

(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2005-519953  
(P2005-519953A)

(43) 公表日 平成17年7月7日(2005.7.7)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 263/58</b>	C O 7 D 263/58	4 C O 5 6
<b>A61K 31/454</b>	A 6 1 K 31/454	4 C O 6 3
<b>A61K 31/497</b>	A 6 1 K 31/497	4 C O 8 6
<b>A61P 9/10</b>	A 6 1 P 9/10	
<b>A61P 25/00</b>	A 6 1 P 25/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 59 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2003-574639 (P2003-574639)  
 (86) (22) 出願日 平成15年3月5日 (2003.3.5)  
 (85) 翻訳文提出日 平成16年9月10日 (2004.9.10)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2003/002224  
 (87) 国際公開番号 W02003/076420  
 (87) 国際公開日 平成15年9月18日 (2003.9.18)  
 (31) 優先権主張番号 102 10 779.3  
 (32) 優先日 平成14年3月12日 (2002.3.12)  
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(71) 出願人 591032596  
 メルク パテント ゲゼルシャフト ミット  
 ベシュレンクテル ハフトング  
 Merck Patent Gesell  
 schaft mit beschræ  
 nkter Haftung  
 ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダ  
 ルムシュタット フランクフルター シュ  
 トラーセ 250  
 Frankfurter Str. 25  
 0, D-64293 Darmstadt  
 , Federal Republic o  
 f Germany  
 (74) 代理人 100123788  
 弁理士 宮崎 昭夫

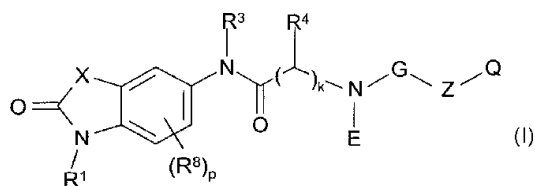
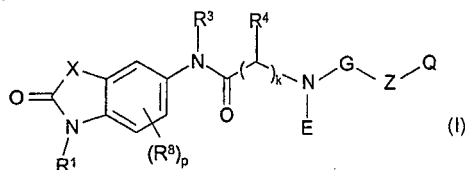
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 環状アミド類

(57) 【要約】

本発明は、脳血管疾患、てんかん、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソンもしくはハンチントン病、脳虚血、梗塞または精神病を含む神経変性疾患と闘うための興奮性アミノ酸拮抗薬として用いられる式 (I) の化合物ならびに薬剤として有用なそれらの誘導体、塩、溶媒和物および立体異性体および混合物 (式中、X、Y、Z、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>8</sup>、p、k、E、G、ZおよびQは、請求項1で定義した通りである) に関する。

【化1】

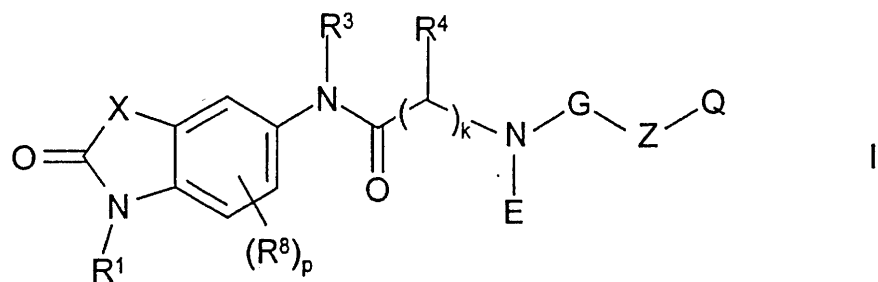


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I の化合物

## 【化 1】



10

ならびに薬剤として使用できるそれらの誘導体、塩、溶媒和物および立体異性体ならびにそれらの混合物

[ 式中、

$R^1$  は、H または A であり、

A は、炭素原子 1 から 10 個を有する直鎖または分枝鎖アルキル、炭素原子 2 から 10 個を有するアルケニル、炭素原子 1 から 10 個を有するアルコキシまたは炭素原子 2 から 10 個を有するアルコシアルキルであり、

X は、O、S、N -  $R^2$ 、 $CH_2$  または  $CH_2CH_2$  であり、

20

$R^2$  は、H または A であり、

$R^3$  は、H、A、 $(CH_2)_nHet$ 、 $(CH_2)_nAr$  または炭素原子 3 から 7 個を有するシクロアルキルであり、

$R^4$  は、独立に、H、A、炭素原子 3 から 7 個を有するシクロアルキル、 $(CH_2)_nO_2$ 、 $(CH_2)_nHet$ 、 $(CH_2)_nAr$ 、 $(CH_2)_nCOR^6$ 、 $(CH_2)_nCO(CH_2)_mAr$ 、 $(CH_2)_nCO(CH_2)_mHet$ 、 $(CH_2)_nCOO(CH_2)_mAr$ 、 $(CH_2)_nCOO(CH_2)_mHet$ 、 $(CH_2)_nOR^6$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_mAr$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_mHet$ 、 $(CH_2)_nSR^6$ 、 $(CH_2)_nS(CH_2)_mAr$ 、 $(CH_2)_nS(CH_2)_mHet$ 、 $(CH_2)_nN(R^6)(CH_2)_mAr$ 、 $(CH_2)_nN(R^6)(CH_2)_mHet$ 、 $(CH_2)_nSO_2N(R^6)(CH_2)_mAr$ 、 $(CH_2)_nN(R^6)SO_2(CH_2)_mAr$ 、 $(CH_2)_nSO_2N(R^6)(CH_2)_mHet$ 、 $(CH_2)_nN(R^6)SO_2(CH_2)_mHet$ 、 $(CH_2)_nCON(R^6)(CH_2)_mAr$ 、 $(CH_2)_nN(R^6)CO(CH_2)_mAr$ 、 $(CH_2)_nCON(R^6)(CH_2)_mHet$ 、 $(CH_2)_nN(R^6)CO(CH_2)_mHet$ 、 $(CH_2)_nN(R^6)_2$ 、 $CH=N-OA$ 、 $CH_2CH=N-OA$ 、 $(CH_2)_nNHOA$ 、 $(CH_2)_n(R^6)Het$ 、 $(CH_2)_nCH=N-Het$ 、 $(CH_2)_nOCOR^6$ 、 $(CH_2)_nOC(O)N(R^6)_2$ 、 $(CH_2)_nOC(O)NR^6(CH_2)_mAr$ 、 $(CH_2)_nOC(O)NR^6(CH_2)_mHet$ 、 $(CH_2)_nNR^6COOR^6$ 、 $(CH_2)_nNR^6COO(CH_2)_mAr$ 、 $(CH_2)_nNR^6COO(CH_2)_mHet$ 、 $(CH_2)_nN(R^6)CH_2CH_2OR^6$ 、 $(CH_2)_nN(R^6)CH_2CH_2OCF_3$ 、 $(CH_2)_nN(R^6)C(R^6)HCOOR^6$ 、 $(CH_2)_nN(R^6)CH_2COHet$ 、 $(CH_2)_nN(R^6)CH_2Het$ 、 $(CH_2)_nN(R^6)CH_2CH_2N(R^6)CH_2COOR^6$ 、 $(CH_2)_nN(R^6)CH_2CH_2N(R^6)_2$ 、 $CH=CHCOOR^6$ 、 $CH=CHCH_2NR^6Het$ 、 $CH=CHCH_2N(R^6)_2$ 、 $CH=CHCH_2OR^6$ 、 $(CH_2)_nN(COOR^6)COOR^6$ 、 $(CH_2)_nN(CONH_2)COOR^6$ 、 $(CH_2)_nN(CONH_2)CONH_2$ 、 $(CH_2)_nN(CH_2COOR^6)COOR^6$ 、 $(CH_2)_nN(CH_2CONH_2)COOR^6$ 、 $(CH_2)_nN(CH_2CONH_2)CONH_2$ 、 $(CH_2)_nCHR^6COR^6$ 、 $(CH_2)_nCHR^6COOR^6$ 、 $(CH_2)_nCHR^6CH_2OR^6$ 、 $(CH_2)_nOCN$  または  $(CH_2)_nNC$  O から選択され、

30

40

$R^6$  は、H、A または炭素原子 3 から 7 個を有するシクロアルキルであり、

k は、1 または 2 であり、

50

E は、H、A、 $(CH_2)_nHet$ 、 $(CH_2)_nAr$  または炭素原子 3 から 7 個を有するシクロアルキルであり、

G は、炭素原子 1 から 4 個を有する場合により置換されたアルキレン基であり、その置換基は  $R^4$  について示した意味から選択され、

あるいは

E と

G は、それらが結合している N 原子と一緒に、5、6 または 7 員の複素環基であり、これは N、O および S から選択される 1 または 2 個のさらなるヘテロ原子を有することができる、

Z は、O、S、N- $R^{15}$ 、 $CH_2$  または  $CH_2CH_2$  であり、

10

$R^{15}$  は、H、A、 $(CH_2)_nHet$ 、 $(CH_2)_nAr$  または炭素原子 3 から 7 個を有するシクロアルキルであり、

Het は、置換されていない、あるいは A、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^6$ 、 $N(R^6)_2$ 、 $COOR^6$ 、 $CON(R^6)_2$ 、 $NR^6COR^6$ 、 $NR^6CON(R^6)_2$ 、 $NR^6SO_2A$ 、 $COR^6$ 、 $SO_2NR^6$ 、 $S(O)_wA$  および / または  $OOCR^6$  で一置換または多置換された飽和、不飽和または芳香族一環式もしくは二環式複素環基であり、

Ar は、置換されていない、あるいは A、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^6$ 、 $N(R^6)_2$ 、 $COOR^6$ 、 $CON(R^6)_2$ 、 $NR^6COR^6$ 、 $NR^6CON(R^6)_2$ 、 $NR^6SO_2A$ 、 $COR^6$ 、 $SO_2NR^6$ 、 $S(O)_wA$  および / または  $OOCR^6$  で一置換または多置換された炭素原子 6 から 14 個を有する芳香族炭化水素基であり、

20

p は、0、1、2 または 3 であり、

w は、0、1、2 または 3 であり、

Hal は、F、Cl、Br または I であり、

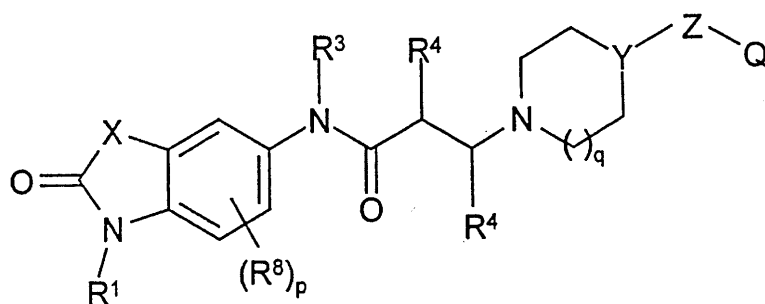
Q は、一置換または多置換された、5 または 6 員の、ポリエチレン性不飽和または芳香族炭素環式基もしくは複素環基であり、この置換基は、互いに独立に、H 以外の  $R^4$  の意味から選択され、この複素環基は、互いに独立に、N、O および S から選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含むことができる ]。

【請求項 2】

式 I a の化合物から選択される請求項 1 に記載の式 I の化合物

【化 2】

30



Ia

ならびに薬剤として使用できるそれらの誘導体、塩、溶媒和物および立体異性体ならびにそれらの混合物

40

[ 式中、

q は、0、1、2 または 3 であり、

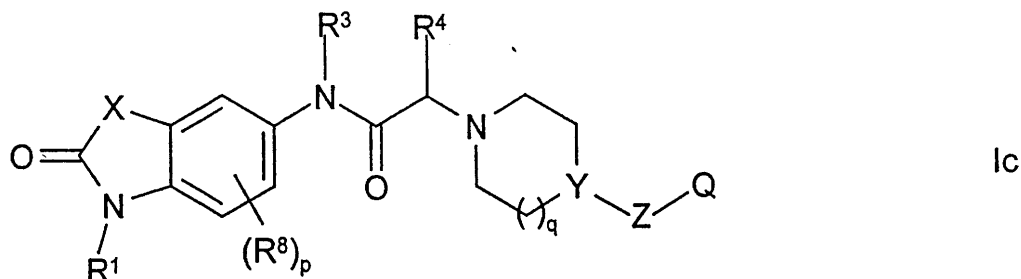
Y は、CH、 $COR^7$ 、 $CSR^7$  または N であり、

$R^7$  は、独立に、H、A、 $(CH_2)_nHet$ 、 $(CH_2)_nAr$  または炭素原子 3 から 7 個を有するシクロアルキルである ]。

【請求項 3】

式 I c の化合物から選択される請求項 1 に記載の式 I の化合物

## 【化3】



ならびに薬剤として使用できるそれらの誘導体、塩、溶媒和物および立体異性体ならびに  
それらの混合物 10

[ 式中、

$R^1$  は、H または A であり、

A は、炭素原子 1 から 10 個を有する直鎖または分枝鎖アルキル、炭素原子 2 から 10  
個を有するアルケニル、炭素原子 1 から 10 個を有するアルコキシまたは炭素原子 2 から  
10 個を有するアルコシアルキルであり、

X は、O、S、N -  $R^2$ 、 $CH_2$  または  $CH_2CH_2$  であり、

$R^2$  は、H または A であり、

$R^3$  は、H、A、 $(CH_2)_n$  Het、 $(CH_2)_n$  Ar または炭素原子 3 から 7 個を有す  
るシクロアルキルであり、 20

$R^4$  は、H、A、炭素原子 3 から 7 個を有するシクロアルキル、 $(CH_2)_n$  Het、 $(CH_2)_n$  Ar、 $(CH_2)_n$  COR<sup>6</sup>、 $(CH_2)_n$  CO $(CH_2)_m$  Ar、 $(CH_2)_n$  CO $(CH_2)_m$  Het、 $(CH_2)_n$  COO $(CH_2)_m$  Ar、 $(CH_2)_n$  COO $(CH_2)_m$  Het、 $(CH_2)_n$  OR<sup>6</sup>、 $(CH_2)_n$  O $(CH_2)_m$  Ar、 $(CH_2)_n$  O $(CH_2)_m$  Het、 $(CH_2)_n$  SR<sup>6</sup>、 $(CH_2)_n$  S $(CH_2)_m$  Ar、 $(CH_2)_n$  S $(CH_2)_m$  Het、 $(CH_2)_n$  N $(R^6)$  $(CH_2)_m$  Ar、 $(CH_2)_n$  N $(R^6)$  $(CH_2)_m$  Het、 $(CH_2)_n$  SO<sub>2</sub>N $(R^6)$  $(CH_2)_m$  Ar、 $(CH_2)_n$  N $(R^6)$ SO<sub>2</sub> $(CH_2)_m$  Ar、 $(CH_2)_n$  SO<sub>2</sub>N $(R^6)$  $(CH_2)_m$  Het、 $(CH_2)_n$  N $(R^6)$ SO<sub>2</sub> $(CH_2)_m$  Het、 $(CH_2)_n$  CON $(R^6)$  $(CH_2)_m$  Ar、 $(CH_2)_n$  N $(R^6)$ CO $(CH_2)_m$  Ar、 $(CH_2)_n$  CON $(R^6)$  $(CH_2)_m$  Het、 $(CH_2)_n$  N $(R^6)$ CO $(CH_2)_m$  Het、 $(CH_2)_n$  N $(R^6)$ <sub>2</sub>、CH=N-OA、CH<sub>2</sub>CH=N-OA、 $(CH_2)_n$  NHOA、 $(CH_2)_n$   $(R^6)$  Het、 $(CH_2)_n$  CH=N-Het、 $(CH_2)_n$  OCOR<sup>6</sup>、 $(CH_2)_n$  OC(O) $(R^6)$ <sub>2</sub>、 $(CH_2)_n$  OC(O)NR<sup>6</sup> $(CH_2)_m$  Ar、 $(CH_2)_n$  OC(O)NR<sup>6</sup> $(CH_2)_m$  Het、 $(CH_2)_n$  NR<sup>6</sup>COOR<sup>6</sup>、 $(CH_2)_n$  NR<sup>6</sup>COO $(CH_2)_m$  Ar、 $(CH_2)_n$  NR<sup>6</sup>COO $(CH_2)_m$  Het、 $(CH_2)_n$  N $(R^6)$ CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、 $(CH_2)_n$  N $(R^6)$ CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>、 $(CH_2)_n$  N $(R^6)$ C $(R^6)$ HCOOR<sup>6</sup>、 $(CH_2)_n$  N $(R^6)$ CH<sub>2</sub>COHet、 $(CH_2)_n$  N $(R^6)$ CH<sub>2</sub>Het、 $(CH_2)_n$  N $(R^6)$ CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N $(R^6)$ CH<sub>2</sub>COOR<sup>6</sup>、 $(CH_2)_n$  N $(R^6)$ CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N $(R^6)$ <sub>2</sub>、CH=CHCOOR<sup>6</sup>、CH=CHCH<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>Het、CH=CHCH<sub>2</sub>N $(R^6)$ <sub>2</sub>、CH=CHCH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、 $(CH_2)_n$  N(COOR<sup>6</sup>)COOR<sup>6</sup>、 $(CH_2)_n$  N(CONH<sub>2</sub>)COOR<sup>6</sup>、 $(CH_2)_n$  N(CONH<sub>2</sub>)CONH<sub>2</sub>、 $(CH_2)_n$  N(CH<sub>2</sub>COOR<sup>6</sup>)COOR<sup>6</sup>、 $(CH_2)_n$  N(CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>)COOR<sup>6</sup>、 $(CH_2)_n$  N(CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>)CONH<sub>2</sub>、 $(CH_2)_n$  CHR<sup>6</sup>COOR<sup>6</sup>、 $(CH_2)_n$  CHR<sup>6</sup>COOR<sup>6</sup> または  $(CH_2)_n$  CHR<sup>6</sup>CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、 $(CH_2)_n$  OCN、 $(CH_2)_n$  NCO であり、 30

$R^6$  は、H、A または炭素原子 3 から 7 個を有するシクロアルキルであり、

Y は、CH、COR<sup>7</sup>、CSR<sup>7</sup> または N であり、

Z は、O、S、N -  $R^{15}$ 、 $CH_2$  または  $CH_2CH_2$  であり、

$R^{15}$  は、H、A、 $(CH_2)_n$  Het、 $(CH_2)_n$  Ar または炭素原子 3 から 7 個を有す  
るシクロアルキルであり、 40

Het は、置換されていない、あるいは A、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>6</sup>、N $(R^6)$ <sub>2</sub> 50

、 $\text{COOR}^6$ 、 $\text{CON}(\text{R}^6)_2$ 、 $\text{NR}^6\text{COR}^6$ 、 $\text{NR}^6\text{CON}(\text{R}^6)_2$ 、 $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{A}$ 、 $\text{COR}^6$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6$ 、 $\text{S}(\text{O})_w\text{A}$  および / または  $\text{OOCR}^6$  で一置換または多置換された飽和、不飽和または芳香族一環式もしくは二環式複素環基であり、

$\text{Ar}$  は、置換されていない、あるいは  $\text{A}$ 、 $\text{Hal}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{OR}^6$ 、 $\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、 $\text{COOR}^6$ 、 $\text{CON}(\text{R}^6)_2$ 、 $\text{NR}^6\text{COR}^6$ 、 $\text{NR}^6\text{CON}(\text{R}^6)_2$ 、 $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{A}$ 、 $\text{COR}^6$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6$ 、 $\text{S}(\text{O})_w\text{A}$  および / または  $\text{OOCR}^6$  で一置換または多置換された炭素原子 6 から 14 個を有する芳香族炭化水素基であり、

$n$ 、 $m$  は、互いに独立に、0、1、2、3、4 または 5 であり、

$p$ 、 $q$  は、互いに独立に、0、1、2 または 3 であり、

$w$  は、0、1、2 または 3 であり、

および

$\text{Hal}$  は、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$  または  $\text{I}$  であり、

