

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-509200

(P2008-509200A)

(43) 公表日 平成20年3月27日 (2008.3.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 253/06 (2006.01)	C 0 7 D 253/06	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/53 (2006.01)	A 6 1 K 31/53	
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 102 頁)

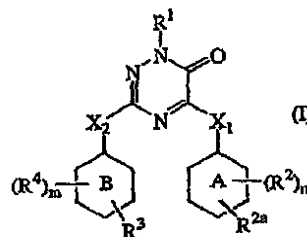
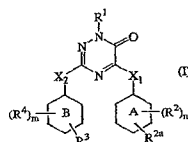
(21) 出願番号	特願2007-525304 (P2007-525304)	(71) 出願人	390033008
(86) (22) 出願日	平成17年8月10日 (2005.8.10)		ジヤンセン・ファーマシューチカ・ナーム
(85) 翻訳文提出日	平成19年2月6日 (2007.2.6)		ローゼ・フエンノートシャツプ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2005/053936		JANSSEN PHARMACEUTI
(87) 国際公開番号	W02006/015985		CA NAAMLOZE VENNOOT
(87) 国際公開日	平成18年2月16日 (2006.2.16)		SCHAP
(31) 優先権主張番号	04103858.9		ベルギー・ビー-2340-ビールセ・ト
(32) 優先日	平成16年8月10日 (2004.8.10)		ウルンホウトセベーク30
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	110000741
			特許業務法人小田島特許事務所
		(74) 代理人	100060782
			弁理士 小田島 平吉

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 HIV抑制1, 2, 4-トリアジン-6-オン誘導体

(57) 【要約】

【化1】



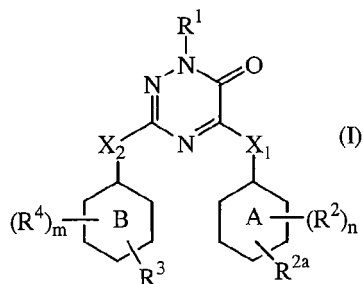
本発明は式 (I) [式中、A環及びB環はフェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル又はピラジニルを表わし、n及びmは1～4であり、R¹は水素；アリール；ホルミル；C₁～6アルキルカルボニル；C₁～6アルキルオキシカルボニル；場合により置換されていてもよいC₁～6アルキル；C₁～6アルキルオキシカルボニルで置換されたC₁～6アルキルオキシC₁～6アルキルカルボニルを表わす] のHIV複製インヒビター、それらのN-オキド、製薬学的に許容できる付加塩、第四級アミン又は立体化学的に異性体の形態、医薬としてのそれらの使用、HIV感染の処置又は予防のための医薬の製造のためのそれらの使用、それらの調製法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



10

〔式中、

A 環はフェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル又はピラジニルを表わし、

B 環はフェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル又はピラジニルを表わし、

n は 1、2、3 であり、そして A 環がフェニルを表わす場合は、n は 4 であることもでき、

m は 1、2、3 であり、そして B 環がフェニルを表わす場合は、m は 4 であることもでき、

R¹ は水素、アリール、ホルミル、C₁ - 6 アルキルカルボニル、C₁ - 6 アルキルオキシカルボニル、場合により R⁵ で置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル、又は C₁ - 6 アルキルオキシカルボニルで置換された C₁ - 6 アルキルオキシ C₁ - 6 アルキルカルボニルを表わし、

20

R² はそれぞれ独立に水素；ヒドロキシ；ハロ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ又は -C(=O) R⁶ からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ又は -C(=O) R⁶ からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C₂ - 6 アルケニル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ又は -C(=O) R⁶ からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C₂ - 6 アルキニル；C₃ - 7 シクロアルキル；C₁ - 6 アルキルオキシ；C₁ - 6 アルキルオキシカルボニル；C₁ - 6 アルキルカルボニルオキシ；カルボキシル；シアノ；ニトロ；アミノ；モノ-もしくはジ(C₁ - 6 アルキル) アミノ；ポリハロ C₁ - 4 アルキル；ポリハロ C₁ - 4 アルキルオキシ；ポリハロ C₁ - 4 アルキルチオ；-S(=O)_p R⁶；-NH-S(=O)_p R⁶；-C(=O) R⁶；-NHC(=O) H；-C(=O) NHNH₂；NHC(=O) R⁶；C(=NH) R⁶ あるいは R⁷ を表わし、

30

R^{2a} はシアノ；アミノカルボニル；アミノ；ハロ；NHR¹³；NR¹³ R¹⁴、-C(=O) -NHR¹³；-C(=O) -NR¹³ R¹⁴；-C(=O) -R¹⁵；-CH=N-NH-C(=O) -R¹⁶；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、NR⁹ R¹⁰、-C(=O) -NR⁹ R¹⁰、-C(=O) -C₁ - 6 アルキル、-C(=O) -O-C₁ - 6 アルキル、-C(=O) -ポリハロ C₁ - 6 アルキル、-C(=O) -O-ポリハロ C₁ - 6 アルキル又は R⁷ からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、NR⁹ R¹⁰、-C(=O) -NR⁹ R¹⁰、-C(=O) -C₁ - 6 アルキル、-C(=O) -O-C₁ - 6 アルキル、-C(=O) -ポリハロ C₁ - 6 アルキル、-C(=O) -O-ポリハロ C₁ - 6 アルキル又は R⁷ からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C₁ - 6 アルキルオキシ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、NR⁹ R¹⁰、-C(=O) -NR⁹ R¹⁰、-C(=O) -C₁ - 6 アルキル、-C(=O) -O-C₁ - 6 アルキル、-C(=O) -ポリハロ C₁ - 6 アルキル、-C(=O) -O-ポリハロ C₁ - 6 アルキル又は R⁷ からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C₁ - 6 アルキルオキシ C₁ - 6 アルキル；ハロ、

40

50

シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})$ -ポリハロ C_{1-6} アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}$ -ポリハロ C_{1-6} アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される1個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})$ -ポリハロ C_{1-6} アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}$ -ポリハロ C_{1-6} アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される1個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル； $-\text{C}(=\text{N}-\text{O}-\text{R}^8)-\text{C}_{1-4}$ アルキル； R^7 あるいは $-\text{X}_3-\text{R}^7$ を表わし

X_1 は $-\text{NR}^1-$ 、 $-\text{NH}-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ アルカンジイル、 $-\text{CHOH}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_p-$ 、 $-\text{X}_4-\text{C}_{1-4}$ アルカンジイル、 $-\text{C}_{1-4}$ アルカンジイル- X_4 -又は $-\text{C}_{1-4}$ アルカンジイル- X_4 - C_{1-4} アルカンジイルを表わし、

X_2 は $-\text{NR}^1-$ 、 $-\text{NH}-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ アルカンジイル、 $-\text{CHOH}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_p-$ 、 $-\text{X}_4-\text{C}_{1-4}$ アルカンジイル、 $-\text{C}_{1-4}$ アルカンジイル- X_4 -又は $-\text{C}_{1-4}$ アルカンジイル- X_4 - C_{1-4} アルカンジイルを表わし、

X_3 は $-\text{NR}^1-$ 、 $-\text{NH}-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_p-$ 、 $-\text{X}_{4a}-\text{C}_{1-4}$ アルカンジイル、 $-\text{C}_{1-4}$ アルカンジイル- $\text{X}_{4b}-$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ アルカンジイル- $\text{X}_{4a}-\text{C}_{1-4}$ アルカンジイル又は $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^8)-\text{C}_{1-4}$ アルカンジイルを表わし、

X_4 は $-\text{NR}^1-$ 、 $-\text{NH}-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CHOH}-$ 、 $-\text{S}-$ 又は $-\text{S}(=\text{O})_p-$ を表わし、

X_{4a} は $-\text{NR}^1-$ 、 $-\text{NH}-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}-$ 又は $-\text{S}(=\text{O})_p-$ を表わし、

X_{4b} は $-\text{NH}-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}-$ 又は $-\text{S}(=\text{O})_p-$ を表わし、

R^3 はシアノ；アミノカルボニル；アミノ；ハロ； NHR^{13} ； $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ； $-\text{C}(=\text{O})-\text{NHR}^{13}$ ； $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ； $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{15}$ ； $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{16}$ ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})$ -ポリハロ C_{1-6} アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}$ -ポリハロ C_{1-6} アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される1個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})$ -ポリハロ C_{1-6} アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}$ -ポリハロ C_{1-6} アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される1個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})$ -ポリハロ C_{1-6} アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}$ -ポリハロ C_{1-6} アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される1個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})$ -ポリハロ C_{1-6} アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}$ -ポリハロ C_{1-6} アルキル又は R^7 からそれぞれ独立

10

20

30

40

50

に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル； $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ アルキル； R^7 あるいは $-X_3-R^7$ を表わし、

R^4 はそれぞれ独立に、水素；ヒドロキシ；ハロ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ又は $-C(=O)R^6$ からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ又は $-C(=O)R^6$ からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ又は $-C(=O)R^6$ からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル； C_{3-7} シクロアルキル； C_{1-6} アルキルオキシ； C_{1-6} アルキルオキシカルボニル； C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ；カルボキシル；シアノ；ニトロ；アミノ；モノーもしくはジ(C_{1-6} アルキル)アミノ；ポリハロ C_{1-4} アルキル；ポリハロ C_{1-4} アルキルオキシ；ポリハロ C_{1-4} アルキルチオ； $-S(=O)_p R^6$ ； $-NH-S(=O)_p R^6$ ； $-C(=O)R^6$ ； $-NHC(=O)H$ ； $-C(=O)NHNH_2$ ； $NHC(=O)R^6$ ； $C(=NH)R^6$ あるいは R^7 を表わし、

R^5 はホルミル、シアノ、アミノカルボニル、モノーもしくはジ(C_{1-4} アルキル)アミノカルボニル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル又は C_{1-6} アルキルカルボニルオキシを表わし、

R^6 は C_{1-4} アルキル、アミノ、モノーもしくはジ(C_{1-4} アルキル)アミノ又はポリハロ C_{1-4} アルキルを表わし、

R^7 は単環式、二環式又は三環式飽和炭素環；単環式、二環式又は三環式部分飽和炭素環；単環式、二環式又は三環式芳香族炭素環；単環式、二環式又は三環式飽和複素環；単環式、二環式又は三環式部分飽和複素環；あるいは単環式、二環式又は三環式芳香族複素環を表わし、ここで該炭素環式又は複素環式環系はそれぞれ、可能な場合はいつも、場合により、ハロ、ヒドロキシ、メルカプト、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、モノもしくはジ(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ホルミル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルチオ、シアノ、ニトロ、ポリハロ C_{1-6} アルキル、ポリハロ C_{1-6} アルキルオキシ、アミノカルボニル、 $-CH(=N-O-R^8)$ 、 R^{7a} 、 $-X_3-R^{7a}$ 又は $R^{7a}-C_{1-4}$ アルカンジイルーからそれぞれ独立に選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で置換されていてもよく、

R^{7a} は単環式、二環式又は三環式飽和炭素環；単環式、二環式又は三環式部分飽和炭素環；単環式、二環式又は三環式芳香族炭素環；単環式、二環式又は三環式飽和複素環；単環式、二環式又は三環式部分飽和複素環あるいは単環式、二環式又は三環式芳香族複素環を表わし、ここで該炭素環式又は複素環式環系はそれぞれ、場合により、ハロ、ヒドロキシ、メルカプト、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、モノもしくはジ(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ホルミル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルチオ、シアノ、ニトロ、ポリハロ C_{1-6} アルキル、ポリハロ C_{1-6} アルキルオキシ、アミノカルボニル、 $-CH(=N-O-R^8)$ からそれぞれ独立に選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で置換されていてもよく、

R^8 は水素、アリアルで場合により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル又はアリアルを表わし、

R^9 及び R^{10} はそれぞれ独立に、水素、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、アミノ、モノーもしくはジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、モノーもしくはジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニル、 $-CH(=NR^{11})$ 又は R^7 を表わし、ここで前記 C_{1-6} アルキル基はそれぞれ、場合により、そしてそれぞれ個別に、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルオキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキルオキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルキルオキシ

10

20

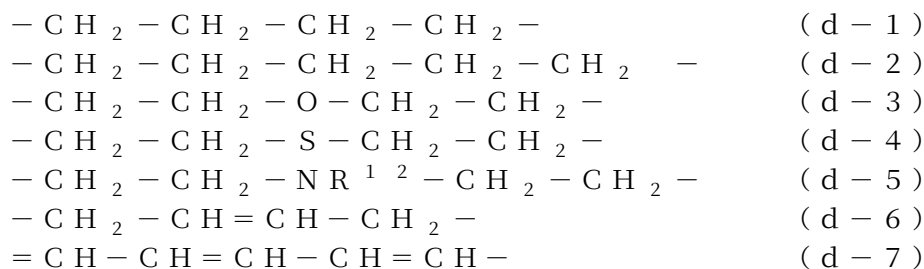
30

40

50

カルボニル、シアノ、アミノ、イミノ、モノーもしくはジ (C_{1-4} アルキル) アミノ、ポリハロメチル、ポリハロメチルオキシ、ポリハロメチルチオ、 $-S(=O)_p R^6$ 、 $-NH-S(=O)_p R^6$ 、 $-C(=O)R^6$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-C(=O)NHNH_2$ 、 $-NHC(=O)R^6$ 、 $-C(=NH)R^6$ 又は R^7 からそれぞれ独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基で置換されていてもよいから、

R^9 及び R^{10} が一緒になって、式



の 2 価又は 3 価の基を形成することができ、

R^{11} はシアノ；場合により C_{1-4} アルキルオキシ、シアノ、アミノ、モノーもしくはジ (C_{1-4} アルキル) アミノ又はアミノカルボニルで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル； C_{1-4} アルキルカルボニル； C_{1-4} アルキルオキシカルボニル；アミノカルボニル；モノーもしくはジ (C_{1-4} アルキル) アミノカルボニルを表わし、

R^{12} は水素又は C_{1-4} アルキルを表わし、

R^{13} 及び R^{14} はそれぞれ独立に、場合によりシアノ又はアミノカルボニル又はモノーもしくはジ (C_{1-4} アルキル) アミノカルボニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、場合によりシアノ又はアミノカルボニル又はモノーもしくはジ (C_{1-4} アルキル) アミノカルボニルで置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル、場合によりシアノ又はアミノカルボニル又はモノーもしくはジ (C_{1-4} アルキル) アミノカルボニルで置換されていてもよい C_{2-6} アルキニルを表わし、

R^{15} は、場合によりシアノ又はアミノカルボニル又はモノーもしくはジ (C_{1-4} アルキル) アミノカルボニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを表わし、

R^{16} は、場合によりシアノ又はアミノカルボニル又はモノーもしくはジ (C_{1-4} アルキル) アミノカルボニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、あるいは R^7 を表わし、

p は 1 又は 2 であり、

アリールはフェニルあるいは、ハロ、ヒドロキシ、メルカプト、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、モノもしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルチオ、シアノ、ニトロ、ポリハロ C_{1-6} アルキル、ポリハロ C_{1-6} アルキルオキシ、アミノカルボニル、 R^7 又は $-X_3-R^7$ からそれぞれ独立に選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で置換されたフェニルを表わす]

の化合物、その N-オキシド、製薬学的に許容できる付加塩、第四級アミン又は立体化学的異性体形態。

【請求項 2】

R^{13} 及び R^{14} がそれぞれ独立に、シアノ又はアミノカルボニルで場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、シアノ又はアミノカルボニルで場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル、シアノ又はアミノカルボニルで場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルキニルを表わし、

R^{15} がシアノ又はアミノカルボニルで場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを表わし、

R^{16} がシアノ又はアミノカルボニルで場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルあるいは R^7 を表わす、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

10

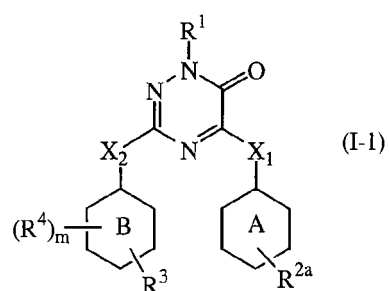
20

30

40

50

化合物が式
【化 2】



10

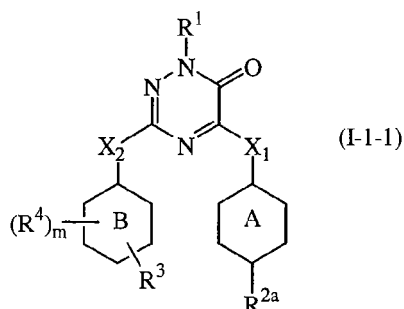
[式中、 R^1 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^4 、 m 、 X_1 、 X_2 、A 環及び B 環は請求項 1 又は 2 に定義された通りである]

を有する請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

化合物が式

【化 3】



20

[式中、 R^1 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^4 、 m 、 X_1 、 X_2 、A 環及び B 環が請求項 1 又は 2 に定義の通りである]

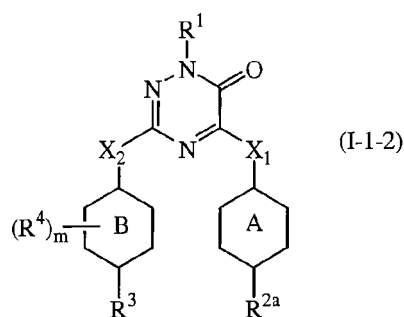
を有する請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

化合物が式

30

【化 4】



40

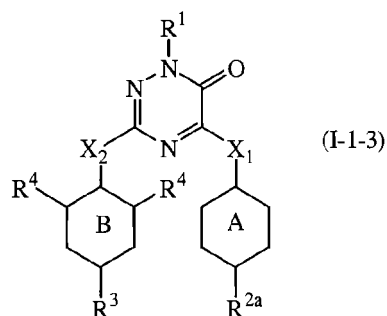
[式中、 R^1 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^4 、 m 、 X_1 、 X_2 、A 環及び B 環が請求項 1 又は 2 に定義の通りである]

を有する請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

化合物が式

【化 5】



10

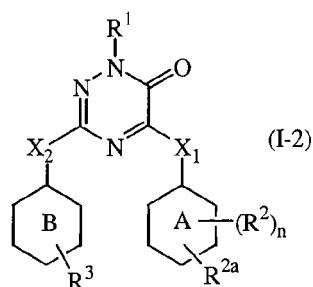
[式中、 R^1 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^4 、 X_1 、 X_2 、A環及びB環が請求項1又は2に定義の通りであり、但し R^4 は水素以外である]

を有する請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

化合物が式

【化 6】



20

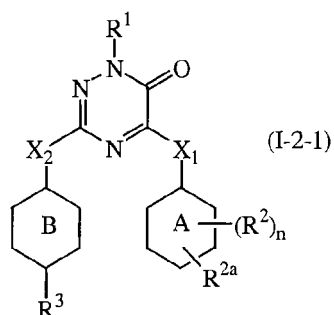
[式中、 R^1 、 R^{2a} 、 R^2 、 R^3 、 X_1 、 X_2 、 n 、A環及びB環が請求項1又は2に定義の通りである]

を有する請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項8】

化合物が式

【化 7】



30

[式中、 R^1 、 R^{2a} 、 R^2 、 R^3 、 X_1 、 X_2 、 n 、A環及びB環が請求項1又は2に定義の通りである]

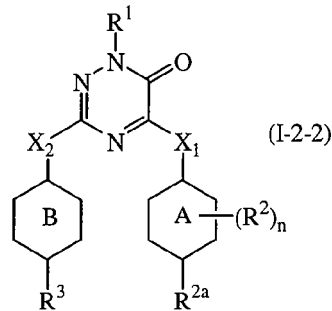
を有する請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

化合物が式

40

【化 8】



10

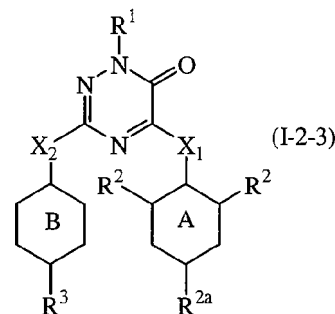
[式中、 R^1 、 R^{2a} 、 R^2 、 R^3 、 X_1 、 X_2 、 n 、A環及びB環が請求項1又は2に定義の通りである]

を有する請求項8に記載の化合物。

【請求項10】

化合物が式

【化 9】



20

[式中、 R^1 、 R^{2a} 、 R^2 、 R^3 、 X_1 、 X_2 、A環及びB環が請求項1又は2に定義の通りであり、但し R^2 が水素以外である]

を有する請求項9に記載の化合物。

【請求項11】

30

A環がフェニルを表わす前記請求項のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項12】

B環がフェニルを表わす前記請求項のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項13】

m が1又は2であり、

R^4 がハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシを表わし、そして

R^3 がシアノ；アミノカルボニル；アミノ；ハロ； NHR^{13} ； $NR^{13}R^{14}$ ； $-C(=O)-NHR^{13}$ ； $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ； $-C(=O)-R^{15}$ ； $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$ ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-ポリハロC_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-ポリハロC_{1-6}$ アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される1個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-ポリハロC_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-ポリハロC_{1-6}$ アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される1個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-ポリハロC_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-ポリハロC_{1-6}$ アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される1個又は複数の置換基

40

50

で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルキニルを表わす請求項 1～6、11 又は 12 に記載の化合物。

10

【請求項 14】

R^3 がシアノ；アミノカルボニル；シアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{1-6} アルキル；シアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{2-6} アルケニル、あるいはシアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{2-6} アルキニルを表わす請求項 13 記載の化合物。

【請求項 15】

n が 1 又は 2 であり、

R^2 がハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシを表わし、そして

R^{2a} がシアノ；アミノカルボニル；アミノ：ハロ； NHR^{13} ； $NR^{13}R^{14}$ ； $-C(=O)-NHR^{13}$ ； $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ； $-C(=O)-R^{15}$ ； $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$ ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルキニルを表わす、

20

30

40

請求項 1、2、7～12 に記載の化合物。

【請求項 16】

R^{2a} がシアノ；アミノカルボニル；シアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{1-6} アルキル；シアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{2-6} アルケニル；あるいはシアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{2-6} アルキニルを表わす、請求項 15 記載の化合物。

【請求項 17】

R^{2a} がシアノ；アミノカルボニル；シアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{1-6}

50

₆ アルキルあるいはシアノ又はアミノカルボニルで置換された C₂ - ₆ アルケニルである請求項 1 ~ 6、11 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 18】

R³ がシアノ；アミノカルボニル；シアノ又はアミノカルボニルで置換された C₁ - ₆ アルキルあるいはシアノ又はアミノカルボニルで置換された C₂ - ₆ アルケニルである請求項 1、2、7 ~ 12、15 又は 16 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 19】

A 環がフェニルを表わし、

B 環がフェニルを表わし、

n が 1、2 又は 3 であり、

m が 1、2 又は 3 であり、

R¹ が水素；シアノ、アミノカルボニル又はヒドロキシで場合により置換されていてもよい C₁ - ₆ アルキルを表わし、

R² がそれぞれ独立に水素、ハロ、C₁ - ₆ アルキル又は C₁ - ₆ アルキルオキシを表わし、

R^{2a} がシアノ；アミノカルボニル；ハロ；シアノ又はアミノカルボニルで場合により置換されていてもよい C₁ - ₆ アルキル；シアノ又はアミノカルボニルで場合により置換されていてもよい C₁ - ₆ アルキルオキシあるいはシアノ又はアミノカルボニルで場合により置換されていてもよい C₂ - ₆ アルケニルを表わし、

X₁ が -NR¹ -、-O -、-S - 又は -S (=O)_p - を表わし、

X₂ が -NR¹ -、-O -、-S - 又は -S (=O)_p - を表わし、

R³ がシアノ；アミノカルボニル；ハロ；シアノ又はアミノカルボニルで場合により置換されていてもよい C₁ - ₆ アルキル；シアノ又はアミノカルボニルで場合により置換されていてもよい C₁ - ₆ アルキルオキシあるいはシアノ又はアミノカルボニルで場合により置換されていてもよい C₂ - ₆ アルケニルを表わし、

R⁴ がそれぞれ独立に水素、ハロ、C₁ - ₆ アルキル又は C₁ - ₆ アルキルオキシを表わし、

p が 2 である、

請求項 1 記載の化合物。

【請求項 20】

R¹ が水素、又は場合により R⁵ で置換されていてもよい C₁ - ₆ アルキルを表わす、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 21】

X₁ が -NR¹ -、-O -、-S - 又は -S (=O)_p - を表わす前記請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 22】

X₂ が -NR¹ -、-O -、-S - 又は -S (=O)_p - を表わす前記請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 23】

R⁵ がシアノ、アミノカルボニル又はヒドロキシを表わす前記請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 24】

医薬としての使用のための前記請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 25】

HIV 感染の処置又は予防のための医薬の製造のための請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項に請求される化合物の使用。

【請求項 26】

薬剤耐性又は多剤耐性 HIV 感染の処置又は予防のための医薬の製造のための請求項 25 記載の化合物の使用。

【請求項 27】

10

20

30

40

50

製薬学的に許容できる担体及び有効成分として、治療的に有効量の、請求項 1 ～ 2 3 のいずれか 1 項に請求される化合物を含んでなる、製薬学的組成物。

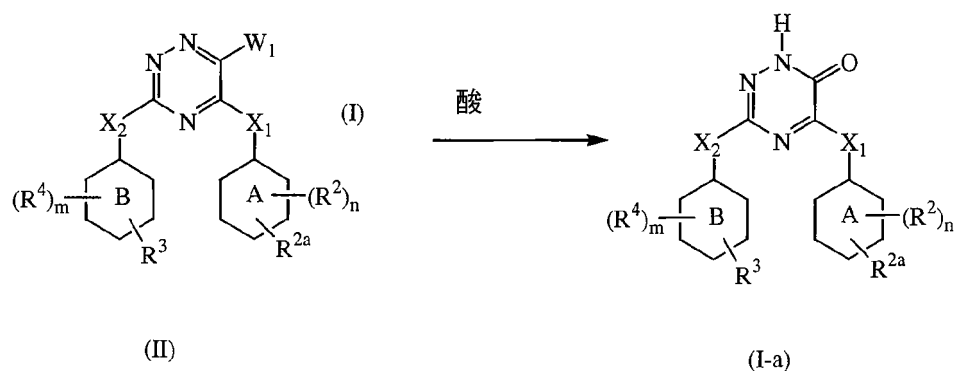
【請求項 2 8】

治療的に有効量の請求項 1 ～ 2 3 のいずれか 1 項に請求される化合物が製薬学的に許容できる担体と均一に混合されることを特徴とする、請求項 2 7 記載の製薬学的組成物を調製する方法。

【請求項 2 9】

a) 式 (I I) の中間体を適当な酸と反応させ

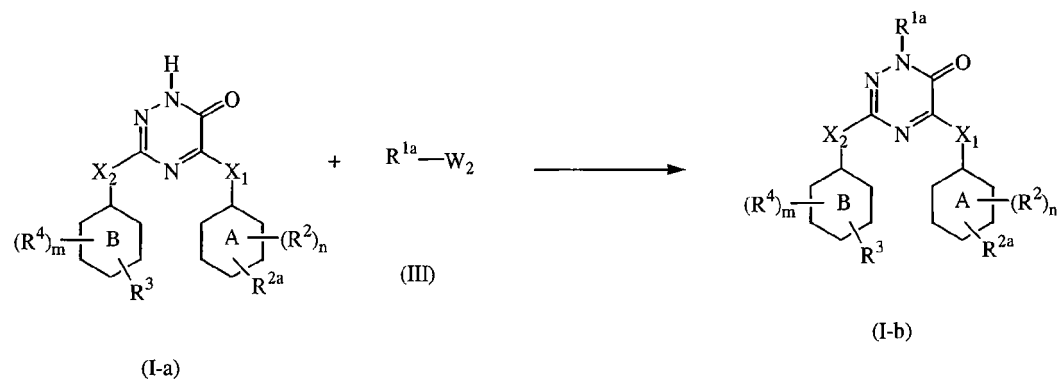
【化 1 0】



[ここで R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n 、 X_1 、 X_2 、A 環及び B 環は請求項 1 に定義の通りであり、そして W_1 は適当な離脱基を表わす]、

b) 適当な塩基及び適当な溶媒の存在下で式 (I-a) の化合物を式 (I I I) の中間体と反応させ

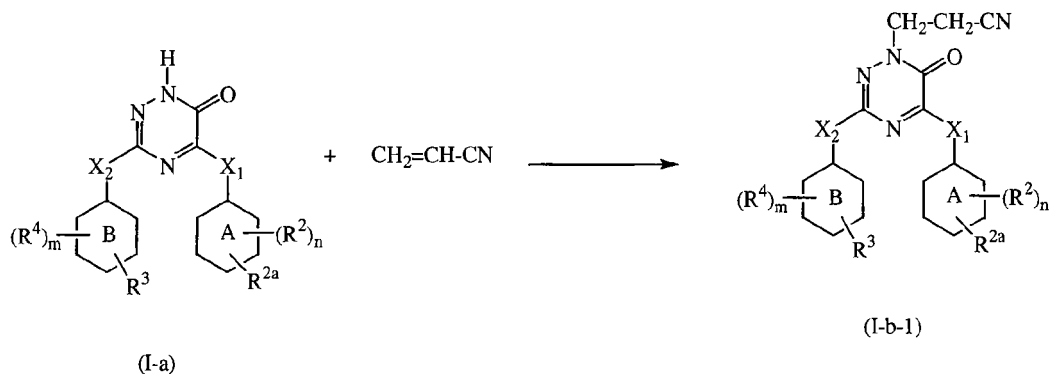
【化 1 1】



[ここで R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n 、 X_1 、 X_2 、A 環及び B 環は請求項 1 に定義の通りであり、 W_1 は適当な離脱基を表わし、そして R^1 は場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを表わす]、

c) 適当な触媒、適当なリガンド、適当な塩基及び適当な溶媒の存在下で式 (I-a) の化合物を $CH_2=CH-CN$ と反応させ

【化 1 2】

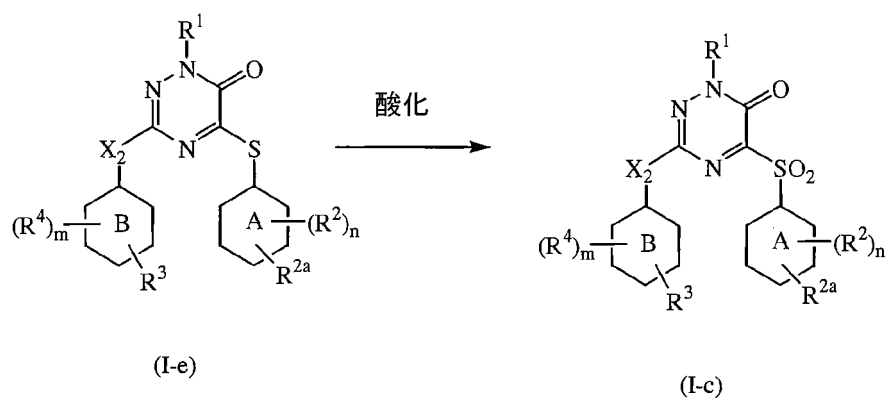


10

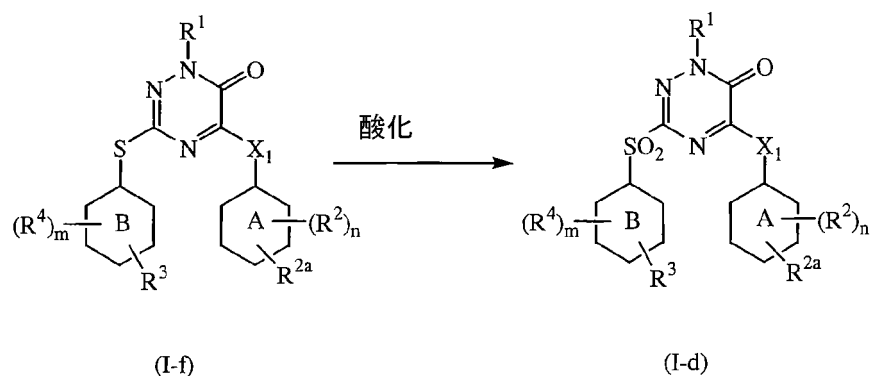
[ここで R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n 、 X_1 、 X_2 、A 環及び B 環は請求項 1 に定義の通りである]、

d) 適当な酸化剤及び適当な酸の存在下で式 (I-e) 又は (I-f) の化合物を酸化させるか

【化 1 3】



20



30

[ここで R^1 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n 、 X_1 、 X_2 、A 環及び B 環は請求項 1 に定義の通りである]、

あるいは

所望される場合は、当該技術分野で知られた交換反応により式 (I) の化合物を相互に転化させ、そして更に、所望される場合は、酸との処理により式 (I) の化合物を治療的に有効な無毒の酸付加塩に転化させ、又は反対にアルカリとの処理により酸付加塩形態を遊離塩基に転化させ、そして所望される場合は、それらの立体化学的異性体形態、N-オキシド形態又は第四級アミンを調製する工程、

を特徴とする、請求項 1 に請求の化合物を調製する方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

【0001】

本発明はH I V（ヒト免疫不全ウイルス）複製阻害特性を有する1, 2, 4-トリアジン-6-オン誘導体に関する。本発明は更にそれらの調製法及びそれらを含んでなる製薬学的組成物に関する。本発明はまた、H I V感染の処置又は予防のための医薬の製造のための該化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

