

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4555409号
(P4555409)

(45) 発行日 平成22年9月29日 (2010.9.29)

(24) 登録日 平成22年7月23日 (2010.7.23)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 K 31/166 (2006.01)

A 6 1 K 31/166

A 6 1 K 31/7048 (2006.01)

A 6 1 K 31/7048

A 6 1 P 9/06 (2006.01)

A 6 1 P 9/06

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/04

請求項の数 2 (全 181 頁)

(21) 出願番号 特願平10-250171
 (22) 出願日 平成10年9月3日 (1998.9.3)
 (65) 公開番号 特開平11-180896
 (43) 公開日 平成11年7月6日 (1999.7.6)
 審査請求日 平成17年8月23日 (2005.8.23)
 (31) 優先権主張番号 19738604:0
 (32) 優先日 平成9年9月4日 (1997.9.4)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(73) 特許権者 397056695
 サノフィー・アベンティス・ドイツュラント
 ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク
 テル・ハフツング
 ドイツ連邦共和国デー 6 5 9 2 9 フラン
 クフルト・アム・マイン・ブリュニングシ
 ユトラーセ 5 0
 (74) 代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74) 代理人 100091731
 弁理士 高木 千嘉
 (74) 代理人 100080355
 弁理士 西村 公佑

最終頁に続く

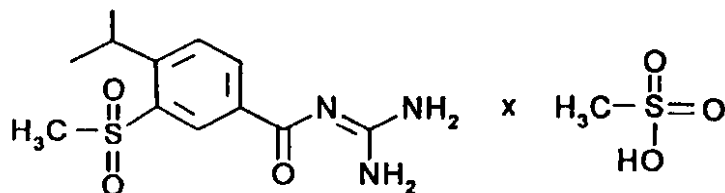
(54) 【発明の名称】 心臓に及ぼす諸物質の望ましくない作用を低減させる医薬の製造におけるナトリウム／水素交換物質抑制剤の使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

心臓に及ぼすマクロライド抗生物質のロキシスロマイシンの望ましくない作用を低減させるための医薬の製造における Na^+ / H^+ 交換物質抑制剤のカリポライド

【化 1】



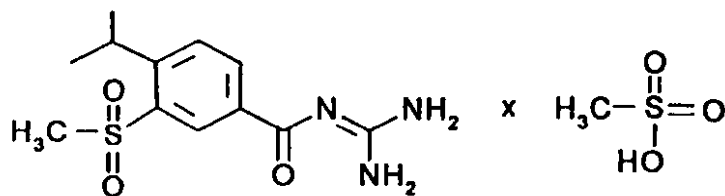
の使用。

【請求項 2】

マクロライド抗生物質のロキシスロマイシン
 および

Na^+ / H^+ 交換物質抑制剤のカリポライド

【化 2】



を含有する感染症治療用医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

10

【0001】

本発明は、例えば動物および植物の心臓毒、心臓毒成分を有する製剤または心臓に及ぼす望ましくない副作用を有する製剤により惹起され、次いで身体中への慢性または急性の吸収により健康状態に障害を生起させ得るようなヒトおよび動物用の医薬における心臓機能障害を低減させるナトリウム／水素交換物質抑制剤の使用に関する。

最近の数年にわたって、ナトリウム／水素交換物質（NHE）の抑制剤は多くの前臨床研究において、心臓の制限された循環の場合に死の危険にある心臓組織を保護するための優れた方法で適している物質として特徴づけられてきた。NHE抑制剤による心臓組織の保護には、心筋の過剰収縮および心臓組織死に至る機能の一時的喪失並びにそれに付随する永久障害による心臓不整脈にはじまる循環の不適切に起因する障害の症状発現の全てが含まれる。

20

【0002】

[1. Scholz W, Albus U, Lang H-J Linz W, Martorana PA, Englert HC, Schoelkens BA : Hoe 694, a new Na⁺ / H⁺ exchange inhibitor and its effects in cardiac ischemia. Br J Pharmacol 1993; 109: 562-568;

2. Scholz W, Albus U, Counillon LT, Goegelien H, Lang H-J, Linz W, Weichert A, Schoelkens BA: Protective effects of HOE 642, a selective sodium-hydrogen exchange subtype 1 inhibitor, on cardiac ischaemia and reperfusion. Cardiovasc Res 1995; 29: 260-268;

3. Scholz W, Albus U: Potential of selective sodium-hydrogen exchange inhibitors in cardiovascular therapy, Cardiovasc Res 1995; 29: 184-188; 4. Karmazyn M: Editorial: Sodium-Hydrogen Exchange Inhibition-A Superior Cardioprotective Strategy. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 112: 776-777)

30

5a. Verdonck F, Bielen F, Ver Donck L: Preferential block of the veratridine-induced, noninactivationg Na⁺ current by R56865 in single cardiac Purkinje cells. Eur J Pharmacol 1991; 203: 371-378;

5b. Kehrbach et al., US-Patentschrift 5 547 967;

6. Walker MJA, Curtis MJ, Hearse DJ, Campbell RWF, Janse MJ, Yellon DM, Cobbe SM, Cokes SJ, Harness JB, Harron DWG, Higgins SJ, Julian DG, Lab MJ, Manning AS, Northover BJ, Parratt JR, Riemersma RA, Rieva E, Russell DG, Sheridan DJ, Winslow E, Woodward B: The Lambeth convention: Guidelines for the study of arrhythmias in ischemia, infarction and reperfusion. Cardiovasc. Res 1988; 22: 447-455 ; 参照]。

40

【0003】

NHE抑制剤の作用機序は、細胞内酸性化の結果としてのNEHの賦活化により供給が不適切な組織内で生じるナトリウムイオン流入の増加を低減させることにある。この結果、組織のナトリウム過負荷状態が遅延される。心臓組織ではナトリウムおよびカルシウムイオンの輸送は互いに連結しているので、これによって心臓細胞での生命に危険のあるカルシウム過負荷が防止される。

NHE抑制剤の作用は前述のように、虚血すなわち本質的には心臓への酸素供給および栄養

50

供給の不在または欠如により発生する障害の排除および減少に向けられた。

従って、NHE抑制剤により、心臓毒ポテンシャルを有する物質の存在により惹起されるような障害もまた抑制または防止され得るとは驚きであった。ここに包含されるものは、心臓毒成分を有する天然および合成の毒素例えばヘビの毒液、魚の毒素、海クラゲの毒芽毒素またはクモもしくはサソリの毒素等であることができる。

【 0 0 0 4 】

NHE抑制剤の投与は、今まで使用した治療が使用医薬の心臓毒性により制限されているような急性および慢性疾患の治療に重要である。ここでは個別物質の形態または一定の併用製剤の形態での併用投与が可能である。その使用が心臓毒性副作用により特徴づけられるようなこの種の型の製剤処方例としては、NHE抑制剤と甲状腺ホルモン類例えばチロキシンおよびトリヨードチロニンとの併用投与が挙げられる。それらにはまたNHE抑制剤と抗コレステロール血症製剤との併用投与も挙げられる。ここで抗コレステロール血症製剤は甲状腺ホルモン例えばチロプロピック酸 (thyropropic acid) から化学的ないし薬理的に誘導される。これらの論理的結果が、知られているように高レベルで分泌された甲状腺ホルモンが心臓障害をもたらす、甲状腺亢進症を治療するためのNHE抑制剤の使用である。

10

【 0 0 0 5 】

NHE抑制剤の投与はガン治療で特に重要であり、そこでは著しい心臓毒ポテンシャルを有する医薬が用いられる。すなわち、多くの腫瘍治療剤の投与はそれらの心臓毒作用により制限されており、それ故にこの心臓に及ぼす副作用により有効かつ比較的長期継続性のガン治療の成功は非常に限られている。多くの心臓毒性ガン製剤の作用機序はとりわけ、細胞毒性作用を有しそしてそれ故に少なくとも部分的にそれらの細胞増殖抑制作用を示す過氧化物および反応性の非常に高い酸素種例えばペルオキシドラジカル陰イオンが、ある種のガン医薬により生成されることにあると説明されている。この細胞毒性は比較的非特異的であり、腫瘍組織にだけ向かうのではなく、他の器官特に心臓組織に有害な作用を及ぼす。ある診療所では心臓の反応性酸素種の細胞毒性成分を、ラジカル捕獲により、抗酸化剤例えばビタミン類またはプロブコールの平衡投与により除去することが試みられている。しかし、身体中に抗酸化剤が非特異的に分布するので、ガン組織中の望ましい細胞毒性酸素種もまた捕らえられ、それ故に腫瘍抵抗の発現に加えてガン増殖抑制剤の作用が弱められることも考慮される。抗酸化剤に対するNHE抑制剤の保護作用の利点は、心臓に異質である腫瘍組織がNHE抑制剤の保護作用により冒されない状態を保持しそしてそれ故に腫瘍剤の細胞毒性作用が十分に発揮されるように、大部分は心臓に限定されるが、それらの特異的な強い保護作用にある。さらに、細胞増殖抑制剤の心臓毒作用はNHE抑制剤により非常に排除されるので、細胞増殖抑制剤はかなり高い投与量で投与することができる。すなわち、細胞増殖抑制治療をかなり高い成功率で実施することができる。特に好ましくはNHE抑制剤と一緒にまたは一定の組み合わせで投与することができ、心臓毒成分を有するこの型の細胞増殖抑制剤の例としては、特にキノン様治療剤例えばアントラサイクリン、およびアントラキノン様化学療法剤特にアドリアマイシン (ドキソルビシン)、4'-エピドキソルビシン、ダウノルビシン、カルビシン、アクリルビシン、ダクチノマイシン、ミトキサントロン、アメタントロン、ピスアンスレン、アムサクリン、ニタクリン、マイトマイシン等を挙げることができる。

20

30

40

【 0 0 0 6 】

またNHE抑制剤の投与は、感染症治療用治療剤の副作用として発症し得るような心臓機能疾患の減少に特に重要である。この場合には原生動物、真菌、細菌およびウイルスに対する治療剤が包含され得る。細菌およびウイルス特にクラミジア (Chlamydia) による感染症が、重度の心臓合併症を起こし、そして心筋梗塞の発病率を増加させることは知られている。したがって、抗生物質によるこの型の感染症の最適治療は、危険にさらされる心臓のストレスをできるだけ少なくするために心臓の副作用のない状態でなければならない。すなわち、例えばマクロライドおよびケトライド抗生物質による治療中の副作用として発病し得るような心臓機能疾患が、心臓保護成分を有するNHE抑制剤例えばカリボライドお

50

よびその薬理学的に許容し得る塩により低減または排除され得ることは、大きな治療向上を示す。

【 0 0 0 7 】

NHE抑制剤として知られ同定されている活性化合物は、グアニジン誘導体、好ましくはアシルグアニジン、特に以下の文献および特許文献に記載されたもの：Edward J. Cragoe, Jr. の “DIURETICS, Chemistry, Pharmacology and Medicine”, J. WILEY & Sons (1983), 303-341に記載されたもの、更に以下の式の化合物である。

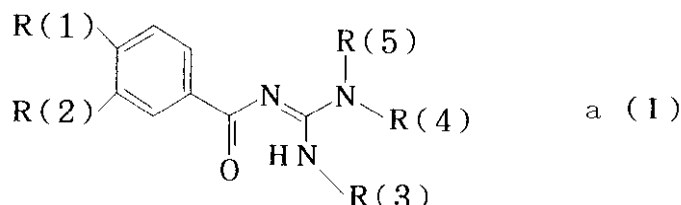
【 0 0 0 8 】

I . (HOR 89 / F 288-US 5 292 755)

a) 下記式 a I :

10

【 化 1 0 5 】



〔 式中 〕

R(1)またはR(2)はR(6)-S(O)_n-またはR(7)R(8)N-O₂S-であり；

各場合について、他の置換基R(1)またはR(2)はH、F、Cl、Br、(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₄)アルコキシまたはフェノキシであり、これは未置換であるか、またはフッ素、塩素、メチルおよびメトキシよりなる群から選択される置換基1～3個により置換されており；
あるいは、各場合について他の置換基R(1)またはR(2)は、R(6)-S(O)_nまたはR(7)R(8)N-であり；

20

nは0、1または2であり；

R(6)は(C₁-C₆)-アルキル、(C₅-C₇)-シクロアルキル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはフッ素、塩素、メチルおよびメトキシよりなる群から選択される置換基1～3個により置換されており；

R(7)およびR(8)は同じか、または異なっていて、Hまたは(C₁-C₆)-アルキルであり；

あるいは、R(7)はフェニル-(CH₂)_mであり；

30

mは1～4であり；

あるいは、R(7)はフェニルであり、これは未置換であるか、またはフッ素、塩素、メチルおよびメトキシよりなる群から選択される置換基1～2個により置換されており；

あるいは、R(7)およびR(8)は一緒になって、直鎖または分枝鎖の、(C₄-C₇)-鎖であり、ここで鎖には更に、O、SまたはNR(9)が介在することができ；

R(9)はHまたはメチルであり；

あるいは、R(7)およびR(8)はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、ジヒドロインドール、テトラヒドロキノリンまたはテトラヒドロイソキノリン系となり；

R(3)、R(4)およびR(5)は相互に独立して、Hまたは(C₁-C₂)-アルキルであり；

あるいは、R(3)およびR(4)は一緒になって、(C₂-C₄)-アルキレン鎖となり；

40

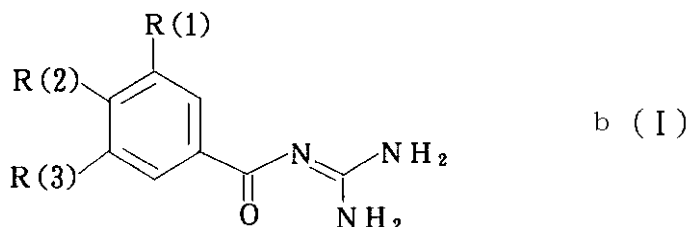
あるいは、R(4)およびR(5)は一緒になって、(C₄-C₇)-アルキレン鎖となる〕のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【 0 0 0 9 】

(HOE 92 / F 34-US 5 373 924)

b) 下記式 b I :

【 化 1 0 6 】



〔式中：

R(1)はR(4)-SO_mまたはR(5)R(6)N-SO₂-であり；

mは0、1または2であり；

R(4)およびR(5)は(C₁-C₈)-アルキル、(C₃-C₆)-アルケニルまたは-C_nH_{2n}-R(7)であり；

nは0、1、2、3または4であり；

R(7)は(C₅-C₇)-シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(8)R(9)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(8)およびR(9)はHまたは(C₁-C₄)-アルキルであり；

あるいは、R(5)はHであり；

R(6)はHまたは(C₁-C₄)-アルキルであり；

あるいは、R(5)およびR(6)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個はO、S、NH、N-CH₃またはN-ベンジルで置き換えられることができ；

R(2)は水素、F、Cl、Br、(C₁-C₄)-アルキル、O-(CH₂)_m-C_pF_{2p+1}または-X-R(10)であり；

mは0または1であり；

pは1、2または3であり；

XはO、SまたはNR(11)であり；

R(10)はH、(C₁-C₆)-アルキル、(C₅-C₇)-シクロアルキル、シクロヘキシルメチル、シクロペンチルメチルまたは-C_nH_{2n}-R(12)であり；

nは0、1、2、3または4であり；

R(12)はフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(8)R(9)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(8)およびR(9)はHまたは(C₁-C₄)-アルキルであり；

R(11)は水素または(C₁-C₃)-アルキルであり；

あるいは、R(10)およびR(11)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個はO、S、NH、N-CH₃またはN-ベンジルで置き換えられることができ；

R(3)はR(1)と同様に定義されるか、または(C₁-C₆)-アルキル、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、F、Cl、Br、Iまたは-X-R(10)であり；

XはO、SまたはNR(11)であり；

R(10)はH、(C₁-C₆)-アルキル、(C₅-C₇)-シクロアルキル、シクロヘキシルメチル、シクロペンチルメチルまたは-C_nH_{2n}-R(12)であり；

nは0～4であり；

R(12)はフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(8)R(9)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(8)およびR(9)はHまたは(C₁-C₄)-アルキルであり；

R(11)は(C₁-C₃)-アルキルであり；

あるいは、R(10)およびR(11)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個はO、S、NH、N-CH₃またはN-ベンジルで置き換えられることができる〕のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【0010】

(HOE 92 / F 035 EP-Offenlegungsschrift 556 673)

c) 下記式 c I：

10

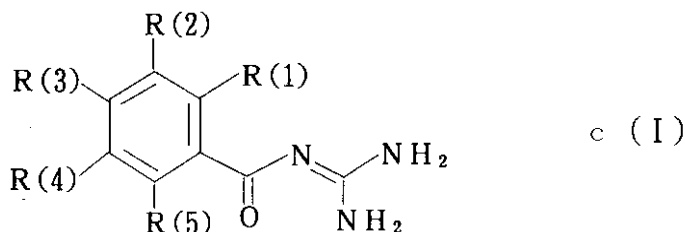
20

30

40

50

【化 1 0 7】



〔式中：

R(1)はF、Cl、Br、I、 (C_1-C_6) -アルキルまたは-X-R(6)であり；

10

XはO、S、NR(7)またはY-ZOであり；

YはOまたはNR(7)であり；

ZはCまたはSOであり；

R(6)はH、 (C_1-C_6) -アルキル、 (C_5-C_7) -シクロアルキル、シクロヘキシルメチル、シクロペンチルメチル、 $-(CH_2)_mC_pF_{2p+1}$ または $-C_nH_{2n}-R(8)$ であり；

mは0または1であり；

pは1～3であり；

nは0～4であり；

R(8)はフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシおよびNR(9)R(10)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

20

R(9)およびR(10)はHまたは (C_1-C_4) -アルキルであり；

R(7)はHまたは (C_1-C_3) -アルキルであり；

または、

R(6)およびR(7)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うち CH_2 基1個はO、S、NH、N- CH_3 またはN-ベンジルで置き換えられることができ；

R(3)はHまたは-X-R(6)であり；

XはO、S、NR(7)またはY-ZOであり；

R(7)はHまたは (C_1-C_3) -アルキルであり；

YはOまたはNR(7)であり；

ここでYは式Iのフェニル基に結合しており；

30

ZはCまたはSOであり；

R(6)はH、 (C_1-C_6) -アルキル、 (C_5-C_7) -シクロアルキル、シクロヘキシルメチル、シクロペンチルメチルまたは $-(CH_2)_mC_pF_{2p+1}$ または $-C_nH_{2n}-R(8)$ であり；mは0または1であり；

pは1～3であり；

nは0～4であり；

R(8)はフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシおよびNR(9)R(10)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(9)およびR(10)はHまたは (C_1-C_4) -アルキルであり；

あるいは、R(6)とR(7)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うち CH_2 基1個はO、S、NH、N- CH_3 またはN-ベンジルで置き換えられることができ；R(2)およびR(4)は同じかまたは異なっており、R(11)- SO_q -またはR(12)R(13)N- SO_2 -であり；

40

qは0～2であり；

R(11)は (C_1-C_4) -アルキルであり、これは未置換であるか、または置換基としてフェニルを担持しており、ここでフェニルは未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシおよびNR(9)R(10)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(9)およびR(10)はHまたは (C_1-C_4) -アルキルであり；

R(12)およびR(13)はR(6)およびR(7)と同様に定義され；

あるいは2つの基、R(2)またはR(4)の一方は水素であるか、またはR(1)と同様に定義され；

50

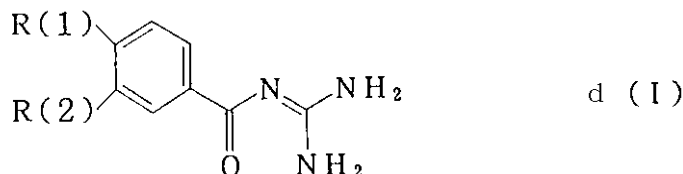
R(5)はH、メチル、F、Clまたはメトキシである〕のオルト置換ベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【0011】

(HOE 92 / F 036-US 5 364 868)

d) 下記式 d I：

【化108】



10

〔式中：

R(1)またはR(2)はアミノ基-NR(3)R(4)であり；

R(3)およびR(4)は同じか、または異なっており、H、(C₁-C₆)-アルキルまたは(C₃-C₇)-シクロアルキルであり；

あるいは、R(3)はフェニル-(CH₂)_p-であり；

pは0、1、2、3または4であり；

あるいは、R(3)はフェニルであり、ここでフェニルは各々、未置換であるか、またはフッ素、塩素、メチルおよびメトキシよりなる群から選択される置換基1または2個を担持し

20

ており；
あるいは、R(3)とR(4)は一緒になって、直鎖または分枝鎖の(C₄-C₇)-メチレン鎖であることができ、ここでメチレン鎖の-CH₂-構成員1個は酸素、SまたはNR(5)で置き換えられることができ；

R(5)はHまたは低級アルキルであり；

他の置換基R(1)またはR(2)は各々H、F、Cl、(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ、CF₃、C_mF_{2m+1}-CH₂-、ベンジルまたはフェノキシであり、ここで各フェニル基は未置換であるか、メチル、メトキシ、フッ素および塩素よりなる群から選択される置換基1または2個を担持しており；

mは1、2または3である〕のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

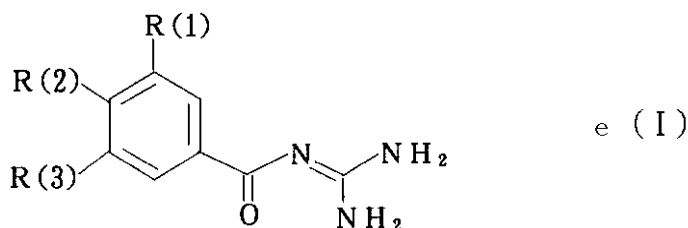
30

【0012】

(92 / F 197 K-NZ 248 013)

e) 下記式 e I：

【化109】



40

〔式中：

R(1)はR(4)-SO_mまたはR(5)R(6)N-SO₂-であり；

mは0、1または2であり；

R(4)およびR(5)は(C₁-C₈)-アルキル、(C₃-C₆)-アルケニルまたは-C_nH_{2n}-R(7)であり；

nは0、1、2、3または4であり；

R(7)は(C₅-C₇)-シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(8)R(9)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(8)およびR(9)はHまたは(C₁-C₄)-アルキルであり；

50

あるいは、R(5)はHであり；

R(6)はHまたは(C₁-C₄) - アルキルであり；

あるいは、R(5)とR(6)は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個となり、うちCH₂基 1 個はO、S、NH、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができ； R(2)は水素、直鎖または分枝鎖の(C₅-C₈) - アルキル、-CR(13)=CHR(12)または-C≡CR(12)であり；

R(12)はフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(14)R(15)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(14)およびR(15)はHまたは(C₁-C₄) - アルキルであり；

あるいは、R(12)は(C₁-C₉) - ヘテロアリールであり、これは未置換であるか、フェニルのように置換されており；

あるいは、R(12)は(C₁-C₆) - アルキルであり、これは未置換であるか、OH 1 ~ 3 個で置換されており、

あるいは、R(12)は(C₃-C₈) - シクロアルキルであり；

R(13)は水素またはメチルであり；

あるいは、R(12)は(C₃-C₈) - シクロアルキル、(C₃-C₈) - シクロアルキル - (C₁-C₄) - アルキル、フェニル、C₆H₅ - (C₁-C₄) - アルキル、ナフチル、ピフェニル、1,1 - ジフェニル - (C₁-C₄) - アルキル、シクロペンタジエニル、ピリジル、ピロリル、フラニル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、インデニル、キノリル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インダゾリル、イソキノリル、フタラジニル、キノキサリニル、キナゾリニルまたはシンノリニルであり；

R(3)はR(2)と同様に定義され；

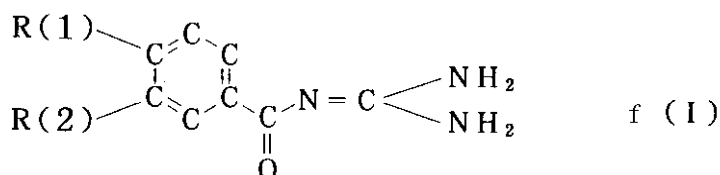
そして、芳香族置換基R(2)およびR(3)が未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、(C₁-C₄) - アルキルまたは - アルコキシまたはNR(10)R(11)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており、ここでR(10)およびR(11)はHまたは(C₁-C₄) - アルキルである } のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【 0 0 1 3 】

(HOE 92 / F 303 K-EP-Offenlegungsschrift 589 336, NZ 248 703)

f) 下記式 f I：

【 化 1 1 0 】



〔 式中：

R(1)またはR(2)はR(3)-S(O)_n-またはR(4)R(5)N-SO₂-であり；

各場合について、他の置換基R(1)またはR(2)はH、OH、F、Cl、Br、I、(C₁-C₄) - アルキル、(C₁-C₄) - アルコキシ、ベンジルオキシまたはフェノキシ、ただし未置換であるか、またはフッ素、塩素、メチル、メトキシ、ヒドロキシルおよびベンジルオキシよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個を担持しているもの、R(3)-S(O)_n、-NR(4)R(5)または3, 4 - デヒドロピペリジンであり；

R(3)は(C₁-C₆) - アルキル、(C₅-C₇) - シクロアルキル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはフッ素、塩素、メチルおよびメトキシよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(4)およびR(5)は同じかまたは異なっていてHまたは(C₁-C₆) - アルキルであり；

あるいは、R(4)はフェニル - (CH₂)_m-であり；

mは 1、2、3 または 4 であり；

10

20

30

40

50

または、

R(4)はフェニルであり、これは未置換であるか、またはフッ素、塩素、メチルおよびメトキシよりなる群から選択される置換基 1 ~ 2 個を担持しており；

あるいは、R(4)とR(5)は一緒になって直鎖または分枝鎖の(C₄-C₇) - 鎖となり、ここでこの鎖には更にO、SまたはNR(6)が介在することができ；

R(6)はHまたはメチルであり；

あるいは、R(4)とR(5)はそれらが結合している窒素原子と一緒にあってジヒドロインドール、テトラヒドロキノリンまたはテトラヒドロイソキノリン系となり；

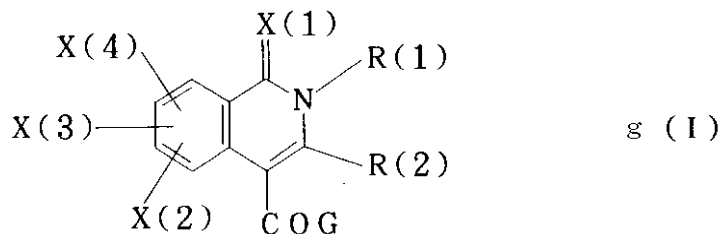
nは0、1または2である〕のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【 0 0 1 4 】

(92 / F 304-US 5 416 094)

g) 下記式 g I：

【 化 1 1 1 】



〔 式中：

R(1)は水素、アルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、アルケニル、置換アミノアルキルまたはアリールまたはヘテロアリール環であり；

ここで環は未置換であるか、またはハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ（低級アルキル）アミノ、ジ（低級アルキル）アミノ、低級アルキル、低級アルコキシ、ベンジルオキシ、フェノキシ、ヒドロキシル、トリフルオロメチルよりなる群から選択される基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(2)は水素、ハロゲン、アルキルまたはアリールであり；

これは未置換であるか、またはハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ（低級アルキル）アミノ、ジ（低級アルキル）アミノ、低級アルキル、低級アルコキシ、ベンジルオキシ、フェノキシ、ヒドロキシルよりなる群から選択される基 1 ~ 3 個で置換されており；

Gは-N=C{〔NR(3)R(4)〕〔NR(5)R(6)〕}であり；

X(2)、X(3)およびX(4)は相互に独立して、水素、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アルキル、スルホンアミド、モノ（低級アルキル）アミノ、ジ（低級アルキル）アミノ、低級アルキル、ベンジルオキシ、ヒドロキシルであり；

X(1)は水素、酸素、イオウまたはNR(7)であり；

R(7)は水素、アルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、アルケニル、置換アミノアルキルまたはアリールまたはヘテロアリール環であり；

この環は未置換であるか、またはハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ（低級アルキル）アミノ、ジ（低級アルキル）アミノ、低級アルキル、低級アルコキシ、ベンジルオキシ、フェノキシ、ヒドロキシルおよびトリフルオロメチルよりなる群から選択される基 1 ~ 3 個で置換されており；

ここで置換基の各アルキル鎖またはアルケニル鎖には酸素、イオウまたはNR(8)は介在することができ；

R(8)は水素、アルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、アルケニル、置換アミノアルキルまたはアリールまたはヘテロアリール環であり；

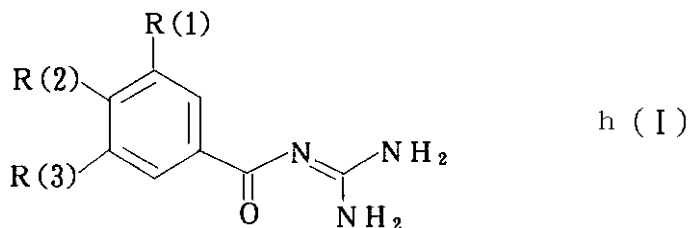
この環は未置換であるか、またはハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ（低級アルキル）アミノ、ジ（低級アルキル）アミノ、低級アルキル、低級アルコキシ、ベンジルオキシ、フェノキシ、ヒドロキシルおよびトリフルオロメチルよりなる群から選択される基 1 ~ 3 個で置換されている〕のイソキノリンおよびその製薬上許容し得る塩；

【 0 0 1 5 】

(92 / F 404-EP 602 522, NZ 250 438)

h) 下記式 h I :

【 化 1 1 2 】



10

〔 式中 〕

R(1)は水素、F、Cl、Br、I、-NO₂、-C≡N、-CF₃、R(4)-SO_mまたはR(5)R(6)N-SO₂-であり；

mは0、1または2であり；

R(4)およびR(5)は(C₁-C₈)-アルキル、(C₃-C₆)-アルケニル、-C_nH_{2n}-R(7)またはCF₃であり；

nは0、1、2、3または4であり；

R(7)は(C₃-C₇)-シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(8)R(9)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

20

R(8)およびR(9)はHまたは(C₁-C₄)-アルキルであり；

あるいは、R(5)はHであり；

R(6)はHまたは(C₁-C₄)-アルキルであり；

あるいは、R(5)とR(6)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN-ベンジルで置き換えられることができ；

R(2)は-SR(10)、-OR(10)、-NHR(10)、-NR(10)R(11)、-CHR(10)R(12)、-[CR(12)R(13)OR(13')]、-{C-[CH₂-OR(13')]R(12)R(13)}または-[CR(18)R(17)]_p-(CO)-[CR(19)R(20)]_q-R(14)であり；

R(10)、R(11)は同じかまたは異なっていて、-[CHR(16)]_s-(CH₂)_p-(CHOH)_q-(CH₂)_r-(CHOH)_t-R(21)または-(CH₂)_p-O-(CH₂-CH₂O)_q-R(21)であり；

30

R(21)は水素、メチルであり；

p、q、rは同じかまたは異なっていて、0、1、2、3または4であり；

sは0または1であり；

tは1、2、3または4であり；

R(12)およびR(13)は同じかまたは異なっていて、水素、(C₁-C₆)-アルキルであるか、またはそれらを担持している炭素原子と一緒に(C₃-C₈)-シクロアルキルを形成し；

R(13')は水素または(C₁-C₄)-アルキルであり；

R(14)はH、(C₁-C₆)-アルキル、(C₃-C₈)-シクロアルキルまたは-C_aH_{2a}-R(15)であり；

aは0、1、2、3または4であり；

40

R(15)はフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(8)R(9)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(8)およびR(9)はHまたは(C₁-C₄)-アルキルであり；

あるいは、R(15)は(C₁-C₉)-ヘテロアリールであり、これは未置換であるか、またはフェニルのように置換されており；

あるいは、R(15)は(C₁-C₆)-アルキルであり、これは未置換であるか、またはOH 1～3個で置換されており；

R(16)、R(17)、R(18)、R(19)およびR(20)は水素または(C₁-C₃)-アルキルであり；

R(3)はR(1)と同様に定義され；

あるいは、R(3)は(C₁-C₆)-アルキルまたは-X-R(22)であり；

50

Xは酸素、SまたはNR(16)であり；

R(16)はHまたは(C₁-C₃)-アルキルであり；

あるいは、R(22)とR(16)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN-ベンジルで置き換えられることができ；

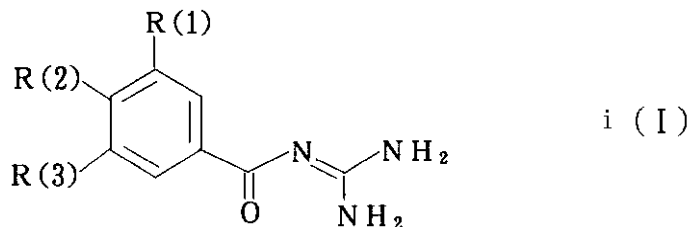
R(22)はR(14)と同様に定義される)の化合物およびその製薬上許容し得る塩；

【0016】

(HOE 92 / F 405-EP 602 523, NZ 250 437)

i) 下記式 i I :

【化113】



10

〔式中：

R(1)は水素、F、Cl、Br、I、-NO₂、-C≡N、R(16)-C_pH_{2p}-O_q、R(4)-SO_mまたはR(5)R(6)N-SO₂-であり；

mは0、1または2であり；

pは0または1であり；

qは0、1、2または3であり；

R(16)はC_rF_{2r+1}であり；

rは1、2または3であり；

R(4)およびR(5)は(C₁-C₈)-アルキル、(C₃-C₆)-アルケニル、-C_nH_{2n}-R(7)またはCF₃であり；

nは0、1、2、3または4であり；

R(7)は(C₃-C₇)-シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(8)R(9)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

30

R(8)およびR(9)はHまたは(C₁-C₄)-アルキルであり；

あるいは、R(5)はHであり；

R(6)はHまたは(C₁-C₄)-アルキルであり；

あるいは、R(5)とR(6)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN-ベンジルで置き換えられることができ；

R(2)は(C₁-C₉)-ヘテロアリアルであり、これはCまたはNを介して連結しており、そして、未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

あるいは、R(2)は-SR(10)、-OR(10)、-NR(10)R(11)、-CR(10)R(11)R(12)であり；

40

R(10)は-C_aH_{2a}-(C₁-C₉)-ヘテロアリアルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

aは0、1または2であり；

R(11)およびR(12)は相互に独立してR(10)と同様に定義されるか、または水素または(C₁-C₄)-アルキルであり；

R(3)はR(1)と同様に定義されるか、または(C₁-C₆)-アルキルまたは-X-R(13)であり；

Xは酸素、SまたはNR(14)であり；

R(14)はHまたは(C₁-C₃)-アルキルであり；

R(13)はH、(C₁-C₆)-アルキル、(C₃-C₈)-シクロアルキルまたは-C_bH_{2b}-R(15)であり；

50

b は 0、1、2、3 または 4 であり；

あるいは、R(13)とR(14)は一緒になって、メチレン基 4～5 個となり、うちCH₂基 1 個は酸素、S、NH、N-CH₃または N - ベンジルで置き換えられることができ；

R(15)はフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(8)R(9)よりなる群から選択される置換基 1～3 個で置換されており；

R(8)およびR(9)は H または (C₁-C₄) - アルキルである } のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

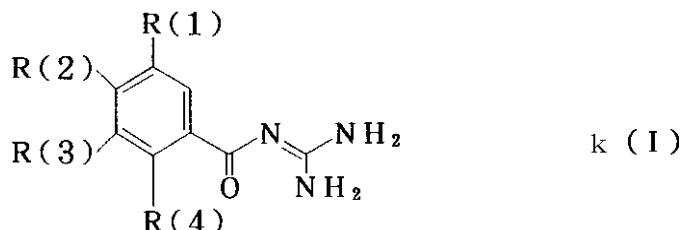
【 0 0 1 7 】

(HOE 92 / F 411-NZ 250 450, EP 603 650)

k) 下記式 k I：

10

【 化 1 1 4 】



〔 式中：

置換基R(1)、R(2)、R(3)またはR(4)の 1 つはアミノ基-NR(5)〔C_nH_{2n}-R(6)〕であり；

20

R(5)は水素または(C₁-C₆) - アルキルであり；

n は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(6)は H または (C₁-C₄) - アルキルであり；

ここでCH₂基 1 個はイオウ原子 1 個または基NR(7)で置き換えられることができ；

R(7)は水素、メチルまたはエチルであり；

あるいは、R(6)は(C₃-C₈) - シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、Br、メチル、メトキシおよびNR(8)R(9)よりなる群から選択される置換基 1、2 または 3 個を担持しており；

R(8)およびR(9)は H、メチルまたはエチルであり；

あるいは、R(5)およびR(6)は窒素原子と一緒にあって 5 -、6 - または 7 員の環を形成し、ここで炭素原子 1 個は酸素、S または NR(10)で置き換えられることができ；

30

R(10)は H、(C₁-C₃) - アルキルまたはベンジルであり；

そして、他の置換基R(1)、R(2)、R(3)、R(4)は各々、水素、F、Cl、Br、I、CN、CF₃、N O₂、CF₃-O-、C_mF_{2m+1}-CH₂-O-またはR(11)-C_qH_{2q}-X_p-であり；

m は 1、2 または 3 であり；

q は 0、1、2、3 または 4 であり；

p は 0 または 1 であり；

X は酸素またはNR(12)であり；

R(12)は H または (C₁-C₃) - アルキルであり；

R(11)は水素、(C₁-C₆) - アルキル、(C₃-C₈) - シクロアルキルまたはフェニルであり；

40

これは未置換であるか、または F、Cl、CH₃、CH₃-O-およびNR(13)R(14)よりなる群から選択される置換基 1、2 または 3 個で置換されており；

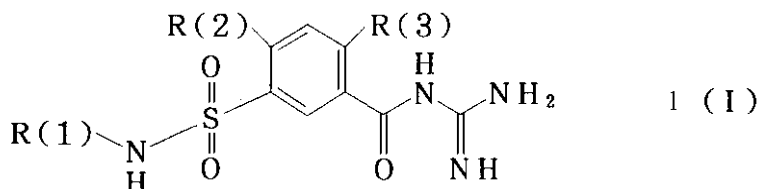
R(13)、R(14)は H、メチルまたはエチルである } のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【 0 0 1 8 】

(HOE 92 / F 422- EP 604 852)

l) 下記式 l I：

【 化 1 1 5 】



〔式中：〕

R(1)はR(4)R(5)N-C(X)-であり；

Xは酸素、SまたはN-R(6)であり；

R(4)およびR(5)は同じかまたは異なっていて、H、(C₁-C₈)-アルキル、(C₃-C₆)-アルケ
ニルまたは-C_nH_{2n}-R(7)であり；

nは0、1、2、3または4であり；

R(7)は(C₅-C₇)-シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、または
F、Cl、CF₃、メトキシおよび(C₁-C₄)-アルキルよりなる群から選択される置換基1～3
個で置換されており；

あるいは、R(4)とR(5)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は酸
素、S、NH、N-CH₃またはN-ベンジルで置き換えられることができ；

R(6)はR(4)と同様に定義されるか、またはアミジンであり；

R(2)はH、F、Cl、Br、I、(C₁-C₈)-アルキル、1-アルケニルまたは1-アルキニル
、(C₃-C₈)-シクロアルキル、(C₃-C₈)-シクロアルキル-(C₁-C₄)-アルキル、フェニル
、C₆H₅-(C₁-C₄)-アルキル、ナフチル、ピフェニル、1,1-ジフェニル-(C₁-C₄)-ア
ルキル、シクロペンタジエニル、ピリジル、チオピリジル、ピロリル、フラニル、チエ
ニル、チアゾリル、オキサゾリル、インデニル、キノリル、インドリル、ベンゾフラニル、
ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサゾリルまたは-W-R(8)であり；

Wは酸素、SまたはNR(9)であり；

R(8)はH、(C₁-C₆)-アルキル、(C₅-C₇)-シクロアルキル、シクロヘキシルメチル、シク
ロペンチルメチル、-(CH₂)_mC_pF_{2p+1}または-C_qH_{2q}-R(10)であり；

mは0または1であり；

pは1、2または3であり；

qは0、1、2、3または4であり；

R(10)はフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシ
およびNR(11)R(12)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(11)およびR(12)はHまたは(C₁-C₄)-アルキルであり；

R(9)はHまたは(C₁-C₃)-アルキルであり；

あるいは、R(8)とR(9)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は酸
素、S、NH、N-CH₃またはN-ベンジルで置き換えられることができ；

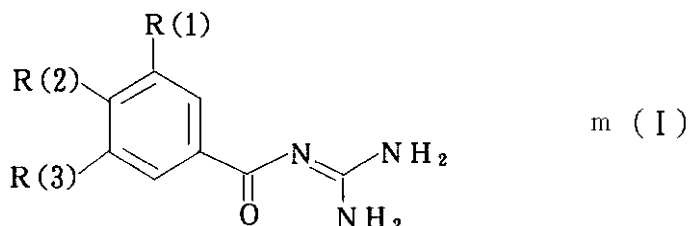
R(3)はH、F、Cl、Br、I、(C₁-C₆)-アルキルまたはR(2)で定義したとおりの-W-R(8)で
ある〕のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【0019】

(93/F 054-NZ 250 919, EP-Offenlegungsschrift 612 723)

m) 下記式m I：

【化116】



〔式中：〕

10

20

30

40

50

R(1)、R(2)、R(3)は水素、F、Cl、Br、Iまたは(C₁-C₁₂)-アルキルであり；
置換基R(1)、R(2)またはR(3)のうち1つは、置換基R(1)、R(2)またはR(3)の残りのうち少なくとも1つが炭素原子3～12個を有する十分親油性のアルキル基である場合には、N₃、CN、OHまたは(C₁-C₁₀)-アルキルオキシであり；

あるいは、置換基R(1)、R(2)およびR(3)のうち1つはR(4)-C_nH_{2n}-O_m-であり；

mは0または1であり；

nは0、1、2または3であり；

R(4)はC_pF_{2p+1}であり；

pは、nが0または1である場合には、1、2または3であり；

あるいは、R(4)は(C₃-C₁₂)-シクロアルキル、フェニル、ピリジル、キノリルまたはイソキノリルであり、ここで芳香族およびヘテロ芳香族の環系は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(5)R(6)よりなる群から選択される置換基1個で置換されており；

R(5)およびR(6)は水素または(C₁-C₄)-アルキルであり；

あるいは、置換基R(1)、R(2)およびR(3)のうち1つは-C≡CR(5)または-C〔R(6)〕=CR(5)であり；

R(5)はフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノ、未置換またはフェニルのように置換されている(C₁-C₉)-ヘテロアリールよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

あるいは、R(5)は(C₁-C₆)-アルキルであり、これは未置換であるかまたはOH 1～3個で置換されており；

あるいは、R(5)は(C₃-C₈)-シクロアルキルであり；

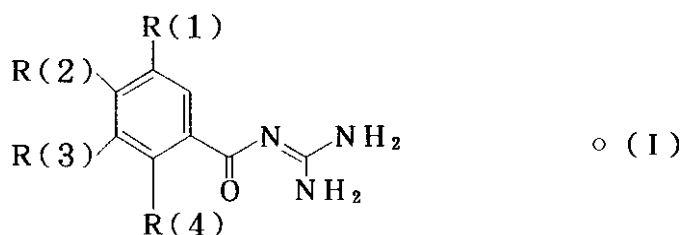
R(6)は水素またはメチルである〕のベンゾイルグアニジンおよびその薬理学上許容し得る塩；

【0020】

(93/F 153-EP-Offenlegungsschrift 627 413, NZ 260 660)

o) 下記式o I：

【化117】



〔式中：

R(1)は水素、F、Cl、Br、I、-NO₂、-C≡N、X₀-(CH₂)_p-(CF₂)_q-CF₃、R(5)-SO_m、R(6)-CO-またはR(6)R(7)N-SO₂-であり、ここでXは酸素、SまたはNR(14)であり；

mは0、1または2であり；

oは0または1であり；

pは0、1または2であり；

qは0、1、2、3、4、5または6であり；

R(5)およびR(6)は(C₁-C₈)-アルキル、(C₃-C₆)-アルケニル、-C_nH_{2n}-R(8)またはCF₃であり；

nは0、1、2、3または4であり；

R(8)は(C₃-C₇)-シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(9)R(10)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(9)およびR(10)はHまたは(C₁-C₄)-アルキルであり；

あるいは、あるいは、R(6)はHであり；

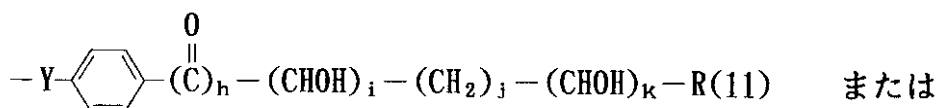
R(7)はHまたは(C₁-C₄) - アルキルであり；

あるいは、

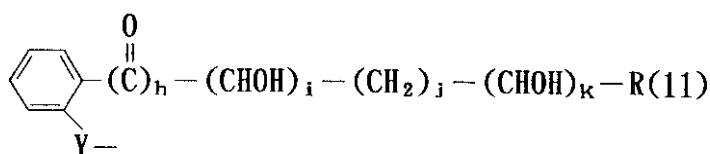
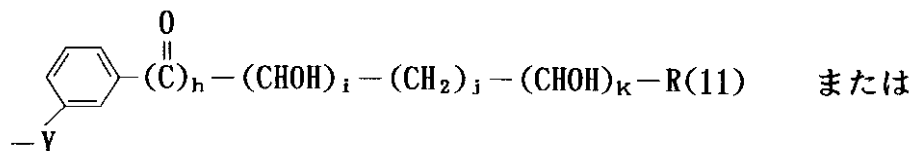
R(6)とR(7)は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個となり、うちCH₂基 1 個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができ；

R(2)は

【化 1 1 8】



10



20

であり；

Yは酸素、-S-または-NR(12)-であり；

R(11)およびR(12)は水素または(C₁-C₃) - アルキルであり；

hは0または1であり；

i、jおよびkは相互に独立して0、1、2、3または4であるが；

ただしh、iおよびkが同時に0であることはなく；

R(3)はR(1)と同様に定義されるか、または(C₁-C₆) - アルキルまたは-X-R(13)であり；

Xは酸素、SまたはNR(14)であり；

R(14)はHまたは(C₁-C₃) - アルキルであり；

R(13)はH、(C₁-C₆) - アルキル、(C₃-C₈) - シクロアルキルまたは-C_bH_{2b}-R(15)であり；

30

bは0、1、2、3または4であり；

あるいは、R(13)とR(14)は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個となり、うちCH₂基 1 個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができ；

R(15)はフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(9)R(10)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(9)およびR(10)はHまたは(C₁-C₄) - アルキルであり；

R(4)は水素、-OR(16)または-NR(16)R(17)であり；

R(16)およびR(17)は相互に独立して、水素または(C₁-C₃) - アルキルである)のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

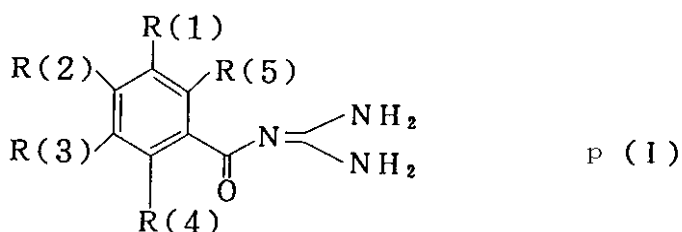
【0 0 2 1】

40

(HOE 93 / F 154-EP-Offenlegungsschrift 628 543, NZ 260 681)

p) 下記式 p I：

【化 1 1 9】



50

〔式中：〕

R(1)はR(6)-COまたはR(7)R(8)N-COであり；

R(6)は(C₁-C₈) - アルキル、(C₁-C₈) - ペルフルオロアルキル、(C₃-C₈) - アルケニルまたは-C_nH_{2n}-R(9)であり；

nは0、1、2、3または4であり；

R(9)は(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(10)R(11)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(10)およびR(11)はH、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

10

R(7)はH、(C₁-C₈) - アルキル、(C₁-C₈) - ペルフルオロアルキル、(C₃-C₈) - アルケニルまたは-C_nH_{2n}-R(12)であり；

nは0、1、2、3または4であり；

R(12)は(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(13)R(14)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(13)およびR(14)はH、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

R(8)はH、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

あるいは、

20

R(7)とR(8)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができ；

R(2)はR(1)と同様に定義されるか、またはH、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、(C₁-C₈) - アルキル、(C₁-C₈) - ペルフルオロアルキル、(C₃-C₈) - アルケニルまたは-C_nH_{2n}R(15)であり；

；

nは0、1、2、3、4であり；

R(15)は(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(16)R(17)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(16)およびR(17)はH、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

30

あるいは、R(2)は(C₁-C₉) - ヘテロアリールであり、これはCまたはNを介して連結しており、そして、未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

あるいは、R(2)は-SR(18)、-OR(18)、-NR(18)R(19)、-CR(18)R(19)R(20)であり；

R(18)は-C_aH_{2a}-(C₁-C₉) - ヘテロアリールであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

aは0、1または2であり；

40

R(19)およびR(20)は相互に独立してR(18)と同様に定義されるか、または水素、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

あるいは、R(2)はR(21)-SO_mまたはR(22)R(23)N-SO₂-であり；

mは1または2であり；

R(21)は(C₁-C₈) - アルキル、(C₁-C₈) - ペルフルオロアルキル、(C₃-C₈) - アルケニルまたは-C_nH_{2n}-R(24)であり；

nは0、1、2、3または4であり；

【0022】

R(24)は(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(27)R(28)よ

50

りなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(27)およびR(28)はH、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

R(22)はH、(C₁-C₈) - アルキル、(C₁-C₈) - ペルフルオロアルキル、(C₃-C₈) - アルケニルまたは-C_nH_{2n}-R(29)であり；

n は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(29)は(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(30)R(31)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(30)およびR(31)はH、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

10

R(23)はH、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

あるいは、R(22)とR(23)は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個となり、うちCH₂基 1 個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができ；

R(2)はR(33)X-であり；

X は酸素、S、NR(34)、(D=O)A-、NR(34)C=MN(*)R(35)-であり；

M は酸素またはSであり；

A は酸素またはNR(34)であり；

D はCまたはSOであり；

R(33)は(C₁-C₈) - アルキル、(C₃-C₈) - アルケニル、(CH₂)_bC_dF_{2d+1}、-C_nH_{2n}-R(36)であり；

20

b は 0 または 1 であり；

d は 1、2、3、4、5、6 または 7 であり；

n は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(36)は(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(37)R(38)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(37)およびR(38)はH、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

R(34)はH、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

30

R(35)はR(33)と同様に定義され；

あるいは、R(33)とR(34)は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個となり、うちCH₂基 1 個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができ；

ここでAおよびN(*)はベンゾイルグアニジン親構造のフェニル核に結合しており；

あるいは、R(2)は-SR(40)、-OR(40)、-NHR(40)、-NR(40)R(41)、-CHR(40)R(42)、-C〔R(42)R(43)OH〕、-C≡CR(45)、-CR(46)=CHR(45)、-〔CR(47)R(48)〕_u-(CO)-〔CR(49)R(50)〕_v-R(44)であり；

R(40)、R(41)は同じかまたは異なっていて、-(CH₂)_p-(CHOH)_q-(CH₂)_r-(CHOH)_t-R(51)または-(CH₂)_p-O-(CH₂-CH₂O)_q-R(51)であり；

R(51)は水素またはメチルであり；

40

u は 1、2、3 または 4 であり；

v は 0、1、2、3 または 4 であり；

p、q、r は同じかまたは異なっていて、0、1、2、3 または 4 であり；

t は 1、2、3 または 4 であり；

R(42)およびR(43)は同じかまたは異なっていて、水素または(C₁-C₆) - アルキルであり；

あるいは、R(42)およびR(43)はそれらを担持している炭素原子と一緒に(C₃-C₈) - シクロアルキルを形成し；

R(44)はH、(C₁-C₆) - アルキル、(C₃-C₈) - シクロアルキルまたは-C_eH_{2e}-R(45)であり；

e は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(45)はフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシ

50

およびNR(52)R(53)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており ;
 R(52)およびR(53)はHまたは(C₁-C₄) - アルキルであり ;
 あるいは、R(45)は(C₁-C₉) - ヘテロアリールであり、これは未置換であるか、またはフェニルのように置換されており ;
 あるいは、R(45)は、(C₁-C₆) - アルキルであり、これは未置換であるか、またはOH 1 ~ 3 個で置換されており ;
 R(46)、R(47)、R(48)、R(49)およびR(50)は水素またはメチルであり ;
 あるいは、R(2)はR(55)-NH-SO₂-であり ;
 R(55)はR(56)R(57)N-(C=Y)-であり ;
 Yは酸素、SまたはN-R(58)であり ;
 R(56)およびR(57)は同じかまたは異なっていて、H、(C₁-C₈) - アルキル、(C₃-C₆) - アルケニルまたは-C_fH_{2f}-R(59)であり ;
 fは0、1、2、3または4であり ;
 R(59)は(C₅-C₇) - シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メトキシおよび(C₁-C₄) - アルキルよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており ;
 あるいは、R(56)とR(57)は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個となり、うちCH₂基 1 個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができ ;
 R(58)はR(56)と同様に定義されるか、アミジンであり ;
 R(3)、R(4)およびR(5)は相互に独立して、R(1)またはR(2)と同様に定義される } のベンゾ

10

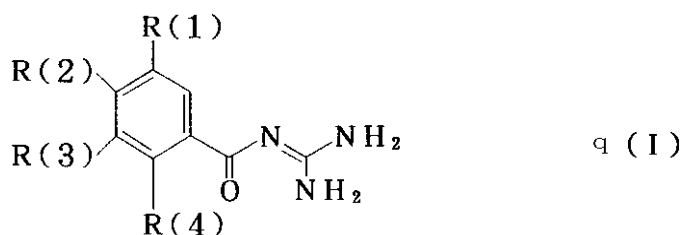
20

【 0 0 2 3 】

(HOE 93 / F 220-EP-Offenlegungsschrift 640 593, NZ 264 117)

q) 下記式 q I :

【 化 1 2 0 】



30

〔 式中 :

R(1)は水素、F、Cl、Br、I、-NO₂、-C≡N、-X_o-(CH₂)_p-(CF₂)_q-CF₃、R(5)-SO_m、R(6)-CO-、R(6)R(7)N-CO-またはR(6)R(7)N-SO₂-であり ;

Xは酸素、-S-またはNR(14)であり ;

mは0、1または2であり ;

oは0または1であり ;

pは0、1または2であり ;

qは0、1、2、3、4、5または6であり ;

40

R(5)およびR(6)は(C₁-C₈) - アルキル、(C₃-C₆) - アルケニル、-C_nH_{2n}-R(8)またはCF₃であり ;

nは0、1、2、3または4であり ;

R(8)は(C₃-C₇) - シクロアルキル、フェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(9)R(10)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており ;

R(9)およびR(10)はHまたは(C₁-C₄) - アルキルであり ;

あるいは、R(6)は水素であり ;

R(7)は水素または(C₁-C₄) - アルキルであり ;

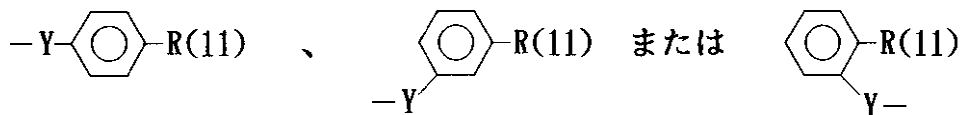
あるいは、R(6)とR(7)は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個となり、うちCH₂基 1 個は酸

50

素、S、NH、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができ；

R(2)は

【化 1 2 1】



であり；

R(11)は(C₁-C₉) - ヘテロアリールであり、これはCまたはNを介して連結しており、そして、未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノおよびベンジルよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

10

Yは酸素、-S-またはNR(12)であり；

R(12)はHまたは(C₁-C₄) - アルキルであり；

R(3)はR(1)と同様に定義され；

あるいは、R(3)は(C₁-C₆) - アルキルまたは-X-R(13)であり；

Xは酸素、-S-またはNR(14)であり；

R(14)はHまたは(C₁-C₃) - アルキルであり；

R(13)はH、(C₁-C₆) - アルキル、(C₃-C₈) - シクロアルキルまたは-C_bH_{2b}-R(15)であり；

20

bは0、1、2、3または4であり；

あるいは、R(13)とR(14)は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個となり、うちCH₂基 1 個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができ；

R(15)はフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(9)R(10)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(9)およびR(10)はHまたは(C₁-C₄) - アルキルであり；

R(4)は水素、-OR(16)または-NR(16)R(17)またはC_rF_{2r+1}であり；

R(16)およびR(17)は相互に独立して、水素または(C₁-C₃) - アルキルであり；

rは1、2、3または4である〕のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

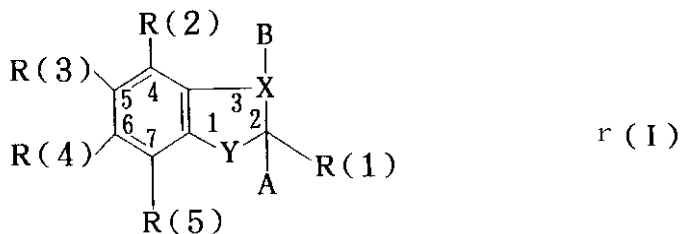
30

【 0 0 2 4】

(HOE 93 / F 223 K-EP 639 573, NZ 264 130)

r) 下記式 r I：

【化 1 2 2】



40

〔式中：

XはNまたはCR(6)であり；

Yは酸素、SまたはNR(7)であり；

A、Bは一緒になって結合となり；

あるいは、A、Bは、Xが同時にCR(6)であり、YがNR(7)である場合は、共に水素であり；

置換基R(1) ~ R(6)の 1 つは-CO-N=C(NH₂)₂基であり；

他の置換基R(1) ~ R(6)は各々、水素、F、Cl、Br、Iまたは(C₁-C₆) - アルキルであり；

他の置換基R(1) ~ R(6)の 2 個以下はCN、NO₂、N₃、(C₁-C₄) - アルキルオキシまたはCF₃で

50

あり；

他の置換基の 1 個までは $R(8)-C_nH_{2n}-Z-$ であり；

n は 0 ~ 10 であり；

ここでアルキレン鎖 $-C_nH_{2n}-$ は直鎖または分枝鎖であり、炭素原子 1 個は酸素またはイオウ原子、または窒素原子により置き換えられることができ；

$R(8)$ は水素、 (C_2-C_6) - アルケニルまたは (C_3-C_{10}) - シクロアルキルであり；

これは未置換であるか、またはメチル基 1 ~ 4 個または OH 基により置換されているか、またはエチレン基 $-CH=CH-$ を含むことができ、うち、メチレン基 1 個は酸素またはイオウ原子、または窒素原子により置き換えられることができ；

あるいは、 $R(8)$ はフェニルであり、これは未置換であるか、または、F、Cl、Br、I、 CF_3 、 $CH_3-S(O)_s$ -または $R(9)-W_y$ -よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

s は 0、1 または 2 であり；

$R(9)$ は H、メチル、エチルであり；

W は酸素または $NR(10)$ であり；

$R(10)$ は H またはメチルであり；

y は 0 または 1 であり；

あるいは、 $R(8)$ は C_mF_{2m+1} であり；

m は 1 ~ 3 であり；

あるいは、 $R(8)$ は 1 - または 2 - ナフチル、ピリジル、キノリルまたはイソキノリルであり；

Z は $-CO-$ 、 $-CH_2-$ または $-[CR(11)(OH)]_q-$ であり；

q は 1、2 または 3 であり；

$R(11)$ は H またはメチルであり；

あるいは、 Z は酸素または $-NR(12)-$ であり；

$R(12)$ は H またはメチルであり；

あるいは、 Z は $-S(O)_s-$ であり；

s は 0、1 または 2 であり；

または、

Z は $-SO_2-NR(13)-$ であり；

$R(13)$ は H または (C_1-C_4) - アルキルであり；

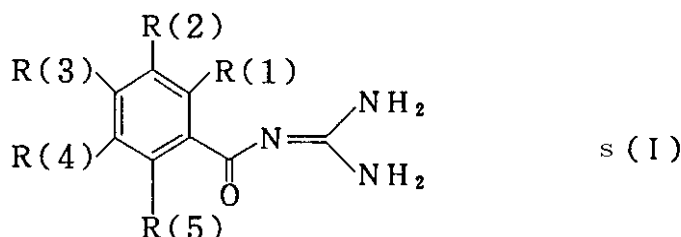
$R(7)$ は水素、 (C_1-C_{10}) - アルキル、 (C_2-C_{10}) - アルケニルまたは $R(8)-C_nH_{2n}-$ である } のベンゾ縮合 5 員複素環およびその製薬上許容し得る塩；

【 0 0 2 5 】

(HOE 93 / F 236-EP-Offenlegungsschrift 638 548, NZ 264 216)

s) 下記式 s I：

【 化 1 2 3 】



〔 式中：

$R(1)$ 、 $R(3)$ または $R(4)$ は $-NR(6)C=X$ $NR(7)R(8)$ であり；

X は酸素または S であり；

$R(6)$ は水素、 (C_1-C_8) - アルキル、 (C_1-C_8) - ペルフルオロアルキル、 (C_3-C_8) - アルケニルまたは $-C_nH_{2n}-R(9)$ であり；

n は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(9)は(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(10)R(11)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(10)およびR(11)はH、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

R(7)は水素、(C₁-C₈) - アルキル、(C₁-C₈) - ペルフルオロアルキル、(C₃-C₈) - アルケニルまたは-C₀H₂₀-R(12)であり；

oは0、1、2、3または4であり；

R(12)は(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(13)R(14)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

10

R(13)およびR(14)はH、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

R(8)はR(7)と同様に定義され；

あるいは、R(7)とR(8)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができ；

残りの置換基R(2)、R(3)、R(4)、R(5)またはR(1)、R(2)、R(4)、R(5)またはR(1)、R(2)、R(3)、R(5)は各々、相互に独立して、水素、F、Cl、Br、I、-O_{ta}(C₁-C₈) - アルキル、-O_{tb}(C₃-C₈) - アルケニル、-O_{tc}(CH₂)_bC_dF_{2d+1}、-O_{td}C_pH_{2p}R(18)、または2個までの基CN、NO₂、NR(16)R(17)であり；

20

bは0または1であり；

dは1、2、3、4、5、6または7であり；

taは0または1であり；

tbは0または1であり；

tcは0または1であり；

tdは0または1であり；

pは0、1、2、3または4であり；

R(18)は(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(19)R(20)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

30

R(19)およびR(20)は水素または(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

R(16)は水素、(C₁-C₈) - アルキル、(C₁-C₈) - ペルフルオロアルキル、(C₃-C₈) - アルケニルまたは-C_qH_{2q}-R(21)であり；

qは0、1、2、3または4であり；

R(21)は(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシまたはNR(22)R(23)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(22)およびR(23)は水素、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

40

R(17)は水素、(C₁-C₈) - アルキル、(C₁-C₈) - ペルフルオロアルキル、(C₃-C₈) - アルケニルまたは-C_rH_{2r}-R(24)であり；

rは0、1、2、3または4であり；

R(24)は(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(25)R(26)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(25)およびR(26)は水素、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

あるいは、R(16)とR(17)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができる)のベンゾイル

50

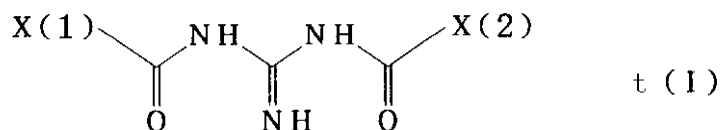
グアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【 0 0 2 6 】

(HOE 93 / F 249-EP-Offenlegungsschrift 640 587, NZ 264 282)

t) 下記式 t I：

【 化 1 2 4 】

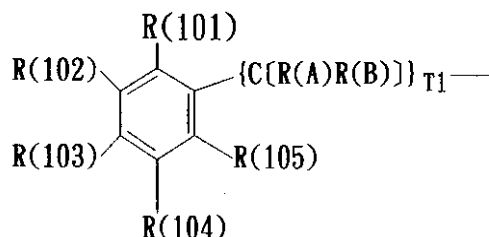


10

〔 式中：

X(1)およびX(2)は

【 化 1 2 5 】



20

であり；

T1は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(A)およびR(B)は相互に独立して、水素、F、Cl、Br、I、CN、OR(106)、(C₁-C₈)-アルキル、(C₃-C₈)-シクロアルキル、O_{zk}(CH₂)_{zl}C_{zm}F_{2zm+1}、NR(107)R(108)、フェニルまたはベンジルであり、ここで、芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(109)R(110)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(109)およびR(110)は水素、(C₁-C₄)-アルキルまたは(C₁-C₄)-ペルフルオロアルキルであり；

zlは 0、1、2、3 または 4 であり；

zkは 0 または 1 であり；

zmは 1、2、3、4、5、6、7 または 8 であり；

R(106)は水素、(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₈)-ペルフルオロアルキル、(C₃-C₈)-アルケニル、(C₃-C₈)-シクロアルキル、フェニルまたはベンジルであり、ここで、芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(111)R(112)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

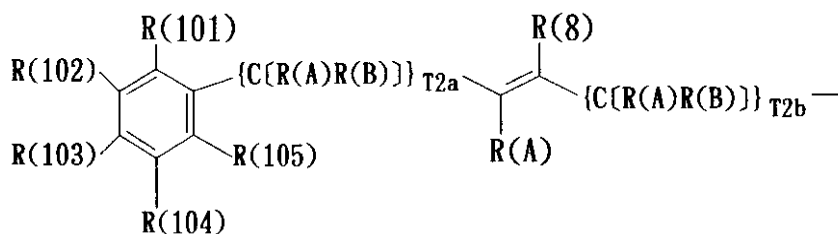
R(111)およびR(112)は水素、(C₁-C₄)-アルキルまたは(C₁-C₄)-ペルフルオロアルキルであり；

R(107)およびR(108)は相互に独立して、R(106)と同様に定義され；

あるいは、R(107)とR(108)は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個となり、うちCH₂基 1 個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN-ベンジルで置き換えられることができ；

