

(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2007-507445

(P2007-507445A)

(43) 公表日 平成19年3月29日(2007.3.29)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 401/12 (2006.01)</b>	C07D 401/12 C S P	4C063
<b>A61K 31/517 (2006.01)</b>	A61K 31/517	4C086
<b>A61K 31/5377 (2006.01)</b>	A61K 31/5377	
<b>A61P 35/00 (2006.01)</b>	A61P 35/00	
<b>A61P 11/00 (2006.01)</b>	A61P 11/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 48 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-530024 (P2006-530024)	(71) 出願人	503385923 ペーリンガー インゲルハイム インター ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ シュレンクテル ハフツング ドイツ連邦共和国 55216 インゲル ハイム ビンガー シュトラーセ 173
(86) (22) 出願日	平成16年9月24日 (2004.9.24)	(74) 代理人	100082005 弁理士 熊倉 禎男
(85) 翻訳文提出日	平成18年3月29日 (2006.3.29)	(74) 代理人	100084009 弁理士 小川 信夫
(86) 国際出願番号	PCT/EP2004/010723	(74) 代理人	100084663 弁理士 稲田 篤
(87) 国際公開番号	W02005/033096	(74) 代理人	100093300 弁理士 浅井 賢治
(87) 国際公開日	平成17年4月14日 (2005.4.14)		
(31) 優先権主張番号	DE10345875.1		
(32) 優先日	平成15年9月30日 (2003.9.30)		
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		

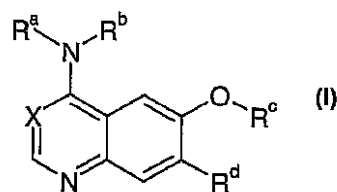
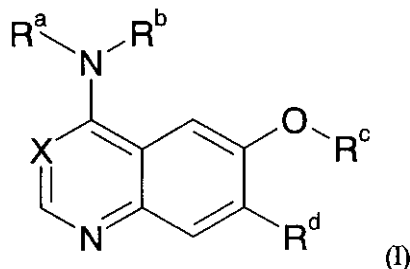
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キノリン及びキナゾリン誘導体、これを含む薬物、その使用及びその調製方法

## (57) 【要約】

本発明は一般式(I)

【化1】



(式中、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、及びXは請求項1に示されたように定義される)

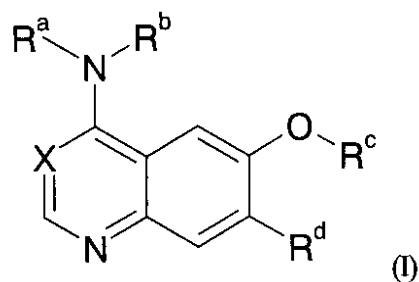
の二環式複素環、これらの互変異性体、立体異性体、混合物、及び塩、特に無機酸又は有機酸とのこれらの生理学上許される塩(これらは有益な薬理的性質、特にチロシンキナーゼにより媒介されるシグナル伝達に対する抑制作用を有する)、疾患、とりわけ腫瘍疾患、良性前立腺過形成(BPH)、並びに肺及び呼吸道の疾患を治療す

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

一般式

## 【化 1】



10

の二環式複素環、それらの互変異性体、それらの立体異性体、それらの混合物及びそれらの塩。

〔式中、

$R^a$  は水素原子又は  $C_{1-4}$ -アルキル基であり、

$R^b$  は 1-フェニルエチル基であり、そのフェニル核は夫々の場合に基  $R^1 \sim R^3$  により置換されており、

$R^1$  及び  $R^2$  (これらは同じであってもよく、また異なってもよい) は、夫々の場合に水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子、

20

$C_{1-4}$ -アルキル基、ヒドロキシル基、 $C_{1-4}$ -アルコキシ基、 $C_{2-3}$ -アルケニル基又は  $C_{2-3}$ -アルキニル基、

アリール基、アリールオキシ基、アリールメチル基又はアリールメトキシ基、

ヘテロアリール基、ヘテロアリールオキシ基、ヘテロアリールメチル基又はヘテロアリールメトキシ基、

1 ~ 3 個のフッ素原子により置換されたメチル基又はメトキシ基或いは

シアノ基、ニトロ基又はアミノ基であり、かつ

$R^3$  は水素原子、フッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子又は

メチル基もしくはトリフルオロメチル基であり、

$R^c$  はシクロブチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基〔これは夫々の場合に基  $R^4$ - $N$ - $R^5$  により置換されており、

30

$R^4$  は水素原子又は  $C_{1-3}$ -アルキル基であり、かつ

$R^5$  は水素原子又は  $C_{1-3}$ -アルキル基、

アミノカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル基、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル基、ジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)-アミノカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル基、ピロリジン-1-イルカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル基、ピペリジン-1-イルカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル基、ホモピペリジン-1-イルカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル基、モルホリン-4-イルカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル基、ホモモルホリン-4-イルカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル基、ピペラジン-1-イルカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル基、4- $C_{1-3}$ -アルキルピペラジン-1-イルカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル基、ホモピペラジン-1-イルカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル基又は 4- $C_{1-3}$ -アルキルホモピペラジン-1-イルカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル基、

40

ヒドロキシ- $C_{2-4}$ -アルキル基、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ- $C_{2-4}$ -アルキル基、 $C_{1-4}$ -アルキルオキシカルボニルアミノ- $C_{2-4}$ -アルキル基、アミノ- $C_{2-4}$ -アルキル基、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノ- $C_{2-4}$ -アルキル基、ジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)アミノ- $C_{2-4}$ -アルキル基、 $C_{1-3}$ -アルキルカルボニルアミノ- $C_{2-4}$ -アルキル基、アミノカルボニルアミノ- $C_{2-4}$ -アルキル基、 $C_{1-3}$ -アルキル-アミノカルボニルアミノ- $C_{2-4}$ -アルキル基、ジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)アミノカルボニルアミノ- $C_{2-4}$ -アルキル基、ピロリジン-1-イルカルボニルアミノ- $C_{2-4}$ -アルキル基、ピペリジン-1-イルカルボニルアミノ- $C_{2-4}$ -アルキル基、モルホリン-4-イルカルボニルアミノ- $C_{2-4}$ -アルキル基、 $C_{1-3}$ -アルキルスルホニル- $C_{2-4}$ -アルキル基又は  $C_{1-3}$ -アルキルスルホニルアミノ- $C_{2-4}$ -アルキル基、

50

(2-オキソピロリジン-1-イル)-C<sub>2-4</sub>-アルキル基、(2-オキソピペリジン-1-イル)-C<sub>2-4</sub>-アルキル基、(3-オキソモルホリン-4-イル)-C<sub>2-4</sub>-アルキル基、(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-C<sub>2-4</sub>-アルキル基、(2-オキソ-3-C<sub>1-3</sub>-アルキル-イミダゾリジン-1-イル)-C<sub>2-4</sub>-アルキル基、(2-オキソヘキサヒドロピリミジン-1-イル)-C<sub>2-4</sub>-アルキル基又は(2-オキソ-3-C<sub>1-3</sub>-アルキルヘキサヒドロピリミジン-1-イル)-C<sub>2-4</sub>-アルキル基、

C<sub>1-4</sub>-アルキルスルホニル基、クロロ-C<sub>1-4</sub>-アルキルスルホニル基、プロモ-C<sub>1-4</sub>-アルキルスルホニル基、アミノ-C<sub>1-4</sub>-アルキルスルホニル基、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-4</sub>-アルキルスルホニル基、ジ-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-アミノ-C<sub>1-4</sub>-アルキルスルホニル基、(ピロリジン-1-イル)-C<sub>1-4</sub>-アルキルスルホニル基、(ピペリジン-1-イル)-C<sub>1-4</sub>-アルキルスルホニル基、(ホモピペリジン-1-イル)-C<sub>1-4</sub>-アルキルスルホニル基、(モルホリン-4-イル)-C<sub>1-4</sub>-アルキルスルホニル基、(ホモモルホリン-4-イル)-C<sub>1-4</sub>-アルキルスルホニル基、(ピペラジン-1-イル)-C<sub>1-4</sub>-アルキルスルホニル基、(4-C<sub>1-3</sub>-アルキルピペラジン-1-イル)-C<sub>1-4</sub>-アルキルスルホニル基又は(4-C<sub>1-3</sub>-アルキルホモピペラジン-1-イル)-C<sub>1-4</sub>-アルキルスルホニル基

C<sub>1-4</sub>-アルキルオキシカルボニル基、

ホルミル基、C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル基、C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ-C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル基、テトラヒドロフランカルボニル基、テトラヒドロピランカルボニル基、アミノ-C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル基、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル基、ジ-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)アミノ-C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル基、ピロリジン-1-イル-C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル基、ピペリジン-1-イル-C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル基、(ホモピペリジン-1-イル)-C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル基、モルホリン-4-イル-C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル基、(ホモモルホリン-4-イル)-C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル基、(ピペラジン-1-イル)-C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル基、(4-C<sub>1-3</sub>-アルキルピペラジン-1-イル)-C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル基、(ホモピペラジン-1-イル)-C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル基又はC<sub>1-3</sub>-アルキルスルホニル-C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル基、

シアノ基、アミノカルボニル基、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノカルボニル基、ジ-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)アミノカルボニル基、(C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ-C<sub>2-4</sub>-アルキル)アミノカルボニル基、N-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-N-(C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ-C<sub>2-4</sub>-アルキル)-アミノカルボニル基、アリールアミノカルボニル基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、ピペリジン-1-イルカルボニル基、ホモピペリジン-1-イルカルボニル基、モルホリン-4-イルカルボニル基、ホモモルホリン-4-イルカルボニル基、2-オキサ-5-アザピシクロ〔2.2.1〕ヘプト-5-イルカルボニル基、3-オキサ-8-アザピシクロ〔3.2.1〕オクト-8-イルカルボニル基、8-オキサ-3-アザピシクロ〔3.2.1〕オクト-3-イルカルボニル基、ピペラジン-1-イルカルボニル基、4-C<sub>1-3</sub>-アルキルピペラジン-1-イルカルボニル基、ホモピペラジン-1-イルカルボニル基、4-C<sub>1-3</sub>-アルキルホモピペラジン-1-イルカルボニル基、アミノスルホニル基、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノスルホニル基、ジ-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)アミノスルホニル基、ピロリジン-1-イル-スルホニル基、ピペリジン-1-イルスルホニル基、ホモピペリジン-1-イルスルホニル基、モルホリン-4-イルスルホニル基、ホモモルホリン-4-イルスルホニル基、ピペラジン-1-イルスルホニル基、4-C<sub>1-3</sub>-アルキルピペラジン-1-イルスルホニル基、ホモピペラジン-1-イルスルホニル基又は4-C<sub>1-3</sub>-アルキルホモピペラジン-1-イルスルホニル基である)、

シクロブチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基(これは夫々の場合に基R<sup>6</sup>により置換されており、

R<sup>6</sup>は2-オキソピロリジン-1-イル基、2-オキソピペリジン-1-イル基、3-オキソモルホリン-4-イル基、2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル基、2-オキソ-3-C<sub>1-3</sub>-アルキルイミダゾリジン-1-イル基、2-オキソヘキサヒドロピリミジン-1-イル基又は2-オキソ-3-C<sub>1-3</sub>-アルキルヘキサヒドロピリミジン-1-イル基である)、

アゼチジン-3-イル基(これは1位で基R<sup>5</sup>により置換されており、R<sup>5</sup>は上記のように定義される)、

10

20

30

40

50

ピロリジン-3-イル基（これは1位で基 $R^5$ により置換されており、 $R^5$ は上記のように定義される）、

ピペリジン-3-イル基（これは1位で基 $R^5$ により置換されており、 $R^5$ は上記のように定義される）、

ピペリジン-4-イル基（これは1位で基 $R^5$ により置換されており、 $R^5$ は上記のように定義される）、又は

テトラヒドロフラン-3-イル基、テトラヒドロピラン-3-イル基もしくはテトラヒドロピラン-4-イル基であり、

$R^d$ は水素原子又はフッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、

ヒドロキシル基、

$C_{1-4}$ -アルキルオキシ基、

1～3個のフッ素原子により置換されたメトキシ基、

1～5個のフッ素原子により置換されたエチルオキシ基、

$C_{2-4}$ -アルキルオキシ基（これは基 $R^6$ 又は $R^7$ により置換されており、

$R^6$ は上記のように定義され、かつ

$R^7$ はヒドロキシル基、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ基、 $C_{3-6}$ -シクロアルキルオキシ基、アミノ基、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノ基、ジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)アミノ基、ビス(2-メトキシエチル)アミノ基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、ホモピペリジン-1-イル基、モルホリン-4-イル基、ホモモルホリン-4-イル基、2-オキサ-5-アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプト-5-イル基、3-オキサ-8-アザビシクロ〔3.2.1〕オクト-8-イル基、8-オキサ-3-アザビシクロ〔3.2.1〕オクト-3-イル基、ピペラジン-1-イル基、4- $C_{1-3}$ -アルキルピペラジン-1-イル基、ホモピペラジン-1-イル基もしくは $C_{1-3}$ -アルキル-ホモピペラジン-1-イル基、又は

ホルミルアミノ基、 $C_{1-4}$ -アルキルカルボニルアミノ基、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ- $C_{1-3}$ -アルキルカルボニルアミノ基、 $C_{1-4}$ -アルキルオキシカルボニルアミノ基、アミノカルボニルアミノ基、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノカルボニルアミノ基、ジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)アミノカルボニルアミノ基、ピロリジン-1-イルカルボニルアミノ基、ピペリジン-1-イルカルボニルアミノ基、ピペラジン-1-イルカルボニルアミノ基、4- $C_{1-3}$ -アルキルピペラジン-1-イルカルボニルアミノ基、モルホリン-4-イルカルボニルアミノ基もしくは $C_{1-4}$ -アルキルスルホニルアミノ基である）、

$C_{3-7}$ -シクロアルキルオキシ基又は $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキルオキシ基、

テトラヒドロフラン-3-イルオキシ基、テトラヒドロピラン-3-イルオキシ基又はテトラヒドロピラン-4-イルオキシ基、

テトラヒドロフラニル- $C_{1-4}$ -アルキルオキシ基又はテトラヒドロピラニル- $C_{1-4}$ -アルキルオキシ基、

$C_{1-4}$ -アルコキシ基（これは1位で基 $R^8$ により置換されたピロリジニル基、ピペリジニル基又はホモピペリジニル基により置換されており、

$R^8$ は水素原子又は $C_{1-3}$ -アルキル基である）、又は

$C_{1-4}$ -アルコキシ基（これは4位で基 $R^8$ により置換されたモルホリニル基により置換されており、 $R^8$ は上記のように定義される）であり、かつ

Xはシアノ基により置換されたメチン基であり、又は窒素原子であり、

上記基の定義に記載されたアリアル基は夫々の場合に $R^9$ により一置換又は二置換されているフェニル基を意味すると理解されるべきであり、置換基は同じであってもよく、また異なってもよく、かつ

$R^9$ は水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、もしくはヨウ素原子又は $C_{1-3}$ -アルキル基、ヒドロキシル基、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基もしくはシアノ基であり、

上記基の定義に記載されたヘテロアリアル基はピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基又はピラジニル基を意味すると理解されるべきであり、上記ヘテロアリアル基は夫々の場合に基 $R^9$ により一置換又は二置換されており、置換基は同じであってもよく、また

10

20

30

40

50

異なってもよく、またR<sup>9</sup>は上記のように定義され、また

上記ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基及びモルホリニル基は夫々の場合に1個又は2個のC<sub>1-3</sub>-アルキル基により置換されていてもよく、また特にことわらない場合には、上記アルキル基は直鎖又は分岐であってもよい]

【請求項2】

R<sup>a</sup>が水素原子であり、

R<sup>b</sup>が1-フェニルエチル基であり、

R<sup>c</sup>がシクロペンチル基〔これは3位で基R<sup>4</sup>-N-R<sup>5</sup>により置換されており、

R<sup>4</sup>が水素原子又はC<sub>1-3</sub>-アルキル基であり、かつ

R<sup>5</sup>が水素原子又はC<sub>1-3</sub>-アルキル基、

10

アミノカルボニル-C<sub>1-3</sub>-アルキル基、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノカルボニル-C<sub>1-3</sub>-アルキル基、ジ-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-アミノカルボニル-C<sub>1-3</sub>-アルキル基、ピロリジン-1-イルカルボニル-C<sub>1-3</sub>-アルキル基、ピペリジン-1-イルカルボニル-C<sub>1-3</sub>-アルキル基、ピペラジン-1-イルカルボニル-C<sub>1-3</sub>-アルキル基、4-C<sub>1-3</sub>-アルキルピペラジン-1-イルカルボニル-C<sub>1-3</sub>-アルキル基又はモルホリン-4-イルカルボニル-C<sub>1-3</sub>-アルキル基、

ヒドロキシ-C<sub>2-4</sub>-アルキル基、C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ-C<sub>2-4</sub>-アルキル基、C<sub>1-4</sub>-アルキルオキシカルボニルアミノ-C<sub>2-4</sub>-アルキル基、アミノ-C<sub>2-4</sub>-アルキル基、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ-C<sub>2-4</sub>-アルキル基、ジ-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)アミノ-C<sub>2-4</sub>-アルキル基、C<sub>1-3</sub>-アルキルカルボニルアミノ-C<sub>2-4</sub>-アルキル基、アミノカルボニルアミノ-C<sub>2-4</sub>-アルキル基、C<sub>1-3</sub>-アルキル-アミノカルボニルアミノ-C<sub>2-4</sub>-アルキル基、ジ-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)アミノカルボニルアミノ-C<sub>2-4</sub>-アルキル基、モルホリン-4-イルカルボニルアミノ-C<sub>2-4</sub>-アルキル基、C<sub>1-3</sub>-アルキルスルホニル-C<sub>2-4</sub>-アルキル基又はC<sub>1-3</sub>-アルキルスルホニルアミノ-C<sub>2-4</sub>-アルキル基、