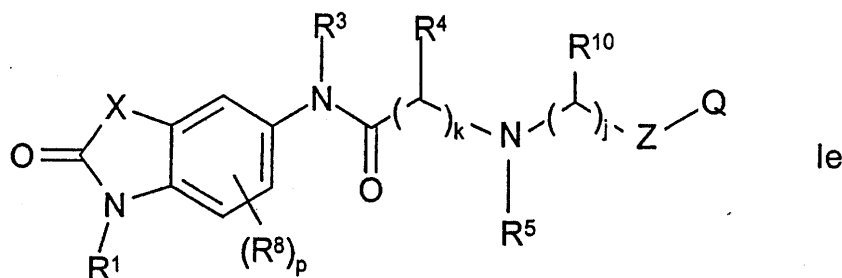
および基

$\text{R}^8$  は、互いに独立に、 $\text{H}$  以外の  $\text{R}^4$  の意味から選択され、あるいは互いに独立に、 $\text{Hal}$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OR}^6$ 、 $\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、 $\text{COOR}^6$ 、 $\text{CON}(\text{R}^6)_2$ 、 $\text{NR}^6\text{COR}^6$ 、 $\text{NR}^6\text{CON}(\text{R}^6)_2$ 、 $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{A}$ 、 $\text{COR}^6$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6$ 、 $\text{S}(\text{O})_w\text{A}$ 、 $\text{OOCR}^6$  および / または  $\text{C}(\text{NH})\text{NOH}$  である ]。

【請求項 4】

式 I e の化合物から選択される請求項 1 に記載の式の化合物

【化 4】



ならびに薬剤として使用できるそれらの誘導體、塩、溶媒和物および立体異性体ならびにそれらの混合物

[ 式中、

$\text{R}^5$  は、 $\text{H}$ 、 $\text{A}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{Het}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$  または炭素原子 3 から 7 個を有するシクロアルキルであり、

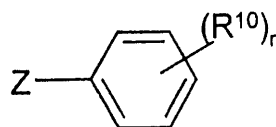
$\text{R}^{10}$  は、独立に、 $\text{H}$ 、 $\text{A}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{Het}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$  または炭素原子 3 から 7 個を有するシクロアルキルであり、

$j$  は、1、2、3 または 4 である ]。

【請求項 5】

$\text{Z}-\text{Q}$  が

【化 5】



である請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物

[ 式中、基

$\text{R}^9$  は、独立に、 $\text{H}$  以外の  $\text{R}^4$  の意味から選択され、あるいは互いに独立に、 $\text{A}$ 、 $\text{Hal}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OR}^6$ 、 $\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{COOR}^6$ 、 $\text{CON}(\text{R}^6)_2$ 、 $\text{NR}^6\text{COR}^6$ 、 $\text{NR}^6\text{CON}(\text{R}^6)_2$ 、 $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{A}$ 、 $\text{COR}^6$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6$ 、 $\text{S}(\text{O})_w\text{A}$ 、 $\text{OOCR}^6$  および / または  $\text{C}(\text{NH})\text{NOH}$  であり、

$r$  は、0、1、2、3、4 または 5 である ]。

## 【請求項 6】

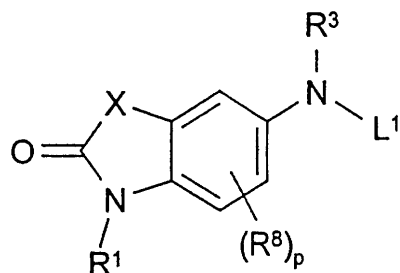
- a) 3 - [ 4 - ( 3 , 4 - メチレンジオキシベンジル ) ピペリジノ ] - N - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 6 - イル ) プロピオンアミド
- b) 3 - [ 4 - ( 4 - メチルベンジル ) ピペリジノ ] - N - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 6 - イル ) プロピオンアミド
- c) 3 - [ 4 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 1 - ピペリジル ] - N - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 6 - イル ) プロピオンアミド
- e) 5 - クロロ - 6 - [ 3 - ( 4 - ( 4 - フルオロベンジル ) - 1 - ピペリジル ) プロピオンアミド ] - 2 , 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 2 - オン
- f) 3 - [ 4 - ( 4 - フルオロベンジル ) - 1 - ピペリジル ] - N - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 6 - イル ) プロピオンアミド 10
- g) N - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 6 - ベンゾオキサゾリル ) - 3 - [ 4 - ( 4 - フルオロベンジル ) - 1 - ピペリジル ] プロピオンアミド
- h) 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロベンジル ) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ] - N - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 6 - イル ) アセトアミド ;
- i) 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) ピペリジン - 1 - イル ] - N - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 6 - イル ) プロピオンアミド ;
- j) 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロベンジル ) ピペリジン - 1 - イル ] - N - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 6 - イル ) プロピオンアミド ;
- k) 2 - ( 4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル ) - N - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 6 - イル ) プロピオンアミド ; 20
- l) 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロベンジル ) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ] - N - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 6 - イル ) プロピオンアミド ;
- m) 2 - [ 4 - ( 3 , 5 - ジフルオロベンジル ) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ] - N - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 6 - イル ) プロピオンアミド ;
- n) 6 - ( 2 - ( 4 - ( 4 - フルオロベンジル ) - 1 - ピペリジル ) アセトアミド ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 2 - オン ;
- o) 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロベンジル ) ピペリジン - 1 - イル ] - N - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 6 - イル ) - 2 - フェニルアセトアミド ; 30
- p) 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) ピペリジン - 1 - イル ] - N - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 6 - イル ) - 2 - フェニルアセトアミド ;
- q) 2 - [ 4 - ( 2 , 4 - ジフルオロベンジル ) ピペリジン - 1 - イル ] - N - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 6 - イル ) プロピオンアミド ;
- r) 2 - ( 4 - ベンジル - 1 - ピペリジル ) - N - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 6 - イル ) アセトアミド ;
- s) N - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 6 - イル ) - 2 - ( 4 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 - ピペリジル ) アセトアミド ;
- t) N - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソベンゾオキサゾール - 6 - イル ) - 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) ブチルアミノ ] アセトアミド 40
- u) N - ( 2 , 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 6 - イル ) - 2 - { N - [ 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) ブチル ] - N - メチルアミノ } アセトアミド

から選択される請求項 1 に記載の化合物、ならびに薬剤として使用できるそれらの誘導体、塩、溶媒和物および立体異性体ならびにそれらの混合物。

## 【請求項 7】

- a) 式 I I の化合物

## 【化6】



II

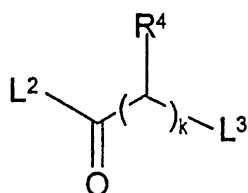
(式中、

L<sup>1</sup>は、Hまたは金属イオンであり、R<sup>1</sup>、X、R<sup>3</sup>、R<sup>8</sup>およびpは、請求項1で定義した通りである)を、

b)式Vの化合物

10

## 【化7】



V

20

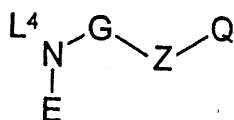
(式中、

L<sup>2</sup>は、Cl、Br、I、OHまたは反応によってエステル化したOH基であり、L<sup>3</sup>は、Cl、Br、I、OHまたはジアゾニウム基であり、R<sup>4</sup>およびkは、請求項1で定義した通りである)

および

c)式VIの化合物

## 【化8】



VI

30

(式中、

L<sup>4</sup>は、Hまたは金属イオンであり、E、G、ZおよびQは、請求項1で定義した通りである)

と反応させ、所望により、

d)得られた式Iの化合物を酸で処理することにより、それらの塩の1つに変換することを特徴とする請求項1に記載の式Iの化合物およびそれらの塩の調製方法。

## 【請求項8】

請求項1に記載の式Iの化合物および/または生理学的に許容されるそれらの塩を、少なくとも1種類の固体、液体もしくは半液体の賦形剤もしくは補助剤と一緒に適当な剤型に変換することを特徴とする、薬剤組成物の調製方法。

40

## 【請求項9】

有効含有量の、少なくとも1種類の請求項1に記載の式Iの化合物および/または生理学的に許容されるそれらの塩を特徴とする薬剤組成物。

## 【請求項10】

興奮性アミノ酸拮抗薬としての、請求項1に記載の式Iの化合物および/または生理学的に許容されるそれらの塩。

## 【請求項11】

脳血管疾患、てんかん、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、脳虚血、梗塞または精神病を含む神経変性疾患と闘うための興奮性アミノ酸拮抗薬

50

としての、請求項 1 に記載の式 I の化合物および生理学的に許容されるそれらの塩。

【請求項 1 2】

脳血管疾患、てんかん、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、脳虚血、梗塞または精神病を含む神経変性疾患と闘うための薬物を調製するための、請求項 1 に記載の式 I の化合物および / または生理学的に許容されるそれらの塩の使用。

【請求項 1 3】

脳血管疾患、てんかん、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、脳虚血、梗塞または精神病を含む神経変性疾患と闘うための、請求項 1 に記載の式 I の化合物および / または生理学的に許容されるそれらの塩の使用。

10

【請求項 1 4】

薬物としての、請求項 1 に記載の式 I の化合物ならびに生理学的に許容されるそれらの塩および溶媒和物。

【請求項 1 5】

グリシントランスポーター阻害剤としての、請求項 1 に記載の式 I の化合物ならびに生理学的に許容されるそれらの塩および溶媒和物。

【請求項 1 6】

少なくとも 1 種類の請求項 1 に記載の式 I の化合物および / または生理学的に許容されるそれらの塩および / またはそれらの溶媒和物の含有量を特徴とする薬剤組成物。

【請求項 1 7】

請求項 1 に記載の式 I の化合物および / または生理学的に許容されるそれらの塩および / またはそれらの溶媒和物を、少なくとも 1 種類の固体、液体もしくは半液体の賦形剤もしくは補助剤と一緒に適当な剤型に変換することを特徴とする、薬剤組成物の調製方法。

20

【請求項 1 8】

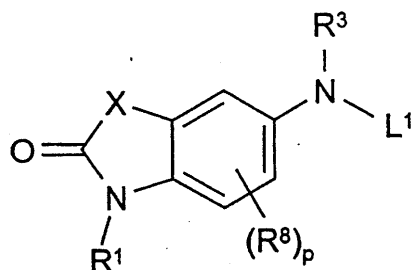
統合失調症、うつ病、痴呆、パーキンソン病、アルツハイマー病、レヴィー小体痴呆、ハンチントン病、トゥレット症候群、不安、学習および記憶障害、神経変性疾患および他の認知障害、ならびにニコチン依存および疼痛の予防および / または治療のための薬物を調製するための、請求項 1 に記載の式 I の化合物および / または生理学的に許容されるそれらの塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項 1 9】

式 I I の化合物

30

【化 9】



II

40

[ 式中、

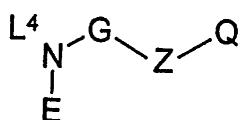
L<sup>1</sup> は、H または金属イオンであり、

R<sup>1</sup>、X、R<sup>3</sup>、R<sup>8</sup> および p は請求項 7 で定義した通りである ]。

【請求項 2 0】

式 V I の化合物

【化 1 0】



VI

50

[ 式中、

$L^4$  は、H または金属イオンであり、E、G、Z および Q は請求項 7 で定義した通りである ]。

【発明の詳細な説明】

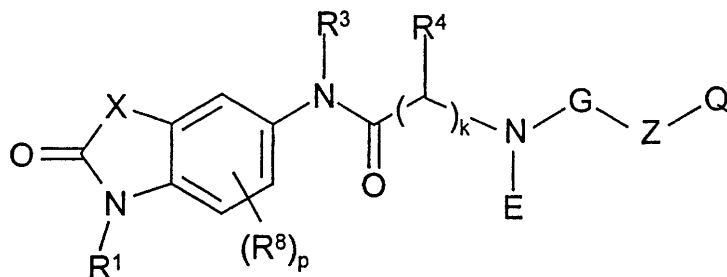
【技術分野】

【0001】

本発明は、式 I の化合物

【0002】

【化 1】



10

【0003】

( 式中、

$R^1$  は、H または A であり、

20

A は、炭素原子 1 から 10 個を有する直鎖または分枝鎖アルキル、炭素原子 2 から 10 個を有するアルケニル、炭素原子 1 から 10 個を有するアルコキシまたは炭素原子 2 から 10 個を有するアルコシアルキルであり、

X は、O、S、N -  $R^2$ 、 $CH_2$  または  $CH_2CH_2$  であり、

$R^2$  は、H または A であり、

$R^3$  は、H、A、 $(CH_2)_nHet$ 、 $(CH_2)_nAr$  または炭素原子 3 から 7 個を有するシクロアルキルであり、

$R^4$  は、独立に、H、A、炭素原子 3 から 7 個を有するシクロアルキル、 $(CH_2)_nO_2$ 、 $(CH_2)_nHet$ 、 $(CH_2)_nAr$ 、 $(CH_2)_nCOR^6$ 、 $(CH_2)_nCO(CH_2)_mAr$ 、 $(CH_2)_nCO(CH_2)_mHet$ 、 $(CH_2)_nCOO(CH_2)_mAr$ 、 $(CH_2)_nCOO(CH_2)_mHet$ 、 $(CH_2)_nOR^6$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_mAr$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_mHet$ 、 $(CH_2)_nSR^6$ 、 $(CH_2)_nS(CH_2)_mAr$ 、 $(CH_2)_nS(CH_2)_mHet$ 、 $(CH_2)_nN(R^6)(CH_2)_mAr$ 、 $(CH_2)_nN(R^6)(CH_2)_mHet$ 、 $(CH_2)_nSO_2N(R^6)(CH_2)_mAr$ 、 $(CH_2)_nN(R^6)SO_2(CH_2)_mAr$ 、 $(CH_2)_nSO_2N(R^6)(CH_2)_mHet$ 、 $(CH_2)_nN(R^6)SO_2(CH_2)_mHet$ 、 $(CH_2)_nCON(R^6)(CH_2)_mAr$ 、 $(CH_2)_nN(R^6)CO(CH_2)_mAr$ 、 $(CH_2)_nCON(R^6)(CH_2)_mHet$ 、 $(CH_2)_nN(R^6)CO(CH_2)_mHet$ 、 $(CH_2)_nN(R^6)_2$ 、 $CH=N-OA$ 、 $CH_2CH=N-OA$ 、 $(CH_2)_nNHOA$ 、 $(CH_2)_n(R^6)Het$ 、 $(CH_2)_nCH=N-Het$ 、 $(CH_2)_nOCOR^6$ 、 $(CH_2)_nOC(O)N(R^6)_2$ 、 $(CH_2)_nOC(O)NR^6(CH_2)_mAr$ 、 $(CH_2)_nOC(O)NR^6(CH_2)_mHet$ 、 $(CH_2)_nNR^6COOR^6$ 、 $(CH_2)_nNR^6COO(CH_2)_mAr$ 、 $(CH_2)_nNR^6COO(CH_2)_mHet$ 、 $(CH_2)_nN(R^6)CH_2CH_2OR^6$ 、 $(CH_2)_nN(R^6)CH_2CH_2OCF_3$ 、 $(CH_2)_nN(R^6)C(R^6)HCOOR^6$ 、 $(CH_2)_nN(R^6)CH_2COHet$ 、 $(CH_2)_nN(R^6)CH_2Het$ 、 $(CH_2)_nN(R^6)CH_2CH_2N(R^6)CH_2COOR^6$ 、 $(CH_2)_nN(R^6)CH_2CH_2N(R^6)_2$ 、 $CH=CHCOOR^6$ 、 $CH=CHCH_2NR^6Het$ 、 $CH=CHCH_2N(R^6)_2$ 、 $CH=CHCH_2OR^6$ 、 $(CH_2)_nN(COOR^6)COOR^6$ 、 $(CH_2)_nN(CONH_2)COOR^6$ 、 $(CH_2)_nN(CONH_2)CONH_2$ 、 $(CH_2)_nN(CH_2COOR^6)COOR^6$ 、 $(CH_2)_nN(CH_2CONH_2)COOR^6$ 、 $(CH_2)_nN(CH_2CONH_2)CONH_2$ 、 $(CH_2)_nCHR^6COR^6$ 、 $(CH_2)_nCH$

50

$R^6COOR^6$ 、 $(CH_2)_nCHR^6CH_2OR^6$ 、 $(CH_2)_nOCN$ または $(CH_2)_nNCO$ から選択され、

$R^6$ は、H、Aまたは炭素原子3から7個を有するシクロアルキルであり、

kは、1または2であり、

Eは、H、A、 $(CH_2)_nHet$ 、 $(CH_2)_nAr$ または炭素原子3から7個を有するシクロアルキルであり、

Gは、炭素原子1から4個を有する場合により置換されたアルキレン基であり、その置換基は $R^4$ について示した意味から選択され、

あるいは

Eと

Gは、それらが結合しているN原子と一緒に、5、6または7員の複素環基であり、これはN、OおよびSから選択される1または2個のさらなるヘテロ原子を有することができ、

Zは、O、S、 $N-R^{15}$ 、 $CH_2$ または $CH_2CH_2$ であり、

$R^{15}$ は、H、A、 $(CH_2)_nHet$ 、 $(CH_2)_nAr$ または炭素原子3から7個を有するシクロアルキルであり、

Hetは、置換されていない、あるいはA、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^6$ 、 $N(R^6)_2$ 、 $COOR^6$ 、 $CON(R^6)_2$ 、 $NR^6COR^6$ 、 $NR^6CON(R^6)_2$ 、 $NR^6SO_2A$ 、 $COOR^6$ 、 $SO_2NR^6$ 、 $S(O)_wA$ および/または $OOCR^6$ で一置換または多置換された飽和、不飽和または芳香族一環式もしくは二環式複素環基であり、

Arは、置換されていない、あるいはA、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^6$ 、 $N(R^6)_2$ 、 $COOR^6$ 、 $CON(R^6)_2$ 、 $NR^6COR^6$ 、 $NR^6CON(R^6)_2$ 、 $NR^6SO_2A$ 、 $COOR^6$ 、 $SO_2NR^6$ 、 $S(O)_wA$ および/または $OOCR^6$ で一置換または多置換された炭素原子6から14個を有する芳香族炭化水素基であり、

pは、0、1、2または3であり、

wは、0、1、2または3であり、

Halは、F、Cl、BrまたはIであり、

Qは、一置換または多置換された、5または6員の、ポリエチレン性不飽和または芳香族炭素環式基もしくは複素環基であり、この置換基は、互いに独立に、H以外の $R^4$ の意味から選択され、この複素環基は、互いに独立に、N、OおよびSから選択される1から4個のヘテロ原子を含むことができる)

ならびにすべての比のそれらの混合物を含む、薬剤として使用できるそれらの誘導体、溶媒和物および立体異性体、特にそれらの塩および溶媒和物に関する。

【背景技術】

【0004】

アミノ酸受容体の結合部位に対する高い親和性を有するベンジルピペリジン誘導体は、例えば、EP0709384A1に開示されている。

【0005】

本発明は、価値ある特性を有する新規化合物、特に、改善された作用プロファイル、例えば、より高い活性、より高い選択性またはより広い使用プロファイルおよび/またはそれほど重篤でない副作用を有する新規化合物を見いだすことを目的としていた。新規化合物を簡単にかつ安価に調製することが可能であり、それらの化合物は、特に、薬物の調製に適していることが好ましい。

【0006】

驚いたことに、その目的は、式Iの化合物によって達成されることが判明した。特に、式Iの化合物およびそれらの塩は、極めて価値のある薬理学的特性を有するばかりでなく、忍容性が良好であることが判明した。特に、それらは、アミノ酸受容体の結合部位に対し、特に、ポリアミン結合部位をアロステリックに変調するNMDA受容体(NMDA = D-アスパラギン酸N-メチルエステル)上のイフェンプロジル結合部位に対して特に高い親和性を示す。本発明による化合物は、NMDA受容体のイフェンプロジル結合部位の

10

20

30

40

50

リガンドであり、したがってNR2B拮抗薬の領域に属することが好ましい。本発明による化合物は、NMDA-2B受容体のイフェンプロジル結合部位のリガンドであることが特に好ましい。

【0007】

[<sup>3</sup>H]-イフェンプロジルの結合試験は、Schoemaker他(Eur. J. Pharmacol., 176巻、249~250ページ、1990年)の方法によって行うことができる。化合物は、脳血管疾患を含む神経変性疾患の治療に適している。同様に、新規化合物は、鎮痛薬または抗不安薬として、およびてんかん、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、脳虚血または梗塞の治療に使用することができる。さらに、新規化合物は、過度に高いアミノ酸レベルによって引き起こされる精神病の治療に適している。

10

【0008】

NMDA受容体のグルタミン酸結合部位の[<sup>3</sup>H]-CGP-39653結合試験は、例えば、Eur. J. Pharmacol., 192巻、19~24ページ、1991年に記載のM. A. Stills他の方法によって行うことができる。NMDA受容体のグリシン結合部位の試験は、Eur. J. Pharmacol., 206巻、149~154ページ、1991年に記載のM. B. Baron他の方法によって行うことができる。

【0009】

パーキンソン病に対する作用、すなわち、ヘミパーキンソン(hemiparkinsonian)ラットにおけるL-DOPA誘発性対側性回転(contralateral rotation)の増強は、U. UngerstedtおよびG. W. Arbuthnot(Brain Res., 24巻、485ページ、1970年)の方法によって立証することができる。