特許文献1、2、3及び4はH I V抑制トリアジン誘導体を開示している（特許文献1～4参照）。特許文献5、6、7及び8はH I V抑制ピリミジン誘導体を開示している（特許文献5～8参照）。特許文献9はH I V抑制ピラジノン誘導体を開示している（特許文献9参照）。 10

【0003】

本発明の化合物は構造、薬理作用又は効力において先行技術のものと異なる。本発明の化合物はヒト免疫不全ウイルス（H I V）の複製を阻害するのに著しく有効であり、そしてとりわけそれらは変異株、なかでも薬剤耐性又は多剤耐性H I V株、すなわち1種又は複数の当該技術分野で知られたN N R T I 薬剤（非ヌクレオシド逆転写酵素インヒビター薬剤）に耐性になった株の複製を阻害するのに著しく有効である。

【特許文献1】欧州特許第834, 507号明細書

【特許文献2】国際公開第99/50256号パンフレット

【特許文献3】国際公開第00/27828号パンフレット 20

【特許文献4】国際公開第01/85700号パンフレット

【特許文献5】国際公開第99/50250号パンフレット

【特許文献6】国際公開第00/27825号パンフレット

【特許文献7】国際公開第01/85700号パンフレット

【特許文献8】国際公開第03/016306号パンフレット

【特許文献9】国際公開第02/078708号パンフレット

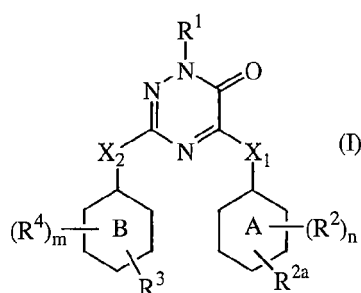
【発明の開示】

【0004】

本発明は式

【0005】 30

【化1】



【0006】 40

[式中、

A環はフェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル又はピラジニルを表わし、

B環はフェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル又はピラジニルを表わし、

nは1、2、3であり、そしてA環がフェニルを表わす場合は、nはまた4であることができ、

mは1、2、3であり、そしてB環がフェニルを表わす場合は、mはまた4であることができ、

R¹は水素、アリール；ホルミル；C₁-₆アルキルカルボニル；C₁-₆アルキルオキシカルボニル；場合によりR⁵で置換されていてもよいC₁-₆アルキル；又はC₁-₆アルキルオキシカルボニルで置換されたC₁-₆アルキルオキシC₁-₆アルキルカル 50

ボニルを表わし、

R^2 はそれぞれ独立に、水素；ヒドロキシ；ハロ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ又は $-C(=O)R^6$ からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ又は $-C(=O)R^6$ からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ又は $-C(=O)R^6$ からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル； C_{3-7} シクロアルキル； C_{1-6} アルキルオキシ； C_{1-6} アルキルオキシカルボニル； C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ；カルボキシル；シアノ；ニトロ；アミノ；モノーもしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ；ポリハロ C_{1-4} アルキル；ポリハロ C_{1-4} アルキルオキシ；ポリハロ C_{1-4} アルキルチオ； $-S(=O)_p R^6$ ； $-NH-S(=O)_p R^6$ ； $-C(=O)R^6$ ； $-NHC(=O)H$ ； $-C(=)NHNH_2$ ； $NHC(=O)R^6$ ； $C(=NH)R^6$ あるいは R^7 を表わし、

10

R^{2a} はシアノ；アミノカルボニル；アミノ；ハロ； NHR^{13} ； $NR^{13}R^{14}$ ； $-C(=O)-NHR^{13}$ ； $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ； $-C(=O)-R^{15}$ ； $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$ ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 $NR^9 R^{10}$ 、 $-C(=O)-NR^9 R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 $NR^9 R^{10}$ 、 $-C(=O)-NR^9 R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 $NR^9 R^{10}$ 、 $-C(=O)-NR^9 R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 $NR^9 R^{10}$ 、 $-C(=O)-NR^9 R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 $NR^9 R^{10}$ 、 $-C(=O)-NR^9 R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル； $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ アルキル； R^7 あるいは $-X_3-R^7$ を表わし、

20

30

X_1 は $-NR^1-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C_{1-4}$ アルカンジイル、 $-CHOH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)_p-$ 、 $-X_4-C_{1-4}$ アルカンジイル、 $-C_{1-4}$ アルカンジイル $-X_4-$ 又は $-C_{1-4}$ アルカンジイル $-X_4-C_{1-4}$ アルカンジイルを表わし、

40

X_2 は $-NR^1-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C_{1-4}$ アルカンジイル、 $-CHOH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)_p-$ 、 $-X_4-C_{1-4}$ アルカンジイル、 $-C_{1-4}$ アルカンジイル $-X_4-$ 又は $-C_{1-4}$ アルカンジイル $-X_4-C_{1-4}$ アルカンジイルを表わし、

X_3 は $-NR^1-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)_p-$ 、 $-X_{4a}-C_{1-4}$ アルカンジイル、 $-C_{1-4}$ アルカンジイル $-X_{4b}-$ 、 $-C_{1-4}$ アルカンジイル $-X_{4a}-C_{1-4}$ アルカンジイル又は $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ アルカンジイルを表わし、

50

X_4 は $-NR^1-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CHO$
 $H-$ 、 $-S-$ 又は $-S(=O)_p-$ を表わし、

X_{4a} は $-NR^1-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 又は $-S(=O)_p-$ を表わし、

X_{4b} は $-NH-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 又は $-S(=O)_p-$ を表わし、

R^3 はシアノ；アミノカルボニル；アミノ；ハロ； NHR^{13} ； $NR^{13}R^{14}$ ； $-C(=O)-NHR^{13}$ ； $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ； $-C(=O)-R^{15}$ ； $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$ ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル； $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ アルキル； R^7 あるいは $-X_3-R^7$ を表わし、

R^4 はそれぞれ独立に、水素；ヒドロキシ；ハロ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ又は $-C(=O)R^6$ から選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ又は $-C(=O)R^6$ から選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ又は $-C(=O)R^6$ から選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル； C_{3-7} シクロアルキル； C_{1-6} アルキルオキシ； C_{1-6} アルキルオキシカルボニル； C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ；カルボキシ；シアノ；ニトロ；アミノ；モノーもしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ；ポリハロ C_{1-4} アルキル；ポリハロ C_{1-4} アルキルオキシ；ポリハロ C_{1-4} アルキルチオ； $-S(=O)_pR^6$ ； $-NH-S(=O)_pR^6$ ； $-C(=O)R^6$ ； $-NHC(=O)H$ ； $-C(=O)NHNH_2$ ； $NHC(=O)R^6$ ； $C(=NH)R^6$ あるいは R^7 を表わし、

R^5 はホルミル、シアノ、アミノカルボニル、モノーもしくはジ (C_{1-4} アルキル) アミノカルボニル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル又は C_{1-6} アルキルカルボニルオキシを表わし、

R^6 は C_{1-4} アルキル、アミノ、モノー又はジ (C_{1-4} アルキル) アミノ又はポリハロ C_{1-4} アルキルを表わし、

R^7 は単環式、二環式又は三環式飽和炭素環；単環式、二環式又は三環式部分飽和炭素環；単環式、二環式又は三環式芳香族炭素環；単環式、二環式又は三環式飽和複素環；単環式、二環式又は三環式部分飽和複素環；あるいは単環式、二環式又は三環式芳香族複素

10

20

30

40

50

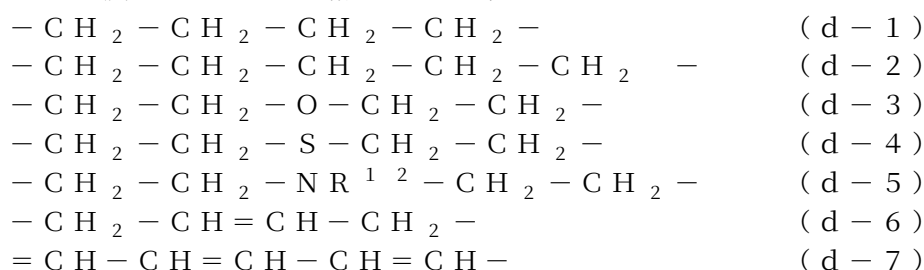
環を表わし、ここで該炭素環式又は複素環式環系はそれぞれ、可能な場合はいつも、場合により、ハロ、ヒドロキシ、メルカプト、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、モノもしくはジ(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ホルミル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルチオ、シアノ、ニトロ、ポリハロ C_{1-6} アルキル、ポリハロ C_{1-6} アルキルオキシ、アミノカルボニル、 $-CH(=N-O-R^8)$ 、 R^{7a} 、 $-X_3-R^{7a}$ 又は $R^{7a}-C_{1-4}$ アルカンジイルからそれぞれ独立に選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で置換されていてもよく、

R^{7a} は単環式、二環式又は三環式飽和炭素環；単環式、二環式又は三環式部分飽和炭素環；単環式、二環式又は三環式芳香族炭素環；単環式、二環式又は三環式飽和複素環；単環式、二環式又は三環式部分飽和複素環あるいは単環式、二環式又は三環式芳香族複素環を表わし、ここで該炭素環式又は複素環式環系はそれぞれ、ハロ、ヒドロキシ、メルカプト、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、モノもしくはジ(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ホルミル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルチオ、シアノ、ニトロ、ポリハロ C_{1-6} アルキル、ポリハロ C_{1-6} アルキルオキシ、アミノカルボニル、 $-CH(=N-O-R^8)$ からそれぞれ独立に選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で場合により置換されていてもよく、

R^8 は水素、アリールで場合により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル又はアリールを表わし、

R^9 及び R^{10} はそれぞれ独立に、水素、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、アミノ、モノーもしくはジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、モノーもしくはジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニル、 $-CH(=NR^{11})$ 又は R^7 を表わし、ここで前記 C_{1-6} アルキル基はそれぞれ、場合により、そしてそれぞれ個別に、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルオキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキルオキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、シアノ、アミノ、イミノ、モノーもしくはジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、ポリハロメチル、ポリハロメチルオキシ、ポリハロメチルチオ、 $-S(=O)_p R^6$ 、 $-NH-S(=O)_p R^6$ 、 $-C(=O)R^6$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-C(=O)NHNH_2$ 、 $-NHC(=O)R^6$ 、 $-C(=NH)R^6$ 又は R^7 からそれぞれ独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基で置換されていてもよいかあるいは、

R^9 及び R^{10} が一緒になって、式



の 2 価又は 3 価の基を形成することができ、

R^{11} はシアノ；場合により C_{1-4} アルキルオキシ、シアノ、アミノ、モノーもしくはジ(C_{1-4} アルキル)アミノ又はアミノカルボニルで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル； C_{1-4} アルキルカルボニル； C_{1-4} アルキルオキシカルボニル；アミノカルボニル；モノーもしくはジ(C_{1-4} アルキル)アミノカルボニルを表わし、

R^{12} は水素又は C_{1-4} アルキルを表わし、

R^{13} 及び R^{14} はそれぞれ独立に、場合によりシアノ又はアミノカルボニル又はモノーもしくはジ(C_{1-4} アルキル)アミノカルボニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、場合によりシアノ又はアミノカルボニル又はモノーもしくはジ(C_{1-4} アルキル

10

20

30

40

50

ル) アミノカルボニルで置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル、場合によりシアノ又はアミノカルボニル又はモノーもしくはジ (C_{1-4} アルキル) アミノカルボニルで置換されていてもよい C_{2-6} アルキニルを表わし、

R^{15} は、場合によりシアノ又はアミノカルボニル又はモノーもしくはジ (C_{1-4} アルキル) アミノカルボニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを表わし、

R^{16} は、場合によりシアノ又はアミノカルボニル又はモノーもしくはジ (C_{1-4} アルキル) アミノカルボニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルあるいは R^7 を表わし、

p は 1 又は 2 であり、

アリールはフェニルあるいは、ハロ、ヒドロキシ、メルカプト、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、モノもしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルチオ、シアノ、ニトロ、ポリハロ C_{1-6} アルキル、ポリハロ C_{1-6} アルキルオキシ、アミノカルボニル、 R^7 又は $-X_3-R^7$ からそれぞれ独立に選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で置換されたフェニルを表わす]

の化合物、その N-オキシド、製薬学的に許容できる付加塩、第四級アミン又は立体化学的異性体形態に関する。

【0007】

本発明はまた、HIV 感染の処置又は予防、とりわけ HIV 感染の処置のための医薬の製造のための、式 (I) の化合物、その N-オキシド、製薬学的に許容できる付加塩、第四級アミン又は立体化学異性体形態の使用に関する。

【0008】

前記又は以後に使用されるような、基又は基の一部としての C_{1-4} アルキルは、メチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、ブチルのような、1~4 個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖の飽和炭化水素基を表わし；基又は基の一部としての C_{1-6} アルキルは、 C_{1-4} アルキルに対して定義された基及びペンチル、ヘキシル、2-メチルブチル等のような、1~6 個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖の飽和炭化水素基を表わし；基又は基の一部としての C_{2-6} アルキルは、エチル、プロピル、1-メチルエチル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、2-メチルブチル等のような、2~6 個の炭素原子を有する、直鎖又は分枝鎖の飽和炭化水素基を表わし； C_{1-4} アルカンジイルは、メチレン、1, 2-エタンジイル又は 1, 2-エチリデン、1, 3-プロパンジイル又は 1, 3-プロピリデン、1, 4-ブタンジイル又は 1, 4-ブチリデン等のような、1~4 個の炭素原子を有する、直鎖又は分枝鎖の飽和 2 価炭化水素基を表わし； C_{2-6} アルカンジイルは、1, 2-エタンジイル又は 1, 2-エチリデン、1, 3-プロパンジイル又は 1, 3-プロピリデン、1, 4-ブタンジイル又は 1, 4-ブチリデン、1, 5-ペンタンジイル又は 1, 5-ペンチリデン、1, 6-ヘキサジイル又は 1, 6-ヘキシリデン等のような、2~6 個の炭素原子を有する、直鎖又は分枝鎖の飽和 2 価炭化水素基を表わし； C_{3-7} シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘブチルを総称し、 C_{2-6} アルケニルは、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等のような、二重結合を含有する、2~6 個の炭素原子を有する直鎖及び分枝鎖炭化水素基を表わし； C_{2-6} アルキニルは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル等のような、三重結合を含有する、2~6 個の炭素原子を有する、直鎖及び分枝鎖炭化水素基を表わし；単環式、二環式又は三環式飽和炭素環は 1、2 又は 3 環からなる環系を表わし、ここで該環系は炭素原子のみからなり、そして該環系は一重結合のみを含有し；単環式、二環式又は三環式部分飽和炭素環は 1、2 又は 3 環からなる環系を表わし、ここで該環系は、環系が芳香族環系ではないと仮定すると、炭素原子のみからなり、そして少なくとも 1 個の二重結合を含んでなり；単環式、二環式又は三環式芳香族炭素環は 1、2 又は 3 環からなる芳香族環系を表わし、ここで該環系は炭素原子のみからなり；用語の芳香族は当業者には周知であり、 $4n+2$ 個の電子の、す

10

20

30

40

50

なわち 6、10、14 等の π -電子 (H u e c k e l のルール) をもつ環状共役系を表わし；単環式、二環式又は三環式飽和複素環は 1、2 又は 3 環からなり、そして O、N 又は S から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子を含んでなる環系を表わし、ここで該環系は一重結合のみを含有し；単環式、二環式又は三環式部分飽和複素環は 1、2 又は 3 環からなり、そして O、N 又は S から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子及び、環系が芳香族環系でないと仮定すると、少なくとも 1 個の二重結合を含んでなる環系を表わし；単環式、二環式又は三環式芳香族複素環は 1、2 又は 3 環からなり、そして O、N 又は S から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子を含んでなる芳香族環系を表わす。

【0009】

単環式、二環式又は三環式飽和炭素環の特別の例はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスクロ [4, 2, 0] オクタニル、シクロノナニル、シクロデカニル、デカヒドロナフタレニル、テトラデカヒドロアントラセニル等である。

10

【0010】

単環式、二環式又は三環式部分飽和炭素環の特別の例はシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、ビスクロ [4, 2, 0] オクテニル、シクロノネニル、シクロデセニル、オクタヒドロナフタレニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレニル、1, 2, 3, 4, 4a, 9, 9a, 10-オクタヒドロアントラセニル等である。

20

【0011】

単環式、二環式又は三環式芳香族炭素環の特別の例はフェニル、ナフタレニル、アントラセニルである。

【0012】

単環式、二環式又は三環式飽和複素環の特別の例はテトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ジオキサニル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロチエニル、ジヒドロオキサゾリル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、オキサジアゾリジニル、トリアゾリジニル、チアジアゾリジニル、ピラゾリジニル、ペリリジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ヘキサヒドロピラジニル、ジオキサニル、モルホリニル、ジチアニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、トリチアニル、デカヒドロキノリニル、オクタヒドロインドリル等である。

30

【0013】

単環式、二環式又は三環式部分飽和複素環の特別の例はピロリニル、イミダゾリニル、ピラゾリニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、1, 3-ベンゾジオキサニル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニル、インドリニル等である。

【0014】

単環式、二環式又は三環式芳香族複素環の特別の例はアゼチル、オキセチリデニル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、ピラニル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、イソベンゾチエニル、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、イミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キノリジニル、フタラジニル、キノオキサリニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、ベンゾピラニル、ピロロピリジル、チエノピリジル、フロピリジル、イソチアゾロピリジル、チアゾロピリジル、イソオキサゾロピリジル、オキサゾロピリジル、ピラゾロピリジル、イミダゾピリジル、ピロロピラジニル、チエノピラジニル、フロピラジニル、イソチアゾロピラジニル、チアゾロピラジニル、イソオキサゾロピラジニル、オキサゾロピラジニル、ピラゾロピラジニル、イミダゾピラジニル、ピロロピリミジニル、チエノピリミジニル、フロピリミジニル、イソチアゾ

40

50

ロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、イソオキサゾロピリミジニル、オキサゾロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリミジニル、ピロロピリダジニル、チエノピリダジニル、フロピリダジニル、イソチアゾロピリダジニル、チアゾロピリダジニル、イソオキサゾロピリダジニル、オキサゾロピリダジニル、ピラゾロピリダジニル、イミダゾピリダジニル、オキサジアゾロピリジニル、チアジアゾロピリジニル、トリアゾロピリジニル、オキサジアゾロピラジニル、チアジアゾロピラジニル、トリアゾロピラジニル、オキサジアゾロピリミジニル、チアジアゾロピリミジニル、トリアゾロピリミジニル、オキサジアゾロピリダジニル、チアジアゾロピリダジニル、トリアゾロピリダジニル、イミダゾオキサゾリル、イミダゾチアゾリル、イミダゾイミダゾリル、イソオキサゾロトリアジニル、イソチアゾロトリアジニル、ピラゾロトリアジニル、オキサゾロトリアジニル、チアゾロトリアジニル、イミダゾトリアジニル、オキサジアゾロトリアジニル、チアジアゾロトリアジニル、トリアゾロトリアジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノオキサジニル等である。

10

【0015】

本明細書の前記に使用された用語（＝O）は炭素原子に結合されるとカルボニル基、硫黄原子に結合されるとスルホキシド基、そして2個の該用語が硫黄原子に結合されるとスルホニル基を形成する。

【0016】

用語ハロはフルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードを総称する。前記及び以後に使用される、基又は基の一部としてのポリハロメチルは、モノーもしくはポリハロ置換メチル、とりわけ1個又は複数のフルオロ原子をもつメチル、例えばジフルオロメチル又はトリフルオロメチルと定義され；基又は基の一部としてのポリハロC₁₋₄アルキル又はポリハロC₁₋₆アルキルはモノーもしくはポリハロ置換C₁₋₄アルキル又はC₁₋₆アルキル、例えばハロメチル、1, 1-ジフルオロエチル等に定義された基、と定義される。2個以上のハロゲン原子がポリハロメチル、ポリハロC₁₋₄アルキル又はポリハロC₁₋₆アルキルの定義内のアルキル基に結合される場合、それらは同一でも異なってもよい。

20

【0017】

R⁷又はR^{7a}の定義内の用語、複素環は、複素環のすべての可能な異性体形態を包含することを意味し、例えばピロリルは1H-ピロリル及び2H-ピロリルを含んでなる。

【0018】

R⁷又はR^{7a}の定義内の炭素環又は複素環は、特に別に明記されない限り、適宜、任意の環炭素又はヘテロ原子を介して、式（I）の分子の残りに結合することができる。従って、例えば複素環がイミダゾリルである時は、それは1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル等であることができるか、又は複素環がナフタレニルである時は、それは1-ナフタレニル、2-ナフタレニル等であることができる。

30

【0019】

任意の変化物（例えば、R⁷、R⁶）が任意の成分中に2回以上存在する場合、各定義は独立している。

【0020】

置換基から環系中に引かれた線は、結合が任意の適当な環原子に結合できることを示す。

40

【0021】

治療に使用のための式（I）の化合物の塩は対イオンが製薬学的に許容できるものである。しかし、製薬学的に許容できるものでない酸及び塩基の塩もまた、例えば、製薬学的に許容できる化合物の調製又は精製にその使用を見いだすことができる。製薬学的に許容できてもできなくてもすべての塩が本発明の範疇内に包含される。

【0022】

前記の製薬学的に許容できる酸付加塩は、式（I）の化合物が形成することができる治療的に有効な無毒の酸付加塩形態を含んでなることを意味する。後者は好都合には、塩基形態を、無機酸、例えばハロゲン化水素酸（例えば塩酸、臭化水素酸等）；硫酸；硝酸；

50

リン酸等；又は、有機酸（例えば酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、2-ヒドロキシプロパン酸、2-オキソプロパン酸、蔞酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、2-ヒドロキシ-1, 2, 3-プロパントリカルボン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-メチルベンゼンスルホン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、2-ヒドロキシ安息香酸、4-アミノ-2-ヒドロキシ安息香酸等）の酸のような適当な酸で処理することにより得ることができる。反対に、塩形態はアルカリとの処理により遊離塩基形態に転化させることができる。

【0023】

酸性プロトンを含む式（I）の化合物は適当な有機及び無機塩基との処理によりそれらの治療的に有効な無毒の金属又はアミン付加塩形態に転化させることができる。適当な塩基塩形態は、例えばアンモニウム塩、アルカリ及びアルカリ土類金属塩、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム塩等、有機塩基との塩（例えばメチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、4種のブチルアミン異性体、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、ジプロピルアミン、ジイソプロピルアミン、ジ-n-ブチルアミン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、キヌクリジン、ピリジン、キノリン及びイソキノリン、ベンザチン、N-メチル-D-グルカミン、2-アミノ-2-（ヒドロキシメチル）-1, 3-プロパンジオール、ヒドラバミン塩のような第一級、第二級及び第三級脂肪族及び芳香族アミン）並びに、例えばアルギニン、リシン等のようなアミノ酸との塩を含んでなる。反対に塩形態を酸との処理により遊離酸形態に転化させることができる。用語の付加塩はまた、式（I）の化合物が形成することができる水和物及び溶媒付加物形態を含んでなる。このような形態の例は例えば、水和物、アルコール等である。

【0024】

前記の用語「第四級アミン」は、式（I）の化合物が、式（I）の化合物の塩基性窒素と、例えば、場合により置換されていてもよいアルキルハロゲン化物、アリールハロゲン化物又はアリールアルキルハロゲン化物（例えば、ヨウ化メチル又はヨウ化ベンジル）のような適当な四級化剤との間の反応により形成することができる第四級アンモニウム塩を意味する。アルキルトリフルオロメタンスルホネート、アルキルメタンスルホネート及びアルキルp-トルエンルホネートのような有効な離脱基をもつ他の反応物も使用することができる。第四級アミンは正に帯電した窒素を有する。製薬学的に許容できる対イオンはクロロ、ブロモ、ヨード、トリフルオロ酢酸及び酢酸を包含する。選択するべき対イオンはイオン交換樹脂を使用して導入することができる。

【0025】

本発明の化合物のN-オキシド形態は、1個又は数個の第三級窒素原子がいわゆるN-オキシドに酸化されている式（I）の化合物を含んでなることを意味する。

【0026】

幾つかの式（I）の化合物及びそれらのN-オキシド、付加塩、第四級アミン及び立体化学異性体形態は1個又は複数のキラル中心を含有し、そして立体化学異性体形態として存在することができることが認められるであろう。

【0027】

前記の用語「立体化学的異性体形態」は、式（I）の化合物及びそれらのN-オキシド、付加塩、第四級アミン又は生理学的官能誘導体が有することができるすべての可能な立体異性体形態を意味する。別に言及又は指摘されない限り、化合物の化学名はすべての可能な立体化学的異性体形態の混合物を意味し、ここで該混合物は基礎的分子構造のすべてのジアステレオマー及びエナンチオマー並びに、実質的に他の異性体を含まない、すなわち10%未満、好ましくは5%未満、とりわけ2%未満、そしてもっとも好ましくは1%未満の他の異性体を伴う、式（I）のそれぞれ個別の各異性体形態及びそれらのN-オキシド、塩、溶媒和又は第四級アミンを含む。従って、式（I）の化合物が例えば、（E）と明記される時は、これは該化合物が実質的に（Z）異性体を包含しないことを意味

する。とりわけ、ステレオジェン中心はR－又はS－形態を有することができ、2価の環式（部分）飽和基上の置換基はシス－又はトランス－いずれかの配置をもつことができる。二重結合を包含する化合物は該二重結合においてE（e n t g e g e n）又はZ（z u s a m m e n）－立体化学構造をもつことができる。用語シス、トランス、R、S、E及びZは当業者に周知である。式（I）の化合物の立体化学異性体形態は明らかに本発明の範囲内に包含されることが意図される。

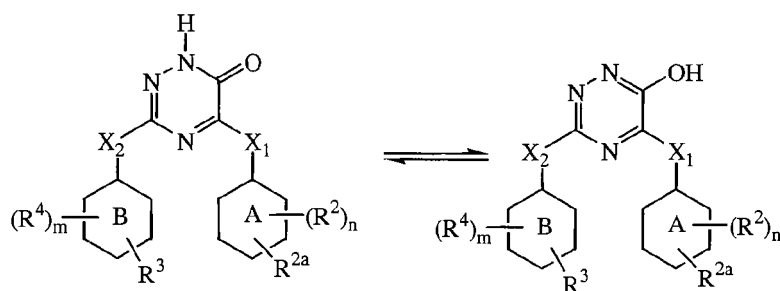
【0028】

幾つかの式（I）の化合物はまた、それらの互変異性体形態で存在することができる。このような形態は前記の式中に明白には示されていないが、本発明の範囲内に包含されることが意図されている。従って本発明は以下の化合物

10

【0029】

【化2】



20

【0030】

を包含する。

【0031】

以後使用される時は常に、用語「式（I）の化合物」又は「式（I－1）、（I－1－1）、（I－1－2）、（I－1－3）、（I－2）、（I－2－1）、（I－2－2）又は（I－2－3）の化合物」のようなそれらのあらゆるサブグループもまた、それらのN－オキシド形態、それらの塩、それらの第四級アミン及びそれらの立体化学異性体形態を包含することを意味する。特に興味深いものは立体化学的に純粋な式（I）の化合物である。

30

【0032】

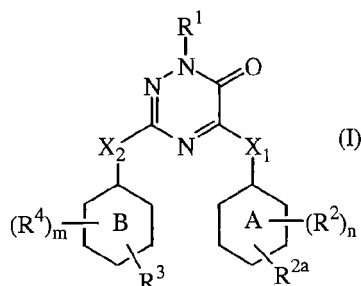
前記の又は以後使用される置換基が例えば、R⁹及びR¹⁰に対するような多数の定義のリストからそれぞれ独立に選択されることができるときは常に、化学的に可能な又は化学的に安定な分子に導くすべての可能な組み合わせ物が意図される。

【0033】

本発明はまた、式

【0034】

【化3】



40

【0035】

[式中、

A環はフェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル又はピラジニルを表わし、

50

B環はフェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル又はピラジニルを表わし、
nは1、2、3であり、そしてA環がフェニルを表わす場合は、nはまた4であることが
でき、

mは1、2、3であり、そしてB環がフェニルを表わす場合は、mはまた4であることが
でき、

R¹は水素、アリール、ホルミル、C₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルキルオ
キシカルボニル、場合によりR⁵で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、又はC₁₋₆
アルキルオキシカルボニルで置換されたC₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキルカル
ボニルを表わし、

R²はそれぞれ独立に水素；ヒドロキシ；ハロ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ又は-C(=O)R⁶からそれぞれ独立に選択される1個又は複数の置換基で場合により置換されて
いてもよいC₁₋₆アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ又は-C(=O)R⁶からそれ
ぞれ独立に選択される1個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよいC₂₋₆
アルケニル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ又は-C(=O)R⁶からそれぞれ独立に選択さ
れる1個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよいC₂₋₆アルキニル；C₃
-₇シクロアルキル；C₁₋₆アルキルオキシ；C₁₋₆アルキルオキシカルボニル；C₁₋₆
アルキルカルボニルオキシ；カルボキシル；シアノ；ニトロ；アミノ；モノーもし
くはジ(C₁₋₆アルキル)アミノ；ポリハロC₁₋₄アルキル；ポリハロC₁₋₄アル
キルオキシ；ポリハロC₁₋₄アルキルチオ；-S(=O)_pR⁶；-NH-S(=O)
_pR⁶；-C(=O)R⁶；-NHC(=O)H；-C(=O)NHNH₂；NHC(=O)R⁶；C(=NH)R⁶あるいはR⁷を表わし、

R^{2a}はシアノ；アミノカルボニル；アミノ；ハロ；NHR¹³；NR¹³R¹⁴；-
C(=O)-NHR¹³；-C(=O)-NR¹³R¹⁴；-C(=O)-R¹⁵；-C
H=N-NH-C(=O)-R¹⁶；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、NR⁹R¹⁰、-C(=O)-
NR⁹R¹⁰、-C(=O)-C₁₋₆アルキル、-C(=O)-O-C₁₋₆
アルキル、-C(=O)-ポリハロC₁₋₆アルキル、-C(=O)-O-ポリハロC₁₋₆
アルキル又はR⁷からそれぞれ独立に選択される1個又は複数の置換基で場合により
置換されていてもよいC₁₋₆アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、NR⁹R¹⁰、-
C(=O)-NR⁹R¹⁰、-C(=O)-C₁₋₆アルキル、-C(=O)-O-C₁₋₆
アルキル、-C(=O)-ポリハロC₁₋₆アルキル、-C(=O)-O-ポリハロC₁₋₆
アルキル又はR⁷からそれぞれ独立に選択される1個又は複数の置換基で場合により
置換されていてもよいC₁₋₆アルキルオキシ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、NR⁹
R¹⁰、-C(=O)-NR⁹R¹⁰、-C(=O)-C₁₋₆アルキル、-C(=O)-
O-C₁₋₆アルキル、-C(=O)-ポリハロC₁₋₆アルキル、-C(=O)-O-
ポリハロC₁₋₆アルキル又はR⁷からそれぞれ独立に選択される1個又は複数の置換
基で場合により置換されていてもよいC₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル；ハロ、
シアノ、ヒドロキシ、NR⁹R¹⁰、-C(=O)-NR⁹R¹⁰、-C(=O)-C₁₋₆
アルキル、-C(=O)-O-C₁₋₆アルキル、-C(=O)-ポリハロC₁₋₆
アルキル、-C(=O)-O-ポリハロC₁₋₆アルキル又はR⁷からそれぞれ独立に選
択される1個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル；
ハロ、シアノ、ヒドロキシ、NR⁹R¹⁰、-C(=O)-NR⁹R¹⁰、-C(=O)-
C₁₋₆アルキル、-C(=O)-O-C₁₋₆アルキル、-C(=O)-ポリハロC₁₋₆
アルキル、-C(=O)-O-ポリハロC₁₋₆アルキル又はR⁷からそれぞれ独立に選
択される1個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよいC₂₋₆アルキ
ニル；-C(=N-O-R⁸)-C₁₋₄アルキル；R⁷あるいは-X₃-R⁷を表わし、

X₁は-NR¹-、-NH-NH-、-N=N-、-O-、-C(=O)-、-C₁₋₄-
アルカンジイル-、-CHOH-、-S-、-S(=O)_p-、-X₄-C₁₋₄アル
カンジイル、-C₁₋₄アルカンジイル-X₄-又は-C₁₋₄アルカンジイル-X₄-
C₁₋₄アルカンジイル-を表わし、

10

20

30

40

50

X_2 は $-NR^1-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C_{1-4}$ アルカンジイル、 $-CHOH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)_p-$ 、 $-X_4-C_{1-4}$ アルカンジイル、 $-C_{1-4}$ アルカンジイル- X_4 又は $-C_{1-4}$ アルカンジイル- X_4 $-C_{1-4}$ アルカンジイル-を表わし、

X_3 は $-NR^1-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)_p-$ 、 $-X_{4a}-C_{1-4}$ アルカンジイル、 $-C_{1-4}$ アルカンジイル- X_{4b} 、 $-C_{1-4}$ アルカンジイル- $X_{4a}-C_{1-4}$ アルカンジイル-又は $-C(=N-OR^8)-C_{1-4}$ アルカンジイル-を表わし、

X_4 は $-NR^1-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CHOH-$ 、 $-S-$ 又は $-S(=O)_p-$ を表わし、

X_{4a} は $-NR^1-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 又は $-S(=O)_p-$ を表わし、

X_{4b} は $-NH-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 又は $-S(=O)_p-$ を表わし、

