試薬を用いてカップリングすることである。

本発明の方法2dを行うために適当な塩基性の反応助剤は、方法2bにも適当であるすべての酸結合剤である。

好適であるのは三級アミン、特にトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-プロピルジイソプロピルアミン、N,N'-ジメチルシクロヘキシルアミンまたはN-メチルモルホリンのようなトリアルキルアミンを使用することである。

本発明の方法2dを行うために使用する溶媒は、例えばハロゲン化炭化水素、特に塩化メチレン、クロロホルムまたは1,2-ジクロロエタンを初めとする塩化炭化水素のような方法2bで述べた溶媒、およびこれらと述べた他の希釈剤との混合物である。

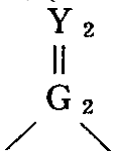
方法2dは、一般的に一般式(Ic)の化合物を述べた1種のカップリング剤の存在下で、および述べた1種の塩基性の反応助剤の存在下で、一般式(VII)の化合物と述べた1種の希釈剤中で反応させることにより行う。

反応時間は、4から72時間である。反応は-10から+120の間、好ましくは-5から+50の間の温度、特に好ましくは0から室温で行う。反応は大気圧で行う。

本発明に従い方法2dを行うために、一般的に1モルの式(Ic)の化合物あたり1.0~3.0モル、好ましくは1.0~1.5モルのカップリング試薬を使用する。

式(VIII)または(IX)は、本発明の方法2eを行うために出発材料として特に使用する化合物の一般的定義を提供する。

式(VIII)または(IX)において、R<sup>12</sup>、Y、



およびZは本発明の一般式(I)の物質の記載に関連してこのような置換基について好適であるとすでに述べた意味を有する。

式(VIII)または(IX)の化合物の幾つかは市販されているか、または技術文献から既知な方法により得ることができる(例えば、Houben-Weyl、有機化学の方法(Methoden der Organischen Chemie)、第E4巻を参照にされたい)。

一般式(Ic)の6-ヒドロキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-ヘキサヒドロ-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]ピリド-8(7H)-オン誘導体と、一般式(VIII)または(IX)の化合物との反応は、好ましくは希釈剤の存在下、適当ならば塩基性の反応助剤の存在下で行う。

本発明の方法2eを行うために適当な希釈剤は、例えばハロゲン化炭化水素、特に塩化メチレン、クロロホルムまたは1,2-ジクロロエタンのような塩化炭化水素、アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、特にアセトニトリルのようなニトリル、エチルプロピルエーテル、ジ-n-ブチルエーテル、ジエチルエーテル、ジプロピルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフランまたはジオキサン、特にテトラヒドロフランまたはジオキサンのようなエーテル、n-ヘキサン、n-ヘプタン、ベンゼン、トルエンまたはキシレンのような脂肪族または香族炭化水素、ならびにこれらと述べた他の希釈剤との混合物のような方法2eで述べた溶媒である。

方法2eは、塩基性の反応助剤の存在下でも行うことができる。本発明の方法2eを行うための適当な塩基性の反応助剤は、上記にさらに述べたすべての酸結合剤であるが、好ましくは三級アミン、特にトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミンまたはN-メチルモルホリンのようなトリアルキルアミン、およびジアザピシクロ[4.3.0]ノネン(DBN)、ジアザピシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザピシクロ[5.4.0]ウン

10

20

30

40

50

デセン (DBU)、特に1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデセン (DBU) のようなアミジン塩基またはグアニジン塩基である。

方法 2 e は、一般的に一般式 (I c) の化合物を一般式 (VIII) または (IX) の化合物と、適当ならば述べた 1 種の塩基性の反応助剤の存在下で、一般式 (VIII) の化合物と、述べた 1 種の溶媒中で反応させることにより行う。

反応時間は、4 から 72 時間である。反応は -10 から +180 の間、好ましくは -5 から +120 の間の温度、特に好ましくは 0 から使用する希釈剤の沸点で行う。

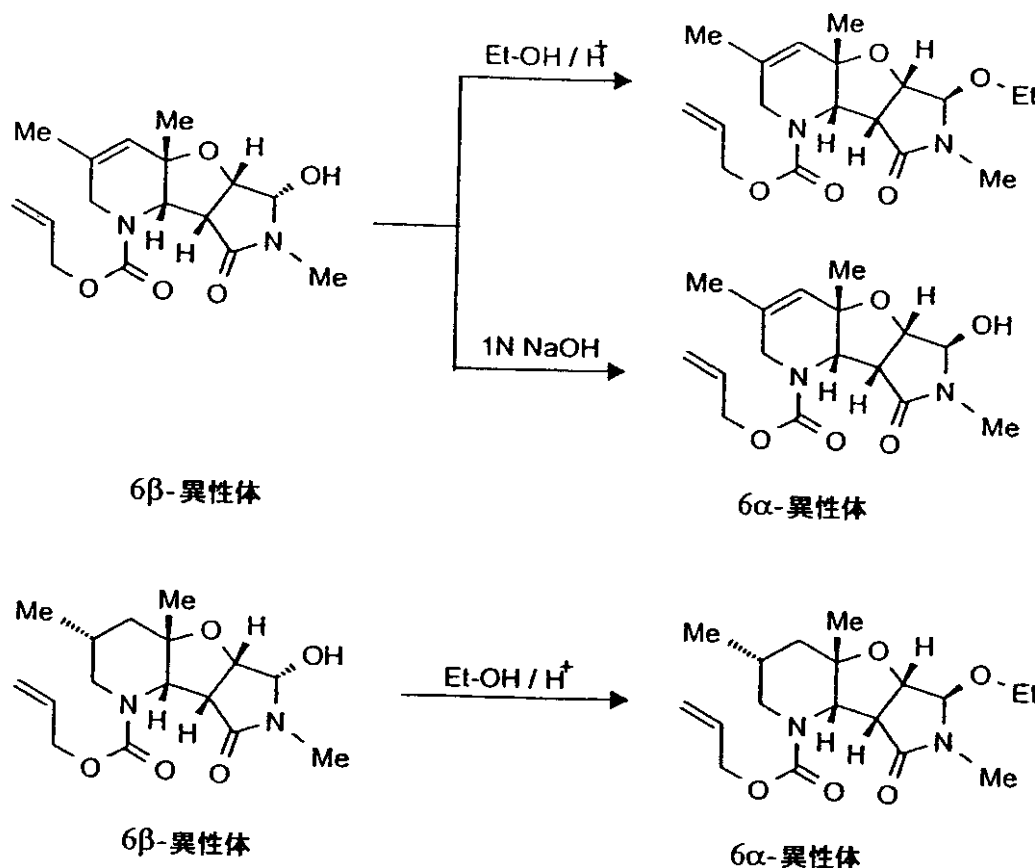
本質的に反応は大気圧下で行うことができる：しかし加圧または減圧下で操作することも可能である。方法は好ましくは大気圧または最高 15 パールの超大気圧下で行う。

本発明に従い方法 2 e を行うために、一般的に 1 モルの式 (I c) の化合物あたり 1.0 ~ 3.0 モル、好ましくは 1.0 ~ 1.5 モルの一般式 (VIII) または (IX) の化合物を使用する。

反応が終了した後、反応溶液を洗浄し、そして有機相を分離し、乾燥し、そして減圧下で濃縮する。得られた生成物は、再結晶化、真空蒸留またはカラムクロマトグラフィーにより常法で精製することができる (製造例も参照にされたい)。

一般式 (I) の新規な 6-置換-1,2,4a,5a,8a,8b-ヘキサヒドロ / 1,2,3,4,4a,5a,8a,8b-オクタヒドロ-6H-ピロロ [3',4':4,5] フロ [3,2-b] ピリド-8(7H)-オン誘導体を製造するための方法 3 a において、一般式 (I a) および (I b) の化合物として 1-アリルオキシカルボニル-6-ヒドロキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-(±)-ヘキサヒドロ-3,4a,7-トリメチル-および 1-アリルオキシカルボニル-6-ヒドロキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-(±)-オクタヒドロ-3,4a,7-トリメチル-6H-ピロロ [3',4':4,5] フロ [3,2-b] ピリド-8(7H)-オン、ならびに一般式 (X) の化合物としてエタノール (R<sup>16</sup>: -エチル; X: -O-) または水酸化ナトリウム水溶液 (R<sup>16</sup>: -H; X: -O-) を使用して、方法は以下の反応スキーム VII により表すことができる：

### スキーム VII



一般式 (I a) および (I b) の化合物の 6-異性体を使用する時、対応する 6-異性体を形成する 6 位での反転は、本発明の方法 3 に従い起こる。

式 (I a) および (I b) は、本発明の方法 3 a を行うために出発材料として必要な 6-ヒ

ドロキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-ヘキサヒドロ- / 1,2,3,4,4a,5a,8a,8b-オクタヒドロ-6H-ピロロ [3',4':4,5] フロ [3,2-b] ピリド-8 (7H) -オン誘導体の一般的定義を提供する。これらの式 (I a) および (I b) において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および B は、それぞれ好ましくは本発明の一般式 (I) の物質の記載に関連してこのような置換基について好適であるとすでに述べた基を表す。

出発材料として使用する一般式 (I a) および (I b) の6-ヒドロキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-ヘキサヒドロ- / 1,2,3,4,4a,5a,8a,8b-オクタヒドロ-6H-ピロロ [3',4':4,5] フロ [3,2-b] ピリド-8 (7H) -オン誘導体は新規であり、そして式 (II) および (III) の1,2,4a,5a,8a,8b-ヘキサヒドロ- / 1,2,3,4,4a,5a,8a,8b-オクタヒドロ-6H-ピロロ [3',4':4,5] フロ [3,2-b] ピリド-6,8 (7H) -ジオン誘導体から上記にさらに記載した水素化法により得ることができる。

10

式 (X) は、本発明の方法 3 a を行うために出発材料として使用するさらなる化合物の一般的定義を提供する。

式 (X) において、 $R^{16}$  および X は、それぞれ本発明の一般式 (I) の物質の記載に関連してこのような置換基について好適であるとすでに述べた意味を有する。

一般的に本発明の方法 3 a は、希釈剤の存在下で、適当ならば酸性または塩基性の反応助剤の存在下で行うことが有利である。

本発明の方法 3 a を行うための適当な希釈剤は、方法 2 で述べたすべての不活性溶媒である。

好適な希釈剤は、例えばアルコール、特にメタノール、エタノール、プロパノールおよびブタノールのような不活性有機溶媒である。

20

本発明の方法 3 a を行うための適当な反応助剤は、すべての適当な鉱酸である。これらにはほとんどすべての鉱酸が含まれる。鉱酸は好ましくは弗化水素酸、臭化水素酸、塩酸またはヨウ化水素酸のようなハロ化水素酸、ならびまた硫酸、スルフィン酸、リン酸、ホスフィン酸および硝酸を含む。

本発明の方法 3 a を行うために好適であるのは、硫酸および塩酸を使用することである。方法 3 a は、一般式 (I a) および (I b) の化合物を酸性の反応助剤の存在下で一般式 (X) の化合物と述べた 1 種の希釈剤中で反応させることにより行われる。

反応時間は、30分から48時間である。反応は-60 から+100 の間、好ましくは-30 から+80 の間の温度、特に好ましくは-10 から室温で行われる。反応は大気圧下で行なわれる。

30

本発明に従い方法 3 a を行うために、一般的に 1 モルの式 (I a) および (I b) の化合物あたり過剰な一般式 (X) の化合物および触媒量の反応助剤を使用する。

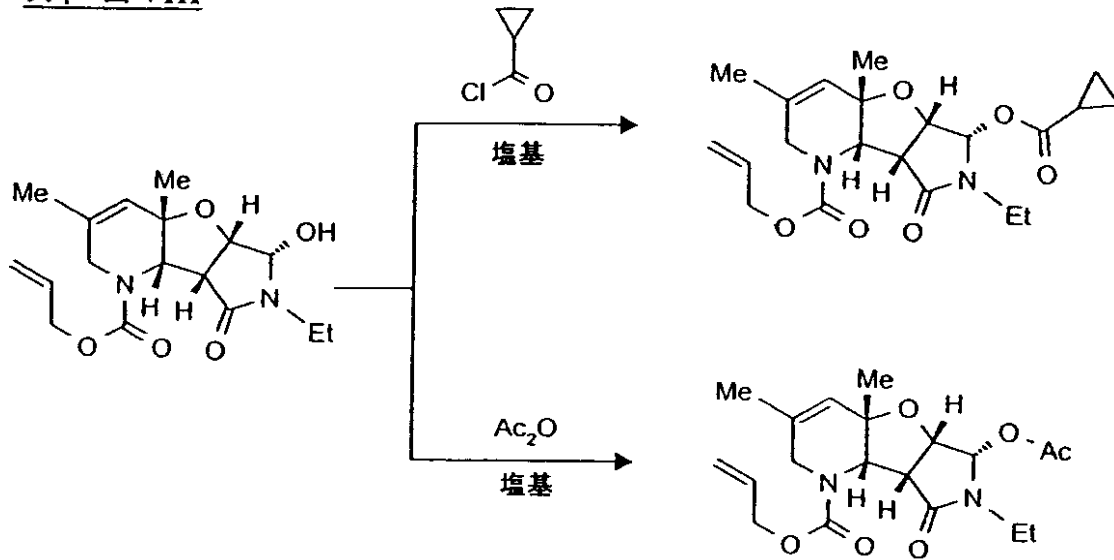
反応が終了した後、全反応溶液を中和し、そして減圧下で濃縮し、そして生成残渣を述べた 1 種の希釈剤に溶解し、そして洗浄する。有機相を分離し、そしてもう 1 度濃縮し、そして得られた生成物を再結晶化、真空蒸留またはカラムクロマトグラフィーにより常法で精製することができる (製造例も参照にされたい)。

あるいは、6-アルコキシ誘導体は塩基の存在下で O-メシル化、続いて対応するアルコールとの反応を介して 2 段階反応で得ることもできる (W.N. Speckamp, H. Hiemstrs, Tetrahedron, Vol. 41, No. 20 (1985), pp. 4367-4416) を参照にされたい)。

40

一般式 (I e) の新規な6-置換-1,2,4a,5a,8a,8b-ヘキサヒドロ-6H-ピロロ [3',4':4,5] フロ [3,2-b] ピリド-8 (7H) -オン誘導体を製造するための方法 3 b および 3 c において、一般式 (I a) の化合物として1-アリルオキシカルボニル-6-ヒドロキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-(z)-ヘキサヒドロ-3,4a,7-トリメチル-6H-ピロロ [3',4':4,5] フロ [3,2-b] ピリド-8 (7H) -オン、および一般式 (V) の化合物としてシクロプロパンカルボニルクロライド、および式 (VI) の化合物として無水酢酸を使用するならば、方法は以下の反応スキーム VIII により表すことができる：