20

(2-オキソピロリジン-1-イル)-C<sub>2-4</sub>-アルキル基、(2-オキソピペリジン-1-イル)-C<sub>2-4</sub>-アルキル基、(3-オキソモルホリン-4-イル)-C<sub>2-4</sub>-アルキル基、(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-C<sub>2-4</sub>-アルキル基、(2-オキソ-3-メチル-イミダゾリジン-1-イル)-C<sub>2-4</sub>-アルキル基、(2-オキソヘキサヒドロピリミジン-1-イル)-C<sub>2-4</sub>-アルキル基又は(2-オキソ-3-メチルヘキサヒドロピリミジン-1-イル)-C<sub>2-4</sub>-アルキル基、

C<sub>1-3</sub>-アルキルスルホニル基、クロロ-C<sub>2-4</sub>-アルキルスルホニル基、ブromo-C<sub>2-4</sub>-アルキルスルホニル基、アミノ-C<sub>2-4</sub>-アルキルスルホニル基、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ-C<sub>2-4</sub>-アルキルスルホニル基、ジ-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-アミノ-C<sub>2-4</sub>-アルキルスルホニル基、(ピロリジン-1-イル)-C<sub>2-4</sub>-アルキルスルホニル基、(ピペリジン-1-イル)-C<sub>2-4</sub>-アルキルスルホニル基又は(モルホリン-4-イル)-C<sub>2-4</sub>-アルキルスルホニル基、

30

C<sub>1-4</sub>-アルキルオキシカルボニル基、

ホルミル基、C<sub>1-3</sub>-アルキルカルボニル基、C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ-C<sub>1-3</sub>-アルキルカルボニル基、テトラヒドロフランカルボニル基、テトラヒドロピランカルボニル基、アミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキルカルボニル基、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキルカルボニル基、ジ-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)アミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキルカルボニル基、ピロリジン-1-イル-C<sub>1-3</sub>-アルキルカルボニル基、ピペリジン-1-イル-C<sub>1-3</sub>-アルキルカルボニル基、ピペラジン-1-イル-C<sub>1-3</sub>-アルキルカルボニル基、4-C<sub>1-3</sub>-アルキルピペラジン-1-イル-C<sub>1-3</sub>-アルキルカルボニル基、モルホリン-4-イル-C<sub>1-3</sub>-アルキルカルボニル基又はC<sub>1-3</sub>-アルキルスルホニル-C<sub>1-3</sub>-アルキルカルボニル基、

40

シアノ基、アミノカルボニル基、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノカルボニル基、ジ-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)アミノカルボニル基、(C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ-C<sub>2-4</sub>-アルキル)アミノカルボニル基、N-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-N-(C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ-C<sub>2-4</sub>-アルキル)-アミノカルボニル基、フェニルアミノカルボニル基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、ピペリジン-1-イルカルボニル基、モルホリン-4-イルカルボニル基、C<sub>1-3</sub>-アルキルモルホリン-4-イルカルボニル基、ジ-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)モルホリン-4-イルカルボニル基、ホモモルホリン-4-イルカルボニル基、2-オキサ-5-アザピシクロ〔2.2.1〕ヘプト-5-イルカルボニル基、3-オキサ-8-アザピシクロ〔3.2.1〕オクト-8-イルカルボニル基、8-オキサ-3-アザピシクロ〔3.2.1〕オクト

50

-3-イルカルボニル基、ピペラジン-1-イルカルボニル基、4-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-ピペラジン-1-イルカルボニル基、アミノスルホニル基、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノスルホニル基、ジ-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)アミノスルホニル基、ピロリジン-1-イル-スルホニル基、ピペリジン-1-イルスルホニル基又はモルホリン-4-イルスルホニル基である)、又は

シクロペンチル基(これは3位で基R<sup>6</sup>により置換されており、

R<sup>6</sup>が2-オキソピロリジン-1-イル基、2-オキソピペリジン-1-イル基、3-オキソモルホリン-4-イル基、2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル基、2-オキソ-3-メチルイミダゾリジン-1-イル基、2-オキソヘキサヒドロピリミジン-1-イル基又は2-オキソ-3-メチルヘキサヒドロピリミジン-1-イル基である)、

シクロヘキシル基(これは3位又は4位で基R<sup>4</sup>-N-R<sup>5</sup>により置換されており、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>が上記のように定義される)、 10

シクロヘキシル基(これは3位又は4位で基R<sup>6</sup>により置換されており、R<sup>6</sup>が上記のように定義される)、

ピロリジン-3-イル基(これは1位で基R<sup>5</sup>により置換されており、R<sup>5</sup>が上記のように定義される)、

ピペリジン-3-イル基(これは1位で基R<sup>5</sup>により置換されており、R<sup>5</sup>が上記のように定義される)、

ピペリジン-4-イル基(これは1位で基R<sup>5</sup>により置換されており、R<sup>5</sup>が上記のように定義される)、又は

テトラヒドロフラン-3-イル基、テトラヒドロピラン-3-イル基もしくはテトラヒドロピラン-4-イル基であり、 20

R<sup>d</sup>が水素原子、

C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ基、

メトキシ基(これは1~3個のフッ素原子により置換されている)、

エチルオキシ基(これは2位で基R<sup>6</sup>又はR<sup>7</sup>により置換されており、

R<sup>6</sup>が上記のように定義され、かつ

R<sup>7</sup>がヒドロキシ基、C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ基、アミノ基、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ基、ジ-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)アミノ基、ビス(2-メトキシエチル)アミノ基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、モルホリン-4-イル基、ホモモルホリン-4-イル基、2-オキサ-5-アザピシクロ〔2.2.1〕ヘプト-5-イル基、3-オキサ-8-アザピシクロ〔3.2.1〕オクト-8-イル基、8-オキサ-3-アザピシクロ〔3.2.1〕オクト-3-イル基、ピペラジン-1-イル基もしくは4-C<sub>1-3</sub>-アルキルピペラジン-1-イル基、又は 30

ホルミルアミノ基、C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニルアミノ基、C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ-C<sub>1-3</sub>-アルキルカルボニルアミノ基、C<sub>1-4</sub>-アルキルオキシカルボニルアミノ基、アミノカルボニルアミノ基、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノカルボニルアミノ基、ジ-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)アミノカルボニルアミノ基、ピロリジン-1-イルカルボニルアミノ基、ピペリジン-1-イルカルボニルアミノ基、ピペラジン-1-イルカルボニルアミノ基、4-C<sub>1-3</sub>-アルキルピペラジン-1-イルカルボニルアミノ基、モルホリン-4-イルカルボニルアミノ基もしくはC<sub>1-4</sub>-アルキルスルホニルアミノ基である)、

プロピルオキシ基(これは3位で基R<sup>6</sup>又はR<sup>7</sup>により置換されており、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>が上記のように定義される)、又は 40

ブチルオキシ基(これは4位で基R<sup>6</sup>又はR<sup>7</sup>により置換されており、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>が上記のように定義される)であり、かつ

Xが窒素原子であり、

特に記載されない場合には、上記アルキル基が直鎖又は分岐であってもよい、請求項1記載の一般式Iの二環式複素環、それらの互変異性体、それらの立体異性体、それらの混合物及びそれらの塩。

#### 【請求項3】

R<sup>a</sup>が水素原子であり、

R<sup>b</sup>が1-フェニルエチル基であり、

$R^c$  がシクロヘキシル基〔これは3位又は4位で基 $R^4$ -N- $R^5$ により置換されており、

$R^4$  が水素原子、メチル基又はエチル基であり、かつ

$R^5$  が水素原子、メチル基、アミノカルボニルメチル基、メチルアミノカルボニルメチル基、ジメチルアミノカルボニルメチル基、ピロリジン-1-イルカルボニルメチル基、ピペリジン-1-イルカルボニルメチル基、ピペラジン-1-イルカルボニルメチル基、4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルメチル基、モルホリン-4-イルカルボニルメチル基、2-(モルホリン-4-イル-カルボニル)エチル基又は3-(モルホリン-4-イル-カルボニル)プロピル基

、  
エチル基、プロピル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-メトキシエチル基、3-メトキシプロピル基、2-(ブチルオキシカルボニルアミノ)エチル基、2-アミノエチル基、3-アミノプロピル基、2-(アセチルアミノ)エチル基、3-(アセチルアミノ)プロピル基、2-(エチルカルボニルアミノ)エチル基、3-(エチルカルボニルアミノ)プロピル基、2-(プロピルカルボニルアミノ)エチル基、3-(プロピルカルボニルアミノ)プロピル基、2-(エチルアミノカルボニルアミノ)エチル基、3-(エチルアミノカルボニルアミノ)プロピル基、2-(ジメチルアミノカルボニルアミノ)エチル基、3-(ジメチルアミノカルボニルアミノ)プロピル基、2-(モルホリン-4-イルカルボニルアミノ)エチル基、3-(モルホリン-4-イルカルボニルアミノ)プロピル基、2-(メチルスルホニル)エチル基、3-(メチルスルホニル)プロピル基、2-(メチルスルホニルアミノ)エチル基又は3-(メチルスルホニルアミノ)プロピル基、

2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エチル基、2-(2-オキソピペリジン-1-イル)エチル基、2-(3-オキソモルホリン-4-イル)エチル基、2-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)エチル基、2-(2-オキソ-3-メチルイミダゾリジン-1-イル)エチル基、2-(2-オキソヘキサヒドロピリミジン-1-イル)エチル基又は2-(2-オキソ-3-メチルヘキサヒドロピリミジン-1-イル)エチル基、

3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロピル基、3-(2-オキソピペリジン-1-イル)プロピル基、3-(3-オキソモルホリン-4-イル)プロピル基、3-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)プロピル基、3-(2-オキソ-3-メチルイミダゾリジン-1-イル)プロピル基、3-(2-オキソヘキサヒドロピリミジン-1-イル)プロピル基又は3-(2-オキソ-3-メチルヘキサヒドロピリミジン-1-イル)プロピル基、

メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、3-クロロプロピルスルホニル基、2-(モルホリン-4-イル)-エチルスルホニル基又は3-(モルホリン-4-イル)-プロピルスルホニル基

、  
プロピルオキシカルボニル基又はブチルオキシカルボニル基、

ホルミル基、アセチル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、メトキシアセチル基、(2-メトキシエチル)カルボニル基、(3-メトキシプロピル)カルボニル基、テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル基、テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル基、アミノアセチル基、メチルアミノアセチル基、ジメチルアミノアセチル基、モルホリン-4-イルアセチル基、〔2-(モルホリン-4-イル)エチル〕カルボニル基、〔3-(モルホリン-4-イル)プロピル〕カルボニル基又はメチルスルホニルアセチル基、

シアノ基、アミノカルボニル基、メチルアミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、プロピルアミノカルボニル基、(2-メトキシエチル)-アミノカルボニル基、N-メチル-N-(2-メトキシエチル)アミノカルボニル基、(3-メトキシプロピル)-アミノカルボニル基、N-メチル-N-(3-メトキシプロピル)アミノカルボニル基、フェニルアミノカルボニル基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、ピペリジン-1-イルカルボニル基、モルホリン-4-イルカルボニル基、2-メチルモルホリン-4-イルカルボニル基、2,6-ジメチルモルホリン-4-イルカルボニル基、ホモモルホリン-4-イルカルボニル基、2-オキサ-5-アザピシクロ〔2.2.1〕ヘプト-5-イルカルボニル基、3-オキサ-8-アザピシクロ〔3.2.1〕オクト-8-イルカルボニル基、8-オキサ-3-アザピシクロ〔3.2.1〕オクト-3-イルカルボニル基、4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル基、アミノスルホニル基、メチルアミノスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基又は

10

20

30

40

50

モルホリン-4-イルスルホニル基である)、

シクロヘキシル基(これは3位又は4位で基 $R^6$ により置換されており、

$R^6$ が2-オキソピロリジン-1-イル基、2-オキソピペリジン-1-イル基、3-オキソモルホリン-4-イル基、2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル基、2-オキソ-3-メチルイミダゾリジン-1-イル基、2-オキソヘキサヒドロピリミジン-1-イル基又は2-オキソ-3-メチルヘキサヒドロピリミジン-1-イル基である)、

ピロリジン-3-イル基(これは1位で基 $R^5$ により置換されており、 $R^5$ が上記のように定義される)、

ピペリジン-3-イル基(これは1位で基 $R^5$ により置換されており、 $R^5$ が上記のように定義される)、

ピペリジン-4-イル基(これは1位で基 $R^5$ により置換されており、 $R^5$ が上記のように定義される)、

テトラヒドロフラン-3-イル基、テトラヒドロピラン-3-イル基もしくはテトラヒドロピラン-4-イル基であり、

$R^d$ が水素原子、

メトキシ基、ジフルオロメトキシ基又はエチルオキシ基、

エチルオキシ基(これは2位で基 $R^6$ 又は $R^7$ により置換されており、

$R^6$ が上記のように定義され、かつ

$R^7$ がヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、アミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ビス(2-メトキシエチル)アミノ基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、モルホリン-4-イル基、ホモモルホリン-4-イル基、2-オキサ-5-アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプト-5-イル基、3-オキサ-8-アザビシクロ〔3.2.1〕オクト-8-イル基、8-オキサ-3-アザビシクロ〔3.2.1〕オクト-3-イル基、ピペラジン-1-イル基、4-メチルピペラジン-1-イル基もしくは4-エチルピペラジン-1-イル基、又は

アセチルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、プロピルカルボニルアミノ基、ブチルカルボニルアミノ基、メトキシアセチルアミノ基、ブチルオキシカルボニルアミノ基、エチルアミノカルボニルアミノ基、ジメチルアミノカルボニルアミノ基、ピロリジン-1-イルカルボニルアミノ基、ピペリジン-1-イルカルボニルアミノ基、モルホリン-4-イルカルボニルアミノ基、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基もしくはブチルスルホニルアミノ基である)、

プロピルオキシ基(これは3位で基 $R^6$ 又は $R^7$ により置換されており、 $R^6$ 及び $R^7$ が上記のように定義される)、又は

ブチルオキシ基(これは4位で基 $R^6$ 又は $R^7$ により置換されており、 $R^6$ 及び $R^7$ が上記のように定義される)であり、かつ

Xが窒素原子であり、

特に記載されない場合には、上記アルキル基が直鎖又は分岐であってもよい、請求項1記載の一般式Iの二環式複素環、それらの互変異性体、それらの立体異性体、それらの混合物及びそれらの塩。

#### 【請求項4】

$R^a$ が水素原子であり、

$R^b$ が1-フェニルエチル基であり、

$R^c$ がシクロヘキシル基(これは4位でアミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アセチルアミノ基、N-(アセチル)メチルアミノ基、メトキシアセチルアミノ基、N-(メトキシアセチル)メチルアミノ基、テトラヒドロピラン-4-イルカルボニルアミノ基、N-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)メチルアミノ基、tert-ブチルオキシカルボニルアミノ基、N-(tert-ブチルオキシカルボニル)メチルアミノ基、N-(エチルアミノカルボニル)メチルアミノ基、ジメチルアミノカルボニルアミノ基、N-(ジメチルアミノカルボニル)メチルアミノ基、N-(ピペリジン-1-イルカルボニル)メチルアミノ基、モルホリン-4-イルカルボニルアミノ基、N-(モルホリン-4-イルカルボニル)メチルアミノ基、N-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル)メチルアミノ基、メチルスルホニルアミノ基、N-(メチルス

10

20

30

40

50

ルホニル)メチルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、N-(エチルスルホニル)メチルアミノ基、ジメチルアミノスルホニルアミノ基、N-(ジメチルアミノスルホニル)メチルアミノ基、モルホリン-4-イルスルホニルアミノ基又はN-(モルホリン-4-イルスルホニル)メチルアミノ基により置換されている)、

ピロリジン-3-イル基、

ピロリジン-3-イル基(これは1位でtert-ブチルオキシカルボニル基又はメチルスルホニル基により置換されている)、

ピペリジン-3-イル基、

ピペリジン-3-イル基(これは1位でtert-ブチルオキシカルボニル基又はメチルスルホニル基により置換されている)、

ピペリジン-4-イル基、

ピペリジン-4-イル基(これは1位でメチル基、(アミノカルボニル)メチル基、(ジメチルアミノカルボニル)メチル基、(モルホリン-4-イルカルボニル)メチル基、2-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)エチル基、2-アミノエチル基、2-(アセチルアミノ)エチル基、2-(メチルスルホニルアミノ)エチル基、シアノ基、アセチル基、メトキシアセチル基、(ジメチルアミノ)アセチル基、(モルホリン-4-イル)アセチル基、テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、イソプロピルアミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、ピペリジン-1-イルカルボニル基、モルホリン-4-イルカルボニル基、2-メチルモルホリン-4-イルカルボニル基、2,6-ジメチルモルホリン-4-イルカルボニル基、ホモモルホリン-4-イルカルボニル基、4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、tert-ブチルオキシカルボニル基、メチルスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基又はモルホリン-4-イルスルホニル基により置換されている)、又は

テトラヒドロフラン-3-イル基、テトラヒドロピラン-3-イル基もしくはテトラヒドロピラン-4-イル基であり、

$R^d$ がメトキシ基、エチルオキシ基又は2-(メトキシ)エチルオキシ基であり、かつ

Xが窒素原子である、請求項1記載の一般式Iの二環式複素環、それらの互変異性体、それらの立体異性体、それらの混合物及びそれらの塩。

#### 【請求項5】

$R^a$ が水素原子であり、

$R^b$ が1-フェニルエチル基であり、

$R^c$ がピペリジン-4-イル基、

ピペリジン-4-イル基(これは1位でメチル基、シアノ基、アセチル基、モルホリン-4-イルカルボニル基、tert-ブチルオキシカルボニル基又はメチルスルホニル基により置換されている)であり、