R^3 はシアノ；アミノカルボニル；アミノ；ハロ； NHR^{13} ； $NR^{13}R^{14}$ ； $-C(=O)-NHR^{13}$ ； $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ； $-C(=O)-R^{15}$ ； $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$ ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル； $-C(=N-OR^8)-C_{1-4}$ アルキル； R^7 あるいは $-X_3-R^7$ を表わし、

R^4 はそれぞれ独立に水素；ヒドロキシ；ハロ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ又は $-C(=O)R^6$ からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ又は $-C(=O)R^6$ から選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ又は $-C(=O)R^6$ から選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル； C_{3-7} シクロアルキル； C_{1-6} アルキルオキシ； C_{1-6} アルキルオキシカルボニル； C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ；カルボキシ；シアノ；ニトロ；アミノ；モノ-もしくはジ(C_{1-6} アルキル)アミノ；ポリハロ C_{1-4} アルキル；ポリハロ C_{1-4} アルキルオキシ；ポリハロ C_{1-4} アルキルチオ； $-S(=O)_pR^6$ ； $-NH-S(=O)_pR^6$ ； $-C(=O)R^6$ ； $-NHC(=O)H$ ； $-C(=O)NHNH_2$ ； $NHC(=O)R^6$ ； $C(=NH)R^6$ あるいは R^7 を表わし、

10

20

30

40

50

R^5 はホルミル、シアノ、アミノカルボニル、モノーもしくはジ (C_{1-4} アルキル) アミノカルボニル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル又は C_{1-6} アルキルカルボニルオキシを表わし、

R^6 は C_{1-4} アルキル、アミノ、モノー又はジ (C_{1-4} アルキル) アミノ又はポリハロ C_{1-4} アルキルを表わし、

R^7 は単環式、二環式又は三環式飽和炭素環；単環式、二環式又は三環式部分飽和炭素環；単環式、二環式又は三環式芳香族炭素環；単環式、二環式又は三環式飽和複素環；単環式、二環式又は三環式部分飽和複素環；あるいは単環式、二環式又は三環式芳香族複素環を表わし、ここで該炭素環式又は複素環式環系はそれぞれ、可能な場合はいつも、場合によりハロ、ヒドロキシ、メルカプト、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、モノもしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、ホルミル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルチオ、シアノ、ニトロ、ポリハロ C_{1-6} アルキル、ポリハロ C_{1-6} アルキルオキシ、アミノカルボニル、 $-CH(=N-O-R^8)$ 、 R^{7a} 、 $-X_3-R^{7a}$ 又は $R^{7a}-C_{1-4}$ アルカンジイルからそれぞれ独立に選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で置換されていてもよく、

10

R^{7a} は単環式、二環式又は三環式飽和炭素環；単環式、二環式又は三環式部分飽和炭素環；単環式、二環式又は三環式芳香族炭素環；単環式、二環式又は三環式飽和複素環；単環式、二環式又は三環式部分飽和複素環あるいは単環式、二環式又は三環式芳香族複素環を表わし、ここで該炭素環式又は複素環式環系はそれぞれ、場合によりハロ、ヒドロキシ、メルカプト、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、モノもしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、ホルミル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルチオ、シアノ、ニトロ、ポリハロ C_{1-6} アルキル、ポリハロ C_{1-6} アルキルオキシ、アミノカルボニル、 $-CH(=N-O-R^8)$ からそれぞれ独立に選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で置換されていてもよく、

20

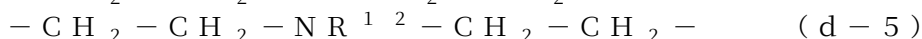
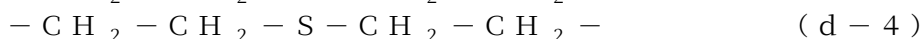
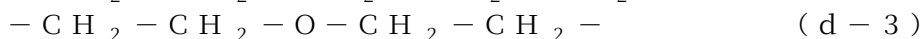
R^8 は水素、アリールで場合により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル又はアリールを表わし、

30

R^9 及び R^{10} はそれぞれ独立に、水素、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、アミノ、モノーもしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ、モノーもしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノカルボニル、 $-CH(=NR^{11})$ 又は R^7 を表わし、ここで前記 C_{1-6} アルキル基は場合により、そしてそれぞれ個別に、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルオキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキルオキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、シアノ、アミノ、イミノ、モノーもしくはジ (C_{1-4} アルキル) アミノ、ポリハロメチル、ポリハロメチルオキシ、ポリハロメチルチオ、 $-S(=O)_p R^6$ 、 $-NH-S(=O)_p R^6$ 、 $-C(=O)R^6$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-C(=O)NHNH_2$ 、 $-NHC(=O)R^6$ 、 $-C(=NH)R^6$ 又は R^7 からそれぞれ独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基で置換されていてもよいかあるいは、

40

R^9 及び R^{10} が一緒になって、式



の 2 価又は 3 価の基を形成することができ、

50

R^{11} はシアノ；場合により C_{1-4} アルキルオキシ、シアノ、アミノ、モノーもしくはジ (C_{1-4} アルキル) アミノ又はアミノカルボニルで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル； C_{1-4} アルキルカルボニル； C_{1-4} アルキルオキシカルボニル；アミノカルボニル；モノーもしくはジ (C_{1-4} アルキル) アミノカルボニルを表わし、

R^{12} は水素又は C_{1-4} アルキルを表わし、

R^{13} 及び R^{14} はそれぞれ独立に、場合によりシアノ又はアミノカルボニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、場合によりシアノ又はアミノカルボニルで置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル、場合によりシアノ又はアミノカルボニルで置換されていてもよい C_{2-6} アルキニルを表わし、

R^{15} は場合によりシアノ又はアミノカルボニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを表わし、

R^{16} は場合によりシアノ又はアミノカルボニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルあるいは R^7 を表わし、

p は 1 又は 2 であり、

アリールはフェニルあるいは、ハロ、ヒドロキシ、メルカプト、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、モノもしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルチオ、シアノ、ニトロ、ポリハロ C_{1-6} アルキル、ポリハロ C_{1-6} アルキルオキシ、アミノカルボニル、 R^7 又は $-X_3-R^7$ からそれぞれ独立に選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で置換されたフェニルを表わす]

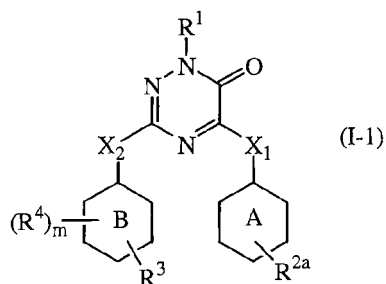
の化合物、その N-オキシド、製薬学的に許容できる付加塩、第四級アミン又は立体化学的異性体形態に関する。

【0036】

本発明の第 1 の興味深い態様は下記の式

【0037】

【化 4】



【0038】

[式中、 R^1 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^4 、 m 、 X_1 、 X_2 、A 環及び B 環が前記に定義された通りである]

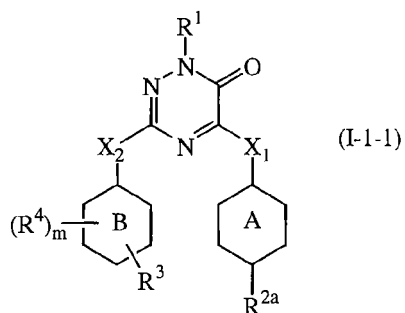
を有する式 (I) の化合物、それらの N-オキシド、製薬学的に許容できる付加塩、第四級アミン又は立体化学異性体形態である。

【0039】

本発明の第 2 の興味深い態様は下記の式

【0040】

【化 5】



10

【0041】

[式中、 R^1 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^4 、 m 、 X_1 、 X_2 、A環及びB環が前記に定義された通りである]

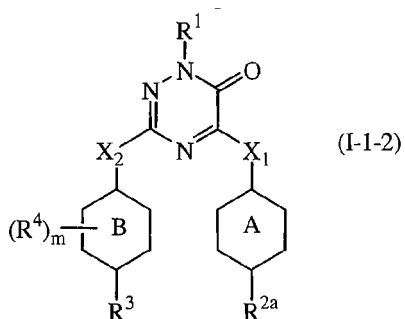
を有する式(I)の化合物、それらのN-オキシド、製薬学的に許容できる付加塩、第四級アミン又は立体化学異性体形態である。

【0042】

本発明の第3の興味深い態様は下記の式

【0043】

【化 6】



20

【0044】

[式中、 R^1 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^4 、 m 、 X_1 、 X_2 、A環及びB環が前記に定義された通りである]

30

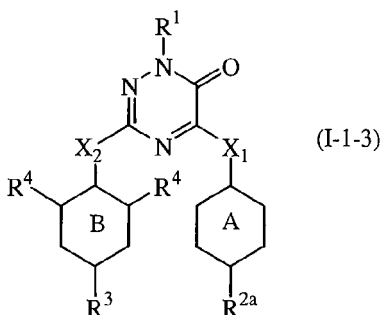
を有する式(I)の化合物、それらのN-オキシド、製薬学的に許容できる付加塩、第四級アミン又は立体化学異性体形態である。

【0045】

本発明の第4の興味深い態様は下記の式

【0046】

【化 7】



40

【0047】

[式中、 R^1 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^4 、 X_1 、 X_2 、A環及びB環が前記に定義された通りであり、但し R^4 は水素以外である]

を有する式(I)の化合物、それらのN-オキシド、製薬学的に許容できる付加塩、第四

50

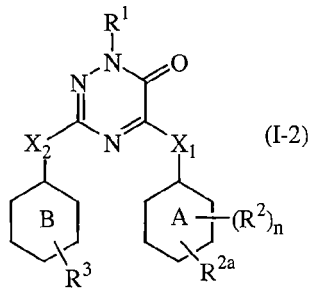
級アミン又は立体化学異性体形態である。

【0048】

本発明の第5の興味深い態様は下記の式

【0049】

【化8】



10

【0050】

[式中、 R^1 、 R^{2a} 、 R^2 、 R^3 、 X_1 、 X_2 、 n 、A環及びB環が前記に定義された通りである]

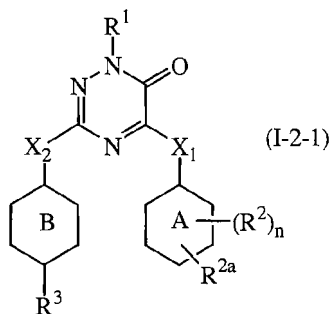
を有する式(I)の化合物、それらのN-オキシド、製薬学的に許容できる付加塩、第四級アミン又は立体化学異性体形態である。

【0051】

本発明の第6の興味深い態様は下記の式

【0052】

【化9】



30

【0053】

[式中、 R^1 、 R^{2a} 、 R^2 、 R^3 、 X_1 、 X_2 、 n 、A環及びB環が前記に定義された通りである]

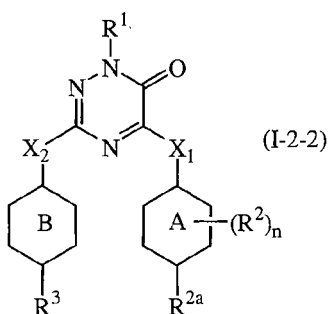
を有する式(I)の化合物、それらのN-オキシド、製薬学的に許容できる付加塩、第四級アミン又は立体化学異性体形態である。

【0054】

本発明の第7の興味深い態様は下記の式

【0055】

【化10】



50

【0056】

[式中、 R^1 、 R^{2a} 、 R^2 、 R^3 、 X_1 、 X_2 、 n 、A環及びB環が前記に定義された通りである]

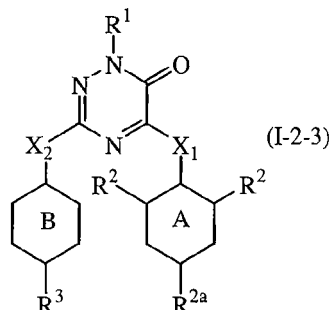
を有する式(I)の化合物、それらのN-オキシド、製薬学的に許容できる付加塩、第四級アミン又は立体化学異性体形態である。

【0057】

本発明の第8の興味深い態様は下記の式

【0058】

【化11】



10

【0059】

[式中、 R^1 、 R^{2a} 、 R^2 、 R^3 、 X_1 、 X_2 、A環及びB環が前記に定義された通り

20

で、但し R^2 は水素以外である]

を有する式(I)の化合物、それらのN-オキシド、製薬学的に許容できる付加塩、第四級アミン又は立体化学異性体形態である。

【0060】

本発明の第9の興味深い態様はA環がフェニルを表わす式(I)、(I-1)、(I-1-1)、(I-1-2)、(I-1-3)、(I-2)、(I-2-1)、(I-2-2)、(I-2-3)の化合物である。

【0061】

本発明の第10の興味深い態様はB環がフェニルを表わす式(I)、(I-1)、(I-1-1)、(I-1-2)、(I-1-3)、(I-2)、(I-2-1)、(I-2-2)、(I-2-3)の化合物である。

30

【0062】

本発明の第11の興味深い態様はA環及びB環がフェニルを表わす、式(I)、(I-1)、(I-1-1)、(I-1-2)、(I-1-3)、(I-2)、(I-2-1)、(I-2-2)、(I-2-3)の化合物である。

【0063】

本発明の第12の興味深い態様は、置換基が存在する時は常に、

A環がフェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル又はピラジニルを表わし、

B環がフェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル又はピラジニルを表わし、

n が1、2、3であり、そしてA環がフェニルを表わす場合は、 n はまた4であることが

40

でき、
 m が1、2、3であり、そしてB環がフェニルを表わす場合は、 m はまた4であることが

でき、
 R^1 が水素、アリール、ホルミル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、場合により R^5 で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、又は C_{1-6} アルキルオキシカルボニルで置換された C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキルカルボニルを表わし、

R^2 がそれぞれ独立に、水素；ヒドロキシ；ハロ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ又は $-C(=O)R^6$ から、それぞれ独立に選択される1個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ又は $-C(=O)R^6$ から

50

それぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ又は $-C(=O)R^6$ からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル； C_{3-7} シクロアルキル； C_{1-6} アルキルオキシ； C_{1-6} アルキルオキシカルボニル； C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ；カルボキシル；シアノ；ニトロ；アミノ；モノもしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ；ポリハロ C_{1-4} アルキル；ポリハロ C_{1-4} アルキルオキシ；ポリハロ C_{1-4} アルキルチオ； $-S(=O)_p R^6$ ； $-NH-S(=O)_p R^6$ ； $-C(=O)R^6$ ； $-NHC(=O)H$ ； $-C(=O)NHNH_2$ ； $NHC(=O)R^6$ ； $C(=NH)R^6$ を表わし、

R^{2a} がシアノ；アミノカルボニル；アミノ；ハロ； NHR^{13} ； $NR^{13}R^{14}$ ； $-C(=O)-NHR^{13}$ ； $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ； $-C(=O)-R^{15}$ ； $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$ ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキルからそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキルからそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキルからそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキルからそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル；あるいは $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ アルキルを表わし、

X_1 が $-NR^1-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C_{1-4}$ アルカンジイル、 $-CHOH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)_p-$ 、 $-X_4-C_{1-4}$ アルカンジイル、 $-C_{1-4}$ アルカンジイル- X_4- 又は $-C_{1-4}$ アルカンジイル- X_4-C_{1-4} アルカンジイル-を表わし、

X_2 が $-NR^1-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C_{1-4}$ アルカンジイル、 $-CHOH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)_p-$ 、 $-X_4-C_{1-4}$ アルカンジイル、 $-C_{1-4}$ アルカンジイル- X_4- 又は $-C_{1-4}$ アルカンジイル- X_4-C_{1-4} アルカンジイル-を表わし、

X_4 が $-NR^1-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CHOH-$ 、 $-S-$ 又は $-S(=O)_p-$ を表わし、

R^3 がシアノ；アミノカルボニル；アミノ；ハロ； NHR^{13} ； $NR^{13}R^{14}$ ； $-C(=O)-NHR^{13}$ ； $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ； $-C(=O)-R^{15}$ ； $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$ ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキルからそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-$

) NR^9R^{10} 、 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}(=\text{O})\text{O}\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}(=\text{O})$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ ポリハロ C_{1-6} アルキルからそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}(=\text{O})\text{O}\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}(=\text{O})$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ ポリハロ C_{1-6} アルキルからそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}(=\text{O})\text{O}\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}(=\text{O})$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ ポリハロ C_{1-6} アルキルからそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}(=\text{O})\text{O}\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}(=\text{O})$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ ポリハロ C_{1-6} アルキルからそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル；あるいは $\text{C}(=\text{N}-\text{O}-\text{R}^8)\text{C}_{1-4}$ アルキルを表わし、

10

R^4 がそれぞれ独立に、水素；ヒドロキシ；ハロ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ又は $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ から選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ又は $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ から選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ又は $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ から選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル； C_{3-7} シクロアルキル； C_{1-6} アルキルオキシ； C_{1-6} アルキルオキシカルボニル； C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ；カルボキシル；シアノ；ニトロ；アミノ；モノーもしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ；ポリハロ C_{1-4} アルキル；ポリハロ C_{1-4} アルキルオキシ；ポリハロ C_{1-4} アルキルチオ； $-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^6$ ； $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^6$ ； $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ ； $-\text{NHC}(=\text{O})\text{H}$ ； $-\text{C}(=\text{O})\text{NHNH}_2$ ； $\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^6$ ； $\text{C}(=\text{NH})\text{R}^6$ を表わし、

20

R^5 がホルミル、シアノ、アミノカルボニル、モノーもしくはジ (C_{1-4} アルキル) アミノカルボニル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル又は C_{1-6} アルキルカルボニルオキシを表わし、

30

R^6 が C_{1-4} アルキル、アミノ、モノー又はジ (C_{1-4} アルキル) アミノ又はポリハロ C_{1-4} アルキルを表わし、

R^8 が水素、 C_{1-4} アルキル、アリール又はアリール C_{1-4} アルキルを表わし、

R^9 及び R^{10} がそれぞれ独立に、水素、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、アミノ、モノーもしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ、モノーもしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノカルボニル、 $-\text{CH}(=\text{NR}^{11})$ を表わし、ここで前記 C_{1-6} アルキル基はそれぞれ、場合により、そしてそれぞれ個別に、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルオキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキルオキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、シアノ、アミノ、イミノ、モノーもしくはジ (C_{1-4} アルキル) アミノ、ポリハロメチル、ポリハロメチルオキシ、ポリハロメチルチオ、 $-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^6$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^6$ 又は $-\text{C}(=\text{NH})\text{R}^6$ からそれぞれ独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基で置換されていてもよく、

40

R^{11} がシアノ；場合により C_{1-4} アルキルオキシ、シアノ、アミノ、モノーもしくはジ (C_{1-4} アルキル) アミノ又はアミノカルボニルで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル； C_{1-4} アルキルカルボニル； C_{1-4} アルキルオキシカルボニル；アミノカルボニル；モノーもしくはジ (C_{1-4} アルキル) アミノカルボニルを表わし、

R^{12} が水素又は C_{1-4} アルキルを表わし、

50

R^{13} 及び R^{14} がそれぞれ独立に、場合によりシアノ又はアミノカルボニル又はモノーもしくはジ (C_{1-4} アルキル) アミノカルボニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、場合によりシアノ又はアミノカルボニル又はモノーもしくはジ (C_{1-4} アルキル) アミノカルボニルで置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル、場合によりシアノ又はアミノカルボニル又はモノーもしくはジ (C_{1-4} アルキル) アミノカルボニルで置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル；とりわけシアノ又はアミノカルボニルで場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、シアノ又はアミノカルボニルで場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル、シアノ又はアミノカルボニルで場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルキニルを表わし、

R^{15} が場合によりシアノ又はアミノカルボニル又はモノーもしくはジ (C_{1-4} アルキル) アミノカルボニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；とりわけシアノ又はアミノカルボニルで場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを表わし、

R^{16} が場合によりシアノ又はアミノカルボニル又はモノーもしくはジ (C_{1-4} アルキル) アミノカルボニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、あるいは R^7 ；とりわけシアノ又はアミノカルボニルで場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルあるいは R^7 を表わし、

p が 1 又は 2 であり、

アリールがフェニルあるいは、ハロ、ヒドロキシ、メルカプト、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、モノもしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルチオ、シアノ、ニトロ、ポリハロ C_{1-6} アルキル、ポリハロ C_{1-6} アルキルオキシ、アミノカルボニルからそれぞれ独立に選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で置換されたフェニルを表わす、

式 (I)、(I-1)、(I-1-1)、(I-1-2)、(I-1-3)、(I-2)、(I-2-1)、(I-2-2)、(I-2-3) の化合物である。

【0064】

本発明の第 13 の興味深い態様は、置換基が存在する時は常に、

A 環がフェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル又はピラジニル、とりわけフェニルを表わし、

B 環がフェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル又はピラジニル、とりわけフェニルを表わし、

n が 1、2、3 であり、そして A 環がフェニルを表わす場合は、n がまた 4 であることができ、

m が 1、2、3 であり、そして B 環がフェニルを表わす場合は、m がまた 4 であることができ、

R^1 が水素、ホルミル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル又は、場合により R^5 で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを表わし、

R^2 がそれぞれ独立に、水素；ヒドロキシ；ハロ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ又は $-C(=O)R^6$ からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ又は $-C(=O)R^6$ からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル； C_{3-7} シクロアルキル； C_{1-6} アルキルオキシ； C_{1-6} アルキルオキシカルボニル； C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ；カルボキシル；シアノ；ニトロ；アミノ；モノーもしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ；ポリハロ C_{1-4} アルキル；ポリハロ C_{1-4} アルキルオキシ；ポリハロ C_{1-4} アルキルチオ又は $-C(=O)R^6$ を表わし、

R^{2a} がシアノ；アミノカルボニル；アミノ；ハロ； NHR^{13} ； $NR^{13}R^{14}$ ； $-C(=O)-NHR^{13}$ ； $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ； $-C(=O)-R^{15}$ ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C$

10

20

30

40

50

C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキルからそれぞれ独立に選択される1個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキルからそれぞれ独立に選択される1個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキルからそれぞれ独立に選択される1個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキルからそれぞれ独立に選択される1個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケニルを表わし、

X_1 が $-NR^1-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C_{1-4}$ アルカンジイル、 $-CHOH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)_p-$ 、 $-X_4-C_{1-4}$ アルカンジイル、 $-C_{1-4}$ アルカンジイル- X_4- 又は $-C_{1-4}$ アルカンジイル- X_4-C_{1-4} アルカンジイルを表わし、

X_2 が $-NR^1-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C_{1-4}$ アルカンジイル、 $-CHOH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)_p-$ 、 $-X_4-C_{1-4}$ アルカンジイル、 $-C_{1-4}$ アルカンジイル- X_4- 又は $-C_{1-4}$ アルカンジイル- X_4-C_{1-4} アルカンジイルを表わし、

X_4 が $-NR^1-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CHOH-$ 、 $-S-$ 又は $-S(=O)_p-$ を表わし、

R^3 がシアノ；アミノカルボニル；アミノ；ハロ； NHR^{13} ； $NR^{13}R^{14}$ ； $-C(=O)-NHR^{13}$ ； $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ； $-C(=O)-R^{15}$ ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキルからそれぞれ独立に選択される1個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキルからそれぞれ独立に選択される1個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキルからそれぞれ独立に選択される1個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケニルを表わし、

R^4 がそれぞれ独立に、水素；ヒドロキシ；ハロ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ又は $-C(=O)R^6$ から選択される1個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ又は $-C(=O)R^6$ から選択される1個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル； C_{3-7} シクロアルキル； C_{1-6} アルキルオキシ； C_{1-6} アルキルオキシカルボニル； C_{1-6} アル

10

20

30

40

50

キルカルボニルオキシ；カルボキシル；シアノ；ニトロ；アミノ；モノーもしくはジ（ C_{1-6} アルキル）アミノ；ポリハロ C_{1-4} アルキル；ポリハロ C_{1-4} アルキルオキシ；ポリハロ C_{1-4} アルキルチオ又は $-C(=O)R^6$ を表わし、

R^5 がホルミル、シアノ、アミノカルボニル、モノーもしくはジ（ C_{1-4} アルキル）アミノカルボニル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル又は C_{1-6} アルキルカルボニルオキシを表わし、

R^6 が C_{1-4} アルキル、アミノ、モノー又はジ（ C_{1-4} アルキル）アミノ又はポリハロ C_{1-4} アルキルを表わし、

R^8 が水素又は C_{1-4} アルキルを表わし、

R^9 及び R^{10} がそれぞれ独立に、水素、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、アミノ、モノーもしくはジ（ C_{1-6} アルキル）アミノ、モノーもしくはジ（ C_{1-6} アルキル）アミノカルボニル又は $-CH(=NR^{11})$ を表わし、ここで前記 C_{1-6} アルキル基はそれぞれ、場合により、そしてそれぞれ個別に、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルオキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキルオキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、シアノ、アミノ、イミノ、モノーもしくはジ（ C_{1-4} アルキル）アミノ、ポリハロメチル、ポリハロメチルオキシ、ポリハロメチルチオ又は $-C(=O)R^6$ からそれぞれ独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基で置換されていてもよく、

R^{11} がシアノ；場合により C_{1-4} アルキルオキシ、シアノ、アミノ、モノーもしくはジ（ C_{1-4} アルキル）アミノ又はアミノカルボニルで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル； C_{1-4} アルキルカルボニル； C_{1-4} アルキルオキシカルボニル；アミノカルボニル又はモノーもしくはジ（ C_{1-4} アルキル）アミノカルボニルを表わし、

R^{12} が水素又は C_{1-4} アルキルを表わし、

R^{13} 及び R^{14} がそれぞれ独立に、場合によりシアノ又はアミノカルボニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、場合によりシアノ又はアミノカルボニルで置換されていてもよい C_{2-6} アルケニルを表わし、

R^{15} が場合によりシアノ又はアミノカルボニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを表わし、

R^{16} が場合によりシアノ又はアミノカルボニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを表わし、

p が 1 又は 2 であり、

アリールがフェニルあるいは、ハロ、ヒドロキシ、メルカプト、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、モノもしくはジ（ C_{1-6} アルキル）アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルチオ、シアノ、ニトロ、ポリハロ C_{1-6} アルキル、ポリハロ C_{1-6} アルキルオキシ又はアミノカルボニルからそれぞれ独立に選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で置換されたフェニルを表わす、

式 (I)、(I-1)、(I-1-1)、(I-1-2)、(I-1-3)、(I-2)、(I-2-1)、(I-2-2)、(I-2-3) の化合物である。

【0065】

本発明の第 14 の興味深い態様は、置換基が存在する時は常に、

R^2 が水素を表わし、そして

R^{2a} がシアノ；アミノカルボニル；シアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{1-6} アルキル；シアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{2-6} アルケニル；あるいはシアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{2-6} アルキニル；とりわけシアノ；アミノカルボニル；シアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{1-6} アルキル；シアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{2-6} アルケニルを表わす、

式 (I)、(I-1)、(I-1-1)、(I-1-2)、(I-1-3)、(I-2)、(I-2-1)、(I-2-2)、(I-2-3) の化合物又は興味深い態様として前

10

20

30

40

50

記の、それらの任意のサブグループである。

【0066】

本発明の第15の興味深い態様は、置換基が存在する時は常に、

R^4 が水素を表わし、そして

R^3 がシアノ；アミノカルボニル；シアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{1-6} アルキル；シアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{2-6} アルケニル；あるいはシアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{2-6} アルキニル；とりわけシアノ；アミノカルボニル；シアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{1-6} アルキル；シアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{2-6} アルケニルを表わす、

式 (I)、(I-1)、(I-1-1)、(I-1-2)、(I-1-3)、(I-2)、(I-2-1)、(I-2-2)、(I-2-3) の化合物又は興味深い態様として前記の、それらの任意のサブグループである。

10

【0067】

本発明の第16の興味深い態様は、置換基が存在する時は常に、

n が1又は2であり、

R^2 がハロ、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルキルオキシを表わし；そして

R^{2a} がシアノ；アミノカルボニル；アミノ；ハロ； NHR^{13} ； $NR^{13}R^{14}$ ； $-C(=O)-NHR^{13}$ ； $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ； $-C(=O)-R^{15}$ ； $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$ ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される1個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される1個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される1個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される1個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される1個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルキニルを表わし；

20

30

40

とりわけ、 R^{2a} がシアノ；アミノカルボニル；アミノ；ハロ； NHR^{13} ； $NR^{13}R^{14}$ ； $-C(=O)-NHR^{13}$ ； $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ； $-C(=O)-R^{15}$ ； $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$ ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキルからそれぞれ独立に選択される1個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキルからそれぞれ独立に選択される1個又は複数の置換基で場合によ

50

り置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は $-C(=O)-O$ $-$ ポリハロ C_{1-6} アルキルからそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は $-C(=O)-O$ $-$ ポリハロ C_{1-6} アルキルからそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は $-C(=O)-O$ $-$ ポリハロ C_{1-6} アルキルからそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケニルを表わし、

更にとりわけ、 R^{2a} がシアノ；アミノカルボニル；シアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{1-6} アルキル；シアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{2-6} アルケニル；あるいはシアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{2-6} アルケニルを表わし、

更にもっととりわけ、 R^{2a} がシアノ；アミノカルボニル；シアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{1-6} アルキル；シアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{2-6} アルケニルを表わす、

式 (I)、(I-1)、(I-1-1)、(I-1-2)、(I-1-3)、(I-2)、(I-2-1)、(I-2-2)、(I-2-3) の化合物又は興味深い態様として前記の、それらの任意のサブグループである。

【0068】

本発明の第 17 の興味深い態様は、置換基が存在する時は常に、

m が 1 又は 2 であり、

R^4 がハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシを表わし、そして

R^3 がシアノ；アミノカルボニル；アミノ；ハロ； NHR^{13} ； $NR^{13}R^{14}$ ； $-C(=O)-NHR^{13}$ ； $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ； $-C(=O)-R^{15}$ ； $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$ ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)-O$ $-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)-O$ $-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)-O$ $-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)-O$ $-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケニルを表わし；

とりわけ、 R^3 がシアノ；アミノカルボニル；アミノ；ハロ； NHR^{13} ； $NR^{13}R^{14}$ ； $-C(=O)-NHR^{13}$ ； $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ； $-C(=O)-R^{15}$ ； $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$ ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキルからそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキルからそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキルからそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキルからそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキルからそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルキニルを表わし、

更にとりわけ、 R^3 がシアノ；アミノカルボニル；シアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{1-6} アルキル；シアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{2-6} アルケニル；あるいはシアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{2-6} アルキニルを表わし、

更にもっととりわけ、 R^3 がシアノ；アミノカルボニル；シアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{1-6} アルキル；シアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{2-6} アルケニルを表わす、

式 (I)、(I-1)、(I-1-1)、(I-1-2)、(I-1-3)、(I-2)、(I-2-1)、(I-2-2)、(I-2-3) の化合物又は興味深い態様として前記の、それらの任意のサブグループである。

【0069】

本発明の第 18 の興味深い態様は、置換基が存在する時は常に、

R^2 が水素を表わし、

R^{2a} がシアノ；アミノカルボニル；シアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{1-6} アルキル；シアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{2-6} アルケニル；あるいはシアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{2-6} アルキニル；とりわけ、シアノ；アミノカルボニル；シアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{1-6} アルキル；シアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{2-6} アルケニルを表わし、

m が 1 又は 2 であり、

R^4 がハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシを表わし、そして

R^3 がシアノ；アミノカルボニル；アミノ；ハロ； NHR^{13} ； $NR^{13}R^{14}$ ； $-C(=O)-NHR^{13}$ ； $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ； $-C(=O)-R^{15}$ ； $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$ ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$

C_6 アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルキニルを表わし；

とりわけ、 R^3 がシアノ；アミノカルボニル；アミノ；ハロ； NHR^{13} ； $NR^{13}R^{14}$ ； $-C(=O)-NHR^{13}$ ； $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ； $-C(=O)-R^{15}$ ； $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$ ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキルからそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキルからそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル又は $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキルからそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキルからそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-$ ポリハロ C_{1-6} アルキル又は $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキルからそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルキニルを表わし、

更にとりわけ、 R^3 がシアノ；アミノカルボニル；ハロ；シアノ又はアミノカルボニルで場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル； C_{1-6} アルキルオキシ；シアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{2-6} アルケニル；あるいはシアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{2-6} アルキニルを表わし、

更にもっととりわけ、 R^3 がシアノ；アミノカルボニル；シアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{1-6} アルキル；シアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{2-6} アルケニル；あるいはシアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{2-6} アルキニル；特にシアノ；アミノカルボニル；シアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{1-6} アルキル；シアノ又はアミノカルボニルで置換され C_{2-6} アルケニルを表わす、

式 (I)、(I-1)、(I-1-1)、(I-1-2)、(I-1-3)、(I-2)、(I-2-1)、(I-2-2)、(I-2-3) の化合物又は興味深い態様として前

10

20

30

40

50

記の、それらの任意のサブグループである。

【0070】

本発明の第19の興味深い態様は、置換基が存在する時は常に、

nが1又は2であり、

R^2 がハロ； C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルキルオキシを表わし、そして

R^{2a} がシアノ；アミノカルボニル；アミノ；ハロ； NHR^{13} ； $NR^{13}R^{14}$ ； $-C(=O)-NHR^{13}$ ； $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ； $-C(=O)-R^{15}$ ； $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$ ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-ポリハロC_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-ポリハロC_{1-6}$ アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される1個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-ポリハロC_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-ポリハロC_{1-6}$ アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される1個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-ポリハロC_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-ポリハロC_{1-6}$ アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される1個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-ポリハロC_{1-6}$ アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される1個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-ポリハロC_{1-6}$ アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される1個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケニルを表わし；