## スキーム VIII



10

## 6β-異性体

## 6β-異性体

本発明によるほとんどのアシル化では、6位での反転は起こらないか、または一般式(I e)の化合物を6-異性体として使用する時、6-異性体が過剰に形成する。

20

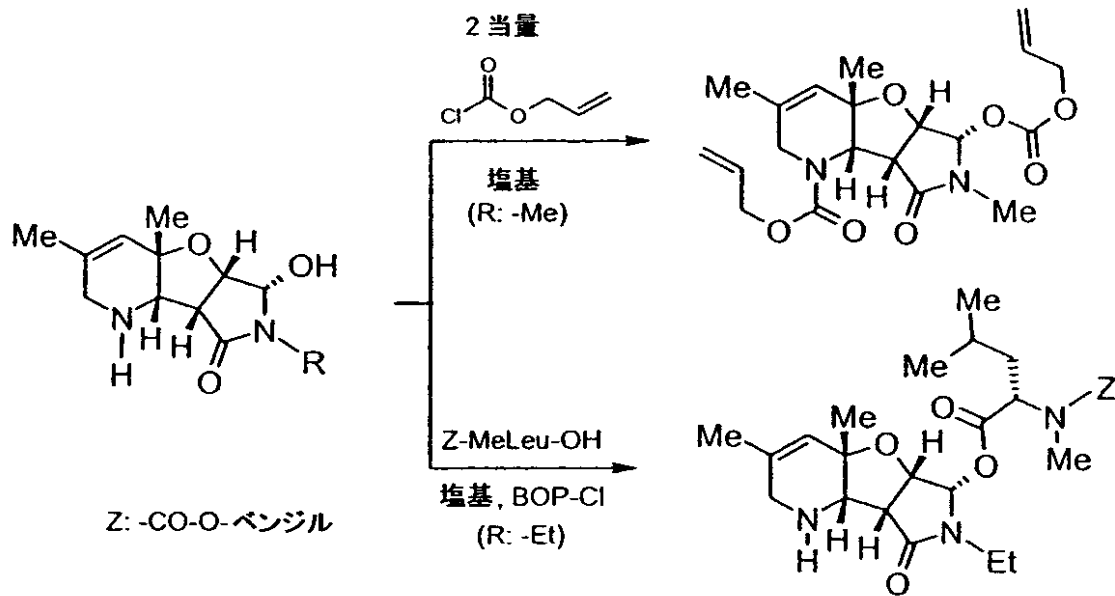
式(I a)は、本発明の方法3を行うために出発材料として必要な6-ヒドロキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-ヘキサヒドロ-1,2,3,4,4a,5a,8a,8b-オクタヒドロ-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]ピリド-8(7H)-オン誘導体の一般的定義を提供する。この式(I a)において、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびBは、それぞれ好ましくは本発明の一般式(I)の物質の記載に関連してこのような置換基について好適であるとすでに述べた基を表す。

出発材料として使用する一般式(I a)の6-ヒドロキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-ヘキサヒドロ-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]ピリド-8(7H)-オン誘導体は新規であり、そして一般式(III)の1,2,4a,5a,8a,8b-ヘキサヒドロ-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]ピリド-6,8(7H)-ジオン誘導体から上記にさらに記載した水素化法により得ることができる。

30

しかし一般式(I e)および(I g)の新規な6-置換-1,2,4a,5a,8a,8b-ヘキサヒドロ-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]ピリド-8(7H)-オン誘導体を製造するための方法3 eおよび3 fにおいて、一般式(I c)の化合物として7-アルキル-6-ヒドロキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-(z)-ヘキサヒドロ-3,4a,ジメチル-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]ピリド-8(7H)-オンを使用し、そして一般式(V)の化合物としてアリルクロロホルメートを使用し、そして式(VII)の化合物としてN-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル-ロイシン(Z-MeLeu-OH)を使用するならば、この方法は以下の反応スキームIXにより表すことができる：

## スキーム IX

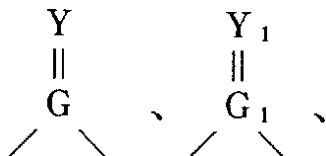


## 6β-異性体

## 6β-異性体

式(V)および(VII)は、本発明の方法3eおよび3fを行うために出発材料として使用するさらなる化合物の一般的定義を提供する。

式(V)および(VII)において、



QおよびW、 $R^8$ 、 $R^9$ および $R^{10}$ は各々が本発明の一般式(I)の物質の記載に関連してこのような置換基について好適であるとすでに述べた意味を有する。

式(V)の化合物は一般的に知られた有機化学の化合物であり、かつ/またはそれらの幾つかは市販されているか、または技術文献から既知な方法により得ることができる(例えば: 過置換アロファノイルハライド: 独国特許出願第2008116号明細書; カルバモイルクロライド: Liebigs Ann, 299, p. 85; カルバメート: Houben-Weyl、有機化学の手法、第E4巻)。

使用する式(VII)の天然または合成アミノ酸も同様に有機化学で一般的に知られている化合物であり、そしてそれらの幾つかは市販されているか、技術文献から既知の方法により得ることができる(方法2dを参照にされたい)。

化合物(Ic)と一般式(V)の化合物との反応は、好ましくは塩基性の反応助剤の存在下で希釈剤を使用して行う。

本発明の方法3eを行うために適当な塩基性の反応助剤は、アミン、特に三級アミンならびにまたアルカリおよびアルカリ土類金属化合物のような方法2で述べたすべての酸結合剤である。

方法3eにおいて、好適であるのは三級アミン、特にトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、n-プロピルジイソプロピルアミン、N,N'-ジメチルシクロヘキシルアミンまたはN-メチルモルホリンのようなトリアルキルアミン、ならびにまたピリジン誘導体、特にピリジン、4-ピロリジノ-ピリジンまたは4-ジメチルアミノピリジンを使用することである。

もちろん、本発明の方法3eのために述べた酸結合剤の混合物を使用することも可能である。

本発明の方法3eを行うために適当な希釈剤は、例えばジオキサン、アセトニトリルまたはテトラヒドロフランのような方法2で述べた不活性な非プロトン性溶媒であるが、

10

20

30

40

50

ゲン化炭化水素、特に塩化メチレンまたはクロロホルムのような塩化炭化水素も適当である。

方法 3 e は、一般式 (I a) の化合物を塩基性の反応助剤の存在下で、一般式 (V) および (VI) の化合物と述べた 1 種の希釈剤中で反応させることにより行う。

反応時間は、4 から 72 時間である。反応は -10 から +150 の間、好ましくは -5 から +80 の間の温度、特に好ましくは 0 から室温で行う。反応は大気圧下で行う。本発明に従い方法 3 e を行うために、一般的に 1 モルの式 (I a) の化合物あたり 2.0 ~ 6.0 モル、好ましくは 2.0 ~ 3.0 モルのアシル化剤を使用する。

一般式 (I c) の 7-アルキル-6-ヒドロキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-ヘキサヒドロ-3,4a,ジメチル-6H-ピロロ [3',4':4,5] フロ [3,2-b] ピリド-8 (7H) -オン誘導体と式 (VII) のアミノ酸誘導体との反応は、好ましくはカップリング剤の存在下、および塩基性の反応助剤の存在下で希釈剤を使用して行う。

方法 3 f を行うために適当なカップリング剤は、方法 2 d にも適当なカップリング剤である。

好適であるのは、ベンゾトリアゾリ-1-イル-オキシ-トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (BOP)、ビス (2-オキソ-3-オキサゾリジニル) -ホスホニルクロライド (BOP-Cl)、ベンゾトリアゾリ-1-イル-トリス-ピロリジノ-ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (PyBOP (商標))、プロモ-トリス-ピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート (PyBroP (商標)) のようなホスホニウム試薬を用いて、ならびにジエチルシアノホスフェート (DEPC) またはジフェニルホスホリルアジド (DPPA) のようなホスホン酸試薬を用いてカップリングすることである。

本発明の方法 3 f を行うために適当な塩基性の反応助剤は、方法 2 d に適当なすべての酸結合剤である。

好適であるのは三級アミン、特にトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、n-プロピルジイソプロピルアミン、N,N'-ジメチルシクロヘキシルアミンまたはN-メチルモルホリンのようなトリアルキルアミンを使用することである。

本発明の方法 3 f を行うために適当な希釈剤は、例えばハロゲン化炭化水素、塩化メチレン、クロロホルムまたは1,2-ジクロロエタンのような特に塩化炭化水素およびこれらと述べた他の希釈剤との混合物である。

方法 3 f は一般的に、一般式 (I c) の化合物を述べた 1 種のカップリング剤の存在下および述べた 1 種の塩基性の反応助剤の存在下で、一般式 (VII) の化合物と述べた 1 種の希釈剤中で反応させることにより行う。

反応時間は、4 から 72 時間である。反応は -10 から +120 の間、好ましくは -5 から +50 の間の温度、特に好ましくは 0 から室温で行う。反応は大気圧下で行う。

本発明に従い方法 3 f を行うために、一般的に 1 モルの式 (I c) の化合物あたり 1.0 ~ 3.0 モル、好ましくは 1.0 ~ 1.5 モルのカップリング剤を使用する。

反応が終了した後、反応溶液を洗浄し、そして有機相を分離し、乾燥そして減圧下で濃縮する。得られた生成物は再結晶化、真空蒸留またはカラムクロマトグラフィーにより常法で精製することができる (製造例も参照にされたい)。

一般式 (I g, h) の新規な 6-置換-1,2,4a,5a,8a,8b-(z)-ヘキサヒドロおよび 6-置換-1,2,3,4,4a,5a,8a,8b-(±)-オクタヒドロ-6H-ピロロ [3',4':4,5] フロ [3,2-b] ピリド-8 (7H) -オン誘導体を製造するための方法 4 a において、一般式 (I a) の化合物として 1-アリルオキシカルボニル-6-ヒドロキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-(±)-ヘキサヒドロ-3,4a,7-トリメチル-6H-ピロロ [3',4':4,5] フロ [3,2-b] ピリド-8 (7H) -オンを使用し、または一般式 (I e, I f) の化合物として 1-アリルオキシカルボニル-6-エトキシ-7-エチル-1,2,4a,5a,8a,8b-(z)-ヘキサヒドロ-3,4a,ジメチル-および 1-アリルオキシカルボニル-6-エトキシ-1,2,3,4,4a,5a,8a,8b-(z)-オクタヒドロ-3,4a,7-トリメチル-6H-ピロロ [3',4':4,5] フロ [3,2-b] ピリド-8 (7H) -オンを使用し、そして一般式 (X) の化合物としてアリルトリメチルシランを使用するならば、方法は以下の反応スキーム X により表すことができる：

10

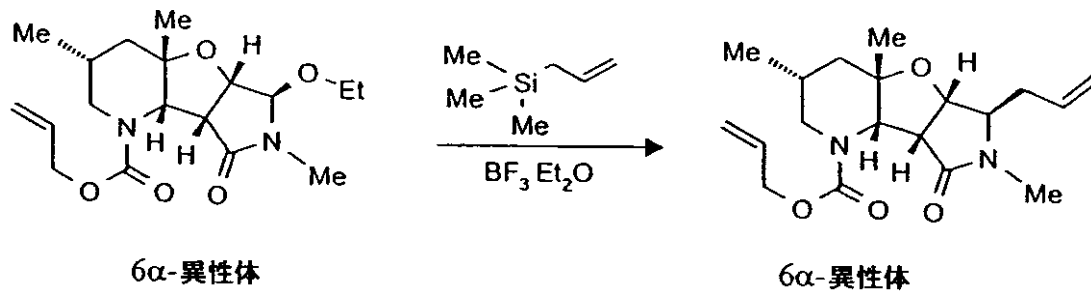
20

30

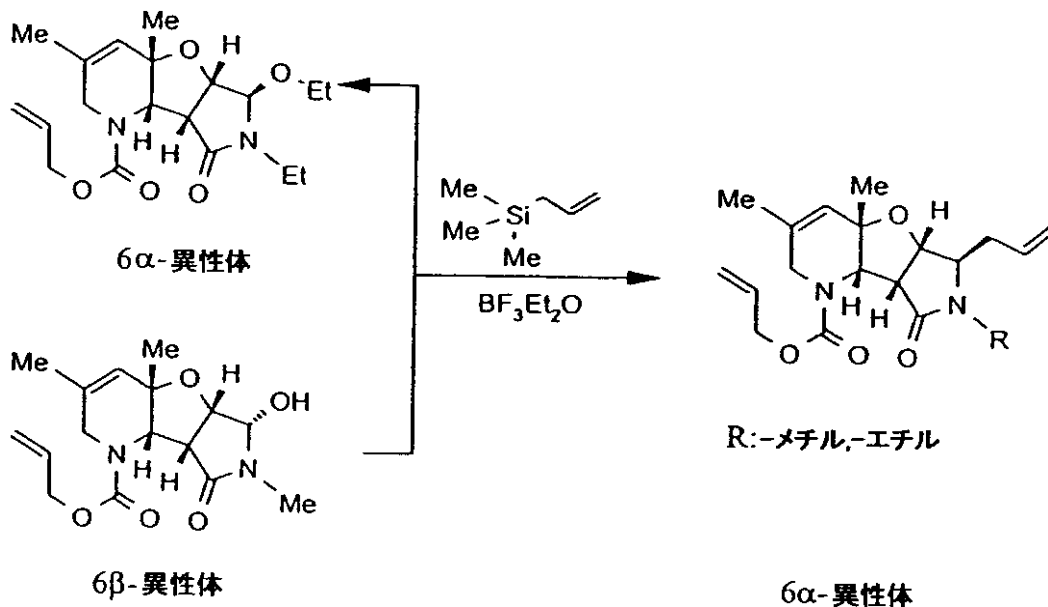
40

50

## スキーム X



10



20

式 ( I a , b ) は、本発明の方法 4 a を行うために出発材料として必要な 6-ヒドロキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-ヘキサヒドロ-および 6-ヒドロキシ-1,2,3,4,4a,5a,8a,8b-オクタヒドロ-6H-ピロロ [ 3 ' , 4 ' : 4,5 ] フロ [ 3,2-b ] ピリド-8 ( 7H ) -オン誘導体の一般的定義を提供する。

30

式 ( I e , f ) は、本発明の方法 4 a を行うためにさらに出発材料として必要な 6-エトキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-ヘキサヒドロ-および 6-エトキシ-1,2,3,4,4a,5a,8a,8b-オクタヒドロ-6H-ピロロ [ 3 ' , 4 ' : 4,5 ] フロ [ 3,2-b ] ピリド-8 ( 7H ) -オン誘導体の一般的定義を提供する。

これらの式 ( I a , b ) および ( I e , f ) において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{16}$ 、X および B は、それぞれ好ましくは本発明の一般式 ( I ) の物質の記載に関連してこのような置換基について好適であるとすでに述べた基を表す。

40

出発材料として使用する一般式 ( I a , b ) の 6-ヒドロキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-ヘキサヒドロ-および 6-ヒドロキシ-1,2,3,4,4a,5a,8a,8b-オクタヒドロ-6H-ピロロ [ 3 ' , 4 ' : 4,5 ] フロ [ 3,2-b ] ピリド-8 ( 7H ) -オン誘導体、ならびに一般式 ( I e , f ) の 6-アルコキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-ヘキサヒドロ-および 6-アルコキシ-1,2,3,4,4a,5a,8a,8b-オクタヒドロ-6H-ピロロ [ 3 ' , 4 ' : 4,5 ] フロ [ 3,2-b ] ピリド-8 ( 7H ) -オン誘導体は新規であり、それらは上記にさらに記載した方法により得ることができる。

式 ( X ) は、本発明の方法 4 a を行うために出発材料として使用するさらなる化合物の一般的定義を提供する。

式 ( X ) において、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$  および M は、それぞれ本発明の一般式 ( I ) の物質の記載に関連してこのような置換基について好適であるとすでに述べた意味を有する。

50

式 (XI) の有機金属化合物は、有機化学で一般的に既知の化合物であり、そしてそれらの幾つかは市販されているか、または技術文献から既知な方法により得ることができる (Houben-Weyl、有機化学の手法、第13/5および13/6巻、1980を参照にされたい)。

化合物 (I a, b) および (I e, f) と一般式 (X) の化合物との反応は、好ましくは触媒の存在下、溶媒を使用して行う (Houben-Weyl、有機化学の手法、第E21巻、p.1968を参照にされたい)。

本発明の方法 4 a を行うために適当な触媒は、塩化アルミニウム、三弗化ホウ素またはそのエテレート、ジ (イソプロピルオキシ) チタニウム (IV) ジクロライド、塩化チタン (IV)、塩化錫 (IV)、錫 (IV) トリフラート、塩化亜鉛 (II)、臭化亜鉛 (II)、臭化マグネシウム (II)、エチルアルミニウムジクロライドまたはトリメチルシリルトリフラートのようなすべての適当なルイス酸である。

10

好適なルイス酸は、三弗化ホウ素またはそのエテレートおよび塩化チタン (IV) である。本発明の方法 4 a を行うために適当な希釈剤は、例えばエーテル、ジオキサン、アセトニトリルまたはテトラヒドロフラン、ハロゲン化炭化水素、特に塩化メチレンまたはクロロホルムのような塩化炭化水素のような方法 2 で述べた不活性な非プロトン性溶媒であるが、ベンゼンまたはトルエンのような芳香族炭化水素も適当である。