$R^d$ がメトキシ基であり、かつ

Xが窒素原子である、請求項1記載の一般式Iの二環式複素環、それらの互変異性体、それらの立体異性体、それらの混合物及びそれらの塩。

#### 【請求項6】

無機又は有機の酸又は塩基との請求項1から5の少なくとも一つに記載の化合物の生理学上許される塩。

#### 【請求項7】

適当な場合に、一種以上の不活性ビヒクル及び/希釈剤に加えて、請求項1から5の少なくとも一つに記載の化合物又は請求項6記載の生理学上許される塩を含むことを特徴とする薬物。

#### 【請求項8】

良性もしくは悪性の腫瘍の治療、気道及び肺の疾患の予防及び治療並びに胃腸道及び胆管及び胆嚢の疾患の治療に適している薬物の調製のための請求項1から6の少なくとも一つに記載の化合物の使用。

10

20

30

40

50

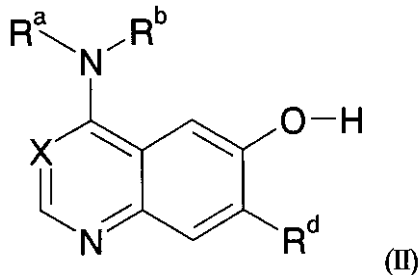
## 【請求項 9】

非化学的手段により、請求項 1 から 6 の少なくとも一つに記載の化合物を一種以上の不活性ビヒクル及び/又は希釈剤に混入することを特徴とする、請求項 7 記載の薬物の調製方法。

## 【請求項 10】

a) 一般式

## 【化 2】



10

(式中、

$R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^d$  及び  $X$  は請求項 1 から 6 に記載されたように定義される)

の化合物を一般式



(式中、

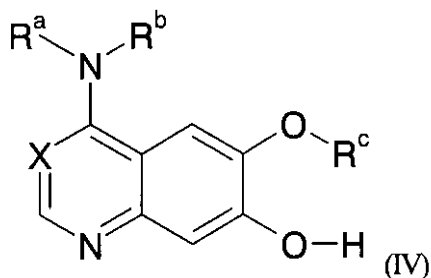
$R^c$  は請求項 1 から 6 に記載されたように定義され、かつ  $Z^1$  は脱離基である)

の化合物と反応させ、又は

b)  $R^d$  が請求項 1 から 6 に記載された必要により置換されていてもよいアルキルオキシ基の一つである、一般式 I の化合物の調製のために、

一般式

## 【化 3】



30

(式中、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$  及び  $X$  は請求項 1 から 6 に記載されたように定義される)

の化合物を一般式



(式中、 $R^{d'1}$  は  $C_{1-4}$ -アルキル基、1 ~ 3 個のフッ素原子により置換されたメチル基、1 ~ 5 個のフッ素原子により置換されたエチル基、基  $R^6$  又は  $R^7$  により置換された  $C_{2-4}$ -アルキル基 ( $R^6$  及び  $R^7$  は請求項 1 から 6 に記載されたように定義される)、 $C_{1-4}$ -アルキル基 (これは 1 位で基  $R^8$  により置換されたピロリジニル基、ピペリジニル基又はホモピペリジニル基により置換されている)、又は  $C_{1-4}$ -アルキル基 (これは 4 位で基  $R^8$  により置換されたモルホリニル基により置換されている) であり、基  $R^8$  は夫々の場合に請求項 1 から 6 に記載されたように定義され、かつ

40

$Z^2$  は脱離基である)

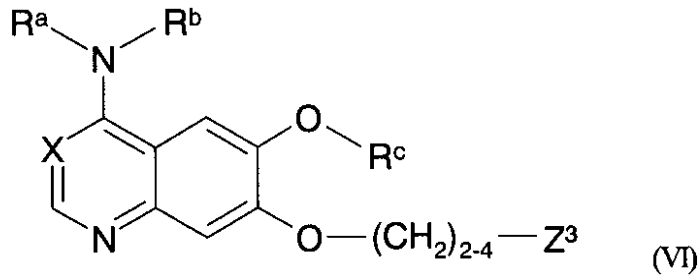
の化合物と反応させ、又は

c)  $R^d$  が請求項 1 から 6 に記載されたアルキルオキシ基の一つ (これは必要により置換されていてもよいアミノ基、アルキルアミノ基もしくはジアルキルアミノ基又はイミノ窒素原子を介して結合された必要により置換されていてもよい複素環基により置換されている) である、一般式 I の化合物の調製のために、

50

一般式

【化4】



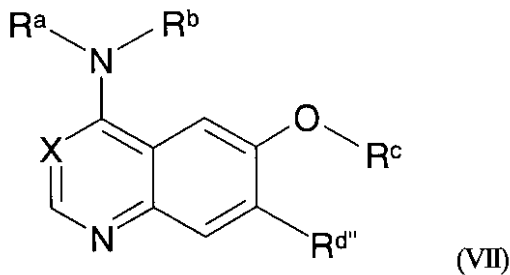
10

(式中、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 及び $X$ は請求項1から6に記載されたように定義され、かつ $Z^3$ は脱離基である)

の化合物をアンモニア、適当な、必要により置換されていてもよいアルキルアミン、ジアルキルアミンもしくはイミノ化合物又はそれらの好適な塩もしくは誘導体と反応させ、又は

d)  $R^d$ がヒドロキシル基である、一般式Iの化合物の調製のために、  
保護基を一般式

【化5】



20

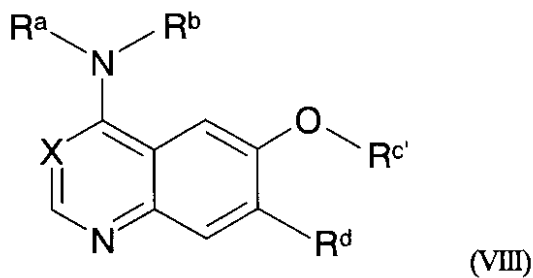
(式中、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 及び $X$ は請求項1から6に記載されたように定義され、かつ $R^{d''}$ はヒドロキシル基に変換し得る基である)

の化合物から開裂し、又は

e)  $R^c$ が-NH基を含む、一般式Iの化合物の調製のために、  
保護基を一般式

30

【化6】



40

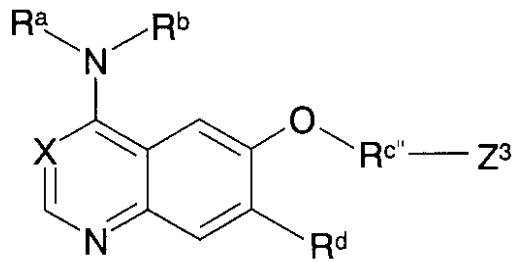
(式中、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^d$ 及び $X$ は請求項1から6に記載されたように定義され、かつ $R^{c'}$ は請求項1から6に $R^c$ について記載された意味を有し、但し、 $R^c$ が保護された窒素原子を含むことを条件とする)

の化合物から開裂し、又は

f)  $R^c$ が必要により置換されていてもよいアミノ基、アルキルアミノ基もしくはジアルキルアミノ基又は窒素原子を介して結合された必要により置換されていてもよい複素環基により置換されたアルキル基を含む、一般式Iの化合物の調製のために、

一般式

【化7】



(IX)

(式中、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>d</sup>及びXは請求項1から6に記載されたように定義され、Z<sup>3</sup>は脱離基であり、かつR<sup>c''</sup>は請求項1から6にR<sup>c</sup>について記載された意味を有し、但し、脂肪族炭素原子に結合された水素原子が基Z<sup>3</sup>により置換されていることを条件とする)

の化合物をアンモニア、適当な、必要により置換されていてもよいアルキルアミン、ジアルキルアミンもしくはイミノ化合物又はそれらの好適な塩もしくは誘導体と反応させ、そして

所望により、こうして得られた一般式Iの化合物(これはアミノ基、アルキルアミノ基又はイミノ基を含む)を、アシル化、シアン化又はスルホニル化により一般式Iの相当するアシル化合物、シアノ化合物又はスルホニル化合物に変換し、かつ/又は

こうして得られた一般式Iの化合物(これはアミノ基、アルキルアミノ基又はイミノ基を含む)を、アルキル化又は還元アルキル化により一般式Iの相当するアルキル化合物に変換し、かつ/又は

こうして得られた一般式Iの化合物(これはクロロ-C<sub>1-4</sub>-アルキルスルホニル基又はブromo-C<sub>1-4</sub>-アルキルスルホニル基を含む)を、アミンとの反応により相当するアミノ-C<sub>1-4</sub>-アルキルスルホニル化合物に変換し、かつ/又は

こうして得られた一般式Iの化合物(これはtert-ブチルオキシカルボニルアミノ基、N-アルキル-N-(tert-ブチルオキシカルボニル)アミノ基又はN-tert-ブチルオキシカルボニルイミノ基を含む)を、酸による処理により一般式Iの相当するアミノ化合物、アルキルアミノ化合物又はイミノ化合物に変換し、かつ/又は

必要により、上記反応に使用された保護基を再度開裂し、かつ/又は

所望により、こうして得られた一般式Iの化合物をその立体異性体に分離し、かつ/又は

こうして得られた一般式Iの化合物をその塩、特に医薬投与のためにその生理学上許される塩に変換することを特徴とする、請求項1から5に記載の一般式Iの化合物の調製方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の開示】

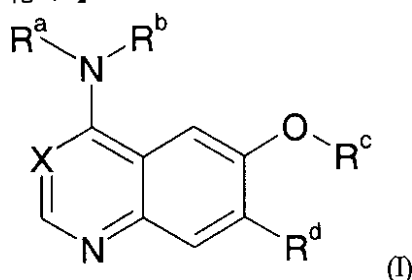
【課題を解決するための手段】

【0001】

本発明は一般式

【0002】

【化1】



(I)

【0003】

10

20

30

40

50

の二環式複素環、それらの互変異性体、それらの立体異性体、それらの混合物及びそれらの塩、特に無機又は有機の酸とのそれらの生理学上許される塩（これらは有益な薬理的性質、特にチロシンキナーゼにより媒介されるシグナル伝達に対する抑制作用を有する）、疾患、特に腫瘍症並びに良性前立腺過形成(BPH)、肺及び気道の疾患の治療のためのそれらの使用、並びにそれらの調製に関する。

上記一般式 I において、

$R^a$  は水素原子又は  $C_{1-4}$ -アルキル基であり、

$R^b$  は 1-フェニルエチル基であり、そのフェニル核は夫々の場合に基  $R^1 \sim R^3$  により置換されており、

$R^1$  及び  $R^2$ （これらは同じであってもよく、また異なってもよい）は、夫々の場合に水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子、

$C_{1-4}$ -アルキル基、ヒドロキシル基、 $C_{1-4}$ -アルコキシ基、 $C_{2-3}$ -アルケニル基又は  $C_{2-3}$ -アルキニル基、

アリール基、アリールオキシ基、アリールメチル基又はアリールメトキシ基、

ヘテロアリール基、ヘテロアリールオキシ基、ヘテロアリールメチル基又はヘテロアリールメトキシ基、

1 ~ 3 個のフッ素原子により置換されたメチル基又はメトキシ基或いは

シアノ基、ニトロ基又はアミノ基であり、かつ

$R^3$  は水素原子、フッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子又は

メチル基もしくはトリフルオロメチル基であり、

$R^c$  はシクロブチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基〔これは夫々の場合に基  $R^4$ -N- $R^5$  により置換されており、

$R^4$  は水素原子又は  $C_{1-3}$ -アルキル基であり、かつ

$R^5$  は水素原子又は  $C_{1-3}$ -アルキル基、

アミノカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル基、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル基、ジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)-アミノカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル基、ピロリジン-1-イルカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル基、ピペリジン-1-イルカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル基、ホモピペリジン-1-イルカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル基、モルホリン-4-イルカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル基、ホモモルホリン-4-イルカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル基、ピペラジン-1-イルカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル基、4- $C_{1-3}$ -アルキルピペラジン-1-イルカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル基、ホモピペラジン-1-イルカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル基又は4- $C_{1-3}$ -アルキルホモピペラジン-1-イルカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル基、

ヒドロキシ- $C_{2-4}$ -アルキル基、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ- $C_{2-4}$ -アルキル基、 $C_{1-4}$ -アルキルオキシカルボニルアミノ- $C_{2-4}$ -アルキル基、アミノ- $C_{2-4}$ -アルキル基、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノ- $C_{2-4}$ -アルキル基、ジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)アミノ- $C_{2-4}$ -アルキル基、 $C_{1-3}$ -アルキルカルボニルアミノ- $C_{2-4}$ -アルキル基、アミノカルボニルアミノ- $C_{2-4}$ -アルキル基、 $C_{1-3}$ -アルキル-アミノカルボニルアミノ- $C_{2-4}$ -アルキル基、ジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)アミノカルボニルアミノ- $C_{2-4}$ -アルキル基、ピロリジン-1-イルカルボニルアミノ- $C_{2-4}$ -アルキル基、ピペリジン-1-イルカルボニルアミノ- $C_{2-4}$ -アルキル基、モルホリン-4-イルカルボニルアミノ- $C_{2-4}$ -アルキル基、 $C_{1-3}$ -アルキルスルホニル- $C_{2-4}$ -アルキル基又は  $C_{1-3}$ -アルキルスルホニルアミノ- $C_{2-4}$ -アルキル基、

(2-オキソピロリジン-1-イル)- $C_{2-4}$ -アルキル基、(2-オキソピペリジン-1-イル)- $C_{2-4}$ -アルキル基、(3-オキソモルホリン-4-イル)- $C_{2-4}$ -アルキル基、(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)- $C_{2-4}$ -アルキル基、(2-オキソ-3- $C_{1-3}$ -アルキル-イミダゾリジン-1-イル)- $C_{2-4}$ -アルキル基、(2-オキソヘキサヒドロピリミジン-1-イル)- $C_{2-4}$ -アルキル基又は(2-オキソ-3- $C_{1-3}$ -アルキルヘキサヒドロピリミジン-1-イル)- $C_{2-4}$ -アルキル基、

【0004】

$C_{1-4}$ -アルキルスルホニル基、クロロ- $C_{1-4}$ -アルキルスルホニル基、プロモ- $C_{1-4}$ -アルキルスルホニル基、アミノ- $C_{1-4}$ -アルキルスルホニル基、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノ- $C_{1-4}$ -アルキルスルホニル基、ジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ- $C_{1-4}$ -アルキルスルホニル基、(ピロ

10

20

30

40

50

リジン-1-イル)-C<sub>1-4</sub>-アルキルスルホニル基、(ピペリジン-1-イル)-C<sub>1-4</sub>-アルキルスルホニル基、(ホモピペリジン-1-イル)-C<sub>1-4</sub>-アルキルスルホニル基、(モルホリン-4-イル)-C<sub>1-4</sub>-アルキルスルホニル基、(ホモモルホリン-4-イル)-C<sub>1-4</sub>-アルキルスルホニル基、(ピペラジン-1-イル)-C<sub>1-4</sub>-アルキルスルホニル基、(4-C<sub>1-3</sub>-アルキルピペラジン-1-イル)-C<sub>1-4</sub>-アルキルスルホニル基、(ホモピペラジン-1-イル)-C<sub>1-4</sub>-アルキルスルホニル基又は(4-C<sub>1-3</sub>-アルキルホモピペラジン-1-イル)-C<sub>1-4</sub>-アルキルスルホニル基

C<sub>1-4</sub>-アルキルオキシカルボニル基、

ホルミル基、C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル基、C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ-C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル基、テトラヒドロフランカルボニル基、テトラヒドロピランカルボニル基、アミノ-C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル基、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル基、ジ-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)アミノ-C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル基、ピロリジン-1-イル-C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル基、ピペリジン-1-イル-C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル基、(ホモピペリジン-1-イル)-C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル基、モルホリン-4-イル-C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル基、(ホモモルホリン-4-イル)-C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル基、(ピペラジン-1-イル)-C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル基、(4-C<sub>1-3</sub>-アルキルピペラジン-1-イル)-C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル基、(ホモピペラジン-1-イル)-C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル基又はC<sub>1-3</sub>-アルキルスルホニル-C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル基、

シアノ基、アミノカルボニル基、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノカルボニル基、ジ-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)アミノカルボニル基、(C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ-C<sub>2-4</sub>-アルキル)アミノカルボニル基、N-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)-N-(C<sub>1-3</sub>-アルキルオキシ-C<sub>2-4</sub>-アルキル)-アミノカルボニル基、アリールアミノカルボニル基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、ピペリジン-1-イルカルボニル基、ホモピペリジン-1-イルカルボニル基、モルホリン-4-イルカルボニル基、ホモモルホリン-4-イルカルボニル基、2-オキサ-5-アザピシクロ〔2.2.1〕ヘプト-5-イルカルボニル基、3-オキサ-8-アザピシクロ〔3.2.1〕オクト-8-イルカルボニル基、8-オキサ-3-アザピシクロ〔3.2.1〕オクト-3-イルカルボニル基、ピペラジン-1-イルカルボニル基、4-C<sub>1-3</sub>-アルキルピペラジン-1-イルカルボニル基、ホモピペラジン-1-イルカルボニル基、4-C<sub>1-3</sub>-アルキルホモピペラジン-1-イルカルボニル基、アミノスルホニル基、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノスルホニル基、ジ-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)アミノスルホニル基、ピロリジン-1-イル-スルホニル基、ピペリジン-1-イルスルホニル基、ホモピペリジン-1-イルスルホニル基、モルホリン-4-イルスルホニル基、ホモモルホリン-4-イルスルホニル基、ピペラジン-1-イルスルホニル基、4-C<sub>1-3</sub>-アルキルピペラジン-1-イルスルホニル基、ホモピペラジン-1-イルスルホニル基又は4-C<sub>1-3</sub>-アルキルホモピペラジン-1-イルスルホニル基である〕、