とりわけ、 R^{2a} がシアノ；アミノカルボニル；アミノ；ハロ； NHR^{13} ； $NR^{13}R^{14}$ ； $-C(=O)-NHR^{13}$ ； $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ； $-C(=O)-R^{15}$ ； $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$ ；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-ポリハロC_{1-6}$ アルキル又は $-C(=O)-O-ポリハロC_{1-6}$ アルキルからそれぞれ独立に選択される1個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-ポリハロC_{1-6}$ アルキル又は $-C(=O)-O-ポリハロC_{1-6}$ アルキルからそれぞれ独立に選択される1個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-ポリハロC_{1-6}$ アルキル又は $-C(=O)-O-ポリハロC_{1-6}$ アルキルからそれぞれ独立に選択される1個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-ポリハロC_{1-6}$ アルキル又は R^7 からそれぞれ独立に選択される1個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル；ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)-O-ポリハロC_{1-6}$ アルキル

又は $-C(=O)-O-$ ポリハロ C_{1-6} アルキルからそれぞれ独立に選択される 1 個又は複数の置換基で場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルキニルを表わし、

更にとりわけ、 R^{2a} がシアノ；アミノカルボニル；ハロ；シアノ又はアミノカルボニルで場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル； C_{1-6} アルキルオキシ；シアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{2-6} アルケニル；あるいはシアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{2-6} アルキニルを表わし、

更にもっととりわけ、 R^{2a} がシアノ；アミノカルボニル；シアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{1-6} アルキル；シアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{2-6} アルケニルあるいはシアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{2-6} アルキニル；特に、シアノ；アミノカルボニル；シアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{1-6} アルキル；シアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{2-6} アルケニルを表わし、

R^4 が水素を表わし、そして

R^3 がシアノ；アミノカルボニル；シアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{1-6} アルキル；シアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{2-6} アルケニル；あるいはシアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{2-6} アルキニル；とりわけシアノ；アミノカルボニル；シアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{1-6} アルキル；シアノ又はアミノカルボニルで置換され C_{2-6} アルケニルを表わす、

式 (I)、(I-1)、(I-1-1)、(I-1-2)、(I-1-3)、(I-2)、(I-2-1)、(I-2-2)、(I-2-3) の化合物又は興味深い態様として前記の、それらの任意のサブグループである。

【0071】

本発明の第 20 の興味深い態様は、置換基が存在する時は常に、 R^2 又は R^4 の少なくとも一方が水素以外である、式 (I)、(I-1)、(I-1-1)、(I-1-2)、(I-1-3)、(I-2)、(I-2-1)、(I-2-2)、(I-2-3) の化合物又は興味深い態様として前記の、それらの任意のサブグループである。とりわけ R^2 が水素以外である時は R^4 は水素であるか、又は R^4 が水素以外である時は、 R^2 が水素である。

【0072】

本発明の第 21 の興味深い態様は、1 項又は可能な場合は複数の以下の条件が適用される、式 (I)、(I-1)、(I-1-1)、(I-1-2)、(I-1-3)、(I-2)、(I-2-1)、(I-2-2)、(I-2-3) の化合物又は興味深い態様として前記の、それらの任意のサブグループである：

a) m が 1、2 又は 3、とりわけ 2 又は 3、更にとりわけ 2 であり、更にもっととりわけ m が 2 であり、そして前記の 2 個の R^4 置換基が X_2 リンカーに対して 2 位及び 6 位（オルソ位）に配置される、

b) m が 1 であり、そして R^4 が水素である、とりわけ m が 1 であり、 R^4 が水素でありそして R^3 がシアノ又はアミノカルボニルである、

c) X_1 が $-NR^1-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 C_{1-4} アルカンジイル、 $-CHOH-$ 、 $-S(=O)_p-$ 又は S 、とりわけ $-NR^1-$ 、 O 又は S である、

d) n が 1 であり、そして R^2 が水素である、とりわけ n が 1 であり、 R^2 が水素であり、そして R^{2a} がシアノ又はアミノカルボニルである、

f) n が 1、2 又は 3、とりわけ 2 又は 3、更にとりわけ 2 であり、更にもっととりわけ n が 2 でありそして前記の 2 個の R^2 置換基が X_1 リンカーに対して 2 位及び 6 位（オルソ位）に配置される、

g) n が 2 であり、そして R^{2a} がシアノ；ハロ；アミノカルボニル； C_{1-6} アルキルオキシ；シアノ又はアミノカルボニルで場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルあるいはシアノ又はアミノカルボニルで場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル；とりわけシアノ；アミノカルボニル；シアノ又はアミノカルボニルで場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルあるいはシアノ又はアミノカルボニルで場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケニルである、

h) R^{2a} がシアノ；アミノカルボニル；シアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{1-6} アルキルあるいはシアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{2-6} アルケニル、とりわけシアノである、

i) m が 2 であり、そして R^3 がシアノ；ハロ；アミノカルボニル； C_{1-6} アルキルオキシ、シアノ又はアミノカルボニルで場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルあるいはシアノ又はアミノカルボニルで場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル、とりわけシアノ；アミノカルボニル；シアノ又はアミノカルボニルで場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルあるいはシアノ又はアミノカルボニルで場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケニルである。

【0073】

10

本発明の第 22 の興味深い態様は、 R^1 が水素又は、 R^5 で場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを表わし、とりわけ R^1 が水素あるいはシアノ、アミノカルボニル又はヒドロキシで場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを表わし、更にとりわけ R^1 が水素である、式 (I)、(I-1)、(I-1-1)、(I-1-2)、(I-1-3)、(I-2)、(I-2-1)、(I-2-2)、(I-2-3) の化合物又は興味深い態様として前記の、それらの任意のサブグループである。

【0074】

20

本発明の第 23 の興味深い態様は、 R^2 が水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルキルオキシ、とりわけ水素、ハロ又は C_{1-6} アルキルを表わす、式 (I)、(I-1)、(I-1-1)、(I-1-2)、(I-1-3)、(I-2)、(I-2-1)、(I-2-2)、(I-2-3) の化合物又は興味深い態様として前記の、それらの任意のサブグループである。

【0075】

30

本発明の第 24 の興味深い態様は、 R^{2a} がシアノ；アミノカルボニル；ハロ；シアノ又はアミノカルボニルで場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシあるいはシアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{2-6} アルケニル、とりわけシアノ；アミノカルボニル；ハロ； C_{1-6} アルキル；あるいはシアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{2-6} アルケニル、更にとりわけシアノ；アミノカルボニル； C_{1-6} アルキルあるいはシアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{2-6} アルケニルを表わす、式 (I)、(I-1)、(I-1-1)、(I-1-2)、(I-1-3)、(I-2)、(I-2-1)、(I-2-2)、(I-2-3) の化合物又は興味深い態様として前記の、それらの任意のサブグループである。

【0076】

40

本発明の第 25 の興味深い態様は、 R^3 がシアノ；アミノカルボニル；ハロ；シアノ又はアミノカルボニルで場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、あるいはシアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{2-6} アルケニル、とりわけシアノ；アミノカルボニル；ハロ； C_{1-6} アルキルあるいはシアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{2-6} アルケニル、更にとりわけシアノ；アミノカルボニル； C_{1-6} アルキルあるいはシアノ又はアミノカルボニルで置換された C_{2-6} アルケニルを表わす、式 (I)、(I-1)、(I-1-1)、(I-1-2)、(I-1-3)、(I-2)、(I-2-1)、(I-2-2)、(I-2-3) の化合物又は興味深い態様として前記の、それらの任意のサブグループである。

【0077】

本発明の第 26 の興味深い態様は、 R^4 が水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルキルオキシ、とりわけ水素、ハロ又は C_{1-6} アルキルを表わす、式 (I)、(I-1)、(I-1-1)、(I-1-2)、(I-1-3)、(I-2)、(I-2-1)、(I-2-2)、(I-2-3) の化合物又は興味深い態様として前記の、それらの任意のサブグループである。

【0078】

50

本発明の第 27 の興味深い態様は、 X_1 が $-NR^1-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-S(=O$

)_p -、とりわけ -NR¹ -、-O- 又は -S- を表わす、式 (I)、(I-1)、(I-1-1)、(I-1-2)、(I-1-3)、(I-2)、(I-2-1)、(I-2-2)、(I-2-3) の化合物又は興味深い態様として前記の、それらの任意のサブグループである。

【0079】

本発明の第28の興味深い態様は、X₂ が -NR¹ -、-O-、-S- 又は -S(=O)_p - を表わす、式 (I)、(I-1)、(I-1-1)、(I-1-2)、(I-1-3)、(I-2)、(I-2-1)、(I-2-2)、(I-2-3) の化合物又は興味深い態様として前記の、それらの任意のサブグループである。

【0080】

本発明の第29の興味深い態様は、R⁵ がシアノ、アミノカルボニル又はヒドロキシを表わす、式 (I)、(I-1)、(I-1-1)、(I-1-2)、(I-1-3)、(I-2)、(I-2-1)、(I-2-2)、(I-2-3) の化合物又は興味深い態様として前記の、それらの任意のサブグループである。

【0081】

本発明の第30の興味深い態様は、p が2である、式 (I)、(I-1)、(I-1-1)、(I-1-2)、(I-1-3)、(I-2)、(I-2-1)、(I-2-2)、(I-2-3) の化合物又は興味深い態様として前記の、それらの任意のサブグループである。

【0082】

本発明の第31の興味深い態様は、R³ が R⁷、NR¹³R¹⁴、-C(=O)-R¹⁵、-CH=N-NH-C(=O)-R¹⁶、-C(=O)-NHR¹³、-C(=O)-NR¹³R¹⁴、-C(=N-OR⁸)-C₁₋₄ アルキル、シアノで置換された C₁₋₆ アルキル、シアノで2回置換された C₁₋₆ アルキル、NR⁹R¹⁰ で置換された C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシ及びシアノで置換された C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシ及び R⁷ で置換された C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルオキシ C₁₋₆ アルキル、シアノで置換された C₁₋₆ アルキルオキシ C₁₋₆ アルキル、R⁷ で置換された C₂₋₆ アルケニル、シアノで置換された C₂₋₆ アルケニル、シアノで2回置換された C₂₋₆ アルケニル、シアノ及び R⁷ で置換された C₂₋₆ アルケニル、シアノ及び -C(=O)-C₁₋₆ アルキルで置換された C₂₋₆ アルケニル、シアノ及びハロで置換された C₂₋₆ アルケニル、-C(=O)-NR⁹R¹⁰ で置換された C₂₋₆ アルケニル、ハロで置換された C₂₋₆ アルケニル、ハロで2回置換された C₂₋₆ アルケニル又は NR⁹R¹⁰ で置換された C₂₋₆ アルケニルである、式 (I)、(I-1)、(I-1-1)、(I-1-2)、(I-1-3) の化合物又は興味深い態様として前記の、それらの任意のサブグループである。

【0083】

本発明の第32の興味深い態様は、

A環がフェニルを表わし、

B環がフェニルを表わし、

n が1、2又は3であり、

m が1、2又は3であり、

R¹ が水素；R⁵ で場合により置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル、とりわけ水素あるいはシアノ、アミノカルボニル又はヒドロキシで場合により置換されていてもよい C₁₋₆ アルキルを表わし、

R² がそれぞれ独立に水素、ハロ、C₁₋₆ アルキル又は C₁₋₆ アルキルオキシを表わし、

R^{2a} がシアノ；アミノカルボニル；ハロ；シアノ又はアミノカルボニルで場合により置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル、シアノ又はアミノカルボニルで場合により置換されていてもよい C₁₋₆ アルキルオキシあるいはシアノ又はアミノカルボニルで場合により置換されていてもよい C₂₋₆ アルケニル、とりわけシアノ；アミノカルボニル；シ

10

20

30

40

50

アノ又はアミノカルボニルで場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル又は C_{2-6} アルケニルを表わし、

X_1 が $-NR^1-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-S(=O)_p-$ 、とりわけ $-NR^1-$ 、 $-O-$ 又は $-S-$ を表わし、

X_2 が $-NR^1-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-S(=O)_p-$ を表わし、

R^3 がシアノ；アミノカルボニル；ハロ；シアノ又はアミノカルボニルで場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、シアノ又はアミノカルボニルで場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルオキシあるいはシアノ又はアミノカルボニルで場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケニルを表わし、

R^4 がそれぞれ独立に水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルキルオキシを表わし、

p が 2 である、式 (I)、(I-1)、(I-1-1)、(I-1-2)、(I-1-3)、(I-2)、(I-2-1)、(I-2-2)、(I-2-3) の化合物又は興味深い態様として前記の、それらの任意のサブグループである。

【0084】

本発明の第 33 の興味深い態様は、 n が 1 であり、そして R^2 が水素であり、 R^{2a} がシアノであり、 m が 1 であり、そして R^3 がシアノで置換された C_{1-6} アルキル又はシアノで置換された C_{2-6} アルケニル、好ましくはシアノエチル又はシアノビニルである、式 (I) の化合物又は興味深い態様として前記の、それらの任意のサブグループである。

【0085】

本発明の第 34 の興味深い態様は、 n が 2 であり、 R^3 がシアノであり、 m が 1 であり、そして R^4 が水素であり、そして R^{2a} がシアノで置換された C_{1-6} アルキル又はシアノで置換された C_{2-6} アルケニル、好ましくはシアノエチル又はシアノビニルである、式 (I) の化合物である。

【0086】

本発明の第 35 の興味深い態様は、 R^{2a} がシアノで置換された C_{1-6} アルキル又はシアノで置換された C_{2-6} アルケニル、好ましくはシアノエチル又はシアノビニル、より好ましくはシアノエチルである、式 (I) の化合物である。

【0087】

本発明の第 36 の興味深い態様は、 R^3 がシアノで置換された C_{1-6} アルキル又はシアノで置換された C_{2-6} アルケニル、好ましくは、シアノエチル又はシアノビニル、より好ましくは、シアノエチルである、式 (I) の化合物である。

【0088】

本発明の好ましい化合物は化合物 16、17、20、21、4、23、24、10、5、11、25、1、26、27、30、31、33、8、36、37、38、39、2、40、41、42、43、14、9、15、46、47、48、49、50、51、53、3、56、55、62、69、70、71、72、73、74、75、77、78、67 (下記の表 1 参照)、それらの N -オキシド、製薬学的に許容できる付加塩、第四級アミン又は立体化学的異性体形態である。

【0089】

R^1 が水素を表わす式 (I) の化合物 (該化合物は式 (I-a) により表わされる) は概括的に、場合によりヨウ化ナトリウム又は水の存在下で、 W_1 が例えばハロゲン (例えば、クロロ等) のような適当な離脱基を表わす式 (II) の中間体を、例えば酢酸のような適当な酸と反応させることにより調製することができる。

【0090】

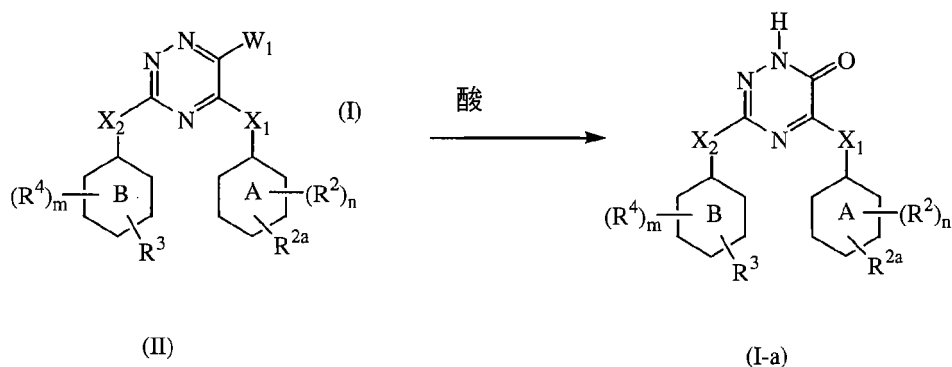
10

20

30

40

【化 1 2】



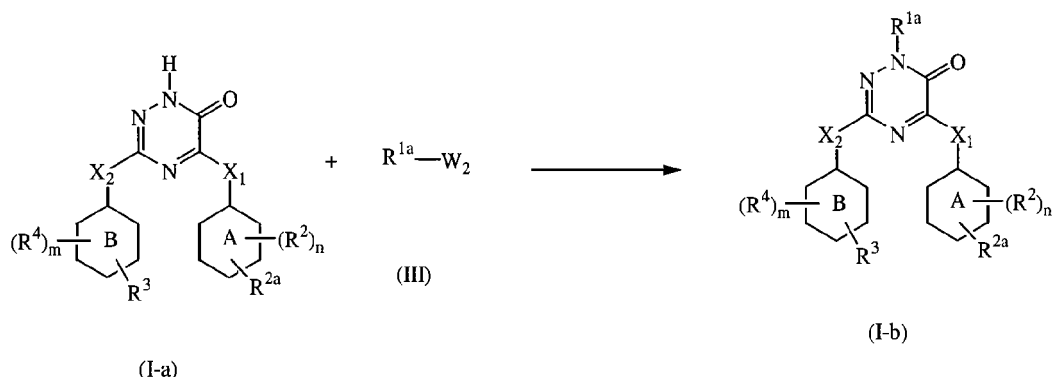
10

【0091】

R^1 が場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを表わす式 (I) の化合物 [該 R^1 は式 R^{1a} により表わされ、該化合物は式 (I-b) により表わされる] は、例えば、水素化ナトリウムのような適当な塩基及び例えば、テトラヒドロフランのような適当な溶媒の存在下で、式 (I-a) の化合物を、 W_2 が例えばハロ (例えばクロロ、ブromo等) のような適当な離脱基を表わす式 (I I I) の中間体と反応させることにより調製することができる。

【0092】

【化 1 3】



20

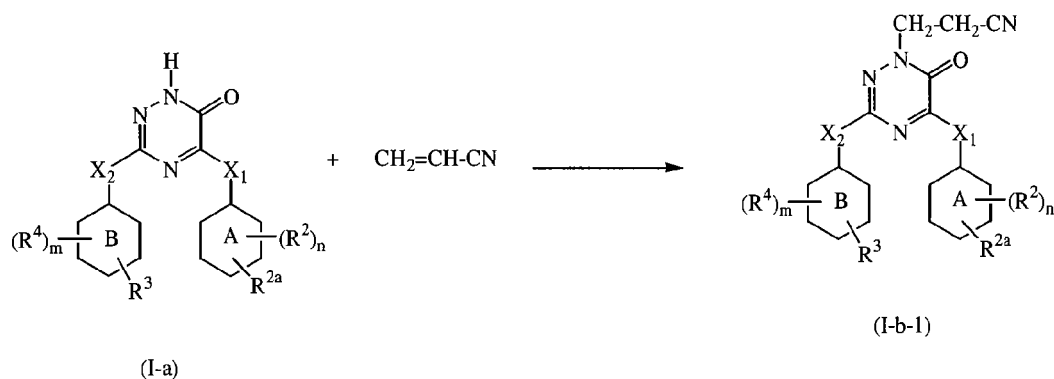
30

【0093】

R^{1a} がシアノで置換された C_{1-6} アルキルを表わす式 (I-b) の化合物 [該化合物は式 (I-b-1) により表わされる] は、例えば $Pd(OAc)_2$ のような適当な触媒、例えばトリ-*o*-トリルホスフィンのような適当なリガンド、例えば N,N -ジエチルエタンアミンのような適当な塩基及び例えば N,N -ジメチルホルムアミド又はアセトニトリルのような適当な溶媒の存在下で、式 (I-a) の化合物を $CH_2=CH-CN$ と反応させることにより調製することができる。

【0094】

【化 1 4】



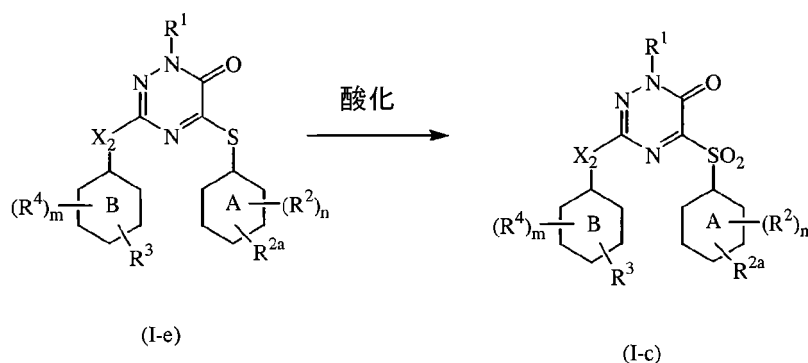
10

【0095】

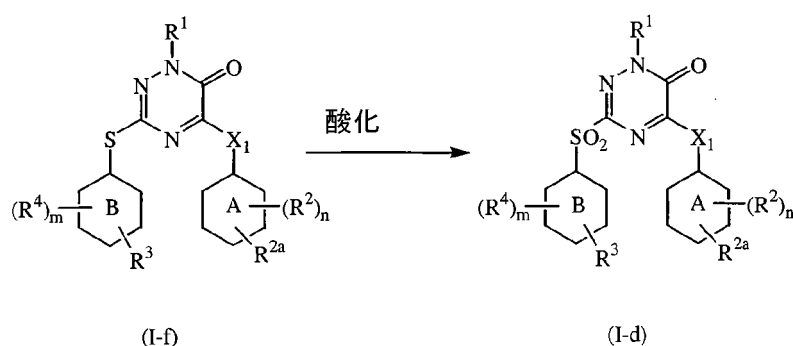
X₁ 又は X₂ が S (=O)₂ を表わす式 (I) の化合物 [該化合物は式 (I-c) 又は (I-d) により表わされる] は、例えば H₂O₂ のような適当な酸化剤の存在下で、例えば酢酸のような適当な酸の存在下で、X₁ 又は X₂ が S を表わす式 (I) の化合物 [該化合物は式 (I-e) 又は式 (I-f) により表わされる] を酸化することにより調製することができる。

【0096】

【化 1 5】



30



40

【0097】

式 (I) の化合物は更に、当該技術分野で知られた基の交換反応に従って式 (I) の化合物を相互に転化させることにより調製することができる。

【0098】

式 (I) の化合物は 3 価の窒素をその N-オキシド形態に転化するための当該技術分野で知られた方法に従って、対応する N-オキシド形態に転化させることができる。該 N-酸化反応は概括的に式 (I) の出発物質を適当な有機又は無機過酸化物と反応させることにより実施することができる。適当な無機過酸化物は例えば、過酸化水素、アルカリ金属又はアルカリ土類金属過酸化物 (例えば、過酸化ナトリウム、過酸化カリウム) を含んで

50

なり、適当な有機過酸化物は例えば、ベンゼンカルボペルオキシ酸のようなペルオキシ酸又はハロ置換ベンゼンカルボペルオキシ酸（例えば、3-クロロベンゼンカルボペルオキシ酸）、ペルオキシアルカン酸（例えば、ペルオキシ酢酸）、アルキルヒドロペルオキシド（例えば、tert. ブチルヒドロペルオキシド）を含んでなることができる。適当な溶媒は例えば、水、低級アルコール（例えば、エタノール等）、炭化水素（例えばトルエン）、ケトン（例えば、2-ブタノン）、水素化炭化水素（例えば、ジクロロメタン）及びこのような溶媒の混合物である。

【0099】

R^2 、 R^{2a} 、 R^3 又は R^4 がアミノカルボニルで置換された C_{2-6} アルケニルである式 (I) の化合物は $POCl_3$ との反応により、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 又は R^4 が、シアノで置換された C_{2-6} アルケニルである式 (I) の化合物に転化させることができる。

10

【0100】

R^1 が C_{1-6} アルキルオキシカルボニルを表わす式 (I) の化合物は、例えばトリフルオロ酢酸のような適当な酸との反応により、 R^1 が水素を表わす式 (I) の化合物に転化させることができる。

【0101】

R^2 、 R^{2a} 、 R^3 又は R^4 がシアノで置換された C_{2-6} アルケニルである式 (I) の化合物は、例えば木炭上パラジウムのような適当な触媒の存在下でそして、例えばエタノールのような適当な溶媒の存在下で、例えば水素のような適当な還元剤との反応により、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 又は R^4 が、シアノで置換された C_{2-6} アルキルである式 (I) の化合物に転化させることができる。

20

【0102】

本発明中の幾つかの式 (I) の化合物及び幾つかの中間体は非対称炭素原子を含有することができる。該化合物及び該中間体の純粋な立体化学的異性体形態は当該技術分野で知られた方法の適用により得ることができる。例えば、選択的結晶化又はクロマトグラフィー法（例えば、向流分配、液体クロマトグラフィー等の方法）のような物理的方法により分離することができる。エナンチオマーは、最初に該ラセミ混合物を、例えばキラル酸のような適当な分離剤によりジアステレオマー塩又は化合物の混合物に転化させ、次にジアステレオマー塩又は化合物の該混合物を、例えば選択的結晶化又はクロマトグラフィー法（例えば、液体クロマトグラフィー等の方法）により物理的に分離し、そして最後に該分離ジアステレオマー塩又は化合物を対応するエナンチオマーに転化させることによりラセミ混合物から得ることができる。介入反応が立体特異的に起ると仮定すると、純粋な立体化学的異性体形態はまた、適当な中間体及び出発物質の純粋な立体化学的異性体形態から得ることができる。

30

【0103】

式 (I) の化合物及び中間体のエナンチオマー形態を分離する代わりに方法は液体クロマトグラフィー、とりわけキラル固定相を使用する液体クロマトグラフィーを伴う。

【0104】

幾つかの中間体及び出発物質は既知の化合物であり、市場で購入できるか又は当該技術分野で知られた方法、例えば、欧州特許第 834, 507 号明細書、国際公開第 99/50256 号、第 00/27828 号、第 01/85700 号、第 99/50250 号、第 00/27825 号、第 01/85700 号、第 03/016306 号、第 02/078708 号パンフレットに記載の方法に従って調製することができる。

40

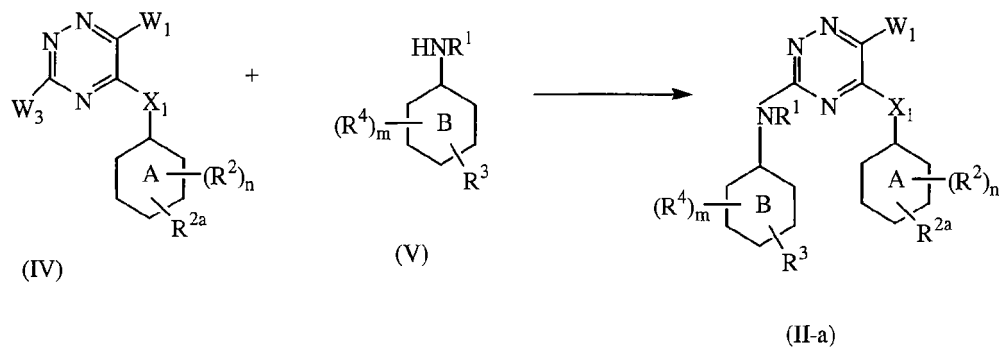
【0105】

X_2 が NR^1 を表わす式 (II) の中間体〔該中間体は式 (II-a) により表わされる〕は、カンホスルホン酸 (CSA)、例えばテトラヒドロフラン又はアルコール（例えば 2-プロパノール）のような適当な溶媒の存在下で、式 (IV) の中間体〔ここで W_3 は、例えばハロ（例えば、クロロ等）のような適当な離脱基を表わす〕を式 (V) の中間体と反応させることにより調製することができる。

【0106】

50

【化 16】



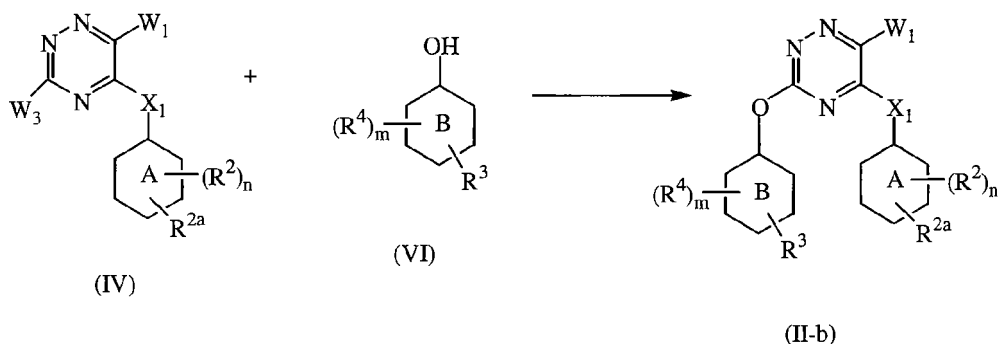
10

【0107】

X_2 が O を表わす式 (I I) の中間体 [該中間体は式 (I I - b) により表わされる] は、例えば K_2CO_3 のような適当な塩基及び、例えばテトラヒドロフランのような適当な溶媒の存在下で、式 (I V) の中間体を式 (V I) の中間体と反応させることにより調製することができる。

【0108】

【化 17】



20

【0109】

X_2 が S を表わす式 (I I) の中間体を調製するために同様な反応方法を使用することができる。前記の反応において、 X_1 が NH を表わす時は、該 NH リンカーは反応中、例えば *tert*-ブチルオキシカルボニルのような適当な保護基で保護されることができる。保護基は、例えばトリフルオロ酢酸との反応による、適当な脱保護反応により、反応後に取り除くことができる。

30

【0110】

式 (I I) の中間体は相互に転化させることができる。例えば、 R^4 が水素である式 (I I) の中間体は、例えば酢酸のような適当な溶媒の存在下で、例えば N-クロロスクシンイミド又は N-ブロモスクシンイミド又はそれらの組み合わせ物のような適当なハロ導入剤との反応により、 R^4 がハロを表わす式 (I I) の中間体に転化させることができる。

40

【0111】

R^2 が水素である式 (I I) の中間体は、例えば酢酸のような適当な溶媒の存在下で、例えば N-クロロスクシンイミド又は N-ブロモスクシンイミド又はそれらの組み合わせ物のような適当なハロ導入剤との反応により R^2 がハロを表わす式 (I I) の中間体に転化させることができる。

【0112】

R^3 がヨードを表わす式 (I I) の中間体は、例えば、 $Pd(OAc)_2$ のような適当な触媒、例えばトリフェニルホスフィンのような適当なリガンド、例えば N, N-ジエチルエタンアミンのような適当な塩基及び例えば N, N-ジメチルホルムアミドのような適当な溶媒の存在下で、場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケンとの反応により

50

、 R^3 が、場合により置換されていてもよい $C_2 - 6$ アルケニルを表わす式 (I I) の中間体に転化させることができる。

【0113】

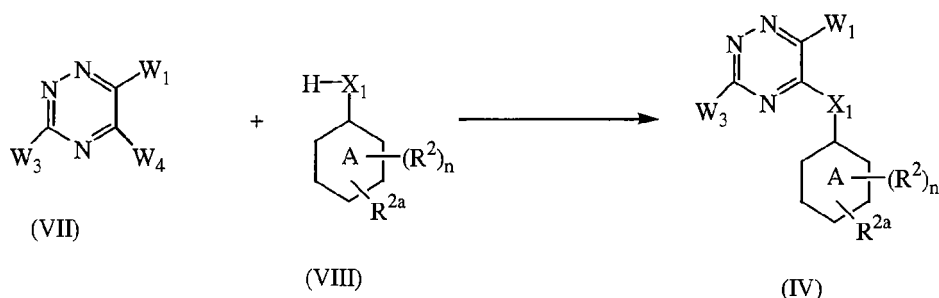
R^{2a} がヨードを表わす式 (I I) の中間体は、例えば、 $Pd(OAc)_2$ のような適当な触媒、例えばトリフェニルホスフィンのような適当なリガンド、例えば N, N-ジエチルエタンアミンのような適当な塩基及び例えば N, N-ジメチルホルムアミドのような適当な溶媒の存在下で、場合により置換されていてもよい $C_2 - 6$ アルケンとの反応により、 R^{2a} が、場合により置換されていてもよい $C_2 - 6$ アルケニルを表わす式 (I I) の中間体に転化させることができる。

【0114】

式 (I V) の中間体は、例えばテトラヒドロフラン又はジクロロメタンのような適当な溶媒の存在下で、そして場合により、例えば水素化ナトリウム又は Na_2CO_3 のような適当な塩基の存在下で、 W_4 が、例えばハロ（例えば、クロロ等）のような適当な離脱基を表わす式 (V I I) の中間体を式 (V I I I) の中間体と反応させることにより調製することができる。

【0115】

【化18】



【0116】

前記の反応において X_1 が NH を表わす時は、該 NH リンカーは例えば *tert*-ブチルオキシカルボニルのような適当な保護基で反応期間中保護することができる。

【0117】

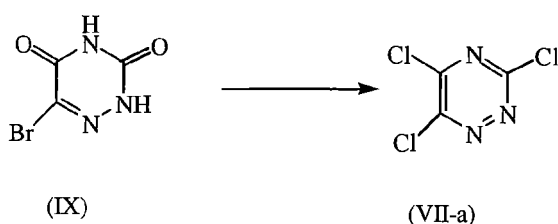
X_1-H が NH_2 を表わす式 (V I I I) の中間体は 4-ジメチルアミノピリジンの存在下で、ジ-*tert*-ブチルジカーボネートとの反応により、 X_1-H が $NH-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ を表わす中間体に転化させることができる。