あるいは、X(1)およびX(2)は

【 化 1 2 6 】



50

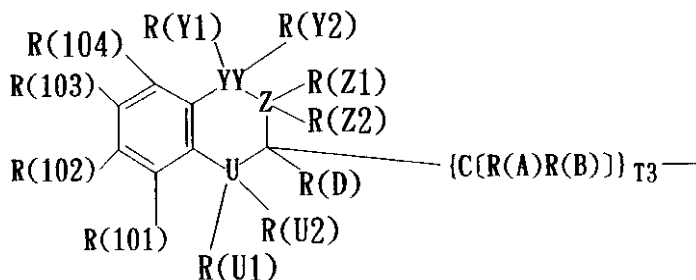
であり；

T2aおよびT2bは相互に独立して、0、1または2であり；

ここで二重結合は(E) - または(Z) - 型であることができ；

あるいは、X(1)およびX(2)は

【化 1 2 7】



10

であり；

T3は0、1または2であり；

U、YYおよびZは相互に独立してCまたはNであり、ここでU、YY、Zは以下の数の置換基を担持することができ、

U、YYまたはZ	二重結合に環内で結合	可能置換基数
C	可 能	1
C	不可能	2
N	可 能	0
N	不可能	1

20

【 0 0 2 7】

R(D)は水素、(C₁-C₈) - アルキルまたは(C₁-C₈) - ペルフルオロアルキルであり；

R(U1)、R(U2)、R(Y1)、R(Y2)、R(Z1)、R(Z2)は相互に独立して、水素、F、Cl、Br、I、CN、OR(114)、(C₁-C₈) - アルキル、(C₃-C₈) - シクロアルキル、O_{zka}(CH₂)_{zla}C_{zma}F_{2zma+1}、NR(115)R(116)、フェニルまたはベンジルであり、ここで、芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(117)R(118)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

30

R(117)およびR(118)は水素、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

zkaは0または1であり；

zlaは0、1、2、3または4であり；

zmaは1、2、3、4、5、6、7または8であり；

R(114)は水素、(C₁-C₈) - アルキル、(C₁-C₈) - ペルフルオロアルキル、(C₃-C₈) - アルケニル、(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニルまたはベンジルであり、ここで、芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(119)R(120)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

40

R(119)およびR(120)は水素、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

R(115)およびR(116)は相互に独立して、R(114)と同様に定義され；

あるいは、R(115)とR(116)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができ；

ただし、Uが窒素(N)、YYが窒素(N)およびZが炭素(C)である場合は除かれ；

R(101)、R(102)、R(103)、R(104)およびR(105)は相互に独立して、水素、F、Cl、Br、I、-C≡N、X_{zoa}-(CH₂)_{zpa}-(C_{zqa}F_{2zqa+1})、R(110a)-SO_{zbm}、R(110b)R(110c)N-CO、R(111a)

50

-CO-またはR(112a)R(113a)N-SO₂-であり、ここでペルフルオロアルキル基は直鎖または分枝鎖であり；

Xは酸素、SまたはNR(114a)であり；

R(114a)はHまたは(C₁-C₃)-アルキルであり；

zoaは0または1であり；

zbnは0、1または2であり；

zpaは0、1、2、3または4であり；

zqaは1、2、3、4、5、6、7または8であり；

R(110a)、R(110b)、R(111a)およびR(112a)は相互に独立して(C₁-C₈)-アルキル、(C₃-C₈)-アルケニル、-C_{zn}H_{2zn}-R(115a)または(C₁-C₈)-ペルフルオロアルキルであり；

znは0、1、2、3または4であり；

R(115a)は、(C₃-C₈)-シクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(116a)R(117a)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(116a)およびR(117a)は水素、(C₁-C₄)-ペルフルオロアルキルまたは(C₁-C₄)-アルキルであり；

あるいは、R(110b)、R(111a)およびR(112a)は水素であり；

R(110c)およびR(113a)は相互に独立して水素、(C₁-C₄)-ペルフルオロアルキルまたは(C₁-C₄)-アルキルであり；

あるいは、R(110b)およびR(110c)およびR(112a)およびR(113a)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は酸素、イオウ、NH、N-CH₃またはN-ベンジルで置き換えられることができ；

あるいは、R(101)、R(102)、R(103)、R(104)、R(105)は相互に独立して、(C₁-C₈)-アルキル、-C_{zai}H_{2zai}-R(118a)または(C₃-C₈)-アルケニルであり；

zaiは0、1、2、3または4であり；

R(118a)は(C₃-C₈)-シクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシまたはNR(119a)R(119b)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(119a)およびR(119b)は水素、(C₁-C₄)-アルキルまたは(C₁-C₄)-ペルフルオロアルキルであり；

あるいは、R(101)、R(102)、R(103)、R(104)、R(105)は相互に独立して、(C₁-C₉)-ヘテロアリールであり、これはCまたはNを介して連結しており、そして、未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

あるいは、R(101)、R(102)、R(103)、R(104)、R(105)は相互に独立して-C≡C-R(193)であり；

R(193)はフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシまたはNR(194)R(195)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(194)およびR(195)は水素またはCH₃であり；

あるいは、R(101)、R(102)、R(103)、R(104)、R(105)は相互に独立して、

-Y-パラ-C₆H₄-(CO)_{zh}-(CHOH)_{zi}-(CH₂)_{zj}-(CHOH)_{zk}-R(123)、

-Y-メタ-C₆H₄-(CO)_{zad}-(CHOH)_{zae}-(CH₂)_{zaf}-(CHOH)_{zag}-R(124)、

または

-Y-オルト-C₆H₄-(CO)_{zah}-(CHOH)_{zao}-(CH₂)_{zap}-(CHOH)_{zak}-R(125)

であり；

【0028】

Yは酸素、-S-または-NR(122d)-であり；

zh、zad、zahは相互に独立して0または1であり；

zi、zj、zk、zae、zaf、zag、zao、zapおよびzakは相互に独立して0、1、2、3または4であり；

10

20

30

40

50

ただし、各々の場合、

zh、ziおよびzkが同時に0であることはなく、

zad、zaeおよびzagが同時に0であることはなく、そして、

zah、zaoおよびzakが同時に0であることはなく、

R(123)、R(124)、R(125)およびR(122d)は相互に独立して水素または(C₁-C₃)-アルキルであり；

あるいは、R(101)、R(102)、R(103)、R(104)およびR(105)は、相互に独立してSR(129)、-OR(130)、-NR(131)R(132)または-CR(133)R(134)R(135)であり；

R(129)、R(130)、R(131)およびR(133)は相互に独立して-C_{zab}H_{2zab}-(C₁-C₉)-ヘテロアリールであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

zabは0、1または2であり；

R(132)、R(134)およびR(135)は相互に独立してR(129)と同様に定義されるか、または水素、(C₁-C₄)-アルキルまたは(C₁-C₄)-ペルフルオロアルキルであり；

あるいは、R(101)、R(102)、R(103)、R(104)およびR(105)は相互に独立して-W-パラ-(C₆H₄)-R(196)、-W-メタ-(C₆H₄)-R(197)または-W-オルト-(C₆H₄)-R(198)であり；

R(196)、R(197)およびR(198)は相互に独立して(C₁-C₉)-ヘテロアリールであり、これはCまたはNを介して連結しており、そして、未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノおよびベンジルよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

Wは酸素、SまたはNR(136)-であり；

R(136)は水素または(C₁-C₄)-アルキルであり；

あるいは、R(101)、R(102)、R(103)、R(104)およびR(105)は相互に独立してR(146)X(1a)-であり；

X(1a)は酸素、S、NR(147)、(D=O)A-、NR(148)C=MN(*)R(149)-であり；

Mは酸素またはイオウであり；

Aは酸素またはNR(150)であり；

DはCまたはS0であり；

R(146)は(C₁-C₈)-アルキル、(C₃-C₈)-アルケニル、(CH₂)_{zbz}C_{zdz}F_{2zdz+1}または-C_{zxa}H_{2zxa}-R(151)であり；

zbzは0または1であり；

zdzは1、2、3、4、5、6または7であり；

zxaは0、1、2、3または4であり；

R(151)は(C₃-C₈)-シクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(152)R(153)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(152)およびR(153)は水素、(C₁-C₄)-アルキルまたは(C₁-C₄)-ペルフルオロアルキルであり；

R(147)、R(148)およびR(150)は相互に独立して水素、(C₁-C₄)-アルキルまたは(C₁-C₄)-ペルフルオロアルキルであり；

R(149)はR(146)と同様に定義され；

あるいは、R(146)およびR(147)またはR(146)およびR(148)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は酸素、イオウ、NH、N-CH₃またはN-ベンジルで置き換えられることができ；

【0029】

ここでAおよびN(*)はアルカノイル親構造のフェニル核に結合しており；

あるいは、R(101)、R(102)、R(103)、R(104)およびR(105)は相互に独立して、-SR(164)、-OR(165)、-NHR(166)、-NR(167)R(168)、-CHR(169)R(170)、-CR(154)R(155)OH、-C≡CR(1

10

20

30

40

50

56)、 $-\text{CR}(158)=\text{CR}(157)$ または $-\{ \text{CR}(159)\text{R}(160) \}_{zu}-(\text{C}=\text{O})-\{ \text{CR}(161)\text{R}(162) \}_{zv}-\text{R}(163)$ であり；

$\text{R}(164)$ 、 $\text{R}(165)$ 、 $\text{R}(166)$ 、 $\text{R}(167)$ 、 $\text{R}(169)$ は同じかまたは異なっていて、 $-(\text{CH}_2)_{zy}-(\text{CHOH})_{zz}-(\text{CH}_2)_{zaa}-(\text{CHOH})_{zt}-\text{R}(171)$ または $-(\text{CH}_2)_{zab}-\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O})_{zac}-\text{R}(172)$ であり；

$\text{R}(171)$ および $\text{R}(172)$ は水素またはメチルであり；

zu は1、2、3または4であり；

zv は0、1、2、3または4であり；

zy 、 zz 、 zaa 、 zab 、 zac は同じかまたは異なっていて、0、1、2、3または4であり；

zt は1、2、3または4であり；

$\text{R}(168)$ 、 $\text{R}(170)$ 、 $\text{R}(154)$ 、 $\text{R}(155)$ は同じかまたは異なっていて、水素または (C_1-C_6) -アルキルであり；

あるいは、 $\text{R}(169)$ と $\text{R}(170)$ 、または $\text{R}(154)$ と $\text{R}(155)$ はそれらを担持している炭素原子と一緒になって (C_3-C_8) -シクロアルキルを形成し；

$\text{R}(163)$ は水素、 (C_1-C_6) -アルキル、 (C_3-C_8) -シクロアルキルまたは $-\text{C}_{zeb}\text{H}_{2zeb}-\text{R}(173)$ であり；

zeb は0、1、2、3または4であり；

$\text{R}(156)$ 、 $\text{R}(157)$ および $\text{R}(173)$ は相互に独立してフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシおよび $\text{NR}(174)\text{R}(175)$ よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

$\text{R}(174)$ および $\text{R}(175)$ は水素または (C_1-C_4) -アルキルであり；

あるいは、 $\text{R}(156)$ 、 $\text{R}(157)$ および $\text{R}(173)$ は相互に独立して (C_1-C_9) -ヘテロアリアルであり、これは未置換であるかまたはフェニルのように置換されており；

$\text{R}(158)$ 、 $\text{R}(159)$ 、 $\text{R}(160)$ 、 $\text{R}(161)$ および $\text{R}(162)$ は水素またはメチルであり；

あるいは、 $\text{R}(101)$ 、 $\text{R}(102)$ 、 $\text{R}(103)$ 、 $\text{R}(104)$ 、 $\text{R}(105)$ は相互に独立して $\text{R}(176)-\text{NH}-\text{SO}_2-$ であり；

$\text{R}(176)$ は $\text{R}(177)\text{R}(178)\text{N}-(\text{C}=\text{Y}')$ -であり；

Y' は酸素、Sまたは $\text{N}-\text{R}(179)$ であり；

$\text{R}(177)$ および $\text{R}(178)$ は同じかまたは異なっていて、水素、 (C_1-C_8) -アルキル、 (C_3-C_6) -アルケニルまたは $-\text{C}_{zfa}\text{H}_{2zfa}-\text{R}(180)$ であり；

zfa は0、1、2、3または4であり；

$\text{R}(180)$ は (C_5-C_7) -シクロアルキルまたはフェニルであり；これは未置換であるかまたはF、Cl、 CF_3 、メトキシまたは (C_1-C_4) -アルキルよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

あるいは、 $\text{R}(177)$ と $\text{R}(178)$ は一緒になってメチレン基4～5個となり、うち CH_2 基1個は酸素、イオウ、NH、 $\text{N}-\text{CH}_3$ またはN-ベンジルで置き換えられることができ；

$\text{R}(179)$ は $\text{R}(177)$ と同様に定義されるか、またはアミジンであり；

あるいは、 $\text{R}(101)$ 、 $\text{R}(102)$ 、 $\text{R}(103)$ 、 $\text{R}(104)$ 、 $\text{R}(105)$ は相互に独立して $\text{NR}(184a)\text{R}(185)$ 、 $\text{OR}(184b)$ 、 $\text{SR}(184c)$ または $-\text{C}_{znx}\text{H}_{2znx}-\text{R}(184d)$ であり；

znx は0、1、2、3または4であり；

$\text{R}(184d)$ は (C_3-C_7) -シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシおよび $\text{NR}(116k)\text{R}(117k)$ よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

$\text{R}(116k)$ および $\text{R}(117k)$ は水素または (C_1-C_4) -アルキルであり；

$\text{R}(184a)$ 、 $\text{R}(184b)$ 、 $\text{R}(184c)$ 、 $\text{R}(185)$ は相互に独立して水素、 (C_1-C_8) -アルキル、 (C_1-C_8) -ペルフルオロアルキルまたは $(\text{CH}_2)_{zao}-\text{R}(184g)$ であり；

zao は0、1、2、3または4であり；

$\text{R}(184g)$ は (C_3-C_7) -シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるかまたはF、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシおよび $\text{NR}(184u)\text{R}(184v)$ よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

$\text{R}(184u)$ および $\text{R}(184v)$ は水素または (C_1-C_4) -アルキルであり；

10

20

30

40

50

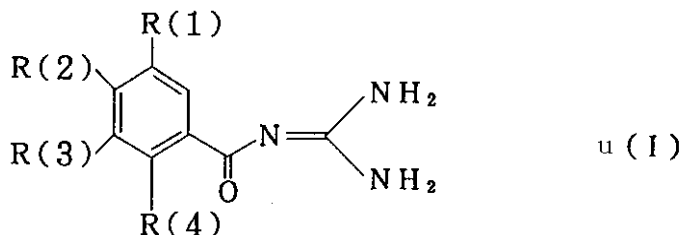
あるいは、R(184a)とR(185)は一緒になってメチレン基 4 ~ 5 個となり、うちCH₂基 1 個は酸素、イオウ、NH、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができる) のジアシル置換グアニジンおよびその製薬上許容し得る塩;

【 0 0 3 0 】

(HOE 93 / F 254-EP-Offenlegungsschrift 640 588, NZ 264 307)

u) 下記式 u I :

【 化 1 2 8 】



10

〔 式中 :

R(1)はH、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、(C₁-C₈) - アルキル、(C₃-C₈) - シクロアルキルまたはX_a-(CH₂)_b-(CF₂)_c-CF₃であり;

Xは酸素、SまたはNR(5)であり;

aは0または1であり;

bは0、1または2であり;

20

cは0、1、2または3であり;

R(5)はH、(C₁-C₄) - アルキルまたは-C_dF_{2d}R(6)であり;

dは0、1、2、3または4であり;

R(6)は(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニル、ピフェニルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(7)R(8)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており;

R(7)およびR(8)は相互に独立してHまたは(C₁-C₄) - アルキルであり;

あるいは、R(1)は-SR(10)、-OR(10)または-CR(10)R(11)R(12)であり;

R(10)は-C_fH_{2f}-(C₃-C₈) - シクロアルキル、-(C₁-C₉) - ヘテロアリールまたはフェニルであり、ここで芳香族系は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており;

30

fは0、1または2であり;

R(11)およびR(12)は相互に独立してR(10)と同様に定義されるか、または、水素または(C₁-C₄) - アルキルであり;

あるいは、R(1)はフェニル、ナフチル、ピフェニルまたは(C₁-C₉) - ヘテロアリールであり、後者はCまたはNを介して連結しており、これらは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており;

あるいは、R(1)は-SR(13)、-OR(13)、-NHR(13)、-NR(13)R(14)、-CHR(13)R(15)、-C[R(15)R(16)]OH、-C≡CR(18)、-C[R(19)]≡CR(18)、-[CR(20)R(21)]_k-(CO)-[CR(22)R(23)R(24)]_lであり;

40

R(13)およびR(14)は同じかまたは異なっていて、-(CH₂)_g-(CHOH)_h-(CH₂)_i-(CHOH)_j-R(17)、ただしR(17)は水素またはメチルであるもの;

-(CH₂)_g-O-(CH₂-CH₂O)_h-R(24)であり;

g、h、iは同じかまたは異なっていて、0、1、2、3または4であり;

jは1、2、3または4であり;

R(15)およびR(16)は同じかまたは異なっていて、水素、(C₁-C₆) - アルキルまたはそれらを担持している炭素原子と一緒に(C₃-C₈) - シクロアルキルを形成し;

R(18)はフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシ

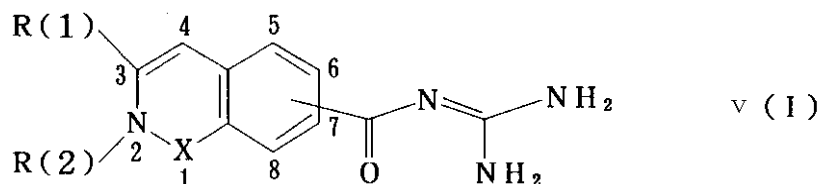
50

およびNR(25)R(26)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており ;
 R(25)およびR(26)はHまたは(C₁-C₄) - アルキルであり ;
 あるいは、R(18)は(C₁-C₉) - ヘテロアリールであり、これは未置換であるかまたはフェニルのように置換されており ;
 あるいは、R(18)は(C₁-C₆) - アルキルであり、これは未置換であるか、OH 1 ~ 3 個で置換されており ;
 あるいは、R(18)は(C₃-C₈) - シクロアルキルであり ;
 R(19)、R(20)、R(21)、R(22)およびR(23)は水素またはメチルであり ;
 k は 0、1、2、3 または 4 であり ;
 l は 0、1、2、3 または 4 であり ;
 R(24)はH、(C₁-C₆) - アルキル、(C₃-C₈) - シクロアルキルまたは-C_mH_{2m}-R(18)であり ;
 m は 1、2、3 または 4 であり ;
 R(2)およびR(3)は相互に独立してR(1)と同様に定義され ;
 R(4)は(C₁-C₃) - アルキル、F、Cl、Br、I、CNまたは-(CH₂)_n-(CF₂)_o-CF₃であり ;
 n は 0 または 1 であり ;
 o は 0、1 または 2 である } のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩 ;
 【 0 0 3 1 】

(HOE 93 / F 436-EP-Offenlegungsschrift 659 748, NZ 270 264)

v) 下記式 v I :

【 化 1 2 9 】



〔 式中 :

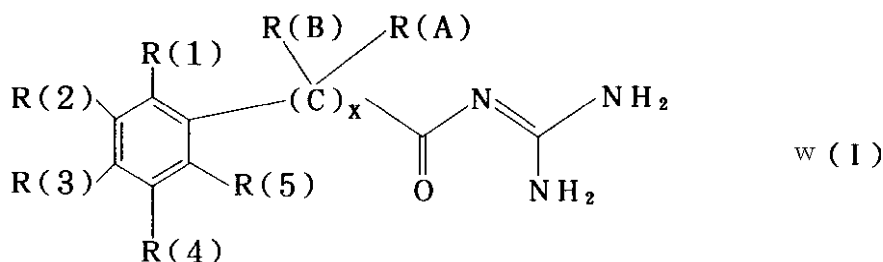
X はカルボニル、スルホニルであり ;
 R(1)はH、(C₁-C₈) - アルキル、ただし未置換であるかまたはヒドロキシルで置換されたもの、(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニル、ただし未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されたものであり ;
 R(2)はH、(C₁-C₄) - アルキルである } のアシルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩 ;

【 0 0 3 2 】

(HOE 94 / F 014 K-EP-Offenlegungsschrift 666 252, NZ 270 370)

w) 下記式 w I :

【 化 1 3 0 】



〔 式中 :

R(A)は水素、F、Cl、Br、I、CN、OR(6)、(C₁-C₈) - アルキル、(C₃-C₈) - シクロアルキル、O_r(CH₂)_aC_bF_{2b+1}またはNR(7)R(8)であり ;
 r は 0 または 1 であり ;

a は 0、1、2、3 または 4 であり；

b は 1、2、3、4、5、6、7 または 8 であり；

R(6) は水素、(C₁-C₈) - アルキル、(C₃-C₈) - アルケニル、(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニルまたはベンジルであり、ここで芳香族は未置換であるか、または F、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよび NR(9)R(10) よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(9) および R(10) は H、(C₁-C₄) - アルキルまたは (C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

R(7) および R(8) は相互に独立して R(6) と同様に定義され；

R(B) は独立して R(A) と同様に定義され；

10

x は 1、2 または 3 であり；

R(1) は水素、(C₁-C₈) - アルキル、(C₃-C₈) - シクロアルキル、-O_t(CH₂)_dC_eF_{2e+1}、F、Cl、Br、I または CN であり；

t は 0 または 1 であり；

d は 0、1、2、3 または 4 であり；

e は 1、2、3、4、5、6、7 または 8 であり；

R(2)、R(3)、R(4) および R(5) は相互に独立して R(1) と同様に定義され；

ただし置換基 R(1)、R(2)、R(3)、R(4)、R(5)、R(A) および R(B) の少なくとも 1 つは -O_t(CH₂)_dC_eF_{2e+1} または -O_r(CH₂)_aC_bF_{2b+1} 基である } のペルフルオロアルキル基担持フェニル基置換アルキルカルボン酸グアニジドおよびその製薬上許容し得る塩；

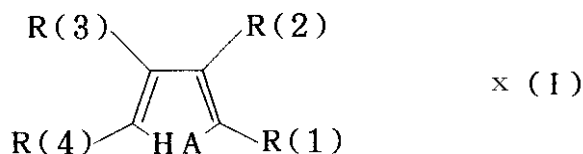
20

【 0 0 3 3 】

(HOE 94 / F 094-EP-Offenlegungsschrift 676 395, NZ 270 894)

x) 下記式 x I：

【 化 1 3 1 】



〔 式中：

30

HA は SO_m、O または NR(5) であり；

m は 0、1 または 2 であり；

R(5) は水素、(C₁-C₈) - アルキルまたは -C_{am}H_{2am}R(81) であり；

am は 0、1 または 2 であり；

R(81) は (C₃-C₈) - シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよび NR(82)R(83) よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(82) および R(83) は H または CH₃ であり；

あるいは、R(81) は (C₁-C₉) - ヘテロアリールであり、これは C または N を介して連結しており、そして、未置換であるか、または F、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

40

2 置換基 R(1) および R(2) の一方は -CO-N=C(NH₂)₂ であり；

他方は各々、水素、F、Cl、Br、I、(C₁-C₃) - アルキル、-OR(6)、C_rF_{2r+1}、-CO-N=C(NH₂)₂ または -NR(6)R(7) であり；

R(6) および R(7) は相互に独立して水素または (C₁-C₃) - アルキルであり；

r は 1、2、3 または 4 であり；

R(3) および R(4) は相互に独立して水素、F、Cl、Br、I、-C≡N、X-(CH₂)_p-(C_qF_{2q+1})、R(8)-SO_{bm}、R(9)R(10)N-CO、R(11)-CO- または R(12)R(13)N-SO₂- であり、ここでペルフルオロアルキル基は直鎖または分枝鎖であり；

50

Xは酸素、SまたはNR(14)であり；

R(14)はHまたは(C₁-C₃)-アルキルであり；

bmは0、1または2であり；

pは0、1または2であり；

qは0、1、2、3、4、5または6であり；

R(8)、R(9)、R(11)およびR(12)は相互に独立して(C₁-C₈)-アルキル、(C₃-C₆)-アルケニル、-C_nH_{2n}-R(15)、CF₃であり；

nは0、1、2、3または4であり；

R(15)は(C₃-C₇)-シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(16)R(17)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

10

R(16)およびR(17)はHまたは(C₁-C₄)-アルキルであり；

あるいは、R(9)、R(11)およびR(12)はHであり；

R(10)およびR(13)は相互に独立してHまたは(C₁-C₄)-アルキルであり；

あるいは、R(9)とR(10)、およびR(12)とR(13)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN-ベンジルで置き換えられることができ；

あるいは、R(3)およびR(4)は相互に独立して(C₁-C₈)-アルキルまたは-C_{a1}H_{2a1}R(18)であり；

a1は0、1または2であり；

20

R(18)は(C₃-C₈)-シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(19)R(20)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(19)およびR(20)はHまたはCH₃であり；

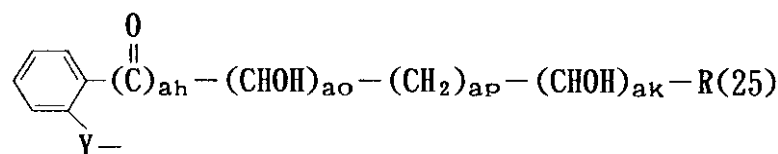
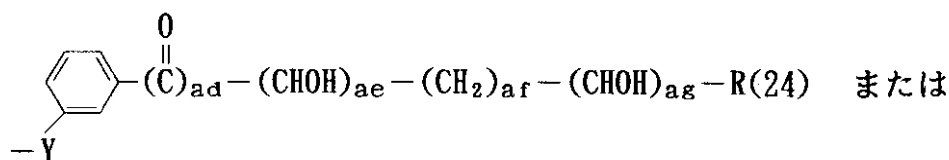
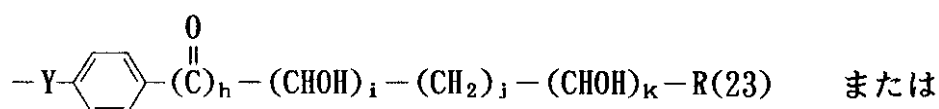
あるいは、R(3)およびR(4)は相互に独立して(C₁-C₉)-ヘテロアリールであり、これはCまたはNを介して連結しており、そして、未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

あるいは、R(3)およびR(4)は相互に独立して、

【0034】

30

【化132】



40

であり；

Yは酸素、-S-または-NR(22)-であり；

h、ad、ahは相互に独立して0または1であり；

i、j、k、ae、af、ag、ao、apおよびakは相互に独立して0、1、2、3、4であるが；

50

ただし h、i および k が同時に 0 であることはなく；

ad、ae および ag が同時に 0 であることはなく；

ah、ao および ak が同時に 0 であることはなく；

R(23)、R(24)、R(25) および R(22) は相互に独立して水素または (C_1-C_3) - アルキルであり；

あるいは、R(3) および R(4) は相互に独立して水素、F、Cl、Br、I、CN、 (C_1-C_8) - アルキル、 (C_1-C_8) - ペルフルオロアルキル、 (C_3-C_8) - アルケニルまたは $-C_9H_{2g}-R(26)$ であり；

g は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(26) は (C_3-C_8) - シクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、または F、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシおよび NR(27)R(28) よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(27) および R(28) は H、 (C_1-C_4) - アルキルまたは (C_1-C_4) - ペルフルオロアルキルであり；

あるいは、R(3) および R(4) は相互に独立して SR(29)、-OR(30)、-NR(31)R(32) または -CR(33)R(34)R(35) であり；

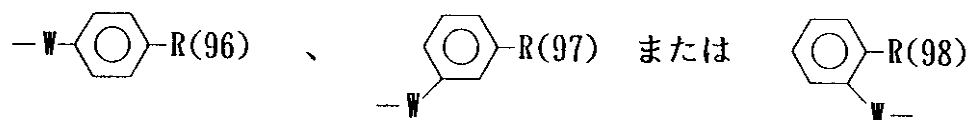
R(29)、R(30)、R(31) および R(33) は相互に独立して $-C_aH_{2a}- (C_1-C_9)$ - ヘテロアリールであり、これは未置換であるか、または F、Cl、 CF_3 、 CH_3 、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

a は 0、1 または 2 であり；

R(32)、R(34) および R(35) は相互に独立して R(29) と同様に定義されるか、または水素、 (C_1-C_4) - アルキルまたは (C_1-C_4) - ペルフルオロアルキルであり；

あるいは、R(3) および R(4) は相互に独立して、

【化 1 3 3】



であり；

R(96)、R(97) および R(98) は相互に独立して (C_1-C_9) - ヘテロアリールであり、これは C または N を介して連結しており、そして、未置換であるか、または F、Cl、 CF_3 、 CH_3 、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノまたはベンジルよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

W は酸素、S または NR(36)- であり；

R(36) は H または (C_1-C_4) - アルキルであり；

あるいは、R(3) および R(4) は相互に独立して R(37)-SO_{cm} または R(38)R(39)N-SO₂- であり；

cm は 1 または 2 であり；

R(37) は (C_1-C_8) - アルキル、 (C_1-C_8) - ペルフルオロアルキル、 (C_3-C_8) - アルケニルまたは $-C_sH_{2s}R(40)$ であり；

s は 0、1、2、3 または 4 であり；

【0 0 3 5】

R(40) は、 (C_3-C_8) - シクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、または F、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシおよび NR(41)R(42) よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(41) および R(42) は H、 (C_1-C_4) - アルキルまたは (C_1-C_4) - ペルフルオロアルキルであり；

R(38) は H、 (C_1-C_8) - アルキル、 (C_1-C_8) - ペルフルオロアルキル、 (C_3-C_8) - アルケニルまたは $-C_wH_{2w}-R(43)$ であり；

w は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(43)は、(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニル、ピフェニルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、または F、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよび NR(44)R(45) よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(44)およびR(45)は H、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

R(39)は H、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

あるいは、R(38)とR(39)は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個となり、うちCH₂基 1 個は酸素、S、NH、N-CH₃または N - ベンジルで置き換えられることができ；

あるいは、R(3)およびR(4)は相互に独立してR(46)X(1)-であり；

X(1)は酸素、S、NR(47)、(D=O)A-、NR(48)C=MN(*)R(49)-であり；

Mは酸素または S であり；

Aは酸素またはNR(50)であり；

DはCまたはSOであり；

R(46)は(C₁-C₈) - アルキル、(C₃-C₈) - アルケニル、(CH₂)_bC_dF_{2d+1}または-C_xH_{2x}-R(51)であり；

b は 0 または 1 であり；

d は 1、2、3、4、5、6 または 7 であり；

x は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(51)は(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニル、ピフェニルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、または F、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよび NR(52)R(53) よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(52)およびR(53)は H、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

R(47)、R(48)およびR(50)は相互に独立して水素、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

R(49)はR(46)と同様に定義され；

あるいは、R(46)とR(47)、またはR(46)とR(48)は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個となり、うちCH₂基 1 個は酸素、S、NH、N-CH₃または N - ベンジルで置き換えられることができ；

ここで A および N(*)はベンゾイルグアニジン親構造のフェニル核に結合しており；

あるいは、R(3)およびR(4)は相互に独立して、-SR(64)、-OR(65)、-NHR(66)、-NR(67)R(68)、-CHR(69)R(70)、-C(OH)R(54)R(55)、-C≡CR(56)、-CR(58)=CHR(57)、-[CR(59)R(60)]_u-(CO)-[CR(61)R(62)]_v-R(63)であり；

R(64)、R(65)、R(66)、R(67)およびR(69)は同じかまたは異なっていて、-(CH₂)_y-(CHOH)_z-(CH₂)_{aa}-(CH₂OH)_t-R(71)または-(CH₂)_{ab}-O-(CH₂-CH₂O)_{ac}-R(72)であり；

R(71)およびR(72)は水素またはメチルであり；

u は 1、2、3 または 4 であり；

v は 0、1、2、3 または 4 であり；

y、z、aaは同じかまたは異なっていて、0、1、2、3 または 4 であり；

t は 1、2、3 または 4 であり；

R(68)、R(70)、R(54)およびR(55)は同じかまたは異なっていて、水素、(C₁-C₆) - アルキルであり；

【 0 0 3 6 】

あるいは、R(69)とR(70)、またはR(54)とR(55)はそれらを担持している炭素原子と一緒になって(C₃-C₈) - シクロアルキルを形成し；

R(63)は H、(C₁-C₆) - アルキル、(C₃-C₈) - シクロアルキルまたは-C_eH_{2e}-R(73)であり；

e は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(56)、R(57)およびR(73)は相互に独立してフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよび NR(74)R(75) よりなる群から選択される置換基

10

20

30

40

50

1 ~ 3 個で置換されており ;

R(74)およびR(75)はHまたは(C₁-C₄) - アルキルであり ;

あるいは、R(56)、R(57)およびR(73)は相互に独立して(C₁-C₉) - ヘテロアリールであり、これは未置換であるか、またはフェニルのように置換されており ;

R(58)、R(59)、R(60)、R(61)およびR(62)は水素またはメチルであり ;

あるいは、R(3)およびR(4)は相互に独立してR(76)-NH-SO₂-であり ;

R(76)はR(77)R(78)N-(C=Y')-であり ;

Y' は酸素、S またはN-R(79)であり ;

R(77)およびR(78)は同じかまたは異なっていて、H、(C₁-C₈) - アルキル、(C₃-C₆) - アルケニルまたは-C_fH_{2f}-R(80)であり ;

f は 0、1、2、3 または 4 であり ;

R(80)は(C₅-C₇) - シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるかまたはF、Cl、CF₃、メトキシおよび(C₁-C₄) - アルキルよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており ;

あるいは、R(77)とR(78)は一緒になってメチレン基 4 ~ 5 個となり、うちCH₂基 1 個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができ ;

R(79)はR(77)と同様に定義されるか、またはアミジンであり ;

あるいは、R(3)およびR(4)は相互に独立してNR(84)R(85)であり ;

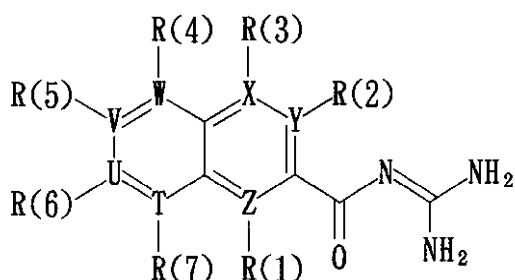
R(84)およびR(85)は相互に独立してH、(C₁-C₄) - アルキルであるか、または一緒になってメチレン基 4 ~ 5 個となり、うちCH₂基 1 個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができるか ; またはうちCH₂基 1 個または 2 個はCH-C_{dm}H_{2dm+1}で置き換えられることができる } のヘテロアロイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩 ;

【 0 0 3 7 】

(HOE 94 / F 123-EP-Offenlegungsschrift 682 017, NZ 272 058)

y) 下記式 y I :

【 化 1 3 4 】



y I

〔 式中 :

T、U、V、W、X、YおよびZは相互に独立して窒素または炭素であり ;

ただし、XとZが同時に窒素であることはなく、

そして、T、U、V、W、X、YおよびZはそれらが窒素である場合には、置換基を担持せず ;

そして、これらのうち 4 個より多くが同時に窒素であることはなく、

R(1)およびR(2)は相互に独立して水素、F、Cl、Br、I、(C₁-C₃) - アルキル、(C₁-C₃) - ペルフルオロアルキル、OR(8)、NR(8)R(9)またはC(=O)N=C(NH₂)₂であり ;

R(8)およびR(9)は相互に独立して水素または(C₁-C₃) - アルキルであり ;

あるいは、R(8)とR(9)は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個となり、うちCH₂基 1 個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができ ;

R(3)、R(4)、R(5)、R(6)およびR(7)は相互に独立して水素、F、Cl、Br、I、-C≡N、X_k-(CH₂)_p-(C_qF_{2q+1})、R(10a)-SO_{bm}、R(10b)R(10c)N-CO、R(11)-CO-またはR(12)R(13)N-SO₂-であり ; ここでペルフルオロアルキル基は直鎖または分枝鎖であり ;

X は酸素、S またはNR(14)であり ;

R(14)はHまたは(C₁-C₃) - アルキルであり ;

bmは0、1または2であり ;

pは0、1または2であり ;

kは0または1であり ;

qは1、2、3、4、5または6であり ;

R(10a)、R(10b)、R(11)およびR(12)は相互に独立して(C₁-C₈) - アルキル、(C₃-C₆) - アルケニル、-C_nH_{2n}-R(15)または(C₁-C₈) - ペルフルオロアルキルであり ;

nは0、1、2、3または4であり ;

R(15)は(C₃-C₇) - シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(16)R(17)よりなる群から選択される置換基1~3個で置換されており ;

10

R(16)およびR(17)はHまたはC₁-C₄ - アルキルであり ;

あるいは、R(10b)、R(11)およびR(12)は水素であり ;

R(10c)およびR(13)は相互に独立して水素または(C₁-C₄) - アルキルであり ;

あるいは、R(10b)とR(10c)およびR(12)とR(13)は一緒になって、メチレン基4~5個となり、うちCH₂基1個は酸素、イオウ、NH、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができ ;

あるいは、R(3)、R(4)、R(5)、R(6)およびR(7)は相互に独立して(C₁-C₈) - アルキル、-C_{a1}H_{2a1}-R(18)または(C₃-C₈) - アルケニルであり ;

a1は0、1または2であり ;

20

R(18)は(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニル、ビフェニルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(19a)R(19b)よりなる群から選択される置換基1~3個で置換されており ;

R(19a)およびR(19b)は水素、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり ;

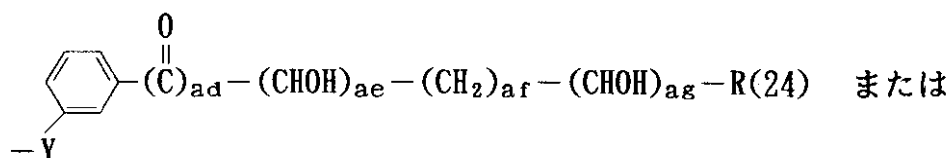
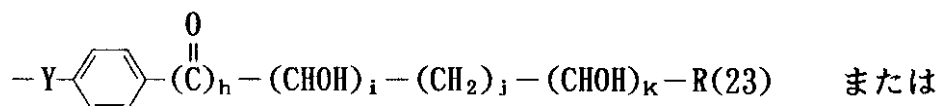
あるいは、R(3)、R(4)、R(5)、R(6)およびR(7)は相互に独立して(C₁-C₉) - ヘテロアリールであり、これはCまたはNを介して連結しており、そして、未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノまたはジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1~3個で置換されており ;

あるいは、R(3)、R(4)、R(5)、R(6)およびR(7)は相互に独立して、

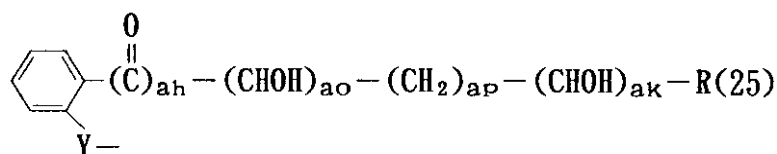
30

【0038】

【化135】



40



であり ;

Yは酸素、-S-または-NR(22)-であり ;

h、ad、ahは相互に独立して0または1であり ;

i、j、k、ae、af、ag、ao、apおよびakは相互に独立して0、1、2、3または4であ

50

るが；

ただし各々の場合、

h、i および k が同時に 0 であることはなく；

ad、ae および ag が同時に 0 であることはなく；そして

ah、ao および ak が同時に 0 であることはなく；

R(23)、R(24)、R(25) および R(22) は相互に独立して水素または (C_1-C_3) - アルキルであり；

あるいは、R(3)、R(4)、R(5)、R(6) および R(7) は相互に独立して SR(29)、-OR(30)、-NR(31)R(32) または -CR(33)R(34)R(35) であり；

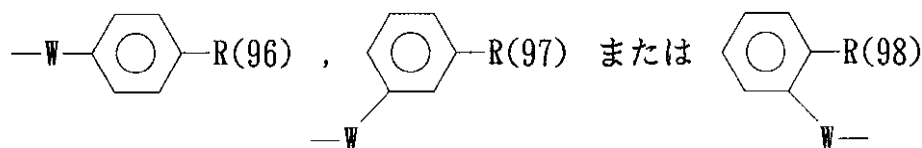
R(29)、R(30)、R(31) および R(33) は相互に独立して $-C_aH_{2a}-(C_1-C_9)$ - ヘテロアリールであり、これは未置換であるか、または F、Cl、 CF_3 、 CH_3 、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノ および ジメチルアミノ よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

a は 0、1 または 2 であり；

R(32)、R(34) および R(35) は相互に独立して R(29) と同様に定義されるか、または水素、 (C_1-C_4) - アルキル または (C_1-C_4) - ペルフルオロアルキルであり；

あるいは、R(3)、R(4)、R(5)、R(6) および R(7) は相互に独立して、

【化 136】



であり；

R(96)、R(97) および R(98) は相互に独立して (C_1-C_9) - ヘテロアリールであり、これは C または N を介して連結しており、そして、未置換であるか、または F、Cl、 CF_3 、 CH_3 、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ または ベンジル よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

W は酸素、S または NR(36)- であり；

R(36) は H または (C_1-C_4) - アルキルであり；

あるいは、R(3)、R(4)、R(5)、R(6) および R(7) は相互に独立して R(46)X(1)- であり；

X(1) は酸素、S、NR(47)、 $(D=O)A-$ または NR(48)C=MN(*)R(49)- であり；

M は酸素またはイオウであり；

A は酸素または NR(50) であり；

D は C または S0 であり；

R(46) は (C_1-C_8) - アルキル、 (C_3-C_8) - アルケニル、 $(CH_2)_bC_dF_{2d+1}$ または $-C_xH_{2x}-R(51)$ であり；

b は 0 または 1 であり；

d は 1、2、3、4、5、6 または 7 であり；

x は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(51) は (C_3-C_8) - シクロアルキル、フェニル、ビフェニリル または ナフチル であり、ここで芳香族は未置換であるか、または F、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシ および NR(52)R(53) よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(52) および R(53) は水素、 (C_1-C_4) - アルキル または (C_1-C_4) - ペルフルオロアルキルであり；

R(47)、R(48) および R(50) は相互に独立して水素、 (C_1-C_4) - アルキル または (C_1-C_4) - ペルフルオロアルキルであり；

R(49) は R(46) と同様に定義され；

【0039】

あるいは、R(46) と R(47)、または R(46) と R(48) は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個とな

10

20

30

40

50

り、うちCH₂基1個は酸素、イオウ、NH、N-CH₃またはN-ベンジルで置き換えられることができ；

ここでAおよびN(*)はヘテロアロイルグアニジン親構造のフェニル核に結合しており；
あるいは、R(3)、R(4)、R(5)、R(6)およびR(7)は相互に独立して、-SR(64)、-OR(65)、
-NHR(66)、-NR(67)R(68)、-CHR(69)R(70)または-CR(54)R(55)OH、-C≡CR(56)、-CR
(58)=CR(57)または-[CR(59)R(60)]_u-CO-[CR(61)R(62)]_v-R(63)であり；
R(64)、R(65)、R(66)、R(67)およびR(69)は同じかまたは異なっていて、-(CH₂)_y-(CHOH)_z-(CH₂)_{aa}-(CHOH)_t-R(71)または-(CH₂)_{ab}-O-(CH₂-CH₂O)_{ac}-R(72)であり；
R(71)およびR(72)は相互に独立して水素またはメチルであり；

uは1、2、3または4であり；

10

vは0、1、2、3または4であり；

y、z、aaは同じかまたは異なっていて、0、1、2、3または4であり；

tは1、2、3または4であり；

R(68)、R(70)、R(54)およびR(55)は同じかまたは異なっていて、水素または(C₁-C₆)-アルキルであり；

あるいは、R(69)とR(70)、またはR(54)とR(55)はそれらを担持している炭素原子と一緒に
なって(C₃-C₈)-シクロアルキルを形成し、

R(63)は水素、(C₁-C₆)-アルキル、(C₃-C₈)-シクロアルキルまたは-C_eH_{2e}-R(73)であり；

eは0、1、2、3または4であり；

20

R(56)、R(57)およびR(73)は相互に独立してフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(74)R(75)よりなる群から選択される置換基1~3個で置換されており；

R(74)およびR(75)は水素または(C₁-C₄)-アルキルであり；

あるいは、R(56)、R(57)およびR(73)は相互に独立して(C₁-C₉)-ヘテロアリールであり、これは未置換であるか、またはフェニルのように置換されており；

R(58)、R(59)、R(60)、R(61)およびR(62)は水素またはメチルであり；

あるいは、R(3)、R(4)、R(5)、R(6)およびR(7)は相互に独立してR(76)-NH-SO₂-であり；

R(76)はR(77)R(78)N-(C=Y')-であり；

30

Y'は酸素、SまたはN-R(79)であり；

R(77)およびR(78)は同じかまたは異なっていて、水素、(C₁-C₈)-アルキル、(C₃-C₆)-アルケニルまたは-C_fH_{2f}-R(80)であり；

fは0、1、2、3または4であり；

R(80)は(C₅-C₇)-シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メトキシまたは(C₁-C₄)-アルキルよりなる群から選択される置換基1~3個で置換されており；

あるいは、R(77)とR(78)は一緒になってメチレン基4~5個となり、うちCH₂基1個は酸素、イオウ、NH、N-CH₃またはN-ベンジルで置き換えられることができ；

R(79)はR(77)と同様に定義されるか、またはアミジンであり；

40

あるいは、R(3)、R(4)、R(5)、R(6)およびR(7)は相互に独立してNR(84a)R(85)、OR(84b)、SR(84c)または-C_nH_{2n}-R(84d)であり；

nは0、1、2、3または4であり；

R(84d)は(C₃-C₇)-シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(16)R(17)よりなる群から選択される置換基1~3個で置換されており；

R(16)およびR(17)は水素または(C₁-C₄)-アルキルであり；

R(84a)、R(84b)、R(84c)およびR(85)は相互に独立して水素、(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₈)-ペルフルオロアルキルまたは(CH₂)_{ax}-R(84g)であり；

axは0、1、2、3または4であり；

50

R(84g)は(C₃-C₇) - シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(84u)R(84v)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(84u)およびR(84v)は水素または(C₁-C₄) - アルキルであり；

あるいは、R(84a)とR(85)は一緒になってメチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は酸素、イオウ、NH、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができる)の2環ヘテロアロイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

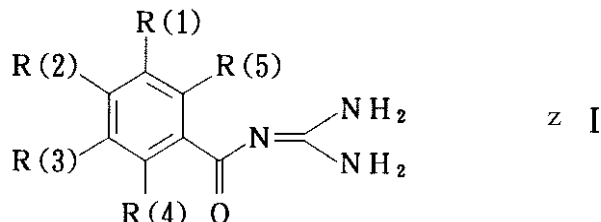
【0040】

(HOE 94 / F 134-EP-Offenlegungsschrift 686 627, NZ 272 103)

z) 下記式 z I：

10

【化137】



〔式中：

R(1)はR(6)-SO_mであり；

20

mは0、1または2であり；

R(6)は直鎖または分枝鎖の炭素原子1、2、3、4、5または6個を有するペルフルオロアルキルであり；

R(2)およびR(3)は相互に独立して、水素、F、Cl、Br、I、炭素原子1、2、3または4個を有するアルキル、炭素原子1、2、3または4個を有するアルコキシまたはフェノキシであり、これは未置換であるかまたは、F、Cl、メチルおよびメトキシよりなる群から選択される置換基1～3個により置換されており；

あるいは、R(2)およびR(3)は相互に独立してピロール - 1 - イル、ピロール - 2 - イルまたはピロール - 3 - イルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、Br、I、CN、炭素原子2、3、4、5、6、7または8個を有するアルカノイル、炭素原子2、3、4、5、6、7または8個を有するアルコシカルボニル、ホルミル、カルボキシル、CF₃、メチルおよびメトキシよりなる群から選択される置換基1～4個で置換されており；

30

R(4)およびR(5)は相互に独立して、水素、炭素原子1、2または3個を有するアルキル、F、Cl、Br、I、CN、OR(7)、NR(8)R(9)または-(CH₂)_n-(CF₂)_o-CF₃であり；

R(7)、R(8)およびR(9)は相互に独立して水素または炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルであり；

nは0または1であり；

oは0、1または2である)のベンゾイルグアニジンおよびその薬理学上許容し得る塩；

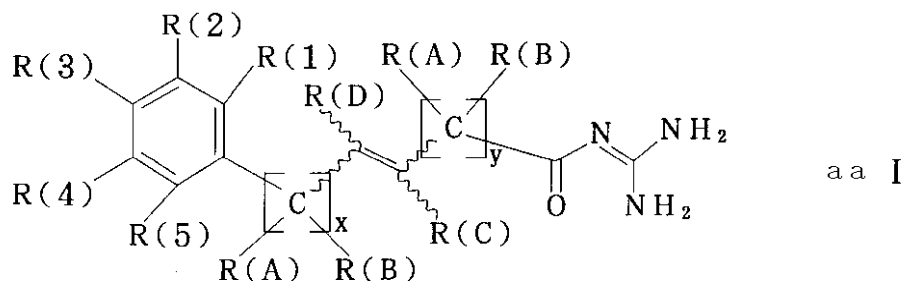
【0041】

(HOE 94 / F 168-EP-Offenlegungsschrift 690 048, NZ 272 373)

40

aa) 下記式 a a I：

【化138】



〔式中：

R(A)は水素、F、Cl、Br、I、CN、OH、OR(6)、(C₁-C₈)-アルキル、O_r(CH₂)_aC_bF_{2b+1}、(C₃-C₈)-シクロアルキルまたはNR(7)R(8)であり；

rは0または1であり；

aは0、1、2、3または4であり；

bは1、2、3、4、5、6、7または8であり；

R(6)は(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-ペルフルオロアルキル、(C₃-C₈)-アルケニル、(C₃-C₈)-シクロアルキル、フェニルまたはベンジルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(9)R(10)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(9)およびR(10)はH、(C₁-C₄)-アルキルまたは(C₁-C₄)-ペルフルオロアルキルであり；

R(7)およびR(8)は相互に独立してR(6)と同様に定義され；

あるいは、R(7)とR(8)は一緒になってメチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は酸素、イオウ、NH、N-CH₃またはN-ベンジルで置き換えられることができ；

R(B)は独立してR(A)と同様に定義され；

xは0、1または2であり；

yは0、1または2であり；

R(C)は水素、F、Cl、Br、I、CN、OR(12)、(C₁-C₈)-アルキル、O_p(CH₂)_fC_gF_{2g+1}または(C₃-C₈)-シクロアルキルであり；

pは0または1であり；

fは0、1、2、3または4であり；

gは1、2、3、4、5、6、7または8であり；

R(12)は(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-ペルフルオロアルキル、(C₃-C₈)-アルケニル、(C₃-C₈)-シクロアルキル、フェニルまたはベンジルであり、ここで芳香族フェニルまたはベンジルは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(13)R(14)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(13)およびR(14)は相互に独立してH、(C₁-C₄)-アルキルまたは(C₁-C₄)-ペルフルオロアルキルであり；

R(D)は独立してR(C)と同様に定義され；

R(1)は水素、(C₁-C₈)-アルキル、-O_t(CH₂)_dC_eF_{2e+1}、(C₃-C₈)-シクロアルキル、F、Cl、Br、IまたはCNであり；

tは0または1であり；

dは0、1、2、3または4であり；

eは1、2、3、4、5、6、7または8であり；

R(2)、R(3)、R(4)およびR(5)は相互に独立してR(1)と同様に定義され；

ただし、置換基R(A)、R(B)、R(C)、R(D)、R(1)、R(2)、R(4)またはR(5)の少なくとも1個はO_r(CH₂)_aC_bF_{2b+1}、O_p(CH₂)_fC_gF_{2g+1}またはO_t(CH₂)_dC_eF_{2e+1}基であり、そしてR(3)はO_t(CH₂)_dC_eF_{2e+1}基ではない〕のペルフルオロアルキル基担持フェニル置換アルケニルカルボン酸グアニジドおよびその製薬上許容し得る塩；

【0042】

10

20

30

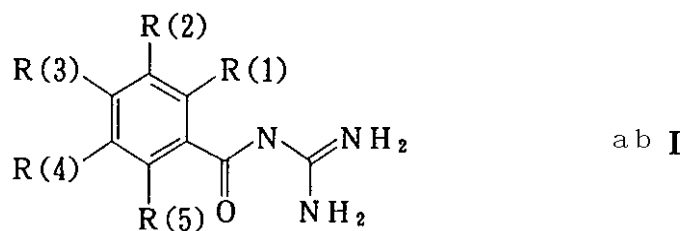
40

50

(HOE 94 / F 182-EP-Offenlegungsschrift 690 048, NZ 272 449)

ab) 下記式 a b I :

【化 1 3 9】



10

〔式中：

R(1)はNR(50)R(6)であり、R(50)およびR(6)は相互に独立して水素、(C₁-C₈)-アルキルまたは(C₁-C₈)-ペルフルオロアルキルであり；

R(2)、R(3)、R(4)およびR(5)は相互に独立してR(10)-SO_a-、R(11)R(12)N-CO-、R(13)-CO-またはR(14)R(15)N-SO₂-であり；

aは0、1または2であり；

R(10)、R(11)、R(12)、R(13)、R(14)およびR(15)は相互に独立して(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₈)-ペルフルオロアルキル、(C₃-C₆)-アルケニルまたは-C_{ab}H_{2ab}-R(16)であり；

abは0、1、2、3または4であり；

20

R(16)は(C₃-C₇)-シクロアルキル、フェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(17)R(18)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(17)およびR(18)は相互に独立してH、CF₃または(C₁-C₄)-アルキルであり；

あるいは、R(11)、R(12)、およびまたR(14)とR(15)は一緒になってメチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN-ベンジルで置き換えられることができ；

あるいは、R(11)、R(12)、R(14)およびR(15)は相互に独立して水素であり；

あるいは、R(2)、R(3)、R(4)およびR(5)は相互に独立してSR(21)、-OR(22)、-NR(23)R(24)または-CR(25)R(26)R(27)であり；

30

R(21)、R(22)、R(23)およびR(25)は相互に独立して-C_bH_{2b}-(C₁-C₉)-ヘテロアリールであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

bは0、1または2であり；

R(24)、R(26)およびR(27)は相互に独立して水素、(C₁-C₄)-アルキルまたは(C₁-C₄)-ペルフルオロアルキルであり；

あるいは、R(2)、R(3)、R(4)およびR(5)は相互に独立して水素、F、Cl、Br、I、CN、-(Xa)_{dg}-C_{da}H_{2da+1}、-(Xb)_{dh}-(CH₂)_{db}-C_{de}F_{2de+1}、(C₃-C₈)-アルケニルまたは-C_{df}H_{2df}R(30)であり；

40

(Xa)はO、SまたはNR(33)であり；

R(33)はH、(C₁-C₄)-アルキルまたは(C₁-C₄)-ペルフルオロアルキルであり；

dgは0または1であり；

(Xb)はO、SまたはNR(34)であり；

R(34)はH、(C₁-C₄)-アルキルまたは(C₁-C₄)-ペルフルオロアルキルであり；

dhは0または1であり；

daは0、1、2、3、4、5、6、7、8であり；

dbは0、1、2、3、4であり；

deは0、1、2、3、4、5、6、7であり；

dfは0、1、2、3、4であり；

50

R(30)は(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニル、 ピフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族フェニル、ピフェニリルまたはナフチルは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(31)R(32)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(31)およびR(32)はH、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

あるいは、R(2)、 R(3)、 R(4)およびR(5)は相互に独立してNR(40)R(41)または-(Xe)-(CH₂)_eR(45)であり；

R(40)およびR(41)は相互に独立して、 水素、 (C₁-C₈) - アルキル、 (C₁-C₈) - ペルフルオロアルキルまたは(CH₂)_e-R(42)であり；

eは0、1、2、3または4であり；

R(42)は(C₃-C₇) - シクロアルキル、フェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(43)R(44)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(43)およびR(44)は相互に独立してH、CF₃または(C₁-C₄) - アルキルであり；

あるいは、R(40)とR(41)は一緒になってメチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は酸素、イオウ、NH、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができ；

(Xe)は0、SまたはNR(47)であり；

R(47)はH、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

ebは0、1、2、3または4であり；

R(45)は(C₃-C₇) - シクロアルキル、フェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシ、NR(50)R(51)および-(Xfa)-(CH₂)_{ed}-(Xfb)R(46)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

XfaはCH₂、O、SまたはNR(48)であり；

XfbはO、SまたはNR(49)であり；

edは1、2、3または4であり；

R(46)はH、(C₁-C₄)-アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

R(48)、 R(49)、 R(50)およびR(51)は相互に独立してH、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

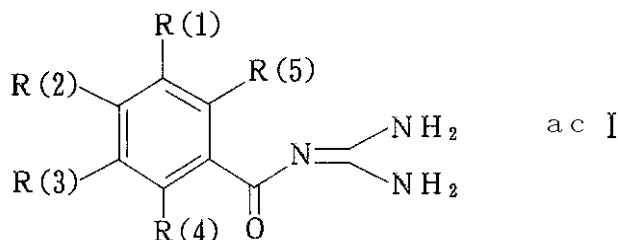
ただしここでR(3)およびR(4)は水素ではありえない〕のオルトアミノ置換ベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【0043】

(HOE 94 / F 265-NZ 272 946, EP-Offenlegungsschrift 700 904)

ac) 下記式 a c I：

【化140】



〔式中：

3置換基R(1)、 R(2)およびR(3)の1つは(C₁-C₉) - ヘテロアリール - N - オキシドであり、これはCまたはNを介して連結しており、そして、未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

あるいは、3置換基R(1)、 R(2)およびR(3)の1つは-SR(10)、 -OR(10)、 -NR(10)R(11)または-CR(10)R(11)R(12)であり；

R(10)は $-C_aH_{2a}-(C_1-C_9)$ - ヘテロアリール - N - オキシドであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、 CH_3 、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

aは0、1または2であり；

R(11)およびR(12)は相互に独立してR(10)と同様に定義されるか、または水素または (C_1-C_4) - アルキルであり；

そして、他の置換基R(1)、R(2)およびR(3)は各々相互に独立して (C_1-C_8) - アルキル、 (C_2-C_8) - アルケニルまたは $-C_mH_{2m}R(14)$ であり；

mは0、1または2であり；

R(14)は (C_3-C_8) - シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシおよびNR(15)R(16)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

10

R(15)およびR(16)は水素または CH_3 であり；

あるいは、他の置換基R(1)、R(2)およびR(3)は各々相互に独立して水素、F、Cl、Br、I、 $-C\equiv N$ 、 $X-(CH_2)_p-(C_qF_{2q+1})$ 、R(22)- SO_u 、R(23)R(24)N-CO、R(25)-CO-またはR(26)R(27)N- SO_2 -であり、ここでペルフルオロアルキル基は直鎖または分枝鎖であり；

Xは結合、酸素、SまたはNR(28)であり；

uは0、1または2であり；

pは0、1または2であり；

qは0、1、2、3、4、5または6であり；

20

R(22)、R(23)、R(25)およびR(26)は相互に独立して (C_1-C_8) - アルキル、 (C_2-C_6) - アルケニル、 $-C_nH_{2n}-R(29)$ または CF_3 であり；

nは0、1、2、3または4であり；

R(28)は水素または (C_1-C_3) - アルキルであり；

R(29)は、 (C_3-C_7) - シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシおよびNR(30)R(31)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(30)およびR(31)は水素または (C_1-C_4) - アルキルであり；

あるいは、R(23)、R(25)およびR(26)もまた水素であり；

R(24)およびR(27)は相互に独立して水素または (C_1-C_4) - アルキルであり；

30

あるいは、R(23)とR(24)、およびまたR(26)とR(27)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うち CH_2 基1個は酸素、S、NH、 $N-CH_3$ またはN - ベンジルで置き換えられることができ；

あるいは、他の置換基R(1)、R(2)およびR(3)は各々相互に独立してOR(35)またはNR(35)R(36)であり；

R(35)およびR(36)は相互に独立して水素または (C_1-C_6) - アルキルであり；

あるいは、R(35)とR(36)は一緒になってメチレン基4～7個となり、うち CH_2 基1個は酸素、S、NH、 $N-CH_3$ またはN - ベンジルで置き換えられることができ；

R(4)およびR(5)は相互に独立して水素、 (C_1-C_4) - アルキル、F、Cl、 $-OR(32)$ 、 $-NR(33)$ R(34)または C_rF_{2r+1} であり；

40

R(32)、R(33)およびR(34)は相互に独立して水素または (C_1-C_3) - アルキルであり；

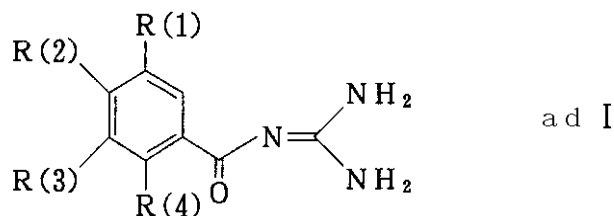
rは1、2、3または4である〕のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【0044】

(HOE 94 / F 266-EP-Offenlegungsschrift 702 001, NZ 272 948)

ad) 下記式a d I：

【化141】



〔式中：

R(1)は水素、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、(C₁-C₈)-アルキル、(C₃-C₈)-シクロアルキル、O_a-(CH₂)_b-(CF₂)_c-CF₃であり；

aは0または1であり；

bは0、1または2であり；

cは0、1、2または3であり；

あるいは、R(1)はR(5)-SO_mまたはR(6)R(7)N-SO₂-であり；

mは0、1または2であり；

R(5)およびR(6)は相互に独立して(C₁-C₈)-アルキル、(C₃-C₆)-アルケニル、CF₃または-C_nH_{2n}-R(8)であり；

nは0、1、2、3または4であり；

R(7)は水素または(C₁-C₄)-アルキルであり；

R(8)は(C₃-C₇)-シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(9)R(10)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(9)およびR(10)は相互に独立して水素または(C₁-C₄)-アルキルであり；

あるいは、R(6)はHであり；

あるいは、R(6)とR(7)は一緒になってメチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN-ベンジルで置き換えられることができ；

あるいは、R(1)は-SR(11)、-OR(11)または-CR(11)R(12)R(13)であり；

R(11)は-C_pH_{2p}-(C₃-C₈)-シクロアルキル、-(C₁-C₉)-ヘテロアリールまたはフェニルであり、ここで芳香族系は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(12)、R(13)は相互に独立してR(11)と同様に定義されるか、または、水素または(C₁-C₄)-アルキルであり；

pは0、1または2であり；

あるいは、R(1)はフェニル、ナフチル、ピフェニルまたは(C₁-C₉)-ヘテロアリールであり、後者はCまたはNを介して連結しており、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(2)は-CF₂R(14)、-CF[R(15)][R(16)]、-CF[(CF₂)_q-CF₃][R(15)]、-C[(CF₂)_r-CF₃]=CR(15)R(16)であり；

R(14)は(C₁-C₄)-アルキルまたは(C₃-C₆)-シクロアルキルであり；

R(15)およびR(16)は相互に独立して水素または(C₁-C₄)-アルキルであり；

qは0、1または2であり；

rは0、1または2であり；

R(3)はR(1)と同様に定義され；

R(4)は水素、(C₁-C₃)-アルキル、F、Cl、Br、I、CN、-(CH₂)_s-(CF₂)_t-CF₃であり；

sは0または1であり；

tは0、1または2である〕のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【0045】

(HOE 94 / F 267-EP-Offenlegungsschrift 700 899, NZ 272 947)

10

20

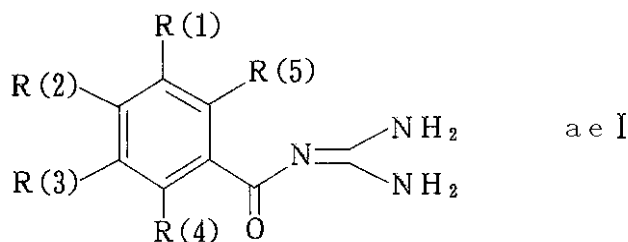
30

40

50

ae) 下記式 a e I :

【化 1 4 2】



10

〔式中：

3 置換基R(1)、 R(2)およびR(3)の 1 つは、

-Y-4-〔(CH₂)_k-CHR(7)-(C=O)R(8)〕-フェニル、

-Y-3-〔(CH₂)_k-CHR(7)-(C=O)R(8)〕-フェニル、または

-Y-2-〔(CH₂)_k-CHR(7)-(C=O)R(8)〕-フェニル

であり、ここでフェニルは各々、未置換であるか、または F、Cl、-CF₃、メチル、ヒドロキシル、メトキシおよび-NR(37)R(38)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 2 個で置換されており；

R(37)およびR(38)は相互に独立して水素または-CH₃であり；

Y は結合、酸素、-S-または-NR(9)であり；

20

R(9)は水素または-(C₁-C₄)-アルキルであり；

R(7)は-OR(10)または-NR(10)R(11)であり；

R(10)およびR(11)は相互に独立して水素、-(C₁-C₈)-アルキル、-(C₁-C₈)-アルカノイル、-(C₁-C₈)-アルコキシカルボニル、ベンジル、ベンジロキシカルボニルであり；

あるいは、R(10)はトリチルであり；

R(8)は-OR(12)または-NR(12)R(13)であり；

R(12)およびR(13)は相互に独立して水素、-(C₁-C₈)-アルキルまたはベンジルであり；

k は 0、1、2、3 または 4 であり；

そして他の基R(1)、 R(2)およびR(3)は各々相互に独立して-(C₁-C₈)-アルキル、-(C₂-C₈)-アルケニルまたは-(CH₂)_mR(14)であり；

30

m は 0、1 または 2 であり；

R(14)は-(C₃-C₈)-シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、-CF₃、メチル、メトキシおよび-NR(15)R(16)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(15)およびR(16)は水素または-CH₃であり；