方法 4 a は、一般式 (I a, b) または (I e, f) の化合物を、触媒の存在下で一般式 (XI) の化合物と述べた 1 種の希釈剤中で反応させることにより行う。

反応時間は、1 から 48 時間である。反応は -150 から +100 の間、好ましくは -100 から +50 の間の温度、特に好ましくは -85 から室温で行う。反応は大気圧下および保護ガスの雰囲気で行う。本発明に従い方法 4 a を行うために、一般的に 1 モルの式 (I a, b) または (I e, f) の化合物あたり 1.0 ~ 5.0 モル、好ましくは 1.5 ~ 3.0 モルの式 (XI) の有機金属化合物を使用する。

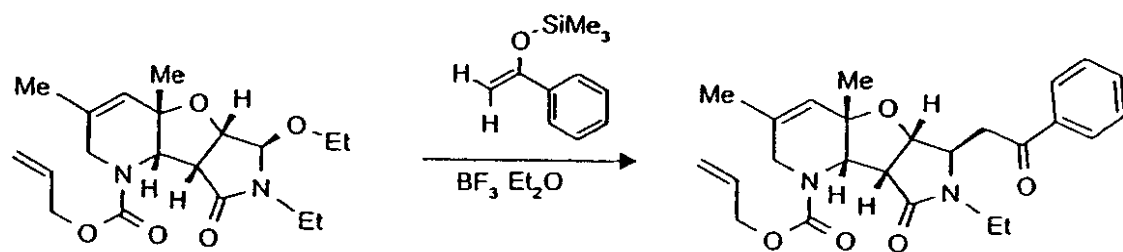
20

反応が終了した後、反応溶液を洗浄し、そして有機相を分離し、乾燥そして減圧下で濃縮する。得られた生成物は再結晶化、真空蒸留またはカラムクロマトグラフィーにより常法で精製することができる (製造例も参照にされたい)。

一般式 (I i) の新規な 6-置換-1,2,4a,5a,8a,8b-(z)-ヘキサヒドロ-6H-ピロロ [3',4':4,5] フロ [3,2-b] ピリド-8 (7H)-オン誘導体を製造するための方法 4 b において、一般式 (I e) の化合物として 1-アシルオキシカルボニル-6-エトキシ-7-エチル-1,2,4a,5a,8a,8b-(z)-ヘキサヒドロ-3,4a,-ジメチル-6H-ピロロ [3',4':4,5] フロ [3,2-b] ピリド-8 (7H)-オンを使用し、そして一般式 (XI) の化合物として 1-フェニルトリメチルシロキシエチレンを使用するならば、方法は以下の反応スキーム XI により記載することができる：

30

### スキーム XI



40

6α-異性体

6α-異性体

式 (I e) は、本発明の方法 4 b を行うために出発材料として必要な 6-アルコキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-ヘキサヒドロ-6H-ピロロ [3',4':4,5] フロ [3,2-b] ピリド-8 (7H)-オン誘導体の一般的定義を提供する。

この式 (I e) において、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>16</sup>、X および B は、それぞれ好ましくは本発明の一般式 (I) の物質の記載に関連してこのような置換基について好適であるとすでに述べた基を表す。

50

出発材料として使用する一般式 ( I e ) の6-アルコキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-ヘキサヒドロ-6H-ピロロ [ 3 ' , 4 ' : 4,5 ] フロ [ 3,2-b ] ピリド-8 ( 7H ) -オン誘導体は新規であり、それらは上記にさらに記載した方法により得ることができる。

式 ( XII ) は、本発明の方法 4 b を行うために出発材料として必要なさらなる化合物の一般的定義を提供する。

式 ( XII ) において、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^{19}$  は、それぞれ本発明の一般式 ( I ) の物質の記載に関連してこのような置換基について好適であるとすでに述べた意味を有する。

式 ( XII ) の化合物は有機化学で一般的に既知の化合物であり、そしてそれらの幾つかは市販されているか、または技術文献から既知な方法により得ることができる ( Houben-Weyl、有機化学の手法、第13/5および13/6巻、1980を参照にされたい)。

化合物 ( I e ) と一般式 ( XII ) の化合物との反応は、好ましくは触媒の存在下、希釈剤を使用して行う。

本発明の方法 4 b を行うために適当な触媒は、方法 4 b に適当でもあるすべてのルイス酸である。

方法 4 b に好適なルイス酸は、三弗化ホウ素またはそのエテレートおよび塩化チタン ( IV ) または塩化錫 ( IV ) である。

本発明の方法 4 a を行うために適当な希釈剤は、例えばエーテル、ジオキサン、アセトニトリルまたはテトラヒドロフラン、ハロゲン化炭化水素、特に塩化メチレンまたはクロロホルムのような塩化炭化水素のような方法 2 で述べた不活性な非プロトン性溶媒であるが、ベンゼンまたはトルエンのような芳香族炭化水素も適当である。

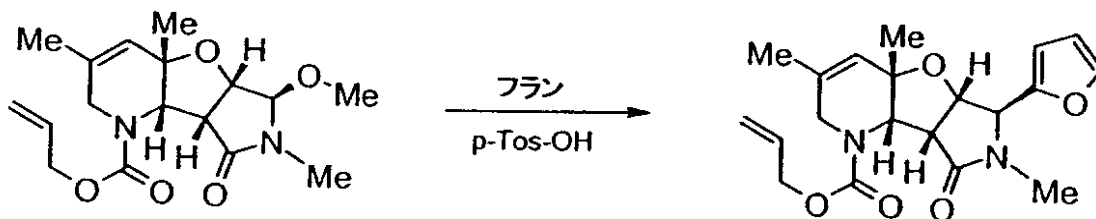
方法 4 b は、一般式 ( I e ) の化合物を、触媒の存在下で一般式 ( XII ) の化合物と述べた1種の希釈剤中で反応させることにより行う。

反応時間は、1から48時間である。反応は-150 から+100 の間、好ましくは-100 から+50 の間の温度、特に好ましくは-85 から室温で行う。反応は大気圧下および保護ガスの雰囲気で行う。本発明に従い方法 4 b を行うために、一般的に1モルの式 ( I e ) の化合物あたり1.0~5.0モル、好ましくは1.5~3.0モルの式 ( XII ) の化合物を使用する。

反応が終了した後、反応溶液を洗浄し、そして有機相を分離し、乾燥そして減圧下で濃縮する。得られた生成物を再結晶化、真空蒸留またはカラムクロマトグラフィーにより常法で精製することができる ( 製造例も参照にされたい)。

一般式 ( I g , h ) の新規な6-置換-1,2,4a,5a,8a,8b- ( ± ) -ヘキサヒドロ-および6-置換-1,2,4a,5a,8a,8b- ( ± ) -オクタヒドロ-6H-ピロロ [ 3 ' , 4 ' : 4,5 ] フロ [ 3,2-b ] ピリド-8 ( 7H ) -オン誘導体を製造するための方法 4 c において、一般式 ( I e ) の化合物として1-アリルオキシカルボニル-6 -エトキシ-7-エチル-1,2,4a , 5a , 8a , 8b - ( ± ) -ヘキサヒドロ-3,4a,-ジメチル-6H-ピロロ [ 3 ' , 4 ' : 4,5 ] フロ [ 3,2-b ] ピリド-8 ( 7H ) -オンを使用し、そして一般式 ( XIII ) の化合物としてフランを使用するならば、方法は以下の反応スキームXIIにより表すことができる：

### スキーム XII



式 ( I e ) は、本発明の方法 4 c を行うために出発材料として必要な6-アルコキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-ヘキサヒドロ-6H-ピロロ [ 3 ' , 4 ' : 4,5 ] フロ [ 3,2-b ] ピリド-8 ( 7H ) -オン誘導体の一般的定義を提供する。

この式 ( I e ) において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{16}$ 、X および B は、それぞれ好ましくは本発明の一般式 ( I ) の物質の記載に関連してこのような置換基について好適であると

10

20

30

40

50

すでに述べた基を表す。

出発材料として使用する一般式 (I e) の6-アルコキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-ヘキサヒドロ-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]ピリド-8(7H)-オン誘導体は新規であり、それらは上記にさらに記載した方法により得ることができる。

式 (XIII) は、本発明の方法 4 c を行うために出発材料として必要なさらなる化合物の一般的定義を提供する。

式 (XIII) において、R<sup>17</sup> は、本発明の一般式 (I) の物質の記載に関連してこのような置換基について好適であるとすでに述べた意味を有する。

式 (XIII) の化合物は有機化学で一般的に既知の化合物であり、そしてそれらの幾つかは市販されているか、または技術文献から既知な方法により得ることができる (フラン: P. Bosshard, C. H. Engster: *Advances Heterocycl. Chem* で; A. R. Katritzky, A. J. Boulton 編集、第 7 巻ニューヨークアカデミック出版 (Academic Press)、1966, p377 を参照にされたい)。

化合物 (I e) と一般式 (XIII) の化合物との反応は、好ましくは触媒の存在下、希釈剤を使用して行う。

本発明の方法 4 c を行うために適当な触媒は、方法 3 にも適当なすべての酸である。

方法 4 c に好適な酸は鉱酸、特に硫酸または有機酸、特に酢酸またはパラトルエンスルホン酸または *n*-ナフタレンスルホン酸のようなスルホン酸である。

本発明の方法 4 c を行うために適当な希釈剤は、例えばエーテル、ジオキサン、アセトニトリルまたはテトラヒドロフラン、ハロゲン化炭化水素、特に塩化メチレンまたはクロロホルムのような塩化炭化水素のような方法 3 で述べた不活性な非プロトン性溶媒であるが、ベンゼンまたはトルエンのような芳香族炭化水素も適当である。しかし、一般式 (XIII) の化合物のみを等モル量または過剰に使用することも有利である。

方法 4 c は、一般式 (I e) の化合物を、触媒の存在下で一般式 (XIII) の化合物と、適当ならば述べた 1 種の希釈剤中で反応させることにより行う。

反応時間は、1 から 48 時間である。反応は -100 から +100 の間、好ましくは -50 から +50 の間の温度、特に好ましくは -10 から室温で行う。反応は大気圧下で行う。本発明に従い方法 7 c を行うために、一般的に 1 モルの式 (I e) の化合物あたり 1.0 ~ 5.0 モル、好ましくは 1.5 ~ 3.0 モルの式 (XIII) の化合物を使用する。

反応が終了した後、反応溶液を洗浄し、そして有機相を分離し、乾燥そして減圧下で濃縮する。得られた生成物は再結晶化、真空蒸留またはカラムクロマトグラフィーにより常法で精製することができる (製造例も参照にされたい)。

本発明の方法 2、3 および 4 を使用して、出発材料の元の配置のままの本発明の化合物を、両 (S) および (R) 配置 (または L および D 配置) を有する個々の構成単位から得ることができる。しかし使用する出発材料に依存して、本発明の化合物の 6 位に目的とする反転を行うことも可能である。

上記の変更法 2、3 および 4 において「不活性溶媒」とは、各々の場合で特定の反応条件下では不活性であるが、任意の反応条件で不活性になる必要はない溶媒を意味する。

活性化合物は、ヒトおよび家畜中、育種、動物園、研究用および試験動物、ならびに動物管理および動物育種における愛玩動物で生じる病原性の内部寄生体を防除するために適し、温血動物に対する好ましい毒性を有する。活性化合物は有害生物の発育のすべての、または個々の段階に対して活性であり、耐性種および通常感受性の種に対して活性である。病原性の内部寄生体を防除することにより、疾病、死亡および生産性の低下 (例えば、肉、ミルク、ウール、皮、卵、蜂蜜等の生産において) を減少させるので、より経済的かつ容易な動物管理が活性化合物の使用により可能となる。病原性の内部寄生体には糸虫、吸虫、線虫、鉤頭虫を含み、特に:

擬葉目 (Pseudophyllidea) から例えば、ジフィルロボトリウム種 (*Diphyllobothrium* sp.)、スピロメトラ種 (*Spirometra* spp.)、シストセファラス種 (*Schistocephalus* spp.)、リグラ種 (*Ligula* spp.)、ボツリジウム種 (*Bothridium* spp.)、ジフロゴノポラス種 (*Diphlogonoporus* spp.)。

円葉糸虫目 (Cyclophyllidea) から例えば、メソセストイデス種 (Mesocestoides spp.)、アノプロセファラ種 (Anoplocephala spp.)、パラノプロセファラ種 (Paranoplocephala spp.)、モニエジア種 (Moniezia spp.)、チサノソムサ種 (Thysanosomsa spp.)、チサニエジア種 (Thysaniezia spp.)、アビテルリナ種 (Avitellina spp.)、ステレシア種 (Stilesia spp.)、シットタエニア種 (Cittotaenia spp.)、アンディラ種 (Ancyra spp.)、ベルチエーラ種 (Bertiella spp.)、タエニア種 (Taenia spp.)、エキノコッカス種 (Echinococcus spp.)、ヒダチゲラ種 (Hydatigera spp.)、ダバイネア種 (Davainea spp.)、ライルリエチナ種 (Raillietina spp.)、ヒメノレピス種 (Hymenolepis spp.)、エキノレピス種 (Echinolepis spp.)、エキノコチーレ種 (Echinocotyle spp.)、ジオルクス種 (Diorchis spp.)、ジピリジウム種 (Dipylidium spp.)、ジョイ

10

オキシエーラ種 (Joyeuxiella spp.)、ジプロピリジウム種 (Diplopylidium spp.)。単生綱 (Monogenea) から例えば、ギロダクチラス種 (Gyrodactylus spp.)、ダクチロギラス種 (Dactylogyrus spp.)、ポリストーマ種 (Polystoma spp.)。

二生類 (Digenea) から例えば、ジプロストマム種 (Diplostomum spp.)、ポストジプロストマム (Posthodiplostomum spp.)、スキストソーマ種 (Schistosoma spp.)、トリコビルハルジア種 (Trichobilharzia spp.)、オルニソビルハルジア種 (Ornithobilharzia spp.)、オストロビルハルジア種 (Austrobilharzia spp.)、ギガントビルハルジア種 (Gigantobilharzia spp.)、ロイコクロリジウム (Leucochloridium spp.)、ブラッキライマ種 (Brachylaima spp.)、エキノストーマ種 (Echinostoma spp.)、エキノパリフィウム (Echinoparyphium spp.)、エキノカスムス種 (Echinochasmus spp.)、ハイポデラエウム種 (Hypoderaeum spp.)、ファシオーラ種 (Fasciola spp.)、ファスシオリデス種 (Fasciolides spp.)、ファスシオロプシス (Fasciolopsis spp.)、シクロコエラム種 (Cyclocoelum spp.)、チフロコエラム種 (Typhlocoelum spp.)、パラムピストマム種 (Paramphistomum spp.)、カリコホロン種 (Calicophoron spp.)、コチロホロン種 (Cotylophoron spp.)、ギガントコチレ種 (Gigantocotyle spp.)、フィスコエデリウス種 (Fischoederius spp.)、ガラストロチラカス種 (Gastrothylacus spp.)、ノトコチラス種 (Notocotylus spp.)、カラトロピス種 (Cattatropis spp.)、プラギオルキス種 (Plagiorchis spp.)、プロストゴニマス種 (Prosthogonimus spp.)、ジクロコエリウム種 (Dicrocoelium spp.)、ユーリトレマ種 (Eurytrema spp.)、トログロテレマ種 (Troglotrema spp.)、パラゴニマス種 (Paragonimus spp.)、コルリリクラム種 (Colliricium spp.)、ナノフィエタス種 (Nanophyetus spp.)、オピストリキス種 (Opisthorchis spp.)、クロノルキス種 (Clonorchis spp.)、メトルキス種 (Metorchis spp.)、ヘテロフィエス種 (Heterophyes spp.)、メタゴニスムス種 (Metagonimus spp.)。エノプリディア (Enoplida) から例えば、トリキュリス (Trichuris spp.)、カピルラリア種 (Capillaria spp.)、トリコモソイデス種 (Trichomosoides spp.)、トリキネーラ種 (Trichinella spp.)。