【0118】

W_1 、 W_3 及び W_4 がクロロを表わす式 (V I I) の中間体〔該中間体は式 (V I I-a) により表わされる〕は、例えば N, N-ジエチルアニリンのような適当な塩基の存在下で、式 (I X) の中間体を $POCl_3$ 及び PCl_5 と反応させることにより調製することができる。

【0119】

【化19】



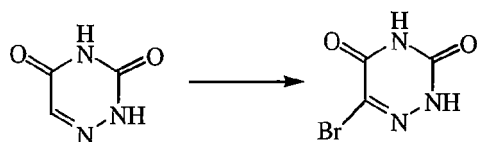
【0120】

式 (I X) の中間体は、例えば H_2O のような適当な溶媒の存在下で、1, 2, 4-トリアジン-3, 5-(2H, 4H) ジオンを Br_2 と反応させることにより調製すること

ができる。

【0121】

【化20】



(IX)

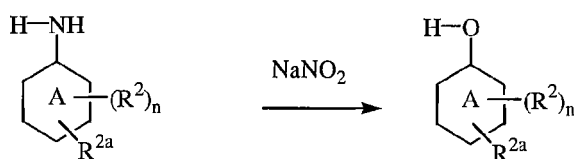
10

【0122】

X_1-H が NH_2 を表わす式(VIII)の中間体〔該中間体は式(VIII-a)により表わされる〕は、例えば HCl のような適当な酸及び、例えば H_2O のような適当な溶媒の存在下で、 $NaNO_2$ との反応により、 X_1-H が OH を表わす式(VIII)の中間体〔該中間体は式(VIII-b)により表わされる〕に転化させることができる。

【0123】

【化21】



(VIII-a)

(VIII-b)

20

【0124】

同様な反応を使用して、 R^1 が水素である式(V)の中間体を式(VI)の中間体に転化させることができる。

【0125】

R^3 又は R^{2a} がヨード又はブロモを表わす式(V)、(VI)又は(VIII)の中間体は、例えば $Pd(OAc)_2$ のような適当な触媒、例えばトリフェニルホスフィン又はトリス(2-メチルフェニル)ホスフィンのような適当なリガンド、例えばN,N-ジエチルエタンアミン又はN,N-ジメチルエタンアミンのような適当な塩基及び、例えばアセトニトリル又はN,N-ジメチルホルムアミドのような適当な溶媒の存在下での、場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケンとの反応により、 R^3 又は R^{2a} が、場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケニルを表わす式(V)、(VI)又は(VIII)の中間体に転化させることができる。

30

【0126】

R^3 又は R^{2a} がブロモを表わす式(V)、(VI)又は(VIII)の中間体は、例えばN,N-ジメチルホルムアミドのような適当な溶媒の存在下で、 $CuCN$ との反応により、 R^3 又は R^{2a} がシアノを表わす式(V)、(VI)又は(VIII)の中間体に転化させることができる。

40

【0127】

R^3 又は R^{2a} が、場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルケニルを表わす式(V)、(VI)又は(VIII)の中間体は、例えば木炭上パラジウムのような適当な触媒の存在下で、例えばアルコール(例えばエタノール)のような適当な溶媒の存在下で、例えば H_2 のような適当な還元剤との反応により、 R^3 又は R^{2a} が、場合により置換されていてもよい C_{2-6} アルキルを表わす式(V)、(VI)又は(VIII)の中間体に転化させることができる。

【0128】

R^3 又は R^{2a} が、アミノカルボニルで置換された C_{2-6} アルケニルを表わす式(V)

50

)、(VI)又は(VIII)の中間体は、 POCl_3 との反応により、 R^3 又は R^{2a} が、シアノで置換された C_{2-6} アルケニルを表わす式(V)、(VI)又は(VIII)の中間体に転化させることができる。

【0129】

X_1 がNHを表わし、 R^3 又は R^{2a} がヨードを表わす式(V)又は(VIII)の中間体は、例えば酢酸のような適当な酸の存在下で、ヨードの導入のための例えばICl又はブロモの導入のための Br_2 のような適当なハロゲン導入剤との反応により、 R^3 又は R^{2a} が水素を表わす中間体を反応させることにより調製することができる。 R^3 又は R^{2a} がヨードを表わし、そして R^4 又は R^2 がヒドロキシ又はメトキシを表わす[該 R^4 又は R^2 置換基はヨードに対してメタ位に配置されている]式(V)、(VI)又は(VIII)の中間体は、例えば酢酸のような適当な酸の存在下で2-ベンゾオキサゾロンを一塩化ヨウ素と反応させ、次に例えばテトラヒドロフランのような適当な溶媒の存在下で、得られた反応生成物をジ-tert-ブチルカルボネート、N,N-ジエチルエタナミン、4-N,N-ジメチルアミノピリジンと反応させ、次に、例えばトリフルオロ酢酸のような適当な酸との反応により、 NH_2 中で $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 部分を転化させることにより調製することができる。 R^4 又は R^2 がOHを表わす時は、この置換基は、例えば K_2CO_3 のような適当な塩基及び例えばテトラヒドロフランのような適当な溶媒の存在下で、ヨウ化メチルとの反応によりメトキシに転化させることができる。

10

【0130】

R^4 又は R^2 が水素を表わす式(V)、(VI)又は(VIII)の中間体は、例えばアセトニトリルのような適当な溶媒の存在下で、例えばN-クロロスクシンイミド又はN-ブロモスクシンイミド又はそれらの組み合わせ物のような適当なハロゲン導入剤との反応により、 R^4 又は R^2 がハロゲンを表わす式(V)、(VI)又は(VIII)の中間体に転化させることができる。

20

【0131】

R^3 又は R^{2a} がハロゲンを表わす式(V)、(VI)又は(VIII)の中間体は、Pd(OAc)₂、P(o-Tol)₃、例えばN,N-ジエチルエタナミンのような適当な塩基及び例えばアセトニトリルのような適当な溶媒の存在下で、トリブチル(1-エトキシエテニル)スタンナンとの反応により、 R^3 又は R^{2a} が $\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-$ を表わす式(V)、(VI)又は(VIII)の中間体に転化させることができる。

30

【0132】

R^3 又は R^{2a} が $\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-$ を表わす式(V)、(VI)又は(VIII)の中間体は、例えばNaOCH₃又はtert-ブチルOKのような適当な塩基及び例えばテトラヒドロフランのような適当な溶媒の存在下で、ジエチルシアノメチルホスホネートとの反応により、 R^3 又は R^{2a} が $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CN}$ を表わす式(V)、(VI)又は(VIII)の中間体に転化させることができる。 R^3 又は R^{2a} がブロモを表わす式(V)、(VI)又は(VIII)の中間体は、例えばPd(OAc)₂のような適当な触媒、例えば1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパンのような適当なリガンド、例えば K_2CO_3 のような適当な塩基及び例えば水又はN,N-ジメチルホルムアミドのような適当な溶媒の存在下で、ブチルビニルエーテルとの反応により、 R^3 又は R^{2a} が $\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-$ を表わす式(V)、(VI)又は(VIII)の中間体に転化させることができる。

40

【0133】

R^3 又は R^{2a} がハロゲンを表わす式(V)、(VI)又は(VIII)の中間体は、Pd₂(dba)₃、P(t-Bu)₃、Na₃PO₄及び、例えばトルエンのような適当な溶媒の存在下で、 $\text{CN}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキルとの反応により、 R^3 又は R^{2a} が $-\text{C}(\text{CN})-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキルを表わす式(V)、(VI)又は(VIII)の中間体に転化させることができる。該中間体は更に、例えばH₂O及びジメチルスルホキシドのような適当な溶媒の存在下で、NaClとの反応により

50

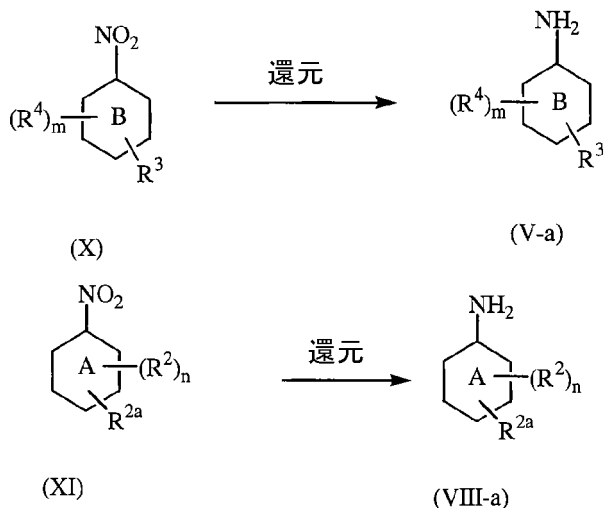
、 R^3 又は R^{2a} が $-CH_2-CN$ を表わす式 (V)、(VI) 又は (VII) の中間体に転化させることができる。

【0134】

NHR^1 又は X_1-H が NH_2 を表わす式 (V) 又は (VII) の中間体〔該中間体は式 8V-a) 又は (VII-a) により表わされる〕は、例えば木炭上パラジウムのような適当な触媒の存在下で、例えばアルコール（例えばエタノール）のような適当な溶媒の存在下で、例えば H_2 のような適当な還元剤で式 (X) 又は (XI) の中間体を還元することにより、あるいは、例えばアルコール（例えばエタノール）のような適当な溶媒の存在下で $SnCl_2$ との反応により調製することができる。

【0135】

【化22】

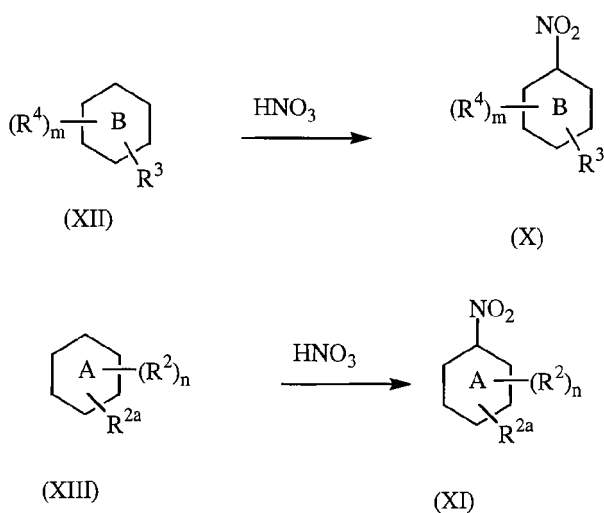


【0136】

式 (X) 又は (XI) の中間体は、例えば H_2SO_4 のような適当な酸の存在下で、式 (XII) 又は (XIII) の中間体を HNO_3 と反応させることにより調製することができる。

【0137】

【化23】



【0138】

式 (I)、(I-1)、(I-1-1)、(I-1-2)、(I-1-3)、(I-2)、(I-2-1)、(I-2-2)、(I-2-3) の化合物は、とりわけ、ヒトにおける獲得免疫不全症候群 (AIDS) の病原学的物質である、ヒト免疫不全ウイルス (H

10

20

30

40

50

I V) に対して抗レトロウイルス特性（逆転写酵素阻害特性）を示す。H I V ウイルスは優先的にヒトの T-4 細胞に感染し、それらを破壊するか又はそれらの正常な機能、特に免疫系の調整を変化させる。その結果、罹患患者は、更に異常に行動する、著しく減少する T-4 細胞数を有する。従って、免疫学的防御系が感染症及び腫瘍に打ち勝つことができず、H I V 感染被験者は通常、肺炎のような日和見感染症により又は癌により死亡する。H I V 感染に伴う他の症状は血小板減少症、カポジ肉腫及び、痴呆並びに進行性発話困難症、運動失調及び見当識障害のような症状をもたらす進行性脱髄を特徴とする中枢神経系の感染を包含する。H I V 感染は更にまた、末梢神経障害、進行性全身リンパ節腫脹症（P G L）及び A I D S-関連症候群（A R C）と関係付けられてきた。

【0139】

本発明の化合物はまた、薬剤耐性又は多剤耐性 H I V 株、とりわけ薬剤耐性又は多剤耐性 H I V-1 株に対する活性を示し、更にとりわけ本発明の化合物は 1 種又は複数の当該技術分野で知られた非ヌクレオシド逆転写酵素インヒビターに耐性を獲得した H I V 株、特に H I V-1 株に対して活性を示す。当該技術分野で知られた非ヌクレオシド逆転写酵素インヒビターは、本発明の化合物以外の、そして当業者に知られた非ヌクレオシド逆転写酵素インヒビター、とりわけ市販の非ヌクレオシド逆転写酵素インヒビターである。本発明の化合物はまた、ヒトの α -1 酸糖蛋白に対してほとんど又は全く結合親和性をもたない、すなわちヒトの α -1 酸糖蛋白は本発明の化合物の抗 H I V 活性に影響を与えないか又はごく弱い影響を有するのみである。

【0140】

それらの抗レトロウイルス特性、特にそれらの抗-H I V 特性、特にそれらの抗-H I V-1 活性のために、式（I）の化合物又はそれらのあらゆるサブグループ、それらの N-オキシド、製薬学的に許容できる付加塩、第四級アミン及び立体化学異性体形態は、H I V により感染した個体の処置において、そしてこれらの感染の予防のために有用である。概括的に、本発明の化合物はその存在が酵素の逆転写酵素により仲介される又はそれに依存するウイルスで感染された温血動物の処置に有用であることができる。本発明の化合物により予防又は処置することができる状態、特に H I V 及び他の病原性レトロウイルスと関連する状態は A I D S、A I D S-関連症候群（A R G）、進行性全身リンパ節腫脹症（P G L）並びに、例えば H I V 仲介痴呆及び多発性硬化症のような、レトロウイルスにより惹起される慢性中枢神経系疾患を包含する。

【0141】

従って、本発明の化合物又はそれらのあらゆるサブグループは前記の状態に対する医薬として使用することができる。医薬としての該使用又は処置法は H I V 及び他の病原性レトロウイルス、特に H I V-1 に伴う状態を克服するための有効量の、H I V-1 感染被験者に対する投与を含んでなる。とりわけ、式（I）の化合物は H I V 感染の処置又は予防のための医薬の製造に使用することができる。

【0142】

式（I）の化合物の有用性を考慮すると、ウイルス感染、特に H I V 感染を罹患している、ヒトを包含する哺乳動物を処置する方法、又はヒトを包含する哺乳動物がウイルス感染を罹患することを予防する方法が提供される。該方法はヒトを包含する哺乳動物に対する、有効量の、式（I）の化合物又はそれらのあらゆるサブグループ、N-オキシド形態、製薬学的に許容できる付加塩、第四級アミン又はそれらの可能な立体化学異性体形態の投与、好ましくは経口投与を含んでなる。

【0143】

本発明はまた、治療的有效量の式（I）の化合物及び製薬学的に許容できる担体又は希釈剤を含んでなる、ウイルス感染を処置するための組成物を提供する。

【0144】

本発明の化合物又はそれらのあらゆるサブグループは投与目的のための種々の製薬学的形態に調製することができる。適当な組成物としては全身投与薬剤として通常使用されるすべての組成物を引用することができる。本発明の製薬学的組成物を調製するためには、

有効成分として、有効量の、場合により付加塩形態の特定の化合物を製薬学的に許容できる担体と均一な混合物に混合し、その担体は投与のために所望される調製形態に応じて広範な形態を採ることができる。これらの製薬学的組成物は、特に経口、直腸内、皮下又は非経口注射による投与に適した単位剤形にあることが望ましい。例えば、経口剤形の組成物を調製する際には、懸濁物、シロップ、エリキシル、エマルジョン及び液剤のような経口液体調製物の場合には、例えば水、グリコール、油、アルコール等；あるいは散剤、ピル、カプセル及び錠剤の場合にはデンプン、糖、カオリン、希釈剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤等のような固形の担体、のような任意の通常の製薬学的媒質を使用することができる。それらの投与の容易性のために、その場合は固形の製薬学的担体が明らかに使用される錠剤及びカプセルが最も有利な経口投与単位剤形を表わす。非経口組成物に対しては、例えば、溶解度を補助するための他の成分を包含することができるが、担体は通常、少なくとも大部分は滅菌水を包んでなるであろう。例えば、担体が生理食塩水、ブドウ糖溶液又は生理食塩水とブドウ糖液の混合物を含んでなる注射用液を調製することができる。適当な液体の担体、懸濁剤等を使用することができる注射用懸濁液もまた調製することができる。使用直前に液体形態の調製物に転化させることを意図される固形形態の調製物も包含される。皮下投与に適した組成物中では、担体は場合により、皮膚に有意な悪影響を誘導しない、少量の、任意の性状の適当な添加剤と場合により組み合わせた、透過性促進剤及び／又は適当な湿潤化剤を含んでなる。該添加剤は皮膚への投与を容易にし、そして／又は所望の組成物を調製する補助になることができる。これらの組成物は種々の方法で、例えば、経皮的パッチとして、スポットオン剤として、軟膏として、投与することができる。本発明の化合物はまた、この方法による投与に対して当該技術分野で使用される方法及び調製物により吸入又は吹き込みにより投与することができる。従って、概括的に、本発明の化合物は溶液、懸濁液又は乾燥粉末の形態で肺に投与することができる。経口又は鼻孔吸入又は吹き込みによる液剤、懸濁液又は乾燥粉末の送達のために開発された任意の系が本発明の化合物の投与に適する。

10

20

30

40

50

【0145】

式(I)の化合物又はそれらのあらゆるサブグループの溶解度を補助するために、適当な成分、例えばシクロデキストリンを組成物中に包含することができる。適当なシクロデキストリンは、 α -、 β -、 γ -シクロデキストリン又は、シクロデキストリンのアンヒドログルコース単位の1個又は複数のヒドロキシ基が C_{1-6} アルキル、特にメチル、エチル又はイソプロピルで置換されている、それらのエーテル及び混合エーテル、例えばランダムにメチル化された β -CD；ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、特にヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル又はヒドロキシブチル；カルボキシ C_{1-6} アルキル、特にカルボキシメチル又はカルボキシエチル； C_{1-6} アルキルカルボニル、特にアセチルである。錯体形成剤及び／又は可溶化剤として特に注目すべきものは β -CD、ランダムにメチル化された β -CD、2, 6-ジメチル- β -CD、2, 6-ヒドロキシエチル- β -CD、2-ヒドロキシエチル- β -CD、2-ヒドロキシプロピル- β -CD及び(2-カルボキシメトキシ)プロピル- β -CD、そしてとりわけ2-ヒドロキシプロピル- β -CD(2-HP- β -CD)である。

【0146】

混合エーテルの用語は、少なくとも2個のシクロデキストリンのヒドロキシ基が例えばヒドロキシプロピル及びヒドロキシエチルのような異なる基でエーテル化されているシクロデキストリン誘導体を意味する。

【0147】

平均モル置換度(M. S.)はアンヒドログルコース1モル当たりのアルコキシ単位のモルの平均数の指標として使用される。平均置換度(D. S.)はアンヒドログルコース単位当たりの置換ヒドロキシルの平均数を表わす。M. S. 及びD. S. 値は核磁気共鳴(NMR)、質量分析(MS)及び赤外線分光分析(IR)のような種々の分析法により決定することができる。使用される方法に応じて、1つの与えられたシクロデキストリン誘導体に対し僅かに異なる値が得られるかも知れない。質量分析により測定されるM. S.

。値は好ましくは、0.125～1.0そしてD. S. は0.125～3の範囲内にある。

【0148】

経口又は直腸内投与に適した他の組成物は、式(I)の化合物及び1種又は複数の適当な製薬学的に許容できる水溶性ポリマーを含んでなる固体分散物からなる粒子を含んでなる。

【0149】

以下に使用される用語「固体分散物」はそこで1成分が他の1種又は複数の(可塑化剤、保存剤等のような、当該技術分野で一般に知られた、更なる製薬学的に許容できる調製物質が包含される場合)成分中に多少とも均一に分散されている、少なくとも2種の成分、式(I)の化合物及び水溶性ポリマー、を含んで成る固体状態(液体状態又は気体状態に対する)の系を意味する。成分の前記分散物が、系が全体に化学的そして物理的に均一又は均質であるようなものであるか、あるいは熱力学において定義されるような1相から成る時は、このような固体分散物は「固溶体」と呼ばれるであろう。固溶体は、その中の成分が通常、それらが投与される生物体に容易に生体内利用性であるので、好ましい物理的系である。この利点は恐らく、該固溶体が胃腸液のような液体媒質と接触する時に液体溶液を形成することができる容易性により説明することができる。溶解の容易性は少なくとも一部は、固溶体からの成分の溶解に要するエネルギーが結晶又は微細結晶の固相からの成分の溶解に要するものより少ない事実に起因させることができる。

【0150】

「固体分散物」の用語はまた、固溶体よりも全体に均一性が少ない分散物を含んで成る。このような分散物は全体に化学的そして物理的に均一でないか、又は2相以上を含んで成る。例えば、「固体分散物」の用語はまた、式(I)の非晶質、微細結晶又は結晶の化合物あるいは非晶質、微細結晶又は結晶の水溶性ポリマーあるいは双方が多少とも均一に、水溶性ポリマー又は式(I)の化合物を含んでなるもう1種の相、あるいは式(I)の化合物及び水溶性ポリマーを含んでなる固溶体中に分散されているドメイン又は小領域を有する系に関する。該ドメインはある物理的特徴、小サイズにより明確に区別され、そして固体分散物中に均一にそしてランダムに分散されている固体分散物内の領域である。

【0151】

溶融押し出し、噴霧乾燥及び溶液蒸発を包含する、固体分散物を調製するための種々の方法が存在する。

【0152】

溶液-蒸発法は以下の段階:

- a) 場合により高温で、適当な溶媒に式(I)の化合物及び水溶性ポリマーを溶解し、
 - b) a) 項下で生成された溶液を、場合により真空下で、溶媒が蒸発するまで加熱する段階、
- を含んでなる。溶液はまた、薄膜を形成するように広い表面上に注入し、それから溶媒を蒸発させることもできる。

【0153】

噴霧乾燥法においては、2種の成分を適当な溶媒に溶解し、次に、生成された溶液を噴霧乾燥機のノズルを通して噴霧し、次に高温で、生成された液滴から溶媒を蒸発させる。

【0154】

固体分散物を調製する好ましい方法は以下の段階:

- a) 式(I)の化合物及び適当な水溶性ポリマーを混合し、
 - b) 場合により、このようにして得た混合物と添加剤をブレンドし、
 - c) 均一な溶融物を得るまで、このようにして得たブレンドを加熱、混合し、
 - d) このようにして得た溶融物を1個又は複数のノズルに強制通過させ、そして
 - e) 固化するまで溶融物を冷却する段階、
- を含んでなる溶融押し出し法である。

【0155】

「溶融物」及び「溶融する」の用語は広義に解釈するべきである。これらの用語は固体

10

20

30

40

50

状態から液体状態への変化を意味するのみならずまた、ガラス状態又はゴム状態への遷移を意味することができ、その場合は混合物の1成分が他方の成分中に多少とも均一に封入されることができる。特別な場合には、1成分が溶融し、そして1種又は複数の他の成分が溶融物中に溶解し、それにより溶液を形成し、それが冷却されると、有利な溶解性を有する固溶体を形成することができる。

【0156】

前記のように固体分散物を調製後、得られた生成物は場合により粉碎し、ふるうことができる。

【0157】

固体分散物生成物は600 μm 未満、好ましくは400 μm 未満そしてもっとも好ましくは125 μm 未満の粒度を有する粒子に微粉碎又は粉碎することができる。

10

【0158】

次に、前記のように調製された粒子は通常の方法により、錠剤及びカプセルのような製薬学的剤形に調製することができる。

【0159】

当業者は、もっとも適した溶媒、作業温度、使用される装置の種類、噴霧乾燥速度、溶融押し出し機中の処理速度のような前記の固体分散物調製法のパラメーターを最適にすることができるであろう。

【0160】

粒子中の水溶性ポリマーは、20℃で2% (w/v) で水溶液に溶解されると、1～5000 mPa・s、より好ましくは1～700 mPa・s、そしてもっとも好ましくは1～100 mPa・sのみかけの粘度を有するポリマーである。適した水溶性ポリマーは例えば、アルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルアルキルセルロース、カルボキシアルキルセルロース、カルボキシアルキルセルロースのアルカリ金属塩、カルボキシアルキルアルキルセルロース、カルボキシアルキルセルロースエステル、デンプン、ペクチン、キチン誘導体、トレハロースのような二糖類、オリゴ糖及び多糖類、アルギン酸又はそれらのアルカリ金属及びアンモニウム塩、カラゲナン、ガラクトマンナン、トラガカント、寒天、アラビアゴム、グアガム及びキサントガム、ポリアクリル酸及びそれらの塩、ポリメタクリル酸及びそれらの塩、メタクリレートコポリマー、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドンの酢酸ビニルとのコポリマー、ポリビニルアルコールとポリビニルピロリドンの組み合わせ物、ポリアルキレン・オキシド並びにエチレンオキシドとプロピレンオキシドのコポリマーを包含する。好ましい水溶性ポリマーはヒドロキシプロピルメチルセルロースである。

20

30

【0161】

国際公開第97/18839号パンフレットに開示されたように、前記の粒子の調製における水溶性ポリマーとして、1種又は複数のシクロデキストリンを使用することもできる。該シクロデキストリンは当該技術分野で知られた、製薬学的に許容できる未置換及び置換シクロデキストリン、更に特には α 、 β もしくは γ シクロデキストリン又はそれらの製薬学的に許容できる誘導体を包含する。

【0162】

前記の粒子を調製するために使用することができる置換シクロデキストリンは米国特許第3,459,731号明細書に記載のポリエーテルを包含する。更なる置換シクロデキストリンは、1個又は複数のシクロデキストリンのヒドロキシ基の水素が C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、カルボキシ C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルキルオキシカルボニル C_{1-6} アルキルにより置換されたエーテルあるいはそれらの混合エーテルである。とりわけこのような置換シクロデキストリンは、1個又は複数のシクロデキストリンのヒドロキシ基の水素が C_{1-3} アルキル、ヒドロキシ C_{2-4} アルキル又はカルボキシ C_{1-2} アルキルあるいは更にとりわけ、メチル、エチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、カルボキシメチル又はカルボキシエチルにより置換されたエーテルである。

40

50

【0163】

特に有用なものは、例えばM. N o g r a d i (1984)によりD r u g s o f t h e F u t u r e, V o l. 9, N o. 8, p. 577-578中に記載されたような、 β -シクロデキストリンエーテル (例えばジメチル β -シクロデキストリン) 及びポリエーテル (例えばヒドロキシプロピル β -シクロデキストリン及びヒドロキシエチル β -シクロデキストリン) である。このようなアルキルエーテルは約0.125~3 (例えば約0.3~2) の置換度をもつメチルエーテルであることができる。このようなヒドロキシプロピルシクロデキストリンは例えば、 β -シクロデキストリンとプロピレンオキシド間の反応から形成することができ、約0.125~10 (例えば約0.3~3) のMS値をもつことができる。

10

【0164】

もう1種の置換シクロデキストリンのタイプはスルホブチルシクロデキストリンである。

【0165】

水溶性ポリマーに対する式(I)の化合物の比率はばらつきが大きい可能性がある。例えば、1/100~100/1の比率を適用することができる。シクロデキストリンに対する式(I)の化合物の興味深い比率は約1/10~10/1の範囲にわたる。より興味深い比率は1/5~5/1の範囲にわたる。

【0166】

式(I)の化合物を、1000nm未満の有効平均粒度を維持するのに十分な量の、それらの表面上に表面修飾剤を吸着されたナノ粒子の形態に調製することは更に好都合であるかも知れない。有用な表面修飾剤は、式(I)の化合物の表面に物理的に付着するが、該化合物に化学的には結合しないものを包含すると考えられる。

20

【0167】

適した表面修飾剤は好ましくは、既知の有機および無機製薬学的賦形剤から選択することができる。このような賦形剤は種々のポリマー、低分子量オリゴマー、天然産物および界面活性剤を包含する。好ましい表面修飾剤は非イオン性およびアニオン界面活性剤を包含する。

【0168】

式(I)の化合物を調製する更にもう1つの興味深い方法は、そこで式(I)の化合物が親水性ポリマー中に取り込まれ、この混合物を多数の小ビーズ上のコートフィルムとして適用し、このようにして、便利に製造することができ、そして経口投与のための製薬学的剤形を調製するために適する組成物を生成する、製薬学的組成物に参与する。

30

【0169】

前記ビーズは中心の、丸い又は球状のコア、親水性ポリマーのコートフィルムおよび式(I)の化合物および場合によりシーラーコート層を含んで成る。

【0170】

ビーズ中のコアとしての使用に適する材料は、該材料が製薬学的に許容でき、そして適当なディメンション及び硬度をもつという条件で、多種多様である。このような材料の例はポリマー、無機物質、有機物質および糖類およびそれらの誘導体である。

40

【0171】

投与の容易性及び投薬の均一性のためには、前記の製薬学的組成物を単位剤形に調製することが特に有利である。本明細書で使用される単位剤形は、各単位が、要求される製薬学的担体と一緒に所望の治療効果をもたらすように計算された、前以て決定された量の有効成分を含有する、単位投与物として適した、物理的に分割された単位を意味する。このような単位剤形の例は、錠剤 (刻み目付き又はコート錠を包含する)、カプセル、ピル、散剤分包、ウエファー、座薬、注射液又は懸濁液等、及びそれらの隔離された複数物である。

【0172】

H I V-感染の処置における当業者は本明細書に提示された試験結果から有効1日量を

50

決定することができるであろう。概括的に、1日有効量は $0.01\text{ mg/kg} \sim 50\text{ mg/kg}$ 体重、より好ましくは $0.1\text{ mg/kg} \sim 10\text{ mg/kg}$ 体重であろうと推定される。必要量を1日にわたり適当な間隔をあけて、2、3、4又はそれを超える分服量として投与することが適当かも知れない。該分服量は単位剤形当たり例えば、 $1 \sim 1000\text{ mg}$ そしてとりわけ $5 \sim 200\text{ mg}$ の有効成分を含有する単位剤形として調製することができる。

【0173】

投与の正確な量及び頻度は、当業者に周知のように、使用される式(I)の特定の化合物、処置されている特定の状態、処置されている状態の重篤度、特定の患者の年齢、体重及び全身の健康状態並びに個体が摂取している可能性がある他の投薬に左右される。更に、該有効1日量は処置される被験者の反応に応じてそして/又は本発明の化合物を処方している医師の評価に応じて減量又は増量することができる。従って、前記の有効1日量の範囲は指針であるのみであり、どんな程度でも本発明の範囲又は使用を限定する意図はもたれない。

【0174】

式(I)の本発明の化合物又はそれらのあらゆるサブグループは、ウイルス感染の処置のために、単独であるいは、抗ウイルス剤、抗生物質、免疫調整剤又はワクチンのような他の治療剤と組み合わせて使用することができる。それらはまた、ウイルス感染の予防のために、単独で又は他の予防剤と組み合わせて使用することができる。本発明の化合物は長期間にわたりウイルス感染に対して個体を防御するためのワクチン及び方法に使用することができる。化合物はこのようなワクチン中に単独で又は本発明の他の化合物と一緒にあるいは他の抗ウイルス剤と一緒に、ワクチン中への逆転写酵素インヒビターの通常の利用と一調和した方法で使用することができる。従って、本発明の化合物はワクチン中に通常使用される製薬学的に許容できる補助剤と組み合わせて、HIV感染に対して長期間にわたり個体を防御するための予防的有效量を投与することができる。

【0175】

更に、1種又は複数の更なる抗レトロウイルス化合物及び式(I)の化合物の組み合わせ物も医薬として使用することができる。従って、本発明はまた、抗-HIV処置における同時の、別個の又は連続的使用のための組み合わせ調製物としての(a)式(I)の化合物及び(b)1種又は複数の更なる抗レトロウイルス化合物を含有する製品に関する。異なる薬剤を製薬学的に許容できる担体と一緒に単一調製物中に組み合わせることができる。前記の他の抗レトロウイルス化合物は、スラミン、ペンタミジン、チモペンチン、カスチオスベルミン、デキストラン(デキストラン硫酸)、フォスカルネット-ナトリウム(三ナトリウムフォスフォノフォルメート)のような既知の抗レトロウイルス化合物；ヌクレオシド逆転写酵素インヒビター、例えば、ジドブジン(3'-アジド-3'-デオキシチミジン、AZT)、ジダノシン(2', 3'-ジデオキシイノシン；ddI)、ザルシタピン(ジデオキシシチジン、ddC)又はラミブジン(2'-3'-ジデオキシ-3'-チアシチジン、3TC)、スタブジン(2', 3'-ジデヒドロ-3'-デオキシチミジン、d4T)、アバカビル等；ネビラピン(11-シクロプロピル-5, 11-ジヒドロ-4-メチル-6H-ジピリド-[3, 2-b:2', 3'-e][1, 4]ジアゼピン-6-オン)、エファビレンズ、デラビルジン、TMC-120、TMC-125、4-[[4-[[4-(2-シアノエチル)-2, 6-ジメチルフェニル]-アミノ]-2-ピリミジニル]アミノ]ベンゾニトリル(E)等のような非ヌクレオシド逆転写酵素インヒビター；ホスホネート逆転写酵素インヒビター、例えば、テノホビル等；TIBO(テトラヒドロイミダゾ[4, 5, 1-jk][1, 4]-ベンゾジアゼピン-2(1H)-オン及びチオン)-タイプの化合物、例えば、(S)-8-クロロ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5-メチル-6-(3-メチル-2-ブテニル)イミダゾ-[4, 5, 1-jk][1, 4]ベンゾジアゼピン-2(1H)-チオン； α -APA(α -アニリノフェニルアセトアミド)タイプの化合物、例えば、 α -[(2-ニトロフェニル)アミノ]-2, 6-ジクロロベンゼン-アセトアミド等；TAT-インヒビター、例え