あるいは、他の基R(1)、R(2)およびR(3)は各々相互に独立してR(18)R(19)N-(C=Y')-NH-SO₂-であり；

Y' は酸素、-S-または-N-R(20)であり；

R(18)およびR(19)は相互に独立して水素、-(C₁-C₈)-アルキル、-(C₃-C₆)-アルケニルまたは-(CH₂)_t-R(21)であり；

40

t は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(21)は-(C₅-C₇)-シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、-CF₃、メトキシおよび-(C₁-C₄)-アルキルよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

あるいは、R(18)とR(19)は一緒になってメチレン基 4 ~ 5 個となり、うちCH₂基 1 個は酸素、-S-、-NH-、-N-CH₃または-N-ベンジルで置き換えられることができ；

R(20)はR(18)と同様に定義されるか、またはアミジンであり；

あるいは、他の基R(1)、 R(2)およびR(3)は各々相互に独立して水素、F、Cl、Br、I、-C≡N、X-(CH₂)_p-(C_qF_{2q+1})、R(22)-SO_u-、R(23)R(24)N-CO-、R(25)-CO-またはR(26)R(27)N-SO₂-であり、ここでペルフルオロアルキル基は直鎖または分枝鎖であり；

50

X は結合、酸素、-S-または-NR(28)であり；

u は 0、1 または 2 であり；

p は 0、1 または 2 であり；

q は 1、2、3、4、5 または 6 であり；

R(22)、R(23)、R(25)およびR(26)は相互に独立して-(C₁-C₈)-アルキル、-(C₃-C₆)-アルケニル、-(CH₂)_n-R(29)または-CF₃であり；

n は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(28)は、水素または-(C₁-C₃)-アルキルであり；

R(29)は-(C₃-C₇)-シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、-CF₃、メチル、メトキシおよび-NR(30)R(31)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

10

R(30)およびR(31)は水素または-(C₁-C₄)-アルキルであり；

あるいは、R(23)、R(25)およびR(26)は水素であり；

R(24)およびR(27)は相互に独立して水素または-(C₁-C₄)-アルキルであり；

あるいは、R(23)とR(24)、およびまたR(26)とR(27)は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個となり、うちCH₂基 1 個は酸素、-S-、-NH-、-N-CH₃または-N-ベンジルで置き換えられることができ；

あるいは、他の基R(1)、R(2)およびR(3)は各々相互に独立して-OR(35)または-NR(35)R(36)であり；

R(35)およびR(36)は相互に独立して水素または-(C₁-C₆)-アルキルであり；

20

あるいは、R(35)とR(36)は一緒になってメチレン基 4 ~ 7 個となり、うちCH₂基 1 個は酸素、-S-、-NH-、-N-CH₃またはN-ベンジルで置き換えられることができ；

R(4)およびR(5)は相互に独立して水素、-(C₁-C₄)-アルキル、F、Cl、-OR(32)、-NR(33)R(34)または-C_rF_{2r+1}であり；

R(32)、R(33)およびR(34)は相互に独立して水素または-(C₁-C₃)-アルキルであり；

r は 1、2、3 または 4 である } のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

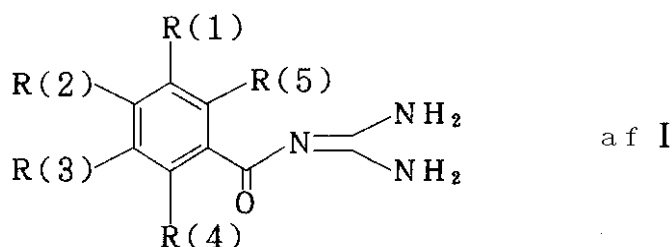
【 0 0 4 6 】

(HOE 94 / F 352-EP-Offenlegungsschrift 713 684, NZ 280 517)

af) 下記式 a f I :

30

【 化 1 4 3 】



〔 式中 :

40

R(1)はR(6)-COまたはR(7)R(8)N-COであり；

R(6)は(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₈)-ペルフルオロアルキル、(C₃-C₈)-アルケニルまたは-C_nH_{2n}-R(9)であり；

n は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(9)は(C₃-C₈)-シクロアルキル、フェニル、ピフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、または F、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(10)R(11)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(10)およびR(11)は H、(C₁-C₄)-アルキルまたは(C₁-C₄)-ペルフルオロアルキルであり；

R(7)は H、(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₈)-ペルフルオロアルキル、(C₃-C₈)-アルケニ

50

ルまたは $-C_nH_{2n}-R(12)$ であり；

n は0、1、2、3または4であり；

$R(12)$ は (C_3-C_8) -シクロアルキル、フェニル、ビフェニルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシおよびNR(13)R(14)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

$R(13)$ および $R(14)$ はH、 (C_1-C_4) -アルキルまたは (C_1-C_4) -ペルフルオロアルキルであり；

$R(8)$ はH、 (C_1-C_4) -アルキルまたは (C_1-C_4) -ペルフルオロアルキルであり；

あるいは、 $R(7)$ と $R(8)$ は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うち CH_2 基1個は酸素、S、NH、 $N-CH_3$ またはN-ベンジルで置き換えられることができ；

$R(2)$ は $R(1)$ と同様に定義されるか、またはH、OH、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 (C_1-C_8) -アルキル、 (C_1-C_8) -ペルフルオロアルキル、 (C_3-C_8) -アルケニルまたは $-C_nH_{2n}R(15)$ であり；

n は0、1、2、3または4であり；

$R(15)$ は (C_3-C_8) -シクロアルキル、フェニル、ビフェニルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシおよびNR(16)R(17)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

$R(16)$ および $R(17)$ はH、 (C_1-C_4) -アルキルまたは (C_1-C_4) -ペルフルオロアルキルであり；

あるいは、 $R(2)$ は (C_1-C_9) -ヘテロアリールであり、これはCまたはNを介して連結しており、そして、未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、 CH_3 、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

あるいは、 $R(2)$ はSR(18)、-OR(18)、-NR(18)R(19)または-CR(18)R(19)R(20)であり；

$R(18)$ は $-C_aH_{2a}-(C_1-C_9)$ -ヘテロアリールであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、 CH_3 、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

a は0、1または2であり；

$R(19)$ および $R(20)$ は相互に独立して $R(18)$ と同様に定義されるか、または水素、 (C_1-C_4) -アルキルまたは (C_1-C_4) -ペルフルオロアルキルであり；

あるいは、 $R(2)$ は $R(21)-SO_m$ または $R(22)R(23)N-SO_2-$ であり；

m は1または2であり；

$R(21)$ は (C_1-C_8) -アルキル、 (C_1-C_8) -ペルフルオロアルキル、 (C_3-C_8) -アルケニルまたは $-C_nH_{2n}-R(24)$ であり；

【0047】

n は0、1、2、3または4であり；

$R(24)$ は (C_3-C_8) -シクロアルキル、フェニル、ビフェニルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシおよびNR(27)R(28)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

$R(27)$ および $R(28)$ はH、 (C_1-C_4) -アルキルまたは (C_1-C_4) -ペルフルオロアルキルであり；

$R(22)$ はH、 (C_1-C_8) -アルキル、 (C_1-C_8) -ペルフルオロアルキル、 (C_3-C_8) -アルケニルまたは $-C_nH_{2n}-R(29)$ であり；

n は0、1、2、3または4であり；

$R(29)$ は (C_3-C_8) -シクロアルキル、フェニル、ビフェニルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシおよびNR(30)R(31)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

$R(30)$ および $R(31)$ はH、 (C_1-C_4) -アルキルまたは (C_1-C_4) -ペルフルオロアルキルであり；

$R(23)$ は水素、 (C_1-C_4) -アルキルまたは (C_1-C_4) -ペルフルオロアルキルであり；

10

20

30

40

50

あるいは、R(22)とR(23)は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個となり、うちCH₂基 1 個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができ；

あるいは、R(2)はR(33)X-であり；

Xは酸素、S、NR(34)、(D=O)A-またはNR(34)C=MN(*)R(35)-であり；

Mは酸素またはSであり；

Aは酸素またはNR(34)であり；

DはCまたはSOであり；

R(33)は(C₁-C₈) - アルキル、(C₃-C₈) - アルケニル、(CH₂)_bC_dF_{2d+1}または-C_nH_{2n}-R(36)であり；

bは0または1であり；

dは1、2、3、4、5、6または7であり；

nは0、1、2、3または4であり；

R(36)は(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニル、ピフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(37)R(38)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(37)およびR(38)はH、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

R(34)は水素、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

R(35)はR(33)と同様に定義され；

あるいは、R(33)とR(34)は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個となり、うちCH₂基 1 個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができ；

【 0 0 4 8 】

ここでAおよびN(*)はベンゾイルグアニジン親構造のフェニル核に結合しており；

あるいは、R(2)は-SR(40)、-OR(40)、-NHR(40)、-NR(40)R(41)、-CHR(40)R(42)、-CR(42)R(43)OH、-C≡CR(45)、-CR(46)=CR(45)または-[CR(47)R(48)]_u-CO-[C(R49)R(50)]_v-R(44)であり；

R(40)およびR(41)は同じかまたは異なっていて、-(CH₂)_p-(CHOH)_q-(CH₂)_r-(CHOH)_t-R(51)または-(CH₂)_p-O-(CH₂-CH₂O)_q-R(51)であり；

R(51)は水素またはメチルであり；

uは1、2、3または4であり；

vは0、1、2、3または4であり；

p、qおよびrは相互に独立して、0、1、2、3または4であり；

tは1、2、3または4であり；

R(42)およびR(43)は相互に独立して水素または(C₁-C₆) - アルキルであり；

あるいは、R(42)およびR(43)はそれらを担持している炭素原子と一緒に(C₃-C₈) - シクロアルキルを形成し、

R(44)は水素、(C₁-C₆) - アルキル、(C₃-C₈) - シクロアルキルまたは-C_eH_{2e}-R(45)であり；

eは0、1、2、3または4であり；

R(45)はフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(52)R(53)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(52)およびR(53)はHまたは(C₁-C₄) - アルキルであり；

R(45)は(C₁-C₉) - ヘテロアリールであり、これは未置換であるか、またはフェニルのように置換されており；

あるいは、R(45)は(C₁-C₆) - アルキルであり、これは未置換であるか、またはOH 1 ~ 3 個で置換されており；

R(46)、R(47)、R(48)、R(49)およびR(50)は相互に独立して水素またはメチルであり；

あるいは、R(2)はR(55)-NH-SO₂-であり；

R(55)はR(56)R(57)N-(C=Y)-であり；

Yは酸素、SまたはN-R(58)であり；

10

20

30

40

50

R(56)およびR(57)は相互に独立して水素、 (C_1-C_8) -アルキル、 (C_3-C_6) -アルケニルまたは $-C_fH_{2f}-R(59)$ であり；

fは0、1、2、3または4であり；

R(59)は (C_5-C_7) -シクロアルキル、フェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、メトキシおよび (C_1-C_4) -アルキルよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

あるいは、R(56)とR(57)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うち CH_2 基1個は酸素、S、NH、 $N-CH_3$ またはN-ベンジルで置き換えられることができ；

R(58)はR(56)と同様に定義されるか、またはアミジンであり；

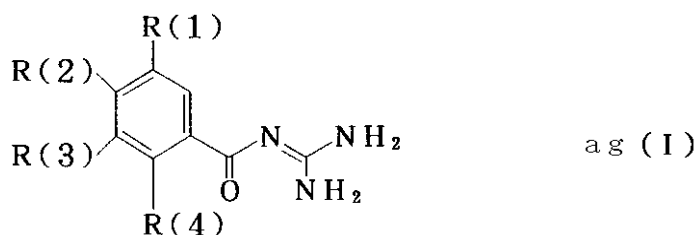
R(3)、R(4)およびR(5)は相互に独立して、R(1)またはR(2)と同様に定義されるが、ただし、置換基R(2)、R(3)、R(4)およびR(5)のうち少なくとも1つはOHでなければならない)のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【0049】

(HOE 95 / F 007 K-EP-Offenlegungsschrift 723 956, NZ 280 887)

ag) 下記式 ag I：

【化144】

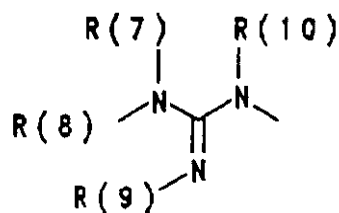


〔式中：

3置換基R(1)、R(2)およびR(3)のうち1つはR(6)-A-B-D-であり；

R(6)は塩基性のプロトン化可能な基、即ちアミノ基- $NR(7)R(8)$ 、アミジノ基 $R(7)R(8)N-C[=N-R(9)]$ -またはグアニジノ基

【化145】



であり；

R(7)、R(8)、R(9)およびR(10)は相互に独立して水素または炭素原子1、2、3または4個を有するアルキル基であり；

あるいは、R(7)とR(8)は一緒になって C_aH_{2a} となり；

aは4、5、6または7であり；

ここでa=5、6または7である場合は、基 C_aH_{2a} のメチレン基はヘテロ原子基O、 SO_m またはNR(11)で置き換えられることができ、

あるいは、R(8)とR(9)またはR(9)とR(10)またはR(7)とR(10)は基 C_aH_{2a} となり；

aは2、3、4または5であり；

ここでa=3、4または5である場合は、基 C_aH_{2a} のメチレン基はヘテロ原子基O、 SO_m またはNR(11)で置き換えられることができ；

mは0、1または2であり；

R(11)は水素またはメチルであり；

あるいは、R(6)は炭素原子1～9個を有する塩基性の複素芳香族環系であり；

Aは C_bH_{2b} であり；

10

20

30

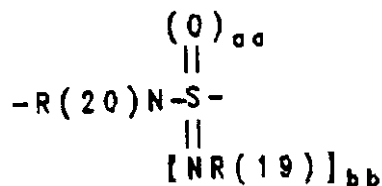
40

50

b は 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 であり；

ここで基 C_bH_{2b} 中メチレン基 1 個または 2 個は $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CH[OR(20)]-$ 、 $-SO_m-$ 、 $-NR(20)-$ 、 $-NR(20)-CO-$ 、 $-NR(20)-CO-NH-$ 、 $-NR(20)-CO-NH-SO_2-$ 、

【化 1 4 6】



10

そして $-SO_{aa}[NR(19)]_{bb}-$ よりなる群から選択される基 1 つにより置き換えられることができ；

そして基 C_bH_{2b} 中メチレン基は $-CH-R(99)$ で置き換えられることができ、ここで $R(99)$ は $R(7)$ と一緒になってピロリジンまたはピペリジン環を形成し；

aa は 1 または 2 であり；

bb は 0 または 1 であり；

aa + bb = 2 であり；

$R(19)$ は水素または炭素原子 1、2、3 または 4 を有するアルキルであり；

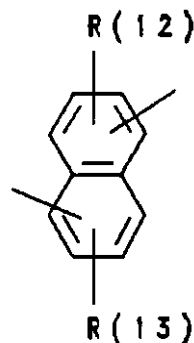
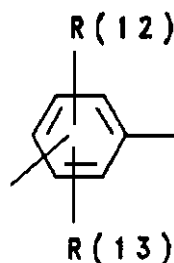
$R(20)$ は水素またはメチルであり；

B はフェニレンまたはナフチレン基

20

【0 0 5 0】

【化 1 4 7】



30

であり；

$R(12)$ および $R(13)$ は相互に独立して水素、メチル、F、Cl、Br、I、 CF_3 または $-SO_w-R(14)$ であり；

$R(14)$ はメチルまたは $NR(15)R(16)$ であり；

$R(15)$ および $R(16)$ は相互に独立して水素または炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルであり；

w は 0、1 または 2 であり；

D は $-C_dH_{2d}-X_f-$ であり；

40

d は 0、1、2、3 または 4 であり；

X は $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CH[OR(21)]-$ 、 $-SO_m-$ または $-NR(21)-$ であり；

f は 0 または 1 であり；

$R(21)$ は水素またはメチルであり；

m は 0、1 または 2 であり；

そして他の置換基 $R(1)$ および $R(2)$ および $R(3)$ は各々、相互に独立して水素、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_8)-$ アルキル、 $-(C_2-C_8)-$ アルケニル、 $-NR(35)R(36)$ または $R(17)-C_9H_{2g}-Z_h-$ であり；

g は 0、1、2、3 または 4 であり；

h は 0 または 1 であり；

50

R(35)およびR(36)は相互に独立して水素または炭素原子 1、2、3、4、5 または 6 を有するアルキルであり；

あるいは、R(35)とR(36)は一緒になってメチレン基 4 ~ 7 個となり、うちCH₂基 1 個は酸素、-S-、-NH-、-NCH₃または - N - ベンジルで置き換えられることができ；

Z は -O-、-CO-、-SO_v-、-NR(18)-、-NR(18)-CO-、-NR(18)-CO-NH- または -NR(18)-SO₂- であり；

R(18)は水素またはメチルであり；

v は 0、1 または 2 であり；

R(17)は水素、炭素原子 3、5 または 6 個を有するシクロアルキルまたは C_kF_{2k+1}- であり；

k は 1、2 または 3 であり；

あるいは、R(17) はピロール - 1 - イル、ピロール - 2 - イルまたはピロール - 3 - イルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、Br、I、-CN、(C₂-C₈) - アルカノイル、(C₂-C₈) - アルコキシカルボニル、ホルミル、カルボキシル、-CF₃、メチルおよびメトキシよりなる群から選択される置換基 1 ~ 4 個により置換されており；

あるいは、R(17)は(C₃-C₈) - シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、または F および Cl、-CF₃、メチル、ヒドロキシル、メトキシ、-NR(37)R(38)、CH₃SO₂- および H₂NO₂S- よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個により置換されており；

R(37)およびR(38)は水素または -CF₃ であり；

R(4)およびR(5)は相互に独立して水素、炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキル、F、Cl、-OR(32)、-NR(33)R(34)または -C_rF_{2r+1} であり；

R(32)、R(33)およびR(34)は相互に独立して水素または炭素原子 1、2 または 3 個を有するアルキルであり；

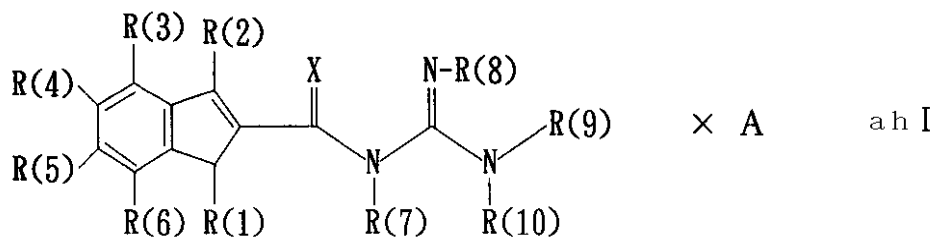
r は 1、2、3 または 4 である } のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【 0 0 5 1 】

(HOE 95 / F 072-EP-Offenlegungsschrift 738 712, NZ 286 380)

ah) 下記式 a h I：

【 化 1 4 8 】



〔 式中：

R(1)およびR(2)は、相互に独立して水素、炭素原子 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個を有するアルキル、炭素原子 3、4、5 または 6 個を有するシクロアルキル、炭素原子 1、2、3 または 4 個を有する O - アルキル、炭素原子 1、2、3 または 4 個を有する O-C(=O) - アルキルまたは C_mH_{2m}-NR(12)R(13) ただし R(12) および R(13) は相互に独立して水素または炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルであり； m は 0、1、2、3 または 4 であるもの、

NH-C(=O)-NH₂、炭素原子 1、2、3 または 4 個を有する C(=O)-O-アルキル、C(=O)-NH₂、炭素原子 1、2、3 または 4 個を有する C(=O)-NH-アルキル、各アルキル基に炭素原子 1、2、3 または 4 個を有する C(=O)-N(アルキル)₂、炭素原子 2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個を有するアルケニル、炭素原子 2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個を有するアルキニル、アルキル基に炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルアリール、アルケニル基に炭素原子 2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個

を有するアルケニルアリール、アルキニル基に炭素原子 2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個を有するアルキニルアリール、 C_1-C_4 -アルキル-置換アリール、 C_1-C_4 -アルキルヘテロアリール、 C_1-C_4 -アルケニルヘテロアリール、アルキル基に炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアミノアルキルアリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールであり；

R(3)、R(4)、R(5)およびR(6)は相互に独立して水素、炭素原子 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個を有するアルキル、炭素原子 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個を有する O-アルキル、ハロゲン、(例えば F、Cl、Br、I)、OH、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、O-低級アルキル、O-アリール、O-低級アルキルアリール、O-置換アリール、O-低級アルキル-置換アリール、O-C(=O)- C_1-C_4 -アルキルアリール、O-C(=O)-NH- C_1-C_4 -アルキル、O-C(=O)-N(C_1-C_4 -アルキル)₂、NO₂、CN、CF₃、NH₂、NH-C(=O)- C_1-C_4 -アルキル、NH-C(=O)-NH₂、COOH、C(=O)-O- C_1-C_4 -アルキル、C(=O)-NH₂、C(=O)-NH- C_1-C_4 -アルキル、C(=O)-N(C_1-C_4 -アルキル)₂、 C_1-C_4 -COOH、 C_1-C_4 -アルキル-C(=O)-O- C_1-C_4 -アルキル、SO₃H、SO₂-アルキル、SO₂-アルキルアリール、SO₂-N-(アルキル)₂、SO₂-N(アルキル)(アルキルアリール)、C(=O)-R(11)、 C_1-C_{10} -アルキル-C(=O)-R(11)、 C_2-C_{10} -アルケニル-C(=O)-R(11)、 C_2-C_{10} -アルキニル-C(=O)-R(11)、NH-C(=O)- C_1-C_{10} -アルキル-C(=O)-R(11)、O- C_1-C_{11} -アルキル-C(=O)-R(11)であり；

R(11)は C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルキニル、アリール、置換アリール、NH₂、NH- C_1-C_4 -アルキル、N-(C_1-C_4 -アルキル)₂、SO₃H、SO₂-アルキル、SO₂-アルキルアリール、SO₂-N-(アルキル)₂、SO₂-N(アルキル)(アルキルアリール)であり；

XはO、SまたはNHであり；

R(7)、R(8)、R(9)およびR(10)は相互に独立して水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、アルキルアリールであり；

あるいは、R(8)とR(9)は一緒になって 5、6 または 7 員ヘテロ環の一部を形成し；

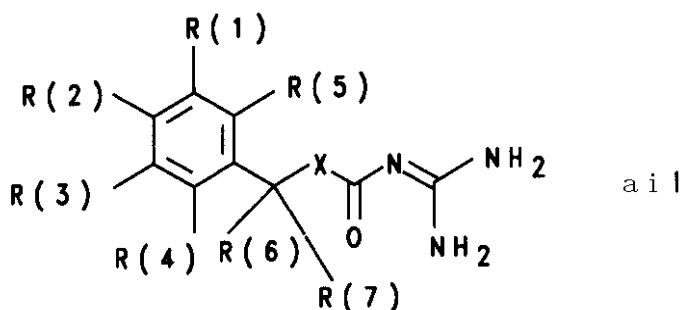
Aは存在しないか、または非毒性の有機または無機の酸である」のインデノイルグアニジン；

【0052】

(HOE 95 / F 109-EP 748 795, NZ 286 583)

ai) 下記式 a i I：

【化149】



〔式中：

R(1)、R(2)およびR(3)は相互に独立して-Y-〔4-R(8)-フェニル〕、-Y-〔3-R(8)-フェニル〕または-Y-〔2-R(8)-フェニル〕であり、ここでフェニルは各々、未置換であるか、またはF、Cl、-CF₃、メチル、ヒドロキシル、メトキシおよび-NR(96)R(97)よりなる群から選択される置換基 1～2 個で置換されており；

R(96)およびR(97)は相互に独立して水素または-CH₃であり；

Yは結合、CH₂、酸素、-S-または-NR(9)であり；

R(9)は水素または炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルであり；

R(8)はSO_a〔NR(98)〕_bNR(99)R(10)であり；

aは1または2であり；

10

20

30

40

50

b は 0 または 1 であり ;

a + b = 2 であり ;

R(98)、 R(99)およびR(10)は相互に独立して水素、 -(C₁-C₈) - アルキル、 ベンジル、 -(C₂-C₈) - アルキレン - NR(11)R(12)、 (C₂-C₈) - アルキレン - NR(13)-(C₂-C₈) - アルキレン - NR(37)R(38)または(C₀-C₈) - アルキレン - CR(39)R(40)CR(41)R(42)(C₀-C₈) - アルキレン - NR(43)R(44)であり ;

R(11)、 R(12)、 R(13)、 R(37)、 R(38)、 R(43)およびR(44)は相互に独立して水素、 -(C₁-C₈) - アルキルまたはベンジルであり ;

R(39)、 R(40)、 R(41)およびR(42)は相互に独立して水素、 -(C₁-C₈) - アルキルまたは-(C₀-C₃) - アルキレンフェニルであり、ここでフェニルは未置換であるか、またはF、Cl、-CF₃、メチルおよびメトキシよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており ;

10

あるいは、R(99)とR(10)は一緒になってメチレン基 4 ~ 6 個となり、うちCH₂基 1 個は酸素、-S-、-NH-、-N-CH₃または-N-ベンジルで置き換えられることができ ;

あるいは、R(8)はSO_a [NR(98)]_bNR(95)-C [=N-R(94)] -NR(93)R(92)であり ;

R(92)、 R(93)、 R(94)およびR(95)は相互に独立して水素または炭素原子 1、 2、 3 または 4 個を有するアルキルであり ;

あるいは、R(1)、R(2)およびR(3)は相互に独立してピロール - 1 - イル、ピロール - 2 - イルまたはピロール - 3 - イルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、Br、I、-CN、(C₂-C₈) - アルカノイル、(C₂-C₈) - アルコキシカルボニル、ホルミル、カルボキシル、-CF₃、メチルおよびメトキシよりなる群から選択される置換基 1 ~ 4 個により置換されており ;

20

あるいは、R(1)、R(2)およびR(3)は相互に独立して水素、-(C₁-C₈) - アルキル、-(C₂-C₈) - アルケニルまたは-(CH₂)_mR(14)であり ;

m は 0、1 または 2 であり ;

R(14)は-(C₃-C₈) - シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、-Cl、-CF₃、メチル、メトキシおよび-NR(15)R(16)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており ;

R(15)およびR(16)は水素または-CH₃であり ;

【 0 0 5 3 】

30

あるいは、R(1)、 R(2)およびR(3)は相互に独立して-Q-4- [(CH₂)_k-CHR(17)-(C=O)R(20)] - フェニル、-Q-3-(CH₂)_k-CHR(17)-(C=O)R(20)] - フェニルまたは-Q-2 [(CH₂)_k-CHR(17)-(C=O)R(20)] - フェニルであり、ここでフェニルは各々、未置換であるか、またはF、Cl、-CF₃、メチル、ヒドロキシル、メトキシおよび-NR(35)R(36)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 2 個で置換されており ;

R(35)およびR(36)は相互に独立して水素または-CH₃であり ;

Q は結合、酸素、-S-または-NR(18)であり ;

R(18)は水素または-(C₁-C₄) - アルキルであり ;

R(17)は-OR(21)または-NR(21)R(22)であり ;

R(21)およびR(22)は相互に独立して水素、-(C₁-C₈) - アルキル、-(C₁-C₈) - アルカノイル、-(C₁-C₈) - アルコキシカルボニル、ベンジル、ベンジロキシカルボニルであり ;

40

あるいは、R(21)はトリチルであり ;

R(20)は-OR(23)または-NR(23)R(24)であり ;

R(23)、 R(24)は相互に独立して水素、-(C₁-C₈) - アルキルまたはベンジルであり ;

k は 0、1、2、3 または 4 であり ;

あるいは、R(1)、 R(2)およびR(3)は相互に独立して(C₁-C₉) - ヘテロアリールであり、これはCまたはNを介して連結しており、そして、未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており ;

あるいは、R(1)、 R(2)およびR(3)は-SR(25)、-OR(25)、-NR(25)R(26)、-CR(25)R(26)

50

R(27)であり；

R(25)は $-C_fH_{2f}-(C_1-C_9)$ - ヘテロアリールであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、 CH_3 、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

fは0、1または2であり；

R(26)およびR(27)は相互に独立してR(25)と同様に定義されるか、または水素または (C_1-C_4) - アルキルであり；

あるいは、R(1)、R(2)およびR(3)は相互に独立して (C_1-C_9) - ヘテロアリール - N - オキシドであり、これはCまたはNを介して連結しており、そして未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、 CH_3 、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

10

あるいは、R(1)、R(2)およびR(3)は相互に独立して-SR(28)、-OR(28)、-NR(28)R(29)または-CR(28)R(29)R(30)であり；

R(28)は $-C_gH_{2g}-(C_1-C_9)$ - ヘテロアリール - N - オキシドであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、 CH_3 、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

gは0、1または2であり；

R(29)、R(30)は相互に独立してR(28)と同様に定義されるか、または水素または (C_1-C_4) - アルキルであり；

【0054】

20

あるいは、R(1)、R(2)およびR(3)は相互に独立して水素、F、Cl、Br、I、 $-C\equiv N$ 、 $T-(CH_2)_n-(C_iF_{2i+1})$ 、R(31)SO₁-、R(32)R(33)N-CO-、R(34)-CO-またはR(45)R(46)N-SO₂であり、ここでペルフルオロアルキル基は直鎖または分枝鎖であり；

Tは結合、酸素、-S-または-NR(47)であり；

lは0、1または2であり；

hは0、1または2であり；

iは1、2、3、4、5または6であり；

R(31)、R(32)、R(34)およびR(45)は相互に独立して $-(C_1-C_8)$ - アルキル、 $-(C_3-C_6)$ - アルケニル、 $(CH_2)_nR(48)$ または $-CF_3$ であり；

nは0、1、2、3または4であり；

30

R(47)は水素または炭素原子1、2または3個を有するアルキルであり；

R(48)は、 $-(C_3-C_7)$ - シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、 $-CF_3$ 、メチル、メトキシおよび-NR(49)R(50)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(49)およびR(50)は水素または炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルであり；
あるいは、

R(32)、R(34)およびR(45)は水素であり；

R(33)およびR(46)は相互に独立して水素または炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルであり；

あるいは、R(32)とR(33)、およびR(45)とR(46)は一緒になって、メチレン基5または6個となり、うちCH₂基1個は酸素、-S-、-NH-、-NCH₃または-N - ベンジルで置き換えられることができ；

40

あるいは、R(1)、R(2)およびR(3)は各々相互に独立してR(51)-A-G-D-であり；

R(51)は塩基性のプロトン化可能な基、即ちアミノ基-NR(52)R(53)、アミジノ基R(52)R(53)N-C〔=N-R(54)〕-またはグアニジノ基R(52)R(53)N-C〔=N-R(54)〕-NR(55)-であり；

R(52)、R(53)、R(54)およびR(55)は相互に独立して水素または炭素原子1、2、3または4個を有するアルキル基であり；

あるいは、R(52)とR(53)は基 $C\alpha H_2\alpha$ となり；

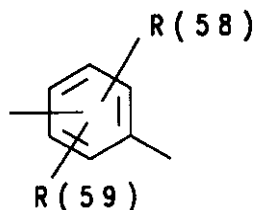
α は4、5、6または7であり、

ここで $\alpha = 5$ 、6または7である場合は、基 $C\alpha H_2\alpha$ の炭素原子はヘテロ原子基O、SO_q

50

またはNR(56)で置き換えられることができ、
 あるいは、R(53)とR(54)またはR(54)とR(55)またはR(52)とR(55)は基 C_yH_{2y} となり；
 y は2、3、4または5であり；
 ここで $y = 3$ 、4または5である場合は、基 C_yH_{2y} の炭素原子はヘテロ原子基O、 SO_d またはNR(56)で置き換えられることができ；
 d は0、1または2であり；
 R(56)は水素またはメチルであり；
 あるいは、R(51)は炭素原子1～9個を有する塩基性の複素芳香族環系であり；
 Aは基 C_eH_{2e} であり；
 e は0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10であり；
 ここで、基 C_eH_{2e} 中、炭素原子は基-O-、-CO-、-CH[OR(57)]-、- SO_r -、-NR(57)-、-NR(57)-CO-、-NR(57)-CO-NH-、-NR(57)-CO-NH- SO_2 -または-NR(57)- SO_2 -の1つにより置き換えられることができ；
 r は0、1または2であり；
 Gはフェニレン基
 【化150】

10



20

であり；
 R(58)およびR(59)は相互に独立して水素、メチル、メトキシ、F、Cl、Br、I、 CF_3 または- SO_s -R(60)であり；
 R(60)はメチルまたはNR(61)R(62)であり；
 R(61)およびR(62)は相互に独立して水素または炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルであり；
 Dは- C_vH_{2v} - E_w -であり；
 v は0、1、2、3または4であり；
 Eは-O-、-CO-、-CH[OR(63)]-、- SO_{aa} -または-NR(63)-であり；
 w は0または1であり；
 aa は0、1または2であり；
 R(63)は水素またはメチルであり；
 あるいは、R(1)、R(2)およびR(3)は相互に独立して- $CF_2R(64)$ 、-CF[R(65)][R(66)]、-CF[(CF_2) $_q$ - CF_3][R(65)]、-C[(CF_2) $_p$ - CF_3]=CR(65)R(66)であり；
 R(64)は炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルまたは炭素原子3、4、5、6または7個を有するシクロアルキルであり；
 R(65)およびR(66)は相互に独立して水素または炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルであり；
 q は0、1または2であり；
 p は0、1または2であり；
 あるいは、R(1)、R(2)およびR(3)は相互に独立して-OR(67)または-NR(67)R(68)であり；
 R(67)およびR(68)は相互に独立して水素、または炭素原子1、2、3、4、5または6個を有するアルキルであり；
 あるいは、R(67)とR(68)は一緒になってメチレン基4、5、6または7個となり、うち CH_2 基1個は酸素、-S-、 SO_2 、-NH-、-N CH_3 または-N-ベンジルで置き換えられることができ；
 R(4)およびR(5)は相互に独立して水素、炭素原子1、2、3または4個を有するアルキ

30

40

50

ル、F、Cl、-OR(69)、-NR(70)R(71)または $-C_zF_{2z+1}$ であり；

R(69)、R(70)およびR(71)は相互に独立して水素または炭素原子1、2または3個を有するアルキルであり；

Zは1、2、3または4であり；

R(6)およびR(7)は相互に独立して水素または炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルであり；

Xは酸素またはNR(72)であり；

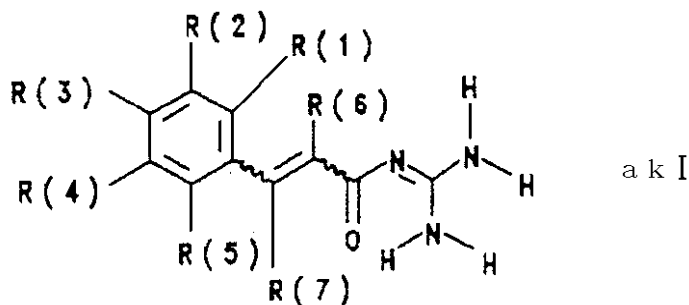
R(72)は水素または炭素原子1、2または3個を有するアルキルである〕のベンジルオキシカルボニルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【0055】

(HOE 95 / F 115-EP 744 397, NZ 286 622)

ak) 下記式 a k I：

【化151】



a k I

〔式中：

R(6)は水素、 (C_1-C_8) -アルキル、 (C_1-C_8) -シクロアルキルまたはフェニルであり、ここでフェニル基は未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシおよびNR(9)R(10)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(9)およびR(10)は水素、 (C_1-C_4) -アルキルまたは (C_1-C_4) -ペルフルオロアルキルであり；

R(7)は独立してR(6)と同様に定義され；

R(1)、R(2)、R(3)、R(4)およびR(5)は相互に独立して水素またはFであり；

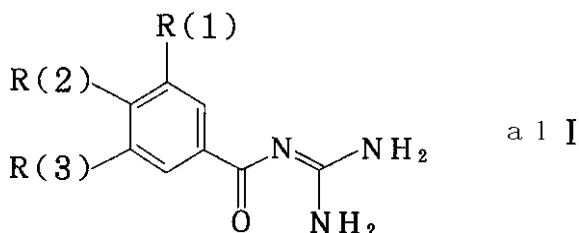
ただしここで基R(1)、R(2)、R(3)、R(4)およびR(5)のうち少なくとも1つはフッ素でなければならない〕のフルオロフェニル基担持アルケニルカルボン酸グアニジドおよびその製薬上許容し得る塩；

【0056】

(HOE 95 / F 167-NZ 299 015)

al) 下記式 a l I：

【化152】



a l I

〔式中：

R(1)はR(4)-SO_mまたはR(5)R(6)N-SO₂-であり；

mは1または2であり；

R(4)およびR(5)は相互に独立して炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキル、炭素原子3、4、5または6個を有するアルケニル、 CF_3 または $-C_nH_{2n}-R(7)$

であり；

n は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(6) は H または炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルであり；

R(7) は炭素原子 3、4、5、6、7 または 8 個を有するシクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよび NR(8)R(9) よりなる群から選択される置換基 1～3 個で置換されており；

R(8) および R(9) は H または炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルであり；

あるいは、R(5) は水素であり；

あるいは、R(5) および R(6) は一緒になって、メチレン基 4～5 個となり、うち CH₂ 基 1 個は酸素、S、NH、N-CH₃ または N - ベンジルで置き換えられることができ；

あるいは、R(1) は -O_p-(CH₂)_q-(CF₂)_r-CF₃ であり；

p は 0 または 1 であり；

q は 0、1 または 2 であり；

r は 0、1、2 または 3 であり；

あるいは、R(1) は -SR(10)、-OR(10) または -CR(10)R(11)R(12) であり；

R(10)、R(11) および R(12) は相互に独立して水素、炭素原子 1、2、3、4、5、6、7 または 8 個を有するアルキル、-C_sH_{2s}-(C₃-C₆)-シクロアルキル、または、ピリジル、ピロリル、キノリル、イソキノリル、イミダゾリルまたはフェニルよりなる群から選択される芳香族系であり；

s は 0、1 または 2 であり；

ここで芳香族系ピリジル、ピロリル、キノリル、イソキノリル、イミダゾリルおよびフェニルは未置換であるか、または、F、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基 1～3 個で置換されており；

R(2) は -(CH₂)_u-(CF₂)_t-CF₃ であり；

t は 0、1、2 または 3 であり；

u は 0 または 1 であり；

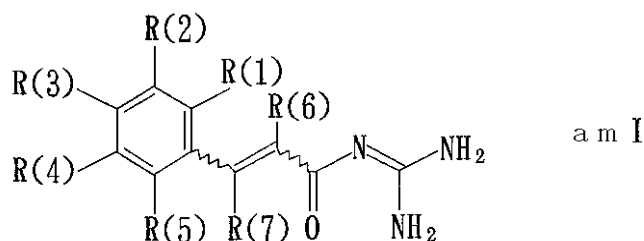
R(3) は水素または独立して R(1) と同様に定義される] のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【 0 0 5 7 】

(HOE 95 / F 173-NZ 299 052)

am) 下記式 a m I：

【 化 1 5 3 】



〔 式中：

置換基 R(1)、R(2)、R(3)、R(4) および R(5) の少なくとも 1 つは -X_a-Y_b-L_n-U であり；

X は CR(16)R(17)、O、S または NR(18) であり；

R(16)、R(17) および R(18) は相互に独立して H、炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルまたは炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するペルフルオロアルキルであり；

a は 0 または 1 であり；

Y は炭素原子 1、2、3、4、5、6、7 または 8 個を有するアルキレン、アルキレン基に炭素原子 1、2、3、4、5、6、7 または 8 個を有するアルキレン-T、T、アルキレン基に炭素原子 1、2、3、4、5、6、7 または 8 個を有する T-アルキレンであり

;

TはNR(20)、O、Sまたはフェニレンであり、ここでフェニレンは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(21)R(22)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており;

R(20)、R(21)およびR(22)は相互に独立してH、炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルまたは炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルであり;

bは0または1であり;

LはO、S、NR(23)またはC_kH_{2k}であり;

kは1、2、3、4、5、6、7、8であり;

nは0または1であり;

10

UはNR(24)R(25)または炭素原子1、2、3、4、5、6、7、8または9個を有するN含有複素環であり;

R(24)およびR(25)は相互に独立して水素、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキルまたは炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するペルフルオロアルキルであり;

あるいは、R(24)とR(25)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN-ベンジルで置き換えられることができ;

ここでN含有複素環はN-またはC-架橋されており、未置換であるかまたは、F、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(27)R(28)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており;

20

R(23)、R(27)およびR(28)は相互に独立してH、炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルまたは炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルであり;

そして、他の置換基R(1)、R(2)、R(3)、R(4)およびR(5)は各々、相互に独立してH、F、Cl、Br、I、CN、-O_n-C_mH_{2m+1}、-O_p-(CH₂)_s-C_qF_{2q+1}または-C_rH_{2r}R(10)であり;

nは0または1であり;

mは0、1、2、3、4、5、6、7または8であり;

pは0または1であり;

qは1、2、3、4、5、6、7または8であり;

sは0、1、2、3または4であり;

rは0、1、2、3または4であり;

30

R(10)は炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するシクロアルキルまたはフェニルであり、ここでフェニルは未置換であるか、または、F、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(11)R(12)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており;

R(11)およびR(12)は相互に独立してH、炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルまたは炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルであり;

R(6)およびR(7)は相互に独立して水素、F、Cl、Br、I、CN、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキル、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するペルフルオロアルキル、炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するシクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、または、F、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(14)R(15)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており;

40

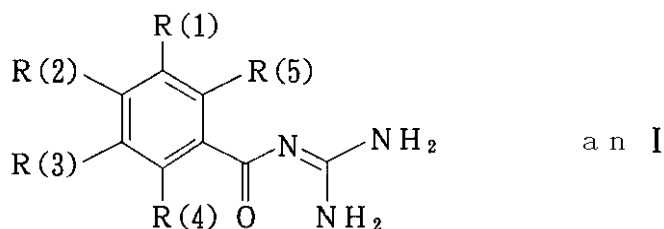
R(14)およびR(15)は相互に独立してH、炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルまたは炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルである)の置換ケイヒ酸グアニジドおよびその製薬上許容し得る塩;

【0058】

(HOE 95/F 220-NZ 299 052)

an) 下記式 a n I :

【化154】



〔式中：〕

置換基R(1)、R(2)およびR(3)の少なくとも1つはR(6)-C(OH)₂-であり；

R(6)は炭素原子1、2または3個を有するペルフルオロアルキルであり、これは直鎖または分枝鎖であり；

10

そして他の置換基R(1)、R(2)およびR(3)は相互に独立して水素、OH、F、Cl、Br、I、炭素原子1、2、3、4、5または6個を有するアルキル、炭素原子3、4、5または6個を有するシクロアルキル、炭素原子1、2、3または4個を有するアルコキシまたはフェノキシであり、これは、未置換であるか、または、F、Cl、メチルおよびメトキシよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

あるいは、他の置換基R(1)、R(2)およびR(3)は相互に独立してアルキル-SO_x、-CR(7)=CR(8)R(9)または-C≡CR(9)であり；

xは0、1または2であり；

R(7)は水素またはメチルであり；

20

R(8)およびR(9)は相互に独立して、水素、炭素原子1、2、3または4個を有するアルキル、炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するシクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、または、F、Cl、CF₃、メチルおよびメトキシよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

あるいは、他の置換基R(1)、R(2)およびR(3)は相互に独立してフェニル、C₆H₅-(C₁-C₄)-アルキル、ナフチル、ピフェニル、キノリニル、イソキノリニルまたはイミダゾリルであり、ここで、キノリニル、イソキノリニルまたはイミダゾリルはCまたはNを介して結合しており、そして、フェニル、C₆H₅-(C₁-C₄)-アルキル、ナフチル、ピフェニル、キノリニル、イソキノリニルまたはイミダゾリルは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

30

あるいは、他の置換基R(1)、R(2)およびR(3)は相互に独立してSR(10)、-OR(10)、-CR(10)R(11)R(12)であり；

R(10)は-C_fH_{2f}-(C₃-C₈)-シクロアルキル、キノリニル、イソキノリニル、ピリジニル、イミダゾリルまたはフェニルであり、ここで芳香族系キノリニル、イソキノリニル、ピリジニル、イミダゾリルおよびフェニルは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

fは0、1または2であり；

R(11)およびR(12)は相互に独立してR(10)と同様に定義されるか、水素または炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルであり；

40

R(4)およびR(5)は相互に独立して水素、炭素原子1、2または3個を有するアルキル、F、Cl、Br、I、CN、OR(13)、NR(14)R(15)、-(CH₂)_n-(CF₂)_o-CF₃であり；

R(13)、R(14)およびR(15)は相互に独立して水素または炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルであり；

nは0または1であり；

oは0、1または2である〕のベンゾイルグアニジンおよびその薬理学上許容し得る塩；

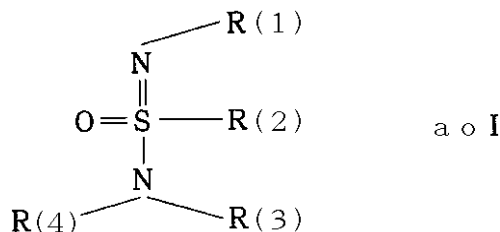
【0059】

(HOE 95 / F 253-NZ 299 682)

ao) 下記式 a o I：

50

【化 1 5 5】

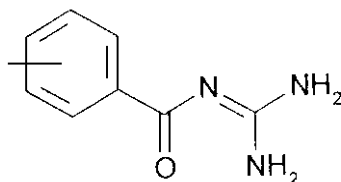


〔式中：

3つの置換基R(1)、R(2)およびR(3)の少なくとも1つは、ベンゾイルグアニジン

10

【化 1 5 6】



であり、これは未置換であるか、またはフェニル部分において、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキル、炭素原子2、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルケニル、 $-(CH_2)_m-R(14)$ 、F、Cl、Br、I、 $-C\equiv N$ 、 CF_3 、 $R(22)SO_2-$ 、 $R(23)R(24)N-CO-$ 、 $R(25)-CO-$ 、 $R(26)R(27)N-SO_2$ 、 $-OR(35)$ 、 $-SR(35)$ または $-NR(35)R(36)$ よりなる群から選択される基1～4個により置換されており；

20

mは0、1または2であり；

R(14)は $-(C_3-C_8)$ -シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、 $-CF_3$ 、メチル、メトキシおよび $-NR(15)R(16)$ よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(15)およびR(16)は相互に独立して水素または $-CH_3$ であり；

R(22)、R(23)、R(25)およびR(26)は相互に独立して炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキル、炭素原子2、3、4、5、6、7または8個を有するアルケニル、 $(CH_2)_nR(29)$ または $-CF_3$ であり；

30

nは0、1、2、3または4個であり；

R(29)は $-(C_3-C_7)$ -シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、 $-CF_3$ 、メチル、メトキシおよび $-NR(30)R(31)$ よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(30)およびR(31)は水素または炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルであり；
あるいは、R(23)、R(25)およびR(26)は水素であり；

R(24)およびR(27)は相互に独立して水素または炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルであり；

あるいは、R(23)とR(24)、およびまたR(26)とR(27)は一緒になってメチレン基5～6個となり、うち CH_2 基1個は酸素、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-NCH_3$ または $-N-$ ベンジルで置き換えられることができ；

40

R(35)およびR(36)は相互に独立して水素または炭素原子1、2、3、4、5または6個を有するアルキルであり；

あるいは、R(35)とR(36)は一緒になってメチレン基4～7個となり、うち CH_2 基1個は酸素、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-NCH_3$ または $-N-$ ベンジルで置き換えられることができ；

あるいは、R(35)はフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、 $-CF_3$ 、メチル、メトキシ、 $SO_2R(5)$ 、 $SO_2NR(6)R(7)$ および $-NR(32)R(33)$ よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(5)は炭素原子1、2、3、4、5または6個を有するアルキルであり；

50

R(6)およびR(7)は相互に独立して水素または炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルであり；

R(32)およびR(33)は相互に独立して水素または炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルであり；

あるいは、R(35)は(C₁-C₉) - ヘテロアリールであり、これは未置換であるか、または F、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

そして他の置換基R(1)、R(2)およびR(3)は各々、相互に独立して、炭素原子 1、2、3、4、5、6、7 または 8 個を有するアルキル、(CH₂)_pR(10)であり；

p は 0、1、2、3 または 4 であり；

10

R(10)はフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、-CF₃、メチル、メトキシ、-SO₂NR(17)R(8)および-SO₂R(9)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(17)およびR(8)は相互に独立して水素または炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルであり；

R(9)は炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルであり；

あるいは他の基R(1)およびR(3)は各々水素であり；

R(4)は水素または炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルである) のスルホンイミドアミドおよびその製薬上許容し得る塩；

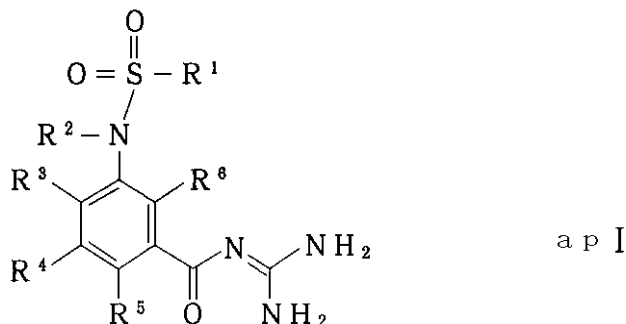
【 0 0 6 0 】

20

(HOE 95 / F 265-NZ 299 739)

ap) 下記式 a p I :

【 化 1 5 7 】



30

[式中：

R(1)は炭素原子 1、2、3、4、5、6、7 または 8 個を有するアルキルまたはNR(7)R(8)であり；

R(7)およびR(8)は相互に独立して水素または炭素原子 1、2、3、4、5、6、7 または 8 個を有するアルキルであり；

R(2)は水素、炭素原子 1、2、3、4、5、6、7 または 8 個を有するアルキルまたは-SO₂R(9)であり；

40

R(9)は独立してR(1)と同様に定義され；

R(3)は水素、-SR(25)、-OR(25)、-NR(25)R(26)または-CR(25)R(26)R(27)であり；

R(25)は水素、炭素原子 1、2、3、4、5、6、7 または 8 個を有するアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

あるいは、R(25)は-(C₁-C₉) - ヘテロアリールであり、これは未置換であるか、または F、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(26)およびR(27)は相互に独立してR(25)と同様に定義されるか、または水素または炭素

50

原子 1、2、3、4、5、6、7 または 8 個を有するアルキルであり；

R(4) は水素、F、Cl、Br、I、OH、 $-C\equiv N$ 、 CF_3 、炭素原子 1、2、3、4、5、6、7 または 8 個を有するアルキル、炭素原子 2、3、4、5、6、7 または 8 個を有するアルケニルまたは $-(CH_2)_mR(14)$ であり；

m は 0、1 または 2 であり；

R(14) は $-(C_3-C_8)$ - シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、 $-CF_3$ 、メチル、メトキシおよび $-NR(15)R(16)$ よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(15) および R(16) は相互に独立して水素または $-CH_3$ であり；

R(5) および R(6) は相互に独立して水素、炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキル、F、Cl、 $-OR(32)$ 、 $-NR(33)R(34)$ または CF_3 であり；

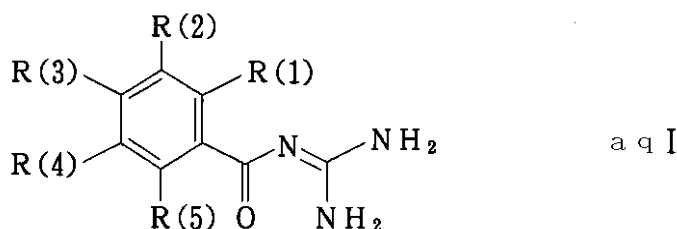
R(32)、R(33) および R(34) は相互に独立して水素または炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルである } のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【 0 0 6 1 】

(HOE 95 / F 269 K)

aq) 下記式 a q I：

【 化 1 5 8 】



〔 式中：

基 R(1)、R(2)、R(3) および R(4) のうち 1 つは $-CO-N=C(NH_2)_2$ であり；

そして他の基 R(1)、R(2)、R(3) および R(4) は各々：

R(1) は水素、炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキル、F、Cl、Br、I、 $-OR(32)$ 、 $-NR(33)R(34)$ または CF_3 であり；

R(32)、R(33) および R(34) は相互に独立して水素または炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルであり；

R(2) および R(4) は相互に独立して水素、F、Cl、Br、I、OH、 $-CN$ 、 CF_3 、 $-CO-N=C(NH_2)_2$ 、炭素原子 1、2、3、4、5、6、7 または 8 個を有するアルキル、炭素原子 2、3、4、5、6、7 または 8 個を有するアルケニルまたは $-(CH_2)_mR(14)$ であり；

m は 0、1 または 2 であり；

R(14) は $-(C_3-C_8)$ - シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、 $-CF_3$ 、メチル、メトキシおよび $-NR(15)R(16)$ よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(15) および R(16) は水素または $-CH_3$ であり；

あるいは、R(2) および R(4) は相互に独立してピロール - 1 - イル、ピロール - 2 - イルまたはピロール - 3 - イルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 (C_2-C_8) - アルカノイル、 (C_2-C_8) - アルコキシカルボニル、ホルミル、カルボキシル、 $-CF_3$ 、メチルおよびメトキシよりなる群から選択される置換基 1 ~ 4 個により置換されており；

あるいは、R(2) および R(4) は相互に独立して $R(22)-SO_2-$ 、 $R(23)R(24)N-CO-$ 、 $R(28)-CO-$ または $R(29)R(20)N-SO_2$ であり；

R(22) および R(28) は相互に独立してメチルまたは $-CF_3$ であり；

R(23)、R(24)、R(29) および R(30) は相互に独立して水素またはメチルであり；

あるいは、R(2) および R(4) は相互に独立して $-OR(35)$ または $-NR(35)R(36)$ であり；

R(35)およびR(36)は相互に独立して水素または炭素原子 1、2、3、4、5 または 6 個を有するアルキルであり；

あるいは、R(35)とR(36)は一緒になってメチレン基 4 ~ 7 個となり、うちCH₂基 1 個は酸素、-S-、-NH-、-NCH₃または - N - ベンジルで置き換えられることができ；

R(3)は水素、-SR(25)、-OR(25)、-NR(25)R(26)または-CR(25)R(26)R(27)であり；

R(25)は水素、炭素原子 1、2、3、4、5、6、7 または 8 個を有するアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

あるいは、R(25)は-(C₁-C₉)-ヘテロアリールであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(26)およびR(27)は相互に独立してR(25)と同様に定義されるか、または水素または炭素原子 1、2、3、4、5、6、7 または 8 個を有するアルキルであり；

R(5)は炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキル、F、Cl、Br、I、X-(CH₂)_y-CF₃またはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、-CF₃、メチル、メトキシおよび-NR(6)R(7)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(6)およびR(7)は相互に独立して水素または-CH₃であり；

Xは結合または酸素であり；

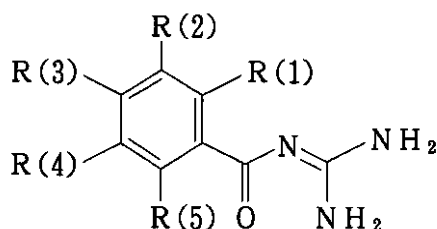
yは0、1または2である } のベンゼンジカルボン酸ジグアニジドおよびその製薬上許容し得る塩；

【 0 0 6 2 】

(HOE 95 / F 269 BK)

ar) 下記式 a r I：

【 化 1 5 9 】



a r I

〔 式中：

基R(1)、R(2)、R(3)およびR(5)のうち 1 つは-CO-N=C(NH₂)₂であり；

そして他の基R(1)、R(2)、R(3)およびR(5)は各々；

R(1)およびR(5)は相互に独立して水素、炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキル、F、Cl、-OR(32)、-NR(33)R(34)またはCF₃であり；

R(32)、R(33)およびR(34)は相互に独立して水素または炭素原子 1、2、3 または 4 を有するアルキルであり；

R(2)は水素、F、Cl、Br、I、OH、-CN、CF₃、-CO-N=C(NH₂)₂、炭素 1、2、3、4、5、6、7 または 8 個を有するアルキル、炭素原子 2、3、4、5、6、7 または 8 個を有するアルケニルまたは-(CH₂)_mR(14)であり；

mは0、1または2であり；

R(14)は-(C₃-C₈)-シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、-CF₃、メチル、メトキシおよび-NR(15)R(16)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(15)およびR(16)は相互に独立して水素または-CH₃であり；

あるいは、R(2)はR(22)-SO₂-、R(23)R(24)N-CO-、R(28)-CO-またはR(29)R(30)N-SO₂であり；

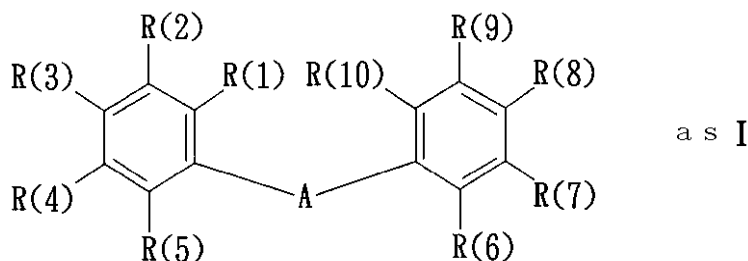
R(22)およびR(28)は相互に独立してメチルまたは $-\text{CF}_3$ であり；
 R(23)、R(24)、R(29)およびR(30)は相互に独立して水素またはメチルであり；
 あるいは、R(2)は $-\text{OR}(35)$ または $-\text{NR}(35)\text{R}(36)$ であり；
 R(35)およびR(36)は相互に独立して水素または炭素原子1、2、3、4、5または6個を有するアルキルであり；
 あるいは、R(35)とR(36)は一緒になってメチレン基4～7個となり、うち CH_2 基1個は酸素、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NCH}_3$ または $-\text{N}-$ ベンジルで置き換えられることができ；
 R(3)は水素、 $-\text{SR}(25)$ 、 $-\text{OR}(25)$ 、 $-\text{NR}(25)\text{R}(26)$ または $-\text{CR}(25)\text{R}(26)\text{R}(27)$ であり；
 R(25)は水素、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、 CH_3 、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；
 あるいは、R(25)は $-(\text{C}_1-\text{C}_9)-$ ヘテロアリールであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、 CH_3 、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；
 R(26)およびR(27)は相互に独立してR(25)と同様に定義されるか、または水素または炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキルであり；
 R(4)は CF_3 、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキル、炭素原子2、3、4、5、6、7または8個を有するアルケニル、 $-(\text{C}_3-\text{C}_8)-$ シクロアルキルまたは $-(\text{CH}_2)_m\text{R}(14)$ であり；
 mは1または2であり；
 R(14)は $-(\text{C}_3-\text{C}_8)-$ シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、 $-\text{CF}_3$ 、メチル、メトキシおよび $-\text{NR}(15)\text{R}(16)$ よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；
 R(15)およびR(16)は相互に独立して水素または $-\text{CH}_3$ であり；
 あるいは、R(4)はフェニルであり、これはF、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシおよび $-\text{NR}(15)$ R(16)よりなる群から選択される置換基2、3、4または5個で置換されており；
 R(15)およびR(16)は相互に独立して水素または CH_3 である〕のベンゼンジカルボン酸ジグアニドおよびその製薬上許容し得る塩；

【0063】

(HOE 96 / F 013)

as) 下記式 a s I :

【化160】



〔式中：

基R(1)、R(2)、R(3)、R(4)およびR(5)のうち1つは $-\text{CO}-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$ であり；
 他の基R(1)およびR(5)は各々相互に独立して水素、炭素原子1、2、3または4個を有するアルキル、F、Cl、 $-\text{OR}(32)$ 、 $-\text{NR}(33)\text{R}(34)$ または CF_3 であり；
 R(32)、R(33)およびR(34)は相互に独立して水素または炭素原子1、2、3または4を有するアルキルであり；
 他の基R(2)およびR(4)は各々相互に独立して水素、F、Cl、Br、I、OH、 $-\text{CN}$ 、 CF_3 、 $-\text{CO}-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$ 、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキル、炭素原子2、3、4、5、6、7または8個を有するアルケニルまたは $-(\text{CH}_2)_m\text{R}(14)$ であり；

mは0、1または2であり；

R(14)は-(C₃-C₈)-シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、-CF₃、メチル、メトキシおよび-NR(15)R(16)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(15)およびR(16)は水素または-CH₃であり；

あるいは、他の基R(2)およびR(4)は各々相互に独立してピロール-1-イル、ピロール-2-イルまたはピロール-3-イルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、Br、I、-CN、(C₂-C₈)-アルカノイル、(C₂-C₈)-アルコキシカルボニル、ホルミル、カルボキシル、-CF₃、メチルおよびメトキシよりなる群から選択される置換基1～4個により置換されており；

10

あるいは、他の基R(2)およびR(4)は各々R(22)-SO₂-、R(23)R(24)N-CO-、R(28)-CO-またはR(29)R(30)N-SO₂であり；

R(22)およびR(28)は相互に独立してメチルまたは-CF₃であり；

R(23)、R(24)、R(29)およびR(30)は相互に独立して水素またはメチルであり；

あるいは、他の基R(2)およびR(4)は各々相互に独立して-OR(35)または-NR(35)R(36)であり；

R(35)およびR(36)は相互に独立して水素または炭素原子1、2、3、4、5または6個を有するアルキルであり；

【0064】

あるいは、R(35)とR(36)は一緒になってメチレン基4～7個となり、うちCH₂基1個は酸素、-S-、-NH-、-NCH₃または-N-ベンジルで置き換えられることができ；

20

他の基R(3)は各々水素、-SR(25)、-OR(25)、-NR(25)R(26)または-CR(25)R(26)R(27)であり；

R(25)は水素、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

あるいは、R(25)は-(C₁-C₉)-ヘテロアリアルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

30

R(26)およびR(27)は相互に独立してR(25)と同様に定義されるか、または水素または炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキルであり；

他の基R(6)、R(7)、R(8)、R(9)およびR(10)は-CO-N=C(NH₂)₂であり；

他の基R(6)およびR(10)は各々相互に独立して水素、炭素原子1、2、3または4個を有するアルキル、F、Cl、-OR(132)、-NR(133)R(134)またはCF₃であり；

R(132)、R(133)およびR(134)は相互に独立して水素または炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルであり；

他の基R(7)およびR(9)は各々相互に独立して水素、F、Cl、Br、I、OH、-CN、CF₃、-CO-N=C(NH₂)₂、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキル、炭素原子2、3、4、5、6、7または8個を有するアルケニルまたは-(CH₂)_{mm}R(114)であり；

40

mmは0、1または2であり；

R(114)は-(C₃-C₈)-シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、-CF₃、メチル、メトキシおよび-NR(115)R(116)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(115)およびR(116)は水素または-CH₃であり；

あるいは、他の基R(7)およびR(9)は各々相互に独立してピロール-1-イル、ピロール-2-イルまたはピロール-3-イルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、Br、I、-CN、(C₂-C₈)-アルカノイル、(C₂-C₈)-アルコキシカルボニル、ホルミル、カルボキシル、-CF₃、メチルおよびメトキシよりなる群から選択される置換基1～4個によ

50

り置換されており；

あるいは、他の基R(7)およびR(9)は各々R(122)-SO₂-、 R(123)R(124)N-CO-、 R(128)-CO-
またはR(129)R(130)N-SO₂であり；

R(122)およびR(128)は相互に独立してメチルまたは-CF₃であり；

R(123)、 R(124)、 R(129)およびR(130)は相互に独立して水素またはメチルであり；

あるいは、他の基R(7)およびR(9)は各々相互に独立して-OR(135)または-NR(135)R(136)で
あり；

R(135)およびR(136)は相互に独立して水素または炭素原子 1、 2、 3、 4、 5 または 6 個
を有するアルキルであり；

あるいは、R(135)とR(136)は一緒になってメチレン基 4 ~ 7 個となり、うちCH₂基 1 個は
酸素、-S-、 -NH-、 -NCH₃または - N - ベンジルで置き換えられることができ；

他の基R(8)は各々水素、-SR(125)、 -OR(125)、 -NR(125)R(126)または-CR(125)R(126)R(
127)であり；

R(125)は水素、炭素原子 1、 2、 3、 4、 5、 6、 7 または 8 個を有するアルキルまたは
フェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、 CH₃、 メトキシ、ヒドロ
キシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基 1
~ 3 個で置換されており；

あるいは、R(125)は-(C₁-C₉)-ヘテロアリールであり、これは未置換であるか、またはF
、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノ
よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(126)およびR(127)は相互に独立してR(125)と同様に定義されるか、または水素または炭
素原子 1、 2、 3、 4、 5、 6、 7 または 8 個を有するアルキルであり；

A は存在しないか、または-NR(11)-CO-、 -NR(12)-CO-NR(13)-、 -NR(17)-CO-NR(18)-SO₂-
、 -NR(19)-SO₂-、 -SO₂-NR(19)-SO₂-、 -SO₂-NR(19)-CO-、 -O-CO-NR(19)-SO₂-または-CR(
20)=CR(21)-であり；

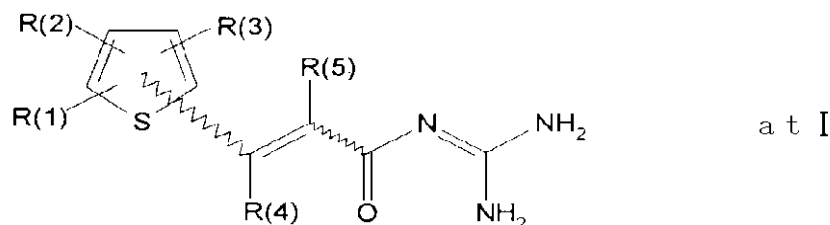
R(11)、 R(12)、 R(13)、 R(17)、 R(18)、 R(19)、 R(20)およびR(21)は相互に独立して
水素または炭素原子 1、 2、 3、 4、 5、 6、 7 または 8 個を有するアルキルである } の
ジアリールジカルボン酸ジグアニドおよびその製薬上許容し得る塩；

【 0 0 6 5 】

(HOE 96 / F 026)

at) 下記式 a t I :