20

30

杆線虫目 (Rhabditia) から例えば、ミクロネーマ種 (Micronema spp.)、ストロンギロイデス種 (Strongyloides spp.)。

円虫目 (Strongylida) から例えば、ストロニラス種 (Strongylus spp.)、トリオドントフォラス種 (Triodontophorus spp.)、オエソファーゴドンタス種 (Oesophagodontus spp.)、トリコネーマ種 (Trichonema spp.)、ギアロセファラス種 (Gyalocephalus spp.)、シンドロファリンクス種 (Cylindropharynx spp.)、ポテリオストマム種 (Poteriostomum spp.)、シクロコセラカス種 (Cyclococercus spp.)、シリコステファナス種 (Cylicostephanus spp.)、オエソファーゴストマム (Oesophagostomum spp.)、カベリタ種 (Chaberita spp.)、ステファヌナラス種 (Stephanurus spp.)、アンシロストーマ種 (Ancylostoma spp.)、ウンシナリア種 (Uncinaria spp.)、ブノストナム種 (Bunostomum spp.)、グロボセファラス種 (Globocephalus spp.)、シンガマス種 (Syngamus spp.)、シアトストーマ種 (Cyathostoma spp.)、メタストロンギラス種 (Metastrongylus spp.)、ジクチオカウラス種 (Sictyocaulus spp.)、ムエレリス種 (Muelleris spp.)、プロトストロンギラス種 (Protostrongylus spp.)、ネオストロンギラス種 (Neostromy

40

50

lus spp.)、シストカウラス種 (Cystocaulus spp.)、ニューモストロンギラス種 (Pneumostromylus spp.)、スピコカウラス種 (Spicocaulus spp.)、エラフォストロンギラス種 (Elaphostromylus spp.)、パレラフォストロンギラス種 (Parelaphostromylus spp.)、クレノソーマ種 (Crenosoma spp.)、パラクレノソーマ種 (Paracrenosoma spp.)、アンギオストロンギラス種 (Angiostromylus spp.)、アエルロストロンギラス種 (Aelurostrongylus spp.)、フィラロイデス種 (Filaroides spp.)、パラフィラロイデス種 (Parafilaroides spp.)、トリコストロンギラス種 (Trichostrongylus spp.)、ヘモンカス種 (Haemonchus spp.)、オステルタギア種 (Ostertagia spp.)、マーシャルラギア種 (Marshallagia spp.)、コーペリア種 (Cooperia spp.)、ネマトディラス種 (Nematodirus spp.)、ヒオストロンギラス種 (Hyostromylus spp.)、オベリスコイデス種 (Obeliscoides spp.)、アミドストマム種 (Amidostomum spp.)、オルラナス種 (Ollulanus spp.)。

10

蟻虫目 (Oxyurida) から例えば、オキシウリス種 (Oxyuris spp.)、エンテロビウス種 (Enterobius spp.)、パッサルラス種 (Passalurus spp.)、シファシア種 (Syphacia spp.)、アスピクルリス種 (Aspiculuris spp.)、ヘテラキス種 (Heterakis spp.)。

回虫目 (Ascaridia) から例えば、アスカリス種 (Ascaris spp.)、トキサスカリス種 (Toxascaris spp.)、トキシカラ種 (Toxocara spp.)、パラスカリス種 (Parasacris spp.)、アニサキス種 (Anisakis spp.)、アスカリジア種 (Ascaridia spp.)。

施尾線虫目 (Spirurida) から例えば、グナソストマ種 (Gnathostoma spp.)、フィサロプテラ種 (Physaloptera spp.)、セラジア種 (Thelazia spp.)、ゴンギロネーマ種 (Gongylonema spp.)、ハプロネーマ種 (Habronema spp.)、パラプロネーマ種 (Parabronema spp.)、ドラキア種 (Draschia spp.)、ドラクンクラス種 (Dracunculus spp.)。

20

糸状虫科 (Filariida) から例えば、ステファノフィラリア種 (Stephanofilaria spp.)、パラフィラリア種 (Parafilaria spp.)、セタリア種 (Stearia spp.)、ロア種 (Loa spp.)、ジロフィラリア種 (Dirofilaria spp.)、リトモソイデス種 (Litomosoides spp.)、ブルギア種 (Brugia spp.)、ヴッケレリア種 (Wuchereria spp.)、オンコセルカ種 (Onchocerca spp.)。

巨吻鉤頭虫目 (Gigantorhynchida) から例えば、フィリコリス種 (Fillicollis spp.)、モニリホルミス種 (Miniliformis spp.)、マクラカントルヒンカス種 (Macracanthorhynchus spp.)、プロステノルキス種 (Prosthenorchis spp.)。

30

家畜および育種動物には、例えば家禽、馬、ヒツジ、ブタ、ヤギ、ラクダ、水牛、ロバ、ウサギ、ダマジカ、トナカイのような哺乳類、例えばミンク、チンチラ、アライグマのような毛皮獣、ニワトリ、アヒル、七面鳥、カモのような鳥、例えばマス、コイ、ウナギのような淡水魚および塩水魚、爬虫類、例えばミツバチおよびカイコのような昆虫を含む。研究用および試験動物には、マウス、ラット、モルモット、ゴールデンハムスター、イヌおよびネコを含む。

愛玩動物にはイヌおよびネコを含む。

化合物は予防的および治療的の両方に使用することができる。

活性化合物は、直接的にまたは適当な製剤の状態では直腸に、非経口的に、経皮的に、鼻内に、環境の処理よりまたは例えばストリップ、シート、テープ、カラー、耳マーク、脚テープ、マーキングデバイスのような活性化合物を含有する成型品を用いて使用することができる。

40

活性化合物の直腸使用は、例えば粉剤、錠剤、カプセル、ペースト、飲料、粒剤、経口投与可能な溶剤、懸濁液および乳液、ボリー (boli)、薬を加えた飼料および飲料水の状態で行われる。経皮的な使用は、例えばディップ、スプレーまたは注ぐ、およびスポット添加する製剤状態で行う。非経口的な使用は、注入 (筋肉内、皮下、静脈内、腹腔内) の状態またはインプラントにより行う。

適当な製剤は：

注入溶剤、経口溶剤、希釈後の経口投与用濃縮剤、皮膚上または体腔内への溶剤、注ぐ製剤、ゲルのような溶剤；

50

経口または経皮的使用ならびに注入に乳剤および懸濁剤：半 - 固体製剤；

活性化合物が軟膏の基剤または水中油型または油中水型の乳液の基剤として処理されている製剤；

粉末、プレミックスまたは濃縮物、粒剤、ペレット、錠剤、ポーリ、カプセル、エアゾールおよび吸入剤、活性化合物を含有する成型品のような固体製剤。

注入溶剤は、静脈内、筋肉内および皮下に投与される。

注入溶剤は、活性化合物を適当な溶剤に溶解し、そして必要ならば可溶化剤、酸、塩基、緩衝塩、酸化防止剤、保存剤のような添加剤を加えることにより調製される。溶剤は滅菌濾過に供され、そしてビンに詰められる。

挙げることができる溶剤は、水、エタノール、ブタノール、ベンジルアルコール、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールのようなアルコール、N-メチル-ピロリドンのような生理的に耐容される溶媒、およびそれらの混合物である。

適当ならば、活性化合物は注入に適する生理的に耐容される植物または合成油に溶解することができる。

挙げることができる可溶化剤は、活性化合物の主溶媒中での溶液を促進、または活性化合物の沈殿を防止する溶媒である。例としては、ポリビニルピロリドン、ポリオキシエチル化ひまし油、ポリオキシエチル化ソルビタンエステルがある。

保存剤は、ベンジルアルコール、トリクロロブタノール、p-ヒドロキシ安息香酸エステル、n-ブタノールである。

経口溶剤は、直接使用する。濃縮剤は使用濃度に事前に希釈した後に使用する。経口溶剤および濃縮剤は、注入溶剤について上記に記載したように調製されるが、滅菌操作を省略することができる。

皮膚上に使用するための溶剤は、滴下または塗る、もみ込む、振りかける、または噴霧する。これらの溶剤は注入溶剤用について上に記載したように調製する。

調製中に増粘剤を加えることが有利である。増粘剤は、ベントナイト、コロイド状珪酸、モノステアリン酸アルミニウムのような無機増粘剤、セルロース誘導体、ポリビニルアルコールおよびそれらのコポリマー、アクリレートおよびメタクリレートのような有機増粘剤である。

ゲルは皮膚に投与または噴霧し、あるいは体腔に導入される。ゲルは注入用溶剤について上に記載したように調製した溶液に、軟膏 - 様の粘稠度を有する透明な組成物を形成するような増粘剤の量を加えることにより調製する。上記に挙げた増粘剤を、増粘剤として使用する。

注ぐ製剤は、皮膚の限られた領域に注がれるか、または噴霧され、活性化合物は皮膚を浸透し、そして全身的に作用する。

注ぐ製剤は、皮膚が耐容性のある適当な溶媒または溶媒混合物に活性化合物を溶解、懸濁または乳化することにより調製される。適当ならば、着色剤、吸収促進物質、酸化防止剤、光安定剤、接着剤のようなさらなる助剤を加える。

挙げることができる溶媒は、水、アルカノール、グリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリセロール、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、フェノキシエタノールのような芳香族アルコール、酢酸エチル、酢酸ブチル、安息香酸ベンジルのようなエステル、アルキレングリコールアルキルエーテルのような、ジプロピレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノ - ブチルエーテルのようなエーテル、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン、芳香族および/または脂肪族炭化水素、植物または合成油、DMF、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、2,2-ジメチル-4-オキシ-メチレン-1,3-ジオキサランである。

着色剤は、動物に使用されることが承認されており、溶解または懸濁できるすべての着色剤である。

吸収 - 促進物質は、例えばDMSO、イソプロピルミリスレート、ジプロピレングリコールペラルゴネート、シリコーン油、脂肪族エステル、トリグリセリド、脂肪アルコールのようなスプレッディングオイルである。

10

20

30

40

50

酸化防止剤は、メタ重亜硫酸カリウムのような亜硫酸塩またはメタ重亜硫酸塩、アスコルビン酸、ブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、トコフェロールである。

光安定剤は、例えばノバンチソール酸である。

接着剤は、例えばセルロース誘導体、澱粉誘導体、ポリアクリレート、アルギン酸塩、ゼラチンのような天然に存在するポリマーである。

乳化剤は、経口的に、経皮的に、あるいは注入に使用できる。

乳化剤は、油中水型または水中油型のいずれかである。

それらは活性化化合物を疎水性または親水性のいずれかの相に溶解し、そしてこの溶液を他の相の溶媒と、適当な乳化剤により、そして適当ならば着色剤、吸収促進物質、保存剤、酸化防止剤、光安定剤、粘性増加物質のような他の助剤を加えて均質化する。

挙げることができる疎水性相（油）は、パラフィン油、シリコン油、ゴマ油、アーモンド油、ひまし油のような天然に存在する植物油、カプリル酸/カプリン酸ビグリセリドのような合成トリグリセリド、鎖長  $C_{8-12}$  の植物脂肪酸または他の特別に選択された天然に存在する脂肪酸とのトリグリセリド混合物、飽和もしくは不飽和脂肪酸の部分グリセリド混合物であり、これらはヒドロキシル基、 $C_8/C_{10}$ -脂肪酸のモノ-およびジグリセリドを含んでもよい。

エチルステアレート、ジ-n-ブチリルアジペート、ヘキシルラウレート、ジイソプロピルグリコールペラルゴネートのような脂肪酸エステル、中鎖長の分枝脂肪酸と鎖長  $C_{16-18}$  の飽和脂肪アルコールとのエステル、イソプロピルミリステート、イソプロピルパルミテート、鎖長  $C_{12} - C_{18}$  の飽和脂肪アルコールのカプリル酸/カプリン酸エステル、オレイルオレート、デシルオレート、エチルオレート、エチルラクテート、合成のアヒルのアロピギール腺脂肪 (duck aropygeal gland fat)、ジブチルフタレート、ジイソプロピルアジペートのような蠟質の脂肪酸エステル、後者または他に関連するエステル混合物である。イソトリデシルアルコール、2-オクチルドデカノール、セチルステアリルアルコール、オレイルアルコールのような脂肪アルコール。

例えばオレイン酸およびその混合物のような脂肪酸。

挙げることができる親水性相は：

水、例えばプロピレングリコール、グリセロール、ソルビトールのようなアルコールおよびそれらの混合物。

挙げることができる乳化剤は：例えばポリオキシエチル化ヒマシ油、ポリオキシエチル化ソルビタンモノオレート、ソルビタンモノステアレート、モノステアリン酸グリセロール、ポリオキシエチルステアレート、アルキルフェノールポリグリコールエーテルのような非イオン性表面活性剤；

ジ-Na N-ラウリル- -イミノジプロピオネートまたはレシチンのような両電解性表面活性剤；

Na ラウリルサルフェート、脂肪アルコールエーテル - サルフェート、モノ/ジアルキルポリグリコールエーテルオルトリン酸エステルモノエタノールアミン塩のようなアニオン性表面活性剤。

挙げることができるさらなる助剤は：カルボキシメチルセルロース、メチルセルロースおよび他のセルロースおよび澱粉誘導体、ポリアクリレート、アルギン酸塩、ゼラチン、アラビアガム、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、メチルビニルエーテルと無水マレイン酸のコポリマー、ポリエチレングリコール、蠟、コロイド状珪酸のような粘性付与剤または掲げた物質の混合物である。

懸濁液は、経口的に、経皮的に、あるいは注入剤として使用することができる。それらは活性化化合物をキャリアー液体に懸濁し、適当ならば湿潤剤、着色剤、吸収促進物質、保存剤、酸化防止剤、光安定剤のような他の助剤加えることにより調製される。

挙げることができるキャリアー液体は、すべての均質な溶媒および溶媒混合物である。

挙げることができる湿潤剤（分散助剤）は、上記の表面活性剤である。

挙げることができる他の助剤は、上記に記載したものである。

10

20

30

40

50

半固体製剤は、経口的または経皮的に投与することができる。半固体製剤は、それらの粘度がより高いという点でのみ懸濁剤および乳剤と異なる。

固体製剤を調製するために、活性化合物を適当なキャリアー物質と混合し、適当ならば助剤を加え、そして混合物を所望の形態にする。

挙げることができるキャリアー物質は、すべての生理的に耐容される固体の不活性物質である。無機または有機物質はそのような不活性の物質として役立つ。無機物質は、例えば塩化ナトリウム、炭酸カルシウムのような炭酸塩、重炭酸塩、酸化アルミニウム、珪酸、アルミナ、沈殿またはコロイド状の二酸化珪素、リン酸塩である。

有機物質は例えば、糖、セルロース、粉末ミルク、動物粉、穀粉および粉碎した穀類、澱粉のような食料および飼料である。

10

助剤は、既に掲げた保存剤、酸化防止剤、染料である。

他の適当な助剤は、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、ベントナイトのような潤滑剤およびスリップ剤、澱粉または架橋ポリビニルピロリドンのような分解を促進する物質、例えば澱粉、ゼラチンまたは直鎖ポリビニルピロリドンのような結合剤、ならびに微結晶化セルロースのような乾燥結合剤である。

活性化合物は、相乗物質との、または病原性の内部寄生体に対して作用する他の活性化合物との混合物として存在することもできる。そのような活性化合物は、例えばL-2,3,5,6-テトラヒドロ-6-フェニルイミダゾチアゾール、ベンズイミダゾール-カルバメート、パラジ-カンテル、ピランテル、フェバンテルである。

即使用可能な製剤は、10ppm~20重量パーセント、好ましくは0.1~10重量パーセントの濃度の活性化合物を含んで成る。

20

使用前に希釈する製剤は、0.5~90重量%、好ましくは5~50重量%濃度の活性化合物を含んで成る。

実施例 A

インビボ線虫試験

捻転胃虫 (*Haemonchus contortus*) / ヒツジ

実験的に*Haemonchus contortus*を感染させヒツジを、寄生体の発症前期が終わった後に処置した。活性化合物は経口的に、および/または静脈内に純粋な活性化合物として投与した。