【0005】

シクロブチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基(これは夫々の場合に基R<sup>6</sup>により置換されており、

R<sup>6</sup>は2-オキソピロリジン-1-イル基、2-オキソピペリジン-1-イル基、3-オキソモルホリン-4-イル基、2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル基、2-オキソ-3-C<sub>1-3</sub>-アルキルイミダゾリジン-1-イル基、2-オキソヘキサヒドロピリミジン-1-イル基又は2-オキソ-3-C<sub>1-3</sub>-アルキルヘキサヒドロピリミジン-1-イル基である)、

アゼチジン-3-イル基(これは1位で基R<sup>5</sup>により置換されており、R<sup>5</sup>は上記のように定義される)、

ピロリジン-3-イル基(これは1位で基R<sup>5</sup>により置換されており、R<sup>5</sup>は上記のように定義される)、

ピペリジン-3-イル基(これは1位で基R<sup>5</sup>により置換されており、R<sup>5</sup>は上記のように定義される)、

ピペリジン-4-イル基(これは1位で基R<sup>5</sup>により置換されており、R<sup>5</sup>は上記のように定義される)、又は

テトラヒドロフラン-3-イル基、テトラヒドロピラン-3-イル基もしくはテトラヒドロピ

10

20

30

40

50

ラン-4-イル基であり、

【0006】

$R^d$  は水素原子又はフッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、  
ヒドロキシル基、

$C_{1-4}$ -アルキルオキシ基、

1 ~ 3 個のフッ素原子により置換されたメトキシ基、

1 ~ 5 個のフッ素原子により置換されたエチルオキシ基、

$C_{2-4}$ -アルキルオキシ基 (これは基  $R^6$  又は  $R^7$  により置換されており、

$R^6$  は上記のように定義され、かつ

$R^7$  はヒドロキシル基、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ基、 $C_{3-6}$ -シクロアルキルオキシ基、アミノ  
基、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノ基、ジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)アミノ基、ビス(2-メトキシエチル)ア  
ミノ基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、ホモピペリジン-1-イル基、モル  
ホリン-4-イル基、ホモモルホリン-4-イル基、2-オキサ-5-アザピシクロ〔2.2.1〕ヘプト  
-5-イル基、3-オキサ-8-アザピシクロ〔3.2.1〕オクト-8-イル基、8-オキサ-3-アザピシ  
クロ〔3.2.1〕オクト-3-イル基、ピペラジン-1-イル基、4- $C_{1-3}$ -アルキルピペラジン-1-  
イル基、ホモピペラジン-1-イル基もしくは $C_{1-3}$ -アルキル-ホモピペラジン-1-イル基、又  
は

ホルミルアミノ基、 $C_{1-4}$ -アルキルカルボニルアミノ基、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ- $C_{1-3}$ -ア  
ルキルカルボニルアミノ基、 $C_{1-4}$ -アルキルオキシカルボニルアミノ基、アミノカルボニ  
ルアミノ基、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノカルボニルアミノ基、ジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)アミノカル  
ボニルアミノ基、ピロリジン-1-イルカルボニルアミノ基、ピペリジン-1-イルカルボニル  
アミノ基、ピペラジン-1-イルカルボニルアミノ基、4- $C_{1-3}$ -アルキルピペラジン-1-イル  
カルボニルアミノ基、モルホリン-4-イルカルボニルアミノ基もしくは $C_{1-4}$ -アルキルスル  
ホニルアミノ基である)、

$C_{3-7}$ -シクロアルキルオキシ基又は $C_{3-7}$ -シクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキルオキシ基、

テトラヒドロフラン-3-イルオキシ基、テトラヒドロピラン-3-イルオキシ基又はテトラ  
ヒドロピラン-4-イルオキシ基、

テトラヒドロフラン- $C_{1-4}$ -アルキルオキシ基又はテトラヒドロピラン- $C_{1-4}$ -アルキ  
ルオキシ基、

$C_{1-4}$ -アルコキシ基 (これは1位で基  $R^8$  により置換されたピロリジニル基、ピペリジニ  
ル基又はホモピペリジニル基により置換されており、

$R^8$  は水素原子又は $C_{1-3}$ -アルキル基である)、又は

$C_{1-4}$ -アルコキシ基 (これは4位で基  $R^8$  により置換されたモルホリニル基により置換さ  
れており、 $R^8$  は上記のように定義される) であり、かつ

X はシアノ基により置換されたメチン基であり、又は窒素原子であり、

【0007】

上記基の定義に記載されたアリアル基は夫々の場合に  $R^9$  により一置換又は二置換されて  
いるフェニル基を意味すると理解されるべきであり、置換基は同じであってもよく、また  
異なってもよく、かつ

$R^9$  は水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、もしくはヨウ素原子又は $C_{1-3}$ -アル  
キル基、ヒドロキシル基、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ基、ジフルオロメチル基、トリフルオロ  
メチル基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基もしくはシアノ基であり、

上記基の定義に記載されたヘテロアリアル基はピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジ  
ニル基又はピラジニル基を意味すると理解されるべきであり、上記ヘテロアリアル基は夫  
々の場合に基  $R^9$  により一置換又は二置換されており、置換基は同じであってもよく、また  
異なってもよく、また  $R^9$  は上記のように定義され、また

上記ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基及びモルホリニル基は夫々の場  
合に1個又は2個の $C_{1-3}$ -アルキル基により置換されていてもよく、また

特にことわらない場合には、上記アルキル基は直鎖又は分岐であってもよい。

【発明を実施するための最良の形態】

## 【0008】

上記一般式 I の好ましい化合物は

$R^a$  が水素原子であり、

$R^b$  が1-フェニルエチル基であり、

$R^c$  がシクロペンチル基〔これは3位で基 $R^4$ -N- $R^5$ により置換されており、

$R^4$  が水素原子又は $C_{1-3}$ -アルキル基であり、かつ

$R^5$  が水素原子又は $C_{1-3}$ -アルキル基、

アミノカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル基、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル基、ジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)-アミノカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル基、ピロリジン-1-イルカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル基、ピペリジン-1-イルカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル基、ピペラジン-1-イルカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル基、4- $C_{1-3}$ -アルキルピペラジン-1-イルカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル基又はモルホリン-4-イルカルボニル- $C_{1-3}$ -アルキル基、

ヒドロキシ- $C_{2-4}$ -アルキル基、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ- $C_{2-4}$ -アルキル基、 $C_{1-4}$ -アルキルオキシカルボニルアミノ- $C_{2-4}$ -アルキル基、アミノ- $C_{2-4}$ -アルキル基、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノ- $C_{2-4}$ -アルキル基、ジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)アミノ- $C_{2-4}$ -アルキル基、 $C_{1-3}$ -アルキルカルボニルアミノ- $C_{2-4}$ -アルキル基、アミノカルボニルアミノ- $C_{2-4}$ -アルキル基、 $C_{1-3}$ -アルキル-アミノカルボニルアミノ- $C_{2-4}$ -アルキル基、ジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)アミノカルボニルアミノ- $C_{2-4}$ -アルキル基、モルホリン-4-イルカルボニルアミノ- $C_{2-4}$ -アルキル基、 $C_{1-3}$ -アルキルスルホニル- $C_{2-4}$ -アルキル基又は $C_{1-3}$ -アルキルスルホニルアミノ- $C_{2-4}$ -アルキル基、

(2-オキソピロリジン-1-イル)- $C_{2-4}$ -アルキル基、(2-オキソピペリジン-1-イル)- $C_{2-4}$ -アルキル基、(3-オキソモルホリン-4-イル)- $C_{2-4}$ -アルキル基、(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)- $C_{2-4}$ -アルキル基、(2-オキソ-3-メチル-イミダゾリジン-1-イル)- $C_{2-4}$ -アルキル基、(2-オキソヘキサヒドロピリミジン-1-イル)- $C_{2-4}$ -アルキル基又は(2-オキソ-3-メチルヘキサヒドロピリミジン-1-イル)- $C_{2-4}$ -アルキル基、

$C_{1-3}$ -アルキルスルホニル基、クロロ- $C_{2-4}$ -アルキルスルホニル基、ブromo- $C_{2-4}$ -アルキルスルホニル基、アミノ- $C_{2-4}$ -アルキルスルホニル基、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノ- $C_{2-4}$ -アルキルスルホニル基、ジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ- $C_{2-4}$ -アルキルスルホニル基、(ピロリジン-1-イル)- $C_{2-4}$ -アルキルスルホニル基、(ピペリジン-1-イル)- $C_{2-4}$ -アルキルスルホニル基又は(モルホリン-4-イル)- $C_{2-4}$ -アルキルスルホニル基、

$C_{1-4}$ -アルキルオキシカルボニル基、

## 【0009】

ホルミル基、 $C_{1-3}$ -アルキルカルボニル基、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ- $C_{1-3}$ -アルキルカルボニル基、テトラヒドロフラニルカルボニル基、テトラヒドロピラニルカルボニル基、アミノ- $C_{1-3}$ -アルキルカルボニル基、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノ- $C_{1-3}$ -アルキルカルボニル基、ジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)アミノ- $C_{1-3}$ -アルキルカルボニル基、ピロリジン-1-イル- $C_{1-3}$ -アルキルカルボニル基、ピペリジン-1-イル- $C_{1-3}$ -アルキルカルボニル基、ピペラジン-1-イル- $C_{1-3}$ -アルキルカルボニル基、4- $C_{1-3}$ -アルキルピペラジン-1-イル- $C_{1-3}$ -アルキルカルボニル基、モルホリン-4-イル- $C_{1-3}$ -アルキルカルボニル基又は $C_{1-3}$ -アルキルスルホニル- $C_{1-3}$ -アルキルカルボニル基、

シアノ基、アミノカルボニル基、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノカルボニル基、ジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)アミノカルボニル基、( $C_{1-3}$ -アルキルオキシ- $C_{2-4}$ -アルキル)アミノカルボニル基、N-( $C_{1-3}$ -アルキル)-N-( $C_{1-3}$ -アルキルオキシ- $C_{2-4}$ -アルキル)-アミノカルボニル基、フェニルアミノカルボニル基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、ピペリジン-1-イルカルボニル基、モルホリン-4-イルカルボニル基、 $C_{1-3}$ -アルキルモルホリン-4-イルカルボニル基、ジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)モルホリン-4-イルカルボニル基、ホモモルホリン-4-イルカルボニル基、2-オキサ-5-アザピシクロ〔2.2.1〕ヘプト-5-イルカルボニル基、3-オキサ-8-アザピシクロ〔3.2.1〕オクト-8-イルカルボニル基、8-オキサ-3-アザピシクロ〔3.2.1〕オクト-3-イルカルボニル基、ピペラジン-1-イルカルボニル基、4-( $C_{1-3}$ -アルキル)-ピペラジン-1-イルカルボニル基、アミノスルホニル基、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノスルホニル基、ジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)アミノスルホニル基、

-<sub>3</sub>-アルキル)アミノスルホニル基、ピロリジン-1-イル-スルホニル基、ピペリジン-1-イルスルホニル基又はモルホリン-4-イルスルホニル基である)、又は

シクロペンチル基(これは3位で基 $R^6$ により置換されており、

$R^6$ が2-オキソピロリジン-1-イル基、2-オキソピペリジン-1-イル基、3-オキソモルホリン-4-イル基、2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル基、2-オキソ-3-メチルイミダゾリジン-1-イル基、2-オキソヘキサヒドロピリミジン-1-イル基又は2-オキソ-3-メチルヘキサヒドロピリミジン-1-イル基である)、

【0010】

シクロヘキシル基(これは3位又は4位で基 $R^4$ -N- $R^5$ により置換されており、 $R^4$ 及び $R^5$ が上記のように定義される)、

10

シクロヘキシル基(これは3位又は4位で基 $R^6$ により置換されており、 $R^6$ が上記のように定義される)、

ピロリジン-3-イル基(これは1位で基 $R^5$ により置換されており、 $R^5$ が上記のように定義される)、

ピペリジン-3-イル基(これは1位で基 $R^5$ により置換されており、 $R^5$ が上記のように定義される)、

ピペリジン-4-イル基(これは1位で基 $R^5$ により置換されており、 $R^5$ が上記のように定義される)、又は

テトラヒドロフラン-3-イル基、テトラヒドロピラン-3-イル基もしくはテトラヒドロピラン-4-イル基であり、

20

$R^d$ が水素原子、

$C_{1-3}$ -アルキルオキシ基、

メトキシ基(これは1~3個のフッ素原子により置換されている)、

エチルオキシ基(これは2位で基 $R^6$ 又は $R^7$ により置換されており、

$R^6$ が上記のように定義され、かつ

$R^7$ がヒドロキシル基、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ基、アミノ基、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノ基、ジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)アミノ基、ビス(2-メトキシエチル)アミノ基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、モルホリン-4-イル基、ホモモルホリン-4-イル基、2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-イル基、3-オキサ-8-アザピシクロ[3.2.1]オクト-8-イル基、8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクト-3-イル基、ピペラジン-1-イル基もしくは4- $C_{1-3}$ -アルキルピペラジン-1-イル基、又は

30

ホルミルアミノ基、 $C_{1-4}$ -アルキルカルボニルアミノ基、 $C_{1-3}$ -アルキルオキシ- $C_{1-3}$ -アルキルカルボニルアミノ基、 $C_{1-4}$ -アルキルオキシカルボニルアミノ基、アミノカルボニルアミノ基、 $C_{1-3}$ -アルキルアミノカルボニルアミノ基、ジ-( $C_{1-3}$ -アルキル)アミノカルボニルアミノ基、ピロリジン-1-イルカルボニルアミノ基、ピペリジン-1-イルカルボニルアミノ基、ピペラジン-1-イルカルボニルアミノ基、4- $C_{1-3}$ -アルキルピペラジン-1-イルカルボニルアミノ基、モルホリン-4-イルカルボニルアミノ基もしくは $C_{1-4}$ -アルキルスルホニルアミノ基である)、

【0011】

プロピルオキシ基(これは3位で基 $R^6$ 又は $R^7$ により置換されており、 $R^6$ 及び $R^7$ が上記のように定義される)、又は

40

ブチルオキシ基(これは4位で基 $R^6$ 又は $R^7$ により置換されており、 $R^6$ 及び $R^7$ が上記のように定義される)であり、かつ

Xが窒素原子であり、

特に記載されない場合には、上記アルキル基が直鎖又は分岐であってもよい、化合物、それらの互変異性体、それらの立体異性体、それらの混合物及びそれらの塩である。

【0012】

上記一般式Iの特に好ましい化合物は

$R^a$ が水素原子であり、

$R^b$ が1-フェニルエチル基であり、

50

R<sup>c</sup>がシクロヘキシル基〔これは3位又は4位で基R<sup>4</sup>-N-R<sup>5</sup>により置換されており、

R<sup>4</sup>が水素原子、メチル基又はエチル基であり、かつ

R<sup>5</sup>が水素原子、メチル基、アミノカルボニルメチル基、メチルアミノカルボニルメチル基、ジメチルアミノカルボニルメチル基、ピロリジン-1-イルカルボニルメチル基、ピペリジン-1-イルカルボニルメチル基、ピペラジン-1-イルカルボニルメチル基、4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルメチル基、モルホリン-4-イルカルボニルメチル基、2-(モルホリン-4-イル-カルボニル)エチル基又は3-(モルホリン-4-イル-カルボニル)プロピル基

、  
エチル基、プロピル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-メトキシエチル基、3-メトキシプロピル基、2-(ブチルオキシカルボニルアミノ)エチル基、2-アミノエチル基、3-アミノプロピル基、2-(アセチルアミノ)エチル基、3-(アセチルアミノ)プロピル基、2-(エチルカルボニルアミノ)エチル基、3-(エチルカルボニルアミノ)プロピル基、2-(プロピルカルボニルアミノ)エチル基、3-(プロピルカルボニルアミノ)プロピル基、2-(エチルアミノカルボニルアミノ)エチル基、3-(エチルアミノカルボニルアミノ)プロピル基、2-(ジメチルアミノカルボニルアミノ)エチル基、3-(ジメチルアミノカルボニルアミノ)プロピル基、2-(モルホリン-4-イルカルボニルアミノ)エチル基、3-(モルホリン-4-イルカルボニルアミノ)プロピル基、2-(メチルスルホニル)エチル基、3-(メチルスルホニル)プロピル基、2-(メチルスルホニルアミノ)エチル基又は3-(メチルスルホニルアミノ)プロピル基、

2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エチル基、2-(2-オキソピペリジン-1-イル)エチル基、2-(3-オキソモルホリン-4-イル)エチル基、2-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)エチル基、2-(2-オキソ-3-メチルイミダゾリジン-1-イル)エチル基、2-(2-オキソヘキサヒドロピリミジン-1-イル)エチル基又は2-(2-オキソ-3-メチルヘキサヒドロピリミジン-1-イル)エチル基、

【0013】

3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロピル基、3-(2-オキソピペリジン-1-イル)プロピル基、3-(3-オキソモルホリン-4-イル)プロピル基、3-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)プロピル基、3-(2-オキソ-3-メチルイミダゾリジン-1-イル)プロピル基、3-(2-オキソヘキサヒドロピリミジン-1-イル)プロピル基又は3-(2-オキソ-3-メチルヘキサヒドロピリミジン-1-イル)プロピル基、

メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、3-クロロプロピルスルホニル基、2-(モルホリン-4-イル)-エチルスルホニル基又は3-(モルホリン-4-イル)-プロピルスルホニル基