20

【0010】

化合物は、脳卒中の治療または予防、ならびに脳浮腫および中枢神経系の供給不足の状態、特に低酸素症もしくは無酸素症に対する保護およびそれらの治療に特に適している。

【0011】

さらに、前記効果は、以下の参考文献に記載の方法によって立証またはチェックすることができる。

【0012】

J. W. McDonald, F. S. SilversteinおよびM. V. Johnston, Eur. J. Pharmacol., 140巻、359ページ、1987年; R. Gill, A. C. FosterおよびG. N. Woodruff, J. Neurosci., 7巻、3343ページ、1987年; J. B. Bederson他, Stroke, 17巻、472~476ページ、1986年; S. Brint他, J. Cereb. Blood Flow Metab., 8巻、474~485ページ、1988年。

30

【0013】

以下に列挙する参考文献は、NMDA受容体の様々な結合部位を遮断することができる様々な拮抗薬を開示している。

【0014】

W. Danyasz, C. G. Parsons, I. BresinkおよびG. Quack, Drug, News & Perspectives, 8巻、261ページ、1995年; K. R. Gee, Exp. Opin. Invest. Drugs, 3巻、1021ページ、1994年およびJ. J. KulagowskiおよびL. L. Iversen, J. Med. Chem., 37巻、4053ページ、1994年。

40

【0015】

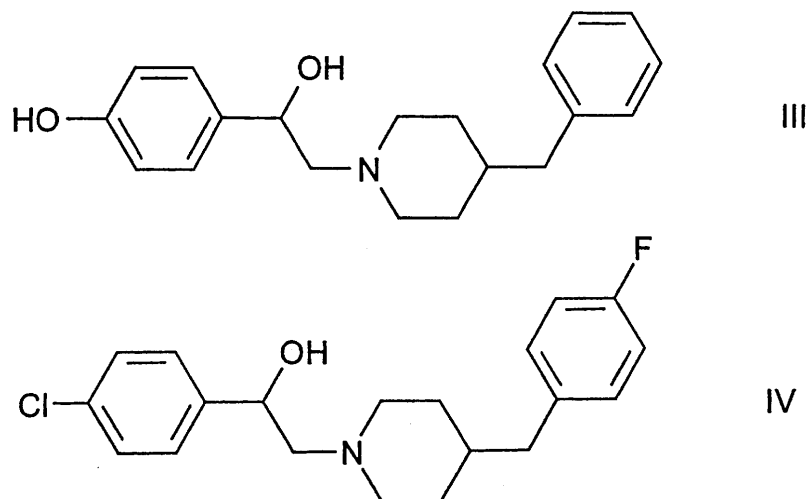
それぞれ式IIIおよびIVであるイフェンプロジルおよびエリプロジル(eliprodil)は、調節性ポリアミン結合部位と相互作用することによってNMDA受容体を遮断することができる(C. J. Carter, K. G. Lloyd, B. ZivkovicおよびB. Scatton, J. Pharmacol. Exp. Ther., 253

50

巻、475ページ、1990年)。

【0016】

【化2】



10

【0017】

イフェンプロジルおよびエリプロジルは、NMDA受容体上のポリアミン結合部位と相互作用することから、本発明による化合物の拮抗活性は、スペルミン刺激性 [ $^3\text{H}$ ]MK-801 (ジゾシルピン) 結合試験において測定することができる。

20

【0018】

飽和濃度のグリシンおよびNMDAの存在下で、スペルミンは、MK-801の結合をさらに高めることができるが、このMK-801の結合は、イフェンプロジル、エリプロジルによって、および本発明の化合物によって特に効果的に阻害される。

【0019】

さらに、本発明の化合物は、*in vitro*モデルとして、細胞における拮抗機能について記載するJ. Dreijer、T. HonoreおよびA. Schousboe、J. Neurosci.、7巻、2910ページ、1987年と類似した [ $^3\text{H}$ ]GABA ( - アミノ酪酸 ) 遊離試験においてテストすることができる。

30

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0020】

したがって、本発明は、興奮性アミノ酸、例えば、グルタミン酸、およびその塩などの受容体に対する拮抗薬としての、すべての割合でそれらの混合物を、特に生理学的に許容されるそれらの塩を含む、請求項1に記載の式Iの化合物および/または薬剤として有用なそれらの誘導体、溶媒和物および立体異性体に関する。

【0021】

本発明は、グリシントランスポーター阻害薬としての、すべての割合でそれらの混合物を、特に生理学的に許容されるそれらの塩を含む、請求項1に記載の式Iの化合物および/または薬剤として有用なそれらの誘導体、溶媒和物および立体異性体に関する。

40

【0022】

特に、本発明は、脳血管疾患、てんかん、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、脳虚血、梗塞または精神病を含む神経変性疾患と闘うための興奮性アミノ酸拮抗薬としての、すべての割合でそれらの混合物を、特に生理学的に許容されるそれらの塩を含む、請求項1に記載の式Iの化合物および/または薬剤として有用なそれらの誘導体、溶媒和物および立体異性体に関する。

【0023】

また、本発明は、脳血管疾患、てんかん、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、脳虚血、梗塞または精神病を含む神経変性疾患と闘うための薬物

50

を調製するための、すべての割合でそれらの混合物を、特に生理学的に許容されるそれらの塩を含む、請求項 1 に記載の式 I の化合物および / または薬剤として有用なそれらの誘導体、溶媒和物および立体異性体の使用法に関する。

【 0 0 2 4 】

これに関連して、W O O O / 0 0 1 9 7 を参照し、その開示内容の全範囲を参照により本明細書に組み込む。

【 0 0 2 5 】

式 I の化合物は、ヒト医学および獣医学における薬物活性成分として用いることができる。

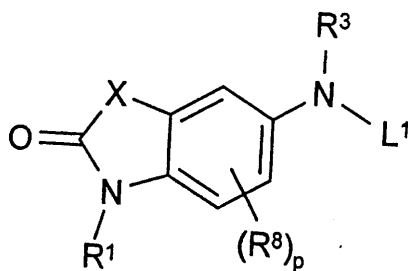
【 0 0 2 6 】

本発明はさらに、

a ) 式 I I の化合物

【 0 0 2 7 】

【 化 3 】



II

10

20

【 0 0 2 8 】

( 式中、

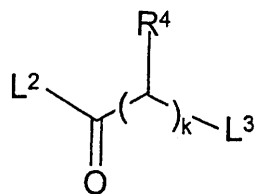
L<sup>1</sup> は、H または金属イオンであり、

R<sup>1</sup>、X、R<sup>3</sup>、R<sup>8</sup> および p は、上記および下記で定義した通りである ) を、

b ) 式 V の化合物

【 0 0 2 9 】

【 化 4 】



V

30

【 0 0 3 0 】

( 式中、

L<sup>2</sup> は、Cl、Br、I、OH または反応によってエステル化した OH 基であり、

L<sup>3</sup> は、Cl、Br、I、OH またはジアゾニウム基であり、

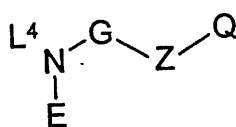
R<sup>4</sup> および k は、上記および下記で定義した通りである )

および

c ) 式 V I の化合物

【 0 0 3 1 】

【 化 5 】



VI

40

【 0 0 3 2 】

( 式中、

50

$L^4$  は、H または金属イオンであり、E、G、Z および Q は、上記および下記で定義した通りである)

と反応させ、所望により、

d) 得られた式 I の化合物を酸で処理することにより、それらの塩の 1 つに変換することを特徴とする請求項 1 に記載の式 I の化合物および生理学的に許容されるそれらの塩の調製方法に関する。

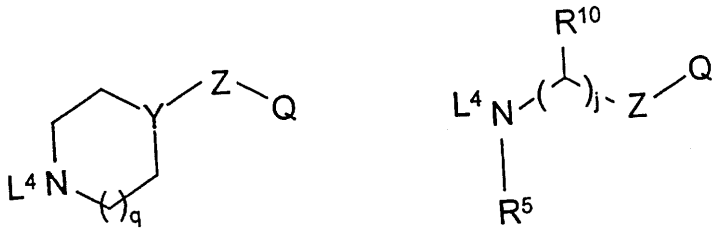
【発明を実施するための最良の形態】

【0033】

好ましい実施形態では、式 V I の化合物は、式

【0034】

【化 6】



【0035】

(式中、 $L^4$ 、 $q$ 、 $Y$ 、 $R^5$ 、 $R^{10}$ 、 $Z$ 、 $j$  および  $Q$  は、上記および下記で定義した通りである) 20

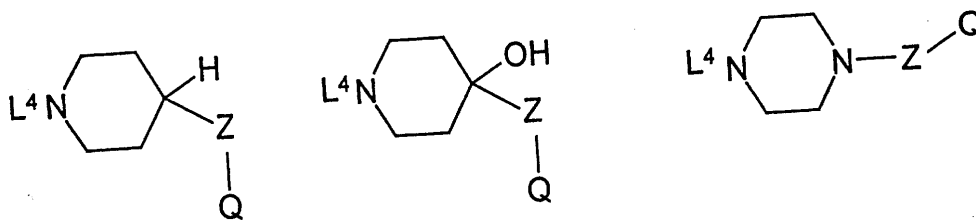
の化合物から選択される。

【0036】

式 V I の化合物は、式

【0037】

【化 7】

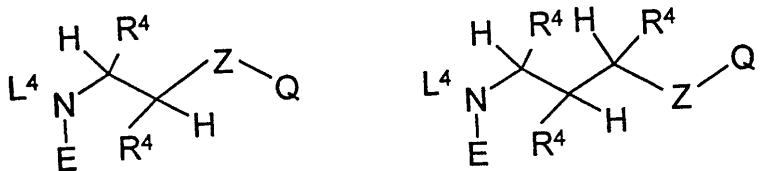


【0038】

および

【0039】

【化 8】



【0040】

(式中、 $L^4$ 、 $R^4$ 、 $Z$ 、 $Q$  および  $E$  は、上記および下記で定義した通りである)

の化合物から選択されることが好ましい。

【0041】

式 V I の化合物は、下式の化合物から選択されることが好ましい。

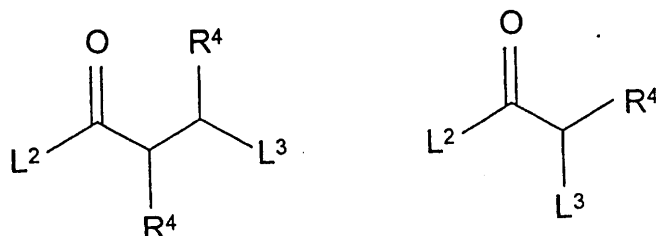
【0042】

10

30

40

## 【化9】



## 【0043】

[式中、 $L^2$ 、 $L^3$ および $R^4$ は、上記および下記で定義される通りである。]

10

本発明による方法は、ワンポット反応として行うことができ、すなわち、単離および/または精製ステップはできる限り省略され、望ましい最終生成物、すなわち一般に本発明による化合物または薬剤として有用なそれらの誘導体のみが精製および/または単離される。あるいは、精製および/または単離ステップは、各々の前記反応ステップ後に行うことができる。上述の手順の混合形式も考えられる。好適な精製および単離ステップは、例えば、Houben-Weyl、Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry]、Georg-Thieme-Verlag、Stuttgartによって当業者に知られている。

## 【0044】

20

本発明は、特に、前記ラジカルの少なくとも1個が、上記または下記に示される好ましい意味のうち1個を有している式Iの化合物に関する。

## 【0045】

本発明の目的で、アルキルは、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個の炭素原子、好ましくは1、2、3、4または5個の炭素原子を有し、ハロゲン(Hal)によるモノまたはポリ[空白(lacuna)]、例えばペルフルオロ化されていてもよい線状または分枝アルキルラジカル、好ましくは、非分枝アルキルラジカルである。アルキルラジカルがハロゲンによって置換されている場合、アルキルラジカルの炭素原子数に応じて1、2、3、4または5個のハロゲン原子を有することが好ましい。したがって、例えば、メチル基(1個の炭素原子を有するアルキルラジカル)は、ハロゲンによって一置換、二置換または三置換され、エチル基(2個の炭素原子を有するアルキルラジカル)は、ハロゲンによって一置換、二置換、三置換、四置換または五置換されていてもよい。

30

## 【0046】

2個以上の炭素原子を有するアルキル基については、エチル基の場合と同じことが当てはまるのが好ましい。アルキルは、メチル、エチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルまたはプロピルであることが特に好ましく、さらにイソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルまたはtert-ブチル、さらにはn-ペンチル、ネオペンチル、イソペンチルまたはヘキシルであることが好ましい。

## 【0047】

用語「アルキレン」は、1~10個の炭素原子、特に1~6個の炭素原子を有することが好ましく、場合によって一置換または多置換されていてもよい2価の炭素ラジカルであることが好ましい。アルキレンラジカルに適している置換基は、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル基、アルキルラジカル、アルコキシラジカル、アミノ基およびアルキルアミノ基である。アルキレンは、メチレン、エチレン、n-プロピレンおよびn-ブチレンであることが好ましい。

40

## 【0048】

用語「アルケニル」は、2~10個、特に3~6個の炭素原子を有するモノまたはポリエチレン性の不飽和、直鎖または分枝炭化水素ラジカル、特に、アリル、2-または3-ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニル、さらに好ましくは4-ペンテニル、イソペンテニルまたは5-ヘキセニルを包含することが好ましい。

50

## 【0049】

用語「アルコキシ」は、式 - O - アルキル（アルキルは、上記で定義した通りである）のラジカルであることが好ましく、また、2個のアルコキシラジカルが、隣接する（ビシナルの）炭素原子と結合している場合、「アルコキシ」は、- O - アルキレン - O - （アルキレンは、上記で定義した通りである）であることが好ましい。式 - O - アルキルの好ましいアルコキシラジカルは、メトキシ、エトキシおよびプロポキシである。式 - O - アルキレン - O - の好ましいアルコキシラジカルは、- O - CH<sub>2</sub> - O - 、 - O - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - O - および - O - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - O - である。

## 【0050】

用語「アルコシアルキル」は、式 C<sub>u</sub>H<sub>2u+1</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>（uおよびvは、各々がお互いに独立して1～6である）の直鎖ラジカルを包含することが好ましい。u = 1 および v = 1～4であることが特に好ましい。

10

## 【0051】

用語「アリール」は、非置換または一置換もしくは多置換ベンゼン環、例えば、非置換もしくは置換フェニルラジカル、または、例えば、アントラセン、フェナントレンもしくはナフタレン環系などの非置換または一置換もしくは多置換系のベンゼン環を包含することが好ましい。好適な置換基の例には、アルキル、アルコキシ、オキソ、ヒドロキシル、メルカプト、アミノ、ニトロ、シアノおよびハロゲンラジカルが含まれる。

## 【0052】

用語「アラルキル」は、上記で定義されたアルキルラジカルに結合する、上記で定義されたアリールラジカルを包含することが好ましい。好適なアラルキルラジカルの例には、ベンジル、フェニルプロピル、フェニルブチルなどが含まれるが、これらに限定されるものではない。

20

## 【0053】

Ar は、非置換または A、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>6</sup>、N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、COOR<sup>6</sup>、CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>6</sup>COR<sup>6</sup>、NR<sup>6</sup>CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>A、COR<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>、S(O)<sub>w</sub>A および / または OOCR<sup>6</sup> によって一置換もしくは多置換されているアリールラジカル、特に、各々が非置換または上記のように置換されているフェニル、ナフチルまたはピフェニルであることが好ましい。

## 【0054】

Het は、非置換または A および / または Hal によって置換されているヘテロ芳香族ラジカル、特に、非置換または A および / または Hal によって置換されている飽和複素環式ラジカルであることが好ましい。Het は、1 - ピペリジル、1 - ピペラジル、1 - (4 - メチル)ピペラジル、4 - メチルピペラジン - 1 - イル - アミン、4 - モルホリニル、1 - ピロリジニル、1 - ピラゾリジニル、1 - (2 - メチル)ピラゾリジニル、1 - イミダゾリジニルまたは 1 - (3 - メチル)イミダゾリジニル、チオフェン - 2 - イルまたはチオフェン - 3 - イル、非置換または 1 個または複数の CN 基で置換されていてもよい 2 - 、3 - もしくは 4 - ピリジル、2 - 、4 - もしくは 5 - オキサゾリル、2 - 、4 - もしくは 5 - チアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、2 - もしくは 4 - ピリダジル、2 - 、4 - もしくは 5 - ピリミジル、2 - もしくは 3 - ピラジニルであることが好ましい。

30

40

## 【0055】

ラジカル Q は、一置換または多置換、好ましくは一置換から三置換されていてもよい 5 もしくは 6 員、ポリエチレン性不飽和もしくは芳香族炭素環式ラジカルであり、置換基は、お互いに独立して、H 以外の R<sup>4</sup> の意味から選択され、また、A、特に、1～6個の炭素原子を有するアルキル、1～6個の炭素原子を有するアルコキシおよび 2～6個の炭素原子を有するアルコシアルキル、Hal、特に F および Cl、NO<sub>2</sub>、OR<sup>6</sup>、N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、CN、COOR<sup>6</sup>、CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>6</sup>COR<sup>6</sup>、NR<sup>6</sup>CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>A、COR<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>、S(O)<sub>w</sub>A、OOCR<sup>6</sup> および C(NH)NOH から選択されることが好ましい。炭素環式ラジカル Q の例は、各々が上記 / 下記のように置換され

50

ていてもよいシクロペンタジエニル、シクロヘキサジエニル、フェニル、ナフチル、特に1-ナフチルおよび2-ナフチル、ならびにビフェニルである。炭素環式ラジカルQは、フェニルであることが好ましく、置換フェニル、特に4-トリル(4-メチルフェニル)などの4-アルキルフェニル、4-メトキシフェニルなどの4-アルコキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニルおよび3,4-メチレンジオキシフェニルなどの3,4-ジアアルコキシフェニル、ならびに4-フルオロフェニルおよび4-クロロフェニルなどの4-ハロフェニルであることが好ましい。

## 【0056】

あるいは、ラジカルQは、お互いに独立してN、OおよびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含み、一置換または多置換、好ましくは一置換から三置換されていてもよい5もしくは6員の、ポリエチレン性不飽和もしくは芳香族複素環式ラジカルであり、置換基は、お互いに独立して、H以外のR<sup>4</sup>の意味から選択され、また、A、特に、1~6個の炭素原子を有するアルキル、1~6個の炭素原子を有するアルコキシおよび2~6個の炭素原子を有するアルコシアルキル、Hal、特にFおよびCl、NO<sub>2</sub>、OR<sup>6</sup>、N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、CN、COOR<sup>6</sup>、CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>6</sup>COR<sup>6</sup>、NR<sup>6</sup>CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>A、COR<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>、S(O)<sub>w</sub>A、OOCR<sup>6</sup>およびC(NH)NOHから選択されることが好ましい。複素環式ラジカルQの例は、各々が上記/下記のように置換されていてもよいフラニル、チオフェニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキソピリジル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリダジル、ピラジニル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリルおよびインダゾリルである。複素環式ラジカルQは、場合により置換されているフラニル、チオフェニル、ピロリル、ピリジル、ピリダジル、ピラジニルおよびピリミジルであることが好ましい。

10

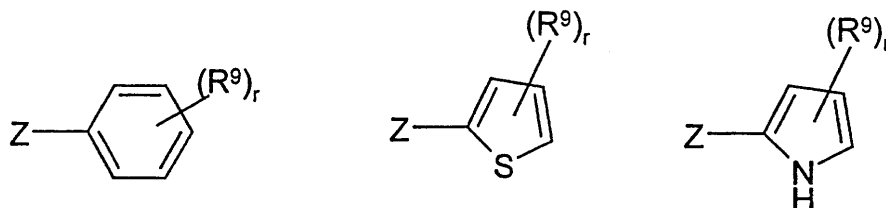
20

## 【0057】

式Iの化合物および式VIの化合物では、基Z-Qは、基

## 【0058】

## 【化10】



30

## 【0059】

(式中、

R<sup>9</sup>は、独立に、Hal、A、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>6</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>6</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHOA、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(R<sup>6</sup>)Het、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OCOR<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OC(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OC(O)NR<sup>6</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OC(O)NR<sup>6</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>6</sup>COOR<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>6</sup>COO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>6</sup>COO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Hetから選択され、特に、互いに独立に、Hal、NO<sub>2</sub>、OR<sup>6</sup>、N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、CN、COOR<sup>6</sup>、CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>6</sup>COR<sup>6</sup>、NR<sup>6</sup>CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>A、COR<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>、S(O)<sub>w</sub>A、OOCR<sup>6</sup>および/またはC(NH)NOHであり、