効力は、処置前後に糞中に排泄された寄生虫の卵を計数することにより定量的に決定する。

30

処置後の卵の排泄の完全な消失は、寄生虫が駆除されたか、またはもはや卵を生産できないほどひどく傷害されたことを意味する(用量効果: Dosis effectiva)。

試験した活性化合物および効果的用量(用量効果)は、以下の表から理解できる。

活性化合物の 実施例番号	用量効果 [mg/kg] で
7	1.0
13	1.0
17	1.0
40	1.0
52	1.0
88	1.0

40

実施例 B

インビボ線虫試験

トリコストロンギラス コルブリホルミス (*Trichostrongylus colubriformis*) / ヒツジ

50

実験的にトリコストロンギラス コルブリホルミス (*Trichostrongylus colubriformis*) を感染させヒツジを、寄生体の発症前期が終わった後に処置した。活性化合物は経口的に、および/または静脈内に純粋な活性化合物として投与した。

効力は、処置前後に糞中に排泄された寄生虫の卵を計数することにより定量的に決定する。

処置後の卵の排泄の完全な消失は、寄生虫が駆除されたか、またはもはや卵を生産できないほどひどく傷害されたことを意味する(用量効果:Dosis effectiva)。

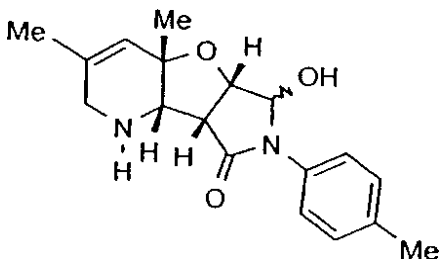
試験した活性化合物および効果的用量(用量効果)は、以下の表から理解できる。

活性化合物の 実施例番号	用量効果 [mg/kg]で
13	1.0
17	1.0
40	1.0

10

#### 製造例

6 および6 -ヒドロキシ-7-(p-トリル)-1,2,4a,5a,8a,8b-(Z)-ヘキサヒドロ-3,4a-ジメチル-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]-ピリド-8(7H)-オン



20

1.6g (4.9ミリモル)の7-(p-トリル)-4a,5a,8a,8b-(±)-テトラヒドロ-3,4a-ジメチル-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]-ピリジン-6,8(7H)-ジオンを50mlのメタノールの懸濁し、-5℃で少量ずつ0.24g (6.37ミリモル)のNaBH<sub>4</sub>と混合する。混合物を0℃で1時間、そして室温で約18時間攪拌する。次に混合物を1N HClで酸性化(pH 7~8)し、そして全反応溶液を減圧下で濃縮する。生成残渣はクロロホルムに溶解し、そして有機相を水および飽和NaCl溶液で繰り返し抽出する。有機相を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして減圧下で濃縮する。これにより6/6-ヒドロキシ異性体混合物を得、これは移動相にシクロヘキサン:アセトン(2:1)を使用してシリカゲルカラム(シリカゲル 60-Merck、粒子サイズ:0.04~0.063mm)で分離することができる。

30

#### 実施例 1

6-ヒドロキシ-7-(p-トリル)-1,2,4a,5a,8a,8b-(±)-ヘキサヒドロ-3,4a-ジメチル-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]-ピリド-8(7H)-オン

融点: 171

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.25, 1.73, 2.33 (s, 9H, -CH<sub>3</sub>); 3.19-3.26 (m, 3H, -N-CH<sub>2</sub>-, -N-CH-); 3.63 (dd, 1H, -CH-CO-); 4.08, 4.93 (2d, 2H, -CH<sub>2</sub>-7H-, J = 14,6 Hz); 4.68 (dd, 1H, -O-CH-); 4.78 (d, 1H, -CH-OH); 5.53 (s, 1H, =CH-); 6.1 (brd.s, 1H, -OH); 7.12, 7.14 (2d, 4H, 7H-H, J = 8.1 Hz) ppm.

40

#### 実施例 2

6-ヒドロキシ-7-(p-トリル)-1,2,4a,5a,8a,8b-(±)-ヘキサヒドロ-3,4a-

50

ジメチル-6H-ピロロ [3',4':4,5] フロ [3,2-b] -ピリド-8(7H)-オン

融点 : 143 ~ 144

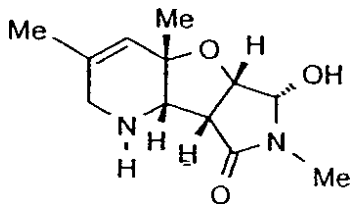
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.17, 1.41, 2.31 (s, 9H,  $-\text{CH}_3$ ); 3.18 (brd, 2H,  $-\text{N}-\text{OCH}_2-$ ); 3.25 (d, 1H,  $-\text{N}-\text{CH}-$ ); 3.64 (dd, 1H,  $-\text{CH}-\text{CO}-$ ); 4.04, 4.65 (2d, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ ;  $J = 14.6$  Hz); 4.37 (dd, 1H,  $-\text{O}-\text{CH}-$ ); 5.05 (d, 1H,  $-\text{CH}-\text{OH}$ ); 5.43 (s, 1H,  $=\text{CH}-$ ); 7.10, 7.23 (2d, 4H,  $\text{NH}-\text{H}$ ,  $J = 8.1$  Hz) ppm.

EI-MS  $m/z$  (%): 328 ( $\text{M}^+$ , 2); 310 (28); 108 (100).

10

### 実施例 3

6-ヒドロキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-(±)-ヘキサヒドロ-3,4a,7-トリメチル-6H-ピロロ [3',4':4,5] フロ [3,2-b] -ピリド-8(7H)-オン



20

実施例 1 に準じて、6-ヒドロキシ異性体を :

5.00g (0.020モル) の4a,5a,8a,8b-(±)-テトラヒドロ-3,4a,7-トリメチル-6H-ピロロ [3',4':4,5] フロ [3,2-b] -ピリジン-6,8(7H)-ジオン

0.98g (0.026モル) の $\text{NaBH}_4$

100ml のメタノール

から製造する。

これにより3.2g (理論値の66.9%) の6-ヒドロキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-(±)-ヘキサヒドロ-3,4a,7-トリメチル-6H-ピロロ [3',4':4,5] フロ [3,2-b] -ピリド-8(7H)-オンを得る。

融点 : 158 ~ 160

30

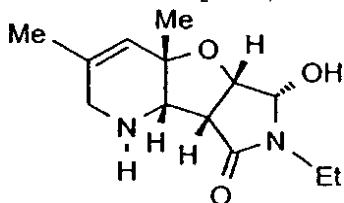
$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 20.5 25.2 (2 x  $-\text{CH}_3$ ); 51.2 ( $-\text{CO}-\text{CH}-$ ); 27.2 ( $-\text{N}-\text{CH}_3$ ); 75.4, 84.9 (1 x  $-\text{O}-\text{CH}-$ ); 83.9 ( $\text{HO}-\text{CH}-\text{N}$ ); 170.8 (1 x  $-\text{N}-\text{C}=\text{O}$ ); 47.7 (1 x  $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ ); 59.0 ( $-\text{NH}-\text{CH}-$ ); 122.8 ( $=\text{CH}-$ ); 135.0 ( $=\text{C}-\text{Me}$ ) ppm.

EI-MS  $m/z$  (%): 338 ( $\text{M}^+$ , 3); 108 (100).

### 実施例 4

7-エチル-6-ヒドロキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-(±)-ヘキサヒドロ-3,4a-ジメチル-6H-ピロロ [3',4':4,5] フロ [3,2-b] -ピリド-8(7H)-オン

40



実施例 3 に準じて、6-ヒドロキシ異性体を :

8.00g (0.034モル) の7-エチル-4a,5a,8a,8b-(±)-テトラヒドロ-3,4a-ジメチル-6H-ピロロ [3',4':4,5] フロ [3,2-b] -ピリジン-6,8(7H)-ジオン

50

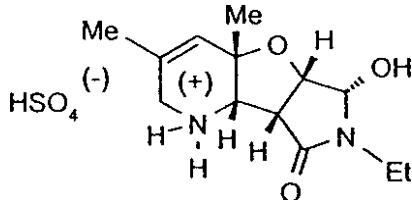
1.67g (0.044モル) のNaBH<sub>4</sub>  
160mlのメタノール  
から製造する。

これにより6.7g (理論値の78.5%) の7-エチル-6-ヒドロキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-ヘキサヒドロ-3,4a-ジメチル-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]-ピリド-8(7H)-オンを得る。

融点: 114

#### 実施例 5

7-エチル-6-ヒドロキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-ヘキサヒドロ-3,4a-ジメチル-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]-ピリド-8(7H)-オンの硫酸水素塩

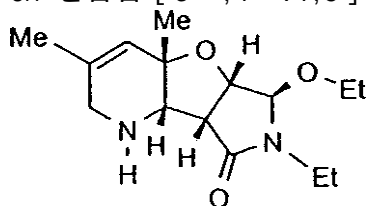


10.0g (0.04モル) の7-エチル-6-ヒドロキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-ヘキサヒドロ-3,4a-ジメチル-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]-ピリド-8(7H)-オンを最初に50mlのエタノールの加え、21mlの2M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>とエタノール中で混合し(pH 2)、そして室温で72時間攪拌する。沈殿した固体を分離し、そしてエタノールで洗浄する。これにより8.4g (理論値の60.4%) の7-エチル-6-ヒドロキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-(Z)-ヘキサヒドロ-3,4a-ジメチル-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]-ピリド-8(7H)-オンH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を得る。

融点: 168~170 (分解)

#### 実施例 6

7-エチル-6-エトキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-ヘキサヒドロ-3,4a-ジメチル-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]-ピリド-8(7H)-オン



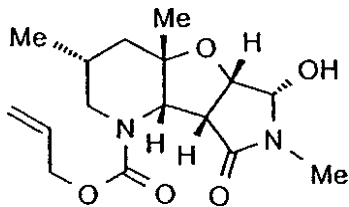
実施例 5 からの母液を濃縮し、そして残る粗生成物をシリカゲルカラム (シリカゲル 60-Merck 粒子サイズ0.04~0.063mm) および移動相シクロヘキサン:アセトン (2:1) でクロマトグラフィーを行う。これにより0.5g (理論値の4.5%) の7-エチル-6-エトキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-ヘキサヒドロ-3,4a-ジメチル-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]-ピリド-8(7H)-オンを得る。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.19, 1.25 (2t, 6H, -CH<sub>3</sub>); 1.71, 1.88 (2s, 6H, -CH<sub>3</sub>); 3.17-3.70 (m, 7H; 2 x -N-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -N-CH-, -O-CH-, -CH-); 4.36 (d, 1H, -O-CH-); 4.85 (s, 1H, -CH-OH); 5.62 (s, 1H, =CH-) ppm.

EI-MS m/z (%): 280 (M<sup>+</sup>, 16); 251 (30); 108 (100).

#### 実施例 7

6-ヒドロキシ-1,2,3,4,4a,5a,8a,8b-オクタヒドロ-3,4a,7-トリメチル-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]-ピリド-8(7H)-オン



実施例 1 に準じて、6 -ヒドロキシ異性体を：

6.40g (0.020モル) の1,2,3,4,4a ,5a ,8a ,8b - ( ± ) -オクタヒドロ-3 ,4a,7-トリメチル-6H-ピロロ [ 3 ' ,4 ' :4,5 ] フロ [ 3,2-b ] -ピリジン-6,8 (7H) -ジオン

0.98g (0.020モル) のNaBH<sub>4</sub>

100ml のメタノール

から製造する。

これにより6.3g (理論値の96.6%) の6 -ヒドロキシ-1,2,3,4,4a ,5a ,8a ,8b - ( ± ) -オクタヒドロ-3 ,4a,7-トリメチル-6H-ピロロ [ 3 ' ,4 ' :4,5 ] フロ [ 3,2-b ] -ピリド-8 (7H) -オンを得る。

融点：88 ~ 89

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 20.0, 24.5 (2 x -CH<sub>3</sub>); 23.4 (-CH-); 26.5 (-N-CH<sub>3</sub>);

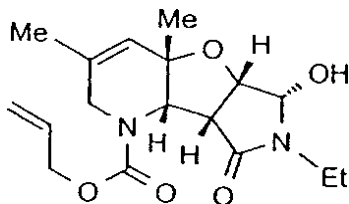
73.2, 82.2, 82.9 (3 x -O-CH-); 156.3, 169.5 (2 x -N-C=O); 40.5, 48.1 (2 x -CH<sub>2</sub>-);

48.8 (-CH-); 62.4 (-N-CH-); 66.1 (-O-CH<sub>2</sub>-); 117.0 (=CH<sub>2</sub>); 133.0 (-CH=) ppm.

EI-MS m/z (%): 324 (M<sup>+</sup>, 8); 239 (12); 221 (100).

#### 実施例 8

1-アリルオキシカルボニル-7-エチル-6 -エトキシ-1,2,4a ,5a ,8a ,8b - ( ± ) -ヘキサヒドロ-3,4a-ジメチル-6H-ピロロ [ 3 ' ,4 ' :4,5 ] フロ [ 3,2-b ] -ピリド-8 (7H) -オン



5.0g (14.2ミリモル) の7-エチル-6 -ヒドロキシ-1,2,4a ,5a ,8a ,8b - ( ± ) -ヘキサヒドロ-3,4a-ジメチル-6H-ピロロ [ 3 ' ,4 ' :4,5 ] フロ [ 3,2-b ] -ピリド-8 (7H) -オンH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を、100mlの塩化メチレンに懸濁し、30mlの水、5.0g (39.0ml) のN,N-ジイソプロピルエチルアミン

(「Hünig's塩基」)

と混合し、そして室温で30分間攪拌する。水性相を分離し、そして次に有機相を減圧下で濃縮する。2.8g (11.0ミリモル) の遊離した7-エチル-6 -ヒドロキシ-1,2,4a ,5a ,8a ,8b - ( ± ) -ヘキサヒドロ-3,4a-ジメチル-6H-ピロロ [ 3 ' ,4 ' :4,5 ] フロ [ 3,2-b ] -ピリド-8 (7H) -オン、2.7g (20.8ミリモル) のN,N-ジイソプロピルエチルアミン

(「Hünig's塩基」)

および1.4g (12.0ミリモル) のアリルクロロホルメート溶液 (50mlの塩化メチレン中) を最初に0 で1時間、そして次に室温で18時間攪拌する。次に全反応溶液を繰り返し水洗する。有機相を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして次に減圧下で濃縮し、そして残った粗生成物は、移動相シクロヘキサン：アセトン (2 : 1) を使用してシリカゲルカラム (シリカゲル 60-Merck 粒子サイズ0.04 ~ 0.063mm) でクロマトグラフィーを行う。これにより2.6g (理論値の70.2%) の1-アリルオキシカルボニル-7-エチル-6 -エト

キシ-1,2,4a, 5a, 8a, 8b - (±) -ヘキサヒドロ-3,4a-ジメチル-6H-ピロロ [3', 4' :4,5] フロ [3,2-b] -ピリド-8(7H) -オンを得る。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 4.73 (dd, 1H,  $5\alpha\text{-H}$ ;  $J^1 = 7.4 \text{ Hz}$ ;  $J^2 = 1.0 \text{ Hz}$ ); 5.54 (s, 1H,  $=\text{CH-}$ ); 6.11 (d, 1H,  $\text{NH}$ ,  $J = 12.1 \text{ Hz}$ ) ppm.

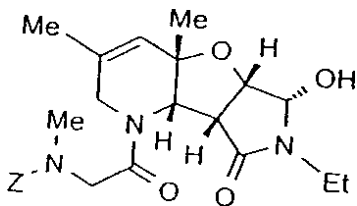
EI-MS  $m/z$  (%): 336 ( $\text{M}^+$ , 18); 318 (20); 251(45); 233 (100).