【 化 1 6 1 】



〔 式中 〕

置換基R(1)、 R(2)およびR(3)の少なくとも 1 つは-O_p-(CH₂)_s-C_qF_{2q+1}、 R(40)CO-またはR
(31)SO_k-であり；

p は 0 または 1 であり；

s は 0、 1、 2、 3 または 4 であり；

q は 1、 2、 3、 4、 5、 6、 7 または 8 であり；

k は 0、 1 または 2 であり；

R(40)は炭素原子 1、 2、 3、 4、 5、 6、 7 または 8 個を有するアルキル、炭素原子 1
、 2、 3、 4、 5、 6、 7 または 8 個を有するペルフルオロアルキル、炭素原子 3、 4、
5、 6、 7 または 8 個を有するシクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であ
るか、またはF、Cl、CF₃、メチルおよびメトキシよりなる群から選択される置換基 1 ~

3個で置換されており；

R(31)は炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキル、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するペルフルオロアルキル、炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するシクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチルおよびメトキシよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

あるいは、R(31)はNR(41)R(42)であり；

R(41)およびR(42)は相互に独立して水素、炭素原子1、2、3または4個を有するアルキル、炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルであり；

あるいは、R(41)とR(42)は一緒になってメチレン基4または5個となり、うちCH₂基1個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN-ベンジルで置き換えられることができ；

そして他の置換基R(1)、R(2)およびR(3)は各々相互に独立してH、F、Cl、Br、I、CN、
-O_{na}-C_{ma}H_{2ma+1}または-O_{ga}C_{ra}H_{2ra}R(10)であり；

naは0または1であり；

maは0、1、2、3、4、5、6、7または8であり；

gaは0または1であり；

raは0、1、2、3または4であり；

R(10)は炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するシクロアルキルまたはフェニルであり、ここでフェニルは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチルおよびメトキシよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(4)およびR(5)は相互に独立して水素、F、Cl、Br、I、CN、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキル、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するペルフルオロアルキル、炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するシクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(14)R(15)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

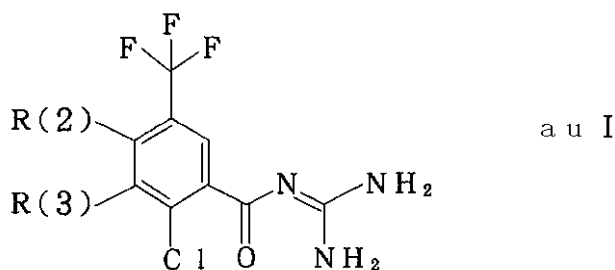
R(14)およびR(15)は相互に独立してH、炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルまたは炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルである〕の置換チオフェニルアルケニルカルボン酸グアニジドおよびその製薬上許容し得る塩；

【0066】

(HOE 96 / F 032)

au) 下記式 a u I：

【化162】



〔式中：

R(2)およびR(3)は相互に独立して、水素、Cl、Br、I、(C₁-C₈)-アルキル、(C₃-C₈)-シクロアルキルまたは-OR(5)であり；

R(5)は(C₁-C₈)-アルキルまたは-C_dH_{2d}-(C₃-C₈)-シクロアルキルであり；

dは0、1または2であり；

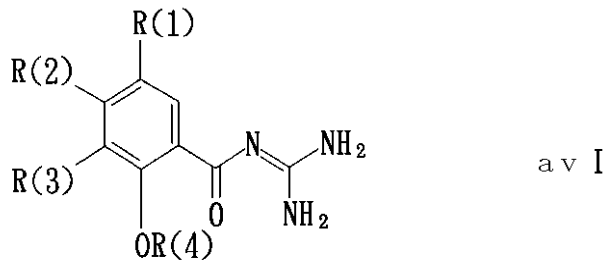
ここで2置換基R(2)およびR(3)の一方は常に水素であるが、ただし両置換基R(2)およびR(3)が同時に水素であることはない〕のオルト置換ベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【 0 0 6 7 】

(HOE 96 / F 042)

av) 下記式 a v I :

【 化 1 6 3 】



10

〔 式中 〕

R(1)はH、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキル、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルコキシ、炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するシクロアルキル、炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するシクロアルコキシまたはX_a-(CH₂)_b-(CF₂)_c-CF₃であり；
Xは酸素、S、NR(5)であり；

aは0または1であり；

20

bは0、1または2であり；

cは0、1、2または3であり；

R(5)はH、炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルまたは-C_dH_{2d}R(6)であり；

dは0、1、2、3または4であり；

R(6)は炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するシクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族フェニル、ビフェニリルまたはナフチルは未置換であるかまたはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(7)R(8)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(7)およびR(8)は相互に独立してHまたは炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルであり；

30

あるいは、R(1)は-SR(10)、-OR(10)または-CR(10)R(11)R(12)であり；

R(10)はシクロアルキル環に炭素原子3、4、5、6、7または8個を有する-C_fH_{2f}-シクロアルキルまたはフェニルであり、ここでフェニルは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

fは0、1または2であり；

R(11)およびR(12)は相互に独立してR(10)と同様に定義されるか、または水素または炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルであり；

あるいは、R(1)はフェニル、ナフチル、ビフェニリルまたは炭素原子1、2、3、4、5、6、7、8または9個を有するヘテロアリールであり、後者は環の炭素原子または窒素原子を介して連結しており、これは各々未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

40

あるいは、R(1)は-SR(13)、-OR(13)、-NHR(13)、-NR(13)R(14)、-CHR(13)R(15)、-C〔R(15)R(16)OH〕、-C≡CR(18)、-C〔R(19)〕=CHR(18)、-C〔R(20)R(21)〕_k-(CO)-〔C R(22)R(23)〕_l-R(24)であり；

kは0、1、2、3または4であり；

lは0、1、2、3または4であり；

R(13)およびR(14)は同じかまたは異なっていて、-(CH₂)_g-(CHOH)_h-(CH₂)_i-(CHOH)_j-R(17)または-(CH₂)_g-O-(CH₂-CH₂O)_h-R(24)であり；

50

R(17)は水素またはメチルであり；

g、hおよびiは同じかまたは異なっていて、0、1、2、3または4であり；

jは1、2、3または4であり；

R(15)およびR(16)は同じかまたは異なっていて、水素、炭素原子1、2、3、4、5または6個を有するアルキルであるか、またはそれらを担持している炭素原子と一緒に炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するシクロアルキルを形成し；

R(18)はフェニルであり、これは未置換であるかまたはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(25)R(26)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(25)およびR(26)はHまたは炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルであり；
あるいは、R(18)は炭素原子1、2、3、4、5、6、7、8または9個を有するヘテロアリールであり、これは未置換であるかまたは、フェニルの場合と同様に置換されており；

あるいは、R(18)は炭素原子1、2、3、4、5または6個を有するアルキルであり、これは未置換であるか、または、OH 1～3個で置換されており；

あるいは、R(18)は炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するシクロアルキルであり；

R(19)、R(20)、R(21)、R(22)およびR(23)は同じかまたは異なっていて、水素、またはメチルであり；

R(24)はH、炭素原子1、2、3、4、5または6個を有するアルキル、炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するシクロアルキルまたは-C_mH_{2m}-R(18)であり；

mは1、2、3または4であり；

R(2)およびR(3)はR(1)と同様に定義され；

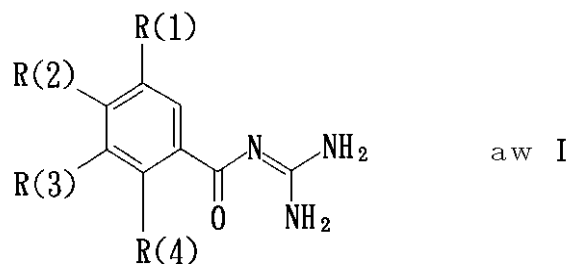
R(4)は炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルである } のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【0068】

(HOE 96 / F 043)

aw) 下記式 aw I：

【化164】



aw I

〔式中：

R(1)はH、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキル、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルコキシ、炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するシクロアルキル、炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するシクロアルコキシまたはX_a-(CH₂)_b-(CF₂)_c-CF₃であり；
Xは酸素、S、NR(5)であり；

aは0または1であり；

bは0、1または2であり；

cは0、1、2または3であり；

R(5)はH、炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルまたは-C_dH_{2d}-R(6)であり；

dは0、1、2、3または4であり；

R(6)は炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するシクロアルキル、フェニル、ビフェニルまたはナフチルであり、ここで芳香族フェニル、ビフェニルまたはナフチルは

未置換であるかまたはF、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシおよびNR(7)R(8)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(7)およびR(8)は独立してHまたは炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルであり；

あるいは、R(1)は-SR(10)、-OR(10)または-CR(10)R(11)R(12)であり；

R(10)はシクロアルキル環に炭素原子3、4、5、6、7または8個を有する $-\text{C}_f\text{H}_{2f}-$ シクロアルキルまたはフェニルであり、ここでフェニルは未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、 CH_3 、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

fは0、1または2であり；

10

R(11)およびR(12)は相互に独立してR(10)と同様に定義されるか、または水素または炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルであり；

あるいは、R(1)はフェニル、ナフチル、ピフェニリルまたは炭素原子1、2、3、4、5、6、7、8または9個を有するヘテロアリールであり、後者は環の炭素原子または窒素原子を介して連結しており、これは各々未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、 CH_3 、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

あるいは、R(1)は-SR(13)、-OR(13)、-NHR(13)、-NR(13)R(14)、-CHR(13)R(15)、-C[R(15)R(16)OH]、 $-\text{C}\equiv\text{CR}(18)$ 、 $-\text{C}[\text{R}(19)]=\text{CHR}(18)$ 、 $-\text{C}[\text{R}(20)\text{R}(21)]_k-(\text{CO})-[\text{C}\text{R}(22)\text{R}(23)]_l-\text{R}(24)$ であり；

20

kは0、1、2、3または4であり；

lは0、1、2、3または4であり；

R(13)およびR(14)は同じかまたは異なっていて、 $-(\text{CH}_2)_g-(\text{CHOH})_h-(\text{CH}_2)_i-(\text{CHOH})_j-\text{R}(17)$ または $-(\text{CH}_2)_g-\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O})_h-\text{R}(24)$ であり；

R(17)は水素またはメチルであり；

g、hおよびiは同じかまたは異なっていて、0、1、2、3または4であり；

jは1、2、3または4であり；

R(15)およびR(16)は同じかまたは異なっていて、水素、炭素原子1、2、3、4、5または6個を有するアルキルであるか、またはそれらを担持している炭素原子と一緒に炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するシクロアルキルを形成し；

30

R(18)はフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシおよびNR(25)R(26)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(25)およびR(26)はHまたは炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルであり；

あるいは、R(18)は炭素原子1、2、3、4、5、6、7、8または9個を有するヘテロアリールであり、これは未置換であるかまたは、フェニルの場合と同様に置換されており；

あるいは、R(18)は炭素原子1、2、3、4、5または6個を有するアルキルであり、これは未置換であるか、または、OH 1～3個で置換されており；

あるいは、R(18)は炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するシクロアルキルであり；

40

R(19)、R(20)、R(21)、R(22)およびR(23)は同じかまたは異なっていて、水素、またはメチルであり；

R(24)はH、炭素原子1、2、3、4、5または6個を有するアルキル、炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するシクロアルキルまたは $-\text{C}_m\text{H}_{2m}-\text{R}(18)$ であり；

mは1、2、3または4であり；

2つの置換基R(2)およびR(3)の一方はヒドロキシルであり；

そして置換基R(2)およびR(3)のもう一方は各々R(1)と同様に定義され；R(4)は炭素原子1、2、3または4個を有するアルキル、炭素原子1、2、3または4個を有するアルコキシ、F、Cl、Br、Iまたは $-(\text{CH}_2)_n-(\text{CF}_2)_o-\text{CF}_3$ であり；

nは0または1であり；

50

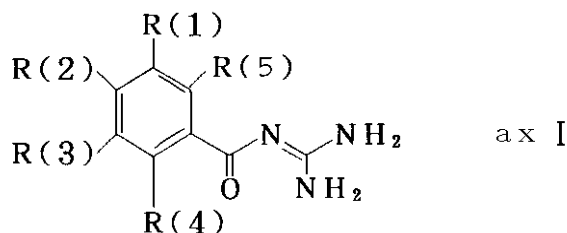
o は 0 または 1 である } のオルト置換ベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【 0 0 6 9 】

(HOE 96 / F 135)

ax) 下記式 a x I

【 化 1 6 5 】



10

〔 式中 〕

R(1)、 R(2)およびR(3)は相互に独立して、R(10)-SO_a-またはR(14)R(15)-N-SO₂-であり；
a は 0、 1 または 2 であり；

R(10)、R(14)およびR(15)は相互に独立して、炭素原子 1、 2、 3、 4、 5、 6、 7 または 8 個を有するアルキル、炭素原子 1、 2、 3、 4、 5、 6、 7 または 8 個を有するペルフルオロアルキル、炭素原子 3、 4、 5 または 6 個を有するアルケニルまたは-C_{ab}H_{2ab}-R(16)であり；

20

ab は 0、 1、 2、 3 または 4 であり；

R(16)は炭素原子 3、 4、 5、 6 または 7 個を有するシクロアルキル、またはフェニルであり、これは未置換であるか、または F、 Cl、 CF₃、 メチル、 メトキシおよびNR(17)R(18)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(17)およびR(18)は相互に独立して、水素、CF₃または炭素原子 1、 2、 3 または 4 個を有するアルキルであり；

あるいは、R(14)およびR(15)は一緒になってメチレン基 4 ~ 5 個となり、うちCH₂基 1 個は酸素、イオウ、NH、 N-CH₃または N - ベンジルで置き換えられることができ；

または

R(14)およびR(15)は水素であり；

30

あるいは、R(1)、 R(2)およびR(3)は相互に独立して、SR(21)、 -OR(22)、 -NR(23)R(24)または-CR(25)R(26)R(27)であり；

R(21)、 R(22)、 R(23)およびR(25)は相互に独立して、-C_bH_{2b}-(C₁-C₉)ヘテロアリアルであり、これは未置換であるか、または F、 Cl、 CF₃、 CH₃、 メトキシ、 ヒドロキシル、 アミノ、 メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

b は 0、 1 または 2 であり；

R(24)、 R(26)およびR(27)は相互に独立して、水素、炭素原子 1、 2、 3 または 4 個を有するアルキルまたは炭素原子 1、 2、 3 または 4 個を有するペルフルオロアルキルであり；

40

【 0 0 7 0 】

あるいは、R(1)、 R(2)およびR(3)は相互に独立して、水素、 F、 Cl、 Br、 I、 CN、 -(Xa)_{dg}-C_{da}H_{2da+1}、 -(Xb)_{dh}-(CH₂)_{db}-C_{de}F_{2de+1}、炭素原子 3、 4、 5、 6、 7 または 8 個を有するアルケニルまたは-C_{df}H_{2df}R(30)であり；

(Xa)は酸素、イオウまたはNR(33)であり；

R(33)は水素、炭素原子 1、 2、 3 または 4 個を有するアルキルまたは炭素原子 1、 2、 3 または 4 個を有するペルフルオロアルキルであり；

dg は 0 または 1 であり；

(Xb)は酸素、イオウまたはNR(34)であり；

R(34)は水素、炭素原子 1、 2、 3 または 4 個を有するアルキルまたは炭素原子 1、 2、

50

3 または 4 個を有するペルフルオロアルキルであり；

dh は 0 または 1 であり；

da は 0、1、2、3、4、5、6、7 または 8 であり；

db は 0、1、2、3 または 4 であり；

de は 0、1、2、3、4、5、6 または 7 であり；

df は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(30) は炭素原子 3、4、5、6、7 または 8 個を有するシクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族フェニル、ビフェニリルまたはナフチルは未置換であるか、または F、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよび NR(31)R(32) よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

10

R(31) および R(32) は水素、炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルまたは炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するペルフルオロアルキルであり；

あるいは、R(1)、R(2) および R(3) は相互に独立して、NR(40)R(41) または -(Xe)-(CH₂)_eb R(45) であり；

R(40) および R(41) は相互に独立して、水素、炭素原子 1、2、3、4、5、6、7 または 8 個を有するアルキル、炭素原子 1、2、3、4、5、6、7 または 8 個を有するペルフルオロアルキルまたは (CH₂)_e-R(42) であり；

e は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(42) は炭素原子 3、4、5、6 または 7 個を有するシクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよび NR(43)R(44) よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

20

R(43) および R(44) は相互に独立して、水素、CF₃ または炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルであり；

【 0 0 7 1 】

あるいは、R(40) および R(41) は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個となり、うち CH₂ 基 1 個は酸素、イオウ、NH、N-CH₃ または N - ベンジルで置き換えられることができ；

(Xe) は酸素、イオウまたは NR(47) であり；

R(47) は水素、炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルまたは炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するペルフルオロアルキルであり；

eb は 0、1、2、3 または 4 であり；

30

R(45) は炭素原子 3、4、5、6 または 7 個を有するシクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、CF₃、メチル、メトキシ、NR(50)R(51) および -(Xfa)-(CH₂)_ed-(Xfb)R(46) よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

Xfa は CH₂、酸素、イオウまたは NR(48) であり；

Xfb は酸素、イオウまたは NR(49) であり；

R(48)、R(49)、R(50) および R(51) は水素、炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルまたは炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するペルフルオロアルキルであり；

ed は 1、2、3 または 4 であり；

R(46) は水素、炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルまたは炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するペルフルオロアルキルであり；

40

あるいは、R(1)、R(2) および R(3) は相互に独立して、-CHR(52)R(53) であり；

R(52) は -(CH₂)_g-(CHOH)_h-(CH)_i-(CHOH)_k-R(54) または -(CH₂)_g-O-(CH₂-CH₂O)_h-R(54) であり；

R(54) は水素またはメチルであり；

g、h、i は同じかまたは異なっていて、0、1、2、3 または 4 であり；

k は 1、2、3 または 4 であり；

R(53) は水素または炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルであり；

あるいは、R(1)、R(2) および R(3) は相互に独立して、-C(OH)R(55)R(56) であり；

R(55) および R(56) は同じか、または異なっていて、水素または炭素原子 1、2、3 また

50

は 4 個を有するアルキルであり ;

あるいは、R(55)およびR(56)は一緒になって、炭素原子 3、4、5 または 6 個を有するシクロアルキルであり ;

あるいは、R(55)は -CH₂OH であり ;

そして、

R(4)およびR(5)は相互に独立して、炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキル、炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルコキシ、OH、F、Cl、Br、I、CN、-O_n-(CH₂)_o-(CF₂)_p-CF₃ であり ;

n は 0 または 1 であり ;

o は 0、1 または 2 であり ;

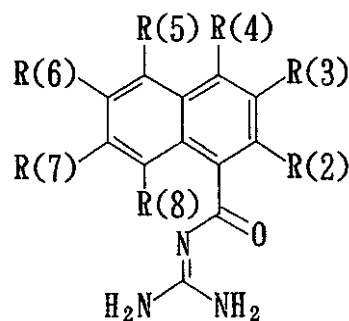
p は 0、1 または 2 である } のビスオルト置換ベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩 ;

【 0 0 7 2 】

(HOE 96 / F 136)

ay) 下記式 a y I

【 化 1 6 6 】



a y I

〔 式中 :

R(2)、R(3)、R(4)、R(5)、R(6)、R(7)およびR(8)は相互に独立して、H、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、CF₃、C₂F₅またはX_aY_bZであり ;

XはO、S、NR(10)、CR(11)R(12)、C=O、C(=O)NR(10)、C(=O)O、SO、SO₂、SO₂NR(10)、OC=O、NR(10)C=OまたはNR(10)SO₂であり、ここでナフタレン環との結合は各々の場合左の原子により行われ ;

R(10)、R(11)およびR(12)は相互に独立して、H、炭素原子 1、2、3、4、5 または 6 個を有するアルキル、炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するペルフルオロアルキルまたは炭素原子 3、4、5、6 または 7 個を有するシクロアルキルであり ;

a は 0 または 1 であり ;

YはCH₂基 1、2、3、4、5、6、7 または 8 個を有するアルキレンであり ; これらのCH₂基の 1 個がO、S、NR(13)またはo -、p - もしくはm - フェニレンで置き換えられることができ ;

R(13)はH、炭素原子 1、2、3、4、5 または 6 個を有するアルキル、炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するペルフルオロアルキルまたは炭素原子 3、4、5 または 6 個を有するシクロアルキルであり ;

b は 0 または 1 であり ;

ZはH、炭素原子 1、2、3、4、5、6 または 7 個を有するアルキル、炭素原子 3、4、5、6 または 7 個を有するシクロアルキル、C(=O)R(15)、SO₂R(15)、NR(16)R(17)またはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、Br、CF₃、メチル、メトキシ、およびNR(21)R(22)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個により置換されており ;

R(21)およびR(22)は相互に独立して、Hまたは炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルまたは炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するペルフルオロアルキルであり ;

R(15)はN=C(NH₂)₂、NR(18)R(19)、N(CH₂)_cNR(18)R(19)またはOR(20)であり ;

c は 2 または 3 であり ;

R(18)およびR(19)は相互に独立して、H、炭素原子 1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキルまたは炭素原子 1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルであり ;

あるいは、R(18)およびR(19)は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個となり、うちCH₂基 1 個は酸素、S、NH、N-CH₃、N - ベンジルまたはN - (p - クロロフェニル) で置き換えられることができ ;

R(20)はH、炭素原子 1、2、3、4、5または6個を有するアルキル、炭素原子 1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルまたは炭素原子 3、4、5、6または7個を有するシクロアルキルであり ;

R(16)およびR(17)は相互に独立して、H、炭素原子 1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキルまたは炭素原子 1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルであり ;

あるいは、R(16)およびR(17)は一緒になってメチレン基 4 ~ 5 個となり、うちCH₂基 1 個は酸素、S、NH、N-CH₃、N - ベンジルまたはN - (p - クロロフェニル) で置き換えられることができ ;

あるいは、Z は炭素原子 1、2、3、4、5、6、7、8または9個を有するN含有複素環であり、ここでN含有複素環はNまたはCを介して結合し、そして未置換であるか、またはF、Cl、Br、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(21)R(22)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており ;

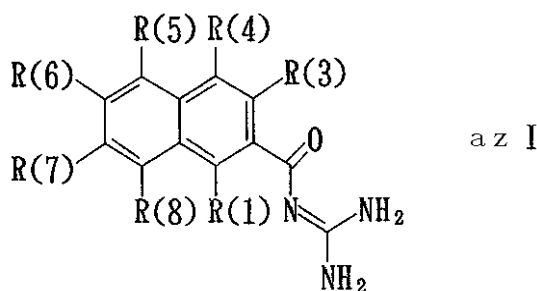
但し、R(4)がアルコキシ基である場合、置換基(R2)、R(3)、R(5)、R(6)、R(7)およびR(8)の少なくとも1個は水素ではない)の置換 1 - ナフトイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩 ;

【 0 0 7 3 】

(HOE 96 / F 137)

az) 下記式 a z I

【 化 1 6 7 】



〔 式中 :

置換基R(1)、R(3)、R(4)、R(5)、R(6)、R(7)およびR(8)の少なくとも1個はXY_aWZまたはX'Y_aWZ'であり ;

XはO、S、NR(10)またはCR(11)R(12)であり ;

R(10)、R(11)およびR(12)は相互に独立して、H、炭素原子 1、2、3、4、5または6個を有するアルキル、炭素原子 1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルまたは炭素原子 3、4、5、6または7個を有するシクロアルキルであり ;

YはCH₂基 1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキレンであり、ここでこれらCH₂基の1個はO、S、NR(13)またはo -、p - もしくはm - フェニレンで置き換えられることができ ;

R(13)はH、炭素原子 1、2、3、4、5または6個を有するアルキル、炭素原子 1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルまたは炭素原子 3、4、5または6個を有するシクロアルキルであり ;

a は 0 または 1 であり ;

Wは CH_2 、 SO_2 、 $\text{S}(=\text{O})(=\text{NH})$ または、Wが基 XY_a のヘテロ原子に直ちに続いていないときは、またOまたは $\text{NR}(14)$ であり；

R(14)はH、炭素原子1、2、3、4、5または6個を有するアルキル、炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルまたは炭素原子3、4、5または6個を有するシクロアルキルであり；

Zは $\text{C}(=\text{O})\text{R}(15)$ 、 $\text{SO}_2\text{R}(15)$ または、WがOまたは $\text{NR}(14)$ でないときは、また $\text{NR}(16)\text{R}(17)$ であり；

R(15)は $\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$ 、 $\text{NR}(18)\text{R}(19)$ 、 $\text{N}(\text{CH}_2)_b\text{NR}(18)\text{R}(19)$ また $\text{OR}(20)$ であり；

bは2または3であり；

R(18)およびR(19)は相互に独立して、H、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキルまたは炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルであり；

【0074】

あるいは、R(18)およびR(19)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うち CH_2 基1個は酸素、S、NH、 $\text{N}-\text{CH}_3$ 、N-ベンジルまたはN-(p-クロロフェニル)で置き換えられることができ；

R(20)はH、炭素原子1、2、3、4、5または6個を有するアルキル、炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルまたは炭素原子3、4、5、6または7個を有するシクロアルキルであり；

R(16)およびR(17)は相互に独立して、H、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキルまたは炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルであり；

あるいは、R(16)およびR(17)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うち CH_2 基1個は酸素、S、NH、 $\text{N}-\text{CH}_3$ 、N-ベンジルまたはN-(p-クロロフェニル)で置き換えられることができ；

X'は $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}(30)$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ 、SO、 SO_2 、 $\text{SO}_2\text{NR}(30)$ 、 $\text{OC}=\text{O}$ 、 $\text{NR}(30)\text{C}=\text{O}$ または $\text{NR}(30)\text{SO}_2$ であり；

ここでナフタレン環の連結は各々の場合左で原子を経て行われ；

R(30)はH、炭素原子1、2、3、4、5または6個を有するアルキル、炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルまたは炭素原子3、4、5、6または7個を有するシクロアルキルであり；

Z'は $\text{C}(=\text{O})\text{R}(15)$ 、 $\text{SO}_2\text{R}(15)$ 、炭素原子1、2、3、4、5、6、7、8または9個を有するN含有複素環であり、ここでN含有複素環はNまたはCを介して結合し、そして未置換であるか、またはF、Cl、Br、 CF_3 、メチル、メトキシおよび $\text{NR}(21)\text{R}(22)$ よりなる群から選択される置換基1～3個により置換されており；

R(21)およびR(22)は相互に独立して、H、炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルまたは炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルであり；

R(15)は $\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$ 、 $\text{NR}(18)\text{R}(19)$ 、 $\text{N}(\text{CH}_2)_b\text{NR}(18)\text{R}(19)$ または $\text{OR}(20)$ であり；

R(18)およびR(19)は相互に独立してH、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキルまたは炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルであり；

あるいは、R(18)およびR(19)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うち CH_2 基1個は酸素、S、NH、 $\text{N}-\text{CH}_3$ 、N-ベンジルまたはN-(p-クロロフェニル)で置き換えられることができ；

bは2または3であり；

R(20)はH、炭素原子1、2、3、4、5または6個を有するアルキル、炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルまたは炭素原子3、4、5、6または7個を有するシクロアルキルであり；

あるいは、Z'は、WがOまたは $\text{NR}(14)$ でないときは、 $\text{NR}(16)\text{R}(17)$ であり；

R(16)およびR(17)は相互に独立してH、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個

10

20

30

40

50

を有するアルキルまたは炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するペルフルオロアルキルであり；

【 0 0 7 5 】

あるいは、R(16)およびR(17)は一緒になって、4～5 個のメチレン基となり、うちCH₂基 1 個は酸素、S、NH、N-CH₃、N-ベンジルまたはN-(p-クロロフェニル)で置き換えられることができ；

そして各々の場合上述した定義がいずれも該当していない残りの置換基R(1)、R(3)、R(4)、R(5)、R(6)、R(7)およびR(8)は相互に独立して、H、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、CF₃、C₂F₅またはV_pQ_qUであり；

VはO、S、SO、SO₂、NR(60)、OC=O、C=O、C(=O)NR(60)、C(=O)OまたはCR(66)R(67)であり； 10

R(60)、R(66)およびR(67)は相互に独立してH、炭素原子 1、2、3、4、5 または 6 個を有するアルキル、炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するペルフルオロアルキルまたは炭素原子 3、4、5、6 または 7 個を有するシクロアルキルであり；

pは0または1であり；

QはCH₂基 1、2、3、4、5、6、7 または 8 個を有するアルキレンであり、ここでこれらCH₂基の 1 個はO、S、NR(68)またはo-、p-もしくはm-フェニレンで置き換えられることができ；

R(68)はH、炭素原子 1、2、3、4、5 または 6 個を有するアルキル、炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するペルフルオロアルキルまたは炭素原子 3、4、5 または 6 個を有するシクロアルキルであり； 20

qは0または1であり；

UはH、炭素原子 1、2、3、4、5、6 または 7 個を有するアルキル、炭素原子 3、4、5、6 または 7 個を有するシクロアルキル、C(=O)R(65)、SO₂R(65)、NR(61)R(62)またはフェニレンであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、Br、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(63)R(64)よりなる群から選択される置換基 1～3 個で置換されていて；

R(63)およびR(64)は相互に独立して、H、炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルまたは炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するペルフルオロアルキルであり；

R(65)はN=C(NH₂)₂、NR(61)R(62)またはOR(60)であり；

R(61)およびR(62)は相互に独立して、H、炭素原子 1、2、3、4、5、6、7 または 8 個を有するアルキルまたは炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するペルフルオロアルキルであり； 30

あるいは、R(61)およびR(62)は、一緒になって、メチレン基 4～5 個となり、うちCH₂基 1 個は酸素、S、NH、N-CH₃、N-ベンジルまたはN-(p-クロロフェニル)で置き換えられることができ；

あるいは、Uは炭素原子 1、2、3、4、5、6、7、8 または 9 個を有するN含有複素環であり、ここでN含有複素環はNまたはCを介して連結され、そして未置換であるか、またはF、Cl、Br、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(63)R(64)よりなる群から選択される置換基 1～3 個で置換されており；

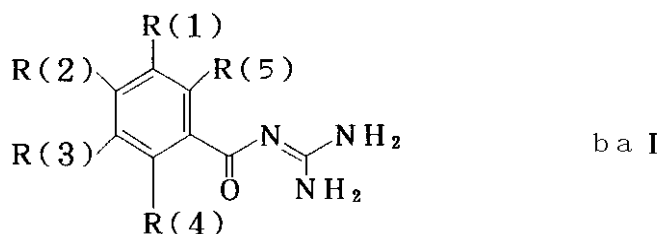
そして置換基R(5)、R(6)、R(7)およびR(8)の少なくとも 1 個は水素ではない)の置換 2 - ナフトイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩； 40

【 0 0 7 6 】

(HOE 96 / F 141)

ba) 下記式 b a I

【 化 1 6 8 】



〔式中：〕

R(1)は、H、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキル、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルコキシ、炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するシクロアルキル、炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するシクロアルコキシまたはXa-(CH₂)_b-(CF₂)_c-CF₃であり；

Xは酸素、イオウまたはNR(9)であり；

aは0または1であり；

bは0、1または2であり；

cは0、1、2または3であり；

R(9)はH、炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルまたは-C_dH_{2d}R(6)であり；

dは0、1、2、3または4であり；

R(6)は炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するシクロアルキル、フェニル、ピフェニルまたはナフチルであり、ここで芳香族フェニル、ピフェニルまたはナフチルは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(7)R(8)よりなる群から選択される置換基1～3個により置換されており；

R(7)およびR(8)は相互に独立して、Hまたは炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルであり；

あるいは、R(1)は-SR(10)、-OR(10)または-CR(10)R(11)R(12)であり；

R(10)はシクロアルキル環に炭素原子3、4、5、6、7または8個を有する-C_fH_{2f}-シクロアルキル、炭素原子1、2、3、4、5、6、7、8または9個を有するヘテロアリールまたはフェニルであり、ここでヘテロアリールおよびフェニルは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個により置換されており；

fは0、1または2であり；

R(11)およびR(12)は相互に独立して、R(10)と同様に定義されるか、または水素または炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルであり；

あるいは、R(1)はフェニル、ナフチル、ピフェニルまたは炭素原子1、2、3、4、5、6、7、8または9個を有するヘテロアリールであり、後者は環の炭素または窒素原子を介して連結されており、基の各々は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個により置換されており、

【0077】

あるいは、R(1)は-SR(13)、-OR(13)、-NHR(13)、-NR(13)R(14)、-CHR(13)R(15)、-C〔R(15)R(16)〕OH、-C≡CR(18)、-C〔R(19)〕=CHR(18)、-C〔R(20)R(21)〕_k-(CO)-〔C R(22)R(23)〕_l-R(24)であり；

kは0、1、2、3または4であり；

lは0、1、2、3または4であり；

R(13)およびR(14)は同じか、または異なっていて、-(CH₂)_g-(CHOH)_h-(CH₂)_i-(CHOH)_{kk}-R(17)または-(CH₂)_g-O-(CH₂-CH₂O)_h-R(24)であり；

R(17)は水素またはメチルであり；

g、hおよびiは同じかまたは異なっていて、0、1、2、3または4であり；

kkは1、2、3または4であり；

R(15)およびR(16)は同じか、または異なっていて、水素、炭素原子 1、2、3、4、5 または 6 個を有するアルキルであるか、またはそれらを担持している炭素原子と一緒に なって炭素原子 3、4、5、6、7 または 8 個を有するシクロアルキルであり；

R(18)はフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、CF₃、メチル、メトキシ、およびNR(25)R(26)よりなる群から選択される置換基 1～3 個により置換されており；

R(25)およびR(26)は H または炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルであり；
あるいは、R(18)は炭素原子 1、2、3、4、5、6、7、8 または 9 個を有するヘテロ
アリールであり、これは未置換であるか、またはフェニルのように置換されており；
あるいは、R(18)は炭素原子 1、2、3、4、5 または 6 個を有するアルキルであり、こ
れは未置換であるか、または 1～3 個の OH により置換されており；

10

あるいは、

R(18)は炭素原子 3、4、5、6、7 または 8 個を有するシクロアルキルであり；

R(19)、R(20)、R(21)、R(22)およびR(23)は同じか、または異なっていて、水素または
メチルであり；

R(24)は H、炭素原子 1、2、3、4、5 または 6 個を有するアルキル、炭素原子 3、4
、5、6、7 または 8 個を有するシクロアルキルまたは -C_mH_{2m}-R(18)であり；

m は 1、2、3 または 4 であり；

2 個の置換基 R(2) および R(3) の 1 個は -O-CO-R(27) であり；

R(27)は炭素原子 1、2、3、4、5、6、7 または 8 個を有するアルキル、炭素原子 3
、4、5、6、7 または 8 個を有するシクロアルキル、フェニル、ビフェニリル、ナフチ
ル、ピリジルまたはキノリニルであり、ここでフェニル、ビフェニリル、ナフチル、ピ
リジルまたはキノリニルは未置換であるか、または F、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(
7)R(8)よりなる群から選択される置換基 1～3 個で置換されており；

20

R(7)およびR(8)は相互に独立して、水素または炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するア
ルキルであり；

置換基 R(2) および R(3) の 1 個は常に R(1) と同様に定義され；

R(4) および R(5) は相互に独立して、水素、炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキ
ルであり；炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルコキシ、F、Cl、Br、I、CN また
は -(CH₂)_n-(CF₂)_o-CF₃ であり；

30

n は 0 または 1 であり；

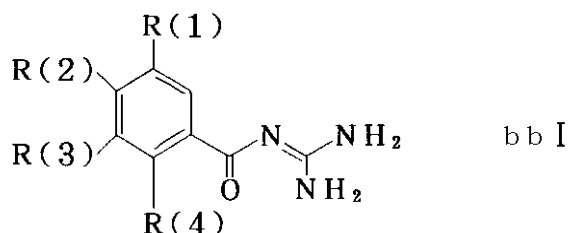
o は 0 または 1 である } のオルト置換ベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る
塩；

【 0 0 7 8 】

(HOE 96 / F 154)

bb) 下記式 b b I

【 化 1 6 9 】



40

b b I

〔 式中 〕

R(1)はR(13)-SO_mまたはR(14)R(15)N-SO₂-であり；

m は 1 または 2 であり；

R(13)は炭素原子 1、2、3、4、5、6、7 または 8 個を有するアルキル、炭素原子 1
、2、3、4、5、6、7 または 8 個を有するペルフルオロアルキル、炭素原子 3、4、
5、6、7 または 8 個を有するアルケニルまたは -C_nH_{2n}-R(16)であり；

50

n は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(16)は炭素原子 3、4、5、6、7 または 8 個を有するシクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここでフェニル、ビフェニリル、およびナフチルは未置換であるか、F、Cl、CF₃、メチル、メトキシ、およびNR(25)R(26)よりなる群から選択される置換基 1～3 個により置換されており；

R(25)およびR(26)は相互に独立して、水素、炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルまたは炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するペルフルオロアルキルであり；

R(14)は水素、炭素原子 1、2、3、4、5、6、7 または 8 個を有するアルキル、炭素原子 1、2、3、4、5、6、7 または 8 個を有するペルフルオロアルキル、炭素原子 3、4、5、6、7 または 8 個を有するアルケニルまたは-C_nH_{2n}-R(27)であり；

n は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(27)は炭素原子 3、4、5、6、7 または 8 個を有するシクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここでフェニル、ビフェニリルおよびナフチルは未置換であるか、または F、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(28)R(29)よりなる群から選択される置換基 1～3 個により置換されており；

R(28)およびR(29)は相互に独立して、水素、炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルまたは炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するペルフルオロアルキルであり；

R(15)は水素、炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルまたは炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するペルフルオロアルキルであり；

【 0 0 7 9 】

あるいは、R(14)およびR(15)は一緒になって、メチレン基 4～5 個となり、うちCH₂基 1 個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN-ベンジルで置き換えられることができ；

置換基R(2)およびR(3)の 1 個は水素であり；

そして他の置換基R(2)およびR(3)は各々の場合-CHR(30)R(31)であり；

R(30)は-(CH₂)_g-(CHOH)_h-(CH₂)_i-(CHOH)_k-R(32)または-(CH₂)_g-O-(CH₂-CH₂O)_h-R(24)であり；

R(24)およびR(32)は相互に独立して、水素またはメチルであり；

g、h、i は同じであるか、または異なっていて、0、1、2、3 または 4 であり；

k は 1、2、3 または 4 であり；

または他の置換基R(2)およびR(3)は各々の場合-C(OH)R(33)R(34)であり；

R(31)、R(33)およびR(34)は同じであるか、または異なっていて、水素または炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルであり；

あるいは、R(33)およびR(34)は一緒になって炭素原子 3、4、5 または 6 個を有するシクロアルキルであり；

あるいは、R(33)は-CH₂OHであり；

R(4)は炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキル、炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルコキシ、F、Cl、Br、I、CN、-(CH₂)_n-(CF₂)_o-CF₃であり；

n は 0 または 1 であり；

o は 0、1 または 2 である } のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【 0 0 8 0 】

(HOE 96 / F 202)

bc) 下記式 b c I

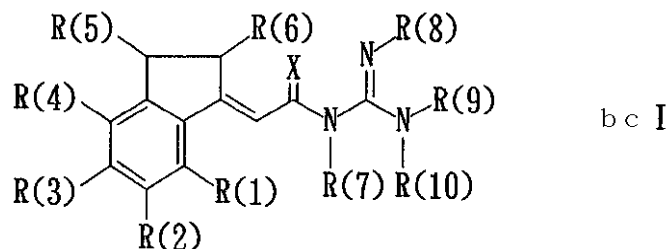
【 化 1 7 0 】

10

20

30

40



〔式中：〕

R(1)、R(2)、R(3)、R(4)、R(5)およびR(6)は相互に独立して、H、 C_1-C_{10} -アルキル
 ; 炭素原子1～6個を有するハロアルキル、O- C_1-C_{10} -アルキル、炭素原子1～6個を
 有するハロアルコキシ、F、Cl、Br、I、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、
 置換ヘテロアリール、OH、O-低級アルキル、O-アリール、O-低級アルキルアリー
 ル、O-置換アリール、O-低級アルキル-置換アリール、O-C(=O)- C_1-C_4 -アルキルア
 リール、O-C(=O)-NH- C_1-C_4 -アルキル、O-C(=O)-N(C_1-C_4 -アルキル)₂、NO₂、CN、CF
 3、NH₂、NH-C(=O)- C_1-C_4 -アルキル、NH-C(=O)-NH₂、COOH、C(=O)-O- C_1-C_4 -アルキ
 ル、C(=O)-NH₂、C(=O)-NH- C_1-C_4 -アルキル、C(=O)-N(C_1-C_4 -アルキル)₂、 C_1-C_4 -CO
 OH、 C_1-C_4 -アルキル-C(=O)-O- C_1-C_4 -アルキル、SO₃H、SO₂-アルキル、SO₂-アル
 キルアリール、SO₂-N-(アルキル)₂、SO₂-N(アルキル)(アルキルアリール)、C(=O)-R(1
 1)、 C_1-C_{10} -アルキル-C(=O)-R(11)、 C_2-C_{10} -アルケニル-C(=O)-R(11)、 C_2-C_{10} -アル
 キニル-C(=O)-R(11)、NH-C(=O)- C_1-C_{10} -アルキル-C(=O)-R(11)またはO- C_1-C_{11} -アル
 キル-C(=O)-R(11)であり；

R(11)は C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -アルキニル、アリール、置換アリール、NH₂、NH- C_1-C_4 -
 アルキル、N-(C_1-C_4 -アルキル)₂、SO₃H、SO₂-アルキル、SO₂-アルキルアリール
 、SO₂-N-(アルキル)₂またはSO₂-N(アルキル)(アルキルアリール)であり；

XはO、SまたはNHであり；

R(7)、R(8)、R(9)およびR(10)は相互に独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ア
 リール、アルキルアリールであり；

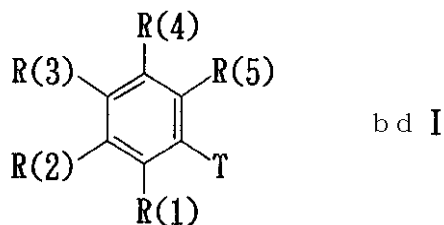
あるいは、R(8)およびR(9)は一緒になって、5 -、6 - または7 - 員複素環の一部を形成
 する〕のインダニリデンアセチルグアニジンまたはその製薬上許容し得る塩；

【0081】

(HOE 96 / F 226)

bd) 下記式 b d I

【化171】



〔式中：〕

Tは

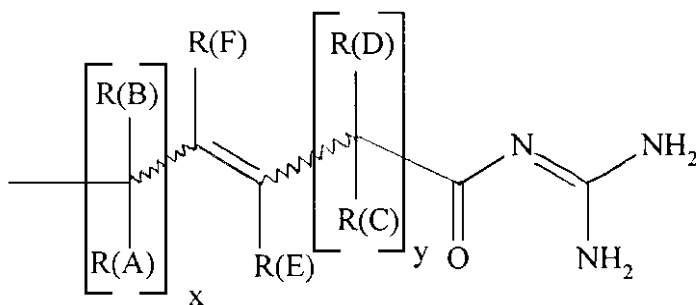
【化172】

10

20

30

40



であり；

10

R(A)は水素、F、Cl、Br、I、CN、OH、OR(6)、(C₁-C₄)-アルキル、O_r(CH₂)_aC_bF_{2b+1}、(C₃-C₈)-シクロアルキルまたはNR(7)R(8)であり；

rは0または1であり；

aは0、1、2、3または4であり；

bは1、2、3または4であり；

R(6)は(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₄)-ペルフルオロアルキル、(C₃-C₆)-アルケニル、(C₃-C₈)-シクロアルキル、フェニルまたはベンジルであり、ここでフェニル環は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(9)R(10)よりなる群から選択される置換基1～3個により置換されており；

R(9)およびR(10)はH、(C₁-C₄)-アルキルまたは(C₁-C₄)-ペルフルオロアルキルであり；

20

R(7)およびR(8)は相互に独立して、R(6)と同様に定義され；

あるいは、

R(7)およびR(8)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は酸素、イオウ、NH、N-CH₃またはN-ベンジルで置き換えられることができ；

R(B)、R(C)およびR(D)は独立してR(A)と同様に定義され；

xは0、1または2であり；

yは0、1または2であり；

R(F)は水素、F、Cl、Br、I、CN、OR(12)、(C₁-C₈)-アルキル、O_p(CH₂)_fC_gF_{2g+1}、(C₃-C₈)-シクロアルキルまたは(C₁-C₉)-ヘテロアリールであり；

30

pは0または1であり；

fは0、1、2、3または4であり；

gは1、2、3、4、5、6、7または8であり；

R(12)は(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-ペルフルオロアルキル、(C₃-C₈)-アルケニル、(C₃-C₈)-シクロアルキル、フェニルまたはベンジルであり、ここでフェニル環は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(13)R(14)よりなる群から選択される置換基1～3個により置換されており；

R(13)およびR(14)はH、(C₁-C₄)-アルキルまたは(C₁-C₄)-ペルフルオロアルキルであり；

R(E)は独立してR(F)と同様に定義され；

40

R(1)は独立してTと同様に定義され；

【0082】

あるいは、R(1)は水素、-O_kC_mH_{2m+1}、-O_n(CH₂)_pC_qF_{2q+1}、F、Cl、Br、I、CN、-(C=O)-N=C(NH₂)₂、-SO_rR(17)、-SO_{r2}NR(31)R(32)、-O_u(CH₂)_vC₆H₅、-O_{u2}-(C₁-C₉)-ヘテロアリールまたは-S_{u2}-(C₁-C₉)-ヘテロアリールであり；

kは0または1であり；

mは0、1、2、3、4、5、6、7または8であり；

nは0または1であり；

pは0、1、2、3または4であり；

qは1、2、3、4、5、6、7または8であり；

50

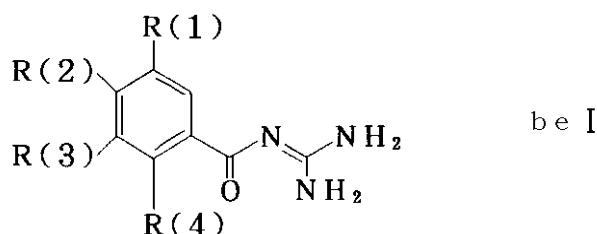
r は 0、1 または 2 であり；
 r_2 は 0、1 または 2 であり；
 $R(31)$ および $R(32)$ は相互に独立して、水素、 (C_1-C_8) - アルキルまたは (C_1-C_8) - ペルフルオロアルキルであり；
あるいは、 $R(31)$ および $R(32)$ は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個となり、うち CH_2 基 1 個は酸素、S、NH、N- CH_3 または N - ベンジルで置き換えられることができ；
 $R(17)$ は (C_1-C_8) - アルキルであり；
 u は 0 または 1 であり；
 u_2 は 0 または 1 であり；
 v は 0、1、2、3 または 4 であり；
ここでフェニル環は未置換であるか、または F、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシ、 $-(CH_2)_wN$
 $R(21)R(22)$ 、 $NR(18)R(19)$ および (C_1-C_9) - ヘテロアリールよりなる群から選択される置
換基 1 ~ 3 個により置換されており；
 $R(18)$ 、 $R(19)$ 、 $R(21)$ および $R(22)$ は相互に独立して、 (C_1-C_4) - アルキルまたは (C_1-C_4)
- ペルフルオロアルキルであり；
 w は 1、2、3 または 4 であり；
ここで (C_1-C_9) - ヘテロアリールの複素環は未置換であるか、または F、Cl、 CF_3 、メチル
またはメトキシからなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個により置換されており；
 $R(2)$ 、 $R(3)$ 、 $R(4)$ および $R(5)$ は相互に独立して、 $R(1)$ と同様に定義され、
あるいは、 $R(1)$ および $R(2)$ または $R(2)$ および $R(3)$ は各々の場合一緒になって $-CH=CH=CH=CH$
- であり、これは未置換であるか、または F、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシ、 $-(CH_2)_{w_2}NR($
 $24)R(25)$ および $NR(26)R(27)$ よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個により置換されて
おり；
 $R(24)$ 、 $R(25)$ 、 $R(26)$ および $R(27)$ は H、 (C_1-C_4) - アルキルまたは (C_1-C_4) - ペルフルオ
ロアルキルであり；
 w_2 は 1、2、3 または 4 であり；
基 T は分子中に少なくとも 2 回存在しているが、但し多くとも 3 回である } のフェニル置
換アルケニルカルボン酸グアニジドおよびその製薬上許容し得る塩；

【 0 0 8 3 】

(HOE 97 / F 082)

be) 下記式 b e I

【 化 1 7 3 】



〔 式中 ；

$R(1)$ は CF_3 であり；
置換基 $R(2)$ および $R(3)$ の 1 個は水素であり；
そして他の置換基 $R(2)$ および $R(3)$ は各々の場合 $-C(OH)(CH_3)-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2OH$ また
は $-C(OH)(CH_3)_2$ であり；
 $R(4)$ はメチル、メトキシ、Cl または CF_3 である } のベンゾイルグアニジンおよびその製薬
上許容し得る塩。

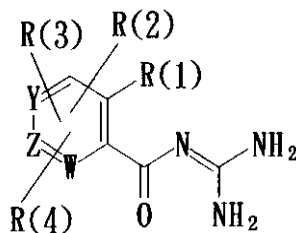
【 0 0 8 4 】

(DE 195 02 895, DE 44 30 212, EP 667 341, DE 44 04 183, EP 708 088, EP 723 963,
EP 0 694 537, DE 44 21 495, EP 699 660, EP 699 663, EP 699 666, DE 43 37 611, EP
07 19 766, WO 94 / 26709, WO 96 04 241, EP 726 254, US 4 251 545, DE 35 02 629,

WO 84 / 00875, Kumamoto等, Pharm. Bull. [1966], 7-13; US 3 780 027, JP 8225513 ; EP 743 301)

II. 下記式の化合物も適当である:

【化 1 7 4】



10

〔式中:〕

W、YおよびZはR(2)またはR(3)またはR(4)で置換された窒素原子または炭素原子であり;

R(1)は水素、A、Hal、-CF₃、-CH₂F、-CHF₂、-CH₂CF₃、-C₂F₅、-CN、-NO₂、-エチニルまたはX-R'であり;

Aは炭素原子1~6個を有するアルキルであり;

HalはF、Cl、BrまたはIであり;

Xは、酸素、SまたはNR''であり;

R''は水素、Aまたは炭素原子3~7個を有する環状メチレン鎖であり;

20

R'はH、A、HO-A-、HOOC-A-、(C₃-C₇)-シクロアルキル、(C₆-C₈)-シクロアルキルアルキル、CF₃、CH₂F、CHF₂、CH₂-CF₃、Ph、-CH₂-PhまたはHetであり;

Phはフェニル、ナフチルまたはビフェニリルであり、これは未置換であるか、またはA、OA、NR'R''、Hal、CF₃により一、二または三置換されており;

Hetは窒素、酸素および/またはイオウの原子1~4個を有する単環または二環の、飽和、不飽和または芳香族の複素環であり、これは未置換であるか、またはHal、CF₃、A、OH、OA、-X-R'、-CN、-NO₂および/またはカルボニル酸素により一、二または三置換されており;

ここでHetはNまたはアルキレン鎖C_mH_{2m}を介して結合しており;

m = 0 ~ 6 であり;

30

あるいは、R'とR''は一緒になって炭素原子4~5個を有するアルキレンとなり、うちCH₂基1個は酸素、S、NH、N-A、N-PhおよびN-CH₂-Phで置き換えられることもでき;

R(2)およびR(3)は相互に独立して水素、Hal、A、HO-A-、X-R'、-C(=N-OH)-A、A-O-CO-(C₁-C₄)-アルキル-、CN、NO₂、COOH、ハロゲン置換A、特にCF₃、CH₂F、CHF₂、C₂F₅、CH₂CF₃またはS(O)_nR'''であり;

R'''はA、Phまたは-Hetであり;

nは0、1または2であり;

あるいは、R(2)およびR(3)は相互に独立してSO₂NR'R''、Phまたは-O-Ph、-O-CH₂-Ph、-CO-A、-CHO、-COOA、-CSNR'R''、CONR'R''、-CH=CH-COOH、-CH=CH-COOA、インデニル、インダニル、デカヒドロナフチル、シクロペンチニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフリル、ヘテロピシクリル、アルキルチエニル、ハロチエニル、ハロアルキルチエニル、アシルチエニル、ハロフリル、ハロアルキルフリルまたはピロリルであり;

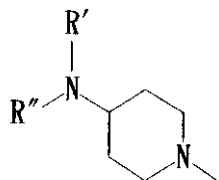
40

あるいは、R(2)およびR(3)は相互に独立してR(5)-O-であり;

R(5)は水素、A、(C₁-C₆)-アルケニルまたは(C₃-C₇)-シクロアルキルであり;

R(4)はPh、Het、-O-Het、CF₃、S(O)_nR'''、-SO₂NR'R''、alk;

【化 1 7 5】

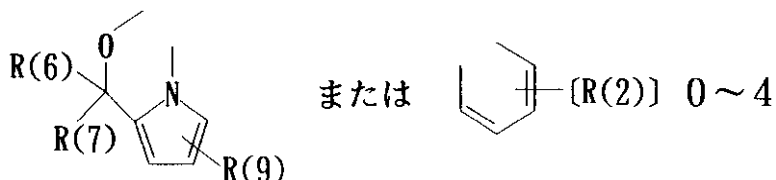


であるか；

あるいは、置換基R(1)～R(4)のうち2つが、一緒になって基-O-CR(6)R(7)-CO-NR(8)-または

【化 1 7 6】

10



であり；

ここでR(2)は記載した意味を有し；

R(6)、R(7)、R(8)およびR(9)は相互に独立してHまたはAであり；

あるいは、R(8)は(C₅-C₇)-シクロアルキルであり；

20

あるいは、R(9)はシアノであり；

alkは未置換かまたはAで一、二または三置換されている直鎖または分枝鎖の(C₁-C₈)-アルキルまたは(C₃-C₈)-シクロアルキルであり；

あるいは、alkはH、A、PhまたはHetで置換されているエチニルまたはエチニル基である
]の化合物；

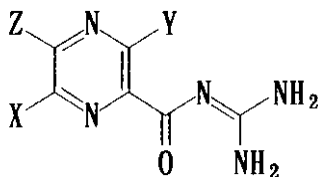
【0085】

(DE 41 27 026, DE 4337609, JP 07025768, Edward J. Cragoe, Jr., DIURETICS [Chemistry, Pharmacology and Medicine], J. Wiley & Sons (1983), 303-341)；

III. 下記式：

【化 1 7 7】

30



〔式中：

XはH、Hal、(Hal)₃C-、(C₁-C₆)-アルキル、(C₃-C₆)-シクロアルキル、置換フェニル、(C₁-C₅)-アルキル-S-または(C₁-C₅)-アルキル-SO₂-であり；

YはNH₂または置換アミノであり；

40

あるいは、XとZは一緒になって-(CH₂)₄-または1,3-ブタジエニレン鎖となり；

あるいは、ZはH、Hal、OH、HS、(C₁-C₅)-アルキル、(C₃-C₆)-シクロアルキル、置換フェニルであり；

あるいは、Zはアミノ基-NR(1)R(2)であり；

R(1)はH、直鎖または分枝鎖の、場合により置換された(C₁-C₈)-アルキルであり、これには酸素が介在でき；

あるいは、R(1)は(C₃-C₈)-アルケニル、(C₃-C₈)-アルキニル、(C₃-C₇)-シクロアルキルまたはOH置換フェニルまたはOH置換フェニル-(C₁-C₄)-アルキルまたはOH置換(C₃-C₇)-シクロアルキルであり；

R(2)は1-モルホリノ、水素または直鎖または分枝鎖の(C₁-C₈)-アルキル鎖であり、こ

50

れには酸素またはアミノ基が介在でき、その直鎖または分枝鎖の(C₁-C₈) - アルキル鎖は未置換であるか、または、窒素、酸素またはイオウの原子を含む置換された、または未置換の単環または多環の複素環により置換されており；

あるいは、そのアルキル鎖は、場合により(C₁-C₄) - アルコキシによりモノまたはポリ置換され、場合によりOH、アルキルアミノ、アルキルまたはフェニルで置換されたフェニルにより；

あるいは、アミノカルボニル基により、

あるいは、ヒドロキシルまたは(C₁-C₄) - アルコキシ基により、置換されており；

あるいは、R(2)はフェニルであり、これは未置換であるか、またはアルキル、アルコキシ、アミノ基で置換されており、これは置換基として、H、窒素、酸素またはイオウの原子を有する単環または多環の複素環ただし未置換またはH、Halまたは(C₁-C₄) - アルキルで置換されたもの；未置換または(C₁-C₄) - アルキル、(C₁-C₄) - アルコキシ、HalおよびOHよりなる群から選択される置換基で置換されたフェニル基を有しており；

あるいは、R(2)は1 - ピペリジノであり、これは未置換であるか、または脂肪族、脂環族、芳香族またはヘテロ芳香族のカルボン酸のアシル基、部分的にOHまたは(C₁-C₄) - アルコキシで置換されていることのできる(C₁-C₈) - アルキルまたは(C₁-C₄) - アルコキシ置換フェニル基で4位を置換されており；

あるいは、R(2)はアミジノであり、これは未置換であるか、または未置換のまたはHalまたはアルキルで置換されているフェニルで置換されており；

あるいは、

R(2)は脂肪族、脂環族、芳香族またはヘテロ芳香族のカルボン酸のアシル基であり；

あるいは、R(2)は(C₁-C₈) - アルキル鎖であり、これはOH、アルコキシまたはアルキル基を担持したフェニル基で置換されていることができ；

あるいは、

R(1)およびR(2)はそれらが結合している窒素原子と一緒になってピペラジン環を形成し、これは未置換であるか、または(C₁-C₆) - メチレン鎖を介して単環または多環のヘテロ環を担持しており、これは、窒素、酸素またはイオウを含んでおり；

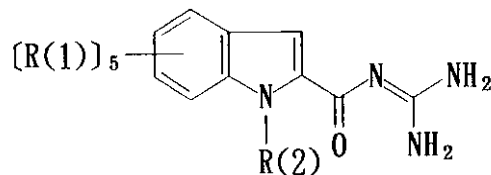
HalはF、Cl、BrまたはIである〕の化合物。

【0086】

(EP 708 091, EP 622 356, JP 5-125085)

IV. 同様に適する化合物は下記式：

【化178】



〔式中：

R(2)は水素、未置換のまたは置換された(C₁-C₈) - アルキル、(C₃-C₇) - シクロアルキル、OH、(C₁-C₆) - アルキル - O -、芳香族基または基-CH₂-R(20)であり；

R(20)は(C₂-C₆) - アルケニルまたは(C₂-C₆) - アルキニルであり；

R(1)は1～5個の同じかまたは異なる置換基であり、これは水素、未置換のまたは置換された(C₁-C₈) - アルキル、(C₂-C₆) - アルケニル、(C₂-C₆) - アルキニル、(C₃-C₇) - シクロアルキル、ハロゲン、-NO₂、(C₂-C₈) - アルカノイル、炭素原子10個までを有するアリールアルカノイル、炭素原子11個までを有するアロイル、-COOH、(C₂-C₆) - アルコキシカルボニル、芳香族基または以下の基：-OR(3)、-NR(6)R(7)または-S(O)_nR(40)の1つであり；

R(3)は水素、(C₁-C₈) - アルキル、置換された(C₁-C₈) - アルキル、(C₃-C₇) - シクロアル

キル、芳香族基または基-CH₂-R(30)であり；

R(30)はアルケニルまたはアルキニルであり；

R(6)およびR(7)は相互に独立して水素、未置換のまたは置換された(C₁-C₈)-アルキル、(C₃-C₇)-シクロアルキル、(C₂-C₈)-アルカノイル、炭素原子10個までを有するアリールアルカノイル基、炭素原子11個までを有するアロイル基、芳香族基または-CH₂-R(60)であり；

R(60)は(C₂-C₆)-アルケニルまたは(C₂-C₆)-アルキニルであり；

あるいは、R(6)およびR(7)は窒素原子と一緒になって5～7員の環状アミンとなり、これは更に環内に別のヘテロ原子を含むことができ；

nは0、1または2であり；

R(40)は未置換のまたは置換された(C₁-C₈)-アルキル、または芳香族基または基

【化179】



であり；

Aは酸素、-S(O)_n-または-NR(50)-であり；

R(50)は水素または(C₁-C₈)-アルキルであり；

R'は水素、または未置換のまたは置換された(C₁-C₈)-アルキルであり、ここで環は飽和の3～8員の窒素原子含有ヘテロ環を指し；

上記置換アルキルはハロゲン、-OH、(C₁-C₆)-アルコキシ、-CN、-COOH、(C₂-C₆)-アルコキシカルボニル、(C₂-C₈)-アルカノイル、炭素原子10個までを有するアリールアルカノイル、炭素原子11個までを有するアロイル、芳香族基、-CONR(4)R(5)よりなる群から選択される基1つ以上を担持しており；

R(4)およびR(5)は同じかまたは異なっていて、水素または(C₁-C₈)-アルキルであり；

あるいは、

R(4)およびR(5)は相互に連結されており、そして一緒になって5～7員の環状アミンとなり、これは更に別のヘテロ原子を環内に含むことができ；

あるいは、上記置換アルキルは基

【化180】



を担持しており；

ここで、

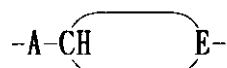
Eは窒素原子またはCH基であり；

R''は水素、未置換であるかまたはOHで置換されている(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₆)-アルコキシ、-CN、-COOH、(C₂-C₆)-アルコキシカルボニル、(C₂-C₈)-アルカノイル、炭素原子10個までを有するアリールアルカノイル、炭素原子11個までを有するアロイル、芳香族基、-NR(6)R(7)、-CONR(4)R(5)であり；

R(4)およびR(5)は相互に独立して水素または(C₁-C₈)-アルキルであり；

ここで式：

【化181】



の環系は3～8員の飽和した脂肪族または複素環の窒素原子含有環系であり、

ここで上記芳香族基は炭素原子10個までを有するアリール基、窒素原子1～4個を有する5員または6員のヘテロアリール基、窒素原子1または2個および酸素またはイオウであるヘテロ原子を有する5員または6員のヘテロアリール基、またはフリルであり、そして

上記アリール基は未置換であるか、または、未置換(C_1-C_8) - アルキルまたは置換(C_1-C_8) - アルキル、ハロゲン、 $-NO_2$ 、(C_2-C_6) - アルコキシカルボニル、 $COOH$ 、 $-OR(3)$ 、 $NR(6)$ $R(7)$ 、 $-CONR(4)R(5)$ 、 $-SO_2NR(6)R(7)$ または $S(O)_nR(40)$ で置換されることができ、ここで $R(1)$ およびグアニジノカルボニル基はインドール環系の5員または6員の環の何れの所望の位にあることもできる〕のインドロイルグアニジン誘導体およびその適当な製薬上許容し得る塩である。

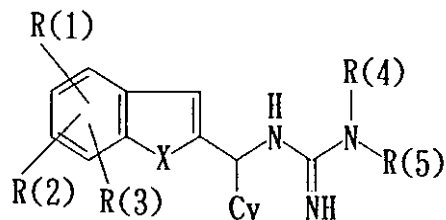
【0087】

(WO 95 04052)

V. さらに適するものとしては、下記式：

【化182】

10



〔式中：

Xは-O-、-S-、-NH-、-N〔(C_1-C_4) - アルキル〕 - または - N(フェニル) - であり；
 $R(1)$ 、 $R(2)$ および $R(3)$ は水素、ハロゲン、(C_1-C_4) - アルキル、(C_1-C_4) - アルキル - O
 -、フェニル、ベンジルであり；

20

あるいは、

置換基 $R(1)$ 、 $R(2)$ および $R(3)$ のうち2つはベンゾ環系の一方向の側と合わさって4～6員の炭素環を形成し；

$R(4)$ および $R(5)$ は相互に独立して水素、(C_1-C_{12}) - アルキル、ベンズヒドリル、アラルキルであり、これは未置換であるかまたはハロゲン、(C_1-C_4) - アルキル、(C_1-C_4) - アルキル - O - または $-CF_3$ 、 $-(CH_2)_m-CH_2-T$ よりなる群から選択される置換基1つ以上で置換されており；

mは0～3であり；

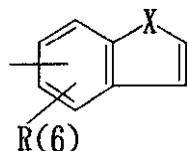
Tは $-CO-O-T(1)$ であり；

30

T(1)は水素または(C_1-C_4) - アルキルであり；

Cyはベンゾ縮合の不飽和またはジヒドロ - 5員環の複素環

【化183】



式

【化184】

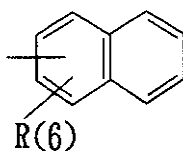
40



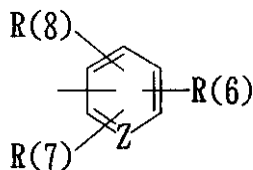
のピラゾールまたはイミダゾール環、

ナフチル基またはジヒドロ - またはテトラヒドロナフチル基

【化185】

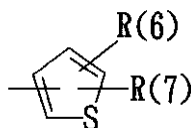


2 - 、 3 - または 4 - ピリジル基
【化 1 8 6】



10

ただし Z は N- または CH ;
チエニル基
【化 1 8 7】



20

であり ;

【 0 0 8 8 】

R(6) は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 (C_1-C_{10}) - アルキル、 (C_1-C_{10}) - アルキル - O - 、フェノキシ、 (C_1-C_{10}) - アルキルオキシメチルオキシ - または $-(O)_nS-R(9)$ であり ;

R(9) は (C_1-C_{10}) - アルキル、チエニル、ピリジル、チアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリルまたはフェニルであり、これらは各々未置換であるか、またはハロゲン、 (C_1-C_4) - アルキルまたは (C_1-C_4) - アルキル - O - で - または二置換されており ;

R(7) および R(8) は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 (C_1-C_{10}) - アルキル、 (C_1-C_{10}) - アルキル - O - 、フェニル、フェノキシまたは (C_1-C_{10}) - アルコキシメチルオキシであり ;

あるいは、Cy はフェニルであり、これは未置換であるかまたはハロゲン、 (C_1-C_4) - アルキルまたは (C_1-C_4) - アルキル - O - で - または二置換されており ;