40

wは、0、1、2または3であり、

50

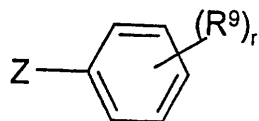
r は、0、1、2、3、4または5、特に0、1、2または3である )  
から選択されることが好ましい。

【0060】

基 Z - Q が、基

【0061】

【化11】



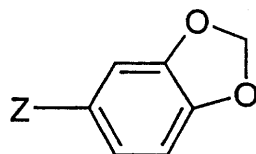
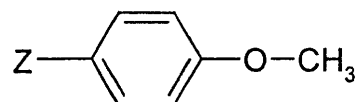
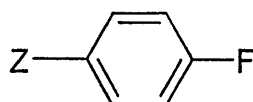
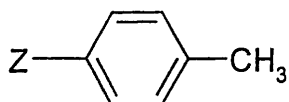
10

【0062】

である場合、基

【0063】

【化12】



20

【0064】

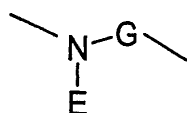
(式中、Zは、上記で定義した通りである )  
から選択されることが好ましい。

【0065】

式Iの化合物では、基

【0066】

【化13】

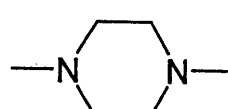
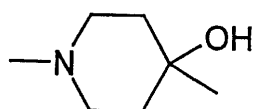
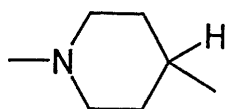


【0067】

は、基

【0068】

【化14】



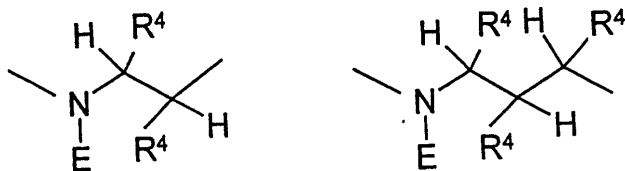
40

【0069】

および

【0070】

## 【化15】



## 【0071】

(式中、 $R^4$ およびEは、上記および下記で定義した通りである)

から選択されることが好ましい。

10

## 【0072】

本発明の好ましい実施形態は、 $R^1$ 、X、 $R^3$ 、 $R^8$ 、p、 $R^4$ 、kおよびZは、上記および下記で定義されている通りであり、EおよびGは、それらが結合しているN原子と一緒に、N、OおよびSから選択される1または2個のヘテロ原子をさらに有していてもよい5、6または7員複素環式ラジカルであり、またQは、置換もしくは非置換フェニルラジカル、好ましくは置換フェニルラジカル、および置換もしくは非置換チオフェン-2-イルラジカル、好ましくは非置換チオフェン-2-イルラジカルから選択される式Iの化合物に関する。この実施形態では、Xは、Oであることが好ましく、 $R^1$ および $R^3$ は、HまたはAであることが好ましく、kは、1または2、特に1であることが好ましい。この実施形態では、 $R^4$ は、独立してアリール、HまたはAであることが好ましく、H、メチルまたはフェニル、特にHであることが特に好ましい。

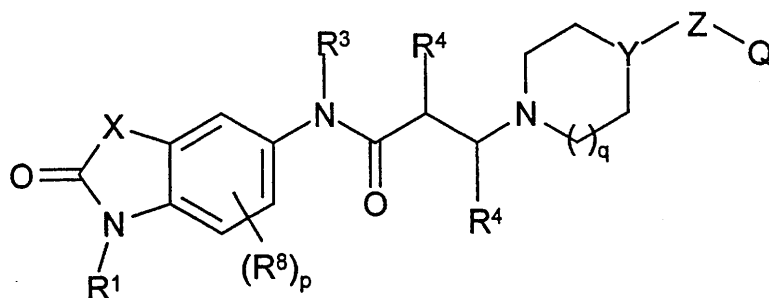
20

## 【0073】

式Iの好ましい化合物は、式Iaの化合物

## 【0074】

## 【化16】



Ia

30

## 【0075】

(式中、 $R^1$ 、X、 $R^3$ 、 $R^8$ 、p、ZおよびQは、上記および下記で定義した通りであり、2個の基 $R^4$ は、互いに独立に、上記および下記で示した $R^4$ の意味から選択され、

ならびに式中、

qは、0、1、2または3であり、

Yは、CH、COR<sup>7</sup>、CSR<sup>7</sup>またはNであり、

R<sup>7</sup>は、H、A、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Arまたは炭素原子3から7個を有するシクロアルキルである)

40

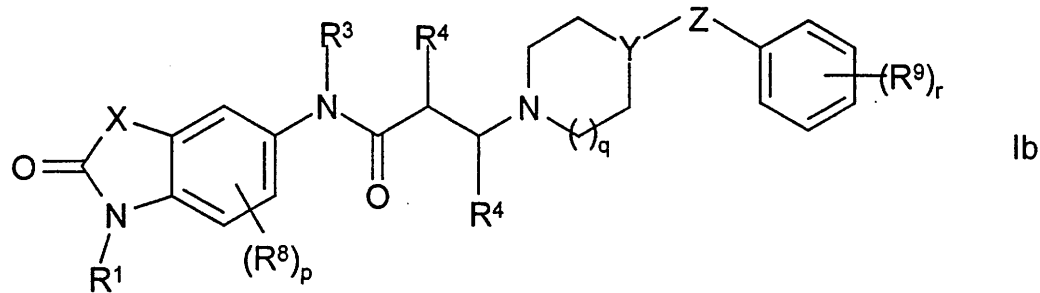
ならびにすべての比のそれらの混合物を含む、薬剤として使用できるそれらの誘導体、溶媒和物および立体異性体、特にそれらの塩および溶媒和物である。

## 【0076】

式Iの好ましい化合物は、式Ibの化合物

## 【0077】

## 【化17】



## 【0078】

10

(式中、基

$R^9$ は、独立に、H以外の $R^4$ の意味から選択され、あるいは互いに独立に、Hal、 $NO_2$ 、 $OR^6$ 、 $N(R^6)_2$ 、CN、 $COOR^6$ 、 $CON(R^6)_2$ 、 $NR^6COR^6$ 、 $NR^6CON(R^6)_2$ 、 $NR^6SO_2A$ 、 $COR^6$ 、 $SO_2NR^6$ 、 $S(O)_wA$ 、 $OOCR^6$ および/または $C(NH)NOH$ であり、

$r$ は、0、1、2、3、4または5であり、

ならびに式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^8$ 、 $p$ 、 $q$ 、 $X$ 、 $Y$ および $Z$ は、上記および下記で定義した通りである)

ならびにすべての比のそれらの混合物を含む、薬剤として使用できるそれらの誘導体、溶媒和物および立体異性体、特にそれらの塩および溶媒和物である。

20

## 【0079】

本発明は、好ましくは、上記の式I、Iaの化合物および特に式Ibの化合物ならびにそれらの溶媒和物および塩に関し、式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^8$ 、 $r$ 、ArおよびHetは上記で定義した通りであり、ならびに式中、

Aは、炭素原子1から4個を有する直鎖アルキル、炭素原子3から6個を有する分枝鎖アルキル、炭素原子1から4個を有するアルコキシであり、

Xは、Oまたは $N-R^2$ であり、

$R^3$ は、HまたはAであり、

$R^4$ は、互いに独立に、H、A、 $(CH_2)_nHet$ 、 $(CH_2)_nAr$ 、 $(CH_2)_nCOO(CH_2)_mAr$ 、 $(CH_2)_nCOO(CH_2)_mHet$ 、 $(CH_2)_nOR^6$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_mAr$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_mHet$ 、 $(CH_2)_nN(R^6)(CH_2)_mAr$ 、 $(CH_2)_nN(R^6)(CH_2)_mHet$ 、 $(CH_2)_nSO_2N(R^6)(CH_2)_mAr$ 、 $(CH_2)_nN(R^6)SO_2(CH_2)_mAr$ 、 $(CH_2)_nSO_2N(R^6)(CH_2)_mHet$ 、 $(CH_2)_nN(R^6)SO_2(CH_2)_mHet$ 、 $(CH_2)_nN(R^6)_2$ 、 $(CH_2)_nNHOA$ 、 $(CH_2)_n(R^6)Het$ 、 $(CH_2)_nOCOR^6$ 、 $(CH_2)_nOC(O)N(R^6)_2$ 、 $(CH_2)_nOC(O)NR^6(CH_2)_mAr$ 、 $(CH_2)_nOC(O)NR^6(CH_2)_mHet$ 、 $(CH_2)_nNR^6COOR^6$ 、 $(CH_2)_nNR^6COO(CH_2)_mAr$ 、 $(CH_2)_nNR^6COO(CH_2)_mHet$ から選択され、

30

$R^6$ は、HまたはAであり、

Yは、CH、 $COR^7$ またはNであり、

40

$R^7$ は、H、A、 $(CH_2)_nHet$ または $(CH_2)_nAr$ であり、

Zは、O、 $CH_2$ または $CH_2CH_2$ であり、

$n$ 、 $m$ は、互いに独立に、0、1、2または3であり、

$p$ は、0、1または2であり、

$q$ は、1または2であり、

$R^9$ は、独立に、H以外の $R^4$ の意味から選択され、または互いに独立に、F、Cl、Br、I、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $C(NH)NOH$ および $SO_2CH_3$ である。

## 【0080】

$n$ と $m$ の合計は、0より大きいことが好ましい。

50

## 【0081】

式 I、I a および / または I b の化合物のいくつかの好ましい基は、以下の副式 I ) から I ) で表わすことができ、それらは式 I および / または I a ならびに特に式 I b と一致し、式中、より詳細に表わされていない基は上記で定義した通りであり、しかし、式中

I ) では、 $R^1$  は、H またはメチルであり；

I ) では、 $R^1$  は、H またはメチルであり、  
X は、O、S または  $NR^2$ 、特に O であり；

I ) では、 $R^1$  は、H またはメチルであり、  
X は、O、S または  $NR^2$ 、特に O であり、  
 $R^2$  は、H であり、  
 $R^3$  は、H または A、特に H またはメチルであり、  
 $R^9$  は、Hal であり；

I ) では、 $R^1$  は、H またはメチルであり、  
X は、O、S または  $NR^2$ 、特に O であり、  
 $R^2$  は、H であり、  
 $R^3$  は、H または A、特に H またはメチルであり、  
Y は、CH、 $COR^7$  または N であり、  
 $R^9$  は、Hal、アルキルまたはアルコキシであり；

I ) では、 $R^1$  は、H またはメチルであり、  
X は、O、S または  $NR^2$ 、特に O であり、  
 $R^2$  は、H であり、  
 $R^3$  は、H または A、特に H またはメチルであり、  
Y は、CH、 $COR^7$  または N、特に CH であり、  
 $R^7$  は、H であり、

Z は、O、 $CH_2$ 、 $CH_2CH_2$  または  $N-R^{15}$  であり、  
 $R^{15}$  は、H または A であり、

$R^8$  は、Hal または A、特に Cl であり、

p は、0 または 1 であり；

I ) では、 $R^1$  は、H またはメチルであり、  
X は、O、S または  $NR^2$ 、特に O であり、  
 $R^2$  は、H であり、  
 $R^3$  は、H または A、特に H またはメチルであり、  
Y は、CH、 $COR^7$  または N、特に CH であり、  
 $R^7$  は、H であり、

Z は、O、 $CH_2$ 、 $CH_2CH_2$  または  $N-R^{15}$  であり、  
 $R^{15}$  は、H または A であり、

$R^8$  は、Hal または A、特に Cl であり、

p は、0 または 1 であり

$R^9$  は、Hal、アルキルまたはアルコキシである。

## 【0082】

本発明の実施形態では、n は、0 または 1、特に 0 である。

## 【0083】

本発明の好ましい実施形態は、一方のラジカル  $R^4$  または双方のラジカル  $R^4$  が H である化合物に関する。

## 【0084】

本発明の好ましい実施形態、特に副次式 I ) ~ I ) では、ラジカル  $R^8$  は、A、Hal、特に F または Cl、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$  または  $SO_2CH_3$  であり、A または Cl であることが特に好ましく、p は、0、1 または 2 であり、0 または 1 であることが特に好ましい。

10

20

30

40

50

## 【0085】

本発明の好ましい実施形態では、式 I a における、特に副次式 I ) ~ I ) におけるラジカル  $R^{39}$  は、A、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub> または SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> である。

## 【0086】

本発明の特に好ましい実施形態では、式 I a における、特に副次式 I ) ~ I ) におけるラジカル  $R^{39}$  は、F、特に4位のF、1~4個の炭素原子を有する置換もしくは好ましくは非置換アルキル、特に好ましくは4位の上記で定義されているアルキル、特に好ましくはメチル、特に4-メチル、または1~3個の炭素原子を有するアルコキシ、好ましくは非置換アルコキシであり、r は、0、1、2 または 3 であることが好ましく、1 または 2 であることが特に好ましい。この実施形態では、アルコキシは、ラジカル  $R^{39}$  のうち1個のみがアルコキシである場合、特に  $R^{39}$  がアルコキシであり r が 1 である場合、メトキシであることが好ましい。この実施形態では、アルコキシは、1~3個の炭素原子を有する -O-アルキレン-O-、特にラジカル  $R^{39}$  のうち2個がアルコキシである場合、特に2個のラジカル  $R^{39}$  がアルコキシであり、r が 2 である場合、-O-CH<sub>2</sub>-O- または -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O- であることが好ましい。この実施形態では、ラジカル  $R^{39}$  のうち1個は4位にあることが好ましい。

10

## 【0087】

本発明の好ましい実施形態、特に副次式 I ) ~ I ) では、ラジカル  $R^4$  は、お互いに独立して、H、メチル、エチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルまたはtert-ブチルであることが好ましく、H、メチル、エチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、特にHまたはメチルであることが特に好ましい。

20

## 【0088】

具体的かつ好ましい実施形態では、本発明は、式 I の化合物、特に X が O である式 I a の化合物、ならびに薬剤として有用なそれらの誘導体、溶媒和物、塩、立体異性体および混合物、特にそれらの化合物の溶媒和物および塩に関する。

## 【0089】

さらに具体的かつ好ましい実施形態では、本発明は、X が O である上記で定義されている副次式 I ) ~ I ) の化合物、薬剤として有用なそれらの誘導体、溶媒和物、塩、立体異性体および混合物、特にそれらの化合物の溶媒和物および塩に関する。

30

## 【0090】

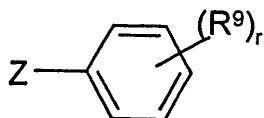
さらに好ましい実施形態では、本発明は、式 I の化合物、好ましくは式 I a の化合物、特に Y が CH、CHOH (すなわち、 $R^7$  が H である COR<sup>7</sup>) または N、特に CH である副次式 I ) ~ I ) の化合物、ならびにそれらの溶媒和物および塩に関する。

## 【0091】

本発明のさらに好ましい実施形態では、式 I b の化合物、特に副次式 I ) ~ I ) の化合物における下記の基は、

## 【0092】

## 【化18】



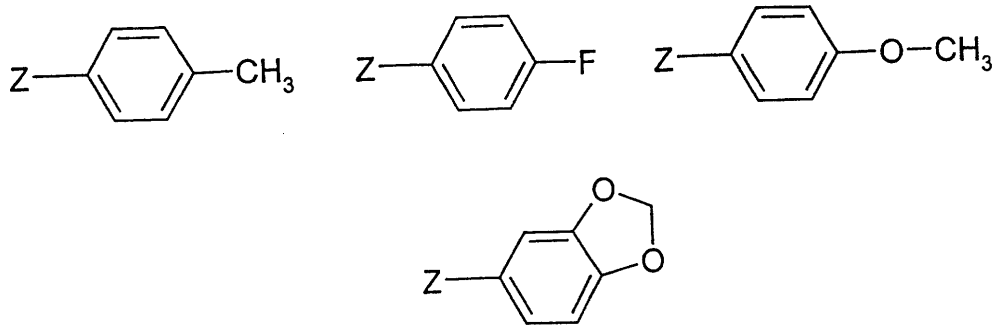
40

## 【0093】

下記の基から選択される。

## 【0094】

【化19】



10

【0095】

[式中、Zは、上記で定義した通りである。]

特に好ましい実施形態では、本発明は、式Iの、好ましくは式I aの、特に好ましくは式I bの化合物、特に、上述の実施形態のうち1つまたは複数の特徴、特に上述のすべての実施形態の特徴を含む副次式I ) ~ I )の化合物に関する。

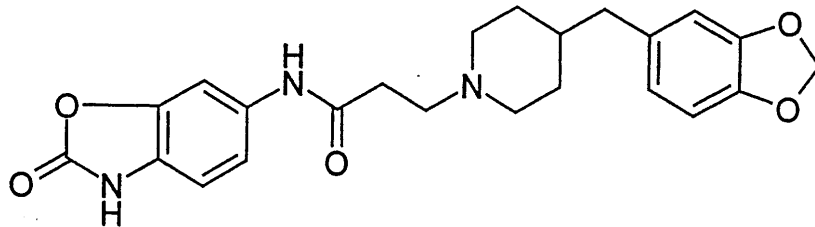
【0096】

本発明の非常に特に好ましい実施形態では、式Iの化合物は、

a)

【0097】

【化20】



20

【0098】

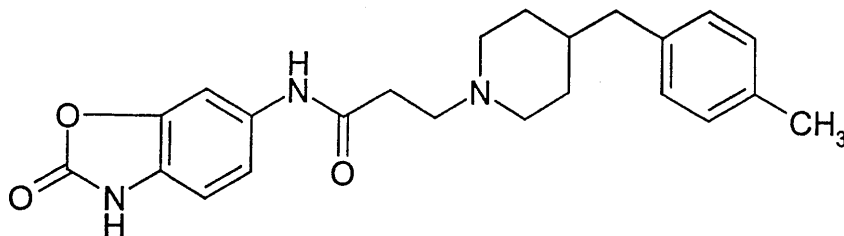
3 - [ 4 - ( 3 , 4 - メチレンジオキシベンジル ) ピペリジノ ] - N - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 6 - イル ) プロピオンアミド

30

b)

【0099】

【化21】



40

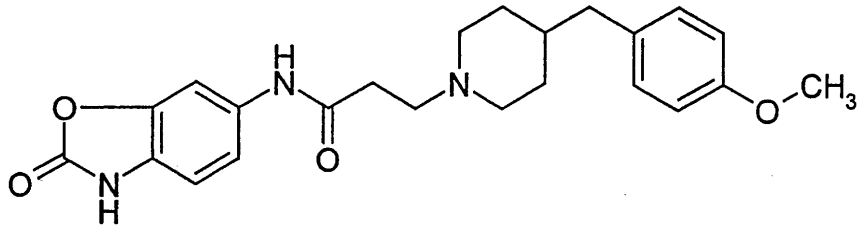
【0100】

3 - [ 4 - ( 4 - メチルベンジル ) ピペリジノ ] - N - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 6 - イル ) プロピオンアミド

c)

【0101】

【化22】



【0102】

3 - [ 4 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 1 - ピペリジル ] - N - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 6 - イル ) プロピオンアミド  
d)

【0103】

【化23】



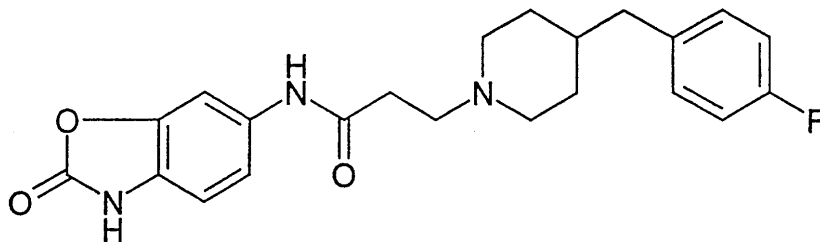
20

【0104】

5 - クロロ - 6 - [ 3 - ( 4 - ( 4 - フルオロベンジル ) - 1 - ピペリジル ) プロピオンアミド ] - 2 , 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 2 - オン  
e)