10

20

30

40

50

ば、R O - 5 - 3 3 3 5 のようなトランス-活性化タンパク質のインヒビター又は R E V インヒビター等；プロテアーゼインヒビター、例えば、インジナビル、リトナビル、サクイナビル、ロピナビル（A B T - 3 7 8）、ネルフィナビル、アムプレナビル、T M C - 1 2 6、B M S - 2 3 2 6 3 2、V X - 1 7 5 等；融合インヒビター、例えば、T - 2 0、T - 1 2 4 9 等；C X C R 4 受容体アンタゴニスト、例えば、A M D - 3 1 0 0 等；ウイルスインテグラーゼのインヒビター；ヌクレオチド様逆転写酵素インヒビター、例えば、テノホビル等；リボヌクレオチド還元酵素インヒビター、例えば、ヒドロキシ尿素等、であることができる。

【0176】

本発明の化合物をウイルスの生命周期の異なる事象を標的とする他の抗ウイルス剤とともに投与することにより、これらの化合物の治療効果を高めることができる。前記の組み合わせ治療は組み合わせ物の各成分が H I V 複製の異なるサイトに作用するために H I V 複製を抑制するのに相乗的効果を与える。このような組み合わせ物の使用は薬剤が単独治療として投与される時に比較して、所望の治療又は予防効果に要するであろう一定の通常の抗レトロウイルス剤の用量を減量することができる。これらの組み合わせ物は薬剤の抗ウイルス作用を妨げずに、通常の単独の抗レトロウイルス治療の副作用を減少又は回避することができる。これらの組み合わせ物はあらゆる関連毒性を最少にしながら、単独薬剤治療に対する耐性の可能性を減少する。これらの組み合わせ物はまた、関連毒性を増加せずに、通常の薬剤の効果を増加することができる。

【0177】

本発明の化合物はまた、感染並びに A I D S 及び A R C（例えば痴呆）のような、H I V 感染と関連した疾患又は疾患の症状を予防又は治療するために、免疫調整剤（例えば、レバミソール、プロピリミン）、抗ヒトアルファインターフェロン抗体、インターフェロンアルファ、インターロイキン 2、メチオニンエンケファリン、ジエチルジチオカルバメート、腫瘍壊死因子、ナルトレキソン等；抗生物質（例えば、ペントアミジン・イセチオレート等）；コリン作用性剤（例えば、タクリン、リバスチグミン、ドネペジル、ガラントミン等）；N M D A チャンネル阻害剤（例えば、メマンチン）、と組み合わせ投与することができる。式（I）の化合物はまた、式（I）のもう 1 つの化合物と組み合わせることもできる。

【0178】

本発明は H I V 感染を予防又は処置するための本発明の化合物の使用に焦点を当てているが、本発明の化合物はまた、それらの生命周期における必須事象（o b l i g a t o r y e v e n t s）のための、類似の逆転写酵素に依存する他のウイルスに対する抑制剤として使用することができる。

【0179】

以下の実施例は本発明を具体的に示すことが意図される。

【0180】

実験部門

以後「T F A」はトリフルオロ酢酸を表わし、「D M F」は N，N-ジメチルホルムアミドを表わし、「T H F」はテトラヒドロフランを表わし、[M+H⁺] はプロトン化合物の質量であり、「C I - M S」は化学イオン化質量分光分析（C h e m i c a l I o n i s a t i o n M a s s S p e c t r u m）を意味する。

A. 中間体の調製

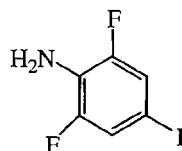
[実施例 A 1]

【0181】

a) 中間体 1 の調製

【0182】

【化 2 4】



【0 1 8 3】

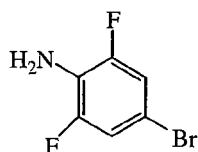
2, 6-ジフルオロベンゼンアミン (3. 0 g、22. 56 ミリモル) を酢酸 (10 ml) に溶解した。一塩化ヨウ素 (3. 581 g、22. 56 ミリモル) を溶液に添加した。混合物を室温で15分間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣を炭酸ナトリウムの水溶液で処理した。水溶液をジクロロメタンで抽出した。有機抽出物をMgSO₄上で乾燥し、蒸発させた。回収物：95%の中間体1。

10

b) 中間体2の調製

【0 1 8 4】

【化 2 5】



20

【0 1 8 5】

2, 6-ジフルオロベンゼンアミン (3. 0 g、22. 56 ミリモル) を酢酸 (10 ml) に溶解した。臭素 (1. 2 ml) を溶液に添加した。混合物を室温で15分間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣を炭酸ナトリウムの水溶液で処理した。水溶液をジクロロメタンで抽出した。有機抽出物をMgSO₄上で乾燥し、蒸発させた。回収物：92%の中間体2。

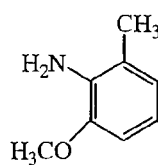
[実施例 A 2]

【0 1 8 6】

a) 中間体3の調製

【0 1 8 7】

【化 2 6】



30

【0 1 8 8】

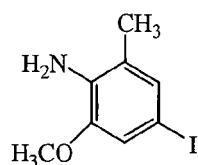
1-メトキシ-3-メチル-2-ニトロベンゼン (25 g、149. 7 ミリモル) をEtOH (100 ml) に溶解した。10% Pd/C (2. 5 g) を添加し、混合物を室温で24時間水素化し、その期間後、シーライト上で濾過した。混合物を蒸発させた。回収物：20. 02 g (97%) の中間体3 (CI-MS: 138 ([M+H]⁺))。

40

b) 中間体4の調製

【0 1 8 9】

【化 2 7】



50

【0190】

3. 3 g の中間体 3 (24.1 ミリモル) を酢酸 (15 ml) に溶解した。一塩化ヨウ素 (5.87 g、36 ミリモル) を添加した。混合物を室温で 30 分間攪拌し、蒸発させた。残渣を Na_2CO_3 水溶液に懸濁させ、ジクロロメタンで抽出した。 MgSO_4 上でジクロロメタンを乾燥後、それを蒸発させ、残渣を、溶離剤としてジクロロメタンを使用してシリカゲルカラム上で精製した。回収物：0.758 g (13%) の中間体 4 (CI-MS: 264 $[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[実施例 A 3]

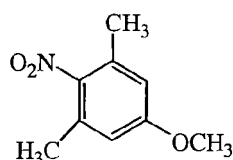
【0191】

a) 中間体 5 の調製

10

【0192】

【化 28】



【0193】

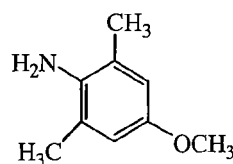
1-メトキシ-3,5-ジメチルベンゼン (4.12 g、30 ミリモル) を酢酸 (20 ml) に溶解した。この溶液に、発煙硝酸 (1.26 ml、30 ミリモル) 及び濃硫酸 (1.9 ml、35 ミリモル) の混合物を滴下した。混合物を 70 °C で 15 分間加熱した。冷却後、水を添加し、混合物をジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を乾燥し、蒸発させた。生成された残渣をカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中 30% のヘプタン) により精製した。回収物：1.91 g (35%) の中間体 5 (CI-MS: 182 $[\text{M}+\text{H}]^+$)。

20

b) 中間体 6 の調製

【0194】

【化 29】



30

【0195】

中間体 5 (1.81 g、10 ミリモル) の溶液 (20 ml のエタノール中) に塩化錫 (II) 二水和物 (11.51 g、50 ミリモル) を添加し、混合物を 1 晩還流した。冷却後、反応混合物に氷を加え、次に 2 N の NaOH で塩基性にした。混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。水溶液をジクロロメタンで抽出した ($4 \times 30 \text{ ml}$)。有機層を合わせ、無水 MgSO_4 上で乾燥し、溶媒を減圧下除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離剤として CH_2Cl_2) 上で精製した。回収物：1.18 g (78%) の中間体 6 (CI-MS: 152 $[\text{M}+\text{H}]^+$)。

40

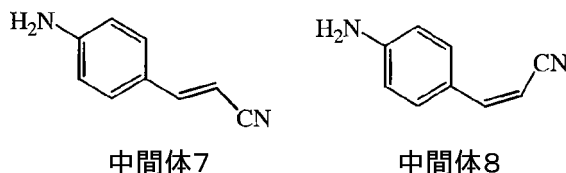
[実施例 A 4]

【0196】

a) 中間体 7 及び 8 の調製

【0197】

【化 3 0】



【0 1 9 8】

4-ヨードベンゼンアミン (10 g、45.20ミリモル) の溶液 (20 ml の DMF 中) にアクリロニトリル (10 ml)、トリエチルアミン (8 ml)、酢酸パラジウム (0.540 g、1.13ミリモル) 及びトリフェニルホスフィン (0.598 g、2.26ミリモル) を添加した。反応混合物を脱気後、窒素でフラッシュし、フラスコをセプタム (septum) で止めた。次にそれを 100℃ で 1 晩攪拌した。冷却後、反応混合物をジクロロメタンで希釈した。CH₂Cl₂ 溶液を水で洗浄し (3 回)、MgSO₄ 上で乾燥し、蒸発させた。蒸発後、残渣を CH₂Cl₂ で溶離するシリカゲルカラムカラム上カラムクロマトグラフィーにより精製した。回収物：2.50 g (38%) の中間体 7 (CI-MS: 145 [M+H]⁺) 及び中間体 8 を生成した。

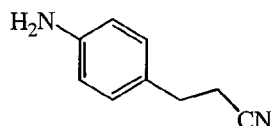
10

b) 中間体 9 の調製

【0 1 9 9】

【化 3 1】

20



【0 2 0 0】

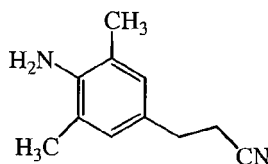
1.58 g の中間体 7 を EtOH (15 ml) に溶解した。10% Pd/C (100 mg) を添加し、混合物を室温で 24 時間水素化し、その期間後、シーライト上で濾過した。溶媒を蒸発させた。回収物：1.56 g (97%) の中間体 9 (CI-MS: 147 [M+H]⁺)。

30

c) 中間体 10 の調製

【0 2 0 1】

【化 3 2】



【0 2 0 2】

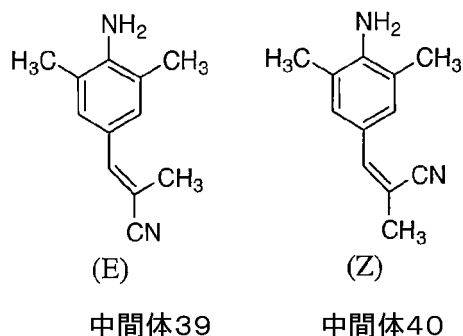
3-(4-アミノ-3,5-ジメチルフェニル)-2-プロペンニトリル (3.44 g、20ミリモル) を EtOH (20 ml) に溶解した。10% Pd/C (0.300 g) を添加し、混合物を室温で 24 時間水素化し、その後シーライト上で濾過した。溶媒を蒸発させた。回収物：3.21 g (92%) の中間体 10 (CI-MS: 175 [M+H]⁺)。

40

d) 中間体 39 及び 40 の調製

【0 2 0 3】

【化 3 3】



10

【0204】

4-ブロモ-2,6-ジメチルアニリン(2.00g、10ミリモル)の溶液(20mlのアセトニトリル中)に、メタクリロニトリル(2.6ml、30ミリモル)、トリエチルアミン(2.20ml、15ミリモル)、Pd(OAc)₂(0.478g(47%))、1ミリモル)及び(o-tol)₃P(0.614g、2ミリモル)を添加した。混合物を脱気後、80℃で1晩攪拌した。冷却後、反応混合物をCH₂Cl₂で希釈し、炭酸カリウムの水溶液で洗浄した。有機溶液を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘプタン中20%EtOAc中)により精製した。回収物:0.384gの中間体39及び40の1:1混合物(CI-MS:187[M+H]⁺)及び1.420gの4-ブロモ-2,6-ジメチルアニリンを回収した。

20

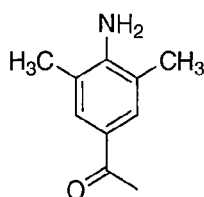
[実施例A4A]

【0205】

a) 中間体41の調製

【0206】

【化 3 4】



30

【0207】

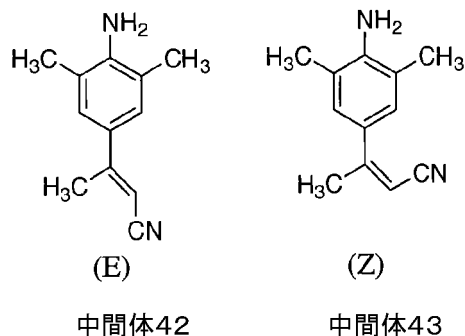
4-ブロモ-2,6-ジメチルアニリン(4.00g、20ミリモル)の溶液(25mlのDMF及び3mlのH₂O中)にブチルビニルエーテル(6.7ml、50ミリモル)、Pd(OAc)₂(0.286g、0.60ミリモル)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(DPPP、0.561g、1.32ミリモル)及びK₂CO₃を添加した。混合物を数分間脱気し、次に1晩加熱した。冷却後、H₂O(50ml)を反応混合物に添加し、次にCH₂Cl₂(3×100ml)で抽出した。有機層を蒸発させ、残渣をTHF(20ml)に溶解した。濃HCl(1ml)を添加し、混合物を1時間攪拌した。混合物をK₂CO₃水溶液の添加によりアルカリ性にし、次にCH₂Cl₂で抽出した。有機層の蒸発後、生成された残渣をカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂中3%EtOAc)により精製した。回収物:0.650g(20%)の中間体41(CI-MS:164[M+H]⁺)。

40

b) 中間体42及び43の調製

【0208】

【化 3 5】



10

【0 2 0 9】

ジエチルシアノメチルホスホネート（1.470 g、8.28ミリモル）の溶液（10 ml のTHF中）にt-BuOK（0.947 g、8.28ミリモル）を5℃で添加した。混合物を放置して室温に到達させ、30分間攪拌した。この混合物に、中間体41（0.900 g、5.52ミリモル）の溶液（10 ml のTHF中）を滴下した。混合物を7日間攪拌し、蒸発させた。残渣をH₂OとCH₂Cl₂間で分配した。有機層を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘプタン中20% EtOAc）により精製した。回収物：0.565 g（55%）の中間体42（CI-MS：187 [M+H]⁺）及び0.154 g（15%）の中間体42及び43の混合物。

20

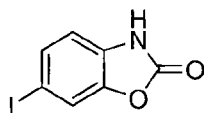
〔実施例 A 4 B〕

【0 2 1 0】

a) 中間体44の調製

【0 2 1 1】

【化 3 6】



30

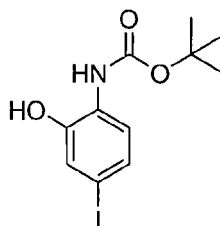
【0 2 1 2】

2-ベンゾオキサゾロン（4.05 g、30ミリモル）の溶液（30 ml の酢酸中）に一塩化ヨウ素（8.71 g、33.99ミリモル）を添加した。混合物を48時間攪拌した。蒸発後、残渣を酢酸エチルに溶解し、生成された溶液を炭酸カリウム水溶液で洗浄した。有機溶液をMgSO₄上で乾燥し、蒸発させた。回収物：7.42 g（95%）の中間体44（CI-MS：262 [M+H]⁺）。

b) 中間体45の調製

【0 2 1 3】

【化 3 7】



40

【0 2 1 4】

中間体44（7.42 g、28.50ミリモル）の溶液（100 ml のTHF中）にトリエチルアミン（4.8 ml、34.2ミリモル）、4-N,N-ジメチルアミノピリジ

50

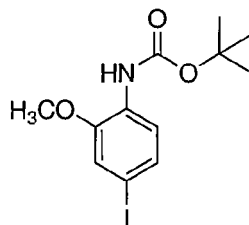
ン（0.704 g、5.7ミリモル）及びジ-*tert*-ブチルジカーボネート（8.11 g、37.1ミリモル）を添加した。混合物を3時間攪拌し、次に蒸発させた。生成された残渣をメタノール（100 ml）に溶解し、この溶液に炭酸カリウム（4 g、28.98ミリモル）を添加した。混合物を1晩攪拌した。酢酸（4 ml）を添加し、次に蒸発させた。残渣を塩化メチレンと水間に分配した。有機溶液をMgSO₄上で乾燥し、蒸発させた。回収物：8.46 gの中間体45（CI-MS：336 [M+H]⁺）、これをもつて更なる精製なしで更に使用した。

c) 中間体46の調製

【0215】

【化38】

10



【0216】

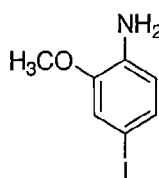
炭酸カリウム（6.67 g、50.50ミリモル）及びヨウ化メチル（10.90 g、75.75ミリモル）を中間体45（8.46 g、25.5ミリモル）の溶液（30 mlのTHF中）に添加した。混合物を1晩攪拌した。蒸発後、残渣をCH₂Cl₂に溶解し、溶液を水で洗浄した。有機溶液を蒸発させた。得られた中間体46（CI-MS：350 [M+H]⁺）をもつて更に精製せずに更に使用した。

20

c) 中間体47の調製

【0217】

【化39】



30

【0218】

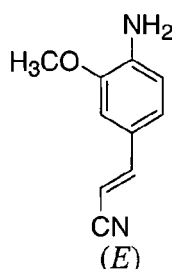
c) 項で得た中間体46をトリフルオロ酢酸（10 ml）に溶解した。10分後、混合物を蒸発させた。残渣をCH₂Cl₂に溶解し、溶液を炭酸カリウム水溶液で洗浄した。有機層を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィー（CH₂Cl₂中30%ヘプタン）により精製した。回収物：3.87 gの中間体47（CI-MS：250 [M+H]⁺）。

e) 中間体48の調製

【0219】

【化40】

40



【0220】

50

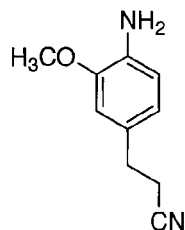
中間体 47 (8.40 g、33.73 ミリモル) の溶液 (20 ml のアセトニトリル中) にアクリロニトリル (5.37 g、101.20 ミリモル)、トリエチルアミン (7.70 ml、101.50 ミリモル)、ジメチルアセトアミド (4.5 ml)、Pd (OAc)₂ (0.806 g、1.69 ミリモル) 及び (o-tol)₃P (1.027 g、3.38 ミリモル) を添加した。混合物を脱気後、80 °C で 1 晩攪拌した。冷却後、反応混合物を CH₂Cl₂ で希釈し、炭酸カリウム水溶液で洗浄した。有機溶液を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂) により精製した。回収物: 4.77 g (85%) の中間体 48 (CI-MS: 175 [M+H]⁺)。

f) 中間体 49 の調製

【0221】

【化 41】

10



【0222】

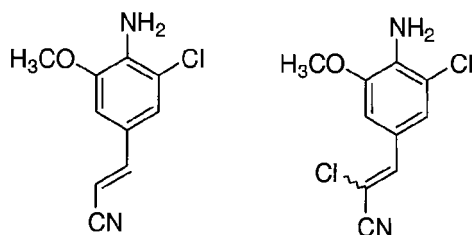
中間体 48 (4.63 g、26.61 ミリモル) を EtOH (50 ml) に溶解した。10% Pd (C) (1.00 g) を添加し、混合物を室温で 24 時間水素化し、その期間後、シーライト上で濾過した。溶媒を蒸発させた。回収物: 4.55 g (97%) の中間体 49 (CI-MS: 177 [M+H]⁺)。

20

g) 中間体 50 及び 51 の調製

【0223】

【化 42】



中間体50

中間体51

30

【0224】

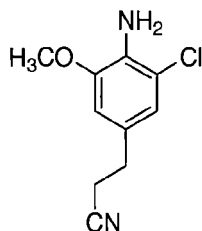
中間体 48 (2.4 g、13.79 ミリモル) の溶液 (30 ml のアセトニトリル中) に N-クロロスクシンイミド (3.683 g、27.59 ミリモル) を添加した。混合物を 50 °C に 2 時間加熱し、蒸発させた。残渣を水と CH₂Cl₂ 間に分配した。有機層を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂) により精製した。回収物: 0.420 g (15%) の中間体 50 (CI-MS: 209 [M+H]⁺) 及び 0.840 g (25%) の中間体 51 (CI-MS: 243 [M+H]⁺)。

40

h) 中間体 52 の調製

【0225】

【化 4 3】



【0 2 2 6】

中間体 5 1 (0.840 g、3.45 ミリモル) を EtOH (10 ml) に溶解した。10% Pd (C) (0.100 g) を添加し、混合物を室温で 3 時間水素化し、その期間後、シーライト上で濾過した。溶媒を蒸発させた。回収物：0.280 g (38%) の中間体 5 2 (CI-MS: 213 [M+H]⁺)。

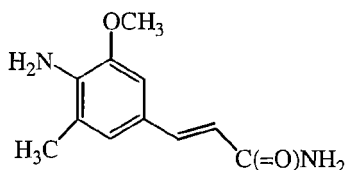
[実施例 A 5]

【0 2 2 7】

a) 中間体 1 1 の調製

【0 2 2 8】

【化 4 4】



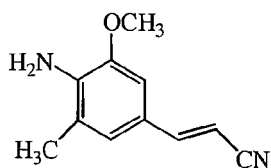
【0 2 2 9】

A 1 b に従って調製された 4-ブロモ-6-メトキシ-2-メチルアニリン (7.06 g、32.4 ミリモル) を 30 ml のアセトニトリルに溶解した。この溶液にアクリルアミド (3.45 g、48.6 ミリモル)、47% Pd (OAc)₂ (0.726 g、3.24 ミリモル)、トリス (2-メチルフェニル) ホスフィン (1.9 g、6.48 ミリモル)、N,N-ジメチルエタンアミン (4.3 ml) 及びトリエチルアミン (7.5 ml) を添加した。混合物を 10 分間窒素でバージし、1 晩攪拌した。混合物を 200 ml のジクロロメタンで希釈し、75 ml の水で 3 回洗浄した。水層を合わせ、150 ml の酢酸エチルで 5 回洗浄した。ジクロロメタン及び酢酸エチルを合わせ、乾燥し (MgSO₄) そして濾過した。溶媒を蒸発させ、残渣をジイソプロピルエーテル中に攪拌し、次に濾過した。回収物：5.51 g (83%) の中間体 1 1 (CI-MS: 207 [M+H]⁺)。

b) 中間体 1 2 の調製

【0 2 3 0】

【化 4 5】



【0 2 3 1】

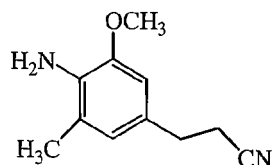
POCl₃ (15 ml) を 0 °C に冷却し、5.50 g (26.7 ミリモル) の中間体 1 1 に氷浴中で添加した。反応混合物を放置して室温に到達させ、この温度で 1 晩攪拌した。混合物を激しく攪拌しながら 250 ml のジイソプロピルエーテルに滴下した。沈殿物を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。残渣 (7.1 g) を 150 ml のジクロ

ロメタンに添加した。 K_2CO_3 の水溶液を添加し、ジクロロメタン層を分離し、蒸発させた。残渣をシリカゲルカラム（溶離剤： CH_2Cl_2 ）上で精製した。回収物：3.21 g（64%）の中間体12（CI-MS：189 $[M+H]^+$ ）。

c) 中間体13の調製

【0232】

【化46】



10

【0233】

中間体12（1.70 g、9.04ミリモル）をEtOH（20 ml）に溶解した。10% Pd/C（0.300 g）を添加し、混合物を室温で24時間水素化し、その期間後、シーライト上で濾過した。溶媒を蒸発させた。回収物：1.57 g（91%）の中間体13（CI-MS：191 $[M+H]^+$ ）。

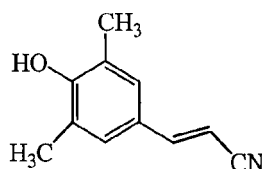
〔実施例A6〕

【0234】

a) 中間体14の調製

【0235】

【化47】



20

【0236】

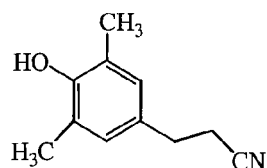
塩酸塩としての3-(4-アミノ-3,5-ジメチルフェニル)-2-プロペンニトリル（4.16 g、20ミリモル）を10 mlの水に懸濁させた。濃HCl（5）、次にかち割り氷10 gを添加した。生成された混合物を0℃に冷却し、NaNO₂（1.40 g、20ミリモル）溶液を滴下することによりジアゾ化した。25分間の攪拌後、反応混合物を1 mlの濃HCl溶液（20 mlのH₂O中）に50℃で滴下し、30分間攪拌した。ジクロロメタン（50 ml）を添加し、有機層を分離した。溶媒を蒸発させ、残渣をジクロロメタンで溶離するシリカゲルカラム上で精製した。回収物：1.59 g（48%）の中間体14（CI-MS：174 $[M+H]^+$ ）。

30

b) 中間体15の調製

【0237】

【化48】



40

【0238】

1.2 g（6.9ミリモル）の中間体14をEtOH（20 ml）に溶解した。10% Pd/C（0.250 g）を添加し、混合物を1晩水素化した。シーライト上で濾過後、溶媒を蒸発させた。回収物：1.15 g（95%）の中間体15（CI-MS：176 $[M+H]^+$ ）。

50

M + H]⁺)。

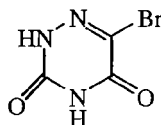
[実施例 A 7]

【0239】

a) 中間体 16 の調製

【0240】

【化49】



10

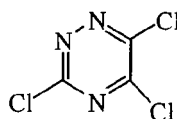
【0241】

25 g (217ミリモル)の6-アザウラシル、臭素(25ml)及び水(250ml)の混合物を室温で30時間攪拌した。結晶生成物を濾取した。濾液を濃縮し、第2の沈殿物を濾取した。2沈殿画分を合わせ、乾燥した。回収物: 38.3 g (92%)の中間体16 (5-ブロモ-6-アザウラシル) (mp. 231~234℃)。

b) 中間体 17 の調製

【0242】

【化50】



20

【0243】

18 g (93.75ミリモル)の5-ブロモ-6-アザウラシル(中間体16)(150mlのオキシ塩化リン中)に39.2 g (188ミリモル)の5塩化リン及び38 ml (240ミリモル)のN,N-ジエチルアニリンを添加した。混合物を120℃で5時間攪拌し、その期間後、過剰な溶媒を蒸発させた。残渣を四塩化炭素で数回抽出した。溶媒の蒸発後、残りの油状残渣を冷蔵庫に入れ、それを固化させた。回収物: 13 g (78%)の中間体17 (3,5,6-トリクロロ[1,2,4]トリアジン) (mp. 57~60℃)。

30

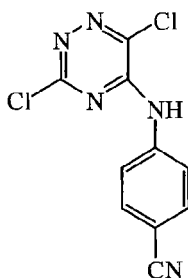
[実施例 A 8]

【0244】

a) 中間体 18 の調製

【0245】

【化51】



40

【0246】

中間体16 (7.68 g、40ミリモル)をオキシ塩化リン(40ml)に溶解した。溶液を氷浴中で冷却した。トリエチルアミン(8ml)を滴下した。添加後、浴を外し、混合物を70℃で30分間加熱した。第2の部分のトリエチルアミン(2ml)を添加し

50

た。加熱を30分間継続し、次に過剰な溶媒を蒸発させた。残渣を無水 CH_2Cl_2 (60 ml) に溶解した。生成された溶液を氷浴中で冷却した。4-アミノベンズニトリル (4.34 g、36ミリモル) の溶液 (40 ml の無水 CH_2Cl_2 中) を添加した。5分間の攪拌後、氷浴を外した。攪拌15分後に沈殿物が出現した。沈殿物が完全に溶解するまでトリエチルアミン (約3 ml) を滴下した。溶液に水を添加し、形成された沈殿物を濾去した。濾液を Na_2CO_3 水溶液で洗浄した。有機溶液を MgSO_4 上で乾燥し、蒸発させた。回収物: 4.885 g (51%) の中間体18 (CI-MS: 266 [M+H]⁺)。

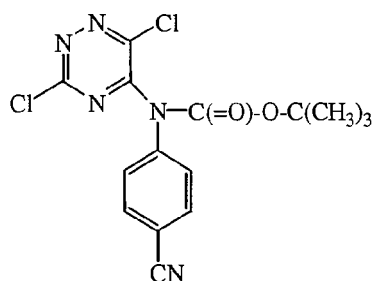
b-1)

4-アミノベンズニトリル (10 g、84.6ミリモル) の溶液 (80 ml の無水THF中) にジ-tert-ブチルジカーボネート (27.1 g、127ミリモル) 及び4-ジメチルアミノピリジン (500 mg) を添加した。混合物を3時間還流した。蒸発後、残渣を、溶離剤として CH_2Cl_2 を使用してシリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけた。メタノール及び水の混合物中で再結晶後、中間体を単離した。回収物: 42% の4-シアノフェニルカルバミン酸-1, 1-ジメチルエチルエステル (CI-MS: 219 [M+H]⁺)。

b-2) 中間体19の調製

【0247】

【化52】



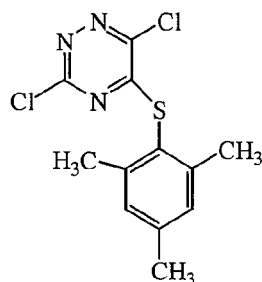
【0248】

0℃の4-シアノフェニルカルバミン酸-1, 1-ジメチルエチルエステル (1.18 g、5.42ミリモル) の溶液 (20 ml の無水THF中) にNaH (0.22 g、5.42ミリモル) を添加した。この温度で5分間攪拌後、中間体17 (1 g、5.42ミリモル) の溶液 (10 ml のTHF中) を添加した。混合物を50℃で1晩攪拌した。溶媒の蒸発後、水を添加し、ジクロロメタン中7%メタノール溶液で抽出を実施した。抽出物を MgSO_4 上で乾燥し、蒸発させた。粗中間体19を更に精製せずに次に使用した。

c) 中間体20の調製

【0249】

【化53】



【0250】

中間体17 (0.560 g、3ミリモル) の溶液 (30 ml の無水THF中) に-78℃で窒素雰囲気下で2, 4, 6-トリメチルチオフェノール (3ミリモル) 及び炭酸ナト

リウム（0.318 g、3ミリモル）を添加した。反応混合物を放置して室温に到達させ、この温度で更に1晩撹拌した。溶媒を蒸発させた。生成された残渣を水中に懸濁させ、ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン溶液をMgSO₄上で乾燥し、蒸発させた。残渣を、溶離剤としてジクロロメタン中30%のヘプタンを使用してシリカゲルカラム上クロマトグラフィーにかけた。回収物：68%の中間体20（CI-MS：300 [M+H]⁺）。

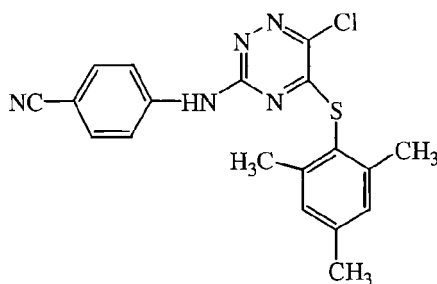
【0251】

硫黄リンカーの代わりに酸素リンカーをもつ中間体も同様に調製された。

d) 中間体21の調製

【0252】

【化54】



【0253】

中間体20（1当量）、4-アミノベンズニトリル（1.5当量）及びカンホスルホン酸（CSA）（0.7当量）の混合物をTHF中で48時間還流した。溶媒の蒸発後、残渣をNa₂CO₃水溶液中に懸濁させ、CH₂Cl₂で抽出した。ジクロロメタン溶液をMgSO₄上で乾燥し、蒸発させた。生成された残渣を、溶離剤としてジクロロメタン中5%酢酸エチルを使用してカラムクロマトグラフィーにより精製した。回収物：46%の中間体21（mp. 295~296℃）。

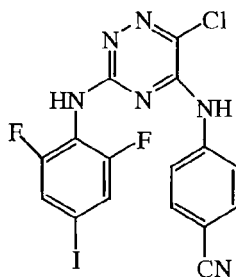
〔実施例A9〕

【0254】

a) 中間体22の調製

【0255】

【化55】



【0256】

中間体18（1当量）、2,6-ジフルオロ-4-ヨードベンゼンアミン（1.5当量）及びカンホスルホン酸（0.7当量）の混合物を2-プロパノール中で20~48時間還流した（油浴120℃）。形成された沈殿物を濾取し、Na₂CO₃の水溶液、水及びジクロロメタンでフィルター上で連続的に洗浄すると中間体22を与えた。収率を高める又は分析用試料を得るために、2-プロパノール及びCH₂Cl₂濾液を合わせ、蒸発させた。残渣をNa₂CO₃の水溶液中に懸濁させ、CH₂Cl₂で抽出した。MgSO₄上で乾燥そしてジクロロメタン抽出物の蒸発後、残渣を、溶離剤としてジクロロメタン中10%酢酸エチルを使用してカラムクロマトグラフィーにより精製すると中間体22を