30

あるいは、Cy は -Gr-Am であり ;

Gr は $-R(13)-R(12)-(CH_2)_q-C[W][W(1)]-(CH_2)_{q'}$; R(13)R(14) - または -R(15) - であり ;

R(12) は単結合、-O-、 $-(O)_nS-$ 、-CO- または -CONH- であり ;

R(13) は単結合、フェニル、チエニル、ピリジル、チアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリルまたはピラゾリルであり ;

R(14) は単結合または SO_2 - であり ;

R(15) は (C_2-C_{10}) - アルケニル - または (C_2-C_{10}) - アルキニルであり ;

W および W(1) は相互に独立して水素、 (C_1-C_4) - アルキルであり ;

40

あるいは、W および W(1) は相互に環接合し (C_3-C_8) - 炭化水素環となり ;

q および q' は 0 ~ 9 であり ;

Am は -NR(10)R(11) であり ;

R(10) は水素、 (C_1-C_4) - アルキルまたはベンジルであり ;

R(11) は (C_1-C_4) - アルキル、フェニルまたはベンジルであり ;

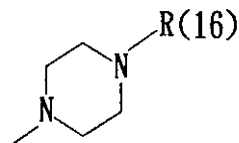
あるいは、R(10) と R(11) は一緒になって (C_3-C_{10}) - アルキレン基となり、これは未置換であるか、-COOH、 (C_1-C_5) - アルコキシカルボニル、 (C_2-C_4) - ヒドロキシルアルキレンまたはベンジルで置換されており ;

あるいは、Am はピロリル、ピリジル、ピラゾリル、モルホリニル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、キヌクリジニル、イミダゾリル、3 - アザビシクロ [3.2.1] オク

50

チルであり、これは未置換であるか、または(C₁-C₄) - アルキルで置換されており ;
あるいは、Amはアザピシクロ〔3.2.2〕ノニルであり ;
あるいは、Amは式

【化 1 8 8】



のピペラジン基であり ;

10

R(16)は水素、(C₁-C₄) - アルキル、(C₃-C₆) - シクロアルキル、フェニル、トリル、メトキシフェニル、ハロフェニル、ジフェニルメチレン、ベンジルまたはピリジルであり ;
あるいは、Amはアジド基-(O)_t-(CH₂)_q-C〔W〕〔W(1)〕-(CH₂)_q'-N₃であり ;

t は 0 または 1 であり ;

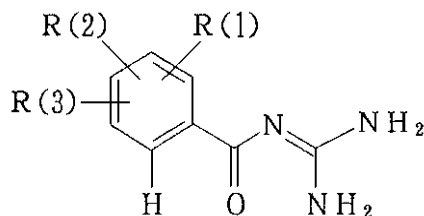
ここでWおよびW(1)は前述した意味を有する〕の複素環グアニジン誘導体および光学エナンチオマーおよびその薬理学上許容し得る塩である。

【 0 0 8 9】

VI . さらに、適当なものはEP-743 301(DE 195 17 848), EP 758 644(DE 195 29 612), EP 760 365(DE 195 31 138)に記載のグアニジン化合物、

【化 1 8 9】

20



(式中、R(1) = R(2)はH、ハロ、アルキル、CN、NO₂、ペルフルオロアルキル、SO_nCF₃であり ; R(3) = CH=CH₂、CH₂-CH=CH₂、CH₂-CH₂-CH=CH₂、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、R(4) = アルキル、(置換) フェニルである) またはDE 195 48 708, WO 97 2 5 310, WO 97 27 183, DE 196 01 303, EP 787 728, JP 82 25 513, JP 090 59 245, JP 090 67 332, JP 090 67 340, WO 97 11 055およびEP 743 301に記載のグアニジン化合物である。

30

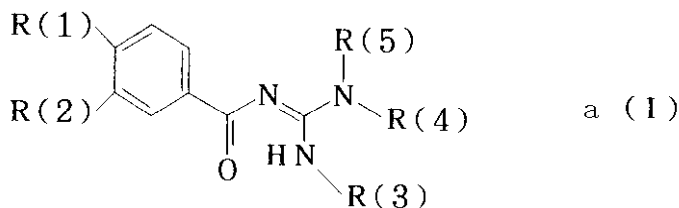
以下の化合物の使用がより好ましい。

【 0 0 9 0】

I . (HOR 89 / F 288-US 5 292 755)

a) 下記式 a I :

【化 1 9 0】



40

〔 式中 :

R(1)またはR(2)はR(6)-S(O)_n-またはR(7)R(8)N-O₂S-であり ; 各場合について他の置換基R(1)またはR(2)はH、F、Cl、Br、(C₁-C₄) - アルキル、(C₁-C₄)アルコキシまたはフェノキシであり、これは未置換であるか、またはフッ素、塩素、メチルおよびメトキシよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個により置換されており ;

あるいは、各場合について他の置換基R(1)またはR(2)は、R(6)-S(O)_nまたはR(7)R(8)N-で

50

あり；

n は 0、1 または 2 であり；

R(6) は (C₁-C₆) - アルキル、(C₅-C₇) - シクロアルキル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはフッ素、塩素、メチルおよびメトキシよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個により置換されており；

R(7) および R(8) は同じか、または異なっていて、H または (C₁-C₆) - アルキルであり；

あるいは、R(7) はフェニル - (CH₂)_m であり；

m は 1 ~ 4 であり；

あるいは、R(7) はフェニルであり、これは未置換であるか、またはフッ素、塩素、メチルおよびメトキシよりなる群から選択される置換基 1 ~ 2 個により置換されており；

あるいは、R(7) および R(8) は一緒になって、直鎖または分枝鎖の、(C₄-C₇) - 鎖であり、ここで鎖には更に、O、S または NR(9) が介在することができ；

R(9) は H またはメチルであり；

あるいは、R(7) および R(8) はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、ジヒドロインドール、テトラヒドロキノリンまたはテトラヒドロイソキノリン系となり；

R(3)、R(4) および R(5) は相互に独立して、H または (C₁-C₂) - アルキルであり；

あるいは、R(3) および R(4) は一緒になって、(C₂-C₄) - アルキレン鎖となり；

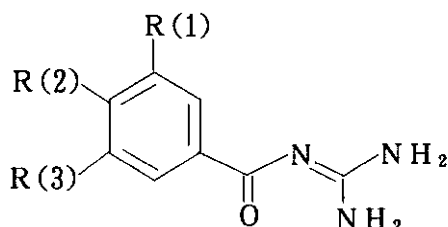
あるいは、R(4) および R(5) は一緒になって、(C₄-C₇) - アルキレン鎖となる } のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【 0 0 9 1 】

(HOE 92 / F 34-US 5 373 924)

b) 下記式 b I：

【 化 1 9 1 】



b (I)

〔 式中：

R(1) は R(4) - SO_m または R(5) R(6) N - SO₂ - であり；

m は 0、1 または 2 であり；

R(4) および R(5) は (C₁-C₈) - アルキル、(C₃-C₆) - アルケニルまたは -C_nH_{2n} - R(7) であり；

n は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(7) は (C₅-C₇) - シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよび NR(8) R(9) よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(8) および R(9) は H または (C₁-C₄) - アルキルであり；

あるいは、R(5) は H であり；

R(6) は H または (C₁-C₄) - アルキルであり；

あるいは、R(5) および R(6) は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個となり、うち CH₂ 基 1 個は O、S、NH、N-CH₃ または N - ベンジルで置き換えられることができ；

R(2) は水素、F、Cl、Br、(C₁-C₄) - アルキル、O - (CH₂)_m - C_pF_{2p+1} または -X-R(10) であり；

m は 0 または 1 であり；

p は 1、2 または 3 であり；

X は O、S または NR(11) であり；

R(10) は H、(C₁-C₆) - アルキル、(C₅-C₇) - シクロアルキル、シクロヘキシルメチル、シクロペンチルメチルまたは -C_nH_{2n} - R(12) であり；

n は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(12) はフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよび NR(8)R(9) よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(8) および R(9) は H または (C₁-C₄) - アルキルであり；

R(11) は水素または (C₁-C₃) - アルキルであり；

あるいは、R(10) および R(11) は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個となり、うち CH₂ 基 1 個は O、S、NH、N-CH₃ または N - ベンジルで置き換えられることができ；

R(3) は R(1) と同様に定義されるか、または (C₁-C₆) - アルキル、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、F、Cl、Br、I または -X-R(10) であり；

X は O、S または NR(11) であり；

10

R(10) は H、(C₁-C₆) - アルキル、(C₅-C₇) - シクロアルキル、シクロヘキシルメチル、シクロペンチルメチルまたは -C_nH_{2n}-R(12) であり；

n は 0 ~ 4 であり；

R(12) はフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよび NR(8)R(9) よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(8) および R(9) は H または (C₁-C₄) - アルキルであり；

R(11) は (C₁-C₃) - アルキルであり；

あるいは、R(10) および R(11) は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個となり、うち CH₂ 基 1 個は O、S、NH、N-CH₃ または N - ベンジルで置き換えられることができる) のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

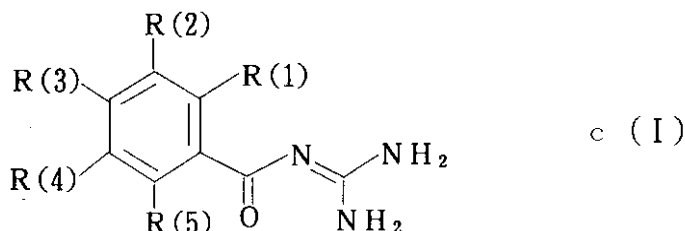
20

【 0 0 9 2 】

(HOE 92 / F 035 EP-Offenlegungsschrift 556 673)

c) 下記式 c I：

【 化 1 9 2 】



c (I)

30

〔 式中：

R(1) は F、Cl、Br、I、(C₁-C₆) - アルキルまたは -X-R(6) であり；

X は O、S、NR(7) または Y-ZO であり；

Y は O または NR(7) であり；

Z は C または SO であり；

R(6) は H、(C₁-C₆) - アルキル、(C₅-C₇) - シクロアルキル、シクロヘキシルメチル、シクロペンチルメチル、-(CH₂)_mC_pF_{2p+1} または -C_nH_{2n}-R(8) であり；

m は 0 または 1 であり；

p は 1 ~ 3 であり；

40

n は 0 ~ 4 であり；

R(8) はフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよび NR(9)R(10) よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(9) および R(10) は H または (C₁-C₄) - アルキルであり；

R(7) は H または (C₁-C₃) - アルキルであり；

または、

R(6) および R(7) は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個となり、うち CH₂ 基 1 個は O、S、N H、N-CH₃ または N - ベンジルで置き換えられることができ；

R(3) は H または -X-R(6) であり；

X は O、S、NR(7) または Y-ZO であり；

50

R(7)はHまたは(C₁-C₃) - アルキルであり ;

YはOまたはNR(7)であり ;

ここでYは式Iのフェニル基に結合しており ;

ZはCまたはSOであり ;

R(6)はH、(C₁-C₆) - アルキル、(C₅-C₇) - シクロアルキル、シクロヘキシルメチル、シクロペンチルメチルまたは-(CH₂)_mC_pF_{2p+1}または-C_nH_{2n}-R(8)であり ;

mは0または1であり ;

pは1 ~ 3であり ;

nは0 ~ 4であり ;

R(8)はフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(9)R(10)よりなる群から選択される置換基1 ~ 3個で置換されており ;

10

R(9)およびR(10)はHまたは(C₁-C₄) - アルキルであり ;

あるいは、R(6)とR(7)は一緒になって、メチレン基4 ~ 5個となり、うちCH₂基1個はO、S、NH、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができ ;

R(2)およびR(4)は同じかまたは異なっており、R(11)-SO_q-またはR(12)R(13)N-SO₂-であり ;

qは0 ~ 2であり ;

R(11)は(C₁-C₄) - アルキルであり、これは未置換であるか、または置換基としてフェニルを担持しており、ここでフェニルは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(9)R(10)よりなる群から選択される置換基1 ~ 3個で置換されており ;

20

R(9)およびR(10)はHまたは(C₁-C₄) - アルキルであり ;

R(12)およびR(13)はR(6)およびR(7)と同様に定義され ;

あるいは2つの基、R(2)またはR(4)の一方は水素であるか、またはR(1)と同様に定義され ;

R(5)はH、メチル、F、Clまたはメトキシである } のオルト置換ベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩 ;

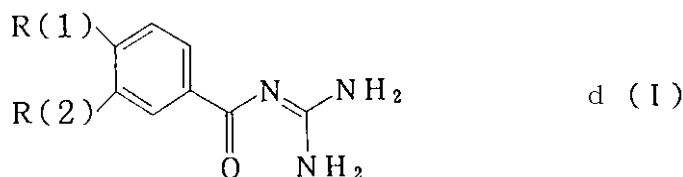
【 0 0 9 3 】

(HOE 92 / F 036-US 5 364 868)

d) 下記式 d I :

【 化 1 9 3 】

30



〔 式中 :

R(1)またはR(2)はアミノ基-NR(3)R(4)であり ;

R(3)およびR(4)は同じか、または異なっており、H、(C₁-C₆) - アルキルまたは(C₃-C₇) - シクロアルキルであり ;

40

あるいは、R(3)はフェニル - (CH₂)_p-であり ;

pは0、1、2、3または4であり ;

あるいは、R(3)はフェニルであり、ここでフェニルは各々、未置換であるか、またはフッ素、塩素、メチルおよびメトキシよりなる群から選択される置換基1または2個を担持しており ;

あるいは、R(3)とR(4)は一緒になって、直鎖または分枝鎖の(C₄-C₇) - メチレン鎖であることができ、ここでメチレン鎖の-CH₂-構成員1個は酸素、SまたはNR(5)で置き換えられることができ ;

R(5)はHまたは低級アルキルであり ;

他の置換基R(1)またはR(2)は各々H、F、Cl、(C₁-C₄) - アルキル、(C₁-C₄) - アルコキシ

50

、 CF_3 、 $\text{C}_m\text{F}_{2m+1}-\text{CH}_2-$ 、ベンジルまたはフェノキシであり、ここで各フェニル基は未置換であるか、メチル、メトキシ、フッ素および塩素よりなる群から選択される置換基 1 または 2 個を担持しており；

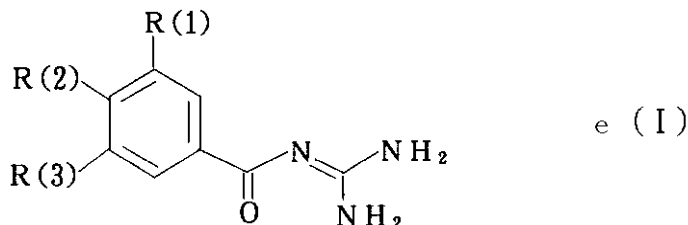
m は 1、2 または 3 である } のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【 0 0 9 4 】

(92 / F 197 K-NZ 248 013)

e) 下記式 e I：

【 化 1 9 4 】



10

〔 式中：

$R(1)$ は $R(4)-\text{SO}_m$ または $R(5)R(6)\text{N}-\text{SO}_2-$ であり；

m は 0、1 または 2 であり；

$R(4)$ および $R(5)$ は (C_1-C_8) - アルキル、 (C_3-C_6) - アルケニルまたは $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-R(7)$ であり；

n は 0、1、2、3 または 4 であり；

$R(7)$ は (C_5-C_7) - シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシおよび $\text{NR}(8)\text{R}(9)$ よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

$R(8)$ および $R(9)$ は H または (C_1-C_4) - アルキルであり；

あるいは、 $R(5)$ は H であり；

$R(6)$ は H または (C_1-C_4) - アルキルであり；

あるいは、 $R(5)$ と $R(6)$ は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個となり、うち CH_2 基 1 個は O、S、NH、 $\text{N}-\text{CH}_3$ または N - ベンジルで置き換えられることができ；

$R(2)$ は水素、直鎖または分枝鎖の (C_5-C_8) - アルキル、 $-\text{CR}(13)=\text{CHR}(12)$ または $-\text{C}\equiv\text{CR}(12)$ であり；

30

$R(12)$ はフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシおよび $\text{NR}(14)\text{R}(15)$ よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

$R(14)$ および $R(15)$ は H または (C_1-C_4) - アルキルであり；

あるいは、 $R(12)$ は (C_1-C_9) - ヘテロアリールであり、これは未置換であるか、フェニルのように置換されており；

あるいは、 $R(12)$ は (C_1-C_6) - アルキルであり、これは未置換であるか、OH 1 ~ 3 個で置換されており、

あるいは、 $R(12)$ は (C_3-C_8) - シクロアルキルであり；

$R(13)$ は水素またはメチルであり；

あるいは、 $R(12)$ は (C_3-C_8) - シクロアルキル、 (C_3-C_8) - シクロアルキル - (C_1-C_4) - アルキル、フェニル、 C_6H_5 - (C_1-C_4) - アルキル、ナフチル、ピフェニル、1,1 - ジフェニル - (C_1-C_4) - アルキル、シクロペンタジエニル、ピリジル、ピロリル、フラニル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、インデニル、キノリル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インダゾリル、イソキノリル、フタラジニル、キノキサリニル、キナゾリニルまたはシンノリニルであり；

40

$R(3)$ は $R(2)$ と同様に定義され；

そして、芳香族置換基 $R(2)$ および $R(3)$ が未置換であるか、または F、Cl、 CF_3 、 (C_1-C_4) - アルキルまたは - アルコキシまたは $\text{NR}(10)\text{R}(11)$ よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3

50

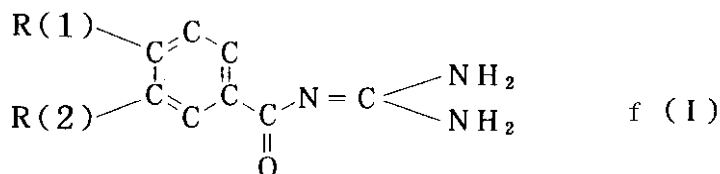
個で置換されており、ここでR(10)およびR(11)はHまたは(C₁-C₄) - アルキルである } のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【 0 0 9 5 】

(HOE 92 / F 303 K-EP-Offenlegungsschrift 589 336, NZ 248 703)

f) 下記式 f I :

【 化 1 9 5 】



10

〔 式中 :

R(1)またはR(2)はR(3)-S(O)_n-またはR(4)R(5)N-SO₂-であり；

各場合について他の置換基R(1)またはR(2)はH、OH、F、Cl、Br、I、(C₁-C₄) - アルキル、(C₁-C₄) - アルコキシ、ベンジルオキシまたはフェノキシ、ただし未置換であるか、またはフッ素、塩素、メチル、メトキシ、ヒドロキシルおよびベンジルオキシよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個を担持しているもの、R(3)-S(O)_n、-NR(4)R(5)または3,4 - デヒドロピペリジンであり；

R(3)は(C₁-C₆) - アルキル、(C₅-C₇) - シクロアルキル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはフッ素、塩素、メチルおよびメトキシよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

20

R(4)およびR(5)は同じかまたは異なっていてHまたは(C₁-C₆) - アルキルであり；

あるいは、R(4)はフェニル - (CH₂)_m-であり；

mは1、2、3または4であり；

または、

R(4)はフェニルであり、これは未置換であるか、またはフッ素、塩素、メチルおよびメトキシよりなる群から選択される置換基 1 ~ 2 個を担持しており；

あるいは、R(4)とR(5)は一緒になって直鎖または分枝鎖の(C₄-C₇) - 鎖となり、ここでこの鎖には更にO、SまたはNR(6)が介在することができ；

30

R(6)はHまたはメチルであり；

あるいは、R(4)とR(5)はそれらが結合している窒素原子と一緒にジヒドロインドール、テトラヒドロキノリンまたはテトラヒドロイソキノリン系となり；

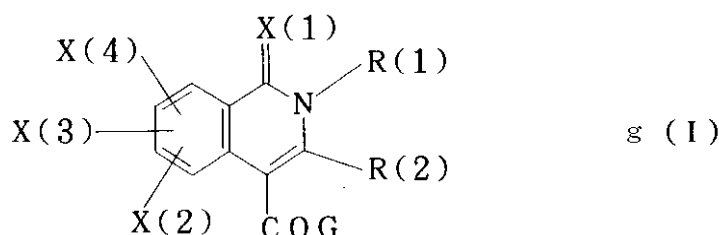
nは0、1または2である } のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【 0 0 9 6 】

(92 / F 304-US 5 416 094)

g) 下記式 g I :

【 化 1 9 6 】



40

〔 式中 :

R(1)は水素、アルキル、シクロアルキル、アリーラルキル、アルケニル、置換アミノアルキルまたはアリールまたはヘテロアリール環であり；

ここで環は未置換であるか、またはハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ(低級アルキル)アミノ、ジ(低級アルキル)アミノ、低級アルキル、低級アルコキシ、ベンジルオキシ、フ

50

エノキシ、ヒドロキシル、トリフルオロメチルよりなる群から選択される基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(2)は水素、ハロゲン、アルキルまたはアリールであり；

これは未置換であるか、またはハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ（低級アルキル）アミノ、ジ（低級アルキル）アミノ、低級アルキル、低級アルコキシ、ベンジルオキシ、フェノキシ、ヒドロキシルよりなる群から選択される基 1 ~ 3 個で置換されており；

Gは-N=C{ [NR(3)R(4)] [NR(5)R(6)] }であり；

X(2)、X(3)およびX(4)は相互に独立して、水素、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アルキル、スルホンアミド、モノ（低級アルキル）アミノ、ジ（低級アルキル）アミノ、低級アルキル、ベンジルオキシ、ヒドロキシルであり；

10

X(1)は水素、酸素、イオウまたはNR(7)であり；

R(7)は水素、アルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、アルケニル、置換アミノアルキルまたはアリールまたはヘテロアリール環であり；

この環は未置換であるか、またはハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ（低級アルキル）アミノ、ジ（低級アルキル）アミノ、低級アルキル、低級アルコキシ、ベンジルオキシ、フェノキシ、ヒドロキシルおよびトリフルオロメチルよりなる群から選択される基 1 ~ 3 個で置換されており；

ここで置換基の各アルキル鎖またはアルケニル鎖には酸素、イオウまたはNR(8)は介在することができ；

R(8)は水素、アルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、アルケニル、置換アミノアルキルまたはアリールまたはヘテロアリール環であり；

20

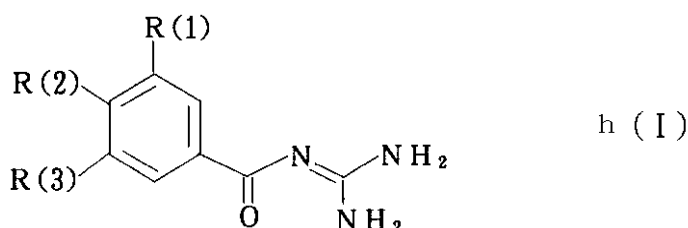
この環は未置換であるか、またはハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ（低級アルキル）アミノ、ジ（低級アルキル）アミノ、低級アルキル、低級アルコキシ、ベンジルオキシ、フェノキシ、ヒドロキシルおよびトリフルオロメチルよりなる群から選択される基 1 ~ 3 個で置換されている）のイソキノリンおよびその製薬上許容し得る塩；

【 0 0 9 7 】

(92 / F 404-EP 602 522, NZ 250 438)

h) 下記式 h I：

【 化 1 9 7 】



30

〔 式中：

R(1)は水素、F、Cl、Br、I、-NO₂、-C≡N、-CF₃、R(4)-SO_mまたはR(5)R(6)N-SO₂-であり；

mは0、1または2であり；

40

R(4)およびR(5)は(C₁-C₈) - アルキル、(C₃-C₆) - アルケニル、-C_nH_{2n}-R(7)またはCF₃であり；

nは0、1、2、3または4であり；

R(7)は(C₃-C₇) - シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(8)R(9)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(8)およびR(9)はHまたは(C₁-C₄) - アルキルであり；

あるいは、R(5)はHであり；

R(6)はHまたは(C₁-C₄) - アルキルであり；

あるいは、R(5)とR(6)は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個となり、うちCH₂基 1 個は酸

50

素、S、NH、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができ；

R(2)は-SR(10)、-OR(10)、-NHR(10)、-NR(10)R(11)、-CHR(10)R(12)、-〔CR(12)R(13)OR(13')〕、-〔C-〔CH₂-OR(13')〕R(12)R(13)〕または-〔CR(18)R(17)〕_p-(CO)-〔CR(19)R(20)〕_q-R(14)であり；

R(10)、R(11)は同じかまたは異なっていて、-〔CHR(16)〕_s-(CH₂)_p-(CHOH)_q-(CH₂)_r-(CHOH)_t-R(21)または-(CH₂)_p-O-(CH₂-CH₂O)_q-R(21)であり；

R(21)は水素、メチルであり；

p、q、rは同じかまたは異なっていて、0、1、2、3または4であり；

sは0または1であり；

tは1、2、3または4であり；

10

R(12)およびR(13)は同じかまたは異なっていて、水素、(C₁-C₆)-アルキルであるか、またはそれらを担持している炭素原子と一緒に(C₃-C₈)-シクロアルキルを形成し；

R(13')は水素または(C₁-C₄)-アルキルであり；

R(14)はH、(C₁-C₆)-アルキル、(C₃-C₈)-シクロアルキルまたは-C_aH_{2a}-R(15)であり；

aは0、1、2、3または4であり；

R(15)はフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(8)R(9)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(8)およびR(9)はHまたは(C₁-C₄)-アルキルであり；

あるいは、R(15)は(C₁-C₉)-ヘテロアリールであり、これは未置換であるか、またはフェニルのように置換されており；

20

あるいは、R(15)は(C₁-C₆)-アルキルであり、これは未置換であるか、またはOH 1～3個で置換されており；

R(16)、R(17)、R(18)、R(19)およびR(20)は水素または(C₁-C₃)-アルキルであり；

R(3)はR(1)と同様に定義され；

あるいは、R(3)は(C₁-C₆)-アルキルまたは-X-R(22)であり；

Xは酸素、SまたはNR(16)であり；

R(16)はHまたは(C₁-C₃)-アルキルであり；

あるいは、R(22)とR(16)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができ；

R(22)はR(14)と同様に定義される)の化合物およびその製薬上許容し得る塩；

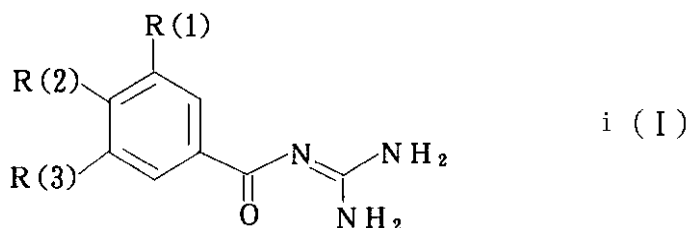
30

【0098】

(HOE 92 / F 405-EP 602 523, NZ 250 437)

i) 下記式 i I：

【化198】



40

〔式中：

R(1)は水素、F、Cl、Br、I、-NO₂、-C≡N、R(16)-C_pH_{2p}-O_q、R(4)-SO_mまたはR(5)R(6)N-SO₂-であり；

mは0、1または2であり；

pは0または1であり；

qは0、1、2または3であり；

R(16)はC_rF_{2r+1}であり；

rは1、2または3であり；

R(4)およびR(5)は(C₁-C₈)-アルキル、(C₃-C₆)-アルケニル、-C_nH_{2n}-R(7)またはCF₃であ

50

り；

n は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(7) は (C₃-C₇) - シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよび NR(8)R(9) よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(8) および R(9) は H または (C₁-C₄) - アルキルであり；

あるいは、R(5) は H であり；

R(6) は H または (C₁-C₄) - アルキルであり；

あるいは、R(5) と R(6) は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個となり、うち CH₂ 基 1 個は酸素、S、NH、N-CH₃ または N - ベンジルで置き換えられることができ；

10

R(2) は (C₁-C₉) - ヘテロアリールであり、これは C または N を介して連結しており、そして、未置換であるか、または F、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

あるいは、R(2) は -SR(10)、-OR(10)、-NR(10)R(11)、-CR(10)R(11)R(12) であり；

R(10) は -C_aH_{2a} - (C₁-C₉) - ヘテロアリールであり、これは未置換であるか、または F、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

a は 0、1 または 2 であり；

R(11) および R(12) は相互に独立して R(10) と同様に定義されるか、または水素または (C₁-C₄) - アルキルであり；

20

R(3) は R(1) と同様に定義されるか、または (C₁-C₆) - アルキルまたは -X-R(13) であり；

X は酸素、S または NR(14) であり；

R(14) は H または (C₁-C₃) - アルキルであり；

R(13) は H、(C₁-C₆) - アルキル、(C₃-C₈) - シクロアルキルまたは -C_bH_{2b} - R(15) であり；

b は 0、1、2、3 または 4 であり；

あるいは、R(13) と R(14) は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個となり、うち CH₂ 基 1 個は酸素、S、NH、N-CH₃ または N - ベンジルで置き換えられることができ；

R(15) はフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよび NR(8)R(9) よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

30

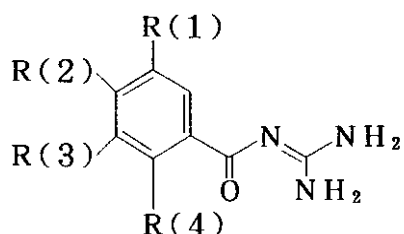
R(8) および R(9) は H または (C₁-C₄) - アルキルである } のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【 0 0 9 9 】

(HOE 92 / F 411-NZ 250 450, EP 603 650)

k) 下記式 k I：

【 化 1 9 9 】



k (I)

40

〔 式中：

置換基 R(1)、R(2)、R(3) または R(4) の 1 つはアミノ基 -NR(5) [C_nH_{2n} - R(6)] であり；

R(5) は水素または (C₁-C₆) - アルキルであり；

n は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(6) は H または (C₁-C₄) - アルキルであり；

ここで CH₂ 基 1 個はイオウ原子 1 個または基 NR(7) で置き換えられることができ；

50

R(7)は水素、メチルまたはエチルであり；

あるいは、R(6)は(C₃-C₈) - シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、Br、メチル、メトキシおよびNR(8)R(9)よりなる群から選択される置換基1、2または3個を担持しており；

R(8)およびR(9)はH、メチルまたはエチルであり；

あるいは、R(5)およびR(6)は窒素原子と一緒になって5 - 、6 - または7員の環を形成し、ここで炭素原子1個は酸素、SまたはNR(10)で置き換えられることができ；

R(10)はH、(C₁-C₃) - アルキルまたはベンジルであり；

そして、他の置換基R(1)、R(2)、R(3)、R(4)は各々、水素、F、Cl、Br、I、CN、CF₃、NO₂、CF₃-O-、C_mF_{2m+1}-CH₂-O-またはR(11)-C_qH_{2q}-X_p-であり；

mは1、2または3であり；

qは0、1、2、3または4であり；

pは0または1であり；

Xは酸素またはNR(12)であり；

R(12)はHまたは(C₁-C₃) - アルキルであり；

R(11)は水素、(C₁-C₆) - アルキル、(C₃-C₈) - シクロアルキルまたはフェニルであり；

これは未置換であるか、またはF、Cl、CH₃、CH₃-O-およびNR(13)R(14)よりなる群から選択される置換基1、2または3個で置換されており；

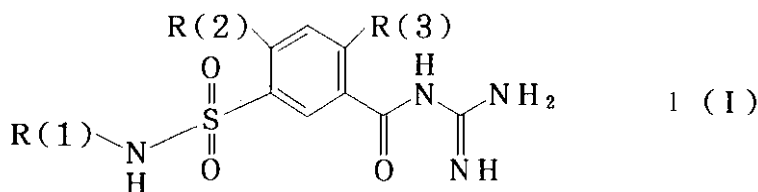
R(13)、R(14)はH、メチルまたはエチルである } のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【0100】

(HOE 92 / F 422- EP 604 852)

l) 下記式1 I：

【化200】



〔式中：

R(1)はR(4)R(5)N-C(X)-であり；

Xは酸素、SまたはN-R(6)であり；

R(4)およびR(5)は同じかまたは異なっていて、H、(C₁-C₈) - アルキル、(C₃-C₆) - アルケニルまたは-C_nH_{2n}-R(7)であり；

nは0、1、2、3または4であり；

R(7)は(C₅-C₇) - シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メトキシおよび(C₁-C₄) - アルキルよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

あるいは、R(4)とR(5)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができ；

R(6)はR(4)と同様に定義されるか、またはアミジンであり；

R(2)はH、F、Cl、Br、I、(C₁-C₈) - アルキル、1 - アルケニルまたは1 - アルキニル、(C₃-C₈) - シクロアルキル、(C₃-C₈) - シクロアルキル - (C₁-C₄) - アルキル、フェニル、C₆H₅ - (C₁-C₄) - アルキル、ナフチル、ピフェニル、1,1 - ジフェニル - (C₁-C₄) - アルキル、シクロペンタジエニル、ピリジル、チオピリジル、ピロリル、フラニル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、インデニル、キノリル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサゾリルまたは-W-R(8)であり；

Wは酸素、SまたはNR(9)であり；

R(8)はH、(C₁-C₆) - アルキル、(C₅-C₇) - シクロアルキル、シクロヘキシルメチル、シク

10

20

30

40

50

ロペンチルメチル、 $-(CH_2)_mC_pF_{2p+1}$ または $-C_qH_{2q}-R(10)$ であり；

mは0または1であり；

pは1、2または3であり；

qは0、1、2、3または4であり；

R(10)はフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシおよびNR(11)R(12)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(11)およびR(12)はHまたは (C_1-C_4) -アルキルであり；

R(9)はHまたは (C_1-C_3) -アルキルであり；

あるいは、R(8)とR(9)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うち CH_2 基1個は酸素、S、NH、 $N-CH_3$ またはN-ベンジルで置き換えられることができ；

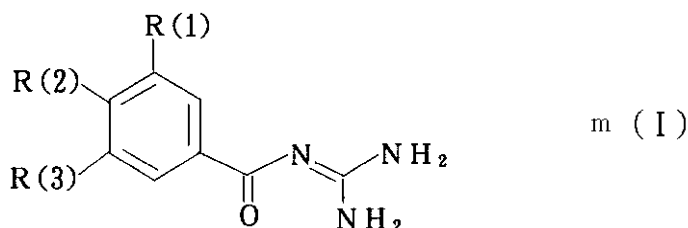
R(3)はH、F、Cl、Br、I、 (C_1-C_6) -アルキルまたはR(2)で定義したとおりの-W-R(8)である〕のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【0101】

(93/F 054-NZ 250 919, EP-Offenlegungsschrift 612 723)

m) 下記式m I：

【化201】



〔式中：

R(1)、R(2)、R(3)は水素、F、Cl、Br、Iまたは (C_1-C_{12}) -アルキルであり；

置換基R(1)、R(2)またはR(3)のうち1つは、置換基R(1)、R(2)またはR(3)の残りのうち少なくとも1つが炭素原子3～12個を有する十分親油性のアルキル基である場合には、 N_3 、CN、OHまたは (C_1-C_{10}) -アルキルオキシであり；

あるいは、置換基R(1)、R(2)およびR(3)のうち1つはR(4)- $C_nH_{2n}-O_m$ -であり；mは0または1であり；

nは0、1、2または3であり；

R(4)は C_pF_{2p+1} であり；

pは、nが0または1である場合には、1、2または3であり；

あるいは、R(4)は (C_3-C_{12}) -シクロアルキル、フェニル、ピリジル、キノリルまたはイソキノリルであり、ここで芳香族およびヘテロ芳香族の環系は未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシおよびNR(5)R(6)よりなる群から選択される置換基1個で置換されており；

R(5)およびR(6)は水素または (C_1-C_4) -アルキルであり；

あるいは、置換基R(1)、R(2)およびR(3)のうち1つは $-C\equiv CR(5)$ または $-C[R(6)]=CR(5)$ であり；

R(5)はフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノ、未置換またはフェニルのよう置き換されている (C_1-C_9) -ヘテロアリールよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

あるいは、R(5)は (C_1-C_6) -アルキルであり、これは未置換であるかまたはOH 1～3個で置換されており；

あるいは、R(5)は (C_3-C_8) -シクロアルキルであり；

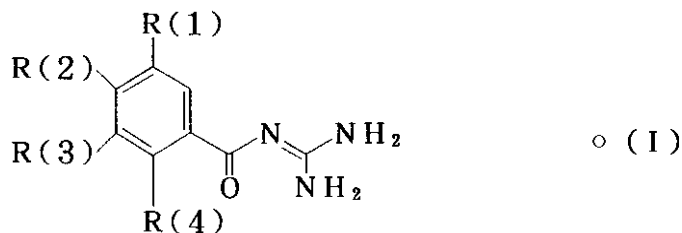
R(6)は水素またはメチルである〕のベンゾイルグアニジンおよびその薬理学上許容し得る塩；

【0102】

(93 / F 153-EP-Offenlegungsschrift 627 413, NZ 260 660)

o) 下記式 o I :

【化 2 0 2】



10

〔式中：

R(1)は水素、F、Cl、Br、I、-NO₂、-C≡N、X_o-(CH₂)_p-(CF₂)_q-CF₃、R(5)-SO_m、R(6)-CO-
-またはR(6)R(7)N-SO₂-であり、ここでXは酸素、SまたはNR(14)であり；

mは0、1または2であり；

oは0または1であり；

pは0、1または2であり；

qは0、1、2、3、4、5または6であり；

R(5)およびR(6)は(C₁-C₈)-アルキル、(C₃-C₆)-アルケニル、-C_nH_{2n}-R(8)またはCF₃であり；

nは0、1、2、3または4であり；

20

R(8)は(C₃-C₇)-シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(9)R(10)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(9)およびR(10)はHまたは(C₁-C₄)-アルキルであり；

あるいは、あるいは、R(6)はHであり；

R(7)はHまたは(C₁-C₄)-アルキルであり；

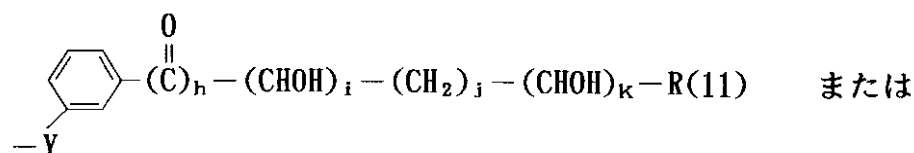
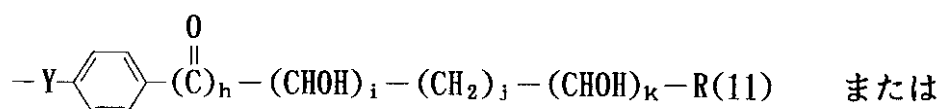
あるいは、

R(6)とR(7)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN-ベンジルで置き換えられることができ；

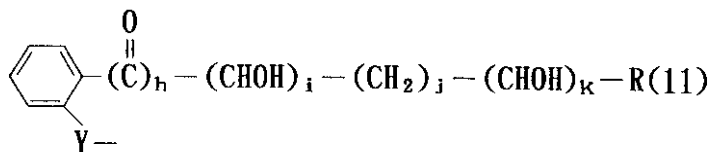
R(2)は

30

【化 2 0 3】



40



であり；

Yは酸素、-S-または-NR(12)-であり；

R(11)およびR(12)は水素または(C₁-C₃)-アルキルであり；

hは0または1であり；

i、jおよびkは相互に独立して0、1、2、3または4であるが；

ただしh、iおよびkが同時に0であることはなく；

50

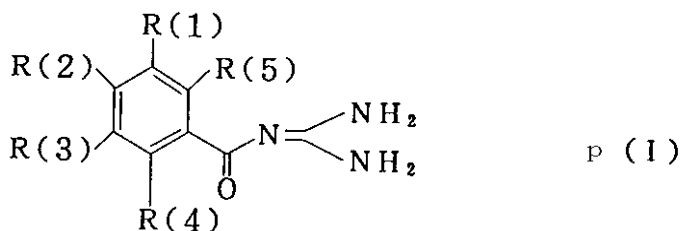
R(3)はR(1)と同様に定義されるか、または(C₁-C₆) - アルキルまたは-X-R(13)であり；
 Xは酸素、SまたはNR(14)であり；
 R(14)はHまたは(C₁-C₃) - アルキルであり；
 R(13)はH、(C₁-C₆) - アルキル、(C₃-C₈) - シクロアルキルまたは-C_bH_{2b}-R(15)であり；
 bは0、1、2、3または4であり；
 あるいは、R(13)とR(14)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は
 酸素、S、NH、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができ；
 R(15)はフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシ
 およびNR(9)R(10)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；
 R(9)およびR(10)はHまたは(C₁-C₄) - アルキルであり；
 R(4)は水素、-OR(16)または-NR(16)R(17)であり；
 R(16)およびR(17)は相互に独立して、水素または(C₁-C₃) - アルキルである)のベンゾイ
 ルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【0103】

(HOE 93 / F 154-EP-Offenlegungsschrift 628 543, NZ 260 681)

p) 下記式 p I :

【化204】



〔式中：

R(1)はR(6)-COまたはR(7)R(8)N-COであり；
 R(6)は(C₁-C₈) - アルキル、(C₁-C₈) - ペルフルオロアルキル、(C₃-C₈) - アルケニルまた
 は-C_nH_{2n}-R(9)であり；
 nは0、1、2、3または4であり；
 R(9)は(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここ
 で芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(10)R(11)よ
 りなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；
 R(10)およびR(11)はH、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり
 ；
 R(7)はH、(C₁-C₈) - アルキル、(C₁-C₈) - ペルフルオロアルキル、(C₃-C₈) - アルケニル
 または-C_nH_{2n}-R(12)であり；
 nは0、1、2、3または4であり；
 R(12)は(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここ
 で芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(13)R(14)よ
 りなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；
 R(13)およびR(14)はH、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり
 ；
 R(8)はH、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；
 あるいは、
 R(7)とR(8)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は酸素、S、NH
 、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができ；
 R(2)はR(1)と同様に定義されるか、またはH、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、(C₁-C₈) - アル
 キル、(C₁-C₈) - ペルフルオロアルキル、(C₃-C₈) - アルケニルまたは-C_nH_{2n}R(15)であり
 ；
 nは0、1、2、3、4であり；

R(15)は(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(16)R(17)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(16)およびR(17)はH、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

あるいは、R(2)は(C₁-C₉) - ヘテロアリールであり、これはCまたはNを介して連結しており、そして、未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

あるいは、R(2)は-SR(18)、-OR(18)、-NR(18)R(19)、-CR(18)R(19)R(20)であり；

10

R(18)は-C_aH_{2a}-(C₁-C₉) - ヘテロアリールであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

aは0、1または2であり；

R(19)およびR(20)は相互に独立してR(18)と同様に定義されるか、または水素、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

あるいは、R(2)はR(21)-SO_mまたはR(22)R(23)N-SO₂-であり；

mは1または2であり；

R(21)は(C₁-C₈) - アルキル、(C₁-C₈) - ペルフルオロアルキル、(C₃-C₈) - アルケニルまたは-C_nH_{2n}-R(24)であり；

20

nは0、1、2、3または4であり；

【 0 1 0 4 】

R(24)は(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(27)R(28)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(27)およびR(28)はH、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

R(22)はH、(C₁-C₈) - アルキル、(C₁-C₈) - ペルフルオロアルキル、(C₃-C₈) - アルケニルまたは-C_nH_{2n}-R(29)であり；

nは0、1、2、3または4であり；

30

R(29)は(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(30)R(31)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(30)およびR(31)はH、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

R(23)はH、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

あるいは、R(22)とR(23)は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個となり、うちCH₂基 1 個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができ；

R(2)はR(33)X-であり；

Xは酸素、S、NR(34)、(D=O)A-、NR(34)C=MN(*)R(35)-であり；

40

Mは酸素またはSであり；

Aは酸素またはNR(34)であり；

DはCまたはSOであり；

R(33)は(C₁-C₈) - アルキル、(C₃-C₈) - アルケニル、(CH₂)_bC_dF_{2d+1}、-C_nH_{2n}-R(36)であり；

bは0または1であり；

dは1、2、3、4、5、6または7であり；

nは0、1、2、3または4であり；

R(36)は(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(37)R(38)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

50

りなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(37)およびR(38)はH、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

R(34)はH、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

R(35)はR(33)と同様に定義され；

あるいは、R(33)とR(34)は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個となり、うちCH₂基 1 個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができ；

ここでAおよびN(*)はベンゾイルグアニジン親構造のフェニル核に結合しており；

あるいは、R(2)は-SR(40)、-OR(40)、-NHR(40)、-NR(40)R(41)、-CHR(40)R(42)、-C〔R(42)R(43)OH〕、-C≡CR(45)、-CR(46)=CHR(45)、-〔CR(47)R(48)〕_u-(CO)-〔CR(49)R(50)〕_v-R(44)であり；

10

R(40)、R(41)は同じかまたは異なっていて、-(CH₂)_p-(CHOH)_q-(CH₂)_r-(CHOH)_t-R(51)または-(CH₂)_p-O-(CH₂-CH₂O)_q-R(51)であり；

R(51)は水素またはメチルであり；

u は 1、2、3 または 4 であり；

v は 0、1、2、3 または 4 であり；

p、q、r は同じかまたは異なっていて、0、1、2、3 または 4 であり；

t は 1、2、3 または 4 であり；

R(42)およびR(43)は同じかまたは異なっていて、水素または(C₁-C₆) - アルキルであり；

あるいは、R(42)およびR(43)はそれらを担持している炭素原子と一緒に(C₃-C₈) - シクロアルキルを形成し；

20

R(44)はH、(C₁-C₆) - アルキル、(C₃-C₈) - シクロアルキルまたは-C_eH_{2e}-R(45)であり；
e は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(45)はフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(52)R(53)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(52)およびR(53)はHまたは(C₁-C₄) - アルキルであり；

あるいは、R(45)は(C₁-C₉) - ヘテロアリールであり、これは未置換であるか、またはフェニルのように置換されており；

あるいは、R(45)は、(C₁-C₆) - アルキルであり、これは未置換であるか、またはOH 1 ~ 3 個で置換されており；

30

R(46)、R(47)、R(48)、R(49)およびR(50)は水素またはメチルであり；

あるいは、R(2)はR(55)-NH-SO₂-であり；

R(55)はR(56)R(57)N-(C=Y)-であり；

Y は酸素、S またはN-R(58)であり；

R(56)およびR(57)は同じかまたは異なっていて、H、(C₁-C₈) - アルキル、(C₃-C₆) - アルケニルまたは-C_fH_{2f}-R(59)であり；

f は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(59)は(C₅-C₇) - シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メトキシおよび(C₁-C₄) - アルキルよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

40

あるいは、R(56)とR(57)は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個となり、うちCH₂基 1 個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができ；

R(58)はR(56)と同様に定義されるか、アミジンであり；

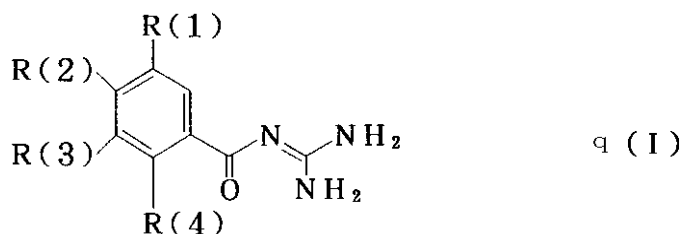
R(3)、R(4)およびR(5)は相互に独立して、R(1)またはR(2)と同様に定義される〕のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【 0 1 0 5 】

(HOE 93 / F 220-EP-Offenlegungsschrift 640 593, NZ 264 117)

q) 下記式 q I：

【 化 2 0 5 】



〔式中：〕

R(1)は水素、F、Cl、Br、I、-NO₂、-C≡N、-X_o-(CH₂)_p-(CF₂)_q-CF₃、R(5)-SO_m、R(6)-C
O-、R(6)R(7)N-CO-またはR(6)R(7)N-SO₂-であり；

10

Xは酸素、-S-またはNR(14)であり；

mは0、1または2であり；

oは0または1であり；

pは0、1または2であり；

qは0、1、2、3、4、5または6であり；

R(5)およびR(6)は(C₁-C₈)-アルキル、(C₃-C₆)-アルケニル、-C_nH_{2n}-R(8)またはCF₃であ
り；

nは0、1、2、3または4であり；

R(8)は(C₃-C₇)-シクロアルキル、フェニルであり、これは未置換であるか、またはF、C
I、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(9)R(10)よりなる群から選択される置換基1～3個で
置換されており；

20

R(9)およびR(10)はHまたは(C₁-C₄)-アルキルであり；

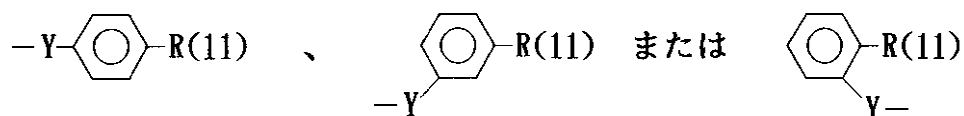
あるいは、R(6)は水素であり；

R(7)は水素または(C₁-C₄)-アルキルであり；

あるいは、R(6)とR(7)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は酸
素、S、NH、N-CH₃またはN-ベンジルで置き換えられることができ；

R(2)は

【化206】



30

であり；

R(11)は(C₁-C₉)-ヘテロアリールであり、これはCまたはNを介して連結しており、そし
て、未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチ
ルアミノ、ジメチルアミノおよびベンジルよりなる群から選択される置換基1～3個で置
換されており；

Yは酸素、-S-またはNR(12)であり；

R(12)はHまたは(C₁-C₄)-アルキルであり；

40

R(3)はR(1)と同様に定義され；

あるいは、R(3)は(C₁-C₆)-アルキルまたは-X-R(13)であり；

Xは酸素、-S-またはNR(14)であり；

R(14)はHまたは(C₁-C₃)-アルキルであり；

R(13)はH、(C₁-C₆)-アルキル、(C₃-C₈)-シクロアルキルまたは-C_bH_{2b}-R(15)であり；

bは0、1、2、3または4であり；

あるいは、R(13)とR(14)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は
酸素、S、NH、N-CH₃またはN-ベンジルで置き換えられることができ；

R(15)はフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシ
およびNR(9)R(10)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

50

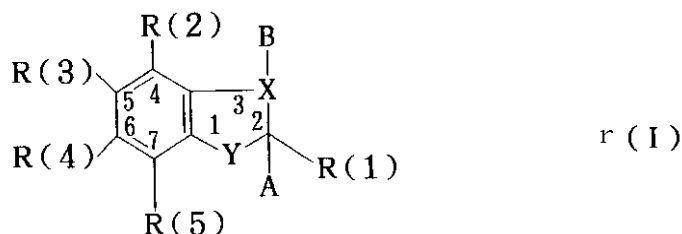
R(9)およびR(10)はHまたは(C₁-C₄) - アルキルであり ;
 R(4)は水素、-OR(16)または-NR(16)R(17)またはC_rF_{2r+1}であり ;
 R(16)およびR(17)は相互に独立して、水素または(C₁-C₃) - アルキルであり ;
 r は 1、2、3 または 4 である } のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩 ;

【 0 1 0 6 】

(HOE 93 / F 223 K-EP 639 573, NZ 264 130)

r) 下記式 r I :

【 化 2 0 7 】



10

〔 式中 :

X は N または CR(6) であり ;

Y は酸素、S または NR(7) であり ;

A、B は一緒になって結合となり ;

20

あるいは、A、B は、X が同時に CR(6) であり、Y が NR(7) である場合は、共に水素であり ;

置換基 R(1) ~ R(6) の 1 つは -CO-N=C(NH₂)₂ 基であり ;

他の置換基 R(1) ~ R(6) は各々、水素、F、Cl、Br、I または (C₁-C₆) - アルキルであり ;

他の置換基 R(1) ~ R(6) の 2 個以下は CN、NO₂、N₃、(C₁-C₄) - アルキルオキシまたは CF₃ であり ;

他の置換基の 1 個までは R(8)-C_nH_{2n}-Z- であり ;

n は 0 ~ 10 であり ;

ここでアルキレン鎖 -C_nH_{2n}- は直鎖または分枝鎖であり、炭素原子 1 個は酸素またはイオウ原子、または窒素原子により置き換えられることができ ;

30

R(8) は水素、(C₂-C₆) - アルケニルまたは (C₃-C₁₀) - シクロアルキルであり ;

これは未置換であるか、またはメチル基 1 ~ 4 個または OH 基により置換されているか、またはエチレン基 -CH=CH- を含むことができ、うち、メチレン基 1 個は酸素またはイオウ原子、または窒素原子により置き換えられることができ ;

あるいは、R(8) はフェニルであり、これは未置換であるか、または、F、Cl、Br、I、CF₃、CH₃-S(O)_s- または R(9)-W_y- よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており ;

s は 0、1 または 2 であり ;

R(9) は H、メチル、エチルであり ;

W は酸素または NR(10) であり ;

40

R(10) は H または メチル であり ;

y は 0 または 1 であり ;

あるいは、R(8) は C_mF_{2m+1} であり ;

m は 1 ~ 3 であり ;

あるいは、R(8) は 1 - または 2 - ナフチル、ピリジル、キノリルまたはイソキノリルであり ;

Z は -CO-、-CH₂- または -[CR(11)(OH)]_q- であり ;

q は 1、2 または 3 であり ;

R(11) は H または メチル であり ;

あるいは、Z は酸素または -NR(12)- であり ;

50

R(12)はHまたはメチルであり ;
 あるいは、Zは-S(O)_s-であり ;
 sは0、1または2であり ;
 または、

Zは-SO₂-NR(13)-であり ;

R(13)はHまたは(C₁-C₄)-アルキルであり ;

R(7)は水素、(C₁-C₁₀)-アルキル、(C₂-C₁₀)-アルケニルまたはR(8)-C_nH_{2n}-である] の
 ベンゾ縮合 5 員複素環およびその製薬上許容し得る塩 ;

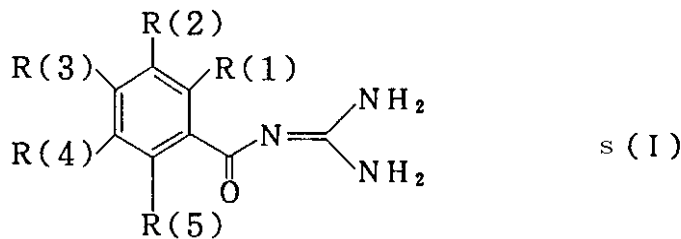
【 0 1 0 7 】

(HOE 93 / F 236-EP-Offenlegungsschrift 638 548, NZ 264 216)

10

s) 下記式 s I :

【 化 2 0 8 】



[式中 :

20

R(1)、R(3)またはR(4)は-NR(6)C=X NR(7)R(8)であり ;

Xは酸素またはSであり ;

R(6)は水素、(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₈)-ペルフルオロアルキル、(C₃-C₈)-アルケニルまたは-C_nH_{2n}-R(9)であり ;

nは0、1、2、3または4であり ;

R(9)は(C₃-C₈)-シクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(10)R(11)よりなる群から選択される置換基1~3個で置換されており ;

R(10)およびR(11)はH、(C₁-C₄)-アルキルまたは(C₁-C₄)-ペルフルオロアルキルであり ;

30

R(7)は水素、(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₈)-ペルフルオロアルキル、(C₃-C₈)-アルケニルまたは-C_oH_{2o}-R(12)であり ;

oは0、1、2、3または4であり ;

R(12)は(C₃-C₈)-シクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(13)R(14)よりなる群から選択される置換基1~3個で置換されており ;

R(13)およびR(14)はH、(C₁-C₄)-アルキルまたは(C₁-C₄)-ペルフルオロアルキルであり ;

R(8)はR(7)と同様に定義され ;

あるいは、R(7)とR(8)は一緒になって、メチレン基4~5個となり、うちCH₂基1個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN-ベンジルで置き換えられることができ ;

40

残りの置換基R(2)、R(3)、R(4)、R(5)またはR(1)、R(2)、R(4)、R(5)またはR(1)、R(2)、R(3)、R(5)は各々、相互に独立して、水素、F、Cl、Br、I、-O_{ta}(C₁-C₈)-アルキル、-O_{tb}(C₃-C₈)-アルケニル、-O_{tc}(CH₂)_bC_dF_{2d+1}、-O_{td}C_pH_{2p}R(18)、または2個までの基CN、NO₂、NR(16)R(17)であり ;

bは0または1であり ;

dは1、2、3、4、5、6または7であり ;

taは0または1であり ;

tbは0または1であり ;

tcは0または1であり ;

50

トキシおよびNR(109)R(110)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており ;

R(109)およびR(110)は水素、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり ;

zlは 0、1、2、3 または 4 であり ;

zkは 0 または 1 であり ;

zmは 1、2、3、4、5、6、7 または 8 であり ;

R(106)は水素、(C₁-C₈) - アルキル、(C₁-C₈) - ペルフルオロアルキル、(C₃-C₈) - アルケニル、(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニルまたはベンジルであり、ここで、芳香族は未置換であるか、または F、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(111)R(112)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており ;

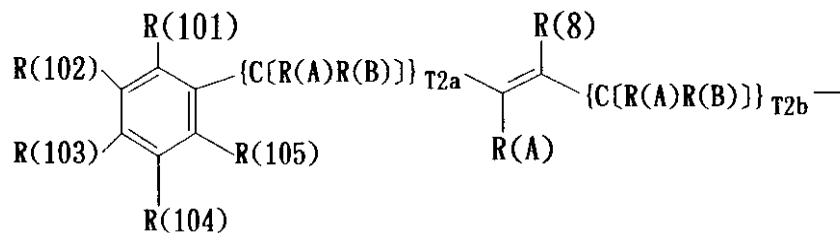
R(111)およびR(112)は水素、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり ;

R(107)およびR(108)は相互に独立して、R(106)と同様に定義され ;

あるいは、R(107)とR(108)は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個となり、うちCH₂基 1 個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができ ;

あるいは、X(1)およびX(2)は

【化 2 1 1】



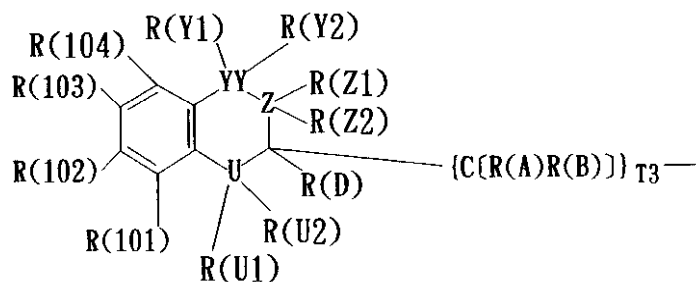
であり ;

T2aおよびT2bは相互に独立して、0、1または2であり ;

ここで二重結合は(E) - または(Z) - 型であることができ ;

あるいは、X(1)およびX(2)は

【化 2 1 2】



であり ;

T3は 0、1 または 2 であり ;

U、YYおよびZは相互に独立してCまたはNであり、ここでU、YY、Zは以下の数の置換基を担持することができ、

U、YYまたはZ	二重結合に環内で結合	可能置換基数
C	可 能	1
C	不可能	2
N	可 能	0
N	不可能	1

【 0 1 0 9 】

- R(D)は水素、 (C_1-C_8) - アルキルまたは (C_1-C_8) - ペルフルオロアルキルであり； 10
- R(U1)、R(U2)、R(Y1)、R(Y2)、R(Z1)、R(Z2)は相互に独立して、水素、F、Cl、Br、I、CN、OR(114)、 (C_1-C_8) - アルキル、 (C_3-C_8) - シクロアルキル、 $O_{zka}(CH_2)_{zla}C_{zma}F_{2zma+1}$ 、NR(115)R(116)、フェニルまたはベンジルであり、ここで、芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシおよびNR(117)R(118)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；
- R(117)およびR(118)は水素、 (C_1-C_4) - アルキルまたは (C_1-C_4) - ペルフルオロアルキルであり；
- zkaは 0 または 1 であり；
- zlaは 0、1、2、3 または 4 であり；
- zmaは 1、2、3、4、5、6、7 または 8 であり； 20
- R(114)は水素、 (C_1-C_8) - アルキル、 (C_1-C_8) - ペルフルオロアルキル、 (C_3-C_8) - アルケニル、 (C_3-C_8) - シクロアルキル、フェニルまたはベンジルであり、ここで、芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシおよびNR(119)R(120)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；
- R(119)およびR(120)は水素、 (C_1-C_4) - アルキルまたは (C_1-C_4) - ペルフルオロアルキルであり；
- R(115)およびR(116)は相互に独立して、R(114)と同様に定義され；
- あるいは、R(115)とR(116)は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個となり、うち CH_2 基 1 個は酸素、S、NH、 $N-CH_3$ またはN - ベンジルで置き換えられることができ；
- ただし、Uが窒素(N)、YYが窒素(N)およびZが炭素(C)である場合は除かれ； 30
- R(101)、R(102)、R(103)、R(104)およびR(105)は相互に独立して、水素、F、Cl、Br、I、 $-C\equiv N$ 、 $X_{zoa}-(CH_2)_{zpa}-(C_{zqa}F_{2zqa+1})$ 、R(110a)- SO_{zbm} 、R(110b)R(110c)N-CO、R(111a)-CO-またはR(112a)R(113a)N- SO_2 -であり、ここでペルフルオロアルキル基は直鎖または分枝鎖であり；
- Xは酸素、SまたはNR(114a)であり；
- R(114a)はHまたは (C_1-C_3) - アルキルであり；
- zoaは 0 または 1 であり；
- zbmは 0、1 または 2 であり；
- zpaは 0、1、2、3 または 4 であり；
- zqaは 1、2、3、4、5、6、7 または 8 であり； 40
- R(110a)、R(110b)、R(111a)およびR(112a)は相互に独立して (C_1-C_8) - アルキル、 (C_3-C_8) - アルケニル、 $-C_{zn}H_{2zn}$ -R(115a)または (C_1-C_8) - ペルフルオロアルキルであり；
- znは 0、1、2、3 または 4 であり；
- R(115a)は、 (C_3-C_8) - シクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシおよびNR(116a)R(117a)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；
- R(116a)およびR(117a)は水素、 (C_1-C_4) - ペルフルオロアルキルまたは (C_1-C_4) - アルキルであり；
- あるいは、R(110b)、R(111a)およびR(112a)は水素であり；
- R(110c)およびR(113a)は相互に独立して水素、 (C_1-C_4) - ペルフルオロアルキルまたは $(C_1$ 50

-C₄) - アルキルであり ;

あるいは、R(110b)およびR(110c)およびR(112a)およびR(113a)は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個となり、うちCH₂基 1 個は酸素、イオウ、NH、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができ ;

あるいは、R(101)、R(102)、R(103)、R(104)、R(105)は相互に独立して、(C₁-C₈) - アルキル、-C_{z_al}H_{2z_al}R(118a)または(C₃-C₈) - アルケニルであり ;

zalは 0、1、2、3 または 4 であり ;

R(118a)は(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシまたはNR(119a)R(119b)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており ;

R(119a)およびR(119b)は水素、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり ;

あるいは、R(101)、R(102)、R(103)、R(104)、R(105)は相互に独立して、(C₁-C₉) - ヘテロアリールであり、これはCまたはNを介して連結しており、そして、未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており ;

あるいは、R(101)、R(102)、R(103)、R(104)、R(105)は相互に独立して-C≡C-R(193)であり ;

R(193)はフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシまたはNR(194)R(195)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており ;

R(194)およびR(195)は水素またはCH₃であり ;

あるいは、R(101)、R(102)、R(103)、R(104)、R(105)は相互に独立して、

-Y-パラ-C₆H₄-(CO)_{zh}-(CHOH)_{zi}-(CH₂)_{zj}-(CHOH)_{zk}-R(123)、

-Y-メタ-C₆H₄-(CO)_{zad}-(CHOH)_{zae}-(CH₂)_{zaf}-(CHOH)_{zag}-R(124)、

または

-Y-オルト-C₆H₄-(CO)_{zah}-(CHOH)_{zao}-(CH₂)_{zap}-(CHOH)_{zak}-R(125)

であり ;

【 0 1 1 0 】

Yは酸素、-S-または-NR(122d)-であり ;

zh、zad、zahは相互に独立して 0 または 1 であり ;

zi、zj、zk、zae、zaf、zag、zao、zapおよびzakは相互に独立して 0、1、2、3 または 4 であり ;

ただし、各々の場合、

zh、ziおよびzkが同時に 0 であることはなく、

zad、zaeおよびzagが同時に 0 であることはなく、そして、

zah、zaoおよびzakが同時に 0 であることはなく、

R(123)、R(124)、R(125)およびR(122d)は相互に独立して水素または(C₁-C₃) - アルキルであり ;

あるいは、R(101)、R(102)、R(103)、R(104)およびR(105)は、相互に独立してSR(129)、-OR(130)、-NR(131)R(132)または-CR(133)R(134)R(135)であり ;

R(129)、R(130)、R(131)およびR(133)は相互に独立して-C_{z_ab}H_{2z_ab}-(C₁-C₉) - ヘテロアリールであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており ;

zabは 0、1 または 2 であり ;

R(132)、R(134)およびR(135)は相互に独立してR(129)と同様に定義されるか、または水素、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり ;

あるいは、R(101)、R(102)、R(103)、R(104)およびR(105)は相互に独立して - W - パラ - (C₆H₄)-R(196)、- W - メタ - (C₆H₄)-R(197)または - W - オルト - (C₆H₄)-R(198)であり ;

;

10

20

30

40

50

R(196)、R(197)およびR(198)は相互に独立して(C₁-C₉) - ヘテロアリールであり、これはCまたはNを介して連結しており、そして、未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノおよびベンジルよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

Wは酸素、SまたはNR(136)-であり；

R(136)は水素または(C₁-C₄) - アルキルであり；

あるいは、R(101)、R(102)、R(103)、R(104)およびR(105)は相互に独立してR(146)X(1a)-であり；

X(1a)は酸素、S、NR(147)、(D=O)A-、NR(148)C=MN(*)R(149)-であり；

Mは酸素またはイオウであり；

Aは酸素またはNR(150)であり；

DはCまたはSOであり；

R(146)は(C₁-C₈) - アルキル、(C₃-C₈) - アルケニル、(CH₂)_{zbz}C_{zdz}F_{2zdz+1}または-C_{zxa}H_{2zxa}-R(151)であり；

zbzは0または1であり；

zdzは1、2、3、4、5、6または7であり；

zxaは0、1、2、3または4であり；

R(151)は(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(152)R(153)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(152)およびR(153)は水素、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