【0105】

【化24】



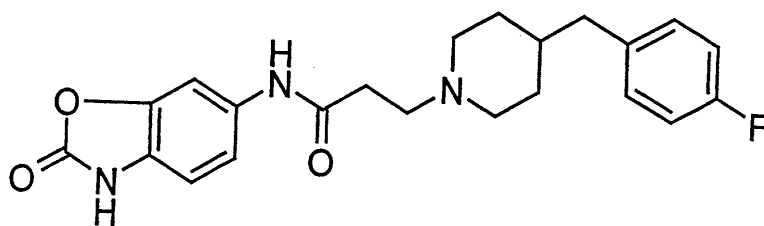
30

【0106】

3 - [ 4 - ( 4 - フルオロベンジル ) - 1 - ピペリジル ] - N - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 6 - イル ) プロピオンアミド  
f)

【0107】

【化25】



40

【0108】

N - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 6 - ベンゾオキサゾリル ) - 3 - [ 4 - ( 4 - フルオロベンジル ) - 1 - ピペリジル ] プロピオンアミド

ならびにすべての比のそれらの混合物を含む、薬剤として使用できるそれらの誘導体、

50

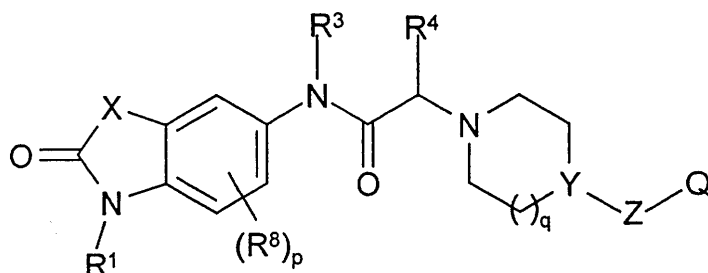
溶媒和物および立体異性体、特にそれらの塩および溶媒和物から選択される。

【0109】

式Iのさらに好ましい化合物は、式Icの化合物

【0110】

【化26】



Ic

10

【0111】

(式中、

Qは、上記および下記で定義した通りであり、ならびに式中、

R<sup>1</sup>は、HまたはAであり、

Aは、炭素原子1から10個を有する直鎖または分枝鎖アルキル、炭素原子2から10個を有するアルケニル、炭素原子1から10個を有するアルコキシまたは炭素原子2から10個を有するアルコシアルキルであり、

20

Xは、O、S、N-R<sup>2</sup>、CH<sub>2</sub>またはCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>であり、

R<sup>2</sup>は、HまたはAであり、

R<sup>3</sup>は、H、A、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Arまたは炭素原子3から7個を有するシクロアルキルであり、

R<sup>4</sup>は、H、A、炭素原子3から7個を有するシクロアルキル、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SR<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>6</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>6</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CON(R<sup>6</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>6</sup>)CO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CON(R<sup>6</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>6</sup>)CO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、CH=N-OA、CH<sub>2</sub>CH=N-OA、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHOA、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(R<sup>6</sup>)Het、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH=N-Het、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OCOR<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OC(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OC(O)NR<sup>6</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OC(O)NR<sup>6</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>6</sup>COOR<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>6</sup>COO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>6</sup>COO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>6</sup>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>6</sup>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>6</sup>)C(R<sup>6</sup>)HCOOR<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>6</sup>)CH<sub>2</sub>COHet、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>6</sup>)CH<sub>2</sub>Het、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(R<sup>6</sup>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CH<sub>2</sub>COOR<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>6</sup>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、CH=CHCOOR<sup>6</sup>、CH=CHCH<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>Het、CH=CHCH<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、CH=CHCH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(COOR<sup>6</sup>)COOR<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(CONH<sub>2</sub>)COOR<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(CONH<sub>2</sub>)CONH<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(CH<sub>2</sub>COOR<sup>6</sup>)COOR<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>)COOR<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>)CONH<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CHR<sup>6</sup>COR<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CHR<sup>6</sup>COOR<sup>6</sup>または(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CHR<sup>6</sup>CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OCN、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NCOであり、

30

40

R<sup>6</sup>は、H、Aまたは炭素原子3から7個を有するシクロアルキルであり、

Yは、CH、COR<sup>7</sup>、CSR<sup>7</sup>またはNであり、

50

Zは、O、S、N - R<sup>15</sup>、CH<sub>2</sub>またはCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>であり、

R<sup>15</sup>は、H、A、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Arまたは炭素原子3から7個を有するシクロアルキルであり、

Hetは、置換されていない、あるいはA、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>6</sup>、N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、COOR<sup>6</sup>、CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>6</sup>COR<sup>6</sup>、NR<sup>6</sup>CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>A、COR<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>、S(O)<sub>w</sub>Aおよび/またはOOCR<sup>6</sup>で一置換または多置換された飽和、不飽和または芳香族一環式もしくは二環式複素環基であり、

Arは、置換されていない、あるいはA、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>6</sup>、N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、COOR<sup>6</sup>、CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>6</sup>COR<sup>6</sup>、NR<sup>6</sup>CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>A、COR<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>、S(O)<sub>w</sub>Aおよび/またはOOCR<sup>6</sup>で一置換または多置換された炭素原子6から14個を有する芳香族炭化水素基であり、

n、mは、互いに独立に、0、1、2、3、4または5であり、

p、qは、互いに独立に、0、1、2または3であり、

rは、0、1、2、3、4または5であり、

wは、0、1、2または3であり、

および

Halは、F、Cl、BrまたはIであり、

および

R<sup>8</sup>は、独立に、H以外のR<sup>4</sup>の意味から選択され、あるいは互いに独立に、Hal、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>6</sup>、N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、COOR<sup>6</sup>、CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>6</sup>COR<sup>6</sup>、NR<sup>6</sup>CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>A、COR<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>、S(O)<sub>w</sub>A、OOCR<sup>6</sup>および/またはC(NH)NOHである)

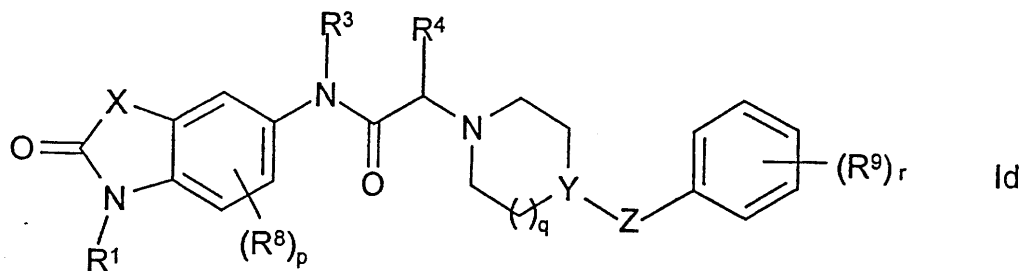
ならびにすべての比のそれらの混合物を含む、薬剤として使用できるそれらの誘導体、溶媒和物および立体異性体、特にそれらの塩および溶媒和物である。

【0112】

式Iのさらに好ましい化合物は、式Idの化合物

【0113】

【化27】



【0114】

(式中、

R<sup>1</sup>、X、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、Y、Z、R<sup>8</sup>、pおよびqは、上記および下記で定義した通りであり、

ならびに式中、

rは、0、1、2、3、4または5であり、基

R<sup>9</sup>は、互いに独立に、H以外のR<sup>4</sup>の意味から選択され、あるいは互いに独立に、Hal、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>6</sup>、N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、COOR<sup>6</sup>、CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>6</sup>COR<sup>6</sup>、NR<sup>6</sup>CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>A、COR<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>、S(O)<sub>w</sub>A、OOCR<sup>6</sup>および/またはC(NH)NOHである)

ならびにすべての比のそれらの混合物を含む、薬剤として使用できるそれらの誘導体、溶媒和物および立体異性体、特にそれらの塩および溶媒和物である。

【0115】

本発明は、好ましくは、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、r、ArおよびHetは上記で定義した通りであり

、式中、

Aは、炭素原子1から4個を有する直鎖アルキルまたは炭素原子3から6個を有する分枝鎖アルキルであり、

Xは、OまたはN - R<sup>2</sup>であり、

R<sup>3</sup>は、HまたはAであり、

R<sup>4</sup>は、H、A、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>6</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>6</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHOA、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(R<sup>6</sup>)Het、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OCOR<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OC(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OC(O)NR<sup>6</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OC(O)NR<sup>6</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>6</sup>COOR<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>6</sup>COO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>6</sup>COO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Hetであり、

R<sup>6</sup>は、HまたはAであり、

Yは、CH、COR<sup>7</sup>またはNであり、

R<sup>7</sup>は、H、A、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Hetまたは(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Arであり、

Zは、O、CH<sub>2</sub>またはCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>であり、

n、mは、互いに独立に、0、1、2または3であり、

p、qは、互いに独立に、0、1または2であり、

R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>は、互いに独立に、H以外のR<sup>4</sup>の意味から選択され、または互いに独立に、F、Cl、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、C(NH)NOHおよびSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>である

上記の通りの式Iの化合物およびそれらの溶媒和物および塩に関する。

【0116】

nとmの合計は、0より大きいことが好ましい。

【0117】

化合物のいくつかの好ましい基は、以下の副式I )からI μ)で表わすことができ、これは式I、好ましくは式I c、特に好ましくは式I dと一致し、式中、より詳細に表わ

I )では、R<sup>1</sup>は、Hであり；

I )では、R<sup>1</sup>は、Hであり、

Xは、O、SまたはNR<sup>2</sup>であり；

I )では、R<sup>1</sup>は、Hであり、

Xは、O、SまたはNR<sup>2</sup>であり、

R<sup>2</sup>は、Hであり、

R<sup>3</sup>は、HまたはAであり、

R<sup>9</sup>は、Halであり；

I )では、R<sup>1</sup>は、Hであり、

Xは、O、SまたはNR<sup>2</sup>であり、

R<sup>2</sup>は、Hであり、

R<sup>3</sup>は、HまたはAであり、

Yは、CH、COR<sup>6</sup>またはNであり、

R<sup>9</sup>は、Halであり；

I )では、R<sup>1</sup>は、Hであり、

Xは、O、SまたはNR<sup>2</sup>であり、

R<sup>2</sup>は、Hであり、

R<sup>3</sup>は、HまたはAであり、

Yは、CH、COR<sup>6</sup>またはNであり、

10

20

40

50

$R^6$  は、H であり、  
 $Z$  は、O、 $CH_2$ 、 $CH_2CH_2$  または  $N-R^{15}$  であり、  
 $R^{15}$  は、H または A であり、  
 $R^9$  は、Hal であり；  
 I  $\mu$ ) では、 $R^1$  は、H であり、  
 $X$  は、O、S または  $NR^2$  であり、  
 $R^2$  は、H であり、  
 $R^3$  は、H または A であり、  
 $R^4$  は、H または A であり、  
 $Y$  は、CH、 $COR^6$  または N であり、  
 $R^6$  は、H であり、  
 $Z$  は、O、 $CH_2$ 、 $CH_2CH_2$  または  $N-R^{15}$  であり、  
 $R^{15}$  は、H または A であり、  
 $R^9$  は、Hal である。

10

## 【0118】

本発明の好ましい実施形態では、副次式 I ) ~ I  $\mu$ ) におけるラジカル  $R^8$  は、A、Hal、特に F または Br、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$  または  $SO_2CH_3$  であり、A または Hal であることが特に好ましく、p は、0、1 または 2 であり、0 または 1 であることが特に好ましく、q は、0、1 または 2 であり、1 または 2 であることが特に好ましく、r は、0、1、2 または 3 であり、0、1 または 2 であることが特に好ましい。この好ましい実施形態では、副次式 I ) ~ I ) におけるラジカル  $R^9$  は、A、F、Cl、Br、I、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$  または  $SO_2CH_3$ 、特に F であることが特に好ましい。この好ましい実施形態では、副次式 I ) ~ I  $\mu$ ) におけるラジカル  $R^4$  は、H、メチル、エチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルまたはフェニルであることが好ましく、H、メチル、エチル、トリフルオロメチル、フェニル、特に H、メチルまたはフェニルであることが特に好ましい。

20

## 【0119】

具体的かつ好ましい実施形態では、本発明は、X が O である式 I の化合物、ならびにそれらの溶媒和物および塩に関する。

30

## 【0120】

さらに具体的かつ好ましい実施形態では、本発明は、X が O である上記で定義されている副次式 I ) ~ I  $\mu$ ) の化合物、ならびにそれらの溶媒和物および塩に関する。

## 【0121】

さらに具体的かつ好ましい実施形態では、本発明は、 $R^4$  が、H、置換または非置換アルキルラジカル、好ましくは非置換アルキルラジカル、特に 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルラジカル、ならびに置換または非置換アリールラジカル、好ましくは非置換アリールラジカル、非置換フェニルラジカルである式 I の、式 I c の、式 I d の、および上記で定義されている副次式 I ) ~ I  $\mu$ ) の化合物、ならびにそれらの溶媒和物および塩に関する。 $R^4$  は、H、メチルおよびフェニルから選択されることが特に好ましい。

40

## 【0122】

さらに具体的かつ特に好ましい実施形態では、本発明は、X が O であり、 $R^8$  が、A、Hal、特に F または Br、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$  または  $SO_2CH_3$  であり、A または Hal であることが特に好ましく、p は、0、1 または 2 であり、0 または 1 であることが特に好ましく、q は、0、1 または 2 であり、1 または 2 であることが特に好ましく、r は、0、1、2 または 3 であり、0、1 または 2 であることが特に好ましい、式 I の、式 I c の、式 I d の化合物、特に上記で定義されている副次式 I ) ~ I  $\mu$ ) の化合物のうち 1 種類、ならびにそれらの溶媒和物および塩に関する。この具体的かつ特に好ましい実施形態では、副次式 I ) ~ I ) におけるラジカル  $R^9$  は、A、F、Cl、Br、I、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$  または  $SO_2CH_3$ 、特に F であるこ

50

とが特に好ましい。さらに、このさらに具体的かつ特に好ましい実施形態では、副次式 I ) ~ I ) におけるラジカル R<sup>4</sup>は、H、メチル、エチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルまたはtert-ブチルであることが好ましく、H、メチル、エチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルまたはフェニル、特にH、メチルまたはフェニルであることが特に好ましい。このさらに具体的かつ特に好ましい実施形態では、副次式 I ) ~ I ) におけるラジカル R<sup>4</sup>は、H、メチル、エチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルまたはtert-ブチルであることが好ましく、H、メチル、エチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、特にHまたはメチルであることが特に好ましい。

10

## 【0123】

本発明のさらに非常に特に好ましい実施形態では、式 I の化合物は、

- g) 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロベンジル ) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ] - N - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 6 - イル ) アセトアミド ;
- h) 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) ピペリジン - 1 - イル ] - N - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 6 - イル ) プロピオンアミド ;
- i) 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロベンジル ) ピペリジン - 1 - イル ] - N - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 6 - イル ) プロピオンアミド ;
- j) 2 - ( 4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル ) - N - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 6 - イル ) プロピオンアミド ;
- k) 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロベンジル ) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ] - N - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 6 - イル ) プロピオンアミド ;
- l) 2 - [ 4 - ( 3 , 5 - ジフルオロベンジル ) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ] - N - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 6 - イル ) プロピオンアミド
- m) 6 - ( 2 - ( 4 - ( 4 - フルオロベンジル ) - 1 - ピペリジル ) アセトアミド ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 2 - オン
- n) 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロベンジル ) ピペリジン - 1 - イル ] - N - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 6 - イル ) - 2 - フェニルアセトアミド
- o) 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) ピペリジン - 1 - イル ] - N - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 6 - イル ) - 2 - フェニルアセトアミド
- p) 2 - [ 4 - ( 2 , 4 - ジフルオロベンジル ) ピペリジン - 1 - イル ] - N - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 6 - イル ) プロピオンアミド
- q) 2 - ( 4 - ベンジル - 1 - ピペリジル ) - N - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 6 - イル ) アセトアミド
- r) N - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 6 - イル ) - 2 - ( 4 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 - ピペリジル ) アセトアミド

20

30

ならびにすべての比のそれらの混合物を含む、薬剤として使用できるそれらの誘導体、溶媒和物および立体異性体、特にそれらの塩および溶媒和物から選択される。

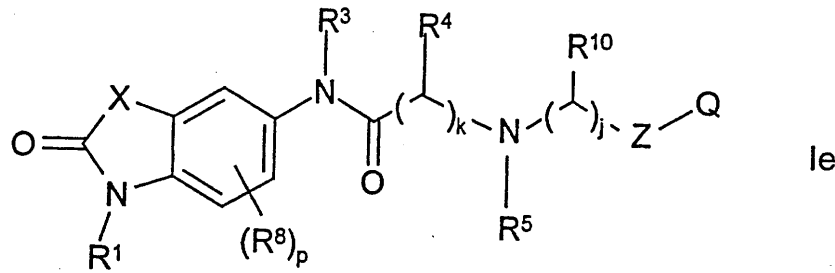
40

## 【0124】

式 I のさらに好ましい化合物は、式 I e の化合物

## 【0125】

## 【化28】



## 【0126】

10

(式中、

X、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、k、ZおよびQは、上記および下記で定義した通りであり、ならびに式中、

R<sup>5</sup>は、H、A、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Arまたは炭素原子3から7個を有するシクロアルキルであり、

R<sup>10</sup>は、独立に、H、A、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Arまたは炭素原子3から7個を有するシクロアルキルであり、

jは、1、2、3または4、特に2または3である)

ならびにすべての比のそれらの混合物を含む、薬剤として使用できるそれらの誘導体、溶媒和物および立体異性体、特にそれらの塩および溶媒和物である。

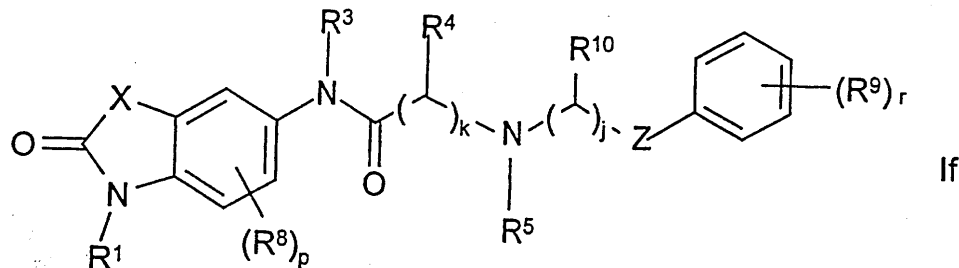
20

## 【0127】

式Ieの好ましい化合物は、式Ifの化合物

## 【0128】

## 【化29】



30

## 【0129】

(式中、

X、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、k、Z、R<sup>5</sup>、R<sup>10</sup>およびjは、上記および下記で定義した通りであり、式中、

rは、0、1、2、3、4または5であり、好ましくは0、1、2または3であり、特に0、1、2または3であり、

R<sup>9</sup>は、独立に、H以外のR<sup>4</sup>の意味から選択され、あるいは互いに独立に、Hal、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>6</sup>、N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、COOR<sup>6</sup>、CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>6</sup>COR<sup>6</sup>、NR<sup>6</sup>CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>A、COR<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>、S(O)<sub>w</sub>A、OOCR<sup>6</sup>および/またはC(NH)NOHである)、

40

ならびにすべての比のそれらの混合物を含む、薬剤として使用できるそれらの誘導体、溶媒和物および立体異性体、特にそれらの塩および溶媒和物である。

## 【0130】

本発明は、好ましくは上記の式Iの化合物、特に式Ifの化合物ならびにそれらの溶媒和物および塩に関し、式中、

Aは、炭素原子1から4個を有する直鎖アルキル、炭素原子3から6個を有する分枝鎖アルキル、炭素原子1から4個を有するアルコキシであり、

Xは、OまたはN-R<sup>2</sup>であり、

50

$R^3$  は、H または A であり、

$R^4$  は、互いに独立に、H、A、 $(CH_2)_n Het$ 、 $(CH_2)_n Ar$ 、 $(CH_2)_n COO(CH_2)_m Ar$ 、 $(CH_2)_n COO(CH_2)_m Het$ 、 $(CH_2)_n OR^6$ 、 $(CH_2)_n O(CH_2)_m Ar$ 、 $(CH_2)_n O(CH_2)_m Het$ 、 $(CH_2)_n N(R^6)(CH_2)_m Ar$ 、 $(CH_2)_n N(R^6)(CH_2)_m Het$ 、 $(CH_2)_n SO_2 N(R^6)(CH_2)_m Ar$ 、 $(CH_2)_n N(R^6)SO_2(CH_2)_m Ar$ 、 $(CH_2)_n SO_2 N(R^6)(CH_2)_m Het$ 、 $(CH_2)_n N(R^6)SO_2(CH_2)_m Het$ 、 $(CH_2)_n N(R^6)_2$ 、 $(CH_2)_n NHOA$ 、 $(CH_2)_n (R^6) Het$ 、 $(CH_2)_n OCOR^6$ 、 $(CH_2)_n OC(O)N(R^6)_2$ 、 $(CH_2)_n OC(O)NR^6(CH_2)_m Ar$ 、 $(CH_2)_n OC(O)NR^6(CH_2)_m Het$ 、 $(CH_2)_n NR^6 COOR^6$ 、 $(CH_2)_n NR^6 COO(CH_2)_m Ar$ 、 $(CH_2)_n NR^6 COO(CH_2)_m Het$  から選択され、