APCI-MS-LOOP 酸性  $m/z$  (%): 337 ( $\text{MH}^+$ , 21); 319 (100).

10

#### 実施例 9

1- (N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル-グリシル) -7-エチル-6 -ヒドロキシ-1,2,4a, 5a, 8a, 8b - (±) -ヘキサヒドロ-3,4a-ジメチル-6H-ピロロ [3', 4' :4,5] フロ [3,2-b] -ピリド-8(7H) -オン



20

0 で、2.2g (17.2ミリモル) のN,N-ジイソプロピルエチルアミン (「Hünig's塩基」)

および2.2g (8.7ミリモル) のビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロライド (BOP-Cl) を、2.2g (8.7ミリモル) の7-エチル-6 -ヒドロキシ-1,2,4a, 5a, 8a, 8b - (±) -ヘキサヒドロ-3,4a-ジメチル-6H-ピロロ [3', 4' :4,5] フロ [3,2-b] -ピリド-8(7H) -オンおよび1.6g (7.25ミリモル) のN-ベンジルオキシカルボニル -サルコシン (Z-Sar-OH) 溶液 (80mlの塩化メチレン中) に加え、そして混合物を0 で30分間攪拌し、そして次に室温で18時間攪拌する。反応溶液を水と2回震盪し、そして有機相を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた後に減圧下で濃縮する。残った粗生成物は、移動相シクロヘキサン : アセトン (2 : 1) を使用してシリカゲルカラム (シリカゲル 60-Merck 粒子サイズ0.04 ~ 0.063mm) でクロマトグラフィーを行う。これにより2.3g (理論値の57.8%) の1- (N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル-グリシル) -7-エチル-6 -ヒドロキシ-1,2,4a, 5a, 8a, 8b - (±) -ヘキサヒドロ-3,4a-ジメチル-6H-ピロロ [3', 4' :4,5] フロ [3,2-b] -ピリド-8(7H) -オンを得る。

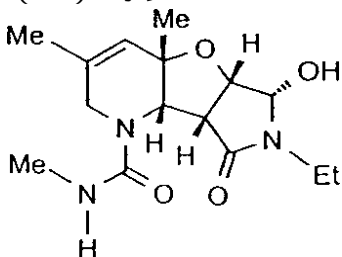
30

EI-MS  $m/z$  (%): 457 ( $\text{M}^+$ , 19), 251 (80), 233 (85), 91 (100).

#### 実施例 10

1- (N-メチルアミノカルボニル) -7-エチル-6 -ヒドロキシ-1,2,4a, 5a, 8a, 8b - (±) -ヘキサヒドロ-3,4a-ジメチル-6H-ピロロ [3', 4' :4,5] フロ [3,2-b] -ピリド-8(7H) -オン

40



2.2g (8.7ミリモル) の7-エチル-6 -ヒドロキシ-1,2,4a, 5a, 8a, 8b - (±) -ヘキサヒドロ-3,4a-ジメチル-6H-ピロロ [3', 4' :4,5] フロ [3,2-b] -ピリド-8(7H) -オンおよび0.6g (8.7ミリモル) のメチルイソシアネート (20mlのトルエン中) を1時間、還

50

流温度で撹拌する。冷却後、沈殿した固体を分離し、そしてジエチルエーテルと撹拌する。これにより2.0g (理論値の74.3%) の1-(N-メチルアミノカルボニル)-7-エチル-6-ヒドロキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-(z)-ヘキサヒドロ-3,4a-ジメチル-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]-ピリド-8(7H)-オンを得る。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 4.61 (dd, 1H,  $5\alpha\text{-H}$ ;  $J^1 = 7.4$  Hz;  $J^2 = 1.0$  Hz); 5.06 (d, 1H,  $6\beta\text{-H}$ ,  $J = 7.4$  Hz); 5.32 (s, 1H,  $=\text{CH-}$ ) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 13.1, 20.0, 26.2, 27.6 (4 x  $-\text{CH}_3$ ); 35.1 (1 x  $-\text{N-CH}_2-$ ); 158.3 (1 x  $-\text{NH-C=O}$ ); 170.3 (1 x  $-\text{N-C=O}$ ); 46.3 (1 x  $-\text{CH-}$ ); 73.9 (1 x  $-\text{O-CH-}$ ); 81.7 (1 x  $\text{HO-CH-N-}$ ); 78.2 (1 x  $\text{C-Me}$ ); 58.8 (1 x  $-\text{N-CH-}$ ); 45.6 (1 x  $-\text{N-CH}_2-$ ); 129.8 (1 x  $=\text{C-Me}$ ); 125.6 (1 x  $-\text{CH=}$ ) ppm.

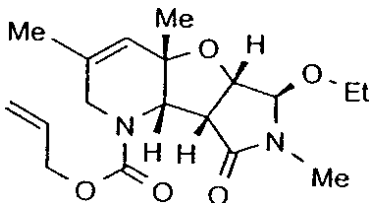
10

EI-MS  $m/z$  (%): 309 ( $\text{M}^+$ ; 8), 234 (22), 108 (100).

#### 実施例 1 1

1-アリルオキシカルボニル-6-エトキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-(±)-ヘキサヒドロ-3,4a,7-トリメチル-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]-ピリド-8(7H)-オン

20



1.6g (5.0ミリモル) の1-アリルオキシカルボニル-6-ヒドロキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-(±)-ヘキサヒドロ-3,4a,7-トリメチル-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]-ピリド-8(7H)-オンを、50mlのエタノールに溶解し、2mlの2M  $\text{H}_2\text{SO}_4$ と混合し、そして混合物を室温で48時間撹拌する。続いてpHは飽和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液を使用して7に調整し、そして全反応溶液を減圧下で濃縮する。生成残渣を塩化メチレンに溶解し、そして有機相を繰り返し水で抽出する。有機相を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして減圧下で濃縮し、そして残った粗生成物は、移動相シクロヘキサン：アセトン(4：1)を使用してシリカゲルカラム(シリカゲル 60-Merck 粒子サイズ0.04~0.063mm)クロマトグラフィーを行う。これにより0.8g (理論値の45.7%) の1-アリルオキシカルボニル-6-エトキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-(±)-ヘキサヒドロ-3,4a,7-トリメチル-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]-ピリド-8(7H)-オンを得る。融点：68~69

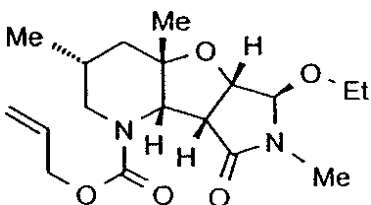
30

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 4.43 (d, 1H,  $5\alpha\beta\text{-H}$ ) ppm.

40

#### 実施例 1 2

1-アリルオキシカルボニル-6-エトキシ-1,2,3,4,4a,5a,8a,8b-(±)-オクタヒドロ-3,4a,7-トリメチル-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]ピリド-8(7H)-オン



50

実施例 7 に準じて、6 -エトキシ異性体を：

2.0g (6.0ミリモル) の1-アリルオキシカルボニル-6 -ヒドロキシ-1,2,3,4,4a ,5a ,8a ,8b - ( ± ) -オクタヒドロ-3 ,4a,7-トリメチル-6H-ピロロ [ 3 ' ,4 ' :4,5 ] フロ [ 3 ,2-b ] -ピリド-8 (7H) -オン

0.5ml の2M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

30ml のエタノール

から製造する。

これにより1.0g (理論値の47.3%) の1-アリルオキシカルボニル-6 -エトキシ-1,2,3,4,4a ,5a ,8a ,8b - ( ± ) -オクタヒドロ-3 ,4a,7-トリメチル-6H-ピロロ [ 3 ' ,4 ' :4,5 ] フロ [ 3,2-b ] -ピリド-8 (7H) -オンを得る。

10

融点：油

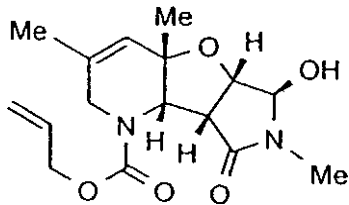
<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CHCl<sub>3</sub>, δ): 48.1, 39.2, 40.4 (3 x -CH<sub>2</sub>-); 62.7, 62.9, 66.0, 66.1 (4 x -O-CH<sub>2</sub>-); 15.0; 15.8, 20.2, 26.7, 27.1 (5 x -CH<sub>3</sub>); 23.3, 47.3, 47.4 (3 x -CH-); 61.3 (1 x -N-CH-); 77.7, 78.0, 92.6, 92.8 (4 x -O-CH-); 27.5 (1 x -N-CH<sub>3</sub>); 156.1, 156.6, 171.3, 171.4 (4 x -N-C=O); 133.0, 133.3 (2 x -CH=); 116.9, 117.0 (2 x =CH<sub>2</sub>) ppm. (E/Z 異性体混合物)

EI-MS m/z (%): 352 (M<sup>+</sup>, 8); 267 (100); 108 (40); 41 (46).

20

### 実施例 1 3

1-アリルオキシカルボニル-6 -ヒドロキシ-1,2,4a ,5a ,8a ,8b - ( ± ) -ヘキサヒドロ-3,4a,7-トリメチル-6H-ピロロ [ 3 ' ,4 ' :4,5 ] フロ [ 3,2-b ] -ピリド-8 (7H) -オン



30

1.1g (3.0ミリモル) の1-アリルオキシカルボニル-6 -ヒドロキシ-1,2,4a ,5a ,8a ,8b - ( ± ) -ヘキサヒドロ-3,4a,7-トリメチル-6H-ピロロ [ 3 ' ,4 ' :4,5 ] フロ [ 3,2-b ] -ピリド-8 (7H) -オンを75ml のエタノールに溶解し、6.5ml の4 M NaOHと混合し、そして室温で18時間攪拌する。混合物は続いて10% HClを使用してpH 7 に調整し、そして全反応溶液を減圧下で濃縮する。生成残渣を塩化メチレンに溶解し、そして有機相を水で繰り返し抽出する。有機相を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして減圧下で濃縮し、そして残った粗生成物は、移動相シクロヘキサン：アセトン ( 2 : 1 ) を使用してシリカゲルカラム (シリカゲル 60-Merck 粒子サイズ0.04 ~ 0.063mm) でクロマトグラフィーを行う。これにより0.65g (理論値の67.4%) の1-アリルオキシカルボニル-6 -ヒドロキシ-

40

融点：102

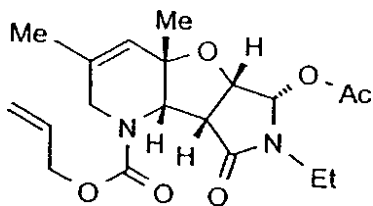
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 5.30 (s, 1H, 6 $\beta$ -H) ppm:

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CHCl}_3$ ,  $\delta$ ): 45.8, 46.0 (2 x  $-\text{CH}_2-$ ); 66.4, 66.5 (2 x  $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ); 20.0, 20.1, 25.9, 26.0 (4 x  $-\text{CH}_3$ ); 45.3, 45.9 (2 x  $-\text{CH}-$ ); 60.6, 60.9 (2 x  $-\text{N}-\text{CH}-$ ); 77.7, 77.9, 82.0, 82.1, 90.2, 90.3 (6 x  $-\text{O}-\text{CH}-$ ); 26.9 (1 x  $-\text{N}-\text{CH}_3$ ); 131.1, 130.4 (2 x  $\text{Me}-\text{C}=\text{C}$ ); 124.2, 124.7 (2 x  $=\text{CH}-$ ), 172.0, 172.3, 155.6, 156.2 (4 x  $-\text{N}-\text{C}=\text{O}$ ); 132.6, 132.8 (2 x  $-\text{CH}=\text{C}$ ); 117.5 (1x  $=\text{CH}_2$ ) ppm (E/Z 異性体混合物)

10

#### 実施例 1 4

6 -アセトキシ-1-アリルオキシカルボニル-7-エチル-1,2,4a,5a,8a,8b - (±) -ヘキサヒドロ-3,4a-ジメチル-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]-ピリド-8(7H)-オン



20

4.4g (13.0ミリモル) の1-アリルオキシカルボニル-6 -ヒドロキシ-7-エチル-1,2,4a,5a,8a,8b - (±) -ヘキサヒドロ-3,4a-ジメチル-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]-ピリド-8(7H)-オンを、50mlの塩化メチレンに溶解し、そして0 で1.4g (13.5ミリモル) のトリエチルアミンおよび0.16g (1.3ミリモル) の4-(N,N-ジメチルアミノ)-ピリジンと混合する。2.0g (19.5ミリモル) の無水酢酸を次に滴下し、そして混合物を0 ~ 5 で1時間、そして室温でさらに20時間攪拌する。混合物は続いて10% HCl、飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液および水で洗浄する。有機相を分離し、そして硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして減圧下で濃縮し、そして残った粗生成物は、移動相シクロヘキサン : アセトン (4 : 1) を使用してシリカゲルカラム (シリカゲル 60-Merck 粒子サイズ : 0.04 ~ 0.063 mm) でクロマトグラフィーを行う。これにより3.4g (理論値の69.9%) の6 -アセトキシ-1-アリルオキシカルボニル-7-エチル-1,2,4a,5a,8a,8b - (±) -ヘキサヒドロ-3,4a-ジメチル-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]-ピリド-8(7H)-オンを得る。

30

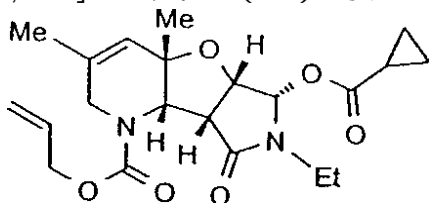
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 5.85 (d, 1H, 6 $\alpha$ -H) ppm.

EI-MS  $m/z$  (%): 378 ( $\text{M}^+$ , 12), 318 (25), 293 (19), 233 (100), 148 (60).

#### 実施例 1 5

1-アリルオキシカルボニル-6 -シクロプロピルカルボニルオキシ-7-エチル-1,2,4a,5a,8a,8b - (±) -ヘキサヒドロ-3,4a-ジメチル-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]-ピリド-8(7H)-オン

40



実施例 1 4 に準じて、6 -シクロプロピルカルボニルオキシ異性体を :

1.20g (3.6ミリモル) の1-アリルオキシカルボニル-6 -ヒドロキシ-7-エチル-1,2,4a,5a,8a,8b - (±) -ヘキサヒドロ-3,4a,7-トリメチル-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ

50

[3,2-b]-ピリド-8(7H)-オン  
 0.37g (3.7ミリモル) のトリエチルアミン  
 0.56g (5.4ミリモル) のシクロプロパンカルボニルクロライド  
 約0.04gの4-(N,N-ジメチルアミノ)-ピリジン  
 20mlの塩化メチレン  
 から製造する。

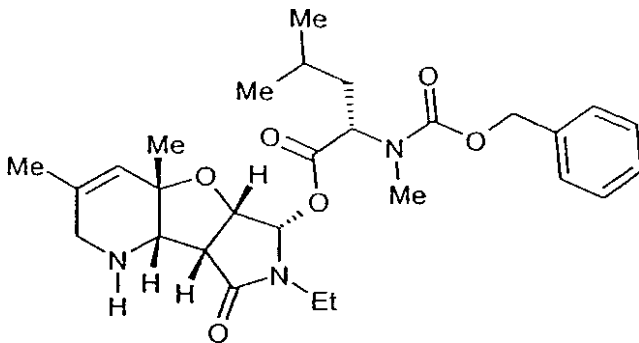
これにより0.25g (理論値の17.1%) の1-アリルオキシカルボニル-6-シクロプロピルカルボニルオキシ-7-エチル-1,2,4a,5a,8a,8b-(±)-ヘキサヒドロ-3,4a-ジメチル-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]-ピリド-8(7H)-オンを得る。

EI-MS m/z (%): 404 (M<sup>+</sup>, 7), 319 (30), 108 (82).