、  
プロピルオキシカルボニル基又はブチルオキシカルボニル基、

ホルミル基、アセチル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、メトキシアセチル基、(2-メトキシエチル)カルボニル基、(3-メトキシプロピル)カルボニル基、テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル基、テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル基、アミノアセチル基、メチルアミノアセチル基、ジメチルアミノアセチル基、モルホリン-4-イルアセチル基、〔2-(モルホリン-4-イル)エチル〕カルボニル基、〔3-(モルホリン-4-イル)プロピル〕カルボニル基又はメチルスルホニルアセチル基、

シアノ基、アミノカルボニル基、メチルアミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、プロピルアミノカルボニル基、(2-メトキシエチル)-アミノカルボニル基、N-メチル-N-(2-メトキシエチル)アミノカルボニル基、(3-メトキシプロピル)-アミノカルボニル基、N-メチル-N-(3-メトキシプロピル)アミノカルボニル基、フェニルアミノカルボニル基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、ピペリジン-1-イルカルボニル基、モルホリン-4-イルカルボニル基、2-メチルモルホリン-4-イルカルボニル基、2,6-ジメチルモルホリン-4-イルカルボニル基、ホモモルホリン-4-イルカルボニル基、2-オキサ-5-アザピシクロ〔2.2.1〕ヘプト-5-イルカルボニル基、3-オキサ-8-アザピシクロ〔3.2.1〕オクト-8-イルカルボニル基、8-オキサ-3-アザピシクロ〔3.2.1〕オクト-3-イルカルボニル基、4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル

10

20

30

40

50

基、アミノスルホニル基、メチルアミノスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基又はモルホリン-4-イルスルホニル基である)、

シクロヘキシル基(これは3位又は4位で基 $R^6$ により置換されており、

$R^6$ が2-オキソピロリジン-1-イル基、2-オキソピペリジン-1-イル基、3-オキソモルホリン-4-イル基、2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル基、2-オキソ-3-メチルイミダゾリジン-1-イル基、2-オキソヘキサヒドロピリミジン-1-イル基又は2-オキソ-3-メチルヘキサヒドロピリミジン-1-イル基である)、

ピロリジン-3-イル基(これは1位で基 $R^5$ により置換されており、 $R^5$ が上記のように定義される)、

ピペリジン-3-イル基(これは1位で基 $R^5$ により置換されており、 $R^5$ が上記のように定義される)、

ピペリジン-4-イル基(これは1位で基 $R^5$ により置換されており、 $R^5$ が上記のように定義される)、

テトラヒドロフラン-3-イル基、テトラヒドロピラン-3-イル基もしくはテトラヒドロピラン-4-イル基であり、

#### 【0014】

$R^d$ が水素原子、

メトキシ基、ジフルオロメトキシ基又はエチルオキシ基、

エチルオキシ基(これは2位で基 $R^6$ 又は $R^7$ により置換されており、

$R^6$ が上記のように定義され、かつ

$R^7$ がヒドロキシル基、メトキシ基、エトキシ基、アミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ビス(2-メトキシエチル)アミノ基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、モルホリン-4-イル基、ホモモルホリン-4-イル基、2-オキサ-5-アザピシクロ〔2.2.1〕ヘプト-5-イル基、3-オキサ-8-アザピシクロ〔3.2.1〕オクト-8-イル基、8-オキサ-3-アザピシクロ〔3.2.1〕オクト-3-イル基、ピペラジン-1-イル基、4-メチルピペラジン-1-イル基もしくは4-エチルピペラジン-1-イル基、又は

アセチルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、プロピルカルボニルアミノ基、ブチルカルボニルアミノ基、メトキシアセチルアミノ基、ブチルオキシカルボニルアミノ基、エチルアミノカルボニルアミノ基、ジメチルアミノカルボニルアミノ基、ピロリジン-1-イルカルボニルアミノ基、ピペリジン-1-イルカルボニルアミノ基、モルホリン-4-イルカルボニルアミノ基、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基もしくはブチルスルホニルアミノ基である)、

プロピルオキシ基(これは3位で基 $R^6$ 又は $R^7$ により置換されており、 $R^6$ 及び $R^7$ が上記のように定義される)、又は

ブチルオキシ基(これは4位で基 $R^6$ 又は $R^7$ により置換されており、 $R^6$ 及び $R^7$ が上記のように定義される)であり、かつ

Xが窒素原子であり、

特に記載されない場合には、上記アルキル基が直鎖又は分岐であってもよい、化合物、それらの互変異性体、それらの立体異性体、それらの混合物及びそれらの塩である。

#### 【0015】

一般式Iの非常に特に好ましい化合物は

$R^a$ が水素原子であり、

$R^b$ が1-フェニルエチル基であり、

$R^c$ がシクロヘキシル基(これは4位でアミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アセチルアミノ基、N-(アセチル)メチルアミノ基、メトキシアセチルアミノ基、N-(メトキシアセチル)メチルアミノ基、テトラヒドロピラン-4-イルカルボニルアミノ基、N-(テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル)メチルアミノ基、tert-ブチルオキシカルボニルアミノ基、N-(tert-ブチルオキシカルボニル)メチルアミノ基、N-(エチルアミノカルボニル)メチルアミノ基、ジメチルアミノカルボニルアミノ基、N-(ジメチルアミノカルボニル)メチルアミノ基、N-(ピペリジン-1-イルカルボニル)メチルアミノ基、モルホリン-4-イル

10

20

30

40

50

カルボニルアミノ基、N-(モルホリン-4-イルカルボニル)メチルアミノ基、N-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル)メチルアミノ基、メチルスルホニルアミノ基、N-(メチルスルホニル)メチルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、N-(エチルスルホニル)メチルアミノ基、ジメチルアミノスルホニルアミノ基、N-(ジメチルアミノスルホニル)メチルアミノ基、モルホリン-4-イルスルホニルアミノ基又はN-(モルホリン-4-イルスルホニル)メチルアミノ基により置換されている)、

ピロリジン-3-イル基、

ピロリジン-3-イル基(これは1位でtert-ブチルオキシカルボニル基又はメチルスルホニル基により置換されている)、

【0016】

ピペリジン-3-イル基、

ピペリジン-3-イル基(これは1位でtert-ブチルオキシカルボニル基又はメチルスルホニル基により置換されている)、

ピペリジン-4-イル基、

ピペリジン-4-イル基(これは1位でメチル基、(アミノカルボニル)メチル基、(ジメチルアミノカルボニル)メチル基、(モルホリン-4-イルカルボニル)メチル基、2-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)エチル基、2-アミノエチル基、2-(アセチルアミノ)エチル基、2-(メチルスルホニルアミノ)エチル基、シアノ基、アセチル基、メトキシアセチル基、(ジメチルアミノ)アセチル基、(モルホリン-4-イル)アセチル基、テトラヒドロピラン-4-イルカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、イソプロピルアミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、ピペリジン-1-イルカルボニル基、モルホリン-4-イルカルボニル基、2-メチルモルホリン-4-イルカルボニル基、2,6-ジメチルモルホリン-4-イルカルボニル基、ホモモルホリン-4-イルカルボニル基、4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、tert-ブチルオキシカルボニル基、メチルスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基又はモルホリン-4-イルスルホニル基により置換されている)、又は

テトラヒドロフラン-3-イル基、テトラヒドロピラン-3-イル基もしくはテトラヒドロピラン-4-イル基であり、

$R^d$ がメトキシ基、エチルオキシ基又は2-(メトキシ)エチルオキシ基であり、かつ

Xが窒素原子である、化合物、それらの互変異性体、それらの立体異性体、それらの混合物及びそれらの塩である。

一般式Iの特に好ましい化合物は

$R^a$ が水素原子であり、

$R^b$ が1-フェニルエチル基であり、

$R^c$ がピペリジン-4-イル基、

ピペリジン-4-イル基(これは1位でメチル基、シアノ基、アセチル基、モルホリン-4-イルカルボニル基、tert-ブチルオキシカルボニル基又はメチルスルホニル基により置換されている)であり、

$R^d$ がメトキシ基であり、かつ

Xが窒素原子である、化合物、それらの互変異性体、それらの立体異性体、それらの混合物及びそれらの塩である。

一般式Iの化合物は、例えば、下記の方法により調製し得る。

a)一般式

【0017】

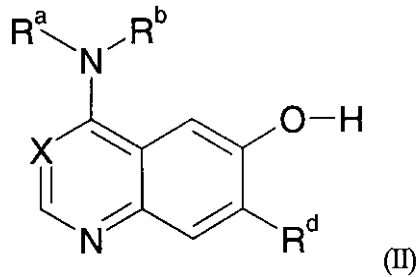
10

20

30

40

## 【化2】



## 【0018】

10

(式中、

 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^d$ 及びXは先に記載されたように定義される)

の化合物と、一般式



(式中、

$R^c$ は先に記載されたように定義され、かつ $Z^1$ は脱離基、例えば、ハロゲン原子、例えば、塩素原子もしくは臭素原子、スルホニルオキシ基、例えば、メタンスルホニルオキシ基もしくはp-トルエンスルホニルオキシ基又はヒドロキシ基である)

の化合物との反応。

$Z^1$ がヒドロキシ基である一般式IIIの化合物を使用して、その反応は脱水剤の存在下で、好ましくはホスフィン及びアゾジカルボン酸誘導体、例えば、トリフェニルホスフィン/ジエチルアゾジカルボキシレート存在下で、適当に溶媒、例えば、塩化メチレン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン又はエチレングリコールジエチルエーテル中で-50~150の温度、好ましくは-20~80の温度で行なわれる。

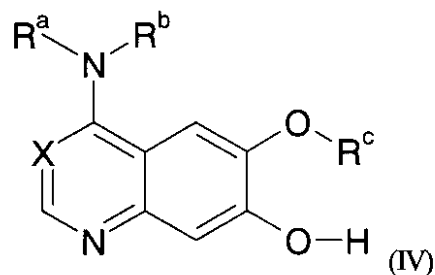
20

b) $R^d$ が先に記載された必要により置換されていてもよいアルキルオキシ基の一つである、一般式Iの化合物の調製のために、

一般式

## 【0019】

## 【化3】



30

## 【0020】

(式中、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 及びXは先に記載されたように定義される)

の化合物と、一般式



40

(式中、 $R^{d'1}$ は $C_{1-4}$ -アルキル基、1~3個のフッ素原子により置換されたメチル基、1~5個のフッ素原子により置換されたエチル基、基 $R^6$ 又は $R^7$ により置換された $C_{2-4}$ -アルキル基( $R^6$ 及び $R^7$ は先に記載されたように定義される)、 $C_{1-4}$ -アルキル基(これは1位で基 $R^8$ により置換されたピロリジニル基、ピペリジニル基又はホモピペリジニル基により置換されている)、又は $C_{1-4}$ -アルキル基(これは4位で基 $R^8$ により置換されたモルホリニル基により置換されている)であり、基 $R^8$ は夫々の場合に先に記載されたように定義され、かつ

$Z^2$ は脱離基、例えば、ハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシ基、アリアルスルホニルオキシ基又はヒドロキシ基である)

50

の化合物との反応。

脱離基がハロゲン原子、例えば、塩素原子、臭素原子もしくはヨウ素原子又はアリースルホニルオキシ基もしくはアリースルホニルオキシ基、例えば、メタンスルホニルオキシ基もしくはp-トルエンスルホニルオキシ基である場合、その反応は有機又は無機の塩基、例えば、炭酸カリウム、水素化ナトリウム又はN-エチル-ジイソプロピルアミンの存在下で行なわれることが好ましい。脱離基がヒドロキシル基である場合、その反応は脱水剤の存在下で、好ましくはホスフィン及びアゾジカルボン酸誘導体、例えば、トリフェニルホスフィン/ジエチルアゾジカルボキシレートの存在下で行なわれる。

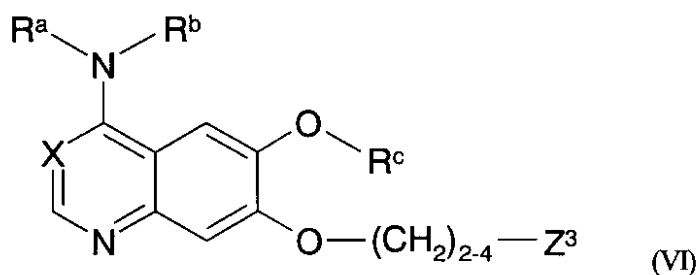
c) R<sup>d</sup> が先に記載されたアルキルオキシ基の一つ（これは必要により置換されていてもよいアミノ基、アルキルアミノ基もしくはジアルキルアミノ基又はイミノ窒素原子を介して結合された必要により置換されていてもよい複素環基により置換されている）である、一般式 I の化合物の調製のために、

10

一般式

【0021】

【化4】



20

【0022】

(式中、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$  及び  $X$  は先に記載されたように定義され、かつ  $Z^3$  は脱離基、例えば、ハロゲン原子、例えば、塩素原子もしくは臭素原子又はスルホニルオキシ基、例えば、メタンスルホニルオキシ基もしくはp-トルエンスルホニルオキシ基である)

の化合物と、アンモニア、適当な、必要により置換されていてもよいアルキルアミン、ジアルキルアミンもしくはイミノ化合物又はそれらの好適な塩もしくは誘導体、例えば、モルホリンとの反応。

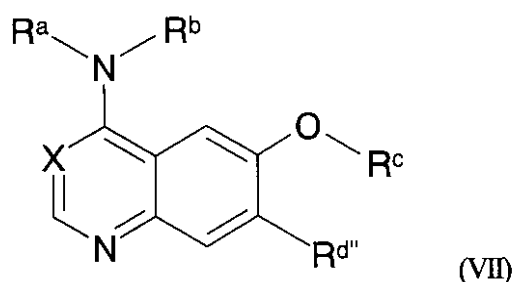
30

d) R<sup>d</sup> がヒドロキシル基である、一般式 I の化合物の調製のために、

一般式

【0023】

【化5】



40

【0024】

(式中、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$  及び  $X$  は先に記載されたように定義され、かつ  $R^{d''}$  はヒドロキシル基に変換し得る基、例えば、必要により置換されていてもよいベンジルオキシ基、トリメチルシリルオキシ基、アセチルオキシ基、ベンジルオキシ基、メトキシ基、エトキシ基、

50

rt-ブトキシ基又はトリチルオキシ基である)

の化合物からの保護基の開裂。

保護基の開裂は、例えば、水性溶媒、例えば、水、イソプロパノール/水、酢酸/水、テトラヒドロフラン/水又はジオキサン/水中で、酸、例えば、トリフルオロ酢酸、塩酸もしくは硫酸の存在下で、又はアルカリ塩基、例えば、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウムの存在下で加水分解により、又は非プロトンの、例えば、ヨードトリメチルシランの存在下で、0~120 の温度、好ましくは10~100 の温度で行なわれる。

ベンジル基又はメトキシベンジル基の開裂は、例えば、水添分解的に、例えば、触媒、例えば、パラジウム/カーボンの存在下で好適な溶媒、例えば、メタノール、エタノール、酢酸エチル又は氷酢酸中で、必要により塩酸の如き酸を添加して0~100 の温度、好ましくは20~60 の室温で、1~7バール、好ましくは3~5バールの水素圧で水素を用いて行なわれる。しかしながら、2,4-ジメトキシベンジル基の開裂はトリフルオロ酢酸中でアニソールの存在下で行なわれることが好ましい。

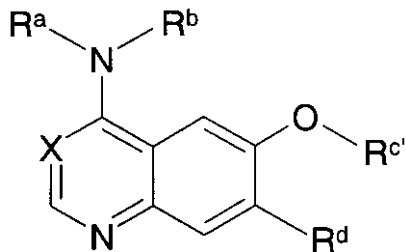
tert-ブチル基又はベンジル基の開裂は、例えば、酸、例えば、トリフルオロ酢酸、塩酸もしくは臭化水素酸による処理により、又は、必要により溶媒、例えば、塩化メチレン、ジオキサン、メタノールもしくはジエチルエーテルを使用して、ヨードトリメチルシランによる処理により行なわれる。

e) R<sup>c</sup> が -NH基を含む、一般式 I の化合物の調製のために、

一般式

【0025】

【化6】



(VIII)

【0026】

(式中、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>d</sup>及びXは先に記載されたように定義され、かつR<sup>c'</sup>は先にR<sup>c</sup>について記載された意味を有し、但し、R<sup>c</sup>が保護された窒素原子を含むことを条件とする)

の化合物からの保護基の開裂。

アミノ基、アルキルアミノ基又はイミノ基についての通例の保護基は、例えば、ホルミル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジロキシカルボニル基、ベンジル基、メトキシベンジル基又は2,4-ジメトキシベンジル基であり、フタリル基がアミノ基について更に可能である。

保護基の開裂は、例えば、水性溶媒、例えば、水、イソプロパノール/水、酢酸/水、テトラヒドロフラン/水又はジオキサン/水中で、酸、例えば、トリフルオロ酢酸、塩酸もしくは硫酸の存在下で、又はアルカリ塩基、例えば、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウムの存在下で加水分解により、又は非プロトンの、例えば、ヨードトリメチルシランの存在下で、0~120 の温度、好ましくは10~100 の温度で行なわれる。

しかしながら、ベンジル基、メトキシベンジル基又はベンジロキシカルボニル基の開裂は、例えば、水添分解的に、例えば、触媒、例えば、パラジウム/カーボンの存在下で好適な溶媒、例えば、メタノール、エタノール、酢酸エチル又は氷酢酸中で、必要により塩酸の如き酸を添加して0~100 の温度、好ましくは20~60 の室温で、1~7バール、好ましくは3~5バールの水素圧で水素を用いて行なわれる。しかしながら、2,4-ジメトキシベンジル基の開裂はトリフルオロ酢酸中でアニソールの存在下で行なわれることが好ましい。

tert-ブチル基又はtert-ブチロキシカルボニル基の開裂は酸、例えば、トリフルオロ

10

20

30

40

50

酢酸もしくは塩酸による処理により、又は、必要により溶媒、例えば、塩化メチレン、ジオキサン、メタノールもしくはジエチルエーテルを使用して、ヨードトリメチルシランによる処理により行なわれることが好ましい。