R(147)、R(148)およびR(150)は相互に独立して水素、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

R(149)はR(146)と同様に定義され；

あるいは、R(146)およびR(147)またはR(146)およびR(148)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は酸素、イオウ、NH、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができ；

【0111】

ここでAおよびN(*)はアルカノイル親構造のフェニル核に結合しており；

あるいは、R(101)、R(102)、R(103)、R(104)およびR(105)は相互に独立して、-SR(164)、-OR(165)、-NHR(166)、-NR(167)R(168)、-CHR(169)R(170)、-CR(154)R(155)OH、-C≡CR(156)、-CR(158)=CR(157)または-[CR(159)R(160)]_{zu}-(C=O)-[CR(161)R(162)]_{zv}-R(163)であり；

R(164)、R(165)、R(166)、R(167)、R(169)は同じかまたは異なっていて、-(CH₂)_{zy}-(CHOH)_{zz}-(CH₂)_{zaa}-(CHOH)_{zt}-R(171)または-(CH₂)_{zab}-O-(CH₂-CH₂O)_{zac}-R(172)であり；

R(171)およびR(172)は水素またはメチルであり；

zuは1、2、3または4であり；

zvは0、1、2、3または4であり；

zy、zz、zaa、zab、zacは同じかまたは異なっていて、0、1、2、3または4であり；

ztは1、2、3または4であり；

R(168)、R(170)、R(154)、R(155)は同じかまたは異なっていて、水素または(C₁-C₆) - アルキルであり；

あるいは、R(169)とR(170)、またはR(154)とR(155)はそれらを担持している炭素原子と一緒にあって(C₃-C₈) - シクロアルキルを形成し；

R(163)は水素、(C₁-C₆) - アルキル、(C₃-C₈) - シクロアルキルまたは-C_{zeb}H_{2zeb}-R(173)であり；

zebは0、1、2、3または4であり；

R(156)、R(157)およびR(173)は相互に独立してフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(174)R(175)よりなる群から選択される置

10

20

30

40

50

換基 1 ~ 3 個で置換されており ;

R(174)およびR(175)は水素または(C₁-C₄) - アルキルであり ;

あるいは、R(156)、R(157)およびR(173)は相互に独立して(C₁-C₉) - ヘテロアリールであり、これは未置換であるかまたはフェニルのように置換されており ;

R(158)、R(159)、R(160)、R(161)およびR(162)は水素またはメチルであり ;

あるいは、R(101)、R(102)、R(103)、R(104)、R(105)は相互に独立してR(176)-NH-SO₂-であり ;

R(176)はR(177)R(178)N-(C=Y')-であり ;

Y' は酸素、S またはN-R(179)であり ;

R(177)およびR(178)は同じかまたは異なっていて、水素、(C₁-C₈) - アルキル、(C₃-C₆) - アルケニルまたは-C_{zfa}H_{2zfa}-R(180)であり ;

zfaは 0、1、2、3 または 4 であり ;

R(180)は(C₅-C₇) - シクロアルキルまたはフェニルであり ; これは未置換であるかまたは F、Cl、CF₃、メトキシまたは(C₁-C₄) - アルキルよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており ;

あるいは、R(177)とR(178)は一緒になってメチレン基 4 ~ 5 個となり、うちCH₂基 1 個は酸素、イオウ、NH、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができ ;

R(179)はR(177)と同様に定義されるか、またはアミジンであり ;

あるいは、R(101)、R(102)、R(103)、R(104)、R(105)は相互に独立してNR(184a)R(185)、OR(184b)、SR(184c)または-C_{znx}H_{2znx}-R(184d)であり ;

znxは 0、1、2、3 または 4 であり ;

R(184d)は(C₃-C₇) - シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(116k)R(117k)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており ;

R(116k)およびR(117k)は水素または(C₁-C₄) - アルキルであり ;

R(184a)、R(184b)、R(184c)、R(185)は相互に独立して水素、(C₁-C₈) - アルキル、(C₁-C₈) - ペルフルオロアルキルまたは(CH₂)_{zao}-R(184g)であり ;

zaoは 0、1、2、3 または 4 であり ;

R(184g)は(C₃-C₇) - シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるかまたは F、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(184u)R(184v)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており ;

R(184u)およびR(184v)は水素または(C₁-C₄) - アルキルであり ;

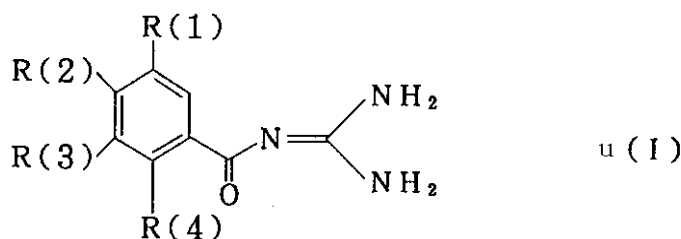
あるいは、R(184a)とR(185)は一緒になってメチレン基 4 ~ 5 個となり、うちCH₂基 1 個は酸素、イオウ、NH、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができる) のジアシル置換グアニジンおよびその製薬上許容し得る塩 ;

【 0 1 1 2 】

(HOE 93 / F 254-EP-Offenlegungsschrift 640 588, NZ 264 307)

u) 下記式 u I :

【 化 2 1 3 】



〔 式中 :

R(1)は H、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、(C₁-C₈) - アルキル、(C₃-C₈) - シクロアルキルまたはX_a-(CH₂)_b-(CF₂)_c-CF₃であり ;

Xは酸素、S またはNR(5)であり ;

10

20

30

40

50

a は 0 または 1 であり ;

b は 0、1 または 2 であり ;

c は 0、1、2 または 3 であり ;

R(5) は H、(C₁-C₄) - アルキルまたは -C_dF_{2d}R(6) であり ;

d は 0、1、2、3 または 4 であり ;

R(6) は (C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、または F、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよび NR(7)R(8) よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており ;

R(7) および R(8) は相互に独立して H または (C₁-C₄) - アルキルであり ;

あるいは、R(1) は -SR(10)、-OR(10) または -CR(10)R(11)R(12) であり ;

10

R(10) は -C_fH_{2f} - (C₃-C₈) - シクロアルキル、-(C₁-C₉) - ヘテロアリールまたはフェニルであり、ここで芳香族系は未置換であるか、または F、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており ;

f は 0、1 または 2 であり ;

R(11) および R(12) は相互に独立して R(10) と同様に定義されるか、または、水素または (C₁-C₄) - アルキルであり ;

あるいは、R(1) はフェニル、ナフチル、ビフェニリルまたは (C₁-C₉) - ヘテロアリールであり、後者は C または N を介して連結しており、これらは未置換であるか、または F、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており ;

20

あるいは、R(1) は -SR(13)、-OR(13)、-NHR(13)、-NR(13)R(14)、-CHR(13)R(15)、-C [R(15)R(16)] OH、-C≡CR(18)、-C [R(19)] =CR(18)、- [CR(20)R(21)]_k - (CO) - [CR(22)R(23)R(24)]_l であり ;

R(13) および R(14) は同じかまたは異なっていて、-(CH₂)_g - (CHOH)_h - (CH₂)_i - (CHOH)_j - R(17)、ただし R(17) は水素またはメチルであるもの ;

-(CH₂)_g - O - (CH₂-CH₂O)_h - R(24) であり ;

g、h、i は同じかまたは異なっていて、0、1、2、3 または 4 であり ;

j は 1、2、3 または 4 であり ;

R(15) および R(16) は同じかまたは異なっていて、水素、(C₁-C₆) - アルキルまたはそれらを担持している炭素原子と一緒になって (C₃-C₈) - シクロアルキルを形成し ;

30

R(18) はフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよび NR(25)R(26) よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており ;

R(25) および R(26) は H または (C₁-C₄) - アルキルであり ;

あるいは、R(18) は (C₁-C₉) - ヘテロアリールであり、これは未置換であるかまたはフェニルのように置換されており ;

あるいは、R(18) は (C₁-C₆) - アルキルであり、これは未置換であるか、OH 1 ~ 3 個で置換されており ;

あるいは、R(18) は (C₃-C₈) - シクロアルキルであり ;

R(19)、R(20)、R(21)、R(22) および R(23) は水素またはメチルであり ;

40

k は 0、1、2、3 または 4 であり ;

l は 0、1、2、3 または 4 であり ;

R(24) は H、(C₁-C₆) - アルキル、(C₃-C₈) - シクロアルキルまたは -C_mH_{2m} - R(18) であり ;

m は 1、2、3 または 4 であり ;

R(2) および R(3) は相互に独立して R(1) と同様に定義され ;

R(4) は (C₁-C₃) - アルキル、F、Cl、Br、I、CN または -(CH₂)_n - (CF₂)_o - CF₃ であり ;

n は 0 または 1 であり ;

o は 0、1 または 2 である } のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩 ;

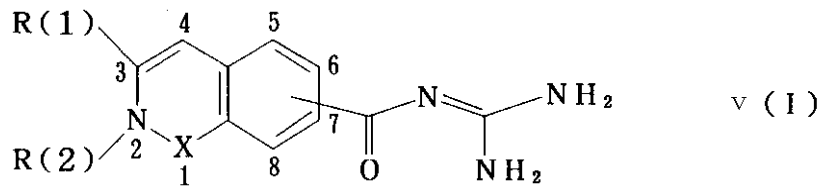
【 0 1 1 3 】

(HOE 93 / F 436-EP-Offenlegungsschrift 659 748, NZ 270 264)

50

v) 下記式 v I :

【化 2 1 4】



〔式中：

X はカルボニル、スルホニルであり；

R(1)はH、(C₁-C₈) - アルキル、ただし未置換であるかまたはヒドロキシルで置換されたもの、(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニル、ただし未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されたものであり；

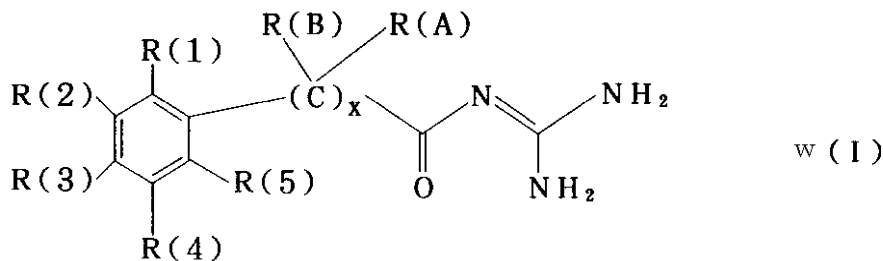
R(2)はH、(C₁-C₄) - アルキルである〕のアシルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【 0 1 1 4】

(HOE 94 / F 014 K-EP-Offenlegungsschrift 666 252, NZ 270 370)

w) 下記式 w I :

【化 2 1 5】



〔式中：

R(A)は水素、F、Cl、Br、I、CN、OR(6)、(C₁-C₈) - アルキル、(C₃-C₈) - シクロアルキル、O_r(CH₂)_aC_bF_{2b+1}またはNR(7)R(8)であり；

r は 0 または 1 であり；

a は 0、1、2、3 または 4 であり；

b は 1、2、3、4、5、6、7 または 8 であり；

R(6)は水素、(C₁-C₈) - アルキル、(C₃-C₈) - アルケニル、(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニルまたはベンジルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(9)R(10)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(9)およびR(10)はH、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

R(7)およびR(8)は相互に独立してR(6)と同様に定義され；

R(B)は独立してR(A)と同様に定義され；

x は 1、2 または 3 であり；

R(1)は水素、(C₁-C₈) - アルキル、(C₃-C₈) - シクロアルキル、-O_t(CH₂)_dC_eF_{2e+1}、F、Cl、Br、I またはCNであり；

t は 0 または 1 であり；

d は 0、1、2、3 または 4 であり；

e は 1、2、3、4、5、6、7 または 8 であり；

R(2)、R(3)、R(4)およびR(5)は相互に独立してR(1)と同様に定義され；

ただし置換基R(1)、R(2)、R(3)、R(4)、R(5)、R(A)およびR(B)の少なくとも 1 つは-O_t(CH

10

20

30

40

50

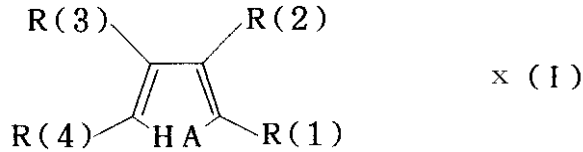
$2)_dC_eF_{2e+1}$ または $-O_r(CH_2)_aC_bF_{2b+1}$ 基である } のペルフルオロアルキル基担持フェニル基置換アルキルカルボン酸グアニジドおよびその製薬上許容し得る塩 ;

【 0 1 1 5 】

(HOE 94 / F 094-EP-Offenlegungsschrift 676 395, NZ 270 894)

x) 下記式 x I :

【 化 2 1 6 】



10

[式中 :

HAは SO_m 、OまたはNR(5)であり ;

mは0、1または2であり ;

R(5)は水素、 (C_1-C_8) - アルキルまたは $-C_{am}H_{2am}R(81)$ であり ;

amは0、1または2であり ;

R(81)は (C_3-C_8) - シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシおよびNR(82)R(83)よりなる群から選択される置換基1 ~ 3個で置換されており ;

R(82)およびR(83)はHまたは CH_3 であり ;

20

あるいは、R(81)は (C_1-C_9) - ヘテロアリールであり、これはCまたはNを介して連結しており、そして、未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、 CH_3 、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1 ~ 3個で置換されており ;

2置換基R(1)およびR(2)の一方は $-CO-N=C(NH_2)_2$ であり ;

他方は各々、水素、F、Cl、Br、I、 (C_1-C_3) - アルキル、 $-OR(6)$ 、 C_rF_{2r+1} 、 $-CO-N=C(NH_2)_2$ または $-NR(6)R(7)$ であり ;

R(6)およびR(7)は相互に独立して水素または (C_1-C_3) - アルキルであり ;

rは1、2、3または4であり ;

R(3)およびR(4)は相互に独立して水素、F、Cl、Br、I、 $-C\equiv N$ 、 $X-(CH_2)_p-(C_qF_{2q+1})$ 、R(8)- SO_{bm} 、R(9)R(10)N-CO、R(11)-CO-またはR(12)R(13)N- SO_2 -であり、ここでペルフルオロアルキル基は直鎖または分枝鎖であり ;

30

Xは酸素、SまたはNR(14)であり ;

R(14)はHまたは (C_1-C_3) - アルキルであり ;

bmは0、1または2であり ;

pは0、1または2であり ;

qは0、1、2、3、4、5または6であり ;

R(8)、R(9)、R(11)およびR(12)は相互に独立して (C_1-C_8) - アルキル、 (C_3-C_6) - アルケニル、 $-C_nH_{2n}-R(15)$ 、 CF_3 であり ;

nは0、1、2、3または4であり ;

40

R(15)は (C_3-C_7) - シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシおよびNR(16)R(17)よりなる群から選択される置換基1 ~ 3個で置換されており ;

R(16)およびR(17)はHまたは (C_1-C_4) - アルキルであり ;

あるいは、R(9)、R(11)およびR(12)はHであり ;

R(10)およびR(13)は相互に独立してHまたは (C_1-C_4) - アルキルであり ;

あるいは、R(9)とR(10)、およびR(12)とR(13)は一緒になって、メチレン基4 ~ 5個となり、うち CH_2 基1個は酸素、S、NH、 $N-CH_3$ またはN - ベンジルで置き換えられることができ ;

あるいは、R(3)およびR(4)は相互に独立して (C_1-C_8) - アルキルまたは $-C_{a1}H_{2a1}R(18)$ であ

50

り；

alは0、1または2であり；

R(18)は(C₃-C₈) - シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(19)R(20)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(19)およびR(20)はHまたはCH₃であり；

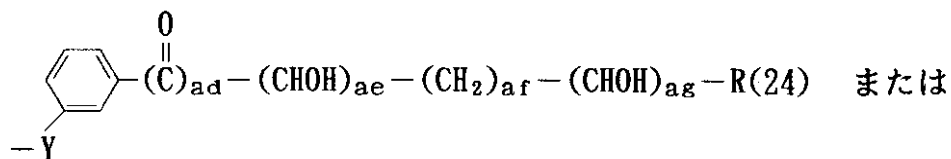
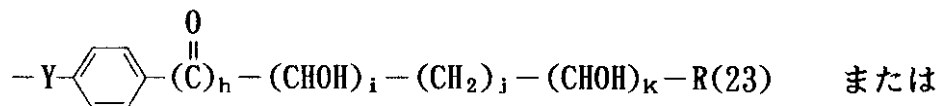
あるいは、R(3)およびR(4)は相互に独立して(C₁-C₉) - ヘテロアリールであり、これはCまたはNを介して連結しており、そして、未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

10

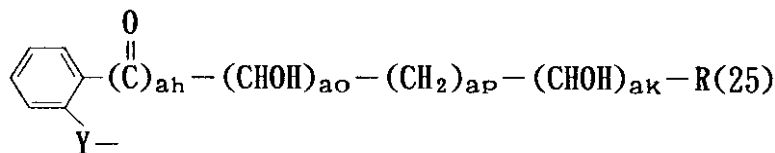
あるいは、R(3)およびR(4)は相互に独立して、

【0 1 1 6】

【化 2 1 7】



20



であり；

Yは酸素、-S-または-NR(22)-であり；

h、ad、ahは相互に独立して0または1であり；

30

i、j、k、ae、af、ag、ao、apおよびakは相互に独立して0、1、2、3、4であるが；

ただしh、iおよびkが同時に0であることはなく；

ad、aeおよびagが同時に0であることはなく；

ah、aoおよびakが同時に0であることはなく；

R(23)、R(24)、R(25)およびR(22)は相互に独立して水素または(C₁-C₃) - アルキルであり；

あるいは、R(3)およびR(4)は相互に独立して水素、F、Cl、Br、I、CN、(C₁-C₈) - アルキル、(C₁-C₈) - ペルフルオロアルキル、(C₃-C₈) - アルケニルまたは-C₉H₂₉-R(26)であり；

40

gは0、1、2、3または4であり；

R(26)は(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(27)R(28)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(27)およびR(28)はH、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

あるいは、R(3)およびR(4)は相互に独立してSR(29)、-OR(30)、-NR(31)R(32)または-CR(33)R(34)R(35)であり；

R(29)、R(30)、R(31)およびR(33)は相互に独立して-C_aH_{2a}-(C₁-C₉) - ヘテロアリールであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ

50

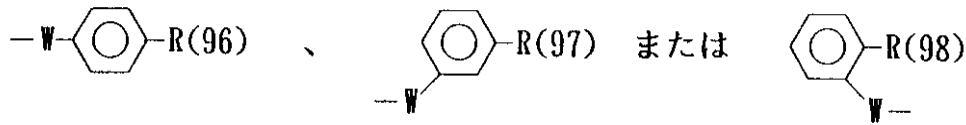
、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

a は 0、1 または 2 であり；

R(32)、R(34)およびR(35)は相互に独立してR(29)と同様に定義されるか、または水素、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

あるいは、R(3)およびR(4)は相互に独立して、

【化 2 1 8】



10

であり；

R(96)、R(97)およびR(98)は相互に独立して(C₁-C₉) - ヘテロアリールであり、これは C または N を介して連結しており、そして、未置換であるか、または F、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノまたはベンジルよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

W は酸素、S または NR(36) - であり；

R(36)は H または (C₁-C₄) - アルキルであり；

あるいは、R(3)およびR(4)は相互に独立してR(37)-SO_{cm}またはR(38)R(39)N-SO₂- であり；

20

cm は 1 または 2 であり；

R(37)は(C₁-C₈) - アルキル、(C₁-C₈) - ペルフルオロアルキル、(C₃-C₈) - アルケニルまたは -C₅H_{2s}R(40) であり；

s は 0、1、2、3 または 4 であり；

【0 1 1 7】

R(40)は、(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニル、ピフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、または F、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよび NR(41)R(42) よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(41)およびR(42)は H、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

30

R(38)は H、(C₁-C₈) - アルキル、(C₁-C₈) - ペルフルオロアルキル、(C₃-C₈) - アルケニルまたは -C_wH_{2w}-R(43) であり；

w は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(43)は、(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニル、ピフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、または F、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよび NR(44)R(45) よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(44)およびR(45)は H、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

R(39)は H、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

あるいは、R(38)とR(39)は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個となり、うち CH₂ 基 1 個は酸素、S、NH、N-CH₃ または N - ベンジルで置き換えられることができ；

40

あるいは、R(3)およびR(4)は相互に独立してR(46)X(1)- であり；

X(1)は酸素、S、NR(47)、(D=O)A-、NR(48)C=MN(*)R(49)- であり；

M は酸素または S であり；

A は酸素または NR(50) であり；

D は C または SO であり；

R(46)は(C₁-C₈) - アルキル、(C₃-C₈) - アルケニル、(CH₂)_bC_dF_{2d+1}または -C_xH_{2x}-R(51) であり；

b は 0 または 1 であり；

d は 1、2、3、4、5、6 または 7 であり；

50

x は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(51)は(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、または F、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよび NR(52)R(53)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(52)および R(53)は H、(C₁-C₄) - アルキルまたは (C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

R(47)、R(48)および R(50)は相互に独立して水素、(C₁-C₄) - アルキルまたは (C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

R(49)は R(46)と同様に定義され；

あるいは、R(46)と R(47)、または R(46)と R(48)は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個となり、うち CH₂ 基 1 個は酸素、S、NH、N-CH₃ または N - ベンジルで置き換えられることができ；

ここで A および N(*)はベンゾイルグアニジン親構造のフェニル核に結合しており；

あるいは、R(3)および R(4)は相互に独立して、-SR(64)、-OR(65)、-NHR(66)、-NR(67)R(68)、-CHR(69)R(70)、-C(OH)R(54)R(55)、-C≡CR(56)、-CR(58)=CHR(57)、-[CR(59)R(60)]_u- (CO)-[CR(61)R(62)]_v-R(63)であり；

R(64)、R(65)、R(66)、R(67)および R(69)は同じかまたは異なっていて、-(CH₂)_y-(CHOH)_z-(CH₂)_{aa}-(CH₂OH)_t-R(71)または-(CH₂)_{ab}-O-(CH₂-CH₂O)_{ac}-R(72)であり；

R(71)および R(72)は水素またはメチルであり；

u は 1、2、3 または 4 であり；

v は 0、1、2、3 または 4 であり；

y、z、aa は同じかまたは異なっていて、0、1、2、3 または 4 であり；

t は 1、2、3 または 4 であり；

R(68)、R(70)、R(54)および R(55)は同じかまたは異なっていて、水素、(C₁-C₆) - アルキルであり；

【 0 1 1 8 】

あるいは、R(69)と R(70)、または R(54)と R(55)はそれらを担持している炭素原子と一緒になって (C₃-C₈) - シクロアルキルを形成し；

R(63)は H、(C₁-C₆) - アルキル、(C₃-C₈) - シクロアルキルまたは -C_eH_{2e}-R(73)であり；

e は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(56)、R(57)および R(73)は相互に独立してフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよび NR(74)R(75)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(74)および R(75)は H または (C₁-C₄) - アルキルであり；

あるいは、R(56)、R(57)および R(73)は相互に独立して (C₁-C₉) - ヘテロアリールであり、これは未置換であるか、またはフェニルのように置換されており；

R(58)、R(59)、R(60)、R(61)および R(62)は水素またはメチルであり；

あるいは、R(3)および R(4)は相互に独立して R(76)-NH-SO₂-であり；

R(76)は R(77)R(78)N-(C=Y')-であり；

Y' は酸素、S または N-R(79)であり；

R(77)および R(78)は同じかまたは異なっていて、H、(C₁-C₈) - アルキル、(C₃-C₆) - アルケニルまたは -C_fH_{2f}-R(80)であり；

f は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(80)は (C₅-C₇) - シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるかまたは F、Cl、CF₃、メトキシおよび (C₁-C₄) - アルキルよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

あるいは、R(77)と R(78)は一緒になってメチレン基 4 ~ 5 個となり、うち CH₂ 基 1 個は酸素、S、NH、N-CH₃ または N - ベンジルで置き換えられることができ；

R(79)は R(77)と同様に定義されるか、またはアミジンであり；

あるいは、R(3)および R(4)は相互に独立して NR(84)R(85)であり；

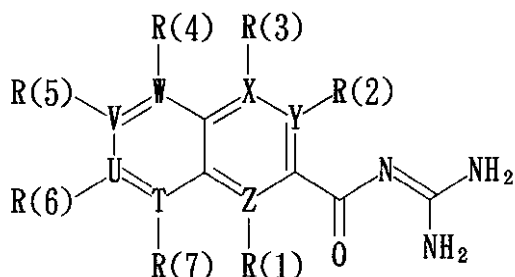
R(84)およびR(85)は相互に独立してH、(C₁-C₄)-アルキルであるか、または一緒になってメチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN-ベンジルで置き換えられることができるか；またはうちCH₂基1個または2個はCH-C_{dm}H_{2dm+1}で置き換えられることができる]のヘテロアロイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【0119】

(HOE 94 / F 123-EP-Offenlegungsschrift 682 017, NZ 272 058)

y) 下記式 y I :

【化219】



y I

〔式中：

T、U、V、W、X、YおよびZは相互に独立して窒素または炭素であり；

ただし、XとZが同時に窒素であることはなく、

そして、T、U、V、W、X、YおよびZはそれらが窒素である場合には、置換基を担持せず；

そして、これらのうち4個より多くが同時に窒素であることはなく、

R(1)およびR(2)は相互に独立して水素、F、Cl、Br、I、(C₁-C₃)-アルキル、(C₁-C₃)-ペルフルオロアルキル、OR(8)、NR(8)R(9)またはC(=O)N=C(NH₂)₂であり；

R(8)およびR(9)は相互に独立して水素または(C₁-C₃)-アルキルであり；

あるいは、R(8)とR(9)は一緒になってメチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN-ベンジルで置き換えられることができ；

R(3)、R(4)、R(5)、R(6)およびR(7)は相互に独立して水素、F、Cl、Br、I、-C≡N、X_k-(CH₂)_p-(C_qF_{2q+1})、R(10a)-SO_{bm}、R(10b)R(10c)N-CO、R(11)-CO-またはR(12)R(13)N-SO₂-であり；ここでペルフルオロアルキル基は直鎖または分枝鎖であり；

Xは酸素、SまたはNR(14)であり；

R(14)はHまたは(C₁-C₃)-アルキルであり；

bmは0、1または2であり；

pは0、1または2であり；

kは0または1であり；

qは1、2、3、4、5または6であり；

R(10a)、R(10b)、R(11)およびR(12)は相互に独立して(C₁-C₈)-アルキル、(C₃-C₆)-アルケニル、-C_nH_{2n}-R(15)または(C₁-C₈)-ペルフルオロアルキルであり；

nは0、1、2、3または4であり；

R(15)は(C₃-C₇)-シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(16)R(17)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(16)およびR(17)はHまたはC₁-C₄-アルキルであり；

あるいは、R(10b)、R(11)およびR(12)は水素であり；

R(10c)およびR(13)は相互に独立して水素または(C₁-C₄)-アルキルであり；

あるいは、R(10b)とR(10c)およびR(12)とR(13)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は酸素、イオウ、NH、N-CH₃またはN-ベンジルで置き換えられることができ；

あるいは、R(3)、R(4)、R(5)、R(6)およびR(7)は相互に独立して(C₁-C₈)-アルキル、

$-C_{a1}H_{2a1}R(18)$ または (C_3-C_8) - アルケニルであり ;

a1は0、1または2であり ;

R(18)は (C_3-C_8) - シクロアルキル、フェニル、ビフェニルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシおよびNR(19a)R(19b)よりなる群から選択される置換基1~3個で置換されており ;

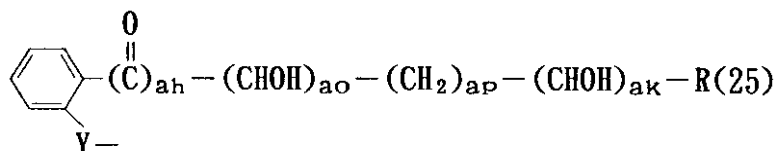
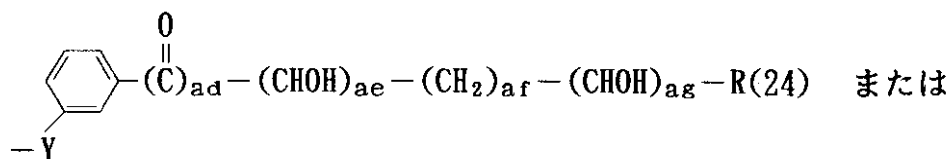
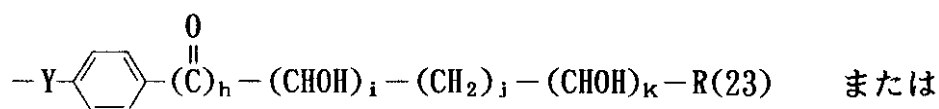
R(19a)およびR(19b)は水素、 (C_1-C_4) - アルキルまたは (C_1-C_4) - ペルフルオロアルキルであり ;

あるいは、R(3)、R(4)、R(5)、R(6)およびR(7)は相互に独立して (C_1-C_9) - ヘテロアリールであり、これはCまたはNを介して連結しており、そして、未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、 CH_3 、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノまたはジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1~3個で置換されており ;

あるいは、R(3)、R(4)、R(5)、R(6)およびR(7)は相互に独立して、

【0120】

【化220】



であり ;

Yは酸素、-S-または-NR(22)-であり ;

h、ad、ahは相互に独立して0または1であり ;

i、j、k、ae、af、ag、ao、apおよびakは相互に独立して0、1、2、3または4であるが ;

ただし各々の場合、

h、iおよびkが同時に0であることはなく ;

ad、aeおよびagが同時に0であることはなく ; そして

ah、aoおよびakが同時に0であることはなく ;

R(23)、R(24)、R(25)およびR(22)は相互に独立して水素または (C_1-C_3) - アルキルであり ;

あるいは、R(3)、R(4)、R(5)、R(6)およびR(7)は相互に独立してSR(29)、-OR(30)、-NR(31)R(32)または-CR(33)R(34)R(35)であり ;

R(29)、R(30)、R(31)およびR(33)は相互に独立して $-C_aH_{2a}-(C_1-C_9)$ - ヘテロアリールであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、 CH_3 、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1~3個で置換されており ;

aは0、1または2であり ;

R(32)、R(34)およびR(35)は相互に独立してR(29)と同様にして定義されるか、または水素、 (C_1-C_4) - アルキルまたは (C_1-C_4) - ペルフルオロアルキルであり ;

あるいは、R(3)、R(4)、R(5)、R(6)およびR(7)は相互に独立して、

【化221】

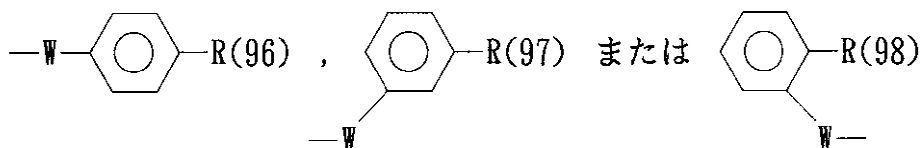
10

20

30

40

50



であり；

R(96)、R(97)およびR(98)は相互に独立して(C₁-C₉)-ヘテロアリールであり、これはCまたはNを介して連結しており、そして、未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノまたはベンジルよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

10

Wは酸素、SまたはNR(36)-であり；

R(36)はHまたは(C₁-C₄)-アルキルであり；

あるいは、R(3)、R(4)、R(5)、R(6)およびR(7)は相互に独立してR(46)X(1)-であり；

X(1)は酸素、S、NR(47)、(D=O)A-またはNR(48)C=MN(*)R(49)-であり；

Mは酸素またはイオウであり；

Aは酸素またはNR(50)であり；

DはCまたはSであり；

R(46)は(C₁-C₈)-アルキル、(C₃-C₈)-アルケニル、(CH₂)_bC_dF_{2d+1}または-C_xH_{2x}-R(51)であり；

bは0または1であり；

20

dは1、2、3、4、5、6または7であり；

xは0、1、2、3または4であり；

R(51)は(C₃-C₈)-シクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(52)R(53)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(52)およびR(53)は水素、(C₁-C₄)-アルキルまたは(C₁-C₄)-ペルフルオロアルキルであり；

R(47)、R(48)およびR(50)は相互に独立して水素、(C₁-C₄)-アルキルまたは(C₁-C₄)-ペルフルオロアルキルであり；

R(49)はR(46)と同様に定義され；

30

【0121】

あるいは、R(46)とR(47)、またはR(46)とR(48)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は酸素、イオウ、NH、N-CH₃またはN-ベンジルで置き換えられることができ；

ここでAおよびN(*)はヘテロアロイルグアニジン親構造のフェニル核に結合しており；

あるいは、R(3)、R(4)、R(5)、R(6)およびR(7)は相互に独立して、-SR(64)、-OR(65)、-NHR(66)、-NR(67)R(68)、-CHR(69)R(70)または-CR(54)R(55)OH、-C≡CR(56)、-CR(58)=CR(57)または-[CR(59)R(60)]_u-CO-[CR(61)R(62)]_v-R(63)であり；

R(64)、R(65)、R(66)、R(67)およびR(69)は同じかまたは異なっていて、-(CH₂)_y-(CHOH)_z-(CH₂)_{aa}-(CHOH)_t-R(71)または-(CH₂)_{ab}-O-(CH₂-CH₂O)_{ac}-R(72)であり；

40

R(71)およびR(72)は相互に独立して水素またはメチルであり；

uは1、2、3または4であり；

vは0、1、2、3または4であり；

y、z、aaは同じかまたは異なっていて、0、1、2、3または4であり；

tは1、2、3または4であり；

R(68)、R(70)、R(54)およびR(55)は同じかまたは異なっていて、水素または(C₁-C₆)-アルキルであり；

あるいは、R(69)とR(70)、またはR(54)とR(55)はそれらを担持している炭素原子と一緒になって(C₃-C₈)-シクロアルキルを形成し、

R(63)は水素、(C₁-C₆)-アルキル、(C₃-C₈)-シクロアルキルまたは-C_eH_{2e}-R(73)であり

50

;

e は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(56)、R(57) および R(73) は相互に独立してフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよび NR(74)R(75) よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(74) および R(75) は水素または (C₁-C₄) - アルキルであり；

あるいは、R(56)、R(57) および R(73) は相互に独立して (C₁-C₉) - ヘテロアリールであり、これは未置換であるか、またはフェニルのように置換されており；

R(58)、R(59)、R(60)、R(61) および R(62) は水素またはメチルであり；

あるいは、R(3)、R(4)、R(5)、R(6) および R(7) は相互に独立して R(76)-NH-SO₂- であり；

R(76) は R(77)R(78)N-(C=Y')- であり；

Y' は酸素、S または N-R(79) であり；

R(77) および R(78) は同じかまたは異なっていて、水素、(C₁-C₈) - アルキル、(C₃-C₆) - アルケニルまたは -C_fH_{2f}-R(80) であり；

f は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(80) は (C₅-C₇) - シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、CF₃、メトキシまたは (C₁-C₄) - アルキルよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

あるいは、R(77) と R(78) は一緒になってメチレン基 4 ~ 5 個となり、うち CH₂ 基 1 個は酸素、イオウ、NH、N-CH₃ または N - ベンジルで置き換えられることができ；

R(79) は R(77) と同様に定義されるか、またはアミジンであり；

あるいは、R(3)、R(4)、R(5)、R(6) および R(7) は相互に独立して NR(84a)R(85)、OR(84b)、SR(84c) または -C_nH_{2n}-R(84d) であり；

n は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(84d) は (C₃-C₇) - シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよび NR(16)R(17) よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(16) および R(17) は水素または (C₁-C₄) - アルキルであり；

R(84a)、R(84b)、R(84c) および R(85) は相互に独立して水素、(C₁-C₈) - アルキル、(C₁-C₈) - ペルフルオロアルキルまたは (CH₂)_{ax}-R(84g) であり；

ax は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(84g) は (C₃-C₇) - シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよび NR(84u)R(84v) よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(84u) および R(84v) は水素または (C₁-C₄) - アルキルであり；

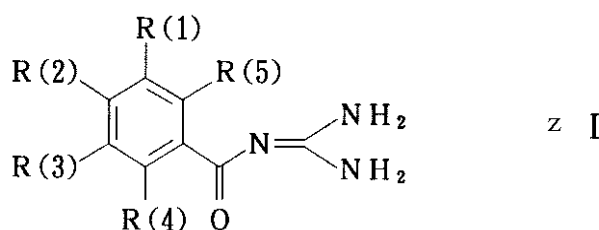
あるいは、R(84a) と R(85) は一緒になってメチレン基 4 ~ 5 個となり、うち CH₂ 基 1 個は酸素、イオウ、NH、N-CH₃ または N - ベンジルで置き換えられることができる) の 2 環ヘテロアロイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【 0 1 2 2 】

(HOE 94 / F 134-EP-Offenlegungsschrift 686 627, NZ 272 103)

z) 下記式 z I：

【 化 2 2 2 】



40

50

〔式中：

R(1)はR(6)-SO_mであり；

mは0、1または2であり；

R(6)は直鎖または分枝鎖の炭素原子1、2、3、4、5または6個を有するペルフルオロアルキルであり；

R(2)およびR(3)は相互に独立して、水素、F、Cl、Br、I、炭素原子1、2、3または4個を有するアルキル、炭素原子1、2、3または4個を有するアルコキシまたはフェノキシであり、これは未置換であるかまたは、F、Cl、メチルおよびメトキシよりなる群から選択される置換基1～3個により置換されており；あるいは、R(2)およびR(3)は相互に独立してピロール-1-イル、ピロール-2-イルまたはピロール-3-イルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、Br、I、CN、炭素原子2、3、4、5、6、7または8個を有するアルカノイル、炭素原子2、3、4、5、6、7または8個を有するアルコキシカルボニル、ホルミル、カルボキシル、CF₃、メチルおよびメトキシよりなる群から選択される置換基1～4個で置換されており；

R(4)およびR(5)は相互に独立して、水素、炭素原子1、2または3個を有するアルキル、F、Cl、Br、I、CN、OR(7)、NR(8)R(9)または-(CH₂)_n-(CF₂)_o-CF₃であり；

R(7)、R(8)およびR(9)は相互に独立して水素または炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルであり；

nは0または1であり；

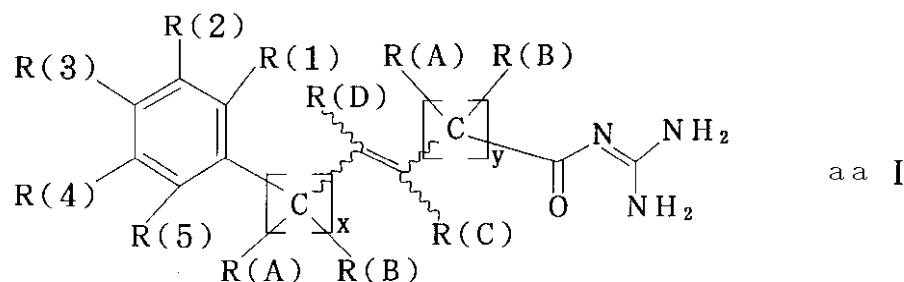
oは0、1または2である〕のベンゾイルグアニジンおよびその薬理学上許容し得る塩；

【0123】

(HOE 94 / F 168-EP-Offenlegungsschrift 690 048, NZ 272 373)

aa) 下記式 a a I：

【化223】



〔式中：

R(A)は水素、F、Cl、Br、I、CN、OH、OR(6)、(C₁-C₈)-アルキル、O_r(CH₂)_aC_bF_{2b+1}、(C₃-C₈)-シクロアルキルまたはNR(7)R(8)であり；

rは0または1であり；

aは0、1、2、3または4であり；

bは1、2、3、4、5、6、7または8であり；

R(6)は(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₄)-ペルフルオロアルキル、(C₃-C₈)-アルケニル、(C₃-C₈)-シクロアルキル、フェニルまたはベンジルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(9)R(10)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(9)およびR(10)はH、(C₁-C₄)-アルキルまたは(C₁-C₄)-ペルフルオロアルキルであり；

R(7)およびR(8)は相互に独立してR(6)と同様に定義され；

あるいは、R(7)とR(8)は一緒になってメチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は酸素、イオウ、NH、N-CH₃またはN-ベンジルで置き換えられることができ；

R(B)は独立してR(A)と同様に定義され；

xは0、1または2であり；

10

20

30

40

50

y は 0、1 または 2 であり；

R(C) は水素、F、Cl、Br、I、CN、OR(12)、(C₁-C₈) - アルキル、O_p(CH₂)_fC_gF_{2g+1} または (C₃-C₈) - シクロアルキルであり；

p は 0 または 1 であり；

f は 0、1、2、3 または 4 であり；

g は 1、2、3、4、5、6、7 または 8 であり；

R(12) は (C₁-C₈) - アルキル、(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキル、(C₃-C₈) - アルケニル、(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニルまたはベンジルであり、ここで芳香族フェニルまたはベンジルは未置換であるか、または F、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよび NR(13)R(14) よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(13) および R(14) は相互に独立して H、(C₁-C₄) - アルキルまたは (C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

R(D) は独立して R(C) と同様に定義され；

R(1) は水素、(C₁-C₈) - アルキル、-O_t(CH₂)_dC_eF_{2e+1}、(C₃-C₈) - シクロアルキル、F、Cl、Br、I または CN であり；

t は 0 または 1 であり；

d は 0、1、2、3 または 4 であり；

e は 1、2、3、4、5、6、7 または 8 であり；

R(2)、R(3)、R(4) および R(5) は相互に独立して R(1) と同様に定義され；

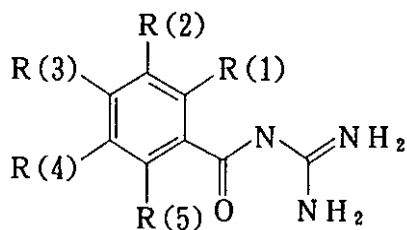
ただし、置換基 R(A)、R(B)、R(C)、R(D)、R(1)、R(2)、R(4) または R(5) の少なくとも 1 個は O_r(CH₂)_aC_bF_{2b+1}、O_p(CH₂)_fC_gF_{2g+1} または O_t(CH₂)_dC_eF_{2e+1} 基であり、そして R(3) は O_t(CH₂)_dC_eF_{2e+1} 基ではない) のペルフルオロアルキル基担持フェニル置換アルケニルカルボン酸グアニジドおよびその製薬上許容し得る塩；

【 0 1 2 4 】

(HOE 94 / F 182-EP-Offenlegungsschrift 690 048, NZ 272 449)

ab) 下記式 a b I：

【 化 2 2 4 】



a b I

〔 式中：

R(1) は NR(50)R(6) であり、R(50) および R(6) は相互に独立して水素、(C₁-C₈) - アルキルまたは (C₁-C₈) - ペルフルオロアルキルであり；

R(2)、R(3)、R(4) および R(5) は相互に独立して R(10)-SO_a-、R(11)R(12)N-CO-、R(13)-CO- または R(14)R(15)N-SO₂- であり；

a は 0、1 または 2 であり；

R(10)、R(11)、R(12)、R(13)、R(14) および R(15) は相互に独立して (C₁-C₈) - アルキル、(C₁-C₈) - ペルフルオロアルキル、(C₃-C₆) - アルケニルまたは -C_{ab}H_{2ab}-R(16) であり；

ab は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(16) は (C₃-C₇) - シクロアルキル、フェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよび NR(17)R(18) よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(17) および R(18) は相互に独立して H、CF₃ または (C₁-C₄) - アルキルであり；

あるいは、R(11)、R(12)、およびまた R(14) と R(15) は一緒になってメチレン基 4 ~ 5 個となり、うち CH₂ 基 1 個は酸素、S、NH、N-CH₃ または N - ベンジルで置き換えられること

ができ ;

あるいは、R(11)、R(12)、 R(14)およびR(15)は相互に独立して水素であり ;

あるいは、R(2)、 R(3)、 R(4)およびR(5)は相互に独立してSR(21)、 -OR(22)、 -NR(23)R(24)または-CR(25)R(26)R(27)であり ;

R(21)、 R(22)、 R(23)およびR(25)は相互に独立して-C_bH_{2b}-(C₁-C₉) - ヘテロアリールであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており ;

b は 0、1 または 2 であり ;

R(24)、 R(26)およびR(27)は相互に独立して水素、 (C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり ;

あるいは、R(2)、 R(3)、 R(4)およびR(5)は相互に独立して水素、 F、Cl、Br、I、CN、-(Xa)_{dg}-C_{da}H_{2da+1}、 -(Xb)_{dh}-(CH₂)_{db}-C_{de}F_{2de+1}、 (C₃-C₈) - アルケニルまたは-C_{df}H_{2df}R(30)であり ;

(Xa)はO、SまたはNR(33)であり ;

R(33)はH、 (C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり ;

dgは0または1であり ;

(Xb)はO、SまたはNR(34)であり ;

R(34)はH、 (C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり ;

dhは0または1であり ;

daは0、1、2、3、4、5、6、7、8であり ;

dbは0、1、2、3、4であり ;

deは0、1、2、3、4、5、6、7であり ;

dfは0、1、2、3、4であり ;

R(30)は(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニル、 ピフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族フェニル、ピフェニリルまたはナフチルは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(31)R(32)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており ;

R(31)およびR(32)はH、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり ;

あるいは、R(2)、 R(3)、 R(4)およびR(5)は相互に独立してNR(40)R(41)または-(Xe)-(CH₂)_{eb}R(45)であり ;

R(40)およびR(41)は相互に独立して、水素、 (C₁-C₈) - アルキル、 (C₁-C₈) - ペルフルオロアルキルまたは(CH₂)_e-R(42)であり ;

e は 0、1、2、3 または 4 であり ;

R(42)は(C₃-C₇) - シクロアルキル、フェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(43)R(44)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており ;

R(43)およびR(44)は相互に独立してH、CF₃または(C₁-C₄) - アルキルであり ; あるいは、R(40)とR(41)は一緒になってメチレン基 4 ~ 5 個となり、うちCH₂基 1 個は酸素、イオウ、NH、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができ ;

(Xe)は0、SまたはNR(47)であり ;

R(47)はH、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり ;

ebは0、1、2、3または4であり ;

R(45)は(C₃-C₇) - シクロアルキル、フェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシ、NR(50)R(51)および-(Xfa)-(CH₂)_{ed}-(Xfb)R(46)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており ;

XfaはCH₂、O、SまたはNR(48)であり ;

XfbはO、SまたはNR(49)であり ;

edは1、2、3または4であり ;

10

20

30

40

50

R(46)はH、(C₁-C₄)-アルキルまたは(C₁-C₄)-ペルフルオロアルキルであり；

R(48)、R(49)、R(50)およびR(51)は相互に独立してH、(C₁-C₄)-アルキルまたは(C₁-C₄)-ペルフルオロアルキルであり；

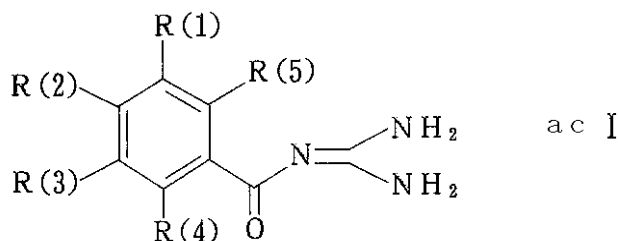
ただしここでR(3)およびR(4)は水素ではありえない]のオルトアミノ置換ベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【0125】

(HOE 94 / F 265-NZ 272 946, EP-Offenlegungsschrift 700 904)

ac) 下記式 a c I：

【化225】



10

〔式中：

3置換基R(1)、R(2)およびR(3)の1つは(C₁-C₉)-ヘテロアリール-N-オキシドであり、これはCまたはNを介して連結しており、そして、未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

20

あるいは、3置換基R(1)、R(2)およびR(3)の1つは-SR(10)、-OR(10)、-NR(10)R(11)または-CR(10)R(11)R(12)であり；

R(10)は-C_aH_{2a}-(C₁-C₉)-ヘテロアリール-N-オキシドであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

aは0、1または2であり；

R(11)およびR(12)は相互に独立してR(10)と同様に定義されるか、または水素または(C₁-C₄)-アルキルであり；

30

そして、他の置換基R(1)、R(2)およびR(3)は各々相互に独立して(C₁-C₈)-アルキル、(C₂-C₈)-アルケニルまたは-C_mH_{2m}R(14)であり；

mは0、1または2であり；

R(14)は(C₃-C₈)-シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(15)R(16)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(15)およびR(16)は水素またはCH₃であり；

あるいは、他の置換基R(1)、R(2)およびR(3)は各々相互に独立して水素、F、Cl、Br、I、-C≡N、X-(CH₂)_p-(C_qF_{2q+1})、R(22)-SO_u、R(23)R(24)N-CO、R(25)-CO-またはR(26)R(27)N-SO₂-であり、ここでペルフルオロアルキル基は直鎖または分枝鎖であり；

40

Xは結合、酸素、SまたはNR(28)であり；

uは0、1または2であり；

pは0、1または2であり；

qは0、1、2、3、4、5または6であり；

R(22)、R(23)、R(25)およびR(26)は相互に独立して(C₁-C₈)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、-C_nH_{2n}-R(29)またはCF₃であり；

nは0、1、2、3または4であり；

R(28)は水素または(C₁-C₃)-アルキルであり；

R(29)は、(C₃-C₇)-シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(30)R(31)よりなる群から選択される置換基

50

1 ~ 3 個で置換されており ;

R(30)およびR(31)は水素または(C₁-C₄) - アルキルであり ;

あるいは、R(23)、 R(25)およびR(26)もまた水素であり ;

R(24)およびR(27)は相互に独立して水素または(C₁-C₄) - アルキルであり ;

あるいは、R(23)とR(24)、 およびまたR(26)とR(27)は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個となり、うちCH₂基 1 個は酸素、S、NH、 N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができ ;

あるいは、他の置換基R(1)、R(2)およびR(3)は各々相互に独立してOR(35)またはNR(35)R(36)であり ;

R(35)およびR(36)は相互に独立して水素または(C₁-C₆) - アルキルであり ;

10

あるいは、R(35)とR(36)は一緒になってメチレン基 4 ~ 7 個となり、うちCH₂基 1 個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができ ;

R(4)およびR(5)は相互に独立して水素、(C₁-C₄) - アルキル、F、Cl、-OR(32)、 -NR(33)R(34)またはC_rF_{2r+1}であり ;

R(32)、 R(33)およびR(34)は相互に独立して水素または(C₁-C₃) - アルキルであり ;

r は 1、2、3 または 4 である } のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩 ;

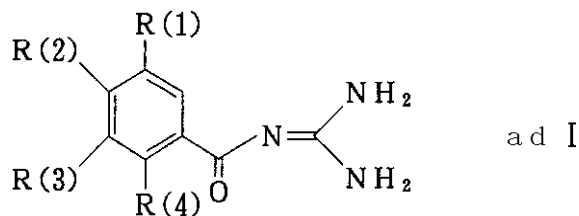
【 0 1 2 6 】

(HOE 94 / F 266-EP-Offenlegungsschrift 702 001, NZ 272 948)

ad) 下記式 a d I :

20

【 化 2 2 6 】



[式中 :

R(1)は水素、 F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、(C₁-C₈) - アルキル、(C₃-C₈) - シクロアルキル、O_a-(CH₂)_b-(CF₂)_c-CF₃であり ;

30

a は 0 または 1 であり ;

b は 0、1 または 2 であり ;

c は 0、1、2 または 3 であり ;

あるいは、R(1)はR(5)-SO_mまたはR(6)R(7)N-SO₂-であり ;

m は 0、1 または 2 であり ;

R(5)およびR(6)は相互に独立して(C₁-C₈) - アルキル、(C₃-C₆) - アルケニル、CF₃または-C_nH_{2n}-R(8)であり ;

n は 0、1、2、3 または 4 であり ;

R(7)は水素または(C₁-C₄) - アルキルであり ;

40

R(8)は(C₃-C₇) - シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(9)R(10)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており ;

R(9)およびR(10)は相互に独立して水素または(C₁-C₄) - アルキルであり ;

あるいは、R(6)はHであり ;

あるいはR(6)とR(7)は一緒になってメチレン基 4 ~ 5 個となり、うちCH₂基 1 個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができ ;

あるいは、R(1)は-SR(11)、 -OR(11)または-CR(11)R(12)R(13)であり ;

R(11)は-C_pH_{2p}-(C₃-C₈) - シクロアルキル、 -(C₁-C₉) - ヘテロアリールまたはフェニルであり、ここで芳香族系は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキ

50

シル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(12)、 R(13)は相互に独立してR(11)と同様に定義されるか、または、水素または(C₁-C₄) - アルキルであり；

p は 0、 1 または 2 であり；

あるいは、R(1)はフェニル、ナフチル、ビフェニリルまたは(C₁-C₉) - ヘテロアリールであり、後者はCまたはNを介して連結しており、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(2)は-CF₂R(14)、 -CF [R(15)] [R(16)]、 -CF [(CF₂)_q-CF₃] [R(15)]、 -C [(CF₂)_r-CF₃] =CR(15)R(16)であり； 10

R(14)は(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₃-C₆) - シクロアルキルであり；

R(15)およびR(16)は相互に独立して水素または(C₁-C₄) - アルキルであり；

q は 0、 1 または 2 であり；

r は 0、 1 または 2 であり；

R(3)はR(1)と同様に定義され；

R(4)は水素、(C₁-C₃) - アルキル、F、Cl、Br、I、CN、 -(CH₂)_s-(CF₂)_t-CF₃であり；

s は 0 または 1 であり；

t は 0、 1 または 2 である } のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

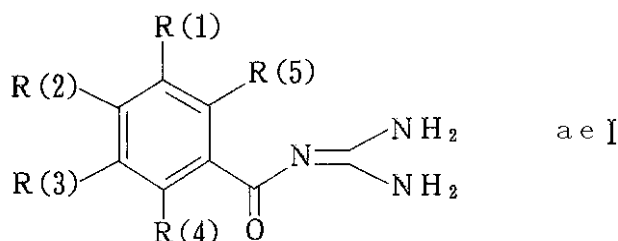
【 0 1 2 7 】

20

(HOE 94 / F 267-EP-Offenlegungsschrift 700 899, NZ 272 947)

ae) 下記式 a e I：

【 化 2 2 7 】



30

〔 式中：

3 置換基R(1)、 R(2)およびR(3)の 1 つは、

-Y-4- [(CH₂)_k-CHR(7)-(C=O)R(8)] - フェニル、

-Y-3- [(CH₂)_k-CHR(7)-(C=O)R(8)] - フェニル、または

-Y-2- [(CH₂)_k-CHR(7)-(C=O)R(8)] - フェニル

であり、ここでフェニルは各々、未置換であるか、またはF、Cl、-CF₃、メチル、ヒドロキシル、メトキシおよび-NR(37)R(38)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 2 個で置換されており；

R(37)およびR(38)は相互に独立して水素または-CH₃であり； 40

Y は結合、酸素、-S-または-NR(9)であり；

R(9)は水素または-(C₁-C₄) - アルキルであり；

R(7)は-OR(10)または-NR(10)R(11)であり；

R(10)およびR(11)は相互に独立して水素、-(C₁-C₈) - アルキル、-(C₁-C₈) - アルカノイル、-(C₁-C₈) - アルコキシカルボニル、ベンジル、ベンジロキシカルボニルであり；

あるいは、R(10)はトリチルであり；

R(8)は-OR(12)または-NR(12)R(13)であり；

R(12)およびR(13)は相互に独立して水素、-(C₁-C₈) - アルキルまたはベンジルであり；

k は、 0、 1、 2、 3 または 4 であり；

そして他の基R(1)、 R(2)およびR(3)は各々相互に独立して-(C₁-C₈) - アルキル、-(C₂-C₈ 50

) - アルケニルまたは $-(CH_2)_mR(14)$ であり ;

m は 0、1 または 2 であり ;

R(14) は $-(C_3-C_8)$ - シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、 $-CF_3$ 、メチル、メトキシおよび $-NR(15)R(16)$ よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており ;

R(15) および R(16) は水素または $-CH_3$ であり ;

あるいは、他の基 R(1)、R(2) および R(3) は各々相互に独立して $R(18)R(19)N-(C=Y')-NH-SO_2-$ であり ;

Y' は酸素、 $-S-$ または $-N-R(20)$ であり ;

R(18) および R(19) は相互に独立して水素、 $-(C_1-C_8)$ - アルキル、 $-(C_3-C_6)$ - アルケニルまたは $-(CH_2)_t-R(21)$ であり ;

t は 0、1、2、3 または 4 であり ;

R(21) は $-(C_5-C_7)$ - シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、 $-CF_3$ 、メトキシおよび $-(C_1-C_4)$ - アルキルよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており ;

あるいは、R(18) と R(19) は一緒になってメチレン基 4 ~ 5 個となり、うち CH_2 基 1 個は酸素、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N-CH_3$ または $-N-$ ベンジルで置き換えられることができ ;

R(20) は R(18) と同様に定義されるか、またはアミジンであり ;

あるいは、他の基 R(1)、R(2) および R(3) は各々相互に独立して水素、F、Cl、Br、I、 $-C \equiv N$ 、 $X-(CH_2)_p-(C_qF_{2q+1})$ 、 $R(22)-SO_u-$ 、 $R(23)R(24)N-CO-$ 、 $R(25)-CO-$ または $R(26)R(27)N-SO_2-$ であり、ここでペルフルオロアルキル基は直鎖または分枝鎖であり ;

X は結合、酸素、 $-S-$ または $-NR(28)$ であり ;

u は 0、1 または 2 であり ;

p は 0、1 または 2 であり ;

q は 0、1、2、3、4、5 または 6 であり ;

R(22)、R(23)、R(25) および R(26) は相互に独立して $-(C_1-C_8)$ - アルキル、 $-(C_3-C_6)$ - アルケニル、 $-(CH_2)_n-R(29)$ または $-CF_3$ であり ;

n は 0、1、2、3 または 4 であり ;

R(28) は、水素または $-(C_1-C_3)$ - アルキルであり ;

R(29) は $-(C_3-C_7)$ - シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、 $-CF_3$ 、メチル、メトキシおよび $-NR(30)R(31)$ よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており ;

R(30) および R(31) は水素または $-(C_1-C_4)$ - アルキルであり ;

あるいは、R(23)、R(25) および R(26) は水素であり ;

R(24) および R(27) は相互に独立して水素または $-(C_1-C_4)$ - アルキルであり ;

あるいは、R(23) と R(24)、およびまた R(26) と R(27) は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個となり、うち CH_2 基 1 個は酸素、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N-CH_3$ または $-N-$ ベンジルで置き換えられることができ ;

あるいは、他の基 R(1)、R(2) および R(3) は各々相互に独立して $-OR(35)$ または $-NR(35)R(36)$ であり ;

R(35) および R(36) は相互に独立して水素または $-(C_1-C_6)$ - アルキルであり ;

あるいは、R(35) と R(36) は一緒になってメチレン基 4 ~ 7 個となり、うち CH_2 基 1 個は酸素、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N-CH_3$ または $N-$ ベンジルで置き換えられることができ ;

R(4) および R(5) は相互に独立して水素、 $-(C_1-C_4)$ - アルキル、F、Cl、 $-OR(32)$ 、 $-NR(33)R(34)$ または $-C_rF_{2r+1}$ であり ;

R(32)、R(33) および R(34) は相互に独立して水素または $-(C_1-C_3)$ - アルキルであり ;

r は 1、2、3 または 4 である } のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩 ;

【 0 1 2 8 】

(HOE 94 / F 352-EP-Offenlegungsschrift 713 684, NZ 280 517)

10

20

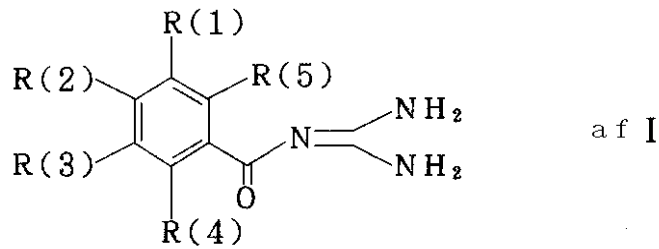
30

40

50

af) 下記式 a f I :

【化 2 2 8】



〔式中：

R(1)はR(6)-COまたはR(7)R(8)N-COであり；

R(6)は(C₁-C₈) - アルキル、(C₁-C₈) - ペルフルオロアルキル、(C₃-C₈) - アルケニルまたは-C_nH_{2n}-R(9)であり；

nは0、1、2、3または4であり；

R(9)は(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニル、ピフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(10)R(11)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(10)およびR(11)はH、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

R(7)はH、(C₁-C₈) - アルキル、(C₁-C₈) - ペルフルオロアルキル、(C₃-C₈) - アルケニルまたは-C_nH_{2n}-R(12)であり；

nは0、1、2、3または4であり；

R(12)は(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニル、ピフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(13)R(14)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(13)およびR(14)はH、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

R(8)はH、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

あるいは、R(7)とR(8)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN-ベンジルで置き換えられることができ；

R(2)はR(1)と同様に定義されるか、またはH、OH、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、(C₁-C₈) - アルキル、(C₁-C₈) - ペルフルオロアルキル、(C₃-C₈) - アルケニルまたは-C_nH_{2n}-R(15)であり；

nは0、1、2、3または4であり；

R(15)は(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニル、ピフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(16)R(17)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(16)およびR(17)はH、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

あるいは、R(2)は(C₁-C₉) - ヘテロアリールであり、これはCまたはNを介して連結しており、そして、未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

あるいは、R(2)はSR(18)、-OR(18)、-NR(18)R(19)または-CR(18)R(19)R(20)であり；

R(18)は-C_aH_{2a}-(C₁-C₉) - ヘテロアリールであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

aは0、1または2であり；

R(19)およびR(20)は相互に独立してR(18)と同様に定義されるか、または水素、(C₁-C₄) -

10

20

30

40

50

アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり ;
 あるいは、R(2)はR(21)-SO_mまたはR(22)R(23)N-SO₂-であり ;
 mは1または2であり ;

R(21)は(C₁-C₈) - アルキル、(C₁-C₈) - ペルフルオロアルキル、(C₃-C₈) - アルケニルまたは-C_nH_{2n}-R(24)であり ;

【 0 1 2 9 】

nは0、1、2、3または4であり ;

R(24)は(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(27)R(28)よりなる群から選択される置換基1~3個で置換されており ;

R(27)およびR(28)はH、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり ;

R(22)はH、(C₁-C₈) - アルキル、(C₁-C₈) - ペルフルオロアルキル、(C₃-C₈) - アルケニルまたは-C_nH_{2n}-R(29)であり ;

nは0、1、2、3または4であり ;

R(29)は(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(30)R(31)よりなる群から選択される置換基1~3個で置換されており ;

R(30)およびR(31)はH、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり ;

R(23)は水素、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり ;
 あるいは、R(22)とR(23)は一緒になって、メチレン基4~5個となり、うちCH₂基1個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN - ペンジルで置き換えられることができ ;

あるいは、R(2)はR(33)X-であり ;

Xは酸素、S、NR(34)、(D=O)A-またはNR(34)C=MN(*)R(35)-であり ;

Mは酸素またはSであり ;

Aは酸素またはNR(34)であり ;

DはCまたはSOであり ;

R(33)は(C₁-C₈) - アルキル、(C₃-C₈) - アルケニル、(CH₂)_bC_dF_{2d+1}または-C_nH_{2n}-R(36)であり ;

bは0または1であり ;

dは1、2、3、4、5、6または7であり ;

nは0、1、2、3または4であり ;

R(36)は(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(37)R(38)よりなる群から選択される置換基1~3個で置換されており ;

R(37)およびR(38)はH、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり ;

R(34)は水素、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり ;

R(35)はR(33)と同様に定義され ;

あるいは、R(33)とR(34)は一緒になって、メチレン基4~5個となり、うちCH₂基1個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN - ペンジルで置き換えられることができ ;

【 0 1 3 0 】

ここでAおよびN(*)はベンゾイルグアニジン親構造のフェニル核に結合しており ;

あるいは、R(2)は-SR(40)、-OR(40)、-NHR(40)、-NR(40)R(41)、-CHR(40)R(42)、-CR(42)R(43)OH、-C≡CR(45)、-CR(46)=CR(45)または-[CR(47)R(48)]_u-CO-[C(R49)R(50)]_v-R(44)であり ;

R(40)およびR(41)は同じかまたは異なっていて、-(CH₂)_p-(CHOH)_q-(CH₂)_r-(CHOH)_t-R(51)または-(CH₂)_p-O-(CH₂-CH₂O)_q-R(51)であり ;

R(51)は水素またはメチルであり ;

u は 1、2、3 または 4 であり；

v は 0、1、2、3 または 4 であり；

p、q および r は相互に独立して、0、1、2、3 または 4 であり；

t は 1、2、3 または 4 であり；

R(42)およびR(43)は相互に独立して、水素または(C₁-C₆)-アルキルであり；

あるいは、R(42)およびR(43)はそれらを担持している炭素原子と一緒に(C₃-C₈)-シクロアルキルを形成し、

R(44)は水素、(C₁-C₆)-アルキル、(C₃-C₈)-シクロアルキルまたは-C_eH_{2e}-R(45)であり；

e は 0、1、2、3 または 4 であり；

10

R(45)はフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(52)R(53)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(52)およびR(53)はHまたは(C₁-C₄)-アルキルであり；

R(45)は(C₁-C₉)-ヘテロアリールであり、これは未置換であるか、またはフェニルのように置換されており；

あるいは、R(45)は、(C₁-C₆)-アルキルであり、これは未置換であるか、またはOH 1～3個で置換されており；

R(46)、R(47)、R(48)、R(49)およびR(50)は相互に独立して水素またはメチルであり；

あるいは、R(2)はR(55)-NH-SO₂-であり；

R(55)はR(56)R(57)N-(C=Y)-であり；

20

Yは酸素、SまたはN-R(58)であり；

R(56)およびR(57)は相互に独立して水素、(C₁-C₈)-アルキル、(C₃-C₆)-アルケニルまたは-C_fH_{2f}-R(59)であり；

f は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(59)は(C₅-C₇)-シクロアルキル、フェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メトキシおよび(C₁-C₄)-アルキルよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