$R^6$  は、H または A であり、

$R^5$  は、H または A、好ましくは H またはアルキル、特に H またはメチルであり、

Z は、O、 $CH_2$  または  $CH_2CH_2$ 、特に  $CH_2$  であり、

n、m は、互いに独立に、0、1、2 または 3 であり、

p は、0、1 または 2、好ましくは 0 または 1、特に好ましくは 0 であり、

k は、1 または 2、好ましくは 1 であり、

j は、2 または 3、好ましくは 3 であり、

r は、0、1 または 2、好ましくは 1 であり、

$R^9$  は、独立に、H 以外の  $R^4$  の意味から選択され、または独立に、F、Cl、Br、I、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $C(NH)NOH$  および  $SO_2CH_3$ 、特に F である。

【0131】

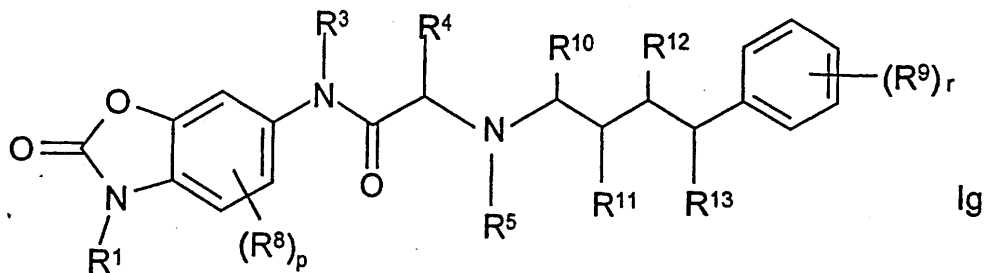
n と m の合計は、0 より大きいことが好ましい。

【0132】

式 I e または I f の好ましい化合物は、式 I g の化合物

【0133】

【化30】



30

【0134】

(式中、

$R^1$ 、 $R^3$  は、H またはメチル、好ましくは H であり、

$R^4$  は、H または A、好ましくは H であり、

$R^5$  は、H または A、好ましくは H またはメチルであり、

$R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $R^{13}$  は、互いに独立に、Ar、H または A、好ましくは H または A、特に H である) である。

40

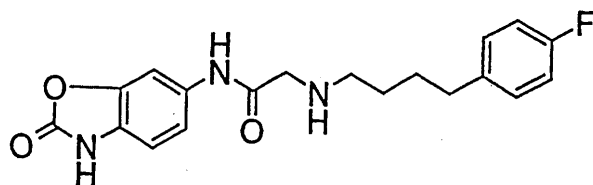
【0135】

式 I e から I g の特に好ましい化合物は、

s)

【0136】

【化31】



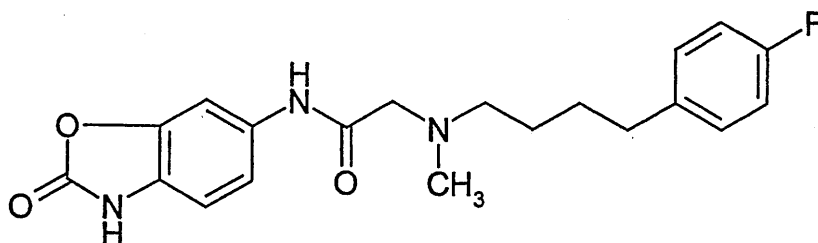
【0137】

N - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソベンゾオキサゾール - 6 - イル ) - 2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) ブチルアミノ ] アセトアミド

10

【0138】

【化32】



20

【0139】

N - ( 2 , 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 6 - イル ) - 2 - { N - [ 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) ブチル ] - N - メチルアミノ } アセトアミド、

ならびにすべての比のそれらの混合物を含む、薬剤として使用できるそれらの誘導体、溶媒和物および立体異性体、特にそれらの塩および溶媒和物から選択される。

【0140】

上述の置換基およびラジカルを選択に応じて、本発明による化合物は、1個または複数の不斉中心、特に1個または複数の不斉炭素原子を有することがある。本発明による定義済み組成物の化合物が1個または複数の不斉中心を有している場合、定義済み組成物のこの化合物は、様々な立体異性体の形をとることがある。本発明は、個々の立体化学的に一様な化合物として、あるいは2種類以上の立体化学的に一様な化合物の混合物として存在することができる本発明による化合物のすべての可能な立体異性体に関する。2種類以上の立体異性体の混合物の場合、個々の立体異性体は、異なる、または同一の比率で存在することができる。同一の比率で存在し光学対掌体である2種類の立体異性体の混合物では、用語ラセミ混合物が使用される。式Iの化合物のラセミ混合物も、同様に本発明の主題である。

30

【0141】

本発明は、特に、ラジカル $R^4$ すなわち一方のラジカル $R^4$ または双方のラジカル $R^4$ がH以外の意味を有する事実を通して形成される立体異性体に関する。

【0142】

さらに、式Iの化合物およびそれらを調製するための出発原料は、文献(例えば、Houben-Weyl、Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry]、Georg-Thieme-Verlag、Stuttgartなどの標準的著作物)中に記載の、知られており、前記反応に適している反応条件でぴったりのそれ自体知られている方法によって調製される。本明細書では、それ自体知られているが変形例も使用することができるが、本明細書ではこれまで以上に詳しく述べることはしない。

40

【0143】

出発材料、例えば、式II、Vおよび/またはVIの化合物は、望ましい場合、反応混合物から単離することなく、その代わり式Iの化合物へ直ちに変換することによりin

50

s i t u で生成させることができる。

【0144】

式 I の化合物は、式 I I の化合物を式 V のおよび式 V I の化合物と反応させることによって得られることが好ましい。本明細書における化合物の反応の順序は、原則として重要ではない。例えば、式 I I、V および V I の化合物は、ワンポット反応で式 I の化合物に変換することができる。しかしながら、基  $L^1$ 、 $L^2$ 、 $L^3$  および  $L^4$  の選択に応じて、出発化合物の反応において特定の順序が有利なことがある。多くの場合、まず式 I I の出発化合物を式 V の出発化合物と反応させ、続いて、得られる反応生成物を式 V I の出発化合物と反応させて式 I の化合物を得るのが有利である（この順序の反応は、以下で変形例 1 と呼ぶ）。あるいは、式 V の出発化合物を、まず式 V I の出発化合物と反応させ、この反応で得られる生成物を式 I I の出発化合物と反応させて式 I の化合物を得ることができる（この順序の反応は、以下で変形例 2 と呼ぶ）。

10

【0145】

式 I I の化合物では、 $L^1$  は、H またはアミノ機能を活性化する基、例えば金属イオンであることが好ましい。好適な金属イオンは、特に、アルカリ金属、アルカリ土類金属またはアルミニウムイオンである。好ましい金属イオンは、アルカリ金属イオン、特に Li、Na または K である。多価金属イオンの場合、金属イオンと 2 種類以上の式 I I の化合物との錯体がしばしば形成し、一般に、錯体は、化学量論的に金属イオンの結合価に対応する数の式 I I の化合物を含む。

【0146】

式 V の化合物では、 $L^2$  は、Cl、Br、I、OH または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキルスルホニルオキシ（好ましくは、メチルスルホニルオキシまたはトリフルオロメチルスルホキシまたはトリフルオロメタンスルホニルオキシ）または 6 ~ 10 個の炭素原子を有するアリールスルホニルオキシ（好ましくは、フェニルまたは p - トリルスルホニルオキシ）などの反応性に修飾された OH 基であることが好ましい。

20

【0147】

式 V の化合物では、 $L^3$  は、Cl、Br、I、OH またはこの炭素原子を活性化する脱離基、例えば、ジアゾニウム基であることが好ましい。

【0148】

式 V I の化合物では、 $L^4$  は、H またはアミノ機能を活性化する基、例えば金属イオンであることが好ましい。好適な金属イオンは、特に、アルカリ金属、アルカリ土類金属またはアルミニウムイオンである。好ましい金属イオンは、アルカリ金属イオン、特に Li、Na または K である。多価金属イオンの場合、式 V I の化合物は、一般に、式 I I の化合物の場合と類似した上述のような挙動を示す。

30

【0149】

変形例 1 における反応は、出発化合物 V における基  $L^2$  および / または  $L^3$ 、好ましくは  $L^2$  および  $L^3$  が、ハロゲン、特に Cl であり、出発化合物 I I における基  $L^1$  が H であることが好ましく、かつ / または出発化合物 V I における基  $L^4$  が H である場合は特に有利である。変形例 1 では、基  $L^2$  および  $L^3$  は、ハロゲン、特に Cl であることが特に好ましく、基  $L^1$  および  $L^4$  は、H であることが特に好ましい。

40

【0150】

式 I I および V I の出発化合物は、一般に新規である。しかしながら、それらの化合物は、それ自体知られている方法によって調製することができる。式 V の出発化合物は、新規であるか、あるいは文献で知られているか市販されている。しかしながら、いかなる場合でも、それ自体知られている方法によってそれらを調製することができる。

【0151】

式 I I の化合物の式 V の化合物との反応は、一般に不活性溶媒中、好ましくは酸結合剤の存在下に行われる。好適な酸結合剤は、合成有機化学においては通常のすべての塩基、無機塩基と有機塩基の双方、好ましくは有機塩基である。好適な有機塩基の例は、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA)、ジメ

50

チルアニリン、ピリジンまたはキノリンである。例えば、アルカリもしくはアルカリ土類金属水酸化物、炭酸塩もしくは重炭酸塩、またはアルカリもしくはアルカリ土類金属、好ましくはカリウム、ナトリウム、カルシウムもしくはセシウムの弱酸の別の塩などの無機塩の添加も有利なことがある。

#### 【0152】

反応時間は、使用する条件に応じて数分～14日であり、反応温度は、約-30～180、通常-20～140、好ましくは-10～130、特に約0～120である。多くの場合、式IIの出発化合物の式Vの出発化合物との反応は、比較的低温において、例えば、-20～100、好ましくは0～80、特に0～50の範囲の温度において、例えばほぼ室温(20)において行うことが有利である。この温度範囲における反応の場合、多くの場合にトリエチルアミンまたはジイソプロピルアミンなどの有機塩基を用いることが有利である。多くの場合、式IIの化合物の式Vの化合物との反応で得られる反応生成物は、比較的低温において、例えば、-20～100、好ましくは0～80、特に0～50の範囲の温度において、例えばほぼ室温(20)において行うことが有利である。この温度範囲における反応の場合、多くの場合にトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンまたはジイソプロピルアミンなどの有機塩基を用いることが有利である。多くの場合、式IIの化合物の式Vの化合物との反応で得られる反応生成物は、式VIの出発化合物と高温において反応させることが有利である。好適な高温は、例えば、20～170、好ましくは60～150、特に80～130の範囲、例えば120である。この温度範囲における反応の場合、多くの場合に、高温において沸騰するだけのピリジンまたはキノリンなどの有機塩基を用いることが有利である。

10

20

#### 【0153】

好適な不活性溶媒は、例えば、ヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエンまたはキシレンなどの炭化水素；トリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、テトラクロロメタン、クロロホルムまたはジクロロメタンなどの塩素化炭化水素；メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、n-ブタノールまたはtert-ブタノールなどのアルコール；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)またはジオキサンなどのエーテル；エチレングリコールモノメチルまたはモノエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル(ジグリム)などのグリコールエーテル；アセトンまたはブタノンなどのケトン；アセトアミド、ジメチルアセトアミドまたはジメチルホルムアミド(DMF)などのアミド；アセトニトリルなどのニトリル；ジメチルスルホキシド(DMSO)などのスルホキシド；二硫化炭素；ギ酸または酢酸などのカルボン酸；ニトロメタンまたはニトロベンゼンなどのニトロ化合物；酢酸エチルなどのエステル、水、または前記溶媒の混合物である。

30

#### 【0154】

式IIの化合物の式Vの化合物との反応は、低沸点不活性溶媒、例えば、石油エーテルもしくはヘキサンなどの炭化水素、またはクロロホルムもしくはジクロロメタンなどの塩素化炭化水素中、比較的低温において有利に行うことができる。

#### 【0155】

式IIの化合物と式Vの化合物の反応の生成物の式VIの化合物との反応は、極性不活性溶媒、例えば、ジクロロメタンおよびクロロホルムなどの塩素化炭化水素、ジメチルホルムアミド(DMF)、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド(DMSO)などのスルホキシド、特にアセトニトリル中、比較的低温において有利に行うことができる。

40

#### 【0156】

式IIの化合物と式Vの化合物の反応の生成物の式VIの化合物との高温における反応は、比較的高沸点の不活性溶媒、例えば、ベンゼン、トルエンまたはキシレンなどの炭化水素、トリクロロエチレンまたは1,2-ジクロロエタンなどの塩素化炭化水素、エチレングリコールモノメチルもしくはモノエチルエーテル、またはエチレングリコールジメチルエーテル(ジグリム)などのグリコールエーテル、ジメチルホルムアミド(DMF)、

50

アセトニトリル、ジメチルスルホキシド (DMSO) などのスルホキシド、またはニトロメタンもしくはニトロベンゼンなどのニトロ化合物中で有利に行うことができる。高温における反応は、溶媒の代わりに、ピリジンまたはキノリンなどの比較的高沸点の有機塩基中で有利に行うことができる。

【0157】

多くの場合、式 I I、式 V および / または式 V I の出発化合物の反応、または式 I I の化合物と式 V の化合物との反応の生成物の式 V I の化合物との反応、または式 V の化合物の式 V I の化合物との反応の生成物の式 I I の化合物との反応は、溶媒の代わりに、少なくとも 1 種類の有機塩基、好ましくは上述の有機塩基のうち少なくとも 1 種類の中で有利に行うことができる。

【0158】

また、本発明は、本発明による化合物の光学活性体 (立体異性体)、鏡像異性体、ラセミ化合物、ジアステレオマーならびに水和物および溶媒和物に関する。化合物の溶媒和物という用語は、相互の引力によって生成する、化合物に対する不活性溶媒分子の付加を意味する。溶媒和物は、例えば、1 水和物もしくは 2 水和物またはアルコールである。

【0159】

薬剤として有用な誘導体という用語は、例えば、本発明による化合物の塩、および本発明によるいわゆるプロドラッグ (prodrug) 化合物を意味する。

【0160】

プロドラッグ (prodrug) 誘導体という用語は、例えば、アルキルもしくはアシル基、糖またはオリゴペプチドにより修飾され、生物体内で速やかに切断されて本発明による有効な化合物を与える式 I の化合物を意味する。

【0161】

また、プロドラッグ (prodrug) 誘導体には、例えば、Int. J. Pharm., 115 巻、61 ~ 67 ページ、1995 年に記載の、本発明による化合物の生分解性高分子誘導体が含まれる。

【0162】

また、本発明は、本発明による式 I の化合物の混合物、例えば、例えば比が 1 : 1、1 : 2、1 : 3、1 : 4、1 : 5、1 : 10、1 : 100 または 1 : 1000 の 2 種類のジアステレオマーの混合物に関する。これらは、立体異性化合物の混合物であることが特に好ましい。

【0163】

式 I の塩基は、酸を用い、例えば、エタノールなどの不活性溶媒中、当量の塩基と酸の反応と、続く蒸発により、関連する酸付加塩に変換することができる。この反応に適している酸は、特に、生理学的に許容される塩を与える酸である。したがって、無機酸、例えば、硫酸、硝酸、塩化水素酸もしくは臭化水素酸などのハロゲン化水素酸、オルトリン酸などのリン酸、またはスルファミン酸、さらに有機酸、特に脂肪族、脂環式、アラリファティック (araliphatic)、芳香族もしくは複素環式の一塩基もしくは多塩基カルボン酸、スルホン酸もしくは硫酸、例えば、ギ酸、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、ピパリン酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリン酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、イソニコチン酸、メタンもしくはエタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、ナフタレンモノおよびジスルホン酸、およびラウリル硫酸を使用することが可能である。生理学的に許容されない酸との塩、例えば、ピクリン酸塩は、式 I の化合物の単離および / または精製のために使用することができる。

【0164】

一方、式 I の化合物は、塩基 (例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム) を用い、対応する金属塩、特にアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属塩、または対応するアンモニウム塩に変換することができる。また、例えば、

10

20

30

40

50

エタノールアミンなどの生理学的に許容される有機塩基を使用することが可能である。

【0165】

本発明による化合物は、治療薬、診断用薬および/または化粧品として、または治療薬、診断用薬および/または化粧品における本発明による化合物以外の1種または複数の活性成分および/または補助剤と一緒に使用することができる。本発明による化合物は、通常、薬剤製剤、診断用製剤および/または化粧品製剤の形で用いられる。このタイプの製剤およびそれらの調製方法は、当業者に知られている。

【0166】

このタイプの製剤の例は、少なくとも1種類の本発明による化合物を含む懸濁剤、乳剤、液剤、リポソーム、塩、ペースト、生分解性高分子、ナノ粒子、錠剤、コーティングされた錠剤、糖衣錠、フィルムコート錠、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、散剤、エアゾール剤、点滴剤またはスプレー剤である。

【0167】

本発明による化合物または少なくとも1種類の本発明による化合物を含む製剤は、例えば、局所的もしくは全身的に、特に、経口、静脈内、腹腔内、皮下、経皮、経鼻、口腔内および/またはイオントフォーシスでヒトまたは動物に投与することができる。

【0168】

さらに、本発明は、薬剤組成物を調製するための、特に非化学的方法による式Iの化合物および/または生理学的に許容されるそれらの塩の使用法に関する。化合物および塩は、少なくとも1種類の固体、液体および/または半液体の賦形剤もしくは補助剤と一緒に、望ましい場合、1種類または複数の他の活性成分と組み合わせて好適な剤型に変換することができる。

【0169】

さらに、本発明は、有効量の少なくとも1種類の式Iの化合物および/または生理学的に許容されるそれらの塩を含む薬剤組成物に関する。

【0170】

これらの組成物は、ヒト医学または獣医学における薬物として使用することができる。好適な賦形剤は、経腸（例えば、経口）、非経口もしくは局所投与または吸入スプレーの形での投与に適しており、新規化合物と反応しない有機または無機物質、例えば、水、植物油、ベンジルアルコール、アルキレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロールトリアセテート、ゼラチン、乳糖もしくはデンプンなどの炭水化物、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはワセリンである。経口投与には、特に、錠剤、丸剤、糖衣錠、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、ジュースまたは点滴剤が適しており、直腸投与には、坐剤が適しており、非経口投与には、液剤、好ましくは油性もしくは水性液剤、さらに懸濁剤、乳剤もしくは埋込錠が適しており、局所塗布には、軟膏剤、クリームまたは散剤が適している。また、新規化合物を凍結乾燥し、得られる凍結乾燥品を用いて、例えば、注射製剤を調製することができる。指示された組成物は、滅菌され、かつ/または滑沢剤、保存剤、安定剤および/または湿潤剤、乳化剤、浸透圧を修正するための塩、緩衝物質、着色剤および香料および/または複数の他の活性成分、例えば、1種類または複数のビタミンなどの補助剤を含むことができる。

【0171】

吸入スプレーとして投与する場合、活性成分が噴射剤ガスまたは噴射剤ガス混合物（例えば、CO<sub>2</sub>またはクロロフルオロカーボン）中に溶解あるいは懸濁されているスプレー剤を使用することが可能である。この場合、活性成分は、有利には微粉の形態で使用され、この場合、1種類または複数の生理学的に忍容性の溶媒、例えばエタノールが存在してもよい。吸入用液剤は、従来型の吸入器を用いて投与することができる。

【0172】

したがって、本発明は、請求項1に記載の式Iの化合物および/または生理学的に許容されるそれらの塩および/またはそれらの溶媒和物が、少なくとも1種類の固体、液体もしくは半液体の賦形剤もしくは補助剤と一緒に好適な剤型に変換されることを特徴とする

10

20

30

40

50

薬剤組成物の調製法に関する。

【0173】

式Iの化合物および/または生理学的に許容されるそれらの塩は、疾患と闘うための、特に、脳血管疾患、てんかん、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、脳虚血、梗塞または精神病を含む神経変性疾患と闘うための興奮性アミノ酸拮抗薬として使用することができる。