トリフルオロアセチル基の開裂は、必要により酢酸の如き溶媒の存在下で50～120の温度で塩酸の如き酸による処理により、又は、必要によりテトラヒドロフランの如き溶媒の存在下で0～50の温度で水酸化ナトリウム溶液による処理により行なわれることが好ましい。

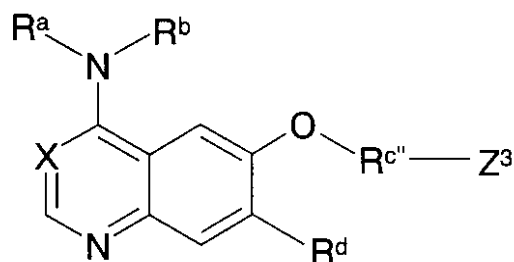
フタリル基の開裂はヒドラジン又は一級アミン、例えば、メチルアミン、エチルアミンもしくはn-ブチルアミンの存在下で溶媒、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、トルエン/水又はジオキサン中で20～50の温度で行なわれることが好ましい。

f)R<sup>c</sup>が必要により置換されていてもよいアミノ基、アルキルアミノ基もしくはジアルキルアミノ基又は窒素原子を介して結合された必要により置換されていてもよい複素環基により置換されたアルキル基を含む、一般式Iの化合物の調製のために、

一般式

【0027】

【化7】



(IX)

【0028】

(式中、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>d</sup>及びXは先に記載されたように定義され、Z<sup>3</sup>は脱離基、例えば、ハロゲン原子、例えば、塩素原子もしくは臭素原子、又はスルホニルオキシ基、例えば、メタンスルホニルオキシ基もしくはp-トルエンスルホニルオキシ基であり、かつR<sup>c</sup>は先にR<sup>c</sup>について記載された意味を有し、但し、脂肪族炭素原子に結合された水素原子が基Z<sup>3</sup>により置換されていることを条件とする)

の化合物と、アンモニア、適当な、必要により置換されていてもよいアルキルアミン、ジアルキルアミンもしくはイミノ化合物又はそれらの好適な塩もしくは誘導体、例えば、モルホリンとの反応。

本発明によれば、アミノ基、アルキルアミノ基又はイミノ基を含む一般式Iの化合物が得られる場合、次いでこれはアシル化、シアン化又はスルホニル化により一般式Iの相当するアシル化合物、シアノ化合物又はスルホニル化合物に変換でき、この場合、好適なアシル化剤は、例えば、イソシアネート、カルバモイルクロリド、カルボン酸ハライド、無水カルボン酸及び活性剤、例えば、N,N'-カルボニルジイミダゾール、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド又は0-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートと一緒にカルボン酸であり、好適なスルホニル化剤はスルホニルハライドであり、また好適なシアン化剤は塩化シアン又は臭化シアンであり、かつ/又は

アミノ基、アルキルアミノ基又はイミノ基を含む一般式Iの化合物が得られ、次いでこれはアルキル化又は還元アルキル化により一般式Iの相当するアルキル化合物に変換でき、かつ/又は

クロロ-C<sub>1-4</sub>-アルキルスルホニル基又はブromo-C<sub>1-4</sub>-アルキルスルホニル基を含む一般式Iの化合物が得られ、次いでこれはアミンとの反応により相当するアミノ-C<sub>1-4</sub>-アルキルスルホニル化合物に変換でき、かつ/又は

tert-ブチルオキシカルボニルアミノ基、N-アルキル-N-(tert-ブチルオキシカルボニル)アミノ基又はN-tert-ブチルオキシカルボニルイミノ基を含む一般式Iの化合物が得られ

、次いでこれは塩酸又はトリフルオロ酢酸の如き酸による処理により一般式 I の相当するアミノ化合物、アルキルアミノ化合物又はイミノ化合物に変換し得る。

【0029】

上記反応において、存在し得る反応性基、例えば、ヒドロキシル基、アミノ基、アルキルアミノ基又はイミノ基は通例の保護基（これらはその反応後に再度開裂される）により反応中に保護し得る。

例えば、トリメチルシリル基、アセチル基、トリチル基、ベンジル基又はテトラヒドロピラニル基がヒドロキシル基の保護基として可能である。

アミノ基、アルキルアミノ基又はイミノ基に可能な保護基は、例えば、ホルミル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ベンジル基、メトキシベンジル基又は2,4-ジメトキシベンジル基である。

使用した保護基の任意のその後の開裂は、例えば、水性溶媒、例えば、水、イソプロパノール/水、酢酸/水、テトラヒドロフラン/水又はジオキサン/水中で、酸、例えば、トリフルオロ酢酸、塩酸もしくは硫酸の存在下で、又はアルカリ塩基、例えば、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウムの存在下で加水分解により、又は例えば、ヨードトリメチルシランの存在下で非プロトンの、0~120 の温度、好ましくは10~100 の温度で行なわれる。

しかしながら、ベンジル基、メトキシベンジル基又はベンジルオキシカルボニル基の開裂は、例えば、水添分解により、例えば、パラジウム/カーボンの如き触媒の存在下で好適な溶媒、例えば、メタノール、エタノール、酢酸エチル又は氷酢酸中で、必要により塩酸の如き酸を添加して、0~100 の温度、好ましくは20~60 の温度で、1~7バール、好ましくは3~5バールの水素圧で水素を使用して行なわれる。しかしながら、2,4-ジメトキシベンジル基の開裂はトリフルオロ酢酸中でアニソールの存在下で行なわれることが好ましい。

【0030】

tert-ブチル基又はtert-ブチルオキシカルボニル基の開裂は必要により溶媒、例えば、塩化メチレン、ジオキサン、メタノール又はジエチルエーテルを使用して、トリフルオロ酢酸もしくは塩酸の如き酸による処理又はヨードトリメチルシランによる処理により行なわれることが好ましい。

トリフルオロアセチル基の開裂は、必要により酢酸の如き溶媒の存在下で50~120 の温度で塩酸の如き酸による処理により、又は、必要によりテトラヒドロフランもしくはメタノールの如き溶媒の存在下で0~50 の温度で水酸化ナトリウム溶液による処理により行なわれることが好ましい。

更に、既に先に記載されたような、得られた一般式 I の化合物は、それらの鏡像体及び/又はジアステレオマーに分離し得る。こうして、例えば、シス/トランス混合物をそれらのシス異性体及びトランス異性体に分離し、また少なくとも一つの光学活性炭素原子を有する化合物をそれらの鏡像体に分離することが可能である。

こうして、例えば、得られたシス/トランス混合物はクロマトグラフィーによりそれらのシス異性体及びトランス異性体に分離でき、ラセミ体で生じる、得られた一般式 I の化合物はそれ自体知られている方法 (Allinger N. L. 及び Eliel E. L. 著 "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971を参照のこと)によりそれらの光学鏡像体に分離でき、また少なくとも2個の不斉炭素原子を有する一般式 I の化合物はそれ自体知られている方法、例えば、クロマトグラフィー及び/又は分別結晶化によりそれらの物理化学的相違に基いてそれらのジアステレオマーに分離でき、それらがラセミ形態で生じる場合には、それらが続いて上記のように鏡像体に分離し得る。

【0031】

鏡像体の分離はキラル相によるカラム分離もしくは光学活性溶媒からの再結晶により、又は光学活性物質（ラセミ化合物と塩又は誘導体、例えば、エステル又はアミドを生成する）、特に酸及びその活性化誘導体またはアルコールと反応させ、こうして得られたジア

10

20

30

40

50

ステレオマー塩混合物又は誘導体を、例えば、異なる溶解性に基いて分離することにより行なわれることが好ましく、この場合、遊離鏡像体は好適な薬剤の作用により純粋なジアステレオマー塩又は誘導体から放出し得る。特に普通の、光学活性酸は、例えば、酒石酸又はジベンゾイル酒石酸、ジ-*o*-トリル酒石酸、リンゴ酸、マンデル酸、ショウノウスルホン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸又はキナ酸のD-形態及びL-形態である。可能な光学活性アルコールは、例えば、(+)-メントール又は(-)-メントールであり、またアミド中の光学活性アシル基は、例えば、(+)-又は(-)-メンチルオキシカルボニルである。

更に、得られた式Iの化合物はそれらの塩、特に医薬投与のために無機酸又は有機酸とのそれらの生理学上許される塩に変換し得る。これに可能な酸は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、リン酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸、酒石酸又はマレイン酸である。

10

#### 【0032】

出発物質として使用された一般式II~IXの化合物は文献により知られており、又は必要により保護基を更に導入して、文献によりそれ自体知られている方法又は上記方法により得られる(例えば、式IV又はVII及びVIIIの化合物)。

既に先に記載されたように、本発明の一般式Iの化合物及びそれらの生理学上許される塩は有益な薬理的性質、特に表皮成長因子受容体(EGF-R)により媒介されるシグナル伝達に対する抑制作用を有し、これは、例えば、リガンド結合、受容体二量体化又はチロシンキナーゼそれ自体の抑制により生じられる。更には、更に下方にある成分へのシグナルの伝達がブロックされることが可能である。

20

新規化合物の生物学的性質を以下のように試験した。

ヒトEGF受容体キナーゼの抑制を細胞質チロシンキナーゼドメイン(Nature 309 (1984), 418に公表された配列に基づいてメチオニン664~アラニン1186)の助けにより測定した。このために、バキュロウイルス発現系を使用して、タンパク質をSf9昆虫細胞中でGST融合タンパク質として発現した。

酵素活性の測定を連続希釈液中で試験化合物の存在下又は不在下で行なった。シグマからのポリマー-pEY(4:1)を基質として使用した。ピオチニル化pEY(bio-pEY)をトレーサー及び基質として添加した。反応溶液夫々100 $\mu$ lは50% DMSO中のインヒビター10 $\mu$ l、基質溶液(200mM HEPES pH 7.4、50mM 酢酸マグネシウム、poly(EY) 2.5mg/ml、bio-pEY 5 $\mu$ g/ml) 20 $\mu$ l及び酵素製剤20 $\mu$ lを含んでいた。酵素反応を10mMの塩化マグネシウム中の100 $\mu$ MのATP溶液50 $\mu$ lの添加により開始した。bio-pEYへのホスフェートとり込みが時間及び酵素の量に関して線形であるように、酵素製剤の希釈を調節した。酵素製剤を20mM HEPES pH 7.4、1mM EDTA、130mM 塩化ナトリウム、0.05%のトリトンX-100、1mM DTT及び10%のグリセロール中で希釈した。

30

酵素アッセイを30分の期間にわたって室温で行ない、停止溶液(20mM HEPES pH 7.4中の250mM EDTA) 50 $\mu$ lの添加により終了させた。100 $\mu$ lをストレプトアビジン被覆マイクロタイタ・プレートに移し、室温で60分間インキュベートした。次いでプレートを洗浄溶液(50mM Tris、0.05%のトゥイーン20) 200 $\mu$ lで洗浄した。HRPO標識抗PY抗体(トランスダクション・ラボラトリーズからのPY20H Anti-PTyr:HRP、250ng/ml) 100 $\mu$ lの添加後に、その混合物を60分間インキュベートした。次いでマイクロタイタ・プレートを洗浄溶液夫々200 $\mu$ lで3回洗浄した。次いでサンプルをTMB-ペルオキシダーゼ溶液(A:B=1:1、キルケガード・ペリー・ラボラトリーズ) 100 $\mu$ lで処理した。10分後、反応を停止した。吸光度をELISAリーダーでOD<sub>450nm</sub>で測定した。全てのデータ点を3回反復で測定した。

40

シグモイド曲線に関する分析プログラム(グラフ・パッド・プリズム・バージョン3.0)を使用して、データを反復計算によりフィットした。全ての分析は0.9以上の相関関係係数を有していた。曲線から、EGF受容体キナーゼの活性を50%まで抑制する活性物質濃度(IC<sub>50</sub>)を誘導した。

#### 【0033】

本発明の一般式Iの化合物は、例えば、ヒトEGF受容体のチロシンキナーゼによるシグナル伝達を抑制し、それ故、チロシンキナーゼの機能亢進により生じられる病態生理学的

50

プロセスの治療に有益である。これらは、例えば、良性又は悪性の腫瘍、特に上皮源及び神経上皮源の腫瘍、転移の形成及び血管内皮細胞の異常増殖（新生血管形成）である。

また、本発明の化合物は、例えば、気道の炎症性疾患において、増大又は変化された粘液生成（これはチロシンキナーゼの刺激により生じられる）により伴われる気道及び肺の疾患、例えば、急性気管支炎、慢性気管支炎、慢性閉塞性気管支炎(COPD)、咳、肺気腫、アレルギー性又は非アレルギー性の鼻炎又は副鼻腔炎、慢性の副鼻腔炎又は鼻炎、喘息、アレルギー性気管支炎、肺炎、農夫病、反応性亢進気道、例えば、細菌もしくはウイルス、ぜん虫、菌類又は原生動物による感染症により生じた気管支炎又は肺炎、小児喘息、気管支拡張、急性呼吸困難症候群(ARDS)、肺水腫、種々の原因、例えば、発汗、毒性ガス又は蒸気の吸入、心不全、放射線、化学療法の結果としての、またエリテマトーデスにおける気管支炎もしくは肺炎もしくは間質性肺炎又は肺繊維症、全身性硬皮症、アスベスト肺、けい肺、ベスニエ-ベック病又はサルコイドーシス、肉芽腫症、突発性肺繊維症(IPF)、腭のう胞性繊維炎又は腭繊維症、或いは 1-アンチトリプシン欠乏症又は鼻ポリープの予防及び治療に有益である。

また、これらの化合物は、例えば、慢性炎症変化の場合に見られるような、チロシンキナーゼの乱された活性により伴われる胃腸道及び胆管並びに胆嚢の疾患、例えば、胃腸道の絨毛性又は腺腫様ポリープ、家族性結腸ポリープ症のポリープ、ガードナー症候群の腸ポリープ、ポイツ-ジェガーズ症候群のポリープ、炎症性シュードポリープ、若年性ポリープ、深在性のう胞性大腸炎及び腸壁のう胞状気腫、急性もしくは慢性胆嚢炎、クローン病、潰瘍性大腸炎のポリープ、胃腸道の潰瘍又はポリープ、増大された分泌により伴われる胃腸道の疾患、例えば、メネトリエ病、分泌性アデノーマ又はタンパク質損失症候群の治療に適している。

更に、一般式 I の化合物及びそれらの生理学上許される塩はチロシンキナーゼの異常機能により生じられる皮膚及び関節の炎症性疾患、例えば、表皮増殖過剰（乾癬）及び関節炎の治療、並びに良性前立腺過形成(BPH)、免疫系の疾患及び造血細胞の増殖過剰の治療に使用し得る。

#### 【0034】

本発明の化合物は、それらの生物学的性質のために、単独で使用でき、又は、例えば、腫瘍治療、単一療法におけるその他の薬理的活性化合物と組み合わせて又はその他の抗腫瘍治療薬と組み合わせて、例えば、トポイソメラーゼインヒビター（例えば、エトポシド）、有糸分裂インヒビター（例えば、ビンブラスチン）、核酸と相互作用する化合物（例えば、シス-プラチン、シクロホスファミド、アドリアマイシン）、ホルモンアンタゴニスト（例えば、タモキシフェン）、代謝プロセスのインヒビター（例えば、5-FU等）、サイトカイン（例えば、インターフェロン）、抗体等と組み合わせて使用し得る。気道疾患の治療のために、これらの化合物は単独で使用でき、又はその他の気道治療薬、例えば、分泌抑制活性（例えば、アンブロキシソール、N-アセチルシステイン）、気管支抑制活性（例えば、チオトロピウムもしくはイプラトロピウム又はフェノテロール、サルメテロール、サルブタモール）及び/又は抗炎症活性（例えば、テオフィリン又はグルココルチコイド）を有する化合物と組み合わせて使用し得る。胃腸道の領域における疾患の治療のために、これらの化合物は同様に単独で投与でき、又は運動性もしくは分泌に影響する物質と組み合わせて投与し得る。これらの組み合わせは同時又は逐次投与し得る。

これらの化合物単独又はその他の活性化合物と組み合わせての投与は静脈内、皮下、筋肉内、腹腔内、鼻内、吸入又は経皮もしくは経口で行なわれ、エアゾール製剤が吸入に特に適している。

医薬投与の場合、本発明の化合物は一般に体重1kg当り0.01-100mg、好ましくは0.1-15mgの投薬量で温血脊椎動物、特にヒトに使用される。投与のために、これらは通例のガレン製剤、例えば、錠剤、被覆錠剤、カプセル、粉末、懸濁液、溶液、スプレー又は座薬中に、例えば、トウモロコシ澱粉、ラクトース、蔗糖、微結晶性セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、クエン酸、酒石酸、水、水/エタノール、水/グリセロール、水/ソルビトール、水/ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、

10

20

30

40

50

ステアリルアルコール、カルボキシメチルセルロース又は脂肪含有物質、例えば、硬質脂肪又はそれらの好適な混合物とともに混入される。

以下の実施例は本発明を大いに詳しく説明することを目的とし、それを限定するものではない。

【実施例】

【0035】

最終化合物の調製

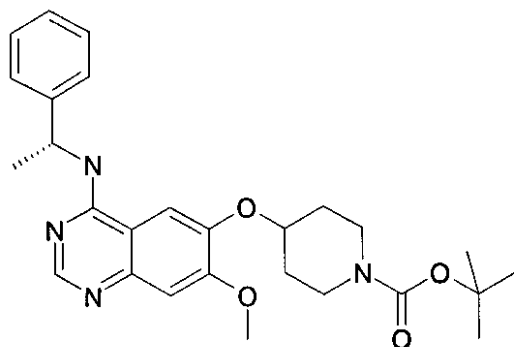
実施例 1

(R)-4-(1-フェニルエチルアミノ)-6-[1-(tert-ブチルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシキナゾリン

10

【0036】

【化8】



20

【0037】

(R)-4-(1-フェニルエチルアミノ)-6-ヒドロキシ-7-メトキシキナゾリン (W0 02/18351を参照のこと) 4.8g、1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-4-(p-トルエンシルホニルオキシ)ピペリジン7.55g、炭酸カリウム5.7g及びジメチルホルムアミド50mlを60℃で48時間攪拌する。その反応混合物を酢酸エチル300mlで希釈し、水で振とうすることにより3回抽出する。有機相を塩化ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥させ、濃縮する。酢酸エチル/メタノール/濃アンモニア水溶液を使用して残渣をシリカゲルカラムによるクロマトグラフィーにより精製する。

30

収量：5.2g (理論値の67%)

$R_f$ ：0.53 (シリカゲル、酢酸エチル/メタノール/濃アンモニア水溶液=95:5:1)

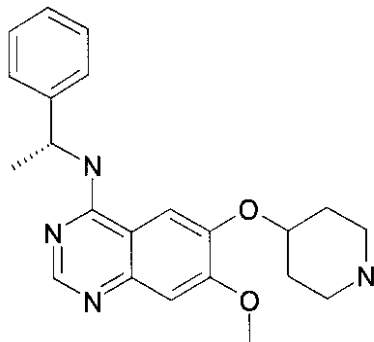
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>)：m/z=479 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 2

(R)-4-(1-フェニルエチルアミノ)-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン二塩酸塩

【0038】

【化9】



40

【0039】

塩化メチレン中で室温で5Mのイソプロパノール性塩酸による(R)-4-(1-フェニルエチル

50

アミノ)-6-[1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシ  
 キナゾリンの処理により調製した。

$R_f$  : 0.52 (逆相シリカゲルRP8、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=50:50:1)

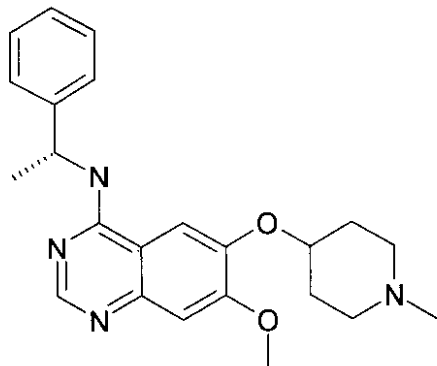
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z=379$  [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 3

(R)-4-(1-フェニルエチルアミノ)-6-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシキ  
 ナゾリン

【0040】

【化10】



10

【0041】

テトラヒドロフラン中でホルムアルデヒド、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム及び  
 N-エチルジイソプロピルアミンによる(R)-4-(1-フェニルエチルアミノ)-6-(ピペリジン-4-  
 -イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン二塩酸塩の処理により調製した。

$R_f$  : 0.48 (逆相シリカゲルRP8、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸=50:50:1)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z=393$  [M+H]<sup>+</sup>

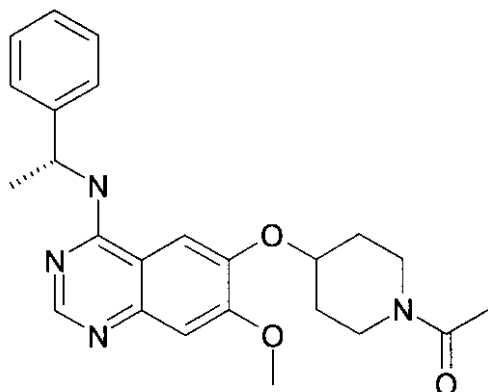
#### 実施例 4

(R)-4-(1-フェニルエチルアミノ)-6-(1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ  
 キナゾリン

30

【0042】

【化11】



40

【0043】

50

テトラヒドロフラン中で無水酢酸及びN-エチルジイソプロピルアミンによる(R)-4-(1-フェニルエチルアミノ)-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン二塩酸塩の処理により調製した。

$R_f$  : 0.19 (シリカゲル、酢酸エチル/メタノール/濃アンモニア水溶液=90:10:1)

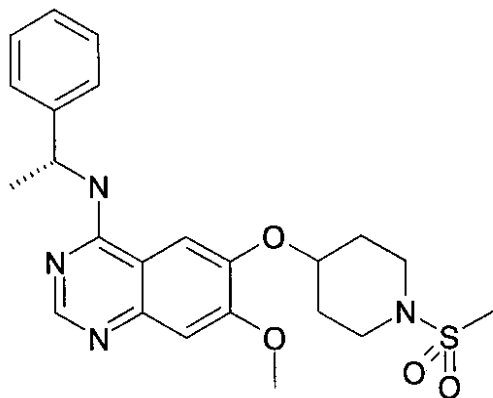
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z=421$  [M+H]<sup>+</sup>

実施例4と同様にして、下記の化合物を得る。

(1) (R)-4-(1-フェニルエチルアミノ)-6-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン

【0044】

【化12】



10

20

【0045】

メタンスルホン酸クロリドを使用して、その反応を行なう。

$R_f$  : 0.48 (シリカゲル、酢酸エチル/メタノール/濃アンモニア水溶液=90:10:1)

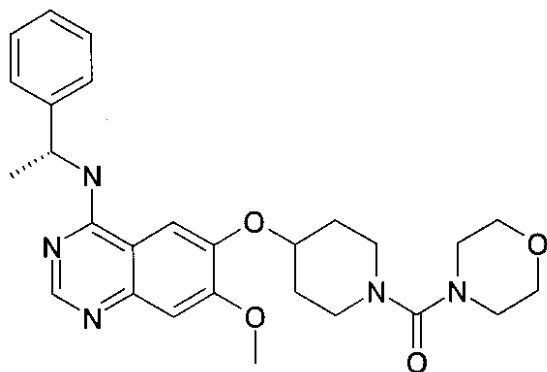
質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z=457$  [M+H]<sup>+</sup>

(2) (R)-4-(1-フェニルエチルアミノ)-6-{1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシキナゾリン

30

【0046】

【化13】



40

【0047】

(モルホリン-4-イル)カルボニルクロリドを使用して、その反応を行なう。

50

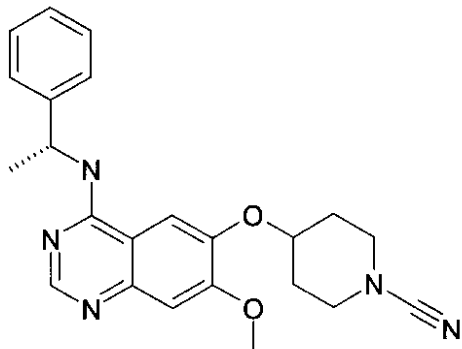
$R_f$  : 0.34 (シリカゲル、酢酸エチル/メタノール/濃アンモニア水溶液=90:10:1)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z=492$  [M+H]<sup>+</sup>

(3) (R)-4-(1-フェニルエチルアミノ)-6-(1-シアノピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシキナゾリン

【0048】

【化14】



10

【0049】

塩化メチレン中で臭化シアンを使用して、その反応を行なう。

$R_f$  : 0.54 (シリカゲル、酢酸エチル/メタノール/濃アンモニア水溶液=95:5:1)

質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z=404$  [M+H]<sup>+</sup>

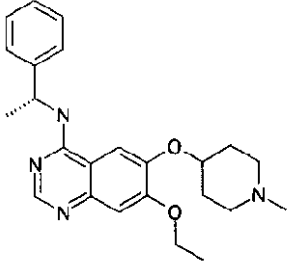
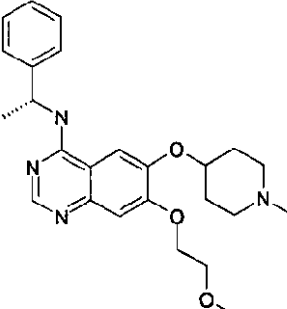
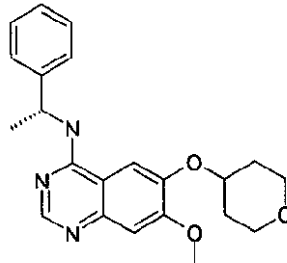
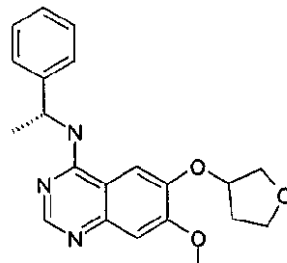
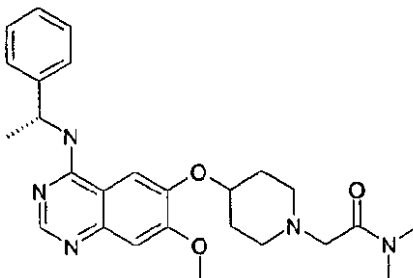
20

また、上記実施例及び文献により知られているその他の方法と同様にして、下記の化合物を調製し得る。

30

【0050】

【化 1 5】

列番号	構造
(1)	
(2)	
(3)	
(4)	
(5)	

10

20

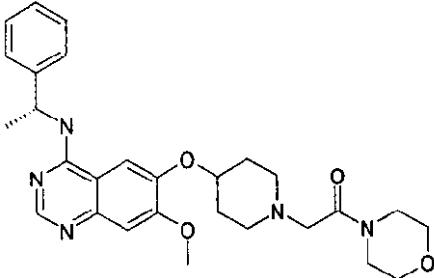
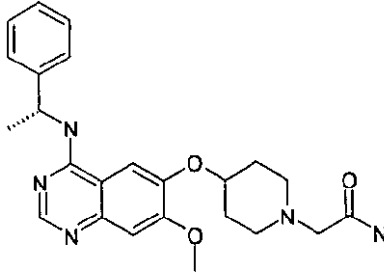
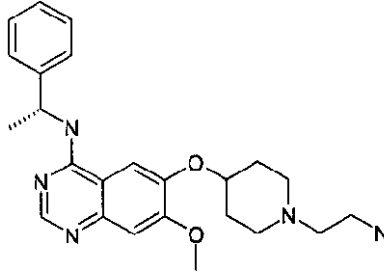
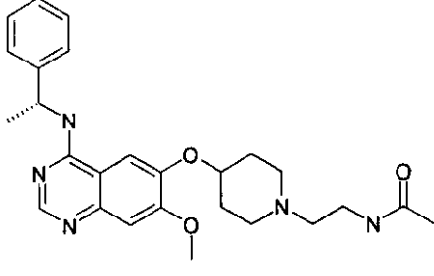
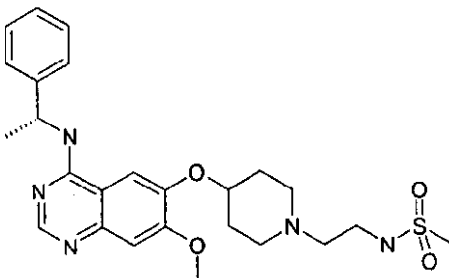
30

40

【 0 0 5 1 】

50

【化 1 6】

列番号	構造
(6)	
(7)	
(8)	
(9)	
(10)	

10

20

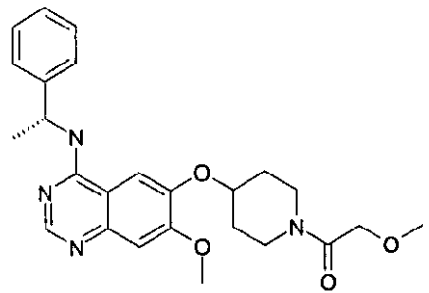
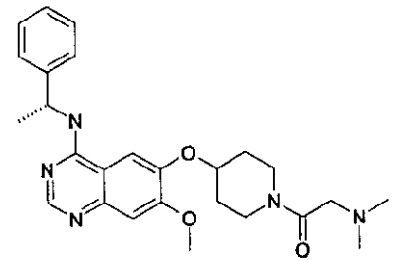
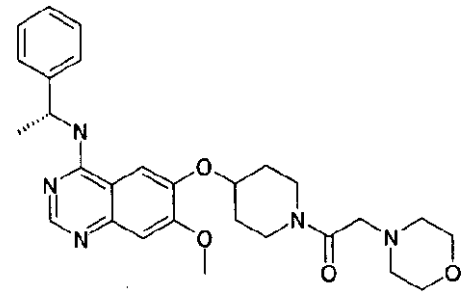
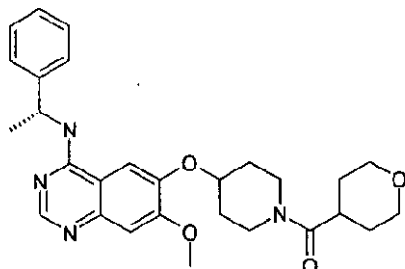
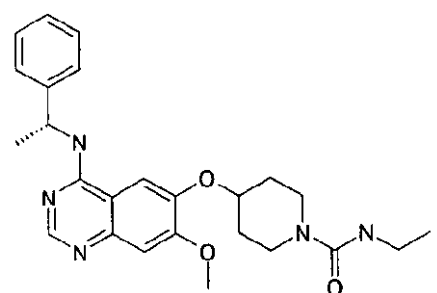
30

40

【 0 0 5 2 】

50

【化 1 7】

列番号	構造
(11)	
(12)	
(13)	
(14)	
(15)	

10

20

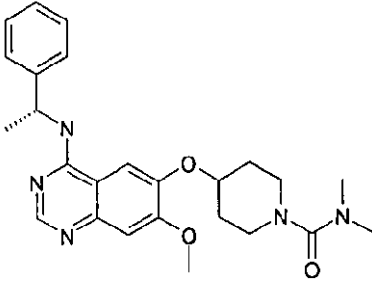
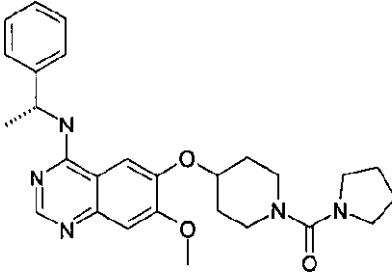
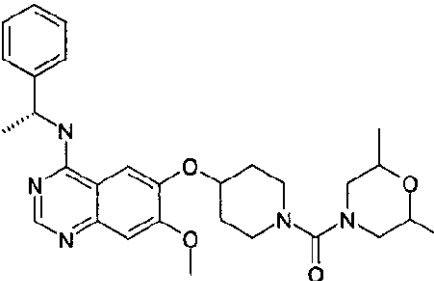
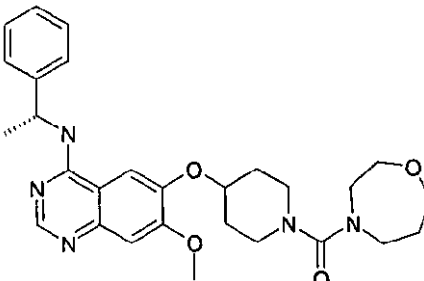
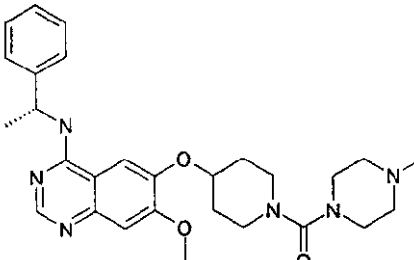
30

40

【 0 0 5 3 】

50

【化 1 8】

列番号	構造
(16)	
(17)	
(18)	
(19)	
(20)	

10

20

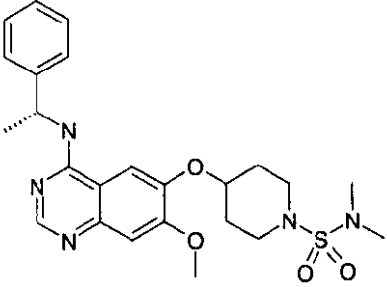
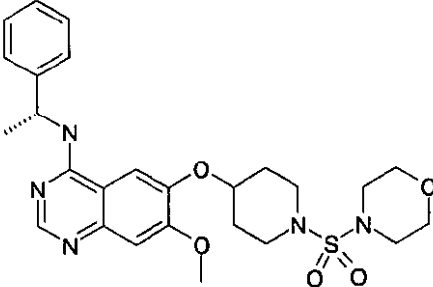
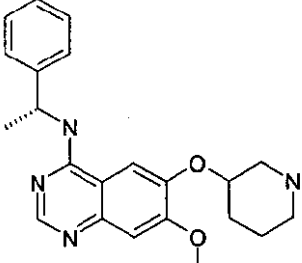
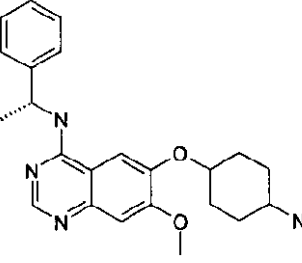
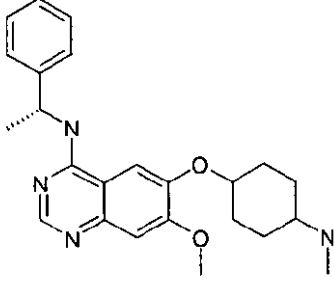
30

40

【 0 0 5 4 】

50

【化 19】

列番号	構造
(21)	
(22)	
(23)	
(24)	
(25)	