10

#### 実施例 1 6

6-(N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル-ロイシニルオキシ)-7-エチル-1,2,4a,5a,8a,8b-(±)-ヘキサヒドロ-3,4a-ジメチル-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]-ピリド-8(7H)-オン



20

実施例 9 に準じて、6-O-アシル異性体を：

2.2g (8.70ミリモル) の7-エチル-6-ヒドロキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-(±)-ヘキサヒドロ-3,4a-ジメチル-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]-ピリド-8(7H)-オン

1.9g (7.25ミリモル) のN-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル-ロイシン (Z-MeLeu-OH)

2.2g (17.2ミリモル) のN,N-ジイソプロピルエチルアミン

30

(Hünig's塩基)

2.2g (8.70ミリモル) のビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)-ホスフィン酸クロライド (BOP-Cl)

80mlの塩化メチレン

から製造する。

処理後、残った粗生成物は、移動相シクロヘキサン：アセトン(2：1)を使用してシリカゲルカラム(シリカゲル 60-Merck 粒子サイズ：0.04~0.063mm)でクロマトグラフィーを行う。これにより150mg (理論値の3.4%) の6-(N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル-ロイシニルオキシ)-7-エチル-1,2,4a,5a,8a,8b-(±)-ヘキサヒドロ-3,4a-ジメチル-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]ピリド-8(7H)-オンをジアステレオマーの混合物として得る。

40

融点：油

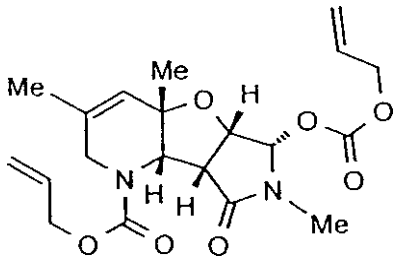
$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 12.8, 12.9, 21.3, 23.3, 24.4, 24.5, (4 x  $-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 36.0, 36.7 (1 x  $-\text{N}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$ ); 30.1 (1 x  $-\text{N}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 24.2, 24.4 (1 x  $-\underline{\text{C}}\text{H}-$ ); 36.2, 37.5 (1 x  $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$ ); 49.0 (1 x  $-\text{NH}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$ ); 50.1, 50.3 (1 x  $-\text{CO}-\underline{\text{C}}\text{H}-$ ); 56.7 (1 x  $-\text{CO}-\underline{\text{C}}\text{H}-$ ); 60.7, 60.8 (1 x  $-\text{NH}-\underline{\text{C}}\text{H}-$ ); 67.4, 67.5 (1 x  $-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$ ); 72.8, 73.0 (1 x  $-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}-$ ); 83.6, 84.1 (1 x  $\text{CO}-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}-$ ); 83.5, 83.6 (1 x  $-\underline{\text{C}}-\text{Me}$ ); 122.8, 123.3 (1 x  $=\underline{\text{C}}-\text{H}$ ); 136.3, 136.5 (1 x  $=\underline{\text{C}}-\text{Me}$ ); 127.7, 17.9, 128.4, 139.1, 140.1 (4 x  $\text{C}=\underline{\text{C}}-\text{H}$ ); 156.0, 156.7, 170.9 (1 x  $-\text{N}-\underline{\text{C}}=\text{O}$ ); ppm.

10

EI-MS  $m/z$  (%): 513 ( $\text{M}^+$ , 1), 234 (18), 108 (100).

#### 実施例 17

1-アリルオキシカルボニル-6-アリルオキシカルボニルオキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-(±)-ヘキサヒドロ-3,4a,7-トリメチル-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]-ピリド-8(7H)-オン



20

0 で 12.9g (0.10ミリモル) の  $N,N$ -ジイソプロピルアミン (Hünig's塩基)

および 5.7g (0.048モル) のアリルクロロホルメートを、5.0g (0.02モル) の 6-ヒドロキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-(±)-ヘキサヒドロ-3,4a,7-トリメチル-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]-ピリド-8(7H)-オン溶液 (150mlの塩化メチレン中) に滴下し、そして混合物を室温で18時間攪拌する。混合物は続いて2回水洗する。有機相を分離し、そして硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして減圧下で濃縮し、そして残った粗生成物は、移動相シクロヘキサン:アセトン(2:1)を使用してシリカゲルカラム(シリカゲル 60-Merck 粒子サイズ:0.04~0.063mm)でクロマトグラフィーを行う。これにより 1.4g (理論値の17.2%) の1-アリルオキシカルボニル-6-アリルオキシカルボニルオキシ-1,2,4a,5a,8a,8b-(±)-ヘキサヒドロ-3,4a,7-トリメチル-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]-ピリド-8(7H)-オンを得る。

30

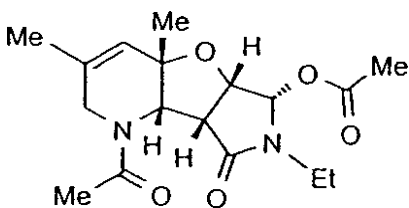
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 5.67 (d, 1H,  $6\alpha\text{-H}$ ;  $J = 5.6$  Hz) ppm.

EI-MS  $m/z$  (%): 322 ( $\text{M}^+$ , 38), 237 (88), 219 (100).

40

#### 実施例 18

1-アセチル-6-アセトキシ-7-エチル-1,2,4a,5a,8a,8b-(±)-ヘキサヒドロ-3,4a-ジメチル-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]-ピリド-8(7H)-オン



50

実施例 14 に準じて、6 -アセトキシ異性体を：

1.20g (3.6ミリモル) の6 -ヒドロキシ-7-エチル-1,2,4a ,5a ,8a ,8b - ( ± ) -ヘキサヒドロ-3 ,4a-ジメチル-6H-ピロロ [ 3 ' ,4 ' :4,5 ] フロ [ 3,2-b ] ピリド-8 (7H) -オン

1.80g (17.9ミリモル) のトリエチルアミン

2.04g (20.0ミリモル) の無水酢酸

約0.22g 4-(N,N-ジメチルアミノ) -ピリジン

30ml の塩化メチレン

から製造する。

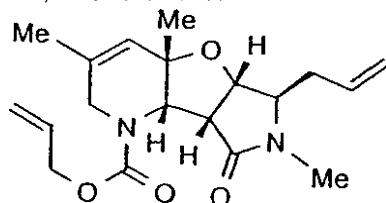
これにより0.5g (理論値の38.8%) の1-アセチル-6 -アセトキシ-7-エチル-1,2,4a ,5a ,8a ,8b - ( ± ) -ヘキサヒドロ-3 ,4a-ジメチル-6H-ピロロ [ 3 ' ,4 ' :4,5 ] フロ [ 3,2-b ] -ピリド-8 (7H) -オンを得る。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 5.85 (d, 1H, 6 $\alpha$ -H; J = 5.6 Hz) ppm.

EI-MS m/z (%): 336 ( $\text{M}^+$ , 21), 233 (42), 108 (100).

#### 実施例 19

6 -アリル-アリルオキシカルボニル-1,2,4a ,5a ,8a ,8b - ( ± ) -ヘキサヒドロ-3,4a,7-トリメチル-6H-ピロロ [ 3 ' ,4 ' :4,5 ] フロ [ 3,2-b ] -ピリド-8 (7H) -オン



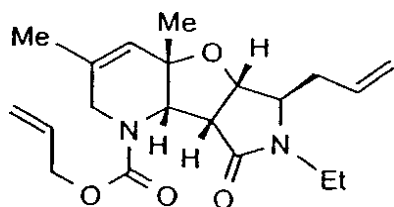
1.2g (3.0ミリモル) の1-アリルオキシカルボニル-6 -エトキシ-1,2,4a ,5a ,8a ,8b - ( ± ) -ヘキサヒドロ-3,4a,7-トリメチル-6H-ピロロ [ 3 ' ,4 ' :4,5 ] フロ [ 3,2-b ] -ピリド-8 (7H) -オンを30ml の塩化メチレンに溶解し、そして-70 で連続的に0.68g (6.0ミリモル) のアリルトリメチルシランおよび0.85g (6.0ミリモル) の $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$  (アルゴン雰囲気) と混合する。混合物は続いて-70 で別に5分間、そして次に室温でさらに1.5~2時間攪拌する。混合物を飽和 $\text{NaHCO}_3$  溶液および水で洗浄する。有機相を分離し、そして硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして減圧下で濃縮し、そして残った粗生成物は、移動相シクロヘキサン：アセトン (4 : 1) を使用してシリカゲルカラム (シリカゲル 60-Merck 粒子サイズ：0.04~0.063mm) でクロマトグラフィーを行う。これにより0.42g (理論値の40.4%) の6 -アリル-1-アリルオキシカルボニル-1,2,4a ,5a ,8a ,8b - ( ± ) -ヘキサヒドロ-3,4a,7-トリメチル-6H-ピロロ [ 3 ' ,4 ' :4,5 ] フロ [ 3,2-b ] -ピリド-8 (7H) -オンを得る。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 4.42 (dd, 1H, 5 $\alpha$ -H;  $J^1 = 7.4$  Hz;  $J^2 = 1.0$  Hz) ppm.

EI-MS m/z (%): 346 ( $\text{M}^+$ , 42), 261 (100).

#### 実施例 20

6 -アリル-1-アリルオキシカルボニル-7-エチル-1,2,4a ,5a ,8a ,8b - ( ± ) -ヘキサヒドロ-3,4a-ジメチル-6H-ピロロ [ 3 ' ,4 ' :4,5 ] フロ [ 3,2-b ] -ピリド-8 (7H) -オン



実施例 19 に準じて、6 -アリル異性体を：

1.90g (5.00ミリモル) の1-アリルオキシカルボニル-6 -ヒドロキシ-7-エチル-1,2,4a,5a,8a,8b - (±)-ヘキサヒドロ-3,4a,7-トリメチル-6H-ピロロ [3',4':4,5] フロ [3,2-b]-ピリド-8(7H)-オン

1.10g (10.0ミリモル) のアリルトリメチルシラン

1.42g (10.0ミリモル) のBF<sub>3</sub>Et<sub>2</sub>O

50ml の塩化メチレン

から製造する。

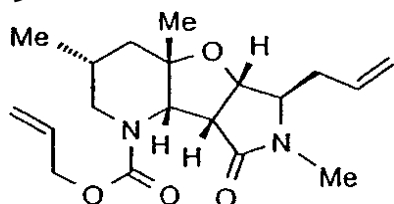
これにより0.75g (理論値の41.6%) の6 -アリル-1-アリルオキシカルボニル-7-エチル-1,2,4a,5a,8a,8b - (±)-ヘキサヒドロ-3,4a-ジメチル-6H-ピロロ [3',4':4,5] フロ [3,2-b]-ピリド-8(7H)-オンを得る。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 4.42 (dd, 1H, 5α-H; J<sup>1</sup> = 7.4 Hz; J<sup>2</sup> = 1.0 Hz) ppm.

EI-MS m/z (%): 360 (M<sup>+</sup>, 38); 275 (100); 148 (62); 41 (54).

#### 実施例 2 1

6 -アリル-1-アリルオキシカルボニル-1,2,3,4,4a,5a,8a,8b - (±)-オクタヒドロ-3,4a,7-トリメチル-6H-ピロロ [3',4':4,5] フロ [3,2-b]-ピリド-8(7H)-オン



実施例 19 に準じて、6 -アリル異性体を：

0.80g (2.3ミリモル) の1-アリルオキシカルボニル-6 -エトキシ-1,2,3,4,4a,5a,8a,8b - (±)-オクタヒドロ-3,4a,7-トリメチル-6H-ピロロ [3',4':4,5] フロ [3,2-b]-ピリド-8(7H)-オン

1.07g (4.6ミリモル) のアリルトリメチルシラン

0.66g (4.6ミリモル) のBF<sub>3</sub>Et<sub>2</sub>O

20ml の塩化メチレン

から製造する。

これにより0.3g (理論値の33.7%) の6 -アリル-1-アリルオキシカルボニル-1,2,3,4,4a,5a,8a,8b - (±)-オクタヒドロ-3,4a-ジメチル-6H-ピロロ [3',4':4,5] フロ [3,2-b]-ピリド-8(7H)-オンを得る。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>, δ): 4.28 (dd, 1H, 5α-H; J = 5.5 Hz).

EI-MS m/z (%): 348 (M<sup>+</sup>, 9); 263 (100); 138 (12); 108 (62); 41 (54).

#### 実施例 2 2

6 -ベンゾイルメチル-1-アリルオキシカルボニル-7-エチル-1,2,4a,5a,8a,8b - (±)-ヘキサヒドロ-3,4a-ジメチル-6H-ピロロ [3',4':4,5] フロ [3,2-b]-ピリド-8(7H)-オン

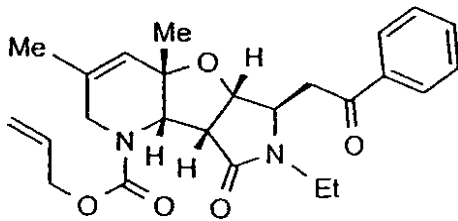
10

20

30

40

50



実施例 19 に準じて、6 -ベンゾイルメチル異性体を：

2.00g (5.50ミリモル) の1-アリルオキシカルボニル-6 -エトキシ7-エチル-1,2,4a ,5a ,8a ,8b - ( ± ) -ヘキサヒドロ-3,4a ,7-ジメチル-6H-ピロロ [ 3 ' , 4 ' : 4,5 ] フロ [ 3,2-b ] -ピリド-8 (7H) -オン

2.10g (11.0ミリモル) の1-フェニルトリメチルシロキシエチレン

1.60g (11.0ミリモル) のBF<sub>3</sub>Et<sub>2</sub>O

50ml の塩化メチレン

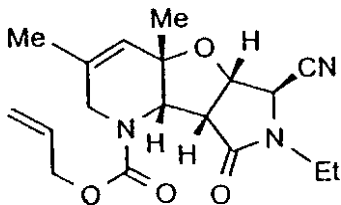
から製造する。

これにより0.5g (理論値の21.4%) の6 -ベンゾイルメチル-1-アリルオキシカルボニル-7-エチル-1,2,4a ,5a ,8a ,8b - ( ± ) -ヘキサヒドロ-3,4a-ジメチル-6H-ピロロ [ 3 ' , 4 ' : 4,5 ] フロ [ 3,2-b ] -ピリド-8 (7H) -オンを得る。

EI-MS m/z (%): 338 (M<sup>+</sup>, 38); 353 (75); 105 (100).

#### 実施例 23

1-アリルオキシカルボニル-6 -シアノ-7-エチル-1,2,4a ,5a ,8a ,8b - ( ± ) -ヘキサヒドロ-3,4a-ジメチル-6H-ピロロ [ 3 ' , 4 ' : 4,5 ] フロ [ 3,2-b ] -ピリド-8 (7H) -オン



実施例 19 に準じて、6 -シアノ異性体を：

12.0g (3.0ミリモル) の1-アリルオキシカルボニル-6 -エトキシ7-エチル-1,2,4a ,5a ,8a ,8b - ( ± ) -ヘキサヒドロ-3,4a-ジメチル-6H-ピロロ [ 3 ' , 4 ' : 4,5 ] フロ [ 3,2-b ] -ピリド-8 (7H) -オン

0.59g (6.0ミリモル) のトリメチルシリルシアニド

0.85g (6.0ミリモル) のBF<sub>3</sub>Et<sub>2</sub>O

30ml の塩化メチレン

から製造する。

これにより0.3g (理論値の31.2%) の1-アリルオキシカルボニル-6 -シアノ-7-エチル-1,2,4a ,5a ,8a ,8b - ( ± ) -ヘキサヒドロ-3,4a-ジメチル-6H-ピロロ [ 3 ' , 4 ' : 4,5 ] フロ [ 3,2-b ] -ピリド-8 (7H) -オンを得る。

10

20

30

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 4.27 (s, 1H,  $6\beta\text{-H}$ ); 4.90 (d, 1H,  $5\alpha\text{-H}$ ,  $J = 7.4$  Hz) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 11.6, 11.7, 20.2, 20.3, 26.0, 26.1 (6 x  $-\text{CH}_3$ ); 36.2 (1 x  $-\text{CO}-\text{N}-\text{CH}_2-$ ); 155.3, 156.0, 170.3, 170.6 (4 x  $-\text{N}-\text{C}=\text{O}$ ); 45.3, 46.0 (2 x  $-\text{CH}-\text{CO}-$ ); 45.8, 46.0 (2 x  $-\text{N}-\text{CH}_2-$ ), 55.5, 60.3, 60.6 (2 x  $-\text{N}-\text{CH}-$ ); 66.4, 66.5 (2 x  $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ); 76.8, 78.6, 78.8 (3 x  $-\text{O}-\text{CH}-$ ); 116.0 (1 x  $-\text{CN}$ ); 117.5; 117.7 (2 x  $=\text{CH}_2$ ); 123.7, 124.2 (2 x  $-\text{CH}=\text{}$ ); 131.4, 131.9 (2 x  $\text{Me}-\text{C}=\text{}$ ); 132.6; 132.7 (2 x  $=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ) ppm (E/Z-異性体混合物)

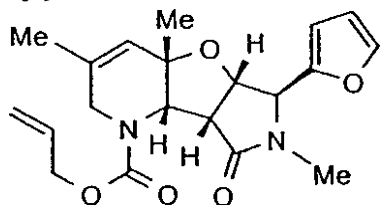
10

EI-MS  $m/z$  (%): 345 ( $\text{M}^+$ , 12); 260 (100); 124 (18); 41 (15).