【0174】

したがって、本化合物は、統合失調症、うつ病、痴呆、パーキンソン病、アルツハイマー病、レヴィー小体痴呆、ハンチントン病、トゥレット症候群、不安、学習および記憶障害、神経変性疾患および他の認知障害、ならびにニコチン依存性および疼痛の予防および/または治療のための薬物を調製するための、請求項1に記載の式Iの化合物および/または生理学的に許容されるそれらの塩もしくは溶媒和物の使用法に関する。

10

【0175】

一般に、本発明による化合物は、例えばイフェンプロジルなどの、類似の作用プロファイルを有する他の知られている化合物と同様に、好ましくは用量単位当たり約0.05~500mg、特に0.5~100mgの投与量で投与することができる。1日量は、体重1kg当たり約0.01~2mgであることが好ましい。しかしながら、各患者についての具体的な投与量は、多種多様な要素によって、例えば、用いる具体的な化合物の有効性によって、年齢、体重、一般健康状態、性別によって、食事によって、投与の時間および方法によって、排泄速度、薬物の組合せおよび治療を適用する特定の疾患の重症度によって決まる。経口投与が好ましい。

20

【0176】

本発明による化合物は、有利な作用プロファイルを示し、調製するのが比較的容易である。したがって、本発明による化合物は、前述の疾患の治療に対して極めてわずかなQT延長を有することが好ましく、NMDAサブセプタークラス(subreceptor class)のNR2B受容体に対する選択的結合を有するポリアミン拮抗薬として区別されることが好ましい。さらに、受容体結合試験において、本発明による化合物は、好ましくはナノモル濃度であってもNMDA受容体のイフェンプロジル結合部位に対する親和性を示す。

【実施例】

30

【0177】

上記および下記で、すべての温度は °C で示す。以下の実施例では、「従来型の処理」は、必要に応じて水を加え、必要に応じてpHを2~10に調整し、最終生成物の構造に応じて、混合物を酢酸エチルまたはジクロロメタンで抽出し、相を分離し、必要に応じて有機相を、例えば硫酸ナトリウムで乾燥し、有機相を蒸発させ、得られる残渣を、例えばシリカゲルのクロマトグラフィ、および/または結晶化によって精製することを意味する。特に明記しない限り、HPLC分析は、2.2ml/minの流速で溶離液として水/アセトニトリル/0.01%トリフルオロ酢酸による20%~100%の210秒間のグラジエントにより3μmのSilica-Rodカラムで行う。検出は、220nmの波長で行う。

40

実施例1

3-[4-(フルオロベンジル)-1-ピペリジル]-N-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-6-イル)プロピオンアミド

【0178】



## 【0181】

c) アミノベンゾオキサゾリジノン 3.32 g (0.022 mol) のジクロロメタン 30 ml 中の懸濁液に、攪拌しながらトリエチルアミン 2.46 g (0.024 mol) を加える。続いて、ジクロロメタン 10 ml に溶かした塩化 3-クロロプロピオニルを、温度が 20 を超えないような速度で攪拌および冷却しながら反応混合物に加える。添加が終了したら、冷却しながら混合物をさらに 24 時間攪拌する。処理のため、反応混合物を減圧下で濾過し、得られる結晶性残渣を水と共に攪拌し、減圧下で再度濾過して乾燥する。収量：1.27 g (24%)；融点：237。

## 【0182】

d) トリエチルアミン 1.10 g (10.9 mmol) および j) に従って得られる 4-フルオロ-4-ベンジルピペリジン (13) 1.25 g (5.4 mmol) を、ステップ c) で得られる塩化アルキル (5) 1.19 g (4.9 mmol) のアセトニトリル 20 ml 中の懸濁液に加え、混合物を室温において 24 時間攪拌する。生成する沈殿を濾過し、ジクロロメタンに取り込み、水で洗浄し、乾燥してロータリーエバポレーター中で蒸発乾固する。残渣を少量のジエチルエーテルで粉碎し、減圧下で濾過し、減圧下で 50 において乾燥する。収量：1.32 g (67%)；融点：192~194。

10

## 【0183】

e) ベンゾイルピペリジン-4-カルボン酸 (6) 34.99 g (15 mmol) を、マグネチックスターラ、冷却管、滴下口およびガス排出管を備えた 1 l の 3 口フラスコ中のジクロロメタン 100 ml に溶かし、塩化チオニル 16.32 ml を攪拌しながら加えた。続いて、反応混合物を 2 時間還流し、冷却し、ロータリーエバポレーター中で溶媒を取り除いて冷蔵庫中に一夜保存する。このようにして得られる生成物は、さらに精製することなくさらに反応させることができる。

20

## 【0184】

f) フルオロベンゼン 42.5 ml を、水分を排除しながら (N<sub>2</sub> 雰囲気)、検出可能な熱の放出なしに室温で三塩化アルミニウム 101 g のジクロロメタン 160 ml 中の懸濁液に滴加する。続いて、塩化ベンゾイルピペリジン-4-カルボニル (7) 78.0 g のジクロロメタン 160 ml 中の溶液を、ガス放出が余り激しく起きず、内温が 35 を超えないような速度で滴下し (約 20 分)、混合物を室温においてさらに 1.5 時間攪拌する。処理のため、反応混合物を氷 (約 1 kg) に注加し、ジクロロメタン 350 ml で 2 回抽出し、合わせた有機相を 1 N HCl (400 ml)、半飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (400 ml、約 4 パーセント) および水 (400 ml) で順次洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、減圧下で濾過する。濾過残渣をジクロロメタンで洗浄し、溶媒を留去する。得られた残渣 (107 g) を、メチル t-ブチルエーテル 200 ml を用いて結晶化させた。収量：270.6 g；融点：128~129。

30

## 【0185】

g) NaBH<sub>4</sub> 4.0 g を、温度が 13 を超えないように氷/水で冷却しながら、f) に従って得られる化合物 (9) 93.3 g のメタノール 375 ml 中の懸濁液に約 30 分をかけて少量ずつ加える。添加が終了したら、反応混合物を冷却しながらさらに約 30 分攪拌する。続いて、氷/水 375 ml を加え、混合物を 10 分間攪拌し、ジクロロメタン 300 ml で 1 回、100 ml で 2 回抽出する。合わせた有機相を水 300 ml で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥する。続いて、減圧下で溶媒を除去する。得られる残渣をメチル t-ブチルエーテルから再結晶する。収量：91.2 g；融点 116~117.5。

40

## 【0186】

h) SOCl<sub>2</sub> 31 ml を、範囲 16~18 の温度において水分を排除しながら、g) で得られるアルコール (10) 88.3 g のジクロロメタン 425 ml 中の溶液に約 10 分間かけて加え、続いて、混合物を室温においてさらに 1 時間攪拌する。続いて、減圧下で溶媒を除去し、残渣をジエチルエーテル 175 ml に溶かし、曇る限界まで石油エーテル (b.p. 40~60；約 35 ml) を加える。結晶化が完了したら、生成物を吸

50

引濾過し、減圧下で50において乾燥する。収量：89.7g；融点：115.5～117。

【0187】

i) パラジウム/活性炭(5%)1.1kgを、THF25l中に溶かしたh)に従って得られる化合物(11)2.1kgに加え、混合物を水素雰囲気中、5バールの圧力において攪拌しながら室温で一夜水素化する。次いで、反応混合物を減圧下で濾過し、残渣をTHF25lで洗い、減圧下で濾液の溶媒を取り除く。このようにして得られる粗生成物は、さらに直接反応させることができる。

【0188】

j) i)に従って得られる化合物(12)2.89gを、攪拌しながら濃塩酸10mlおよび水5mlと共に2時間還流する。続いて、反応溶液を水50mlで希釈し、メチルト-ブチルエーテル(3×30ml)で抽出する。水酸化ナトリウムを用いて水相をアルカリ性とし、ジクロロメタン(3×30ml)で抽出する。合わせたジクロロメタン抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を取り除く。得られる残渣を少量のアセトンに溶かし、エーテル/HClを加える。生成する結晶性沈殿を濾過し、続いて減圧下で50において乾燥する。収量：1.98g；融点：121～130。

10

実施例2

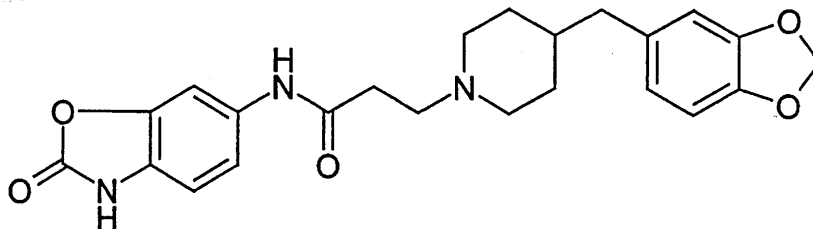
以下の化合物は、実施例1に記載の方法と同様にして得ることができる：

a)

【0189】

20

【化34】



【0190】

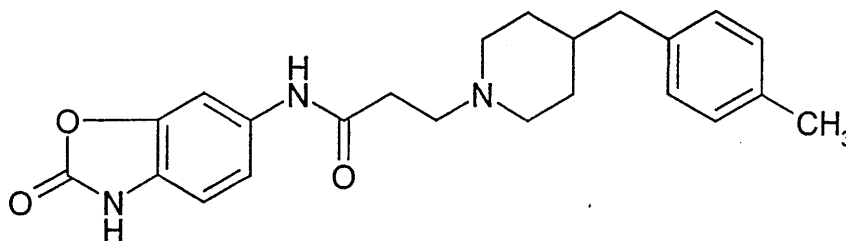
3-[4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ピペリジノ]-N-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-6-イル)プロピオンアミド

30

b)

【0191】

【化35】



40

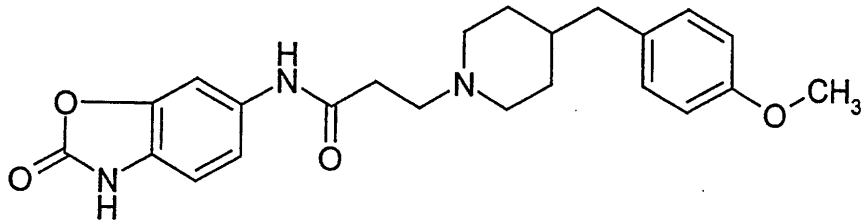
【0192】

3-[4-(4-メチルベンジル)ピペリジノ]-N-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-6-イル)プロピオンアミド

c)

【0193】

【化36】

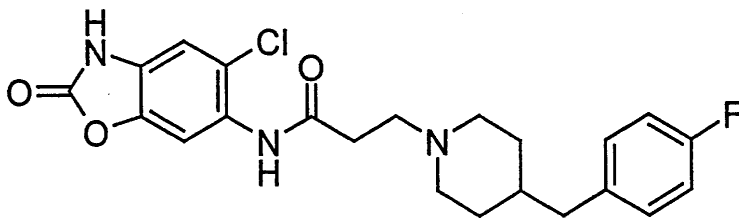


【0194】

3-[4-(4-メトキシベンジル)-1-ピペリジル]-N-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-6-イル)プロピオンアミド  
d)

【0195】

【化37】



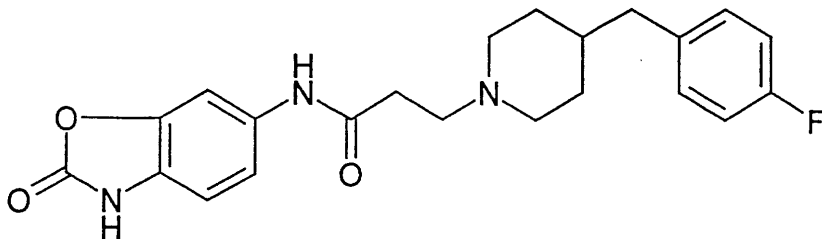
20

【0196】

5-クロロ-6-[3-(4-(4-フルオロベンジル)-1-ピペリジル)プロピオンアミド]-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-2-オン  
e)

【0197】

【化38】



30

【0198】

3-[4-(4-フルオロベンジル)-1-ピペリジル]-N-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-6-イル)プロピオンアミド

上記のように合成された化合物の物理定数および分析データ(質量分光計の分析データ)(FAB-MS)および保持時間(HPLC)を表Iに示す。

【0199】

40

【表 1】

構造	モル質量	融点
	459.93*	236-8*
	429.95*	245-6*
	445.95*	228-38*
	431.90	158-61
	433.91*	258-9*

\*塩酸塩のモル質量または融点

## 【0200】

## 実施例 3

ジクロロメタンに溶かした塩化 2 - クロロプロピオンアミドを、5 - アミノベンゾオキサゾリジノンのジクロロメタン中懸濁液に攪拌しながら加え、添加の終了後、室温において 15 分間攪拌を続ける。処理のため、減圧下で溶媒を除去し、得られる残渣をクロマトグラフ法により処理すると、N - (2 - オキシ - 2, 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 2 - クロロプロピオンアミドが得られる。

## 【0201】

得られる N - (2 - オキシ - 2, 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 2 - クロロプロピオンアミドおよび 4 - (4 - フルオロベンジル)ピペリジンをピリジンに溶かし、続いて、混合物を攪拌しながら 120 において 3 時間加熱する。続いて、減圧下で溶媒を除去し、残渣を、少量の水と酢酸メチルの間に分配することによって残渣に従来

10

20

30

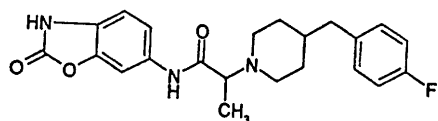
40

50

型の処理を行う。水相をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を除去する。このようにして得られる残渣をクロマトグラフィ（溶離液として比97/3のジクロロメタン/メタノールを用いる）によって精製すると、2-[4-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-1-イル]-N-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-6-イル)プロピオンアミドが得られる。

【0202】

【化39】



10

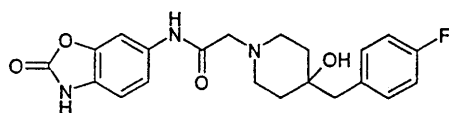
【0203】

#### 実施例 4

以下の化合物は、実施例 3 に記載の方法と同様にして得ることができる：

【0204】

【化40】



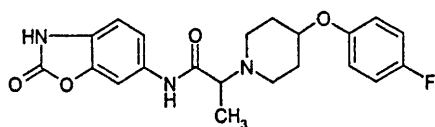
20

【0205】

2-[4-(4-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-N-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-6-イル)アセトアミド；

【0206】

【化41】

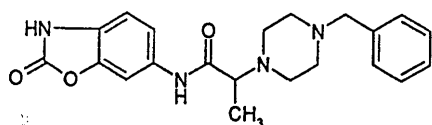


【0207】

2-[4-(4-(4-フルオロフェノキシ)ピペリジン-1-イル)-N-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-6-イル)プロピオンアミド；

【0208】

【化42】



30

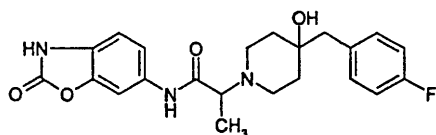
【0209】

2-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-N-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-6-イル)プロピオンアミド；

40

【0210】

【化43】



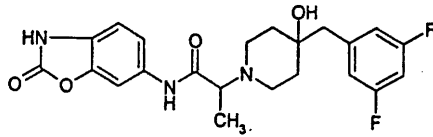
【0211】

2-[4-(4-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-N-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-6-イル)プロピオンアミド；

50

【 0 2 1 2 】

【 化 4 4 】

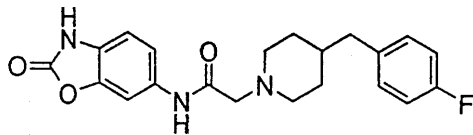


【 0 2 1 3 】

2 - [ 4 - ( 3 , 5 - ジフルオロベンジル ) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ]  
 - N - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 6 - イル ) プロピオンアミド 10

【 0 2 1 4 】

【 化 4 5 】

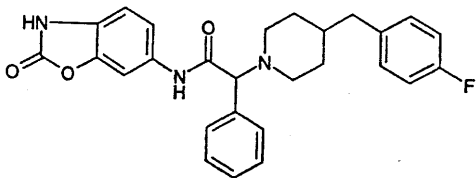


【 0 2 1 5 】

6 - ( 2 - ( 4 - ( 4 - フルオロベンジル ) - 1 - ピペリジル ) アセトアミド ) - 2 ,  
 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 2 - オン 20

【 0 2 1 6 】

【 化 4 6 】

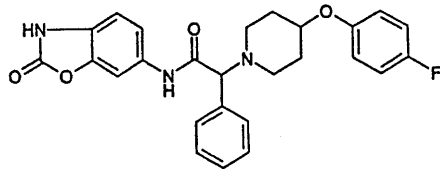


【 0 2 1 7 】

2 - [ 4 - ( 4 - フルオロベンジル ) ピペリジン - 1 - イル ] - N - ( 2 - オキソ - 2  
 , 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 6 - イル ) - 2 - フェニルアセトアミド 30

【 0 2 1 8 】

【 化 4 7 】

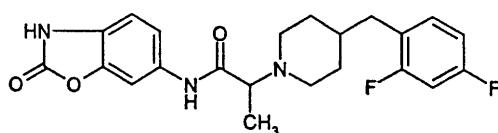


【 0 2 1 9 】

2 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) ピペリジン - 1 - イル ] - N - ( 2 - オキソ -  
 2 , 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 6 - イル ) - 2 - フェニルアセトアミド 40

【 0 2 2 0 】

【 化 4 8 】

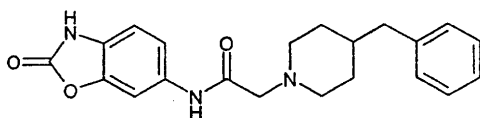


【 0 2 2 1 】

2 - [ 4 - ( 2 , 4 - ジフルオロベンジル ) ピペリジン - 1 - イル ] - N - ( 2 - オキ  
 ソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾオキサゾール - 6 - イル ) プロピオンアミド 50

【0222】

【化49】

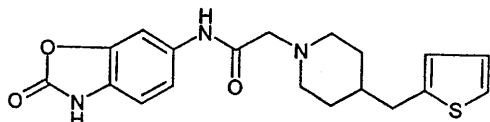


【0223】

2-(4-ベンジル-1-ピペリジル)-N-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-6-イル)アセトアミド

【0224】

【化50】



【0225】

N-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-6-イル)-2-(4-チオフエン-2-イルメチル-1-ピペリジル)アセトアミド

化合物は、HPLCクロマトグラフィによって精製しかつ/または特徴づけることができる。保持時間 ( $R_t$ ) による化合物の特徴づけは、2.2 ml/minの流速で水/アセトニトリル/0.01%トリフルオロ酢酸による20%~100%の210秒間のグラジエントにより3  $\mu$ のSilica-Rodカラムで行い、検出は、220 nmの波長で行うことができる。

【0226】

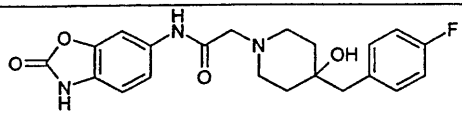
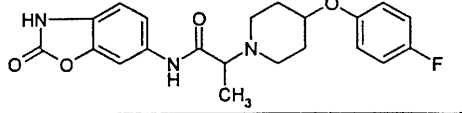
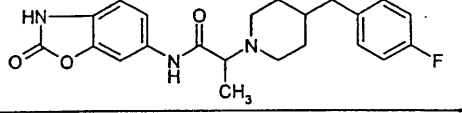
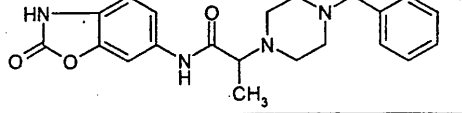
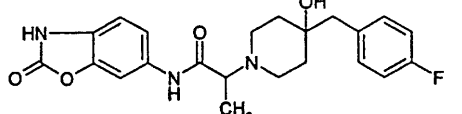
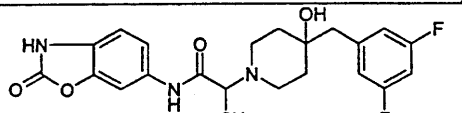
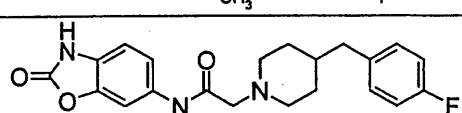
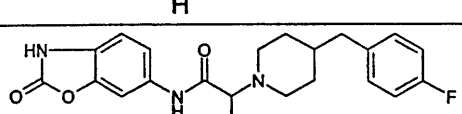
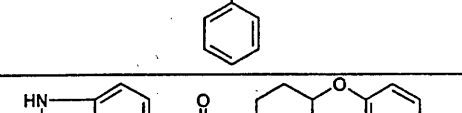
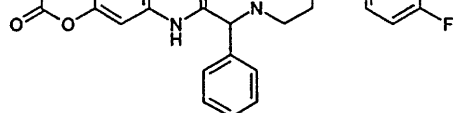
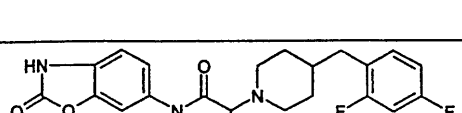
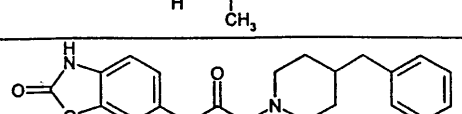
上記のように合成された化合物の物理定数および分析データ(質量分光計の分析データ)(FAB-MS)および保持時間(HPLC)を表IIに示す。