10

20

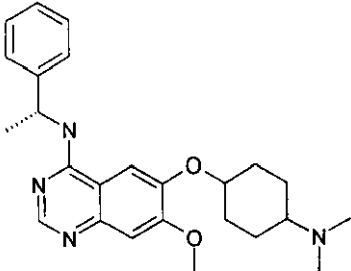
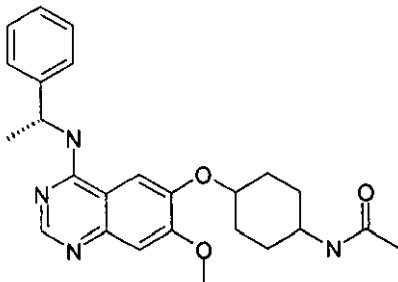
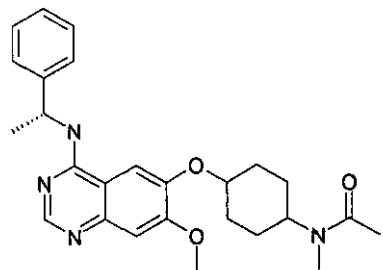
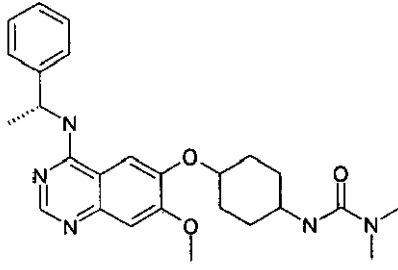
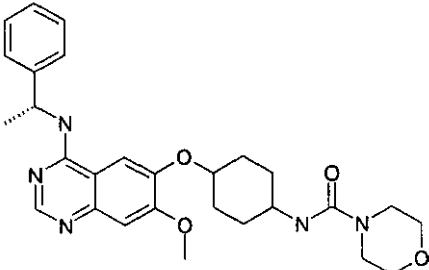
30

40

【 0 0 5 5 】

50

【化 2 0】

列番号	構造
(26)	
(27)	
(28)	
(29)	
(30)	

10

20

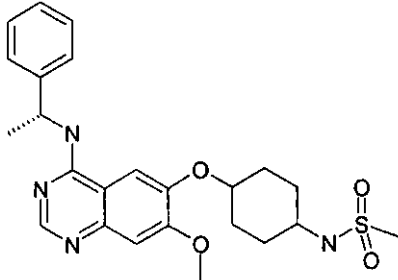
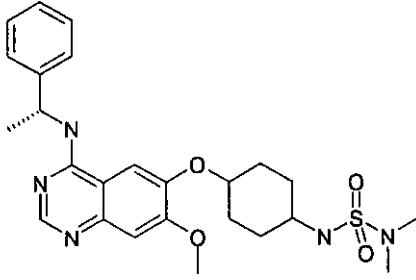
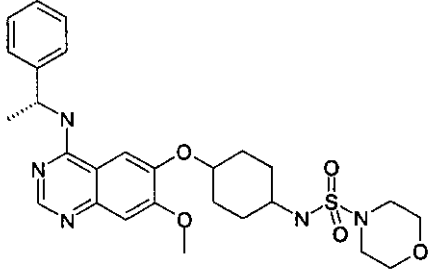
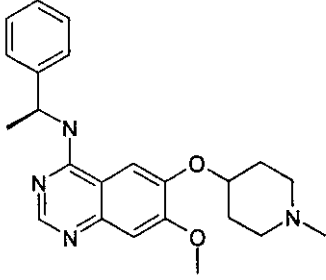
30

40

【 0 0 5 6】

50

## 【化 2 1】

列番号	構造
(31)	
(32)	
(33)	
(34)	

10

20

30

40

50

## 【 0 0 5 7 】

## 実施例 5

活性物質75mgを含む被覆錠剤

組成：

1個の被覆錠剤コアは以下の成分を含む。

活性物質	75.0mg
リン酸カルシウム	93.0mg
トウモロコシ澱粉	35.5mg
ポリビニルピロリドン	10.0mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	15.0mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5mg

230.0mg

調製：

活性物質をリン酸カルシウム、トウモロコシ澱粉、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び記載量の半分のステアリン酸マグネシウムと混合する。直径約13mmを有するプレス成形物を錠剤製造機中で調製し、好適な機械でこれらを1.5mmのメッシュ幅を有する篩中ですり砕き、残量のステアリン酸マグネシウムと混合する。このグラニュールを錠剤製造機でプレスして所望の形状を有する錠剤を得る。

コア重量：230mg

ダイ：9mm、凸形

こうして調製した被覆錠剤コアを実質的にヒドロキシプロピルメチルセルロースからなるフィルムで被覆する。完成フィルム被覆錠剤を蜜蝋で艶出しする。 10

被覆錠剤の重量：245mg

【0058】

実施例6活性物質100mgを含む錠剤組成：

1個の錠剤は以下の成分を含む。

活性物質	100.0mg	
ラクトース	80.0mg	
トウモロコシ澱粉	34.0mg	20
ポリビニルピロリドン	4.0mg	
ステアリン酸マグネシウム	<u>2.0mg</u>	
	220.0mg	

調製方法：

活性化化合物、ラクトース及び澱粉を混合し、ポリビニルピロリドンの水溶液で一様に湿らせる。湿った塊を篩にかけ（メッシュ幅2.0mm）、ラック型乾燥オープン中で50で乾燥した後、それを再度篩にかけ（メッシュ幅1.5mm）、滑剤を添加する。プレスに供する混合物を加工して錠剤を得る。

錠剤重量：220mg

直径：10mm、両面に切子面、そして一面に破断ノッチを有する2層。 30

【0059】

実施例7活性物質150mgを含む錠剤組成：

1個の錠剤は以下の成分を含む。

活性物質	150.0mg	
粉末ラクトース	89.0mg	
トウモロコシ澱粉	40.0mg	
コロイドケイ酸	10.0mg	
ポリビニルピロリドン	10.0mg	40
ステアリン酸マグネシウム	<u>1.0mg</u>	
	300.0mg	

調製：

ラクトース、トウモロコシ澱粉及びケイ酸と混合した活性物質を20%の濃度のポリビニルピロリドン水溶液で湿らせ、1.5mmのメッシュ幅を有する篩により粉末にする。

45で乾燥したグラニュールを再度同篩によりすり砕き、記載量のステアリン酸マグネシウムと混合する。錠剤を混合物からプレスする。

錠剤重量：300mg

ダイ：10mm、平ら。

【0060】

50

実施例 8活性物質 150mg を含む硬質ゼラチンカプセル組成：

1 個のカプセルは以下の成分を含む。

活性化合物	150.0mg
トウモロコシ澱粉（乾燥）	約 180.0mg
ラクトース（粉末）	約 87.0mg
ステアリン酸マグネシウム	<u>3.0mg</u>
	約 420.0mg

調製：

活性化合物を賦形剤とブレンドし、0.75mm のメッシュ幅の篩に通し、好適な装置中で均一に混合する。最終混合物をサイズ 1 の硬質ゼラチンカプセルに入れる。

カプセル充填：約 320mg

カプセルシェル：硬質ゼラチンカプセルサイズ 1

実施例 9活性物質 150mg を含む座薬組成：

1 個の座薬は以下の成分を含む。

活性化合物	150.0mg
ポリエチレングリコール 1500	550.0mg
ポリエチレングリコール 6000	460.0mg
ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート	<u>840.0mg</u>
	2000.0mg

調製：

座薬物質を融解した後、活性化合物をその中に均一に分散させ、融解物を予め冷却した金型に注入する。

【 0 0 6 1 】

実施例 10活性物質 50mg を含む懸濁液組成：

懸濁液 100ml は以下の成分を含む。

活性化合物	1.00g
カルボキシメチルセルロース Na 塩	0.10g
メチル p-ヒドロキシベンゾエート	0.05g
プロピル p-ヒドロキシベンゾエート	0.01g
蔗糖	10.00g
グリセロール	5.00g
70% 濃度のソルビトール溶液	20.00g
矯味矯臭薬	0.30g
蒸留水	100.00ml

調製：

蒸留水を 70 に加熱する。メチル p-ヒドロキシベンゾエート及びプロピル p-ヒドロキシベンゾエートそしてまたグリセロール及びカルボキシメチルセルロースナトリウム塩を攪拌しながらこれに溶解する。その混合物を室温に冷却し、活性化合物を攪拌しながら添加し、均一に分散させる。糖、ソルビトール溶液及び矯味矯臭薬を添加し、溶解した後、懸濁液を攪拌しながら脱気のために排気する。

懸濁液 5ml は活性化合物 50mg を含む。

【 0 0 6 2 】

実施例 11活性物質 10mg を含むアンプル

10

20

30

40

50

組成：

活性化化合物	10.0mg
0.01Nの塩酸	充分な量
2回蒸留水	2.0ml

調製：

活性物質を必要な量の0.01NのHClに溶解し、塩化ナトリウムを使用して等張にし、無菌濾過し、2mlのアンプルに入れる。

実施例 12活性物質50mgを含むアンプル組成：

活性物質	50.0mg
0.01Nの塩酸	充分な量
2回蒸留水	10.0ml

調製：

活性物質を必要な量の0.01NのHClに溶解し、塩化ナトリウムを使用して等張にし、無菌濾過し、10mlのアンプルに入れる。

実施例 13活性物質5mgを含む粉末吸入用のカプセル

1個のカプセルは以下の成分を含む。

活性物質	5.0mg
吸入目的のラクトース	15.0mg
	20.0mg

調製：

活性物質を吸入目的のラクトースと混合する。その混合物をカプセル製造機でカプセルに入れる（空のカプセルの重量：約50mg）。

カプセル重量：70.0mg

カプセルサイズ：3

【0063】

実施例 14活性物質2.5mgを含む手動ネブライザー用の吸入溶液

1回のストロークは以下の成分を含む。

活性物質	2.500mg
ベンザルコニウムクロリド	0.001mg
1Nの塩酸	充分な量
エタノール/水(50/50)	15.000mg

調製：

活性物質及びベンザルコニウムクロリドをエタノール/水(50/50)に溶解する。1Nの塩酸を使用してその溶液のpHを調節する。調節された溶液を濾過し、手動ネブライザーに適した容器（カートリッジ）に入れる。

容器の充填質量：4.5g

10

20

30

40

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/010723

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
IPC 7	C07D401/12	C07D405/12 C07D405/14 C07D413/14 C07D239/94 A61K31/4706 A61K31/517 A61P35/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
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, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00/55141 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG; HIMMELSBACH, FRANK; LANGKOPF, ELKE; BL) 21 September 2000 (2000-09-21) Beispiele; claims 1,2,9-13	1-10
Y	WO 02/18351 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG; HIMMELSBACH, FRANK; LANGKOPF, ELKE; JU) 7 March 2002 (2002-03-07) Beispiel II(5), Seite 33, Beispiele 3(4),(5), Seite 53; claims 1-4,8-11	1-10
Y	WO 02/18372 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG; HIMMELSBACH, FRANK; LANGKOPF, ELKE; JU) 7 March 2002 (2002-03-07) Beispiele; claims 1,3,6-9	1-10
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  24 February 2005		Date of mailing of the international search report  10/03/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  vanVoorsttotVoorst, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/010723

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 03/082290 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; HIMMELSBACH, FRANK; JUNG, B) 9 October 2003 (2003-10-09) Beispiele; claims 1-11 -----	1-10

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/010723

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0055141 A	21-09-2000	DE 19911509 A1	21-09-2000
		AU 772520 B2	29-04-2004
		AU 3166700 A	04-10-2000
		BG 105893 A	31-05-2002
		BR 0009076 A	26-12-2001
		CA 2368059 A1	21-09-2000
		CN 1343201 T	03-04-2002
		CZ 20013326 A3	12-12-2001
		EA 5098 B1	28-10-2004
		EE 200100484 A	16-12-2002
		WO 0055141 A1	21-09-2000
		EP 1163227 A1	19-12-2001
		HK 1043124 A1	03-12-2004
		HU 0201832 A2	28-12-2002
		JP 2002539199 T	19-11-2002
		NO 20014487 A	14-09-2001
		NZ 514706 A	28-11-2003
		PL 350522 A1	16-12-2002
		SK 13032001 A3	04-06-2002
		TR 200102782 T2	22-04-2002
		US 2002177601 A1	28-11-2002
ZA 200107185 A	21-06-2002		
WO 0218351 A	07-03-2002	DE 10042058 A1	07-03-2002
		AU 8769401 A	13-03-2002
		BG 107559 A	31-10-2003
		BR 0113519 A	01-07-2003
		CA 2417897 A1	30-01-2003
		CN 1449390 T	15-10-2003
		WO 0218351 A1	07-03-2002
		EP 1315705 A1	04-06-2003
		HU 0300819 A2	29-09-2003
		JP 2004507529 T	11-03-2004
		MX PA03001483 A	06-06-2003
		NO 20030870 A	25-02-2003
		PL 360248 A1	06-09-2004
		SK 2312003 A3	07-10-2003
		US 2002082271 A1	27-06-2002
		ZA 200300991 A	16-04-2004
WO 0218372 A	07-03-2002	DE 10042059 A1	07-03-2002
		AU 9548101 A	13-03-2002
		CA 2417652 A1	28-01-2003
		WO 0218372 A1	07-03-2002
		EP 1315718 A1	04-06-2003
		JP 2004507535 T	11-03-2004
		US 2002049197 A1	25-04-2002
WO 03082290 A	09-10-2003	DE 10214412 A1	09-10-2003
		DE 10231711 A1	22-01-2004
		AU 2003226705 A1	13-10-2003
		BR 0308902 A	04-01-2005
		CA 2476008 A1	09-10-2003
		WO 03082290 A1	09-10-2003
		EP 1492536 A1	05-01-2005
		US 2004048880 A1	11-03-2004

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/010723

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b>		
IPK 7	C07D401/12 C07D405/12 C07D405/14 A61K31/4706 A61K31/517	C07D413/14 C07D239/94 A61P35/00
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b>		
Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)		
IPK 7 C07D A61K A61P		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Belr. Anspruch Nr.
Y	WO 00/55141 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG; HIMMELSBACH, FRANK; LANGKOPF, ELKE; BL) 21. September 2000 (2000-09-21) Beispiele; Ansprüche 1,2,9-13	1-10
Y	WO 02/18351 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG; HIMMELSBACH, FRANK; LANGKOPF, ELKE; JU) 7. März 2002 (2002-03-07) Beispiel II(5), Seite 33, Beispiele 3(4),(5), Seite 53; Ansprüche 1-4,8-11	1-10
Y	WO 02/18372 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG; HIMMELSBACH, FRANK; LANGKOPF, ELKE; JU) 7. März 2002 (2002-03-07) Beispiele; Ansprüche 1,3,6-9	1-10
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
24. Februar 2005		10/03/2005
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter  vanVoorst tot Voorst, M

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/010723

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	WO 03/082290 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; HIMMELSBACH, FRANK; JUNG, B) 9. Oktober 2003 (2003-10-09) Beispiele; Ansprüche 1-11 -----	1-10

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/010723

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0055141	A	21-09-2000	DE 19911509 A1 21-09-2000
			AU 772520 B2 29-04-2004
			AU 3166700 A 04-10-2000
			BG 105893 A 31-05-2002
			BR 0009076 A 26-12-2001
			CA 2368059 A1 21-09-2000
			CN 1343201 T 03-04-2002
			CZ 20013326 A3 12-12-2001
			EA 5098 B1 28-10-2004
			EE 200100484 A 16-12-2002
			WO 0055141 A1 21-09-2000
			EP 1163227 A1 19-12-2001
			HK 1043124 A1 03-12-2004
			HU 0201832 A2 28-12-2002
			JP 2002539199 T 19-11-2002
			NO 20014487 A 14-09-2001
			NZ 514706 A 28-11-2003
			PL 350522 A1 16-12-2002
			SK 13032001 A3 04-06-2002
			TR 200102782 T2 22-04-2002
			US 2002177601 A1 28-11-2002
ZA 200107185 A 21-06-2002			
WO 0218351	A	07-03-2002	DE 10042058 A1 07-03-2002
			AU 8769401 A 13-03-2002
			BG 107559 A 31-10-2003
			BR 0113519 A 01-07-2003
			CA 2417897 A1 30-01-2003
			CN 1449390 T 15-10-2003
			WO 0218351 A1 07-03-2002
			EP 1315705 A1 04-06-2003
			HU 0300819 A2 29-09-2003
			JP 2004507529 T 11-03-2004
			MX PA03001483 A 06-06-2003
			NO 20030870 A 25-02-2003
			PL 360248 A1 06-09-2004
			SK 2312003 A3 07-10-2003
			US 2002082271 A1 27-06-2002
ZA 200300991 A 16-04-2004			
WO 0218372	A	07-03-2002	DE 10042059 A1 07-03-2002
			AU 9548101 A 13-03-2002
			CA 2417652 A1 28-01-2003
			WO 0218372 A1 07-03-2002
			EP 1315718 A1 04-06-2003
			JP 2004507535 T 11-03-2004
			US 2002049197 A1 25-04-2002
WO 03082290	A	09-10-2003	DE 10214412 A1 09-10-2003
			DE 10231711 A1 22-01-2004
			AU 2003226705 A1 13-10-2003
			BR 0308902 A 04-01-2005
			CA 2476008 A1 09-10-2003
			WO 03082290 A1 09-10-2003
			EP 1492536 A1 05-01-2005
			US 2004048880 A1 11-03-2004

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.			F I			テームコード(参考)
<b>A 6 1 P</b>	<b>1/04</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P	1/04		
<b>A 6 1 P</b>	<b>1/16</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P	1/16		

(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, IT, LU, 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, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72) 発明者 ヒンメルスバッハ フランク

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 1 ミッテルビベラッハ アーホルンヴェーク 1 6

(72) 発明者 ユング ビルジット

ドイツ連邦共和国 8 8 4 7 1 ラウプハイム ショーゼッカー 9

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB08 CC31 DD10 EE01

4C086 AA01 AA03 BC46 BC73 GA07 GA12 MA02 MA05 NA14 ZA59

ZA68 ZA75 ZB26

## 【要約の続き】

るためのこれらの使用、並びにこれらの製造に関する。