10

20

30

40

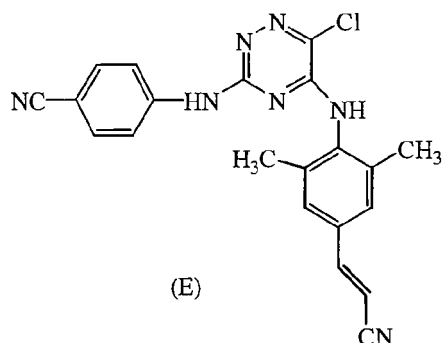
50

与えた。総回収物：49% (CI-MS: 485 [M+H]⁺)。

b) 中間体 24 の調製

【0257】

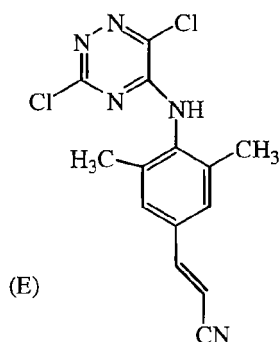
【化56】



10

【0258】

【化57】



20

【0259】

(中間体 23、実施例 A8a により調製) (1 当量) の溶液 (2-プロパノール中) に 4-アミノベンズニトリル (1.5 当量) 及びカンホスルホン酸 (CSA、0.7 当量) を添加した。混合物を 120℃で 24 時間還流した。溶媒の蒸発後、残渣を Na₂CO₃ の水溶液中に懸濁させ、CH₂Cl₂ で抽出した。ジクロロメタン溶液を MgSO₄ 上で乾燥し、蒸発させた。生成された残渣を、溶離剤としてジクロロメタン中 10% 酢酸エチルを使用してカラムクロマトグラフィーにより精製した。回収物：65% の中間体 24 (m.p. 281~282℃)。

30

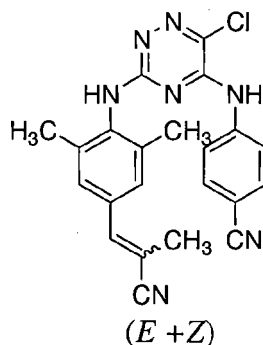
【0260】

前記の反応はまた、溶媒としての THF 中でも実施することができ、その場合は反応混合物を 48 時間還流した。

c) 中間体 53 の調製

【0261】

【化58】



40

50

【0262】

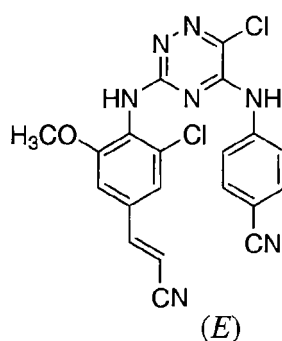
中間体39及び40の混合物（E+Z異性体、0.380g、2.04ミリモル）の溶液（20mlのTHF中）に中間体18（0.707g、2.66ミリモル）及びカンホスルホン酸（0.331g、1.43ミリモル）を添加した。混合物を20mlのTHF（130℃の油浴）中で1晩還流し、次に蒸発させた。冷却後、形成された沈殿物を濾取し、次に K_2CO_3 水溶液（3×）、水、 CH_2Cl_2 及び Et_2O で連続的に洗浄した。回収物：中間体53。上澄み液を蒸発させ、残渣を K_2CO_3 水溶液中に懸濁させ、ジクロロメタンで抽出した（3回）。ジクロロメタン抽出物の蒸発後、残渣をカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中10%酢酸エチル）により精製すると更なる量の中間体53を与えた。回収物：0.315g（27%）の中間体53（CI-MS：416 [M+H]⁺）。

10

d) 中間体54の調製

【0263】

【化59】



20

【0264】

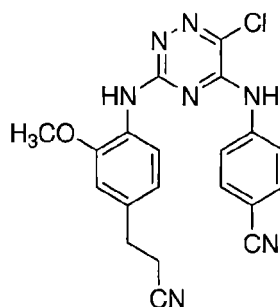
中間体18（0.638g、2.398ミリモル）、中間体50（0.250g、1.20ミリモル）及びカンホスルホン酸（0.194g、0.83ミリモル）の混合物を10mlのTHF中で1晩還流し（油浴130℃）、次に蒸発させた。残渣を K_2CO_3 水溶液中に懸濁させ、ジクロロメタンで抽出（3回）した。ジクロロメタン抽出物の蒸発後、残渣をカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中10%酢酸エチル）により精製した。回収物：0.110g（19%）の中間体54（CI-MS：438 [M+H]⁺）。

30

e) 中間体55の調製

【0265】

【化60】



40

【0266】

中間体18（2.75g、10.33ミリモル）、中間体49（2.182g、12.4ミリモル）及びカンホスルホン酸（1.624g、7.0ミリモル）の混合物を60mlのTHF中で1晩還流し（油浴130℃）、次に蒸発させた。冷却後、形成された沈殿物（=中間体55・HCl）を濾取し、次に K_2CO_3 水溶液（3×）、水、 CH_2Cl_2 及び Et_2O で連続的に洗浄した。回収物：3.40g（81%）の中間体55（CI

50

—MS: 406 [M+H]⁺。

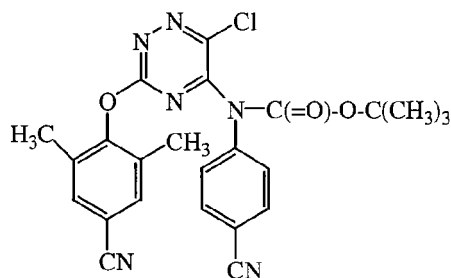
[実施例 A 10]

【0267】

a) 中間体 25 の調製

【0268】

【化 61】



10

【0269】

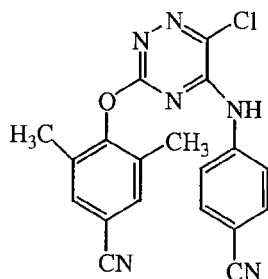
中間体 19 (1 当量) の溶液 (THF 中) に 4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルベンゾニトリル (1 当量) 及び K₂CO₃ (1 当量) を添加した。混合物を 100℃ で 15～30 分間加熱した。蒸発後、残渣をジクロロメタンに溶解した。ジクロロメタン溶液を水で洗浄し、次に MgSO₄ 上で乾燥し、蒸発させた。回収物: 中間体 25、次の工程に使用した。

20

b) 中間体 26 の調製

【0270】

【化 62】



30

【0271】

a) 項で得た残渣を 5 分間トリフルオロ酢酸 (TFA) で処理した。TFA の蒸発後、残渣をジクロロメタンに溶解し、トリエチルアミン (5 当量) を添加した。溶媒を蒸発させると残渣が残り、それを、溶離剤として 10% EtOAc / 20% CH₂Cl₂ を使用してシリカゲルカラム上で精製した。回収物: 43% の中間体 26 (mp. 262～264℃)。

[実施例 A 11]

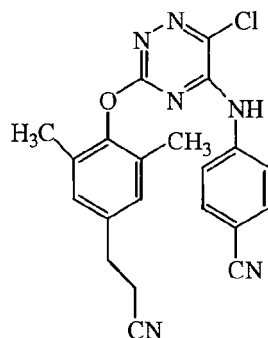
【0272】

中間体 27 の調製

【0273】

40

【化 6 3】



10

【0 2 7 4】

中間体 18 (0.585 g、2.2 ミリモル) の溶液 (10 ml の THF 中) に 3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル) プロパニトリル (0.580 g、3.3 ミリモル) 及び K_2CO_3 (0.910 g、6.6 ミリモル) を添加した。混合物を 135 °C で 48 時間加熱し、蒸発させた。ジクロロメタン (50 ml) 及び水 (20 ml) を残渣に添加した。層が分離した。有機溶液を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカ、 CH_2Cl_2 中 10% EtOAc) により精製した。回収物: 0.232 g (26%) の中間体 27 (CI-MS: 405 $[M+H]^+$)。

【実施例 A 1 2】

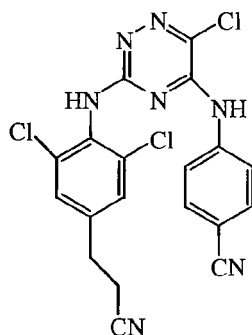
20

【0 2 7 5】

a) 中間体 29 の調製

【0 2 7 6】

【化 6 4】



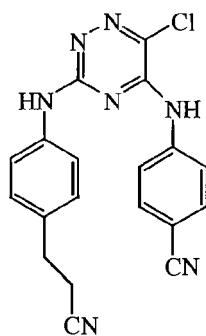
30

【0 2 7 7】

アルミニウムフォイルで保護され、コンデンサーの付いた二首フラスコ中で、

【0 2 7 8】

【化 6 5】



40

【0 2 7 9】

(中間体 28、実施例 A 9 a により調製) (0.200 g、0.53 ミリモル) を酢酸 (

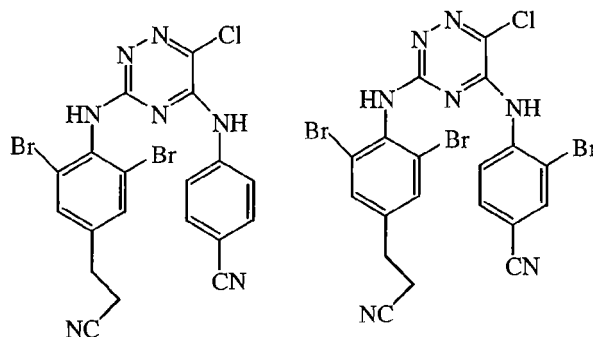
50

5 ml) 中に溶解した。N-クロロスクシンイミド (NCS、0.212 g、1.60 ミリモル) を添加した。混合物を脱気し、110℃で15～30分間加熱した。蒸発後、残渣を酢酸エチル中に溶解した。溶液をNa₂CO₃水溶液及び水で連続的に洗浄し、次にMgSO₄上で乾燥し、蒸発させた。残渣をシリカゲルカラム (CH₂Cl₂ 中10% EtOAc) 上クロマトグラフィーにかけた。回収物：17%の中間体29 (mp. 254～257℃)。

b) 中間体30及び31の調製

【0280】

【化66】



中間体30

中間体31

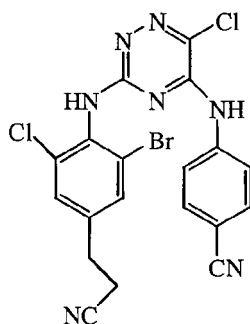
【0281】

アルミニウム фольで保護され、コンデンサーの付いた二首フラスコ中で中間体28 (1.502 g、4ミリモル) を酢酸 (15 ml) 中に溶解した。N-ブロモスクシンイミド (2.140 g、12ミリモル) を添加した。混合物を脱気し、120℃で30分間加熱した。次にそれを250 mlの水中に注入した。濾取した沈殿物を150 mlの酢酸エチルに溶解した。生成された溶液をNa₂CO₃水溶液及び水で連続的に洗浄し、次にMgSO₄上で乾燥し、蒸発させた。残渣をシリカゲルカラム (CH₂Cl₂ 中5%及び10% EtOAc) 上でクロマトグラフィーにかけた。回収物：0.491 g (23%) の中間体30 (mp. 256～257℃) 及び0.123 g (5%) の中間体31 (mp. 273～275℃)。

c) 中間体32の調製

【0282】

【化67】



【0283】

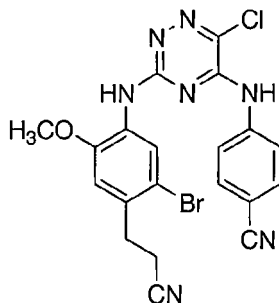
アルミニウム фольで保護され、コンデンサーの付いた二首フラスコ中で中間体28 (0.207 g、0.55ミリモル) を酢酸中に溶解した。N-ブロモスクシンイミド (0.198 g、1.1ミリモル) を添加した。混合物を脱気し、110℃で15分間加熱した。蒸発後、残渣を酢酸エチルに溶解した。溶液をNa₂CO₃水溶液及び水で連続的に洗浄し、次にMgSO₄上で乾燥し、蒸発させた。残渣を前記のようなアルミニウム фольで保護され、コンデンサーの付いた二首フラスコ中で酢酸に溶解した。N-クロロ

スクシンイミド (0.111 g、0.83 ミリモル) を添加した。混合物を脱気し、110 °C で15 分間加熱した。蒸発後、残渣を酢酸エチルに溶解した。溶液を Na_2CO_3 水溶液及び水で連続的に洗浄し、次に MgSO_4 上で乾燥し、蒸発させた。残渣をシリカゲルカラム (CH_2Cl_2 中10% EtOAc) 上クロマトグラフィーにより精製した。回収物: 0.110 g (41%) の中間体32 (mp. 252~254 °C)。

c) 中間体56の調製

【0284】

【化68】



10

【0285】

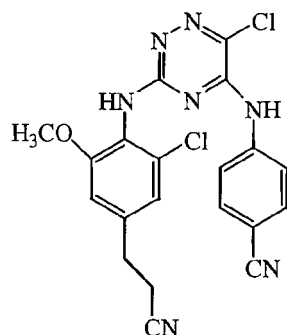
中間体55. HCl (0.550 g、1.25 ミリモル) の溶液 (10 ml の酢酸中) にN-ブロモスクシンイミド (0.338 g、1.88 ミリモル) を添加した。混合物を120 °C で2 時間加熱し、次に蒸発させた。水 (20 ml) を残渣に添加し、混合物を酢酸エチル (3×50 ml) で抽出した。有機層を MgSO_4 上で乾燥し、蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中10% 酢酸エチル) により精製した。回収物: 0.109 g (18%) の中間体56 ($\text{CI}-\text{MS}$: 484 $[\text{M}+\text{H}]^+$)。

20

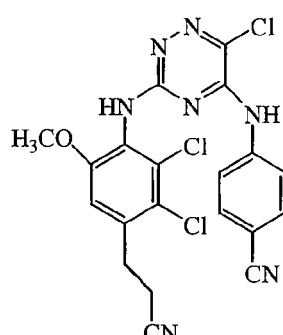
e) 中間体57及び58の調製

【0286】

【化69】



中間体57



中間体58

30

【0287】

中間体55 (0.500 g、1.23 ミリモル) の溶液 (10 ml の酢酸中) にN-クロロスクシンイミド (0.248 g、1.85 ミリモル) を添加した。混合物を120 °C で1 時間加熱し、次に蒸発させた。水 (20 ml) を残渣に添加し、混合物を酢酸エチル (3×50 ml) で抽出した。有機層を MgSO_4 上で乾燥し、蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中10% 酢酸エチル) により精製した。回収物: 0.200 g の中間体57及び58の混合物 ($\text{CI}-\text{MS}$: 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$)。

40

【実施例A13】

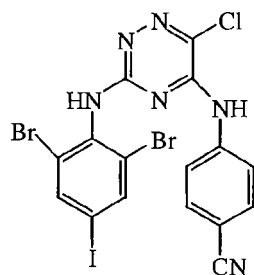
【0288】

a) 中間体34の調製

【0289】

50

【化 7 0】



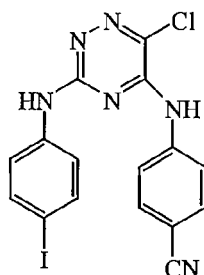
【0 2 9 0】

10

アルミニウムフォイルで保護され、コンデンサーの付いた二首フラスコ中で

【0 2 9 1】

【化 7 1】



20

【0 2 9 2】

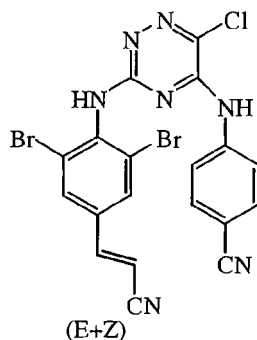
(中間体 3 3、実施例 A 9 a により調製) (1 g、2.23 ミリモル) を酢酸 (10 ml) 中に溶解した。N-ブロモスクシンイミド (NBS、1.603 g、8.92 ミリモル) を添加した。混合物を脱気し、120℃で15分間加熱した。蒸発後、残渣を酢酸エチルに溶解した。溶液をNa₂CO₃水溶液及び水で連続的に洗浄し、次にMgSO₄上で乾燥し、蒸発させた。中間体 3 4、次の工程に使用された。

b) 中間体 3 5 の調製

【0 2 9 3】

【化 7 2】

30



40

【0 2 9 4】

a) 項で得た中間体 3 4 の DMF 溶液にアクリロニトリル (0.12 ml、1.856 ミリモル)、トリエチルアミン (0.26 ml、1.856 ミリモル)、酢酸パラジウム (0.0111 g、0.023 ミリモル) 及びトリフェニルホスフィン (0.0123 g、0.046 ミリモル) を添加した。反応混合物を脱気後、窒素でフラッシュし、フラスコをセプタムで止めた。次にそれを100℃で1晩攪拌した。冷却後、反応混合物をジクロロメタンで希釈した。CH₂Cl₂溶液を水で洗浄し(3回)、MgSO₄上で乾燥し、蒸発させた。蒸発後、残渣をシリカゲルカラム上(CH₂Cl₂中10% EtOAc)カラムクロマトグラフィーにより精製した。回収物: 6% (中間体 3 3 から) の中間体 3 5 (E+Z) (CI-MS: 530 [M+H]⁺)。

50

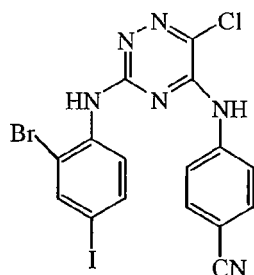
[実施例 14]

【0295】

a) 中間体 36 の調製

【0296】

【化73】



10

【0297】

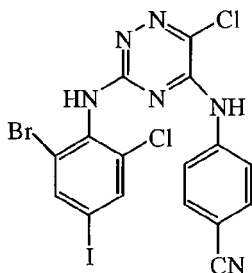
アルミニウムフォイルで保護され、コンデンサーの付いた二首フラスコ中で中間体 33 (1 g、2.23 ミリモル) を酢酸中に溶解した。N-ブロモスクシンイミド (0.601 g、3.345 ミリモル) を添加した。混合物を脱気し、110℃で15分間加熱した。蒸発後、残渣を酢酸エチルに溶解した。溶液をNa₂CO₃水溶液及び水で連続的に洗浄し、次にMgSO₄上で乾燥し、蒸発させた。回収物：中間体 36、次の工程に使用した。

20

b) 中間体 37 の調製

【0298】

【化74】



30

【0299】

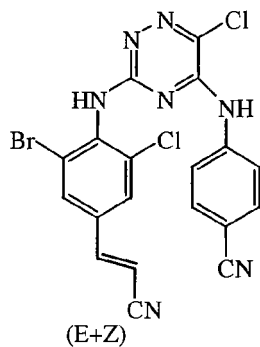
a) 項で得た中間体 36 を前記のようなアルミニウムフォイルで保護され、コンデンサーの付いた二首フラスコ中で酢酸に溶解した。N-クロロスクシンイミド (0.447 g、3.345 ミリモル) を添加した。混合物を脱気し、110℃で15分間加熱した。蒸発後、残渣を酢酸エチルに溶解した。溶液をNa₂CO₃水溶液及び水で連続的に洗浄し、次にMgSO₄上で乾燥し、蒸発させた。回収物：中間体 37、次の工程に使用した。

c) 中間体 38 の調製

【0300】

40

【化 7 5】



10

【0301】

d) 項で得た中間体 37 を DMF に溶解し、アクリロニトリル (0.12 ml、1.856 ミリモル)、トリエチルアミン (0.26 ml、1.856 ミリモル)、酢酸パラジウム (0.0111 g、0.023 ミリモル) 及びトリフェニルホスフィン (0.0123 g、0.046 ミリモル) を添加した。反応混合物を脱気後、窒素でフラッシュし、フラスコをセプタムで止めた。次に 100 °C で 1 晩攪拌した。冷却後、反応混合物をジクロロメタンで希釈した。CH₂Cl₂ 溶液を水で洗浄し (3 回)、MgSO₄ 上で乾燥し、蒸発させた。蒸発後、残渣をシリカゲルカラム上カラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中 10 % EtOAc) により精製した。回収物: 9 % (中間体 33 から) の中間体 35 (E/Z) (CI-MS: 486 [M+H]⁺)。

20

B. 最終化合物の調製

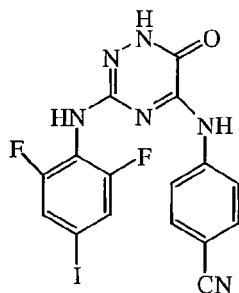
[実施例 B 1]

【0302】

a) 化合物 1 の調製

【0303】

【化 7 6】



30

【0304】

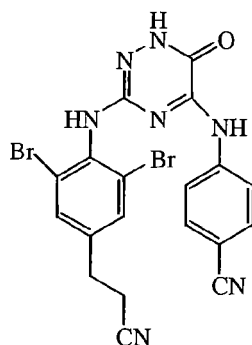
中間体 22 (1 当量) を酢酸に溶解した。ヨウ化ナトリウム (3 当量) を添加した。混合物を 100 ~ 120 °C で 6 ~ 48 時間加熱した。蒸発後、残渣を、溶離剤として CH₂Cl₂ 中 20 % EtOAc を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製した。回収物: 18 % の化合物 1 (mp. 287 ~ 290 °C)。

40

b-1) 化合物 2 の調製

【0305】

【化 7 7】



10

【0306】

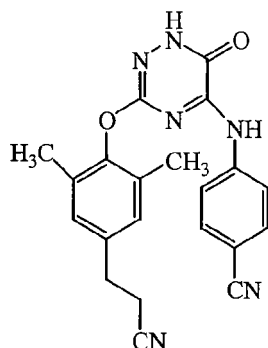
中間体 30 (1 当量) を 95% 酢酸水溶液に溶解した。混合物を 120～150℃で 6～48 時間加熱した。蒸発後、残渣を CH_2Cl_2 中 Et_3N で処理し、次に生成された混合物を蒸発させた。残渣をシリカゲル上カラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中 7% MeOH) により精製した。回収物: 31% の化合物 2 (CI-MS: 514 $[\text{M}+\text{H}^+]$; m. p. 339～340℃)。

b-2) 化合物 3 の調製

【0307】

【化 7 8】

20



30

【0308】

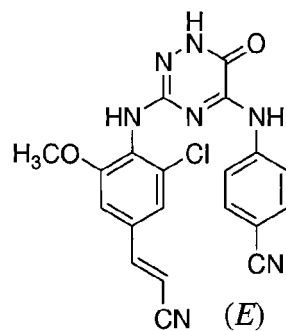
中間体 27 を 80% 酢酸水溶液中で 150℃で 3 時間加熱した。蒸発後、残渣を Et_3N (CH_2Cl_2 中) で処理し、混合物を蒸発させた。残渣を CH_2Cl_2 で処理し、沈殿物を濾取した。濾液を CH_2Cl_2 及び少量の 7% MeOH (CH_2Cl_2 中) で洗浄した。上澄み液の蒸発、次にシリカゲルカラム上の生成された残渣のカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中 20% EtOAc) により更なる量の化合物を得た。回収物: 55% の化合物 3 (m p. 351～352℃)。

b-3) 化合物 71 の調製

【0309】

40

【化 7 9】



10

【0 3 1 0】

中間体 5 4 (0.140 g) を 80% 酢酸水溶液に溶解した。混合物を 150℃ で 1 晩加熱した。蒸発後、残渣を Et₃N (CH₂Cl₂ 中) で処理し、混合物を蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中 20% EtOAc) により精製した。回収物: 0.037 g の化合物 7 1 (CI-MS: 420 [M+H]⁺)。

[実施例 B 2]

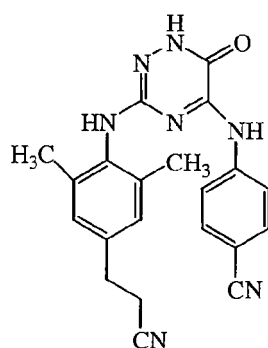
【0 3 1 1】

化合物 5 の調製

【0 3 1 2】

20

【化 8 0】



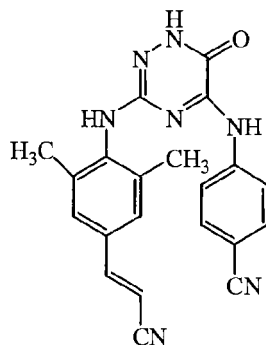
30

【0 3 1 3】

化合物 4 (実施例 B 1 b - 1 により調製)

【0 3 1 4】

【化 8 1】



40

【0 3 1 5】

(0.042 g, 0.11 ミリモル) を EtOH に溶解した。10% Pd/C を添加し、混合物を室温で 24 時間水素化し、その期間後、シーライト上で濾過した。溶媒の蒸発後、残渣をシリカゲルカラム上で精製した (CH₂Cl₂ 中 7% MeOH)。回収物: 4.3

50

%の化合物 5 (m p. 336 ~ 337 °C)。

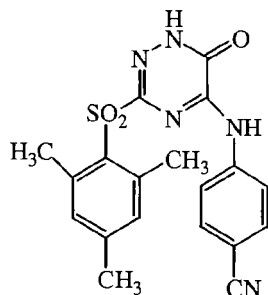
[実施例 B 3]

【0316】

化合物 7 の調製

【0317】

【化 8 2】



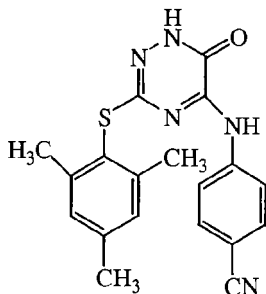
10

【0318】

化合物 6 (実施例 B 1 b - 1 により調製)

【0319】

【化 8 3】



20

【0320】

(0.080 g、0.22 ミリモル) を 30 % 過酸化水素溶液 (5 ml の酢酸中) に溶解した。混合物を 100 °C で 3 時間加熱し、蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー上で精製した (CH₂Cl₂ 中 20 % MeOH)。回収物: 0.042 g (48 %) の化合物 7 (m p. 303 ~ 304 °C)。

30

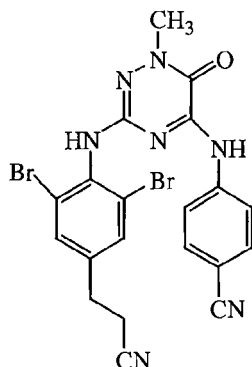
[実施例 B 4]

【0321】

a) 化合物 8 の調製

【0322】

【化 8 4】



40

【0323】

50

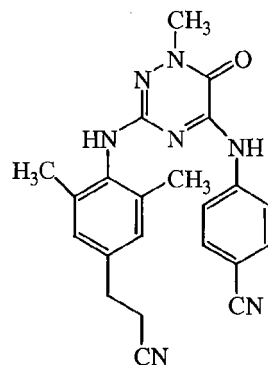
化合物 2 (1 当量) を無水 T H F に溶解した。混合物を氷浴中で冷却した。水素化ナトリウム (1 当量) を添加し、混合物を 5 分間攪拌し、次に過剰なヨウ化メチル (約 3 当量) を添加した。冷却浴を外し、反応混合物を 6 ~ 2 4 時間放置して反応させた。反応終了後、T H F を蒸発させた。残渣を C H ₂ C l ₂ に溶解させ、生成された溶液を水で洗浄し、M g S O ₄ 上で乾燥し、蒸発させた。生成された残渣を、ジクロロメタン中 1 0 % E t O A c を溶離剤として使用するカラムクロマトグラフィーにより精製した。回収物 : 1 9 % の化合物 8 (C I - M S : 5 2 8 [M + H ⁺]) 。

b) 化合物 9 の調製

【 0 3 2 4 】

【化 8 5】

10



20

【 0 3 2 5 】

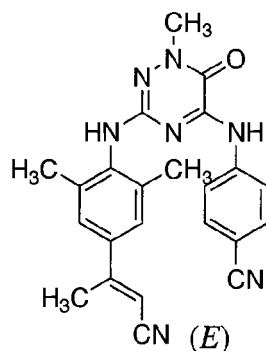
化合物 5 を無水 T H F に溶解した。溶液を氷浴中で冷却した。水素化ナトリウム (1 . 1 当量) を添加した。混合物を 5 分間攪拌し、次にヨウ化メチル (3 当量) を添加した。氷浴を外し、5 時間の攪拌後、混合物を蒸発させた。残渣を C H ₂ C l ₂ 中 1 0 % E t O A c 溶液を使用してシリカゲルカラム上で精製した。回収物 : 化合物 9 (m p . 3 1 7 ~ 3 2 0 ° C) 。

c) 化合物 7 8 の調製

【 0 3 2 6 】

【化 8 6】

30



40

【 0 3 2 7 】

化合物 7 7 (0 . 0 4 0 g 、 0 . 1 0 0 ミリモル) を無水 T H F (3 m l) に溶解した。溶液を氷浴中で冷却した。水素化ナトリウム (鉱油中 6 0 % 分散、 0 . 0 0 4 g 、 0 . 1 1 1 ミリモル) を添加した。混合物を 5 分間攪拌し、次に過剰なヨウ化メチル (0 . 5 m l) を添加した。氷浴を外し、5 時間の攪拌後、混合物を蒸発させた。残渣をシリカ上分取薄層クロマトグラフィー (C H ₂ C l ₂ 中 1 0 % E t O A c) により精製した。回収物 : 0 . 0 1 5 g の化合物 7 8 (C I - M S : 4 1 2 [M + H ⁺]) 。

[実施例 B 5]

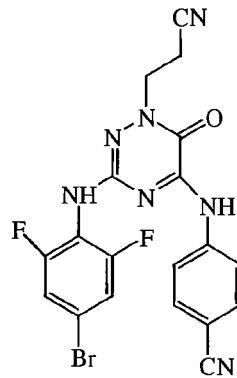
【 0 3 2 8 】

化合物 1 1 の調製

50

【0329】

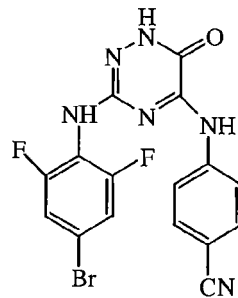
【化87】



10

【0330】

【化88】



20

【0331】

(化合物10、実施例B1aにより調製) (0.111g、0.265ミリモル) の溶液 (3mlのDMF中) にアクリロニトリル (0.05ml)、トリエチルアミン (0.04ml、0.291ミリモル)、酢酸パラジウム (0.0128g、0.0026ミリモル) 及びトリ-*o*-トリルホスフィン (0.0164g、0.052モル) を添加した。反応混合物を脱気後、窒素でフラッシュし、フラスコをセプタムで止めた。次に120℃で4日間攪拌した。冷却後、反応混合物をジクロロメタンで希釈した。CH₂Cl₂溶液を水で洗浄し (3回)、MgSO₄上で乾燥し、蒸発させた。蒸発後、残渣をシリカゲルカラム上カラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂中10% EtOAc) により精製した。回収物: 0.067g (53%) の化合物11 (mp. 246~247℃)。

30

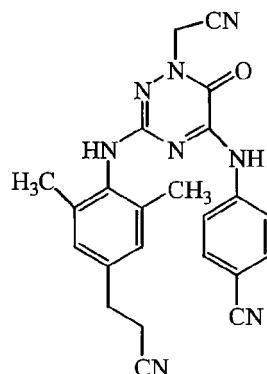
[実施例B6]

【0332】

a-1) 化合物12の調製

【0333】

【化89】



40

50

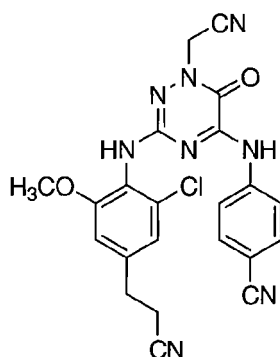
【0334】

化合物5を無水THFに溶解した。溶液を氷浴中で冷却した。水素化ナトリウム（1.1当量）を添加した。混合物を5分間攪拌し、次にBr-CH₂-CN（3当量）を添加した。氷浴を外し、5時間の攪拌後、混合物を蒸発させた。残渣を、溶離剤としてCH₂Cl₂中10%EtOAc溶液を使用してシリカゲルカラム上で精製した。回収物：化合物12（mp. 243～246℃）。

a-2) 化合物75の調製

【0335】

【化90】



10

20

【0336】

化合物63（0.050g、0.118ミリモル）を無水THF（3ml）に溶解した。溶液を氷浴中で冷却した。水素化ナトリウム（60%、鉱油中に分散、0.006g、0.131ミリモル）を添加した。混合物を5分間攪拌し、次に過剰なBr-CH₂-CN（0.5ml）を添加した。氷浴を外し、5時間の攪拌後、混合物を蒸発させた。残渣を、シリカ上分取薄層クロマトグラフィー（CH₂Cl₂中10%EtOAc）により精製した。回収物：0.030gの化合物75（CI-MS：461 [M+H]⁺）。化合物60は同様に調製された。

【0337】

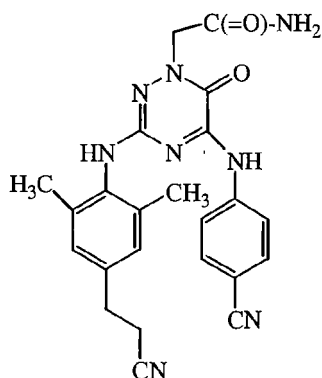
化合物57を化合物45から出発して同様に調製した。得られた残渣をシリカ上分取薄層クロマトグラフィー（ヘプタン中50%EtOAc）により精製した。回収物：0.026gの化合物57（m. p. 276～277℃）。この方法はまた、化合物55（回収物：0.027g、CI-MS：426 [M+H]⁺）を調製するために使用された。

30

b-1) 化合物13の調製

【0338】

【化91】



40

【0339】

化合物5を無水THFに溶解した。溶液を氷浴中で冷却した。水素化ナトリウム（1.