あるいは、R(56)とR(57)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN-ベンジルで置き換えられることができ；

R(58)はR(56)と同様に定義されるか、またはアミジンであり；

30

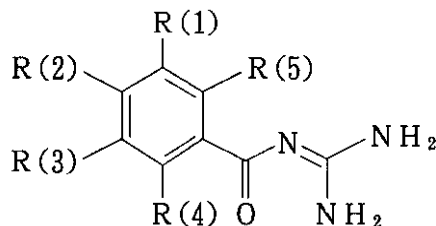
R(3)、R(4)およびR(5)は相互に独立して、R(1)またはR(2)と同様に定義されるが、ただし、置換基R(2)、R(3)、R(4)およびR(5)のうち少なくとも1つはOHでなければならない]のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【0 1 3 1】

(HOE 95 / F 007 K-EP-Offenlegungsschrift 723 956, NZ 280 887)

ag) 下記式 a g I：

【化 2 2 9】



a g I

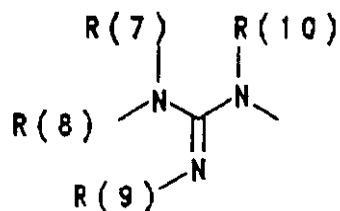
40

〔式中：

3 置換基R(1)、R(2)およびR(3)のうち1つはR(6)-A-B-D-であり；

R(6)は塩基性のプロトン化可能な基、即ちアミノ基-NR(7)R(8)、アミジノ基R(7)R(8)N-C〔=N-R(9)〕-またはグアニジノ基

【化 2 3 0】



であり；

R(7)、R(8)、R(9)およびR(10)は相互に独立して水素または炭素原子1、2、3または4個を有するアルキル基であり；

10

あるいは、R(7)とR(8)は一緒になって C_aH_{2a} となり；

aは4、5、6または7であり；

ここでa = 5、6または7である場合は、基 C_aH_{2a} のメチレン基はヘテロ原子基O、 SO_m またはNR(11)で置き換えられることができ、

あるいは、R(8)とR(9)またはR(9)とR(10)またはR(7)とR(10)は基 C_aH_{2a} となり；

aは2、3、4または5であり；

ここでa = 3、4または5である場合は、基 C_aH_{2a} のメチレン基はヘテロ原子基O、 SO_m またはNR(11)で置き換えられることができ；

mは0、1または2であり；

R(11)は水素またはメチルであり；

20

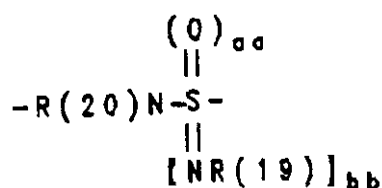
あるいは、R(6)は炭素原子1～9個を有する塩基性の複素芳香族環系であり；

Aは C_bH_{2b} であり；

bは1、2、3、4、5、6、7、8、9または10であり；

ここで基 C_bH_{2b} 中メチレン基1個または2個は-O-、-CO-、-CH[OR(20)]-、- SO_m -、-NR(20)-、-NR(20)-CO-、-NR(20)-CO-NH-、-NR(20)-CO-NH- SO_2 -、

【化231】



30

そして- SO_{aa} [NR(19)] $_{bb}$ -よりなる群から選択される基1つにより置き換えられることができ；

そして基 C_bH_{2b} 中メチレン基は-CH-R(99)で置き換えられることができ、ここでR(99)はR(7)と一緒にあってピロリジンまたはピペリジン環を形成し；

aaは1または2であり；

bbは0または1であり；

aa + bb = 2であり；

R(19)は水素または炭素原子1、2、3または4を有するアルキルであり；

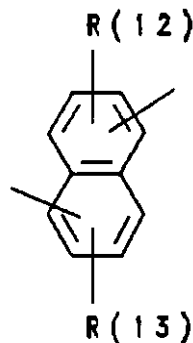
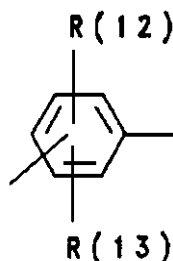
40

R(20)は水素またはメチルであり；

Bはフェニレンまたはナフチレン基

【0132】

【化232】



10

であり；

R(12)およびR(13)は相互に独立して水素、メチル、F、Cl、Br、I、CF₃または-SO_w-R(14)であり；

R(14)はメチルまたはNR(15)R(16)であり；

R(15)およびR(16)は相互に独立して水素または炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルであり；

wは0、1または2であり；

Dは-C_dH_{2d}-X_f-であり；

dは0、1、2、3または4であり；

Xは-O-、-CO-、-CH[OR(21)]-、-SO_m-または-NR(21)-であり；

20

fは0または1であり；

R(21)は水素またはメチルであり；

mは0、1または2であり；

そして他の置換基R(1)およびR(2)およびR(3)は各々、相互に独立して水素、F、Cl、Br、I、-CN、-(C₁-C₈)-アルキル、-(C₂-C₈)-アルケニル、-NR(35)R(36)またはR(17)-C₉H_{2g}-Z_h-であり；

gは0、1、2、3または4であり；

hは0または1であり；

R(35)およびR(36)は相互に独立して水素または炭素原子1、2、3、4、5または6を有するアルキルであり；

30

あるいは、R(35)とR(36)は一緒になってメチレン基4～7個となり、うちCH₂基1個は酸素、-S-、-NH-、-NCH₃または-N-N-ベンジルで置き換えられることができ；

Zは-O-、-CO-、-SO_v-、-NR(18)-、-NR(18)-CO-、-NR(18)-CO-NH-または-NR(18)-SO₂-であり；

R(18)は水素またはメチルであり；

vは0、1または2であり；

R(17)は水素、炭素原子3、5または6個を有するシクロアルキルまたはC_kF_{2k+1}-であり；

kは1、2または3であり；

あるいは、R(17)はピロール-1-イル、ピロール-2-イルまたはピロール-3-イルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、Br、I、-CN、(C₂-C₈)-アルカノイル、(C₂-C₈)-アルコキシカルボニル、ホルミル、カルボキシル、-CF₃、メチルおよびメトキシよりなる群から選択される置換基1～4個により置換されており；

40

あるいは、R(17)は(C₃-C₈)-シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはFおよびCl、-CF₃、メチル、ヒドロキシル、メトキシ、-NR(37)R(38)、CH₃SO₂-およびH₂NO₂S-よりなる群から選択される置換基1～3個により置換されており；

R(37)およびR(38)は水素または-CF₃であり；

R(4)およびR(5)は相互に独立して水素、炭素原子1、2、3または4個を有するアルキル、F、Cl、-OR(32)、-NR(33)R(34)または-C_rF_{2r+1}であり；

R(32)、R(33)およびR(34)は相互に独立して水素または炭素原子1、2または3個を有す

50

るアルキルであり；

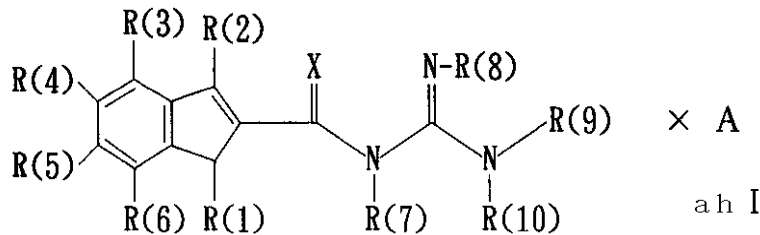
r は 1、2、3 または 4 である } のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【 0 1 3 3 】

(HOE 95 / F 072-EP-Offenlegungsschrift 738 712, NZ 286 380)

ah) 下記式 a h I ；

【 化 2 3 3 】



10

〔 式中 ；

R(1)およびR(2)は、相互に独立して水素、炭素原子 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個を有するアルキル、炭素原子 3、4、5 または 6 個を有するシクロアルキル、炭素原子 1、2、3 または 4 個を有する O - アルキル、炭素原子 1、2、3 または 4 個を有する O-C(=O) - アルキルまたは $C_mH_{2m}-NR(12)R(13)$ ただし R(12)およびR(13)は相互に独立して水素または炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルであり、m は 0、1、2、3 または 4 であるもの、

20

NH-C(=O)-NH₂、炭素原子 1、2、3 または 4 個を有する C(=O)-O-アルキル、C(=O)-NH₂、炭素原子 1、2、3 または 4 個を有する C(=O)-NH-アルキル、各アルキル基に炭素原子 1、2、3 または 4 個を有する C(=O)-N(アルキル)₂、炭素原子 2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個を有するアルケニル、炭素原子 2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個を有するアルキニル、アルキル基に炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルアリール、アルケニル基に炭素原子 2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個を有するアルケニルアリール、アルキニル基に炭素原子 2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個を有するアルキニルアリール、C₁-C₄ - アルキル - 置換アリール、C₁-C₄ - アルキルヘテロアリール、C₁-C₄ - アルケニルヘテロアリール、アルキル基に炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアミノアルキルアリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールであり；

30

R(3)、R(4)、R(5)およびR(6)は相互に独立して水素、炭素原子 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個を有するアルキル、炭素原子 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個を有する O - アルキル、ハロゲン、(例えば F、Cl、Br、I)、OH、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、O - 低級アルキル、O - アリール、O - 低級アルキルアリール、O - 置換アリール、O - 低級アルキル - 置換アリール、O-C(=O)-C₁-C₄ - アルキルアリール、O-C(=O)-NH-C₁-C₄ - アルキル、O-C(=O)-N(C₁-C₄ - アルキル)₂、NO₂、CN、CF₃、NH₂、NH-C(=O)-C₁-C₄ - アルキル、NH-C(=O)-NH₂、COOH、C(=O)-O-C₁-C₄ - アルキル、C(=O)-NH₂、C(=O)-NH-C₁-C₄ - アルキル、C(=O)-N(C₁-C₄ - アルキル)₂、C₁-C₄-COOH、C₁-C₄ - アルキル - C(=O)-O-C₁-C₄ - アルキル、SO₃H、SO₂ - アルキル、SO₂ - アルキルアリール、SO₂-N-(アルキル)₂、SO₂-N(アルキル)(アルキルアリール)、C(=O)-R(11)、C₁-C₁₀ - アルキル - C(=O)-R(11)、C₂-C₁₀ - アルケニル - C(=O)-R(11)、C₂-C₁₀ - アルキニル - C(=O)-R(11)、NH-C(=O)-C₁-C₁₀ - アルキル - C(=O)-R(11)、O-C₁-C₁₁ - アルキル - C(=O)-R(11)であり；

40

R(11) は C₁-C₄ - アルキル、C₁-C₄ - アルキニル、アリール、置換アリール、NH₂、NH-C₁-C₄ - アルキル、N-(C₁-C₄ - アルキル)₂、SO₃H、SO₂ - アルキル、SO₂ - アルキルアリール、SO₂-N-(アルキル)₂、SO₂-N(アルキル)(アルキルアリール)であり；

X は O、S または NH であり；

R(7)、R(8)、R(9)およびR(10)は相互に独立して水素、アルキル、シクロアルキル、アリ

50

ール、アルキルアリールであり；

あるいは、R(8)とR(9)は一緒になって5、6または7員ヘテロ環の一部を形成し；

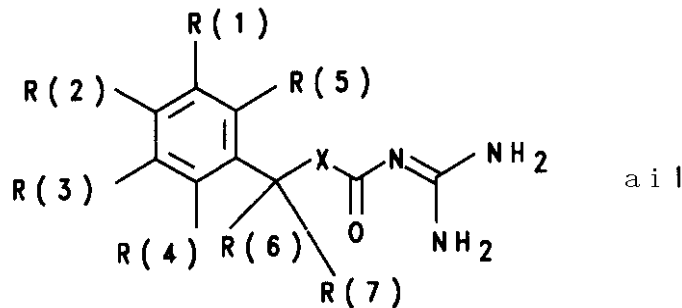
Aは存在しないか、または非毒性の有機または無機の酸である〕のインデノイルグアニジン；

【 0 1 3 4 】

(HOE 95 / F 109-EP 748 795, NZ 286 583)

ai) 下記式 a i I :

【 化 2 3 4 】



10

〔 式中 ；

R(1)、 R(2)およびR(3)は相互に独立して-Y-〔 4-R(8) - フェニル 〕、 -Y-〔 3-R(8) - フェニル 〕または-Y-〔 2-R(8) - フェニル 〕であり、ここでフェニルは各々、未置換であるか、またはF、Cl、 -CF₃、 メチル、ヒドロキシル、メトキシおよび-NR(96)R(97)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 2 個で置換されており；

20

R(96)およびR(97)は相互に独立して水素または-CH₃であり；

Yは結合、CH₂、 酸素、 -S-または-NR(9)であり；

R(9)は水素または炭素原子 1、 2、 3 または 4 個を有するアルキルであり；

R(8)はSO_a〔 NR(98) 〕_bNR(99)R(10)であり；

a は 1 または 2 であり；

b は 0 または 1 であり；

a + b = 2 であり；

R(98)、 R(99)およびR(10)は相互に独立して水素、 -(C₁-C₈) - アルキル、 ベンジル、 -(C₂-C₈) - アルキレン - NR(11)R(12)、 (C₂-C₈) - アルキレン - NR(13)-(C₂-C₈) - アルキレン - NR(37)R(38)または(C₀-C₈) - アルキレン - CR(39)R(40)CR(41)R(42)(C₀-C₈) - アルキレン - NR(43)R(44)であり；

30

R(11)、 R(12)、 R(13)、 R(37)、 R(38)、 R(43)およびR(44)は相互に独立して水素、 -(C₁-C₈) - アルキルまたはベンジルであり；

R(39)、 R(40)、 R(41)およびR(42)は相互に独立して水素、 -(C₁-C₈) - アルキルまたは-(C₀-C₃) - アルキレンフェニルであり、ここでフェニルは未置換であるか、またはF、Cl、 -CF₃、 メチルおよびメトキシよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

あるいは、R(99)とR(10)は一緒になってメチレン基 4 ~ 6 個となり、うちCH₂基 1 個は酸素、 -S-、 -NH-、 -N-CH₃または -N - ベンジルで置き換えられることができ；

40

あるいは、R(8)はSO_a〔 NR(98) 〕_bNR(95)-C〔 =N-R(94) 〕 -NR(93)R(92)であり；

R(92)、 R(93)、 R(94)およびR(95)は相互に独立して水素または炭素原子 1、 2、 3 または 4 個を有するアルキルであり；

あるいは、R(1)、R(2)およびR(3)は相互に独立してピロール - 1 - イル、ピロール - 2 - イルまたはピロール - 3 - イルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、 Br、 I、 -CN、 (C₂-C₈) - アルカノイル、 (C₂-C₈) - アルコキシカルボニル、 ホルミル、 カルボキシル、 -CF₃、 メチルおよびメトキシよりなる群から選択される置換基 1 ~ 4 個により置換されており；

あるいは、R(1)、R(2)およびR(3)は相互に独立して水素、 -(C₁-C₈) - アルキル、 -(C₂-C₈)

50

- アルケニルまたは $-(CH_2)_mR(14)$ であり ;

m は 0、1 または 2 であり ;

R(14) は $-(C_3-C_8)$ - シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、または F、-Cl、 $-CF_3$ 、メチル、メトキシおよび $-NR(15)R(16)$ よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており ;

R(15) および R(16) は水素または $-CH_3$ であり ;

【 0 1 3 5 】

あるいは、R(1)、R(2) および R(3) は相互に独立して $-Q-4-[(CH_2)_k-CHR(17)-(C=O)R(20)]$ - フェニル、 $-Q-3-(CH_2)_k-CHR(17)-(C=O)R(20)]$ - フェニルまたは $-Q-2[(CH_2)_k-CHR(17)-(C=O)R(20)]$ - フェニルであり、ここでフェニルは各々、未置換であるか、または F、Cl、 $-CF_3$ 、メチル、ヒドロキシル、メトキシおよび $-NR(35)R(36)$ よりなる群から選択される置換基 1 ~ 2 個で置換されており ;

R(35) および R(36) は相互に独立して水素または $-CH_3$ であり ;

Q は結合、酸素、 $-S-$ または $-NR(18)$ であり ;

R(18) は水素または $-(C_1-C_4)$ - アルキルであり ;

R(17) は $-OR(21)$ または $-NR(21)R(22)$ であり ;

R(21) および R(22) は相互に独立して水素、 $-(C_1-C_8)$ - アルキル、 $-(C_1-C_8)$ - アルカノイル、 $-(C_1-C_8)$ - アルコキシカルボニル、ベンジル、ベンジロキシカルボニルであり ;

あるいは、R(21) はトリチルであり ;

R(20) は $-OR(23)$ または $-NR(23)R(24)$ であり ;

R(23)、R(24) は相互に独立して水素、 $-(C_1-C_8)$ - アルキルまたはベンジルであり ;

k は 0、1、2、3 または 4 であり ;

あるいは、R(1)、R(2) および R(3) は相互に独立して (C_1-C_9) - ヘテロアリールであり、これは C または N を介して連結しており、そして、未置換であるか、または F、Cl、 CF_3 、 CH_3 、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており ;

あるいは、R(1)、R(2) および R(3) は $-SR(25)$ 、 $-OR(25)$ 、 $-NR(25)R(26)$ 、 $-CR(25)R(26)R(27)$ であり ;

R(25) は $-C_fH_{2f}-(C_1-C_9)$ - ヘテロアリールであり、これは未置換であるか、または F、Cl、 CF_3 、 CH_3 、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており ;

f は 0、1 または 2 であり ;

R(26) および R(27) は相互に独立して R(25) と同様に定義されるか、または水素または (C_1-C_4) - アルキルであり ;

あるいは、R(1)、R(2) および R(3) は相互に独立して (C_1-C_9) - ヘテロアリール - N - オキシドであり、これは C または N を介して連結しており、そして未置換であるか、または F、Cl、 CF_3 、 CH_3 、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており ;

あるいは、R(1)、R(2) および R(3) は相互に独立して $-SR(28)$ 、 $-OR(28)$ 、 $-NR(28)R(29)$ または $-CR(28)R(29)R(30)$ であり ;

R(28) は $-C_gH_{2g}-(C_1-C_9)$ - ヘテロアリール - N - オキシドであり、これは未置換であるか、または F、Cl、 CF_3 、 CH_3 、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており ;

g は 0、1 または 2 であり ;

R(29)、R(30) は相互に独立して R(28) と同様に定義されるか、または水素または (C_1-C_4) - アルキルであり ;

【 0 1 3 6 】

あるいは、R(1)、R(2) および R(3) は相互に独立して水素、F、Cl、Br、I、 $-C\equiv N$ 、 $T-(CH_2)_n-(C_iF_{2i+1})$ 、 $R(31)SO_1-$ 、 $R(32)R(33)N-CO-$ 、 $R(34)-CO-$ または $R(45)R(46)N-SO_2$ であり、ここでペルフルオロアルキル基は直鎖または分枝鎖であり ;

T は結合、酸素、-S-または-NR(47)であり；

l は 0、1 または 2 であり；

h は 0、1 または 2 であり；

i は 1、2、3、4、5 または 6 であり；

R(31)、R(32)、R(34)およびR(45)は相互に独立して-(C₁-C₈)-アルキル、-(C₃-C₆)-アルケニル、(CH₂)_nR(48)または-CF₃であり；

n は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(47)は水素または炭素原子 1、2 または 3 個を有するアルキルであり；

R(48)は、-(C₃-C₇)-シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、-CF₃、メチル、メトキシおよび-NR(49)R(50)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(49)およびR(50)は水素または炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルであり；
あるいは、

R(32)、R(34)およびR(45)は水素であり；

R(33)およびR(46)は相互に独立して水素または炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルであり；

あるいは、R(32)とR(33)、およびR(45)とR(46)は一緒になって、メチレン基 5 または 6 個となり、うちCH₂基 1 個は酸素、-S-、-NH-、-NCH₃または-N-N-ベンジルで置き換えられることができ；

あるいは、R(1)、R(2)およびR(3)は各々相互に独立してR(51)-A-G-D-であり；

R(51)は塩基性のプロトン化可能な基、即ちアミノ基-NR(52)R(53)、アミジノ基R(52)R(53)N-C [=N-R(54)]-またはグアニジノ基R(52)R(53)N-C [=N-R(54)]-NR(55)-であり；

R(52)、R(53)、R(54)およびR(55)は相互に独立して水素または炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキル基であり；

あるいは、R(52)とR(53)は基 C α H₂ α となり；

α は 4、5、6 または 7 であり、

ここで α = 5、6 または 7 である場合は、基 C α H₂ α の炭素原子はヘテロ原子基 O、SO_d または NR(56)で置き換えられることができ、

あるいは、R(53)とR(54)またはR(54)とR(55)またはR(52)とR(55)は基 C_yH_{2y} となり；

y は 2、3、4 または 5 であり；

ここで y = 3、4 または 5 である場合は、基 C_yH_{2y} の炭素原子はヘテロ原子基 O、SO_d または NR(56)で置き換えられることができ；

d は 0、1 または 2 であり；

R(56)は水素またはメチルであり；

あるいは、R(51)は炭素原子 1 ~ 9 個を有する塩基性の複素芳香族環系であり；

A は基 C_eH_{2e} であり；

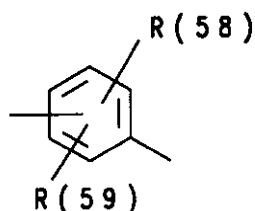
e は 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 であり；

ここで、基 C_eH_{2e} 中、炭素原子は基 -O-、-CO-、-CH [OR(57)] -、-SO_r-、-NR(57)-、-NR(57)-CO-、-NR(57)-CO-NH-、-NR(57)-CO-NH-SO₂-または-NR(57)-SO₂-の 1 つにより置き換えられることができ；

r は 0、1 または 2 であり；

G はフェニレン基

【化 2 3 5】



10

20

30

40

50

であり；

R(58)およびR(59)は相互に独立して水素、メチル、メトキシ、F、Cl、Br、I、CF₃または-SO_s-R(60)であり；

R(60)はメチルまたはNR(61)R(62)であり；

R(61)およびR(62)は相互に独立して水素または炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルであり；

Dは-C_vH_{2v}-E_w-であり；

vは0、1、2、3または4であり；

Eは-O-、-CO-、-CH[OR(63)]-、-SO_{aa}-または-NR(63)-であり；

wは0または1であり；

10

aaは0、1または2であり；

R(63)は水素またはメチルであり；

あるいは、R(1)、R(2)およびR(3)は相互に独立して-CF₂R(64)、-CF[R(65)][R(66)]、-CF[(CF₂)_q-CF₃][R(65)]、-C[(CF₂)_p-CF₃]=CR(65)R(66)であり；

R(64)は炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルまたは炭素原子3、4、5、6または7個を有するシクロアルキルであり；

R(65)およびR(66)は相互に独立して水素または炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルであり；

qは0、1または2であり；

pは0、1または2であり；

20

あるいは、R(1)、R(2)およびR(3)は相互に独立して-OR(67)または-NR(67)R(68)であり；

R(67)およびR(68)は相互に独立して水素、または炭素原子1、2、3、4、5または6個を有するアルキルであり；

あるいは、R(67)とR(68)は一緒になってメチレン基4、5、6または7個となり、うちCH₂基1個は酸素、-S-、SO₂、-NH-、-NCH₃または-N-ベンジルで置き換えられることができ；

R(4)およびR(5)は相互に独立して水素、炭素原子1、2、3または4個を有するアルキル、F、Cl、-OR(69)、-NR(70)R(71)または-C_zF_{2z+1}であり；

R(69)、R(70)およびR(71)は相互に独立して水素または炭素原子1、2または3個を有するアルキルであり；

30

zは1、2、3または4であり；

R(6)およびR(7)は相互に独立して水素または炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルであり；

Xは酸素またはNR(72)であり；

R(72)は水素または炭素原子1、2または3個を有するアルキルである〕のベンジルオキシカルボニルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

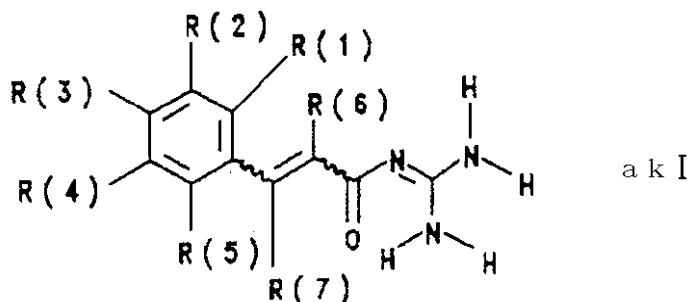
【0137】

(HOE 95 / F 115-EP 744 397, NZ 286 622)

ak) 下記式 a k I：

【化236】

40



〔式中：

50

R(6)は水素、 (C_1-C_8) -アルキル、 (C_1-C_8) -シクロアルキルまたはフェニルであり、ここでフェニル基は未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシおよびNR(9)R(10)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(9)およびR(10)は水素、 (C_1-C_4) -アルキルまたは (C_1-C_4) -ペルフルオロアルキルであり；

R(7)は独立してR(6)と同様に定義され；

R(1)、R(2)、R(3)、R(4)およびR(5)は相互に独立して水素またはFであり；

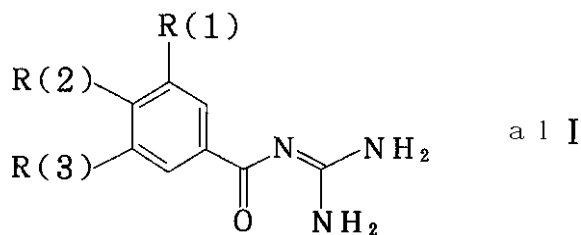
ただしここで基R(1)、R(2)、R(3)、R(4)およびR(5)のうち少なくとも1つはフッ素でなければならない)のフルオロフェニル基担持アルケニルカルボン酸グアニジドおよびその製薬上許容し得る塩；

【0138】

(HOE 95 / F 167-NZ 299 015)

a) 下記式 a 1 I：

【化237】



〔式中：

R(1)はR(4)-SO_mまたはR(5)R(6)N-SO₂-であり；

mは1または2であり；

R(4)およびR(5)は相互に独立して炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキル、炭素原子3、4、5または6個を有するアルケニル、 CF_3 または $-C_nH_{2n}-R(7)$ であり；

nは0、1、2、3または4であり；

R(6)はHまたは炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルであり；

R(7)は炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するシクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシおよびNR(8)R(9)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(8)およびR(9)はHまたは炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルであり；

あるいは、R(5)は水素であり；

あるいは、R(5)およびR(6)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN-ベンジルで置き換えられることができ；

あるいは、R(1)は $-O_p-(CH_2)_q-(CF_2)_r-CF_3$ であり；

pは0または1であり；

qは0、1または2であり；

rは0、1、2または3であり；

あるいは、R(1)は-SR(10)、-OR(10)または-CR(10)R(11)R(12)であり；

R(10)、R(11)およびR(12)は相互に独立して水素、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキル、 $-C_sH_{2s}-(C_3-C_6)$ -シクロアルキル、または、ピリジル、ピロリル、キノリル、イソキノリル、イミダゾリルまたはフェニルよりなる群から選択される芳香族系であり；

sは0、1または2であり；

ここで芳香族系ピリジル、ピロリル、キノリル、イソキノリル、イミダゾリルおよびフェニルは未置換であるか、または、F、Cl、 CF_3 、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個で置換さ

10

20

30

40

50

れており；

R(2)は $-(CH_2)_u-(CF_2)_t-CF_3$ であり；

tは0、1、2または3であり；

uは0または1であり；

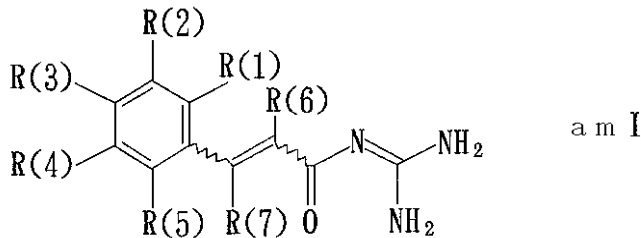
R(3)は水素または独立してR(1)と同様に定義される]のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【0139】

(HOE 95 / F 173-NZ 299 052)

am) 下記式 a m I：

【化238】



〔式中：

置換基R(1)、R(2)、R(3)、R(4)およびR(5)の少なくとも1つは $-X_a-Y_b-L_n-U$ であり；

XはCR(16)R(17)、O、SまたはNR(18)であり；

R(16)、R(17)およびR(18)は相互に独立してH、炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルまたは炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルであり；

aは0または1であり；

Yは炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキレン、アルキレン基に炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキレン-T、T、アルキレン基に炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するT-アルキレンであり；

TはNR(20)、O、Sまたはフェニレンであり、ここでフェニレンは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(21)R(22)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(20)、R(21)およびR(22)は相互に独立してH、炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルまたは炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルであり；

bは0または1であり；

LはO、S、NR(23)またはC_kH_{2k}であり；

kは1、2、3、4、5、6、7、8であり；

nは0または1であり；

UはNR(24)R(25)または炭素原子1、2、3、4、5、6、7、8または9個を有するN含有複素環であり；

R(24)およびR(25)は相互に独立して水素、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキルまたは炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するペルフルオロアルキルであり；

あるいは、R(24)とR(25)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN-ベンジルで置き換えられることができ；

ここでN含有複素環はN-またはC-架橋されており、未置換であるかまたは、F、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(27)R(28)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(23)、R(27)およびR(28)は相互に独立してH、炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルまたは炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルであり；

そして、他の置換基R(1)、R(2)、R(3)、R(4)およびR(5)は各々、相互に独立してH、

10

20

30

40

50

F、Cl、Br、I、CN、 $-O_n-C_mH_{2m+1}$ 、 $-O_p-(CH_2)_s-C_qF_{2q+1}$ または $-C_rH_{2r}R(10)$ であり；
 nは0または1であり；
 mは0、1、2、3、4、5、6、7または8であり；
 pは0または1であり；
 qは1、2、3、4、5、6、7または8であり；
 sは0、1、2、3または4であり；
 rは0、1、2、3または4であり；

R(10)は炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するシクロアルキルまたはフェニルであり、ここでフェニルは未置換であるか、または、F、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシおよびNR(11)R(12)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

10

R(11)およびR(12)は相互に独立してH、炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルまたは炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルであり；

R(6)およびR(7)は相互に独立して水素、F、Cl、Br、I、CN、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキル、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するペルフルオロアルキル、炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するシクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、または、F、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシおよびNR(14)R(15)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(14)およびR(15)は相互に独立してH、炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルまたは炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルである〕の置換ケイヒ酸グアニジドおよびその製薬上許容し得る塩；

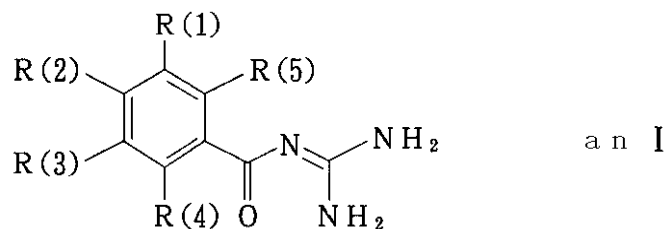
20

【0140】

(HOE 95 / F 220-NZ 299 052)

an) 下記式 a n I：

【化239】



30

〔式中：

置換基R(1)、R(2)およびR(3)の少なくとも1つはR(6)-C(OH)₂-であり；

R(6)は炭素原子1、2または3個を有するペルフルオロアルキルであり、これは直鎖または分枝鎖であり；

そして他の置換基R(1)、R(2)およびR(3)は相互に独立して水素、OH、F、Cl、Br、I、炭素原子1、2、3、4、5または6個を有するアルキル、炭素原子3、4、5または6個を有するシクロアルキル、炭素原子1、2、3または4個を有するアルコキシまたはフェノキシであり、これは、未置換であるか、または、F、Cl、メチルおよびメトキシよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

40

あるいは、他の置換基R(1)、R(2)およびR(3)は相互に独立してアルキル-SO_x、-CR(7)=CR(8)R(9)または-C≡CR(9)であり；

xは0、1または2であり；

R(7)は水素またはメチルであり；

R(8)およびR(9)は相互に独立して、水素、炭素原子1、2、3または4個を有するアルキル、炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するシクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、または、F、Cl、 CF_3 、メチルおよびメトキシよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

あるいは、他の置換基R(1)、R(2)およびR(3)は相互に独立してフェニル、C₆H₅-(C₁-C₄)

50

- アルキル、 ナフチル、 ビフェニリル、 キノリニル、 イソキノリニルまたはイミダゾリルであり、ここで、キノリニル、イソキノリニルまたはイミダゾリルはCまたはNを介して結合しており、そして、フェニル、 C_6H_5 -(C_1 - C_4)-アルキル、 ナフチル、 ビフェニリル、 キノリニル、 イソキノリニルまたはイミダゾリルは未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、 CH_3 、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

あるいは、他の置換基R(1)、 R(2)およびR(3)は相互に独立してSR(10)、 -OR(10)、 -CR(10)R(11)R(12)であり；

R(10)は- C_fH_{2f} -(C_3 - C_8)-シクロアルキル、 キノリニル、 イソキノリニル、 ピリジニル、 イミダゾリルまたはフェニルであり、ここで芳香族系キノリニル、イソキノリニル、ピリジニル、イミダゾリルおよびフェニルは未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、 CH_3 、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

f は 0、1 または 2 であり；

R(11)およびR(12)は相互に独立してR(10)と同様に定義されるか、水素または炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルであり；

R(4)およびR(5)は相互に独立して水素、炭素原子 1、2 または 3 個を有するアルキル、F、Cl、Br、I、CN、OR(13)、NR(14)R(15)、-(CH_2)_n-(CF_2)_o- CF_3 であり；

R(13)、 R(14)およびR(15)は相互に独立して水素または炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルであり；

n は 0 または 1 であり；

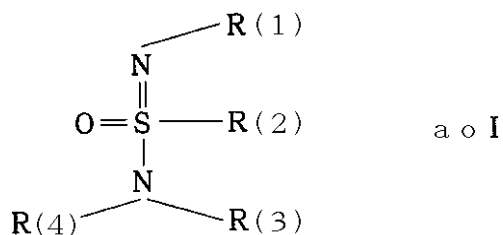
o は 0、1 または 2 である } のベンゾイルグアニジンおよびその薬理学上許容し得る塩；

【 0 1 4 1 】

(HOE 95 / F 253-NZ 299 682)

ao) 下記式 a o I：

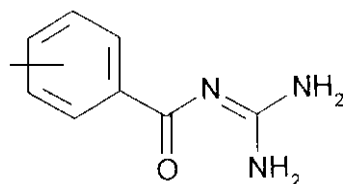
【 化 2 4 0 】



〔 式中：

3 つの置換基R(1)、 R(2)およびR(3)の少なくとも 1 つは、ベンゾイルグアニジン

【 化 2 4 1 】



であり、これは未置換であるか、またはフェニル部分において、炭素原子 1、2、3、4、5、6、7 または 8 個を有するアルキル、炭素原子 2、2、3、4、5、6、7 または 8 個を有するアルケニル、-(CH_2)_m-R(14)、F、Cl、Br、I、- $C \equiv N$ 、 CF_3 、R(22)SO₂-、R(23)R(24)N-CO-、R(25)-CO-、R(26)R(27)N-SO₂、-OR(35)、-SR(35)または-NR(35)R(36)よりなる群から選択される基 1 ~ 4 個により置換されており；

m は 0、1 または 2 であり；

R(14)は-(C_3 - C_8)-シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、または

F、Cl、 $-\text{CF}_3$ 、メチル、メトキシおよび $-\text{NR}(15)\text{R}(16)$ よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(15)およびR(16)は相互に独立して水素または $-\text{CH}_3$ であり；

R(22)、R(23)、R(25)およびR(26)は相互に独立して炭素原子 1、2、3、4、5、6、7 または 8 個を有するアルキル、炭素原子 2、3、4、5、6、7 または 8 個を有するアルケニル、 $(\text{CH}_2)_n\text{R}(29)$ または $-\text{CF}_3$ であり；

n は 0、1、2、3 または 4 個であり；

R(29)は $-(\text{C}_3-\text{C}_7)-$ シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、 $-\text{CF}_3$ 、メチル、メトキシおよび $-\text{NR}(30)\text{R}(31)$ よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

10

R(30)およびR(31)は水素または炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルであり；あるいは、R(23)、R(25)およびR(26)は水素であり；

R(24)およびR(27)は相互に独立して水素または炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルであり；

あるいは、R(23)とR(24)、およびまたR(26)とR(27)は一緒になってメチレン基 5 ~ 6 個となり、うち CH_2 基 1 個は酸素、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NCH}_3$ または $-\text{N}-$ ベンジルで置き換えられることができ；

R(35)およびR(36)は相互に独立して水素または炭素原子 1、2、3、4、5 または 6 個を有するアルキルであり；

あるいは、R(35)とR(36)は一緒になってメチレン基 4 ~ 7 個となり、うち CH_2 基 1 個は酸素、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NCH}_3$ または $-\text{N}-$ ベンジルで置き換えられることができ；

20

あるいは、R(35)はフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、 $-\text{CF}_3$ 、メチル、メトキシ、 $\text{SO}_2\text{R}(5)$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}(6)\text{R}(7)$ および $-\text{NR}(32)\text{R}(33)$ よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(5)は炭素原子 1、2、3、4、5 または 6 個を有するアルキルであり；

R(6)およびR(7)は相互に独立して水素または炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルであり；

R(32)およびR(33)は相互に独立して水素または炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルであり；

あるいは、R(35)は $(\text{C}_1-\text{C}_9)-$ ヘテロアリールであり、これは未置換であるか、または F、Cl、 CF_3 、 CH_3 、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

30

そして他の置換基R(1)、R(2)およびR(3)は各々、相互に独立して、炭素原子 1、2、3、4、5、6、7 または 8 個を有するアルキル、 $(\text{CH}_2)_p\text{R}(10)$ であり；

p は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(10)はフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、 $-\text{CF}_3$ 、メチル、メトキシ、 $-\text{SO}_2\text{NR}(17)\text{R}(8)$ および $-\text{SO}_2\text{R}(9)$ よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(17)およびR(8)は相互に独立して水素または炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルであり；

40

R(9)は炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルであり；

あるいは他の基R(1)およびR(3)は各々水素であり；

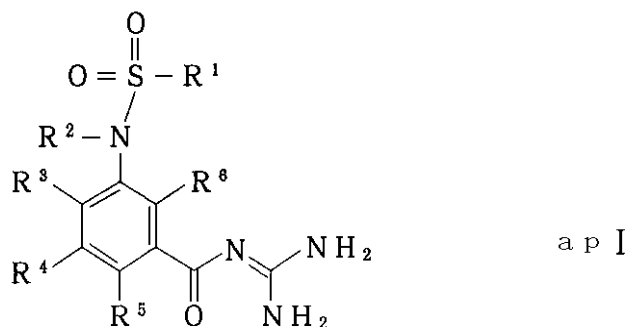
R(4)は水素または炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルである } のスルホンイミドアミドおよびその製薬上許容し得る塩；

【 0 1 4 2 】

(HOE 95 / F 265-NZ 299 739)

ap) 下記式 a p I：

【 化 2 4 2 】



10

〔式中：

R(1)は炭素原子 1、2、3、4、5、6、7 または 8 個を有するアルキルまたは NR(7)R(8) であり；

R(7)およびR(8)は相互に独立して水素または炭素原子 1、2、3、4、5、6、7 または 8 個を有するアルキルであり；

R(2)は水素、炭素原子 1、2、3、4、5、6、7 または 8 個を有するアルキルまたは -SO₂R(9)であり；

R(9)は独立してR(1)と同様に定義され；

R(3)は水素、-SR(25)、-OR(25)、-NR(25)R(26)または-CR(25)R(26)R(27)であり；

R(25)は水素、炭素原子 1、2、3、4、5、6、7 または 8 個を有するアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

20

あるいは、R(25)は-(C₁-C₉)-ヘテロアリールであり、これは未置換であるか、または F、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(26)およびR(27)は相互に独立してR(25)と同様に定義されるか、または水素または炭素原子 1、2、3、4、5、6、7 または 8 個を有するアルキルであり；

R(4)は水素、F、Cl、Br、I、OH、-C≡N、CF₃、炭素原子 1、2、3、4、5、6、7 または 8 個を有するアルキル、炭素原子 2、3、4、5、6、7 または 8 個を有するアルケニルまたは-(CH₂)_mR(14)であり；

30

mは 0、1 または 2 であり；

R(14)は-(C₃-C₈)-シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、-CF₃、メチル、メトキシおよび-NR(15)R(16)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(15)およびR(16)は相互に独立して水素または-CH₃であり；

R(5)およびR(6)は相互に独立して水素、炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキル、F、Cl、-OR(32)、-NR(33)R(34)またはCF₃であり；

R(32)、R(33)およびR(34)は相互に独立して水素または炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルである〕のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩：

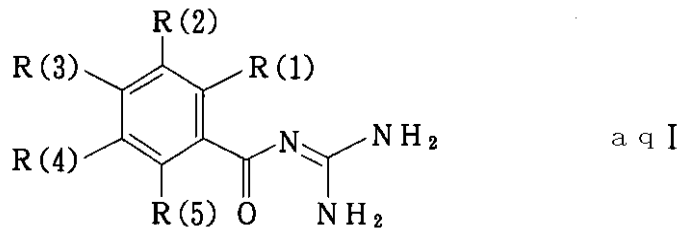
40

【 0 1 4 3 】

(HOE 95 / F 269 K)

aq) 下記式 a q I：

【 化 2 4 3 】



〔式中：〕

基R(1)、R(2)、R(3)およびR(4)のうち1つは $-\text{CO}-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$ であり；

10

そして他の基R(1)、R(2)、R(3)およびR(4)は各々：

R(1)は水素、炭素原子1、2、3または4個を有するアルキル、F、Cl、Br、I、 $-\text{OR}(32)$ 、 $-\text{NR}(33)\text{R}(34)$ または CF_3 であり；

R(32)、R(33)およびR(34)は相互に独立して水素または炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルであり；

R(2)およびR(4)は相互に独立して水素、F、Cl、Br、I、OH、 $-\text{CN}$ 、 CF_3 、 $-\text{CO}-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$ 、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキル、炭素原子2、3、4、5、6、7または8個を有するアルケニルまたは $-(\text{CH}_2)_m\text{R}(14)$ であり；

mは0、1または2であり；

R(14)は $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ -シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、 $-\text{CF}_3$ 、メチル、メトキシおよび $-\text{NR}(15)\text{R}(16)$ よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

20

R(15)およびR(16)は水素または $-\text{CH}_3$ であり；

あるいは、R(2)およびR(4)は相互に独立してピロール-1-イル、ピロール-2-イルまたはピロール-3-イルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 (C_2-C_8) -アルカノイル、 (C_2-C_8) -アルコキシカルボニル、ホルミル、カルボキシル、 $-\text{CF}_3$ 、メチルおよびメトキシよりなる群から選択される置換基1～4個により置換されており；

あるいは、R(2)およびR(4)は相互に独立して $\text{R}(22)-\text{SO}_2-$ 、 $\text{R}(23)\text{R}(24)\text{N}-\text{CO}-$ 、 $\text{R}(28)-\text{CO}-$ または $\text{R}(29)\text{R}(20)\text{N}-\text{SO}_2$ であり；

30

R(22)およびR(28)は相互に独立してメチルまたは $-\text{CF}_3$ であり；

R(23)、R(24)、R(29)およびR(30)は相互に独立して水素またはメチルであり；

あるいは、R(2)およびR(4)は相互に独立して $-\text{OR}(35)$ または $-\text{NR}(35)\text{R}(36)$ であり；

R(35)およびR(36)は相互に独立して水素または炭素原子1、2、3、4、5または6個を有するアルキルであり；

あるいは、R(35)とR(36)は一緒になってメチレン基4～7個となり、うち CH_2 基1個は酸素、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NCH}_3$ または $-\text{N}-$ ベンジルで置き換えられることができ；

R(3)は水素、 $-\text{SR}(25)$ 、 $-\text{OR}(25)$ 、 $-\text{NR}(25)\text{R}(26)$ または $-\text{CR}(25)\text{R}(26)\text{R}(27)$ であり；

R(25)は水素、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、 CH_3 、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

40

あるいは、R(25)は $-(\text{C}_1-\text{C}_9)$ -ヘテロアリールであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、 CH_3 、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(26)およびR(27)は相互に独立してR(25)と同様に定義されるか、または水素または炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキルであり；

R(5)は炭素原子1、2、3または4個を有するアルキル、F、Cl、Br、I、 $\text{X}-(\text{CH}_2)_y-\text{CF}_3$ またはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、 $-\text{CF}_3$ 、メチル、メトキシおよび $-\text{NR}(6)\text{R}(7)$ よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

50

R(6)およびR(7)は相互に独立して水素または-CH₃であり；

Xは結合または酸素であり；

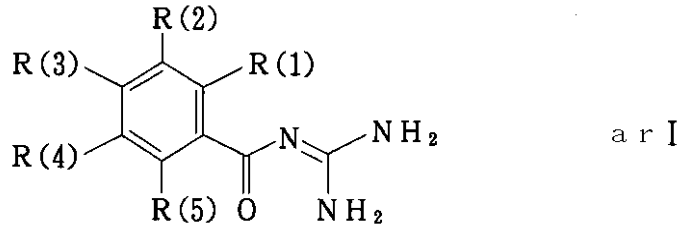
yは0、1または2である〕のベンゼンジカルボン酸ジグアニドおよびその製薬上許容し得る塩；

【0144】

(HOE 95 / F 269 BK)

ar) 下記式 ar I：

【化244】



10

〔式中：

基R(1)、R(2)、R(3)およびR(5)のうち1つは-CO-N=C(NH₂)₂であり；

そして他の基R(1)、R(2)、R(3)およびR(5)は各々：

R(1)およびR(5)は相互に独立して水素、炭素原子1、2、3または4個を有するアルキル、F、Cl、-OR(32)、-NR(33)R(34)またはCF₃であり；

20

R(32)、R(33)およびR(34)は相互に独立して水素または炭素原子1、2、3または4を有するアルキルであり；

R(2)は水素、F、Cl、Br、I、OH、-CN、CF₃、-CO-N=C(NH₂)₂、炭素1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキル、炭素原子2、3、4、5、6、7または8個を有するアルケニルまたは-(CH₂)_mR(14)であり；

mは0、1または2であり；

R(14)は-(C₃-C₈)-シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、-CF₃、メチル、メトキシおよび-NR(15)R(16)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

30

R(15)およびR(16)は相互に独立して水素または-CH₃であり；

あるいは、R(2)はR(22)-SO₂-、R(23)R(24)N-CO-、R(28)-CO-またはR(29)R(30)N-SO₂であり；

R(22)およびR(28)は相互に独立してメチルまたは-CF₃であり；

R(23)、R(24)、R(29)およびR(30)は相互に独立して水素またはメチルであり；

あるいは、R(2)は-OR(35)または-NR(35)R(36)であり；

R(35)およびR(36)は相互に独立して水素または炭素原子1、2、3、4、5または6個を有するアルキルであり；

あるいは、R(35)とR(36)は一緒になってメチレン基4～7個となり、うちCH₂基1個は酸素、-S-、-NH-、-NCH₃または-N-ベンジルで置き換えられることができ；

40

R(3)は水素、-SR(25)、-OR(25)、-NR(25)R(26)または-CR(25)R(26)R(27)であり；

R(25)は水素、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

あるいは、R(25)は-(C₁-C₉)-ヘテロアリールであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(26)およびR(27)は相互に独立してR(25)と同様に定義されるか、または水素または炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキルであり；

50

R(4)は CF_3 、炭素原子 1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキル、炭素原子 2、3、4、5、6、7または8個を有するアルケニル、 $-(\text{C}_3-\text{C}_8)-$ シクロアルキルまたは $-(\text{CH}_2)_m\text{R}(14)$ であり；

mは1または2であり；

R(14)は $-(\text{C}_3-\text{C}_8)-$ シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、 $-\text{CF}_3$ 、メチル、メトキシおよび $-\text{NR}(15)\text{R}(16)$ よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(15)およびR(16)は相互に独立して水素または $-\text{CH}_3$ であり；

あるいは、R(4)はフェニルであり、これはF、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシおよび $-\text{NR}(15)$

R(16)よりなる群から選択される置換基2、3、4または5個で置換されており；

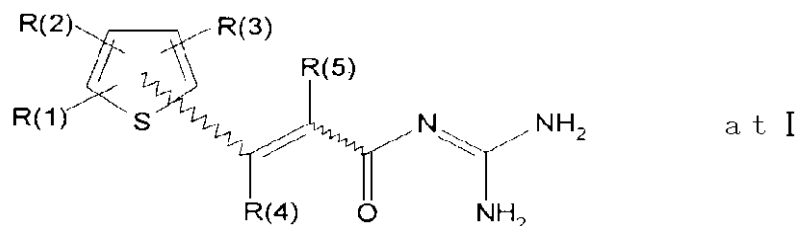
R(15)およびR(16)は相互に独立して水素または CH_3 である）のベンゼンジカルボン酸ジグアニドおよびその製薬上許容し得る塩；

【0145】

(HOE 96 / F 026)

at) 下記式 a t I：

【化245】



a t I

〔式中：

置換基R(1)、R(2)およびR(3)の少なくとも1つは $-\text{O}_p-(\text{CH}_2)_s-\text{C}_q\text{F}_{2q+1}$ 、 $\text{R}(40)\text{CO}-$ または $\text{R}(31)\text{SO}_k-$ であり；

pは0または1であり；

sは0、1、2、3または4であり；

qは1、2、3、4、5、6、7または8であり；

kは0、1または2であり；

R(40)は炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキル、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するペルフルオロアルキル、炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するシクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、メチルおよびメトキシよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(31)は炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキル、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するペルフルオロアルキル、炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するシクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、メチルおよびメトキシよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

あるいは、R(31)は $\text{NR}(41)\text{R}(42)$ であり；

R(41)およびR(42)は相互に独立して水素、炭素原子1、2、3または4個を有するアルキル、炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルであり；

あるいは、R(41)とR(42)は一緒になってメチレン基4または5個となり、うち CH_2 基1個は酸素、S、NH、 $\text{N}-\text{CH}_3$ またはN-ベンジルで置き換えられることができ；

そして他の置換基R(1)、R(2)およびR(3)は各々相互に独立してH、F、Cl、Br、I、CN、 $-\text{O}_{na}-\text{C}_{ma}\text{H}_{2ma+1}$ または $-\text{O}_{ga}-\text{C}_{ra}\text{H}_{2ra}\text{R}(10)$ であり；

naは0または1であり；

maは0、1、2、3、4、5、6、7または8であり；

gaは0または1であり；

raは0、1、2、3または4であり；

R(10)は炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するシクロアルキルまたはフェニルであり、ここでフェニルは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチルおよびメトキシよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(4)およびR(5)は相互に独立して水素、F、Cl、Br、I、CN、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキル、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するペルフルオロアルキル、炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するシクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(14)R(15)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

10

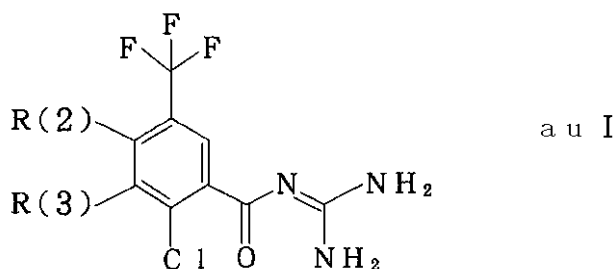
R(14)およびR(15)は相互に独立してH、炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルまたは炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルである〕の置換チオフェニルアルケニルカルボン酸グアニジドおよびその製薬上許容し得る塩；

【0146】

(HOE 96 / F 032)

au) 下記式 a u I：

【化246】



20

〔式中：

R(2)およびR(3)は相互に独立して、水素、Cl、Br、I、(C₁-C₈)-アルキル、(C₃-C₈)-シクロアルキルまたは-OR(5)であり；

R(5)は(C₁-C₈)-アルキルまたは-C_dH_{2d}-(C₃-C₈)-シクロアルキルであり；

30

dは0、1または2であり；

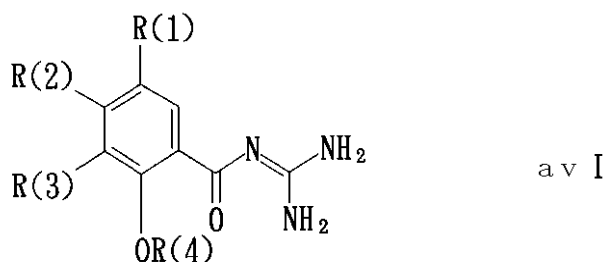
ここで2置換基R(2)およびR(3)の一方は常に水素であるが、ただし両置換基R(2)およびR(3)が同時に水素であることはない〕のオルト置換ベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【0147】

(HOE 96 / F 042)

av) 下記式 a v I：

【化247】



40

〔式中：

R(1)はH、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキル、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルコ

50

キシ、炭素原子 3、4、5、6、7 または 8 個を有するシクロアルキル、炭素原子 3、4、5、6、7 または 8 個を有するシクロアルコキシまたは $X_a-(CH_2)_b-(CF_2)_c-CF_3$ であり；
X は酸素、S、NR(5) であり；

a は 0 または 1 であり；

b は 0、1 または 2 であり；

c は 0、1、2 または 3 であり；

R(5) は H、炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルまたは $-C_dH_{2d}R(6)$ であり；

d は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(6) は炭素原子 3、4、5、6、7 または 8 個を有するシクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族フェニル、ビフェニリルまたはナフチルは未置換であるかまたは F、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシおよび NR(7)R(8) よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(7) および R(8) は相互に独立して H または炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルであり；

あるいは、R(1) は $-SR(10)$ 、 $-OR(10)$ または $-CR(10)R(11)R(12)$ であり；

R(10) はシクロアルキル環に炭素原子 3、4、5、6、7 または 8 個を有する $-C_fH_{2f}$ - シクロアルキルまたはフェニルであり、ここでフェニルは未置換であるか、または F、Cl、 CF_3 、 CH_3 、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

f は 0、1 または 2 であり；

R(11) および R(12) は相互に独立して R(10) と同様に定義されるか、または水素または炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルであり；

あるいは、R(1) はフェニル、ナフチル、ビフェニリルまたは炭素原子 1、2、3、4、5、6、7、8 または 9 個を有するヘテロアリールであり、後者は環の炭素原子または窒素原子を介して連結しており、これは各々未置換であるか、または F、Cl、 CF_3 、 CH_3 、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

あるいは、R(1) は $-SR(13)$ 、 $-OR(13)$ 、 $-NHR(13)$ 、 $-NR(13)R(14)$ 、 $-CHR(13)R(15)$ 、 $-C[R(15)R(16)OH]$ 、 $-C \equiv CR(18)$ 、 $-C[R(19)] = CHR(18)$ 、 $-C[R(20)R(21)]_k-(CO)-[C R(22)R(23)]_l-R(24)$ であり；

k は 0、1、2、3 または 4 であり；

l は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(13) および R(14) は同じかまたは異なっていて、 $-(CH_2)_g-(CHOH)_h-(CH_2)_i-(CHOH)_j-R(17)$ または $-(CH_2)_g-O-(CH_2-CH_2O)_h-R(24)$ であり；

R(17) は水素またはメチルであり；

g、h および i は同じかまたは異なっていて、0、1、2、3 または 4 であり；

j は 1、2、3 または 4 であり；

R(15) および R(16) は同じかまたは異なっていて、水素、炭素原子 1、2、3、4、5 または 6 個を有するアルキルであるか、またはそれらを担持している炭素原子と一緒に炭素原子 3、4、5、6、7 または 8 個を有するシクロアルキルを形成し；

R(18) はフェニルであり、これは未置換であるかまたは F、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシおよび NR(25)R(26) よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(25) および R(26) は H または炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルであり；

あるいは、R(18) は炭素原子 1、2、3、4、5、6、7、8 または 9 個を有するヘテロアリールであり、これは未置換であるかまたは、フェニルの場合と同様に置換されており；

あるいは、R(18) は炭素原子 1、2、3、4、5 または 6 個を有するアルキルであり、これは未置換であるか、または、OH 1 ~ 3 個で置換されており；

あるいは、R(18) は炭素原子 3、4、5、6、7 または 8 個を有するシクロアルキルであり；

R(19)、R(20)、R(21)、R(22)およびR(23)は同じかまたは異なっていて、水素、またはメチルであり；

R(24)はH、炭素原子1、2、3、4、5または6個を有するアルキル、炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するシクロアルキルまたは $-C_mH_{2m}-R(18)$ であり；

mは1、2、3または4であり；

R(2)およびR(3)はR(1)と同様に定義され；

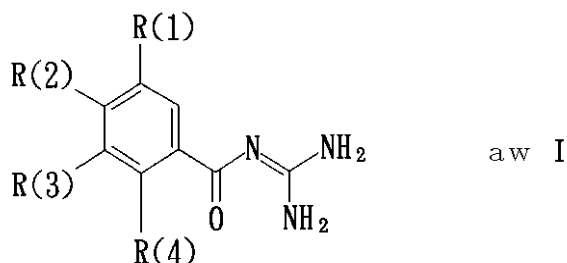
R(4)は炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルである〕のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【0148】

(HOE 96 / F 043)

aw) 下記式 a w I：

【化248】



aw I

〔式中：

R(1)はH、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキル、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルコキシ、炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するシクロアルキル、炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するシクロアルコキシまたは $X_a-(CH_2)_b-(CF_2)_c-CF_3$ であり；
Xは酸素、S、NR(5)であり；

aは0または1であり；

bは0、1または2であり；

cは0、1、2または3であり；

R(5)はH、炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルまたは $-C_dH_{2d}R(6)$ であり；

dは0、1、2、3または4であり；

R(6)は炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するシクロアルキル、フェニル、ビフェニルまたはナフチルであり、ここで芳香族フェニル、ビフェニルまたはナフチルは未置換であるかまたはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(7)R(8)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(7)およびR(8)は独立してHまたは炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルであり；

あるいは、R(1)は-SR(10)、-OR(10)または-CR(10)R(11)R(12)であり；

R(10)はシクロアルキル環に炭素原子3、4、5、6、7または8個を有する $-C_fH_{2f}-$ シクロアルキルまたはフェニルであり、ここでフェニルは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

fは0、1または2であり；

R(11)およびR(12)は相互に独立してR(10)と同様に定義されるか、または水素または炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルであり；

あるいは、R(1)はフェニル、ナフチル、ビフェニルまたは炭素原子1、2、3、4、5、6、7、8または9個を有するヘテロアリールであり、後者は環の炭素原子または窒素原子を介して連結しており、これは各々未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択さ

10

20

30

40

50

れる置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

あるいは、R(1)は-SR(13)、-OR(13)、-NHR(13)、-NR(13)R(14)、-CHR(13)R(15)、-C〔R(15)R(16)OH〕、-C≡CR(18)、-C〔R(19)〕=CHR(18)、-C〔R(20)R(21)〕_k-(CO)-〔C R(22)R(23)〕_l-R(24)であり；

k は 0、1、2、3 または 4 であり；

l は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(13)およびR(14)は同じかまたは異なっていて、-(CH₂)_g-(CHOH)_h-(CH₂)_i-(CHOH)_j-R(17)または-(CH₂)_g-O-(CH₂-CH₂O)_h-R(24)であり；

R(17)は水素またはメチルであり；

g、h および i は同じかまたは異なっていて、0、1、2、3 または 4 であり；

10

j は 1、2、3 または 4 であり；

R(15)およびR(16)は同じかまたは異なっていて、水素、炭素原子 1、2、3、4、5 または 6 個を有するアルキルであるか、またはそれらを担持している炭素原子と一緒に炭素原子 3、4、5、6、7 または 8 個を有するシクロアルキルを形成し；

R(18)はフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(25)R(26)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(25)およびR(26)は H または炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルであり；

あるいは、R(18)は炭素原子 1、2、3、4、5、6、7、8 または 9 個を有するヘテロアリールであり、これは未置換であるかまたは、フェニルの場合と同様に置換されており；

20

あるいは、R(18)は炭素原子 1、2、3、4、5 または 6 個を有するアルキルであり、これは未置換であるか、または、OH 1 ~ 3 個で置換されており；

あるいは、R(18)は炭素原子 3、4、5、6、7 または 8 個を有するシクロアルキルであり；

R(19)、R(20)、R(21)、R(22)およびR(23)は同じかまたは異なっていて、水素、またはメチルであり；

R(24)は H、炭素原子 1、2、3、4、5 または 6 個を有するアルキル、炭素原子 3、4、5、6、7 または 8 個を有するシクロアルキルまたは-C_mH_{2m}-R(18)であり；

m は 1、2、3 または 4 であり；

2 つの置換基 R(2) および R(3) の一方はヒドロキシルであり；

30

そして置換基 R(2) および R(3) のもう一方は各々 R(1) と同様に定義され； R(4) は炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキル、炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルコキシ、F、Cl、Br、I または -(CH₂)_n-(CF₂)_o-CF₃ であり；

n は 0 または 1 であり；

o は 0 または 1 である } のオルト置換ベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

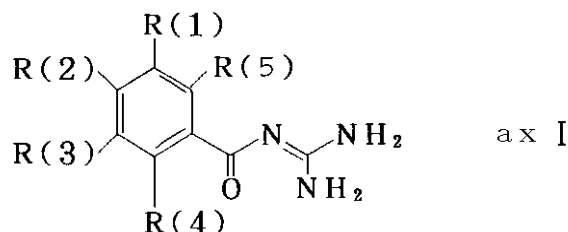
【 0 1 4 9 】

(HOE 96 / F 135)

ax) 下記式 a x I

【 化 2 4 9 】

40



〔 式中：

R(1)、R(2) および R(3) は相互に独立して、R(10)-SO_a-または R(14)R(15)-N-SO₂-であり；

a は 0、1 または 2 であり；

50

R(10)、R(14)およびR(15)は相互に独立して、炭素原子 1、2、3、4、5、6、7 または 8 個を有するアルキル、炭素原子 1、2、3、4、5、6、7 または 8 個を有するペルフルオロアルキル、炭素原子 3、4、5 または 6 個を有するアルケニルまたは $-C_{ab}H_{2ab}-R$ (16) であり；

ab は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(16)は炭素原子 3、4、5、6 または 7 個を有するシクロアルキル、またはフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシおよび NR(17)R(18) よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(17)およびR(18)は相互に独立して、水素、 CF_3 または炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルであり；

あるいは、R(14)およびR(15)は一緒になってメチレン基 4 ~ 5 個となり、うち CH_2 基 1 個は酸素、イオウ、NH、 $N-CH_3$ または N - ベンジルで置き換えられることができ；

または

R(14)およびR(15)は水素であり；

あるいは、R(1)、R(2)およびR(3)は相互に独立して、SR(21)、 $-OR(22)$ 、 $-NR(23)R(24)$ または $-CR(25)R(26)R(27)$ であり；

R(21)、R(22)、R(23)およびR(25)は相互に独立して、 $-C_bH_{2b}-(C_1-C_9)$ ヘテロアリアルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、 CF_3 、 CH_3 、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

b は 0、1 または 2 であり；

R(24)、R(26)およびR(27)は相互に独立して、水素、炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルまたは炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するペルフルオロアルキルであり；

【 0 1 5 0 】

あるいは、R(1)、R(2)およびR(3)は相互に独立して、水素、F、Cl、Br、I、CN、 $-(Xa)_{dg}-C_{da}H_{2da+1}$ 、 $-(Xb)_{dh}-(CH_2)_{db}-C_{de}F_{2de+1}$ 、炭素原子 3、4、5、6、7 または 8 個を有するアルケニルまたは $-C_{df}H_{2df}R(30)$ であり；

(Xa)は酸素、イオウまたは NR(33) であり；

R(33)は水素、炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルまたは炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するペルフルオロアルキルであり；

dg は 0 または 1 であり；

(Xb)は酸素、イオウまたは NR(34) であり；

R(34)は水素、炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルまたは炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するペルフルオロアルキルであり；

dh は 0 または 1 であり；

da は 0、1、2、3、4、5、6、7 または 8 であり；

db は 0、1、2、3 または 4 であり；

de は 0、1、2、3、4、5、6 または 7 であり；

df は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(30)は炭素原子 3、4、5、6、7 または 8 個を有するシクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族フェニル、ビフェニリルまたはナフチルは未置換であるか、または F、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシおよび NR(31)R(32) よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(31)およびR(32)は水素、炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するアルキルまたは炭素原子 1、2、3 または 4 個を有するペルフルオロアルキルであり；

あるいは、R(1)、R(2)およびR(3)は相互に独立して、NR(40)R(41)または $-(Xe)-(CH_2)_{eb}R(45)$ であり；

R(40)およびR(41)は相互に独立して、水素、炭素原子 1、2、3、4、5、6、7 または 8 個を有するアルキル、炭素原子 1、2、3、4、5、6、7 または 8 個を有するペルフ

10

20

30

40

50

ルオロアルキルまたは $(\text{CH}_2)_e\text{-R}(42)$ であり；

e は0、1、2、3または4であり；

$\text{R}(42)$ は炭素原子3、4、5、6または7個を有するシクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシおよび $\text{NR}(43)\text{R}(44)$ よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

$\text{R}(43)$ および $\text{R}(44)$ は相互に独立して、水素、 CF_3 または炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルであり；

【0151】

あるいは、 $\text{R}(40)$ および $\text{R}(41)$ は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うち CH_2 基1個は酸素、イオウ、NH、 N-CH_3 またはN-ベンジルで置き換えられることができ；

10

(Xe)は酸素、イオウまたは $\text{NR}(47)$ であり；

$\text{R}(47)$ は水素、炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルまたは炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルであり；

eb は0、1、2、3または4であり；

$\text{R}(45)$ は炭素原子3、4、5、6または7個を有するシクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシ、 $\text{NR}(50)\text{R}(51)$ および $-(\text{Xfa})-(\text{CH}_2)_{ed}-(\text{Xfb})\text{R}(46)$ よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