【0227】

10

20

【表 2】

構造	分子量 (g/mol)	FAB-MS[M+H] 実測	Rt(HPLC) /min
	399.43	400.15	0.803
	399.43	400.15	1.031
	397.45	398.15	1.073
	380.45	381.15	0.535
	413.45	414.10	0.792
	431.44	432.05	0.883
	383.43	384.2	
	459.52	460.2	
	461.5	462.2	
	415.44	416.2	
	365.44	366.2	
	371.46	372.2	

10

20

30

40

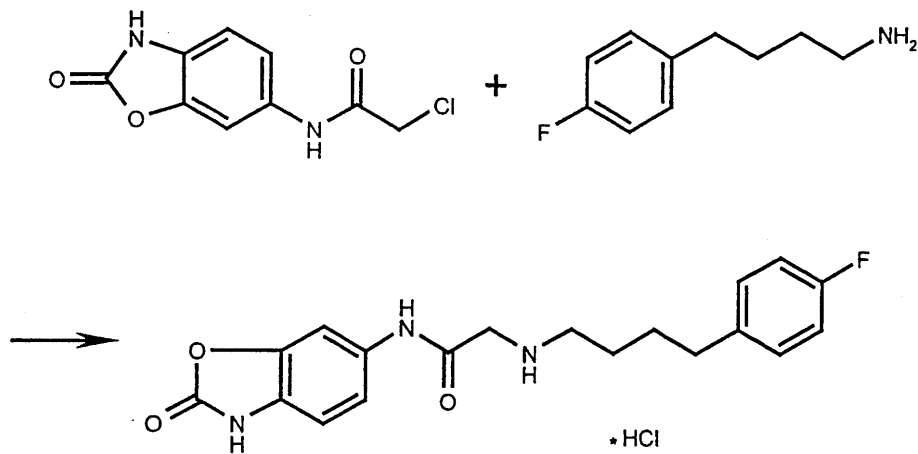
【0228】

実施例 5

50

【0229】

【化51】



【0230】

マグネチックスターラ、冷却管および乾燥管を備えた100mlの丸底フラスコ中のアセトニトリル20ml中に塩化物(5)1.13gを懸濁し、(4-F-フェニル)ブチルアミン1.12gおよびトリエチルアミン1.73mlを加え、混合物を還流下で2時間攪拌した。混合物を水に注加し、ジクロロメタンで抽出し、乾燥し、濾過して蒸発乾固した。ジクロロメタン+4%メタノールによりシリカゲルで残渣のクロマトグラフを行い、メタノール/エーテルから結晶化させた。結晶を吸引濾過して乾燥した。

20

【0231】

塩基(0.41g)をエタノールに懸濁し、エーテルHClを加えると、短時間に透明溶液が生成し、結晶化した塩を吸引濾過して乾燥した。

【0232】

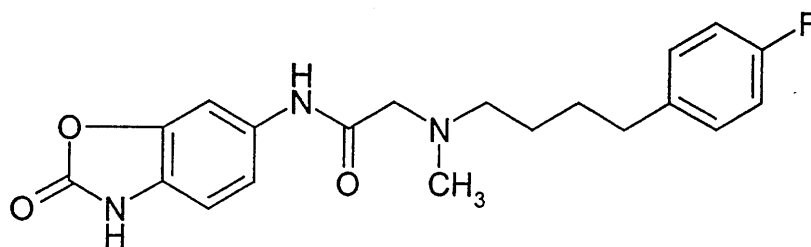
収量：230mg(11.7%)

#### 実施例6

以下の化合物は、実施例5に記載の方法と同様にして得ることができる。

【0233】

【化52】



【0234】

N-(2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-6-イル)2-{N-[4-(4-フルオロフェニル)ブチル]-N-メチルアミノ}アセトアミド。

40

【0235】

以下の実施例は、薬剤組成物に関する。

#### 実施例A：注射バイアル

式Iの活性成分100gおよびリン酸水素二ナトリウム5gの二回蒸留水3l溶液を、2N塩酸を用いてpH6.5に調整し、無菌濾過し、注射バイアルに移し、無菌条件下で凍結乾燥して無菌条件下で密封する。各注射バイアルは、活性成分5mgを含む。

#### 実施例B：坐剤

式Iの活性成分20gを、大豆レシチン100gおよびカカオ脂1400gと共に融解し、金型に注ぎ込み、冷却させる。各坐剤は、活性成分20mgを含有する。

50

実施例 C：溶液

溶液は、二回蒸留水 940 mL に溶かした式 I の活性成分 1 g、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  9.38 g、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  28.48 g および塩化ベンザルコニウム 0.1 g から調製する。pH を 6.8 に調整し、溶液を 1 l にして照射法によって滅菌する。この溶液は、点眼剤として使用することができる。

実施例 D：軟膏

式 I の活性成分 500 mg を、無菌条件下でワセリン 99.5 g と混ぜる。

実施例 E：錠剤

式 I の活性成分 1 kg、乳糖 4 kg、ジャガイモデンプン 1.2 kg、タルク 0.2 kg およびステアリン酸マグネシウム 0.1 kg の混合物に圧力をかけ、各錠剤が活性成分 10 mg を含有するように通常の方法で錠剤を得る。 10

実施例 F：コーティングされた錠剤

錠剤を実施例 E と同様にプレスし、続いて、ショ糖、ジャガイモデンプン、タルク、トラガカントおよび色素のコーティングにより通常の方法でコーティングする。

実施例 G：カプセル剤

式 I の活性成分 2 kg を、各カプセルが活性成分 20 mg を含有するように、通常の方法で硬質ゼラチンカプセルに入れる。

実施例 H：アンプル

式 I の活性成分 1 kg の二回蒸留水 60 l 中溶液を無菌濾過し、アンプルに移し、無菌条件下で凍結乾燥し、無菌条件下で密封する。各アンプルは、活性成分 10 mg を含む。 20

実施例 I：吸入スプレー

式 I の活性成分 14 g を等張  $\text{NaCl}$  溶液 10 l に溶かし、ポンプ機構を有する市販のスプレー容器に溶液を移す。この溶液を口または鼻にスプレーすることができる。スプレー 1 回分 (約 0.1 ml) は、約 0.14 mg の投与量に相当する。

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/EP 03/02224
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D263/58 A61K31/445 A61P25/00 A61K25/16 C07D498/04		
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		
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, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 709 384 A (MERCK PATENT GMBH) 1 May 1996 (1996-05-01) cited in the application claims; examples ---	1-20
A	WO 01 94321 A (DEORAZIO RUSSELL JOSEPH ;NIKAM SHAM SHRIDHAR (US); SHERER BRIAN AL) 13 December 2001 (2001-12-13) claims; examples ---	1-20
A	WO 01 92239 A (NIKAM SHAM SHRIDHAR ;SHERER BRIAN ALAN (US); WARNER LAMBERT CO (US) 6 December 2001 (2001-12-06) claims; examples ---	1-20
X	EP 0 249 407 A (PFIZER) 16 December 1987 (1987-12-16) claims; examples ---	19
-/--		
<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  22 May 2003		Date of mailing of the international search report  04/06/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Menegaki, F

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/02224

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 385 664 A (PFIZER) 5 September 1990 (1990-09-05) claims; examples ---	19
X	EP 0 360 566 A (PFIZER) 28 March 1990 (1990-03-28) claims; examples ---	19
X	SHANKLIN, J ET AL: "diarylmethyl-aryloxymethylpiperidine derivatives and structurally related compounds" J MED CHEM, vol. 34, no. 10, - 1991 pages 3011-3022, XP002241320 table I ---	20
X	ETSUO OHSHIMA ET AL: "Dibenzoxepine derivatives as antiallergic agents" J MED CHEM, vol. 36, no. 3, - 1993 pages 417-420, XP002241321 table I -----	20

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/02224

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

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

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Although Claim 13 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/02224

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0709384	A	01-05-1996	DE 4438810 A1 02-05-1996
			DE 19526269 A1 23-01-1997
			AT 174915 T 15-01-1999
			AU 703487 B2 25-03-1999
			AU 3443595 A 09-05-1996
			BR 9505008 A 14-10-1997
			CA 2161618 A1 01-05-1996
			CN 1128762 A ,B 14-08-1996
			CZ 9502816 A3 15-05-1996
			DE 59504622 D1 04-02-1999
			DK 709384 T3 23-08-1999
			EP 0709384 A1 01-05-1996
			ES 2128629 T3 16-05-1999
			FI 955184 A 01-05-1996
			GR 3029771 T3 30-06-1999
			HU 76068 A2 30-06-1997
			JP 8225569 A 03-09-1996
			NO 954349 A 02-05-1996
			PL 311185 A1 13-05-1996
			RU 2160259 C2 10-12-2000
			SI 709384 T1 30-06-1999
			SK 135595 A3 05-06-1996
			TR 960366 A2 21-06-1996
			TW 394770 B 21-06-2000
			US 5698553 A 16-12-1997
			ZA 9509170 A 27-05-1996
			WO 0194321
EP 1292581 A1 19-03-2003			
WO 0194321 A1 13-12-2001			
WO 0192239	A	06-12-2001	AU 5961801 A 11-12-2001
			EP 1286975 A1 05-03-2003
			NO 20025762 A 09-01-2003
			WO 0192239 A1 06-12-2001
EP 0249407	A	16-12-1987	AT 60596 T 15-02-1991
			AU 586337 B2 06-07-1989
			AU 7387887 A 10-12-1987
			CA 1305151 A1 14-07-1992
			CN 87104099 A ,B 10-02-1988
			DD 265141 A5 22-02-1989
			DE 3767778 D1 07-03-1991
			DK 288287 A 10-12-1987
			EP 0249407 A2 16-12-1987
			ES 2031892 T3 16-07-1996
			FI 872555 A ,B, 10-12-1987
			GR 3001584 T3 23-11-1992
			HU 48209 A2 29-05-1989
			IE 60015 B1 18-05-1994
			JP 1896194 C 23-01-1995
			JP 6023199 B 30-03-1994
			JP 63107958 A 12-05-1988
			KR 9000552 B1 31-01-1990
			NO 872382 A ,B, 10-12-1987
			PL 266132 A1 23-06-1988
			PT 85035 A ,B 01-07-1987
			SU 1757464 A3 23-08-1992

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/02224

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0249407	A	US 4835166	30-05-1989
		US 4904685	27-02-1990
		US 5006541	09-04-1991
		US 5036088	30-07-1991
		YU 104987	31-08-1988
		ZA 8704046	25-01-1989
EP 0385664	A 05-09-1990	AT 100091	15-01-1994
		AU 617041	14-11-1991
		AU 5056690	06-09-1990
		CA 2010765	31-08-1990
		CN 1045264	12-09-1990
		DD 292256	25-07-1991
		DE 69005852	24-02-1994
		DE 69005852	28-04-1994
		DK 385664	14-02-1994
		EP 0385664	05-09-1990
		ES 2062332	16-12-1994
		HU 58328	28-02-1992
		IE 900695	28-08-1990
		JP 3218368	25-09-1991
		JP 7030053	05-04-1995
		KR 9210641	12-12-1992
		NO 900915	29-08-1990
		NZ 232707	29-01-1991
		PL 284026	08-04-1991
		PL 288077	02-12-1991
		PT 93257	31-08-1990
		RU 2036913	09-06-1995
		RU 2024512	15-12-1994
US 5086062	04-02-1992		
YU 37490	28-05-1992		
ZA 9001480	30-10-1991		
EP 0360566	A 28-03-1990	JP 2083376	23-03-1990
		AU 607866	14-03-1991
		AU 4155389	22-03-1990
		DK 458789	20-03-1990
		EP 0360566	28-03-1990
		FI 894403	20-03-1990
		HU 53360	28-10-1990
		IE 892982	19-03-1990
		KR 9207497	04-09-1992
		NO 893713	20-03-1990
		PT 91742	30-03-1990
		ZA 8907096	24-04-1991

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/02224

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D263/58 A61K31/445 A61P25/00 A61K25/16 C07D498/04		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D		
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, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 709 384 A (MERCK PATENT GMBH) 1. Mai 1996 (1996-05-01) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche; Beispiele ---	1-20
A	WO 01 94321 A (DEORAZIO RUSSELL JOSEPH ;NIKAM SHAM SHRIDHAR (US); SHERER BRIAN AL) 13. Dezember 2001 (2001-12-13) Ansprüche; Beispiele ---	1-20
A	WO 01 92239 A (NIKAM SHAM SHRIDHAR ;SHERER BRIAN ALAN (US); WARNER LAMBERT CO (US) 6. Dezember 2001 (2001-12-06) Ansprüche; Beispiele ---	1-20
X	EP 0 249 407 A (PFIZER) 16. Dezember 1987 (1987-12-16) Ansprüche; Beispiele ---	19
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/>	Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>*E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*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)</p> <p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*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</p> <p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindersicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindersicher 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</p> <p>*Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
22. Mai 2003		04/06/2003
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  Menegaki, F

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/02224

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 385 664 A (PFIZER) 5. September 1990 (1990-09-05) Ansprüche; Beispiele	19
X	EP 0 360 566 A (PFIZER) 28. März 1990 (1990-03-28) Ansprüche; Beispiele	19
X	SHANKLIN, J ET AL: "diarylmethyl-aryloxymethylpiperidine derivatives and structurally related compounds" J MED CHEM, Bd. 34, Nr. 10, - 1991 Seiten 3011-3022, XP002241320 Tabelle I	20
X	ETSUO OHSHIMA ET AL: "Dibenzoxepine derivatives as antiallergic agents" J MED CHEM, Bd. 36, Nr. 3, - 1993 Seiten 417-420, XP002241321 Tabelle I	20

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 03/02224

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1.  Ansprüche Nr. weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
Obwohl Anspruch 13 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2.  Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3.  Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

## Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/02224

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0709384	A	01-05-1996	DE 4438810 A1 02-05-1996
			DE 19526269 A1 23-01-1997
			AT 174915 T 15-01-1999
			AU 703487 B2 25-03-1999
			AU 3443595 A 09-05-1996
			BR 9505008 A 14-10-1997
			CA 2161618 A1 01-05-1996
			CN 1128762 A , B 14-08-1996
			CZ 9502816 A3 15-05-1996
			DE 59504622 D1 04-02-1999
			DK 709384 T3 23-08-1999
			EP 0709384 A1 01-05-1996
			ES 2128629 T3 16-05-1999
			FI 955184 A 01-05-1996
			GR 3029771 T3 30-06-1999
			HU 76068 A2 30-06-1997
			JP 8225569 A 03-09-1996
			NO 954349 A 02-05-1996
			PL 311185 A1 13-05-1996
			RU 2160259 C2 10-12-2000
			SI 709384 T1 30-06-1999
			SK 135595 A3 05-06-1996
			TR 960366 A2 21-06-1996
			TW 394770 B 21-06-2000
			US 5698553 A 16-12-1997
			ZA 9509170 A 27-05-1996
			WO 0194321
EP 1292581 A1 19-03-2003			
WO 0194321 A1 13-12-2001			
WO 0192239	A	06-12-2001	AU 5961801 A 11-12-2001
			EP 1286975 A1 05-03-2003
			NO 20025762 A 09-01-2003
			WO 0192239 A1 06-12-2001
EP 0249407	A	16-12-1987	AT 60596 T 15-02-1991
			AU 586337 B2 06-07-1989
			AU 7387887 A 10-12-1987
			CA 1305151 A1 14-07-1992
			CN 87104099 A , B 10-02-1988
			DD 265141 A5 22-02-1989
			DE 3767778 D1 07-03-1991
			DK 288287 A 10-12-1987
			EP 0249407 A2 16-12-1987
			ES 2031892 T3 16-07-1996
			FI 872555 A , B, 10-12-1987
			GR 3001584 T3 23-11-1992
			HU 48209 A2 29-05-1989
			IE 60015 B1 18-05-1994
			JP 1896194 C 23-01-1995
			JP 6023199 B 30-03-1994
			JP 63107958 A 12-05-1988
			KR 9000552 B1 31-01-1990
			NO 872382 A , B, 10-12-1987
			PL 266132 A1 23-06-1988
			PT 85035 A , B 01-07-1987
			SU 1757464 A3 23-08-1992

## INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/02224

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0249407 A		US 4835166 A	30-05-1989
		US 4904685 A	27-02-1990
		US 5006541 A	09-04-1991
		US 5036088 A	30-07-1991
		YU 104987 A1	31-08-1988
		ZA 8704046 A	25-01-1989
EP 0385664 A	05-09-1990	AT 100091 T	15-01-1994
		AU 617041 B2	14-11-1991
		AU 5056690 A	06-09-1990
		CA 2010765 A1	31-08-1990
		CN 1045264 A	12-09-1990
		DD 292256 A5	25-07-1991
		DE 69005852 D1	24-02-1994
		DE 69005852 T2	28-04-1994
		DK 385664 T3	14-02-1994
		EP 0385664 A2	05-09-1990
		ES 2062332 T3	16-12-1994
		HU 58328 A2	28-02-1992
		IE 900695 L	28-08-1990
		JP 3218368 A	25-09-1991
		JP 7030053 B	05-04-1995
		KR 9210641 B1	12-12-1992
		NO 900915 A	29-08-1990
		NZ 232707 A	29-01-1991
		PL 284026 A1	08-04-1991
		PL 288077 A1	02-12-1991
		PT 93257 A	31-08-1990
		RU 2036913 C1	09-06-1995
		RU 2024512 C1	15-12-1994
US 5086062 A	04-02-1992		
YU 37490 A1	28-05-1992		
ZA 9001480 A	30-10-1991		
EP 0360566 A	28-03-1990	JP 2083376 A	23-03-1990
		AU 607866 B2	14-03-1991
		AU 4155389 A	22-03-1990
		DK 458789 A	20-03-1990
		EP 0360566 A2	28-03-1990
		FI 894403 A	20-03-1990
		HU 53360 A2	28-10-1990
		IE 892982 L	19-03-1990
		KR 9207497 B1	04-09-1992
		NO 893713 A	20-03-1990
		PT 91742 A	30-03-1990
		ZA 8907096 A	24-04-1991

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/04	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/08	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/16	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/18	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/36	A 6 1 P 25/36	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 413/12	C 0 7 D 413/12	C S P
C 0 7 D 413/14	C 0 7 D 413/14	
// C 0 7 M 7:00	C 0 7 M 7:00	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,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,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,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ, EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,M W,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100106297

弁理士 伊藤 克博

(74)代理人 100106138

弁理士 石橋 政幸

(72)発明者 シャドット、 オリファー

ドイツ連邦共和国 6 3 5 1 7 ローデンバッハ エシェンシュトラッセ 2 2

(72)発明者 ライブロック、 ヨアヒム

ドイツ連邦共和国 6 4 3 1 9 プフンクシュタット ミュールシュトラッセ 9 1アー

(72)発明者 プルーシャー、 ヘルムート

ドイツ連邦共和国 6 4 6 4 6 ヘッペンハイム ケーニヒスベルガーシュトラッセ 9

(72)発明者 ゼイフリート、 クリストフ

ドイツ連邦共和国 6 4 3 4 2 ジーハイム - ユゲンハイム マチルデンシュトラッセ 6

Fターム(参考) 4C056 AA01 AB01 AC02 AD03 AE02 AF01 AF06 CA18

4C063 AA01 AA03 BB06 BB09 CC52 CC81 CC92 DD10 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC70 GA02 GA04 GA07 GA09 GA16 MA01

MA02 MA04 MA13 MA17 MA22 MA23 MA28 MA31 MA35 MA37

MA41 MA43 MA44 MA52 MA55 MA60 MA67 NA14 ZA02 ZA06

ZA08 ZA11 ZA15 ZA16 ZA18 ZA36 ZC42