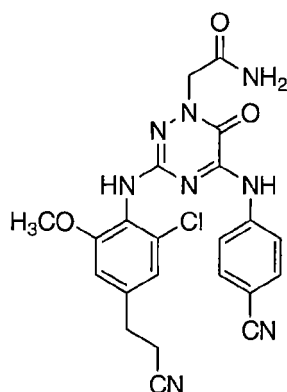
50

1 当量) を添加した。混合物を 5 分間攪拌し、次に $\text{I}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ (3 当量) を添加した。氷浴を外し、5 時間の攪拌後、混合物を蒸発させた。残渣を、溶離剤として CH_2Cl_2 中 80% EtOAc 溶液を使用してシリカゲルカラム上で精製した。回収物：化合物 13 (mp. 289~291°C)。

b-2) 化合物 76 の調製

【0340】

【化92】



10

【0341】

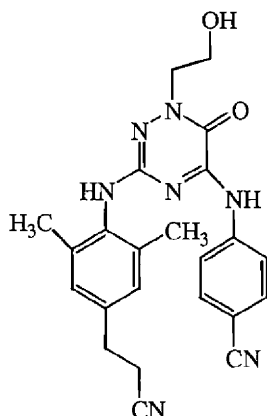
化合物 63 (0.050 g、0.118 ミリモル) を無水 THF (3 ml) に溶解した。溶液を氷浴中で冷却した。水素化ナトリウム (60%、鉱油中に分散、0.006 g、0.131 ミリモル) を添加した。混合物を 5 分間攪拌し、次に $\text{I}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ (0.044 g、0.237 ミリモル) を添加した。氷浴を外し、5 時間の攪拌後、混合物を蒸発させた。残渣を、 CH_2Cl_2 中 7% MeOH で処理した。沈殿物を濾取し、 H_2O 及び CH_2Cl_2 中 7% MeOH で連続的に洗浄した。回収物：0.013 g の化合物 76 (CI-MS: 479 [M+H]⁺)。

20

c-1) 化合物 14 の調製

【0342】

【化93】



30

40

【0343】

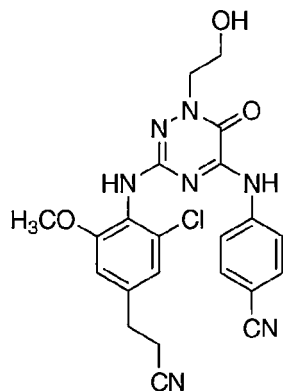
化合物 5 を無水 THF に溶解した。溶液を氷浴中で冷却した。水素化ナトリウム (6 当量) を添加した。混合物を 5 分間攪拌し、次に過剰なヨードエタノールを添加した。氷浴を外し、5 時間の攪拌後、混合物を蒸発させた。残渣を、溶離剤として CH_2Cl_2 中 60% EtOAc 溶液を使用してシリカゲルカラム上で精製した。回収物：化合物 14 (CI-MS: 430 [M+H]⁺)。

c-2) 化合物 74 の調製

【0344】

50

【化 9 4】



10

【0 3 4 5】

化合物 6 3 (0.050 g、0.118 ミリモル) を無水 T H F (3 m l) に溶解した。溶液を氷浴中で冷却した。水素化ナトリウム (60%、鉱油中に分散、0.006 g、0.131 ミリモル) を添加した。混合物を 5 分間攪拌し、次に過剰な 2-ヨードエタノール (0.5 m l) 及び更なる量の水素化ナトリウム (0.030 g、0.655 ミリモル) を添加した。氷浴を外し、5 時間の攪拌後、混合物を蒸発させた。残渣を、シリカ上分取薄層クロマトグラフィー (C H₂ C l₂ 中 60% E t O A c) により精製した。回収物：0.029 g の化合物 7 4 (C I-M S : 466 [M+H]⁺)。

20

【0 3 4 6】

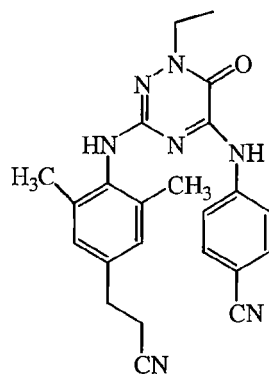
化合物 7 0 は化合物 3 から出発して同様に調製した。得られた残渣をシリカ上分取薄層クロマトグラフィー (C H₂ C l₂ 中 45% E t O A c) により精製した。回収物：0.012 g の化合物 7 0 (C I-M S : 431 [M+H]⁺)。この方法はまた、化合物 6 1 (回収物：0.012 g ; C I-M S : 429 [M+H]⁺) を調製するためにも使用された。

d-1) 化合物 1 5 の調製

【0 3 4 7】

【化 9 5】

30



40

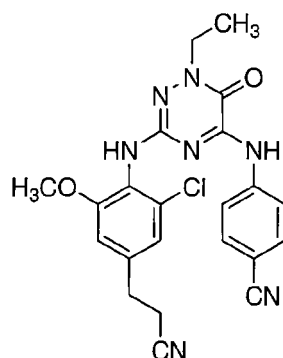
【0 3 4 8】

化合物 5 を無水 T H F に溶解した。溶液を氷浴中で冷却した。水素化ナトリウム (1.1 当量) を添加した。混合物を 5 分間攪拌し、次に I - C H₂ - C H₃ (3 当量) を添加した。氷浴を外し、5 時間の攪拌後、混合物を蒸発させた。残渣を、溶離剤として C H₂ C l₂ 中 10% E t O A c 溶液を使用してシリカゲルカラム上で精製した。回収物：化合物 1 5 (m p . 243 ~ 245 °C)。

d-2) 化合物 7 3 の調製

【0 3 4 9】

【化 9 6】



10

【0350】

化合物 63 (0.050 g、0.118 ミリモル) を無水 THF (3 ml) に溶解した。溶液を氷浴中で冷却した。水素化ナトリウム (60%、鉱油中に分散、0.006 g、0.131 ミリモル) を添加した。混合物を 5 分間攪拌し、次に過剰なヨウ化エチル (0.5 ml) を添加した。氷浴を外し、5 時間の攪拌後、混合物を蒸発させた。残渣を、シリカ上分取薄層クロマトグラフィーにより精製した (CH_2Cl_2 中 10% EtOAc)。回収物：固体として 0.013 g の化合物 73 ($\text{CI-MS} : 450 [\text{M}+\text{H}]^+$)。

【0351】

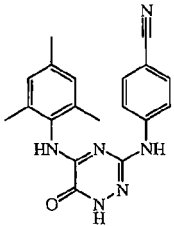
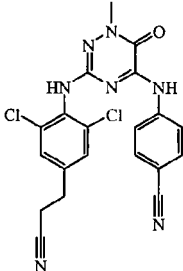
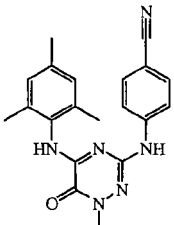
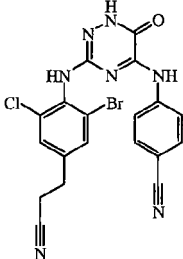
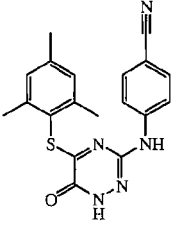
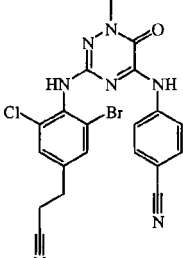
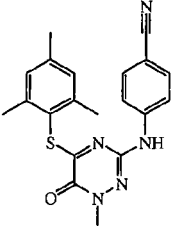
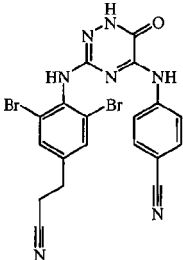
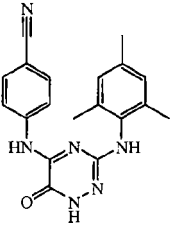
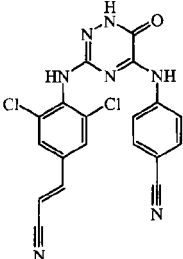
20

表 1 は前記の実施例 (Ex.) の 1 つに従って調製された化合物 (Co. No.) を挙げている。化合物はそれらの融点 (mp.) 又はプロトン化質量 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) により特徴を示した。

【0352】

【表 1】

表1

	
Co. No. 16; Ex. B1a); 347[M+H ⁺]	Co. No. 37; Ex. B4a); 440[M+H ⁺]
	
Co. No. 17; Ex. B4a); 301[M+H ⁺]	Co. No. 38; Ex. B1b-1); mp. 327-328°C
	
Co. No. 18; Ex. B1a); mp. 262-263°C	Co. No. 39; Ex. B4a); 484[M+H ⁺]
	
Co. No. 19; Ex. B4a); 378[M+H ⁺]	Co. No. 2; Ex. B1b-1); mp. 339-340°C
	
Co. No. 20; Ex. B1a); mp. 338-339°C	Co. No. 40; Ex. B1b-1); (E+Z); 424[M+H ⁺]

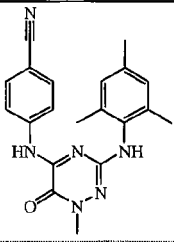
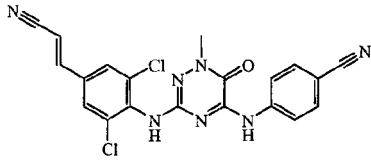
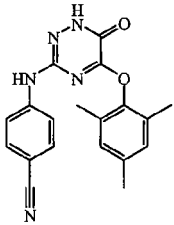
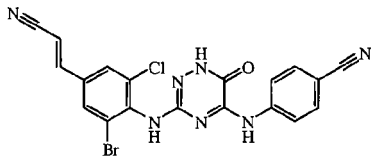
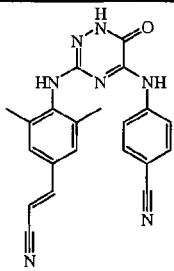
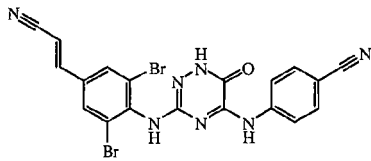
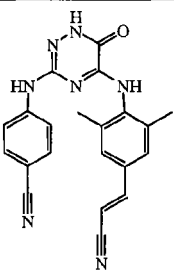
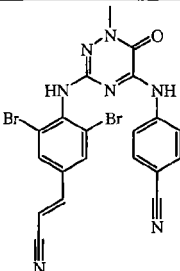
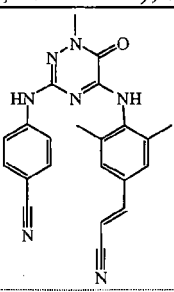
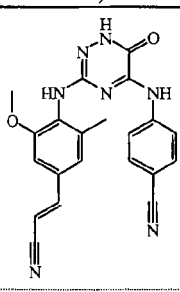
10

20

30

40

【表 2】

	
Co. No. 21; Ex. B4a); 361[M+H ⁺]	Co. No. 41; Ex. B4a); (E+Z); 438[M+H ⁺]
	
Co. No. 22; Ex. B1a); 348[M+H ⁺]	Co. No. 42; Ex. B1b-1); (E+Z); 468[M+H ⁺]
	
Co. No. 4; Ex. B1b-1); (E); mp. 374-375°C	Co. No. 43; Ex. B1b-1); (E+Z); 512[M+H ⁺]
	
Co. No. 23; Ex. B1b-1); 384[M+H ⁺]	Co. No. 44; Ex. B4b)
	
Co. No. 24; Ex. B4a); (E); 398[M+H ⁺]	Co. No. 45; Ex. B1b-1)/B1b-2); (E); mp. 333-336°C

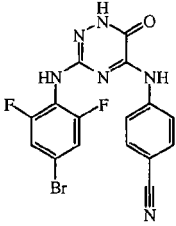
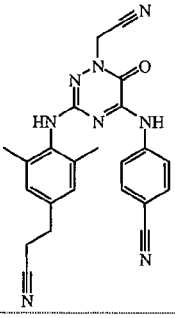
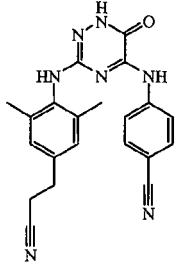
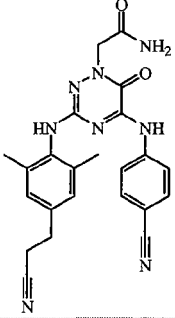
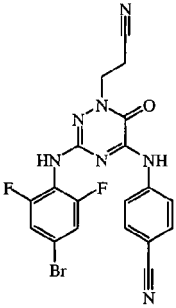
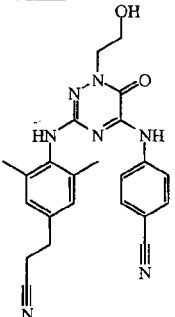
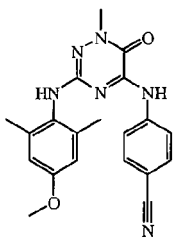
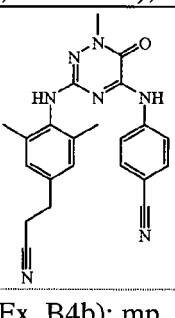
10

20

30

40

【表 3】

	
Co. No. 10; Ex. B1a); mp. 308-310°C	Co. No. 12; Ex. B6a-1); mp. 243-246°C
	
Co. No. 5; Ex. B2/B1b); mp. 336-337°C	Co. No. 13; Ex. B6b-1); mp. 289-291°C
	
Co. No. 11; Ex. B5; mp. 246-247°C	Co. No. 14; Ex. B6c-1); 430[M+H ⁺]
	
Co. No. 25; Ex. B4a); 377[M+H ⁺]	Co. No. 9; Ex. B4b); mp. 317-320°C

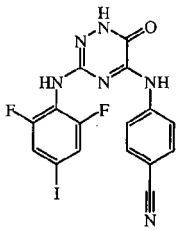
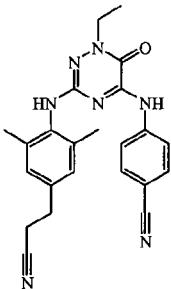
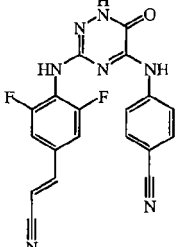
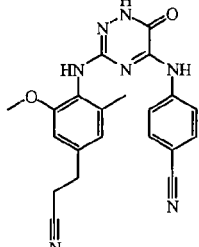
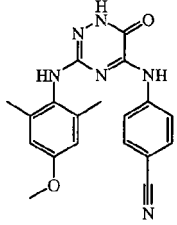
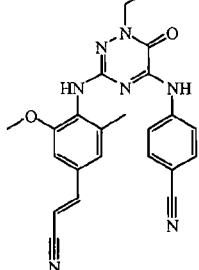
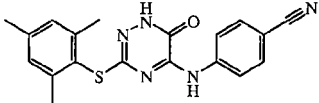
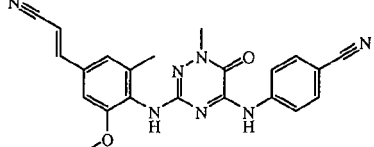
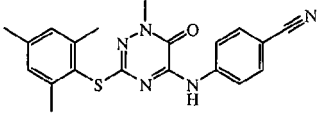
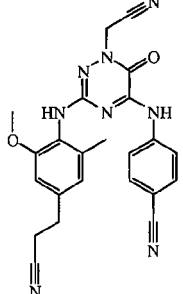
10

20

30

40

【表 4】

	
Co. No. 1; Ex. B1a); mp. 287-290°C	Co. No. 15; Ex. B6d-1); mp. 243-245°C
	
Co. No. 26; Ex. B1b-1); (E); mp. 300-303°C	Co. No. 46; Ex. B1b-2); mp. 303-304°C
	
Co. No. 27; Ex. B1b-1); mp. 312-314°C	Co. No. 47; Ex. B6d-1); (E); mp. 273-274°C
	
Co. No. 6; Ex. B1b-1); mp. 332-333°C	Co. No. 48; Ex. B4b); (E); mp. 325-326°C
	
Co. No. 28; Ex. B4a); mp. 299-301°C	Co. No. 49; Ex. B6a-1); 441[M+H ⁺]

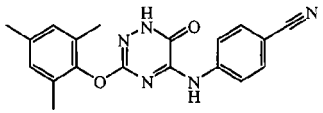
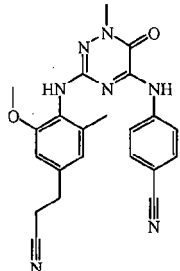
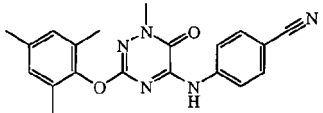
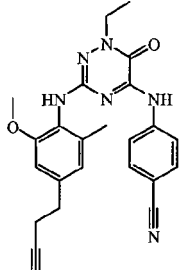
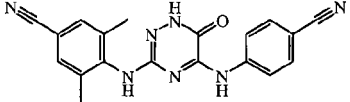
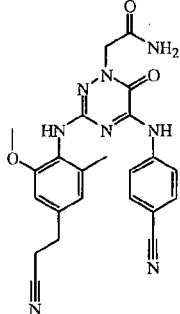
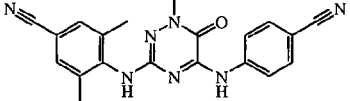
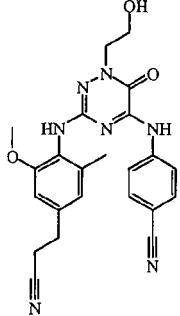
10

20

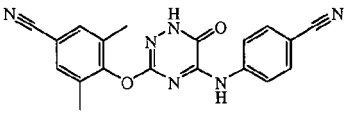
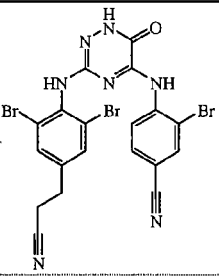
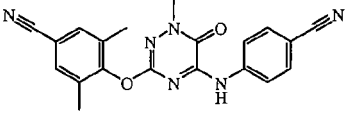
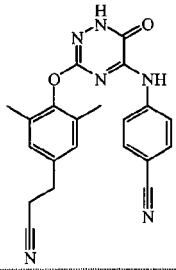
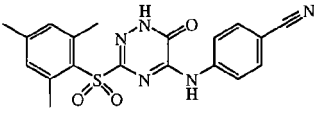
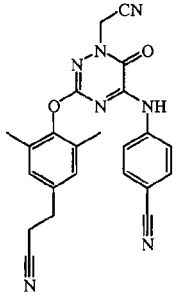
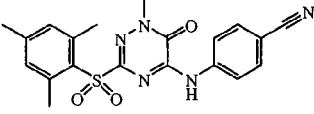
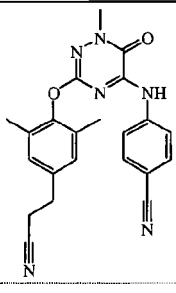
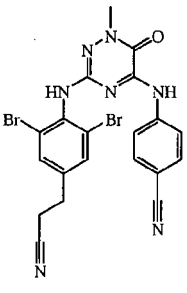
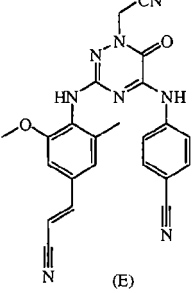
30

40

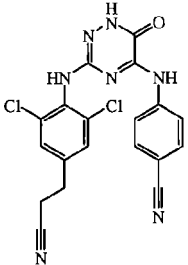
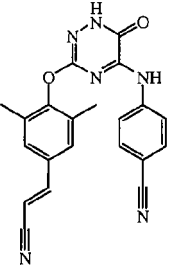
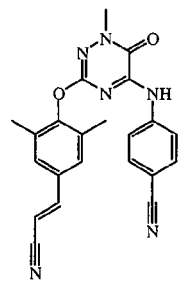
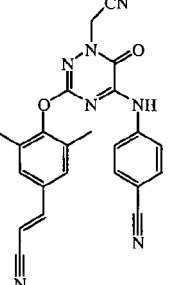
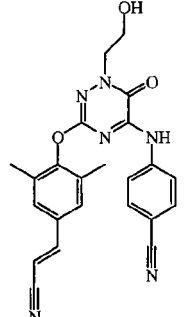
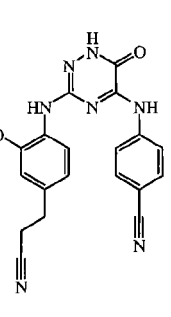
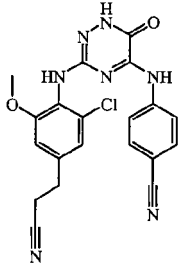
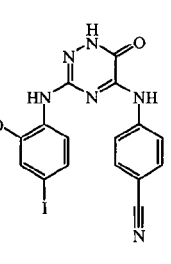
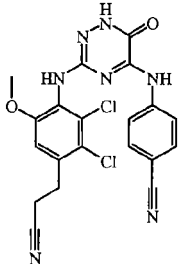
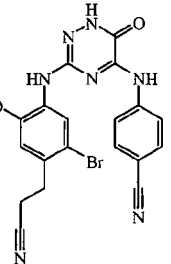
【表 5】

	
Co. No. 29; Ex. B1b-1); mp. 375-377°C	Co. No. 50; Ex. B4b); mp. 284-286°C
	
Co. No. 30; Ex. B4a); mp. 273-275°C	Co. No. 51; Ex. B6d-1); mp. 263-264°C
	
Co. No. 31; Ex. B1b-1); mp. 377-378°C	Co. No. 52; Ex. B6b-1); mp. 292-293°C
	
Co. No. 32; Ex. B4a); mp. 370-373°C	Co. No. 53; Ex. B6c-1); 426[M+H ⁺]

【表 6】

		10
Co. No. 33; Ex. B1b-1); mp. 392-393°C	Co. No. 54; Ex. B1b-2); mp. 335-336°C	
		20
Co. No. 34; Ex. B4a); mp. 306-308°C	Co. No. 3; Ex. B1b-2); mp. 351-352°C	
		30
Co. No. 7; Ex. B3; mp. 303-304°C	Co. No. 55; Ex. B6a-2; 426[M+H ⁺]	
		40
Co. No. 35; Ex. B4a); mp. 308-310°C	Co. No. 56; Ex. B4b; 401[M+H ⁺]	
	 (E)	
Co. No. 8; Ex. B4a); 528[M+H ⁺]	Co. No. 57; Ex. B6a-2; (E); mp. 276-277°C	

【表 7】

	
Co. No. 36; Ex. B1b-1); mp. 306-308°C	Co. No. 58; Ex. B1b-2); 385[M+H ⁺]
	
Co. No. 59; Ex. B4c); 399[M+H ⁺]	Co. No. 60; Ex. B6a-2); 424[M+H ⁺]
	
Co. No. 61; Ex. B6c-2); 429[M+H ⁺]	Co. No. 62; Ex. B1b-3); 385[M+H ⁺]
	
Co. No. 63; Ex. B1b-2); 422[M+H ⁺]	Co. No. 64; Ex. B1b-3); 461[M+H ⁺]
	
Co. No. 65; Ex. B1b-3); 456[M+H ⁺]	Co. No. 66; Ex. B1b-3); 466[M+H ⁺]

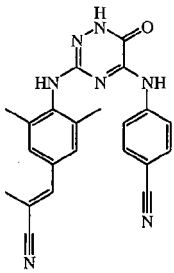
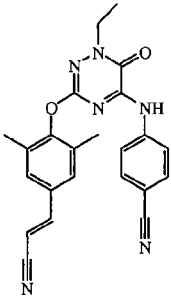
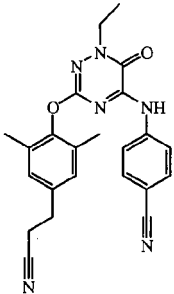
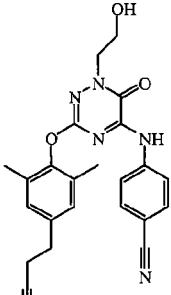
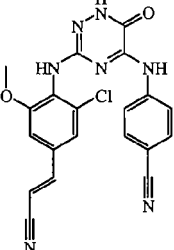
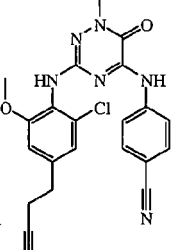
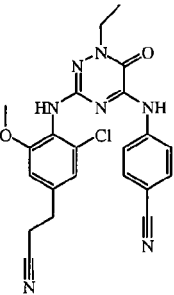
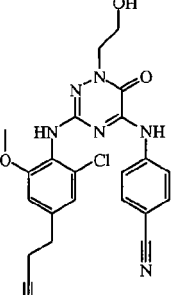
10

20

30

40

【表 8】

	
Co. No. 67; Ex. B1b-2); 398[M+H ⁺]	Co. No. 68; Ex. B6d-2); 413[M+H ⁺]
	
Co. No. 69; Ex. B6d-2); 415[M+H ⁺]	Co. No. 70; Ex. B6c-2); 466[M+H ⁺]
	
Co. No. 71; Ex. B1b-3); 420[M+H ⁺]	Co. No. 72; Ex. B4c; 436[M+H ⁺]
	
Co. No. 73; Ex. B6d-2); 560[M+H ⁺]	Co. No. 74; Ex. B6c-2); 466[M+H ⁺]

10

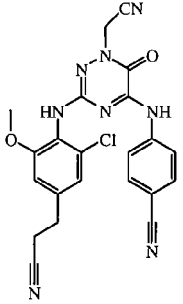
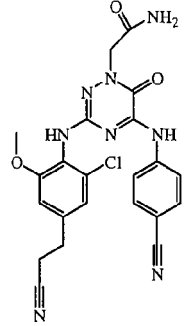
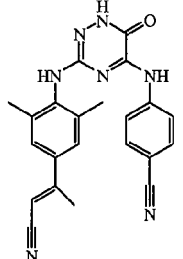
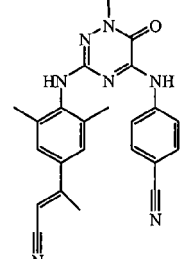
20

30

40

【 0 3 6 0 】

【表 9】

	
Co. No. 75; Ex. B6a-2); 461[M+H ⁺]	Co. No. 76; Ex. B6b-2); 479[M+H ⁺]
	
Co. No. 77; Ex. B1b-2); 398[M+H ⁺]	Co. No. 78; Ex. B4c); 412[M+H ⁺]

[M+H⁺]はプロトン化化合物の質量である(化学イオン化質量スペクトル)

【0361】

C. 薬理学的実施例

本発明の化合物の薬理作用を以下の試験を使用して実験した。

【0362】

抗-HIV剤のインビトロ評価のために、迅速で、感受性でそして自動化されたアッセイ法を使用した。以前に、HIV感染に著しく感受性で、許容できることが示された(Koyanagi等、Int. J. Cancer, 36, 445-451, 1981) HIV-1 形質転換 T4-細胞株の MT-4 が標的の細胞株として使用された。GFP (及び HIV-特異的プロモーター) により処理される (engineered) これらの細胞において、進行中の HIV-感染を蛍光光度法により測定した。細胞毒性は同一細胞で、しかし構成プロモーター下で GFP により処理された。HIV 感染細胞の感染 (又はその抑制) 及び疑似感染細胞の蛍光は 2 種の前記の細胞株により生成された蛍光 GFP 信号により測定される。50% 有効濃度 (μM における EC_{50}) は、HIV-感染細胞の蛍光を 50% だけ減少させた化合物の濃度と定義された。50% 細胞毒性濃度 (μM における CC_{50}) は、疑似感染細胞の蛍光を 50% だけ減少させた化合物の濃度と定義された。

【0363】

式 (I) の化合物は HIV-1 を有効に抑制することが示された。特定の pEC_{50} ($-\log \text{EC}_{50}$) 値は以下の表 2 に挙げられている。例えば、 10^{-9} M の EC_{50} 値をもつ化合物は $\text{pEC}_{50} = 9$ を有する。

【0364】

【表 1 0】

表2

Co.No.	pEC ₅₀
16	9.0
17	9.0
18	7.9
19	8.2
20	9.2
21	9.0
22	7.8
4	9.2
23	9.1
24	9.2
10	9.5
5	9.6
11	9.1
25	9.2
1	9.5
26	9.2
27	9.7
6	7.8
28	8.4
29	6.5
30	9.2
31	9.5
32	8.9
33	9.2
34	8.5
7	7.7
35	8.0
8	10.0
36	9.9

10

20

30

40

【 0 3 6 5】

【表 1 1】

Co.No.	pEC ₅₀
37	9.9
38	9.9
39	10.0
2	10.0
40	9.5
41	9.7
42	9.4
43	9.5
13	8.6
14	9.5
9	9.3
15	9.7
46	9.6
47	9.1
48	9.4
49	9.5
50	9.8
51	9.6
52	8.8
53	9.4
3	9.2
56	9.2
55	9
58	8.5
59	8.9
60	8.6
61	8.9
62	9.5
67	8.82
68	8.92
54	7.12
69	9.05
70	9.1
71	9.1
72	9.2

10

20

30

40

【表 1 2】

Co.No.	pEC ₅₀
73	9.2
74	9.1
75	9.1
77	9.1
78	9.1
67	9.0

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/053936

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D253/06 A61K31/53 A61P31/18

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/078708 A (KOYMANS LUCIEN MARIA HENRICUS ; LEWI PAULUS JOANNES (BE); VAN AKEN KOE) 10 October 2002 (2002-10-10) cited in the application abstract	1-29
A	WO 99/50256 A (KOYMANS LUCIEN MARIA HENRICUS ; HEERES JAN (BE); DAEYAERT FREDERIK FRA) 7 October 1999 (1999-10-07) cited in the application abstract	1-29

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

13 October 2005

Date of mailing of the international search report

16/11/2005

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2
NL - 2260 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

De Jong, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/053936

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02078708	A	10-10-2002	CA 2437785 A1	10-10-2002
			JP 2004519512 T	02-07-2004
			US 2004102456 A1	27-05-2004
WO 9950256	A	07-10-1999	AT 295355 T	15-05-2005
			AU 758624 B2	27-03-2003
			AU 3599799 A	18-10-1999
			BG 104716 A	30-04-2001
			BR 9909197 A	05-12-2000
			CA 2324921 A1	07-10-1999
			CN 1295566 A	16-05-2001
			DE 69925256 D1	16-06-2005
			EA 4540 B1	24-06-2004
			EE 200000535 A	15-04-2002
			HR 20000621 A1	30-04-2001
			HU 0101372 A2	28-10-2001
			ID 26043 A	16-11-2000
			JP 2002511390 T	16-04-2002
			NO 20004809 A	24-11-2000
			NZ 506787 A	28-02-2003
			OA 11493 A	07-05-2004
			PL 343195 A1	30-07-2001
			SK 14052000 A3	11-06-2001
			TR 200002761 T2	22-01-2001
			TW 570917 B	11-01-2004

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ホールネルト, ジョルジュ・ジョセフ・コルネリウス
ベルギー・ビー—3 0 0 0 リューベン・グロートベジーンホフベネデンストラート 5 9・ケイユー・リューベン・リサーチ・アンド・デベロップメント内

(72)発明者 キロンダ, アムリ
ベルギー・ビー—3 0 0 0 リューベン・グロートベジーンホフベネデンストラート 5 9・ケイユー・リューベン・リサーチ・アンド・デベロップメント内

(72)発明者 ヘーレス, ジャン
ベルギー・ビー—2 3 4 0 ビールセ・トウルンホウトセバーク 3 0・ジャンセン・ファーマシユーチカ・ナームローゼ・フエンノートシャツプ内

(72)発明者 レウイ, パウルス・ヨアネス
ベルギー・ビー—2 3 4 0 ビールセ・トウルンホウトセバーク 3 0・ジャンセン・ファーマシユーチカ・ナームローゼ・フエンノートシャツプ内

(72)発明者 ド・ヨンゲ, マルク・ルネ
ベルギー・ビー—2 3 4 0 ビールセ・トウルンホウトセバーク 3 0・ジャンセン・ファーマシユーチカ・ナームローゼ・フエンノートシャツプ内

(72)発明者 デヤルト, フレデリク・フラン・デジレ
ベルギー・ビー—2 3 4 0 ビールセ・トウルンホウトセバーク 3 0・ジャンセン・ファーマシユーチカ・ナームローゼ・フエンノートシャツプ内

(72)発明者 ビンカース, ヘンドリック・マールテン
ベルギー・ビー—2 3 4 0 ビールセ・トウルンホウトセバーク 3 0・ジャンセン・ファーマシユーチカ・ナームローゼ・フエンノートシャツプ内

(72)発明者 コイマンス, ルシエン・マリア・ヘンリクス
ベルギー・ビー—2 3 4 0 ビールセ・トウルンホウトセバーク 3 0・ジャンセン・ファーマシユーチカ・ナームローゼ・フエンノートシャツプ内

(72)発明者 ジャンセン, パウル・アドリアーン・ジャン
ベルギー・ビー—2 3 4 0 ビールセ・トウルンホウトセバーク 3 0・ジャンセン・ファーマシユーチカ・ナームローゼ・フエンノートシャツプ内

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC64 MA01 MA04 NA14 ZB33 ZC55

【要約の続き】

及びそれらを含んでなる製薬学的組成物、に関する。