#### 実施例 2 4

1-アリルオキシカルボニル-6-(フリ-2-イル)-1,2,4a,5a,8a,8b-( $\pm$ )-ヘキサヒドロ-3,4a,7-トリメチル-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]-ピリド-8(7H)-オン

20



0.74g (3.9ミリモル)のpara-トルエンスルホン酸および5 mlのフランの存在下で、1.3g (3.9ミリモル)の1-アリルオキシカルボニル-6-(フリ-2-イル)-1,2,4a,5a,8a,8b-( $\pm$ )-ヘキサヒドロ-3,4a,7-トリメチル-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]-ピリド-8(7H)-オンを、還流温度で24時間攪拌する。冷却後、混合物を重炭酸ナトリウム溶液と混合し、そして有機相を分離し、そして減圧下で濃縮する。残った粗生成物は、移動相シクロヘキサン:アセトン(6:1)を使用してシリカゲルカラム(シリカゲル 60-Merck 粒子サイズ:0.04~0.063mm)でクロマトグラフィーを行う。これにより0.7g(理論値の48.3%)の1-アリルオキシカルボニル-6-(フリ-2-イル)-1,2,4a,5a,8a,8b-( $\pm$ )-ヘキサヒドロ-3,4a,7-トリメチル-6H-ピロロ[3',4':4,5]フロ[3,2-b]-ピリド-8(7H)-オンを得る。

30

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 4.42 (s, 1H,  $6\beta\text{-H}$ ); 4.64 (d, 1H,  $5\alpha\text{-H}$ ,  $J = 7.4$  Hz); 6.23, 6.32, 7.36 (3m, 3H, フリルH) ppm.

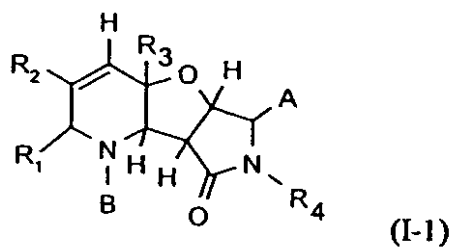
40


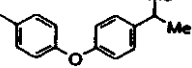
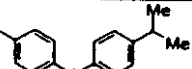
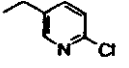
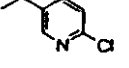
EI-MS  $m/z$  (%): 345 ( $\text{M}^+$ , 12); 260 (100); 124 (18); 41 (15).

同様にして、以下の表27および28に掲げる一般式(I-1)および(I-2)の化合物を製造することが可能である。

表 27

式(I-1)の化合物例



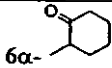
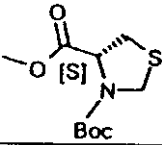
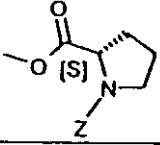
実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	A	B	物理的データ*
25	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	2,6-Cl <sub>2</sub> -Benzyl	6 $\alpha$ - / 6 $\beta$ -OH	-H	282 (M <sup>+</sup> , 87)
26	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	4-Cl,3-CF <sub>3</sub> -Benzyl	6 $\beta$ -OH	-H	m.p.: 130-131 °C
27	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me		6 $\beta$ -OH	-H	4.33 (d, 1H, 6 $\alpha$ -H); 4.66 (dd, 1H, 5 $\alpha$ -H)
28	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me		6 $\beta$ -OH	-H	m.p.: 130-131 °C
29	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me		6 $\alpha$ -OH	-H	m.p.: 159-160 °C
30	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	2,6-Cl <sub>2</sub> -Phenyl	6 $\beta$ -OH	-H	m.p.: 200-204 °C
31	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me		6 $\beta$ -OH	-H	m.p.: 180-182 °C
32	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me		6 $\alpha$ -OH	-H	m.p.: 185-186 °C
33	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	4-MeO-Benzyl	6 $\beta$ -OH	-H	m.p.: 113-114 °C
34	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	4-Cl-Benzyl	6 $\beta$ -OH	-H	m.p.: 153-154 °C
35	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	4-Cl-Benzyl	6 $\alpha$ -OH	-H	m.p.: 175 °C 分解
36	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	-Me	6 $\beta$ -OH	-Me	m.p.: 80-82 °C
37	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	-Et	6 $\beta$ -OH	-H HBr	

10

20

30

表 27 (続き)

実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	A	B	物理的データ*
38	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	-Et	6 $\beta$ -OH	-H HI	45.8 (CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> )
39	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	-Me	6 $\beta$ -OH	-CO-O- CHCl-Me	5.93 (m, 1H, CH-Cl)
40	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	-Me	6 $\beta$ -OH	-CO-O-Allyl	m.p.: 103-105 °C
41	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	-Me	6 $\alpha$ -O-Me	-CO-O-Allyl	336 (M <sup>+</sup> , 25)
42	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	-Me	6 $\alpha$ -O-iPr	-CO-O-Allyl	m.p.: 153-154 °C
43	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	-Et	6 $\alpha$ -O-Et	-CO-O-Allyl	m.p.: 68-69 °C
44	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	-Me	6 $\alpha$ -O-Allyl	-CO-O-Allyl	m.p.: 175 °C 分解
45	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	-Me	6 $\alpha$ -CN	-CO-O-Allyl	331 (M <sup>+</sup> , 12)
46	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	-Et		-CO-O-Allyl	417 (MH <sup>+</sup> , 100)
47	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	-Et	6 $\beta$ -OH	-CS-NH-Et	339 (M <sup>+</sup> , 35)
48	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	-Et	6 $\alpha$ -O-Ac	-Ac	336 (M <sup>+</sup> , 23)
49	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	-Et	6 $\alpha$ -O-Me	-CO-O-Allyl	350 (M <sup>+</sup> , 7)
50	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	-Et	6 $\beta$ -OH	-Z	386 (M <sup>+</sup> , 8)
51	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	-Et	6 $\beta$ -OH	-CS-NH-Cpm	m.p.: 80-81 °C
52	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	-Et	6 $\alpha$ -OH	-CS-NH-Cpm	365 (M <sup>+</sup> , 65)
53	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	-Et	6 $\beta$ -OH	-CO-Fur-2-yl	346 (M <sup>+</sup> , 42)
54	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	-Et	6 $\alpha$ -Fur-2-yl	-CO-O-Allyl	386 (M <sup>+</sup> , 50)
55	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	-Et	6 $\alpha$ -Thien-2-yl	-CO-O-Allyl	350 (M <sup>+</sup> , 28)
56	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	-Et	6 $\beta$ -OH	-CO-O- CH <sub>2</sub> -Pnp	431 (M <sup>+</sup> , 12)
57	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	-Et	6 $\beta$ -OH	-CO-O-Me	m.p.: 130-32 °C
58	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	-Et	6 $\beta$ -OH	-CO-O-Pnp	m.p.: 72-75 °C
59	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	-Me	6 $\beta$ - 	-CO-O-Allyl	537 (M <sup>+</sup> , 1)
60	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	-Me	6 $\beta$ - 	-H	483 (M <sup>+</sup> , 16)

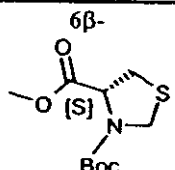
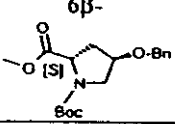
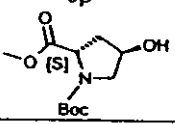
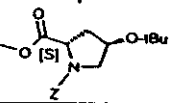
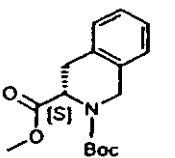
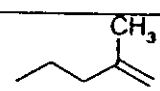
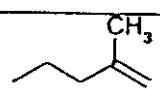
10

20

30

40

表 27(続き)

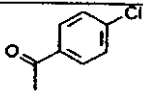
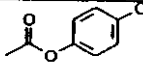
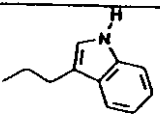
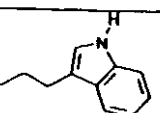
実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	A	B	物理的データ*
61	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	-Me		-H	m.p.: 90-94°C
62	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	-Me		-H	m.p.: 70-73°C
63	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	-Me		-H	465 (M <sup>+</sup> , 8), 365 (56)
64	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	-Me		-H	m.p.: 74-76°C
65	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	-Me		-H	m.p.: 91-95°C
66	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	6 $\beta$ -OH	-H	m.p.: 102-104 °C
67	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me		6 $\beta$ -OH	-H	m.p.: 103-104 °C
68	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	6 $\beta$ -OH	-CO-O-Allyl	362 (M <sup>+</sup> , 13)
69	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me		6 $\beta$ -OH	-CO-O-Allyl	m.p.: 85-86 °C
70	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	-Et	6 $\beta$ -OH	-CS-NH-Cpr	m.p.: 84-86 °C

10

20

30

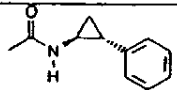
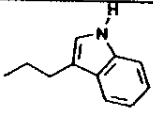

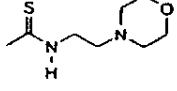
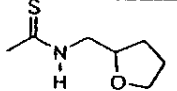
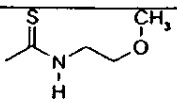
表 27(続き)

実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	A	B	物理的データ*
71	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	-Et	6 $\beta$ -OH	-CS-NH- Allyl	m.p.: 170-172 °C
72	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	-Et	6 $\beta$ -OH	-CO-Cpr	320 (M <sup>+</sup> , 50)
73	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	-Et	6 $\beta$ -OH		390 (M <sup>+</sup> , 42)
74	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	-Et	6 $\beta$ -OH	-CO-O-Vinyl	m.p.: 71-75 °C
75	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	-Et	6 $\beta$ -OH	-CO-O-iBu	352 (M <sup>+</sup> , 18)
76	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	-Et	6 $\beta$ -OH		402 (M <sup>+</sup> , 15)
77	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me	-Et	6 $\beta$ -OH	-CO-O-tBu	m.p.: 142-144 °C
78	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me		6 $\beta$ -OH	-H	367 (M <sup>+</sup> , 20)
79	-H	-Me	4 $\alpha$ -Me		6 $\beta$ -OH	-CO-O-Allyl	m.p.: 145 °C

10

20

表 27(続き)

実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	A	B	物理的データ*
80	-H	-Me	4α-Me	-Et	6β-OH		412 (MH <sup>+</sup> , 4)
81	-H	-Me	4α-Me		6β- O-Ac	-CO-O-Allyl	m.p.: 145 °C
82	-H	-Me	4α-Me	-Me	6α- 	-CO-O-Allyl	445 (M <sup>+</sup> , 100)
83	-H	-Me	4α-Me	-Et	6α/ 6β-OH		m.p.: 64-67 °C
84	-H	-Me	4α-Me	-Et	6β-OH		m.p.: 160-62 °C
85 3422	-H	-Me	4α-Me	-Et	6β-OH		m.p.: 180 °C
86 3423	-H	-Me	4α-Me	-Et	6β-OH	-CS-NH-iBu	m.p.: 121-23 °C

\*分析法: LC/MS (酸性); EI-MS m/z (%), <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ), <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ);

略号: Ac: -アセチル; アリル: -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>; Bu: -ブチル; Bn: -ベンジル, Boc: tert-ブチルオキシカルボニル; Cpm: シクロプロピルメチル; Et: -エチル; Me: -メチル; MeLeu: N-メチル-N-ロイシン; ビニル: -CH=CH<sub>2</sub>; Cpr: シクロプロピル; Ph: -フェニル; Pnp: パラ-ニトロフェニル, Z: ベンジルオキシカルボニル; i-, s- および t-: イソ, 二級および三級; TMS: トリメチルシリル (-SiMe<sub>3</sub>)

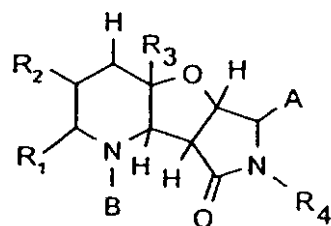
10

20

30

表 28

式(I-2)の化合物例



(I-2)

10

実施例 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	A	B	物理的データ*
87	-H	3 $\alpha$ -Me	4 $\alpha\alpha$ -Me	-Et	6 $\beta$ -OH	-CO-O-Allyl	338 (M <sup>+</sup> , 35)
88	-H	3 $\alpha$ -Me	4 $\alpha\alpha$ -Me	-Me	6 $\beta$ -OH	-CO-O-Allyl	m.p.: 113-114 °C
89	-H	3 $\beta$ -Me	4 $\alpha\alpha$ -Me	-Me	6 $\beta$ -O-Et	-CO-O-Allyl	352 (M <sup>+</sup> , 8)
90	-H	3 $\beta$ -Me	4 $\alpha\alpha$ -Me	-Et	6 $\beta$ -OH	-CS-NH-Cpm	368 (M <sup>+</sup> , 10)
91	-H	3 $\beta$ -Me	4 $\alpha\alpha$ -Me	-Me	6 $\alpha$ /6 $\beta$ -OH (89:11)	-CS-NH-Cpm	m.p.: 135-137 °C

20

\* 分析法: LC/MS (酸性); EI-MS m/z (%), <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) [ppm] で

略号: Ac: -アセチル; アリル: -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>; Bu: -ブチル; Me: -メチル; Ph: -フェニル;

Pr: -プロピル; i-, s- および t-: イソ, ニ級および三級; Et: -エチル; Cpm: -シクロプロピルメチル

30

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I  
 A 6 1 P 33/00 (2006.01) A 6 1 P 33/00  
 A 6 1 P 33/10 (2006.01) A 6 1 P 33/10

(72) 発明者 メンケ, ノルベルト  
 ドイツ連邦共和国デー 5 1 3 8 1 レーフェルクーゼン・グルンデルミューレ 2  
 (72) 発明者 フォン・ザムゾン - ヒメルストイエルナ, ゲオルク  
 ドイツ連邦共和国デー 4 2 6 5 7 ゴーリンゲン・ノイエンカンパーシュトラッセ 2 1

審査官 大野 晃

(56) 参考文献 国際公開第 9 7 / 0 1 4 6 9 5 (WO, A 1)

(58) 調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07D491/147  
 A61K 31/437  
 A61K 31/444  
 A61K 31/4725  
 A61K 31/5377  
 CAplus(STN)  
 REGISTRY(STN)

(54) 【発明の名称】 6 - 置換 1, 2, 4 a, 5 a, 8 a, 8 b ヘキサヒドロ - および 1, 2, 3, 4, 4 a, 5 a, 8 a, 8 b - オクタヒドロ - 6 H - ピロロ [ 3', 4' : 4, 5 ] フロ [ 3, 2 - b ] ピリド - 8 ( 7 H ) - オン誘導体およびそれらの内部寄生体を防除するための使用