Xfa は CH_2 、酸素、イオウまたは $\text{NR}(48)$ であり；

Xfb は酸素、イオウまたは $\text{NR}(49)$ であり；

20

$\text{R}(48)$ 、 $\text{R}(49)$ 、 $\text{R}(50)$ および $\text{R}(51)$ は水素、炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルまたは炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルであり；

ed は1、2、3または4であり；

$\text{R}(46)$ は水素、炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルまたは炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルであり；

あるいは、 $\text{R}(1)$ 、 $\text{R}(2)$ および $\text{R}(3)$ は相互に独立して、 $-\text{CHR}(52)\text{R}(53)$ であり；

$\text{R}(52)$ は $-(\text{CH}_2)_g-(\text{CHOH})_h-(\text{CH})_i-(\text{CHOH})_k-\text{R}(54)$ または $-(\text{CH}_2)_g-\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O})_h-\text{R}(54)$ であり；

$\text{R}(54)$ は水素またはメチルであり；

g 、 h 、 i は同じかまたは異なっていて、0、1、2、3または4であり；

30

k は1、2、3または4であり；

$\text{R}(53)$ は水素または炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルであり；

あるいは、 $\text{R}(1)$ 、 $\text{R}(2)$ および $\text{R}(3)$ は相互に独立して、 $-\text{C}(\text{OH})\text{R}(55)\text{R}(56)$ であり；

$\text{R}(55)$ および $\text{R}(56)$ は同じか、または異なっていて、水素または炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルであり；

あるいは、 $\text{R}(55)$ および $\text{R}(56)$ は一緒になって、炭素原子3、4、5または6個を有するシクロアルキルであり；

あるいは、 $\text{R}(55)$ は $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり；

そして、

$\text{R}(4)$ および $\text{R}(5)$ は相互に独立して、炭素原子1、2、3または4個を有するアルキル、炭素原子1、2、3または4個を有するアルコキシ、OH、F、Cl、Br、I、CN、 $-\text{O}_n-(\text{CH}_2)_o-(\text{CF}_2)_p-\text{CF}_3$ であり；

40

n は0または1であり；

o は0、1または2であり；

p は0、1または2である〕のビスオルト置換ベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

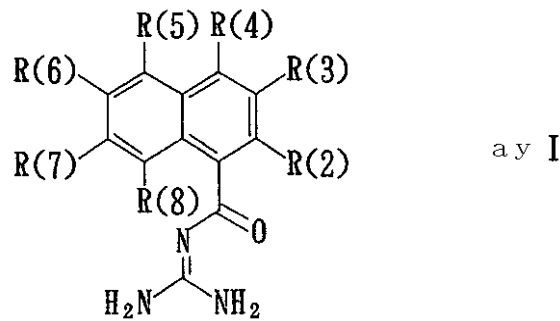
【0152】

(HOE 96 / F 136)

ay) 下記式 a y I

【化250】

50



〔式中：

R(2)、R(3)、R(4)、R(5)、R(6)、R(7)およびR(8)は相互に独立して、H、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、CF₃、C₂F₅またはX_aY_bZであり；

XはO、S、NR(10)、CR(11)R(12)、C=O、C(=O)NR(10)、C(=O)O、SO、SO₂、SO₂NR(10)、OC=O、NR(10)C=OまたはNR(10)SO₂であり、ここでナフタレン環との結合は各々の場合左の原子により行われ；

R(10)、R(11)およびR(12)は相互に独立して、H、炭素原子1、2、3、4、5または6個を有するアルキル、炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルまたは炭素原子3、4、5、6または7個を有するシクロアルキルであり；

aは0または1であり；

YはCH₂基1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキレンであり；これらのC H₂基の1個がO、S、NR(13)またはo -、p - もしくはm - フェニレンで置き換えられることができ；

R(13)はH、炭素原子1、2、3、4、5または6個を有するアルキル、炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルまたは炭素原子3、4、5または6個を有するシクロアルキルであり；

bは0または1であり；

ZはH、炭素原子1、2、3、4、5、6または7個を有するアルキル、炭素原子3、4、5、6または7個を有するシクロアルキル、C(=O)R(15)、SO₂R(15)、NR(16)R(17)またはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、Br、CF₃、メチル、メトキシ、およびNR(21)R(22)よりなる群から選択される置換基1～3個により置換されており；

R(21)およびR(22)は相互に独立して、Hまたは炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルまたは炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルであり；

R(15)はN=C(NH₂)₂、NR(18)R(19)、N(CH₂)_cNR(18)R(19)またはOR(20)であり；

cは2または3であり；

R(18)およびR(19)は相互に独立して、H、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキルまたは炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルであり；

あるいは、R(18)およびR(19)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は酸素、S、NH、N-CH₃、N-ベンジルまたはN-(p-クロロフェニル)で置き換えられることができ；

R(20)はH、炭素原子1、2、3、4、5または6個を有するアルキル、炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルまたは炭素原子3、4、5、6または7個を有するシクロアルキルであり；

R(16)およびR(17)は相互に独立して、H、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキルまたは炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルであり；

あるいは、R(16)およびR(17)は一緒になってメチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は酸素、S、NH、N-CH₃、N-ベンジルまたはN-(p-クロロフェニル)で置き換えられることができ；

10

20

30

40

50

あるいは、Zは炭素原子1、2、3、4、5、6、7、8または9個を有するN含有複素環であり、ここでN含有複素環はNまたはCを介して結合し、そして未置換であるか、またはF、Cl、Br、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(21)R(22)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

但し、R(4)がアルコキシ基である場合、置換基(R2)、R(3)、 R(5)、 R(6)、 R(7)およびR(8)の少なくとも1個は水素ではない)の置換1-ナフトイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

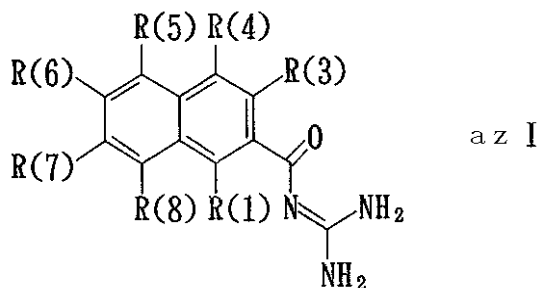
【 0 1 5 3 】

(HOE 96 / F 137)

az) 下記式 a z I

【化 2 5 1】

10



〔式中：

置換基R(1)、R(3)、R(4)、R(5)、R(6)、R(7)およびR(8)の少なくとも1個はXY_aWZまたはX'Y_aWZ'であり；

XはO、S、NR(10)またはCR(11)R(12)であり；

R(10)、 R(11)およびR(12)は相互に独立して、 H、炭素原子 1、 2、 3、 4、 5または6個を有するアルキル、炭素原子 1、 2、 3または4個を有するペルフルオロアルキルまたは炭素原子 3、 4、 5、 6または7個を有するシクロアルキルであり；

YはCH₂基1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキレンであり、ここでこれらCH₂基の1個はO、S、NR(13)またはo-、p-もしくはm-フェニレンで置き換えられることができ；

R(13)はH、炭素原子1、2、3、4、5または6個を有するアルキル、炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルまたは炭素原子3、4、5または6個を有するシクロアルキルであり；

a は 0 または 1 であり :

WはCH₂、SO₂、S(=O)(=NH)または、Wが基XY_aのヘテロ原子に直ちに続いていないときは、またOまたはNR(14)であり；

R(14)はH、炭素原子1、2、3、4、5または6個を有するアルキル、炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルまたは炭素原子3、4、5または6個を有するシクロアルキルであり；

Z は $C(=O)R(15)$ 、 $SO_2R(15)$ または、W が O または $NR(14)$ でないときは、また $NR(16)R(17)$ であり：

R(15) は $\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$ 、 $\text{NR}(18)\text{R}(19)$ 、 $\text{N}(\text{CH}_2)_b\text{NR}(18)\text{R}(19)$ また $\text{OR}(20)$ であり；

b は 2 また 3 であり :

R(18)およびR(19)は相互に独立して、H、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキルまたは炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルであり；

【 0 1 5 4 】

あるいは、R(18)およびR(19)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は酸素、S、NH、N-CH₃、N-ベンジルまたはN-(p-クロロフェニル)で置き換えられることができ；

20

30

40

50

R(20)はH、炭素原子1、2、3、4、5または6個を有するアルキル、炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルまたは炭素原子3、4、5、6または7個を有するシクロアルキルであり；

R(16)およびR(17)は相互に独立して、H、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキルまたは炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルであり；

あるいは、R(16)およびR(17)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は酸素、S、NH、N-CH₃、N-ベンジルまたはN-(p-クロロフェニル)で置き換えられることができ；

X'はC=O、C(=O)NR(30)、C(=O)O、SO、SO₂、SO₂NR(30)、OC=O、NR(30)C=OまたはNR(30)SO₂であり； 10

ここでナフタレン環の連結は各々の場合左で原子を行って行われ；

R(30)はH、炭素原子1、2、3、4、5または6個を有するアルキル、炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルまたは炭素原子3、4、5、6または7個を有するシクロアルキルであり；

Z'はC(=O)R(15)、SO₂R(15)、炭素原子1、2、3、4、5、6、7、8または9個を有するN含有複素環であり、ここでN含有複素環はNまたはCを介して結合し、そして未置換であるか、またはF、Cl、Br、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(21)R(22)よりなる群から選択される置換基1～3個により置換されており；

R(21)およびR(22)は相互に独立して、H、炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルまたは炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルであり； 20

R(15)はN=C(NH₂)₂、NR(18)R(19)、N(CH₂)_bNR(18)R(19)またはOR(20)であり；

R(18)およびR(19)は相互に独立してH、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキルまたは炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルであり；

あるいは、R(18)およびR(19)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は酸素、S、NH、N-CH₃、N-ベンジルまたはN-(p-クロロフェニル)で置き換えられることができ；

bは2または3であり；

R(20)はH、炭素原子1、2、3、4、5または6個を有するアルキル、炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルまたは炭素原子3、4、5、6または7個を有するシクロアルキルであり； 30

あるいは、Z'は、WがOまたはNR(14)でないときは、NR(16)R(17)であり；

R(16)およびR(17)は相互に独立してH、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキルまたは炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルであり；

【0155】

あるいは、R(16)およびR(17)は一緒になって、4～5個のメチレン基となり、うちCH₂基1個は酸素、S、NH、N-CH₃、N-ベンジルまたはN-(p-クロロフェニル)で置き換えられることができ； 40

そして各々の場合上述した定義がいずれも該当していない残りの置換基R(1)、R(3)、R(4)、R(5)、R(6)、R(7)およびR(8)は相互に独立して、H、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、CF₃、C₂F₅またはV_pQ_qUであり；

VはO、S、SO、SO₂、NR(60)、OC=O、C=O、C(=O)NR(60)、C(=O)OまたはCR(66)R(67)であり；

R(60)、R(66)およびR(67)は相互に独立してH、炭素原子1、2、3、4、5または6個を有するアルキル、炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルまたは炭素原子3、4、5、6または7個を有するシクロアルキルであり；

pは0または1であり；

QはCH₂基1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキレンであり、ここでこ 50

れらCH₂基の1個はO、S、NR(68)またはo -、p - もしくはm - フェニレンで置き換えられることができ；

R(68)はH、炭素原子1、2、3、4、5または6個を有するアルキル、炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルまたは炭素原子3、4、5または6個を有するシクロアルキルであり；

q は0または1であり；

UはH、炭素原子1、2、3、4、5、6または7個を有するアルキル、炭素原子3、4、5、6または7個を有するシクロアルキル、C(=O)R(65)、SO₂R(65)、NR(61)R(62)またはフェニレンであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、Br、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(63)R(64)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されている；

R(63)およびR(64)は相互に独立して、H、炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルまたは炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルであり；

R(65)はN=C(NH₂)₂、NR(61)R(62)またはOR(60)であり；

R(61)およびR(62)は相互に独立して、H、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキルまたは炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルであり；

あるいは、R(61)およびR(62)は、一緒になって、メチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は酸素、S、NH、N-CH₃、N - ベンジルまたはN - (p - クロロフェニル)で置き換えられることができ；

あるいは、Uは炭素原子1、2、3、4、5、6、7、8または9個を有するN含有複素環であり、ここでN含有複素環はNまたはCを介して連結され、そして未置換であるか、またはF、Cl、Br、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(63)R(64)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

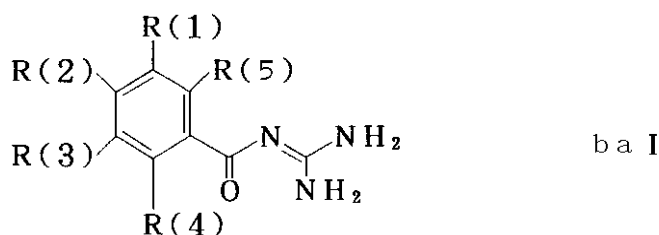
そして置換基R(5)、R(6)、R(7)およびR(8)の少なくとも1個は水素ではない〕の置換2 - ナフトイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【0156】

(HOE 96 / F 141)

ba) 下記式ba I

【化252】



〔式中：

R(1)は、H、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキル、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルコキシ、炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するシクロアルキル、炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するシクロアルコキシまたはXa-(CH₂)_b-(CF₂)_c-CF₃であり；

Xは酸素、イオウまたはNR(9)であり；

a は0または1であり；

b は0、1または2であり；

c は0、1、2または3であり；

R(9)はH、炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルまたは-C_dH_{2d}R(6)であり；

d は0、1、2、3または4であり；

R(6)は炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するシクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族フェニル、ビフェニリルまたはナフチルは

未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシおよびNR(7)R(8)よりなる群から選択される置換基1～3個により置換されており；

R(7)およびR(8)は相互に独立して、Hまたは炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルであり；

あるいは、R(1)は-SR(10)、-OR(10)または-CR(10)R(11)R(12)であり；

R(10)はシクロアルキル環に炭素原子3、4、5、6、7または8個を有する $-\text{C}_f\text{H}_{2f}$ -シクロアルキル、炭素原子1、2、3、4、5、6、7、8または9個を有するヘテロアリールまたはフェニルであり、ここでヘテロアリールおよびフェニルは未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、 CH_3 、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個により置換されており；

fは0、1または2であり；

R(11)およびR(12)は相互に独立して、R(10)と同様に定義されるか、または水素または炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルであり；

あるいは、R(1)はフェニル、ナフチル、ピフェニリルまたは炭素原子1、2、3、4、5、6、7、8または9個を有するヘテロアリールであり、後者は環の炭素または窒素原子を介して連結されており、基の各々は未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、 CH_3 、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個により置換されており、

【0157】

あるいは、R(1)は-SR(13)、-OR(13)、-NHR(13)、-NR(13)R(14)、-CHR(13)R(15)、-C〔R(15)R(16)〕OH、 $-\text{C}\equiv\text{CR}(18)$ 、 $-\text{C}[\text{R}(19)]=\text{CHR}(18)$ 、 $-\text{C}[\text{R}(20)\text{R}(21)]_k-(\text{CO})-[\text{C}\text{R}(22)\text{R}(23)]_l-\text{R}(24)$ であり；

kは0、1、2、3または4であり；

lは0、1、2、3または4であり；

R(13)およびR(14)は同じか、または異なっていて、 $-(\text{CH}_2)_g-(\text{CHOH})_h-(\text{CH}_2)_i-(\text{CHOH})_{kk}-\text{R}(17)$ または $-(\text{CH}_2)_g-\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O})_h-\text{R}(24)$ であり；

R(17)は水素またはメチルであり；

g、hおよびiは同じかまたは異なっていて、0、1、2、3または4であり；

kkは1、2、3または4であり；

R(15)およびR(16)は同じか、または異なっていて、水素、炭素原子1、2、3、4、5または6個を有するアルキルであるか、またはそれらを担持している炭素原子と一緒になって炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するシクロアルキルであり；

R(18)はフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシ、およびNR(25)R(26)よりなる群から選択される置換基1～3個により置換されており；

R(25)およびR(26)はHまたは炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルであり；

あるいは、R(18)は炭素原子1、2、3、4、5、6、7、8または9個を有するヘテロアリールであり、これは未置換であるか、またはフェニルのように置換されており；

あるいは、R(18)は炭素原子1、2、3、4、5または6個を有するアルキルであり、これは未置換であるか、または1～3個のOHにより置換されており；

あるいは、

R(18)は炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するシクロアルキルであり；

R(19)、R(20)、R(21)、R(22)およびR(23)は同じか、または異なっていて、水素またはメチルであり；

R(24)はH、炭素原子1、2、3、4、5または6個を有するアルキル、炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するシクロアルキルまたは $-\text{C}_m\text{H}_{2m}-\text{R}(18)$ であり；

mは1、2、3または4であり；

2個の置換基R(2)およびR(3)の1個は-O-CO-R(27)であり；

R(27)は炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキル、炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するシクロアルキル、フェニル、ピフェニリル、ナフチ

10

20

30

40

50

ル、ピリジルまたはキノリニルであり、ここでフェニル、ビフェニリル、ナフチル、ピリジルまたはキノリルは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(7)R(8)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(7)およびR(8)は相互に独立して、水素または炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルであり；

置換基R(2)およびR(3)の1個は常にR(1)と同様に定義され；

R(4)およびR(5)は相互に独立して、水素、炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルであり；炭素原子1、2、3または4個を有するアルコキシ、F、Cl、Br、I、CNまたは-(CH₂)_n-(CF₂)_o-CF₃であり；

nは0または1であり；

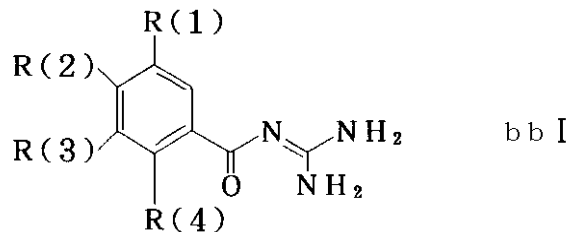
oは0または1である〕のオルト置換ベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【0158】

(HOE 96 / F 154)

bb) 下記式 b b I

【化253】



〔式中：

R(1)はR(13)-SO_mまたはR(14)R(15)N-SO₂-であり；

mは1または2であり；

R(13)は炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキル、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するペルフルオロアルキル、炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するアルケニルまたは-C_nH_{2n}-R(16)であり；

nは0、1、2、3または4であり；

R(16)は炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するシクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここでフェニル、ビフェニリル、およびナフチルは未置換であるか、F、Cl、CF₃、メチル、メトキシ、およびNR(25)R(26)よりなる群から選択される置換基1～3個により置換されており；

R(25)およびR(26)は相互に独立して、水素、炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルまたは炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルであり；

R(14)は水素、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するアルキル、炭素原子1、2、3、4、5、6、7または8個を有するペルフルオロアルキル、炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するアルケニルまたは-C_nH_{2n}-R(27)であり；

nは0、1、2、3または4であり；

R(27)は炭素原子3、4、5、6、7または8個を有するシクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここでフェニル、ビフェニリルおよびナフチルは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(28)R(29)よりなる群から選択される置換基1～3個により置換されており；

R(28)およびR(29)は相互に独立して、水素、炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルまたは炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルであり；

R(15)は水素、炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルまたは炭素原子1、2、3または4個を有するペルフルオロアルキルであり；

【0159】

あるいは、R(14)およびR(15)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うちCH₂基1

10

20

30

40

50

個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN-ベンジルで置き換えられることができ；

置換基R(2)およびR(3)の1個は水素であり；

そして他の置換基R(2)およびR(3)は各々の場合-CHR(30)R(31)であり；

R(30)は-(CH₂)_g-(CHOH)_h-(CH₂)_i-(CHOH)_k-R(32)または-(CH₂)_g-O-(CH₂-CH₂O)_h-R(24)であり；

R(24)およびR(32)は相互に独立して、水素またはメチルであり；

g、h、iは同じであるか、または異なっていて、0、1、2、3または4であり；

kは1、2、3または4であり；

または他の置換基R(2)およびR(3)は各々の場合-C(OH)R(33)R(34)であり；

R(31)、R(33)およびR(34)は同じであるか、または異なっていて、水素または炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルであり；

あるいは、R(33)およびR(34)は一緒になって炭素原子3、4、5または6個を有するシクロアルキルであり；

あるいは、R(33)は-CH₂OHであり；

R(4)は炭素原子1、2、3または4個を有するアルキル、炭素原子1、2、3または4個を有するアルコキシ、F、Cl、Br、I、CN、-(CH₂)_n-(CF₂)_o-CF₃であり；

nは0または1であり；

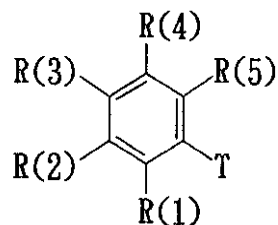
oは0、1または2である〕のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【0160】

(HOE 96 / F 226)

bd) 下記式 b d I

【化254】

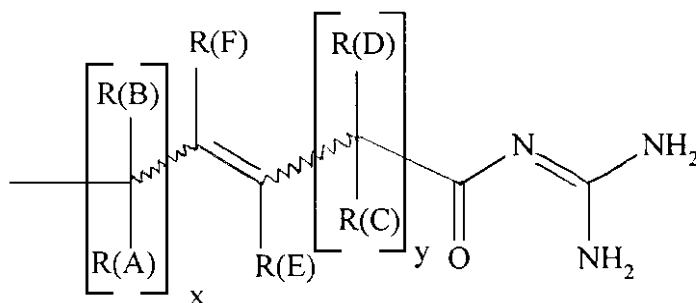


b d I

〔式中：

Tは

【化255】



であり；

R(A)は水素、F、Cl、Br、I、CN、OH、OR(6)、(C₁-C₄)-アルキル、O_r(CH₂)_aC_bF_{2b+1}、(C₃-C₈)-シクロアルキルまたはNR(7)R(8)であり；

rは0または1であり；

aは0、1、2、3または4であり；

bは1、2、3または4であり；

R(6)は(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₄)-ペルフルオロアルキル、(C₃-C₆)-アルケニル、(C₃-C₈)-シクロアルキル、フェニルまたはベンジルであり、ここでフェニル環は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(9)R(10)よりなる群から選択さ

10

20

30

40

50

れる置換基 1 ~ 3 個により置換されており；

R(9)およびR(10)はH、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

R(7)およびR(8)は相互に独立して、R(6)と同様に定義され；

あるいは、

R(7)およびR(8)は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個となり、うちCH₂基 1 個は酸素、イ
オウ、NH、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができ；

R(B)、R(C)およびR(D)は独立してR(A)と同様に定義され；

x は 0、1 または 2 であり；

y は 0、1 または 2 であり；

10

R(F)は水素、F、Cl、Br、I、CN、OR(12)、(C₁-C₈) - アルキル、O_p(CH₂)_fC_gF_{2g+1}、(C₃-C₈) - シクロアルキルまたは(C₁-C₉) - ヘテロアリールであり；

p は 0 または 1 であり；

f は 0、1、2、3 または 4 であり；

g は 1、2、3、4、5、6、7 または 8 であり；

R(12)は(C₁-C₈) - アルキル、(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキル、(C₃-C₈) - アルケニル、(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニルまたはベンジルであり、ここでフェニル環は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(13)R(14)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個により置換されており；

R(13)およびR(14)はH、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

20

R(E)は独立してR(F)と同様に定義され；

R(1)は独立してTと同様に定義され；

【 0 1 6 1 】

あるいは、R(1)は水素、-O_kC_mH_{2m+1}、-O_n(CH₂)_pC_qF_{2q+1}、F、Cl、Br、I、CN、-(C=O)-N=C(NH₂)₂、-SO_rR(17)、-SO_{r2}NR(31)R(32)；-O_u(CH₂)_vC₆H₅、-O_{u2}-(C₁-C₉) - ヘテロアリールまたは-S_{u2}-(C₁-C₉) - ヘテロアリールであり；

k は 0 または 1 であり；

m は 0、1、2、3、4、5、6、7 または 8 であり；

n は 0 または 1 であり；

30

p は 0、1、2、3 または 4 であり；

q は 1、2、3、4、5、6、7 または 8 であり；

r は 0、1 または 2 であり；

r2 は 0、1 または 2 であり；

R(31)およびR(32)は相互に独立して、水素、(C₁-C₈) - アルキルまたは(C₁-C₈) - ペルフルオロアルキルであり；

あるいは、R(31)およびR(32)は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個となり、うちCH₂基 1 個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができ；

R(17)は(C₁-C₈) - アルキルであり；

u は 0 または 1 であり；

40

u2 は 0 または 1 であり；

v は 0、1、2、3 または 4 であり；

ここでフェニル環は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシ、-(CH₂)_wNR(21)R(22)、NR(18)R(19)および(C₁-C₉) - ヘテロアリールよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個により置換されており；

R(18)、R(19)、R(21)およびR(22)は相互に独立して、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

w は 1、2、3 または 4 であり；

ここで(C₁-C₉) - ヘテロアリールの複素環は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチルまたはメトキシからなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個により置換されており；

50

R(2)、R(3)、R(4)およびR(5)は相互に独立して、R(1)と同様に定義され、
あるいは、R(1)およびR(2)またはR(2)およびR(3)は各々の場合一緒になって-CH=CH=CH-CH-
-であり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシ、-(CH₂)_{w2}NR(
24)R(25)およびNR(26)R(27)よりなり群から選択される置換基1～3個により置換されて
おり；

R(24)、R(25)、R(26)およびR(27)はH、(C₁-C₄)-アルキルまたは(C₁-C₄)-ペルフルオ
ロアルキルであり；

w2は1、2、3または4であり；

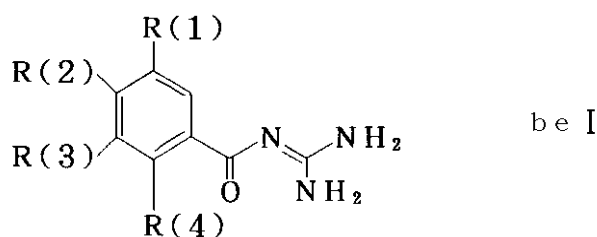
基Tは分子中に少なくとも2回存在しているが、但し多くとも3回である)のフェニル置
換アルケニルカルボン酸グアニドおよびその製薬上許容し得る塩；

【0162】

(HOE 97/F 082)

be) 下記式be I

【化256】



〔式中：

R(1)はCF₃であり；

置換基R(2)およびR(3)の1個は水素であり；

そして他の置換基R(2)およびR(3)は各々の場合-C(OH)(CH₃)-CH₂OH、-CH(CH₃)-CH₂OHまたは
-C(OH)(CH₃)₂であり；

R(4)はメチル、メトキシ、ClまたはCF₃である)のベンゾイルグアニジンおよびその製薬
上許容し得る塩。

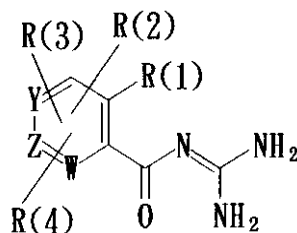
【0163】

(DE 195 02 895, DE 44 30 212, EP 667 341, DE 44 04 183, EP 708 088, EP 723 963,
EP 0 694 537, DE 44 21 495, EP 699 660, EP 699 663, EP 699 666, DE 43 37 611, EP
07 19 766, WO 94/26709, WO 96 04 241, EP 726 254, US 4 251 545, DE 35 02 629,
WO 84/00875, Kumamoto等, Pharm. Bull. [1966], 7-13; US 3 780 027, JP 8225513
; EP 743 301)

そしてまた、

II. 下記式の化合物

【化257】



〔式中：

W、YおよびZはR(2)またはR(3)またはR(4)で置換された窒素原子または炭素原子であり
；

R(1)は水素、A、Hal、-CF₃、-CH₂F、-CHF₂、-CH₂CF₃、-C₂F₅、-CN、-NO₂、-エチ
ニルまたはX-R'であり；

Aは炭素原子1～6個を有するアルキルであり；

HalはF、Cl、BrまたはIであり；

Xは、酸素、SまたはNR''であり；

R''は水素、Aまたは炭素原子3～7個を有する環状メチレン鎖であり；

R'はH、A、HO-A-、HOOC-A-、(C₃-C₇)-シクロアルキル、(C₆-C₈)-シクロアルキルアルキル、CF₃、CH₂F、CHF₂、CH₂-CF₃、Ph、-CH₂-PhまたはHetであり；

Phはフェニル、ナフチルまたはピフェニルであり、これは未置換であるか、またはA、OA、NR'R''、Hal、CF₃により一、二または三置換されており；

Hetは窒素、酸素および/またはイオウの原子1～4個を有する単環または二環の、飽和、不飽和または芳香族の複素環であり、これは未置換であるか、またはHal、CF₃、A、O、H、OA、-X-R'、-CN、-NO₂および/またはカルボニル酸素により一、二または三置換されており；

ここでHetはNまたはアルキレン鎖C_mH_{2m}を介して結合しており；

m = 0～6であり；

あるいは、R'とR''は一緒になって炭素原子4～5個を有するアルキレンとなり、うちCH₂基1個は酸素、S、NH、N-A、N-PhおよびN-CH₂-Phで置き換えられることもでき；

R(2)およびR(3)は相互に独立して水素、Hal、A、HO-A-、X-R'、-C(=N-OH)-A、A-O-CO-(C₁-C₄)-アルキル-、CN、NO₂、COOH、ハロゲン置換A、特にCF₃、CH₂F、CHF₂、C₂F₅、CH₂CF₃またはS(O)_nR''であり；

R''はA、Phまたは-Hetであり；

nは0、1または2であり；

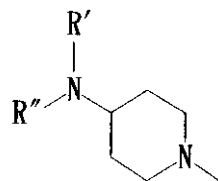
あるいは、R(2)およびR(3)は相互に独立してSO₂NR'R''、Phまたは-O-Ph、-O-CH₂-Ph、-CO-A、-CHO、-COOA、-CSNR'R''、CONR'R''、-CH=CH-COOH、-CH=CH-COOA、インデニル、インダニル、デカヒドロナフチル、シクロペンテニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフリル、ヘテロピシクリル、アルキルチエニル、ハロチエニル、ハロアルキルチエニル、アシルチエニル、ハロフリル、ハロアルキルフリルまたはピロリルであり；

あるいは、R(2)およびR(3)は相互に独立してR(5)-O-であり；

R(5)は水素、A、(C₁-C₆)-アルケニルまたは(C₃-C₇)-シクロアルキルであり；

R(4)はPh、Het、-O-Het、CF₃、S(O)_nR''、-SO₂NR'R''、alk；

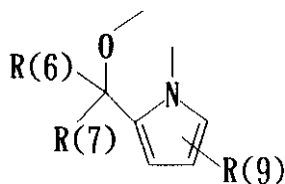
【化258】



であるか；

あるいは、置換基R(1)～R(4)のうち2つが、一緒になって基-O-CR(6)R(7)-CO-NR(8)-または

【化259】



または [R(2)] 0～4

であり；

ここでR(2)は記載した意味を有し；

R(6)、R(7)、R(8)およびR(9)は相互に独立してHまたはAであり；

あるいは、R(8)は(C₅-C₇)-シクロアルキルであり；

あるいは、R(9)はシアノであり；

alkは未置換かまたはAで一、二または三置換されている直鎖または分枝鎖の(C₁-C₈) - アルキルまたは(C₃-C₈) - シクロアルキルであり；

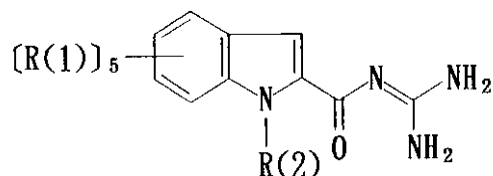
あるいは、alkはH、A、PhまたはHetで置換されているエテニルまたはエチニル基である
]の化合物；

そしてまた

【 0 1 6 4 】

IV. 下記式：

【化 2 6 0】



〔式中：

R(2)は水素、未置換のまたは置換された(C₁-C₈)-アルキル、(C₃-C₇)-シクロアルキル、OH、(C₁-C₆)-アルキル-O-、芳香族基または基-CH₂-R(20)であり；

R(20)は(C₂-C₆)-アルケニルまたは(C₂-C₆)-アルキニルであり；

R(1)は1～5個の同じかまたは異なる置換基であり、これは水素、未置換のまたは置換された(C₁-C₈)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、(C₃-C₇)-シクロアルキル、ハロゲン、-NO₂、(C₂-C₈)-アルカノイル、炭素原子10個までを有するアリールアルカノイル、炭素原子11個までを有するアロイル、-COOH、(C₂-C₆)-アルコキシカルボニル、芳香族基または以下の基：-OR(3)、-NR(6)R(7)または-S(O)_nR(40)の1つであり：

R(3)は水素、(C₁-C₈)-アルキル、置換された(C₁-C₈)-アルキル、(C₃-C₇)-シクロアルキル、芳香族基または基-CH₂-R(30)であり；

R(30)はアルケニルまたはアルキニルであり；

R(6)およびR(7)は相互に独立して水素、未置換のまたは置換された(C₁-C₈)-アルキル、(C₃-C₇)-シクロアルキル、(C₂-C₈)-アルカノイル、炭素原子10個までを有するアリールアルカノイル基、炭素原子11個までを有するアロイル基、芳香族基または-CH₂-R(60)であり；

R(60)は(C₂-C₆)-アルケニルまたは(C₂-C₆)-アルキニルであり；

あるいは、R(6)およびR(7)は窒素原子と一緒に5～7員の環状アミンとなり、これは更に環内に別のヘテロ原子を含むことができ；

n は 0、1 または 2 であり；

R(40)は未置換のまたは置換された(C₁-C₈)-アルキル、または芳香族基または基

【化 2 6 1】



であり；

A は酸素、 $-S(O)_n-$ または $-NR(50)-$ であり；

R(50)は水素または(C₁-C₈) - アルキルであり；

R' は水素、または未置換のまたは置換された(C₁-C₈) - アルキルであり、ここで環は飽和の 3 ~ 8 員の窒素原子含有ヘテロ環を指し；

上記置換アルキルはハロゲン、-OH、(C₁-C₆)-アルコキシ、-CN、-COOH、(C₂-C₆)-アルコシカルボニル、(C₂-C₈)-アルカノイル、炭素原子10個までを有するアリーラルカノイル、炭素原子11個までを有するアロイル、芳香族基、-CONR(4)R(5)よりなる群から選択される基1つ以上を担持しており；

R(4)およびR(5)は同じかまたは異なっていて、水素または(C₁-C₈)-アルキルであり；

あるいは、

R(4)およびR(5)は相互に連結されており、そして一緒になって5～7員の環状アミンとなり、これは更に別のヘテロ原子を環内に含むことができ；

あるいは、上記置換アルキルは基

【化262】



を担持しており；

ここで、

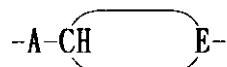
Eは窒素原子またはCH基であり；

R''は水素、未置換であるかまたはOHで置換されている(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₆)-アルコキシ、-CN、-COOH、(C₂-C₆)-アルコキシカルボニル、(C₂-C₈)-アルカノイル、炭素原子10個までを有するアリールアルカノイル、炭素原子11個までを有するアロイル、芳香族基、-NR(6)R(7)、-CONR(4)R(5)であり；

R(4)およびR(5)は相互に独立して水素または(C₁-C₈)-アルキルであり；

ここで式：

【化263】



の環系は3～8員の飽和した脂肪族または複素環の窒素原子含有環系であり、

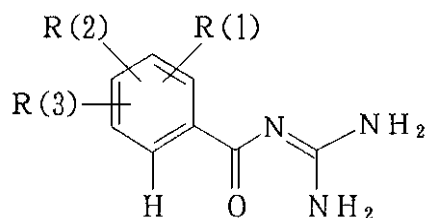
ここで上記芳香族基は炭素原子10個までを有するアリール基、窒素原子1～4個を有する5員または6員のヘテロアリール基、窒素原子1または2個および酸素またはイオウであるヘテロ原子を有する5員または6員のヘテロアリール基、またはフリルであり、そして上記アリール基は未置換であるか、または、未置換(C₁-C₈)-アルキルまたは置換(C₁-C₈)-アルキル、ハロゲン、-NO₂、(C₂-C₆)-アルコキシカルボニル、COOH、-OR(3)、NR(6)R(7)、-CONR(4)R(5)、-SO₂NR(6)R(7)またはS(O)_nR(40)で置換されることができ、ここでR(1)およびグアニジノカルボニル基はインドール環系の5員または6員の環の何れの所望の位にあることもできる)のインドロイルグアニジン誘導体およびその適当な製薬上許容し得る塩、

さらにまた

【0165】

VI. 適当なものはEP-743 301(DE 195 17 848), EP 758 644(DE 195 29 612), EP 760 365 (DE 195 31 138)に記載のグアニジン化合物、

【化264】



(式中、R(1)=R(2)はH、ハロ、アルキル、CN、NO₂、ペルフルオロアルキル、SO_nCF₃であり；R(3)=CH=CH₂、CH₂-CH=CH₂、CH₂-CH₂-CH=CH₂、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、R(4)=アルキル、(置換)フェニルである) またはDE 195 48 708, WO 97 25 310, WO 97 27 183, DE 196 01 303, EP 787 728, JP 82 25 513, JP 090 59 245, JP 090 67 332, JP 090 67 340, WO 97 11 055およびEP 743 301に記載のグアニジン化合物、およびその適当な製薬上許容し得る塩。

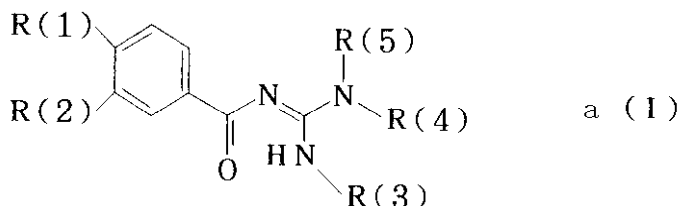
以下の化合物の使用が殊に好ましい。

【 0 1 6 6 】

I . (HOR 89 / F 288-US 5 292 755)

a) 下記式 a I :

【 化 2 6 5 】



10

〔 式中 :

R(1)またはR(2)はR(6)-S(O)_n-またはR(7)R(8)N-O₂S-であり ; 各場合について他の置換基R(1)またはR(2)はH、F、Cl、Br、(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₄)アルコキシまたはフェノキシであり、これは未置換であるか、またはフッ素、塩素、メチルおよびメトキシよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個により置換されており ;

あるいは、各場合について他の置換基R(1)またはR(2)は、R(6)-S(O)_nまたはR(7)R(8)N-であり ;

n は 0、1 または 2 であり ;

R(6)は(C₁-C₆)-アルキル、(C₅-C₇)-シクロアルキル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはフッ素、塩素、メチルおよびメトキシよりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個により置換されており ;

20

R(7)およびR(8)は同じか、または異なっていて、Hまたは(C₁-C₆)-アルキルであり ;

あるいは、R(7)はフェニル-(CH₂)_mであり ;

m は 1 ~ 4 であり ;

あるいは、R(7)はフェニルであり、これは未置換であるか、またはフッ素、塩素、メチルおよびメトキシよりなる群から選択される置換基 1 ~ 2 個により置換されており ;

あるいは、R(7)およびR(8)は一緒になって、直鎖または分枝鎖の、(C₄-C₇)-鎖であり、ここで鎖には更に、O、SまたはNR(9)が介在することができ ;

R(9)はHまたはメチルであり ;

あるいは、R(7)およびR(8)はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、ジヒドロインドール、テトラヒドロキノリンまたはテトラヒドロイソキノリン系となり ;

30

R(3)、R(4)およびR(5)は相互に独立して、Hまたは(C₁-C₂)-アルキルであり ;

あるいは、R(3)およびR(4)は一緒になって、(C₂-C₄)-アルキレン鎖となり ;

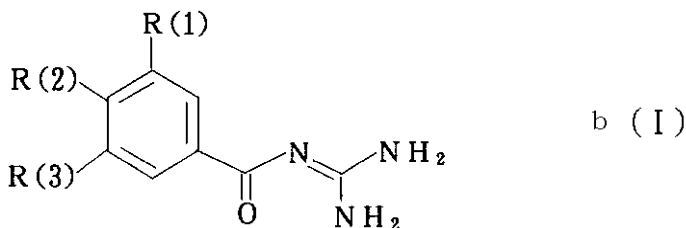
あるいは、R(4)およびR(5)は一緒になって、(C₄-C₇)-アルキレン鎖となる) のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩 ;

【 0 1 6 7 】

(HOE 92 / F 34-US 5 373 924)

b) 下記式 b I :

【 化 2 6 6 】



40

〔 式中 :

R(1)はR(4)-SO_mまたはR(5)R(6)N-SO₂-であり ;

m は 0、1 または 2 であり ;

R(4)およびR(5)は(C₁-C₈)-アルキル、(C₃-C₆)-アルケニルまたは-C_nH_{2n}-R(7)であり ;

50

n は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(7) は (C₅-C₇) - シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよび NR(8)R(9) よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(8) および R(9) は H または (C₁-C₄) - アルキルであり；

あるいは、R(5) は H であり；

R(6) は H または (C₁-C₄) - アルキルであり；

あるいは、R(5) および R(6) は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個となり、うち CH₂ 基 1 個は O、S、NH、N-CH₃ または N - ベンジルで置き換えられることができ；

R(2) は水素、F、Cl、Br、(C₁-C₄) - アルキル、O-(CH₂)_m-C_pF_{2p+1} または -X-R(10) であり；

10

m は 0 または 1 であり；

p は 1、2 または 3 であり；

X は O、S または NR(11) であり；

R(10) は H、(C₁-C₆) - アルキル、(C₅-C₇) - シクロアルキル、シクロヘキシルメチル、シクロペンチルメチルまたは -C_nH_{2n}-R(12) であり；

n は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(12) はフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよび NR(8)R(9) よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(8) および R(9) は H または (C₁-C₄) - アルキルであり；

20

R(11) は水素または (C₁-C₃) - アルキルであり；

あるいは、R(10) および R(11) は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個となり、うち CH₂ 基 1 個は O、S、NH、N-CH₃ または N - ベンジルで置き換えられることができ；

R(3) は R(1) と同様に定義されるか、または (C₁-C₆) - アルキル、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、F、Cl、Br、I または -X-R(10) であり；

X は O、S または NR(11) であり；

R(10) は H、(C₁-C₆) - アルキル、(C₅-C₇) - シクロアルキル、シクロヘキシルメチル、シクロペンチルメチルまたは -C_nH_{2n}-R(12) であり；

n は 0 ~ 4 であり；

R(12) はフェニルであり、これは未置換であるか、または F、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよび NR(8)R(9) よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

30

R(8) および R(9) は H または (C₁-C₄) - アルキルであり；

R(11) は (C₁-C₃) - アルキルであり；

あるいは、R(10) および R(11) は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個となり、うち CH₂ 基 1 個は O、S、NH、N-CH₃ または N - ベンジルで置き換えられることができる) のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

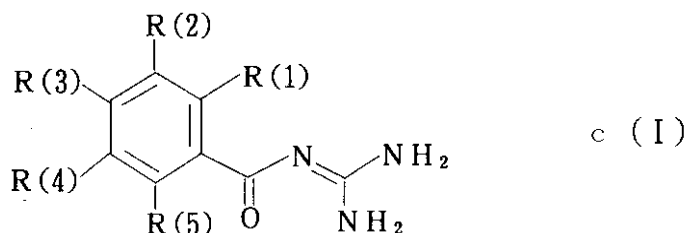
【 0 1 6 8 】

(HOE 92 / F 035 EP-Offenlegungsschrift 556 673)

c) 下記式 c I：

【 化 2 6 7 】

40



〔 式中：

R(1) は F、Cl、Br、I、(C₁-C₆) - アルキルまたは -X-R(6) であり；

X は O、S、NR(7) または Y-ZO であり；

50

Y は 0 または NR(7) であり ;

Z は C または SO であり ;

R(6)はH、(C₁-C₆)-アルキル、(C₅-C₇)-シクロアルキル、シクロヘキシルメチル、シクロペンチルメチル、-(CH₂)_mC_nF_{2n+1}または-C_nH_{2n}-R(8)であり；

m は 0 または 1 であり ;

p は $1 \sim 3$ であり ;

n は $0 \sim 4$ であり ;

R(8)はフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(9)R(10)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(9)およびR(10)はHまたは(C₁-C₄)-アルキルであり；

R(7)はHまたは(C₁-C₃)-アルキルであり；

または、

R(6)およびR(7)は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個となり、うちCH₂基 1 個はO、S、N、H、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができ；

$R(3)$ は H または $-X-R(6)$ であり ;

XはO、S、NR(7)またはY-ZOであり；

R(7)はHまたは(C₁-C₃)-アルキルであり；

Y は 0 または NR(7)であり ;

ここで Y は式 I のフェニル基に結合しており；

Z は C または SO であり ;

R(6)はH、(C₁-C₆)-アルキル、(C₅-C₇)-シクロアルキル、シクロヘキシルメチル、シクロペンチルメチルまたは-(CH₂)_mC_DF_{2D+1}または-C_NH_{2N}-R(8)であり；

m は 0 または 1 であり ;

p は $1 \sim 3$ であり ;

n は $0 \sim 4$ であり ;

R(8)はフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(9)R(10)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(9)およびR(10)はHまたは(C₁-C₄)-アルキルであり；

あるいは、R(6)とR(7)は一緒になって、メチレン基 4 ~ 5 個となり、うちCH₂基 1 個はO、S、NH、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができ； R(2)およびR(4)は

同じかまたは異なっており、R(11)-SO_n-またはR(12)R(13)N-SO₂-であり；

q は $0 \sim 2$ であり ;

R(11)は(C₁-C₄)-アルキルであり、これは未置換であるか、または置換基としてフェニルを担持しており、ここでフェニルは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(9)R(10)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(9)およびR(10)はHまたは(C₁-C₄)-アルキルであり；

$R(12)$ および $R(13)$ は $R(6)$ および $R(7)$ と同様に定義され；

あるいは2つの基、 $R(2)$ または $R(4)$ の一方は水素であるか、または $R(1)$ と同様に定義され
;

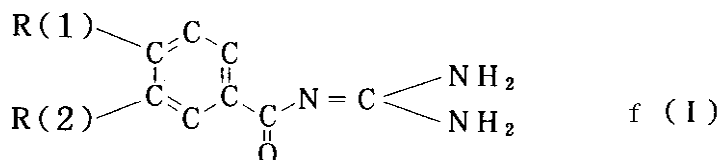
R(5)はH、メチル、F、Clまたはメトキシである)のオルト置換ベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【 0 1 6 9 】

(HOE 92 / F 303 K-EP-Offenlegungsschrift 589 336, NZ 248 703)

f) 下記式 f I :

【化 2 6 8】



〔式中：〕

R(1)またはR(2)はR(3)-S(O)_n-またはR(4)R(5)N-SO₂-であり；

各場合について他の置換基R(1)またはR(2)はH、OH、F、Cl、Br、I、(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ、ベンジルオキシまたはフェノキシ、ただし未置換であるか、またはフッ素、塩素、メチル、メトキシ、ヒドロキシルおよびベンジルオキシよりなる群から選択される置換基1～3個を担持しているもの、R(3)-S(O)_n、-NR(4)R(5)または3,4-デヒドロピペリジンであり；

R(3)は(C₁-C₆)-アルキル、(C₅-C₇)-シクロアルキル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはフッ素、塩素、メチルおよびメトキシよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(4)およびR(5)は同じかまたは異なっていてHまたは(C₁-C₆)-アルキルであり；

あるいは、R(4)はフェニル-(CH₂)_m-であり；

mは1、2、3または4であり；

または、

R(4)はフェニルであり、これは未置換であるか、またはフッ素、塩素、メチルおよびメトキシよりなる群から選択される置換基1～2個を担持しており；

あるいは、R(4)とR(5)は一緒になって直鎖または分枝鎖の(C₄-C₇)-鎖となり、ここでこの鎖には更にO、SまたはNR(6)が介在することができ；

R(6)はHまたはメチルであり；

あるいは、R(4)とR(5)はそれらが結合している窒素原子と一緒にジヒドロインドール、テトラヒドロキノリンまたはテトラヒドロイソキノリン系となり；

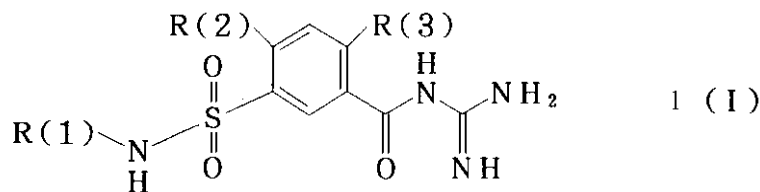
nは0、1または2である〕のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【0170】

(HOE 92 / F 422- EP 604 852)

1) 下記式1 I：

【化269】



〔式中：〕

R(1)はR(4)R(5)N-C(X)-であり；

Xは酸素、SまたはN-R(6)であり；

R(4)およびR(5)は同じかまたは異なっていて、H、(C₁-C₈)-アルキル、(C₃-C₆)-アルケニルまたは-C_nH_{2n}-R(7)であり；

nは0、1、2、3または4であり；

R(7)は(C₅-C₇)-シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メトキシおよび(C₁-C₄)-アルキルよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

あるいは、R(4)とR(5)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN-ベンジルで置き換えられることができ；

R(6)はR(4)と同様に定義されるか、またはアミジンであり；

R(2)はH、F、Cl、Br、I、(C₁-C₈)-アルキル、1-アルケニルまたは1-アルキニル、(C₃-C₈)-シクロアルキル、(C₃-C₈)-シクロアルキル-(C₁-C₄)-アルキル、フェニル、C₆H₅-(C₁-C₄)-アルキル、ナフチル、ピフェニル、1,1-ジフェニル-(C₁-C₄)-アルキル、シクロペンタジエニル、ピリジル、チオピリジル、ピロリル、フラニル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、インデニル、キノリル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサゾリルまたは-W-R(8)であり；

Wは酸素、SまたはNR(9)であり；

R(8)はH、(C₁-C₆) - アルキル、(C₅-C₇) - シクロアルキル、シクロヘキシルメチル、シクロペンチルメチル、-(CH₂)_mC_pF_{2p+1}または-C_qH_{2q}-R(10)であり；

mは0または1であり；

pは1、2または3であり；

qは0、1、2、3または4であり；

R(10)はフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(11)R(12)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(11)およびR(12)はHまたは(C₁-C₄) - アルキルであり；

R(9)はHまたは(C₁-C₃) - アルキルであり；

10

あるいは、R(8)とR(9)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うちCH₂基1個は酸素、S、NH、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができ；

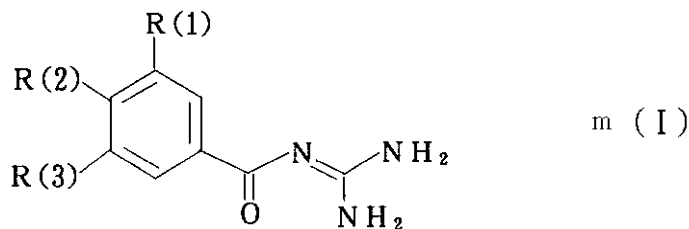
R(3)はH、F、Cl、Br、I、(C₁-C₆) - アルキルまたはR(2)で定義したとおりの-W-R(8)である〕のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【0171】

(93/F 054-NZ 250 919, EP-Offenlegungsschrift 612 723)

m) 下記式m I：

【化270】



20

〔式中：

R(1)、R(2)、R(3)は水素、F、Cl、Br、Iまたは(C₁-C₁₂) - アルキルであり；

置換基R(1)、R(2)またはR(3)のうち1つは、置換基R(1)、R(2)またはR(3)の残りのうち少なくとも1つが炭素原子3～12個を有する十分親油性のアルキル基である場合には、N₃、CN、OHまたは(C₁-C₁₀) - アルキルオキシであり；

30

あるいは、置換基R(1)、R(2)およびR(3)のうち1つはR(4)-C_nH_{2n}-O_m-であり；

mは0または1であり；

nは0、1、2または3であり；

R(4)はC_pF_{2p+1}であり；

pは、nが0または1である場合には、1、2または3であり；

あるいは、R(4)は(C₃-C₁₂) - シクロアルキル、フェニル、ピリジル、キノリルまたはイソキノリルであり、ここで芳香族およびヘテロ芳香族の環系は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(5)R(6)よりなる群から選択される置換基1個で置換されており；

R(5)およびR(6)は水素または(C₁-C₄) - アルキルであり；

40

あるいは、置換基R(1)、R(2)およびR(3)のうち1つは-C≡CR(5)または-C〔R(6)〕=CR(5)であり；

R(5)はフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノ、未置換またはフェニルのよう置き換されている(C₁-C₉) - ヘテロアリールよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

あるいは、R(5)は(C₁-C₆) - アルキルであり、これは未置換であるかまたはOH 1～3個で置換されており；

あるいは、R(5)は(C₃-C₈) - シクロアルキルであり；

R(6)は水素またはメチルである〕のベンゾイルグアニジンおよびその薬理学上許容し得る

50

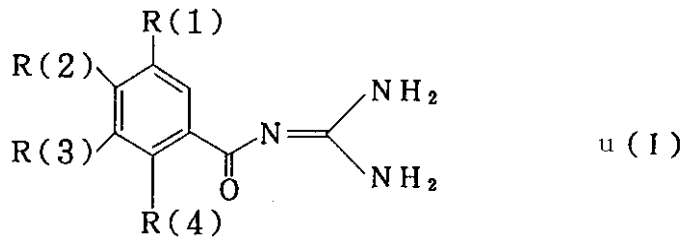
塩；

【 0 1 7 2 】

(HOE 93 / F 254-EP-Offenlegungsschrift 640 588, NZ 264 307)

u) 下記式 u I ；

【 化 2 7 1 】



10

〔 式中 ；

R(1)はH、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、(C₁-C₈) - アルキル、(C₃-C₈) - シクロアルキルまたはX_a-(CH₂)_b-(CF₂)_c-CF₃であり；

Xは酸素、SまたはNR(5)であり；

aは0または1であり；

bは0、1または2であり；

cは0、1、2または3であり；

R(5)はH、(C₁-C₄) - アルキルまたは-C_dF_{2d}R(6)であり；

20

dは0、1、2、3または4であり；

R(6)は(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニル、ビフェニリルまたはナフチルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(7)R(8)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(7)およびR(8)は相互に独立してHまたは(C₁-C₄) - アルキルであり；

あるいは、R(1)は-SR(10)、-OR(10)または-CR(10)R(11)R(12)であり；

R(10)は-C_fH_{2f}-(C₃-C₈) - シクロアルキル、-(C₁-C₉) - ヘテロアリールまたはフェニルであり、ここで芳香族系は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

30

fは0、1または2であり；

R(11)およびR(12)は相互に独立してR(10)と同様に定義されるか、または、水素または(C₁-C₄) - アルキルであり；

あるいは、R(1)はフェニル、ナフチル、ビフェニリルまたは(C₁-C₉) - ヘテロアリールであり、後者はCまたはNを介して連結しており、これらは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

あるいは、R(1)は-SR(13)、-OR(13)、-NHR(13)、-NR(13)R(14)、-CHR(13)R(15)、-C〔R(15)R(16)〕OH、-C≡CR(18)、-C〔R(19)〕=CR(18)、-〔CR(20)R(21)〕_k-(CO)-〔CR(22)R(23)R(24)〕_lであり；

40

R(13)およびR(14)は同じかまたは異なっていて、-(CH₂)_g-(CHOH)_h-(CH₂)_i-(CHOH)_j-R(17)、ただしR(17)は水素またはメチルであるもの；

-(CH₂)_g-O-(CH₂-CH₂O)_h-R(24)であり；

g、h、iは同じかまたは異なっていて、0、1、2、3または4であり；

jは1、2、3または4であり；

R(15)およびR(16)は同じかまたは異なっていて、水素、(C₁-C₆) - アルキルまたはそれらを担持している炭素原子と一緒に(C₃-C₈) - シクロアルキルを形成し；

R(18)はフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(25)R(26)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(25)およびR(26)はHまたは(C₁-C₄) - アルキルであり；

50

あるいは、R(18)は(C₁-C₉) - ヘテロアリールであり、これは未置換であるかまたはフェニルのように置換されており；

あるいは、R(18)は(C₁-C₆) - アルキルであり、これは未置換であるか、OH 1 ~ 3 個で置換されており；

あるいは、R(18)は(C₃-C₈) - シクロアルキルであり；

R(19)、R(20)、R(21)、R(22)およびR(23)は水素またはメチルであり；

k は 0、1、2、3 または 4 であり；

l は 0、1、2、3 または 4 であり；

R(24)はH、(C₁-C₆) - アルキル、(C₃-C₈) - シクロアルキルまたは-C_mH_{2m}-R(18)であり；

m は 1、2、3 または 4 であり；

R(2)およびR(3)は相互に独立してR(1)と同様に定義され；

R(4)は(C₁-C₃) - アルキル、F、Cl、Br、I、CNまたは-(CH₂)_n-(CF₂)_o-CF₃であり；

n は 0 または 1 であり；

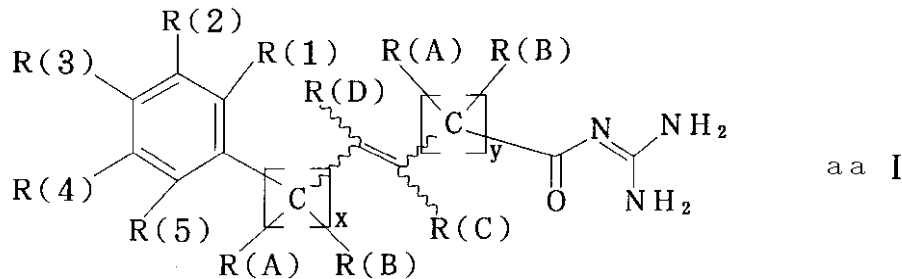
o は 0、1 または 2 である } のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【 0 1 7 3 】

(HOE 94 / F 168-EP-Offenlegungsschrift 690 048, NZ 272 373)

aa) 下記式 a a I：

【 化 2 7 2 】



〔 式中：

R(A)は水素、F、Cl、Br、I、CN、OH、OR(6)、(C₁-C₈) - アルキル、O_r(CH₂)_aC_bF_{2b+1}、(C₃-C₈) - シクロアルキルまたはNR(7)R(8)であり；

r は 0 または 1 であり；

a は 0、1、2、3 または 4 であり；

b は 1、2、3、4、5、6、7 または 8 であり；

R(6)は(C₁-C₈) - アルキル、(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキル、(C₃-C₈) - アルケニル、(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニルまたはベンジルであり、ここで芳香族は未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(9)R(10)よりなる群から選択される置換基 1 ~ 3 個で置換されており；

R(9)およびR(10)はH、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

R(7)およびR(8)は相互に独立してR(6)と同様に定義され；

あるいは、R(7)とR(8)は一緒になってメチレン基 4 ~ 5 個となり、うちCH₂基 1 個は酸素、イオウ、NH、N-CH₃またはN - ベンジルで置き換えられることができ；

R(B)は独立してR(A)と同様に定義され；

x は 0、1 または 2 であり；

y は 0、1 または 2 であり；

R(C)は水素、F、Cl、Br、I、CN、OR(12)、(C₁-C₈) - アルキル、O_p(CH₂)_fC_gF_{2g+1}または(C₃-C₈) - シクロアルキルであり；

p は 0 または 1 であり；

f は 0、1、2、3 または 4 であり；

g は 1、2、3、4、5、6、7 または 8 であり；

R(12)は(C₁-C₈) - アルキル、(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキル、(C₃-C₈) - アルケニル、(C₃-C₈) - シクロアルキル、フェニルまたはベンジルであり、ここで芳香族フェニルまたはベンジルは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(13)R(14)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(13)およびR(14)は相互に独立してH、(C₁-C₄) - アルキルまたは(C₁-C₄) - ペルフルオロアルキルであり；

R(D)は独立してR(C)と同様に定義され；

R(1)は水素、(C₁-C₈) - アルキル、-O_t(CH₂)_dC_eF_{2e+1}、(C₃-C₈) - シクロアルキル、F、Cl、Br、IまたはCNであり；

tは0または1であり；

dは0、1、2、3または4であり；

eは1、2、3、4、5、6、7または8であり；

R(2)、R(3)、R(4)およびR(5)は相互に独立してR(1)と同様に定義され；

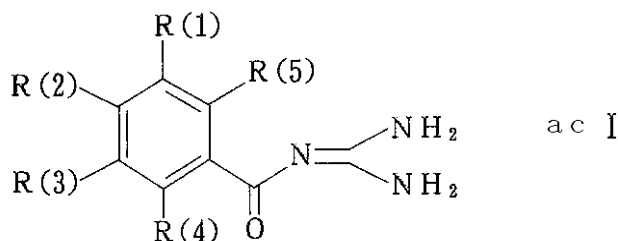
ただし、置換基R(A)、R(B)、R(C)、R(D)、R(1)、R(2)、R(4)またはR(5)の少なくとも1個はO_r(CH₂)_aC_bF_{2b+1}、O_p(CH₂)_fC_gF_{2g+1}またはO_t(CH₂)_dC_eF_{2e+1}基であり、そしてR(3)はO_t(CH₂)_dC_eF_{2e+1}基ではない)のペルフルオロアルキル基担持フェニル置換アルケニルカルボン酸グアニジドおよびその製薬上許容し得る塩；

【0174】

(HOE 94 / F 265-NZ 272 946, EP-Offenlegungsschrift 700 904)

ac) 下記式 a c I：

【化273】



〔式中：

3置換基R(1)、R(2)およびR(3)の1つは(C₁-C₉) - ヘテロアリール - N - オキシドであり、これはCまたはNを介して連結しており、そして、未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

あるいは、3置換基R(1)、R(2)およびR(3)の1つは-SR(10)、-OR(10)、-NR(10)R(11)または-CR(10)R(11)R(12)であり；

R(10)は-C_aH_{2a}-(C₁-C₉) - ヘテロアリール - N - オキシドであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、CH₃、メトキシ、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノおよびジメチルアミノよりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

aは0、1または2であり；

R(11)およびR(12)は相互に独立してR(10)と同様に定義されるか、または水素または(C₁-C₄) - アルキルであり；

そして、他の置換基R(1)、R(2)およびR(3)は各々相互に独立して(C₁-C₈) - アルキル、(C₂-C₈) - アルケニルまたは-C_mH_{2m}R(14)であり；

mは0、1または2であり；

R(14)は(C₃-C₈) - シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよびNR(15)R(16)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(15)およびR(16)は水素またはCH₃であり；

あるいは、他の置換基R(1)、R(2)およびR(3)は各々相互に独立して水素、F、Cl、Br、

I、 $-\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $\text{X}-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_q\text{F}_{2q+1})$ 、 $\text{R}(22)-\text{SO}_u$ 、 $\text{R}(23)\text{R}(24)\text{N}-\text{CO}$ 、 $\text{R}(25)-\text{CO}$ -または $\text{R}(26)\text{R}(27)\text{N}-\text{SO}_2$ -であり、ここでペルフルオロアルキル基は直鎖または分枝鎖であり；

Xは結合、酸素、SまたはNR(28)であり；

uは0、1または2であり；

pは0、1または2であり；

qは0、1、2、3、4、5または6であり；

R(22)、R(23)、R(25)およびR(26)は相互に独立して (C_1-C_8) -アルキル、 (C_2-C_6) -アルケニル、 $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{R}(29)$ または CF_3 であり；

nは0、1、2、3または4であり；

R(28)は水素または (C_1-C_3) -アルキルであり；

10

R(29)は、 (C_3-C_7) -シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシおよびNR(30)R(31)よりなる群から選択される置換基1～3個で置換されており；

R(30)およびR(31)は水素または (C_1-C_4) -アルキルであり；

あるいは、R(23)、R(25)およびR(26)もまた水素であり；

R(24)およびR(27)は相互に独立して水素または (C_1-C_4) -アルキルであり；

あるいは、R(23)とR(24)、およびまたR(26)とR(27)は一緒になって、メチレン基4～5個となり、うち CH_2 基1個は酸素、S、NH、 $\text{N}-\text{CH}_3$ またはN-ベンジルで置き換えられることができ；

あるいは、他の置換基R(1)、R(2)およびR(3)は各々相互に独立してOR(35)またはNR(35)R(36)であり；

20

R(35)およびR(36)は相互に独立して水素または (C_1-C_6) -アルキルであり；

あるいは、R(35)とR(36)は一緒になってメチレン基4～7個となり、うち CH_2 基1個は酸素、S、NH、 $\text{N}-\text{CH}_3$ またはN-ベンジルで置き換えられることができ；

R(4)およびR(5)は相互に独立して水素、 (C_1-C_4) -アルキル、F、Cl、 $-\text{OR}(32)$ 、 $-\text{NR}(33)$ R(34)または $\text{C}_r\text{F}_{2r+1}$ であり；

R(32)、R(33)およびR(34)は相互に独立して水素または (C_1-C_3) -アルキルであり；

rは1、2、3または4である〕のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

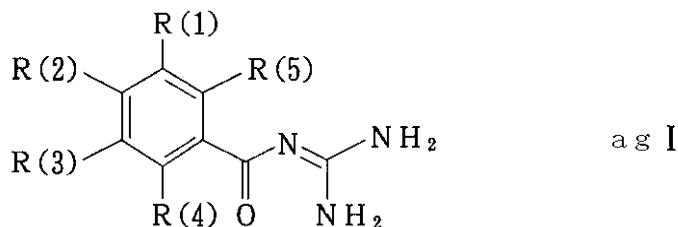
【0175】

30

(HOE 95 / F 007 K-EP-Offenlegungsschrift 723 956, NZ 280 887)

ag) 下記式 ag I：

【化274】



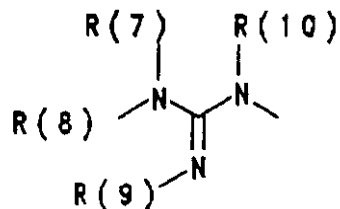
40

〔式中：

3置換基R(1)、R(2)およびR(3)のうち1つはR(6)-A-B-D-であり；

R(6)は塩基性のプロトン化可能な基、即ちアミノ基-NR(7)R(8)、アミジノ基R(7)R(8)N-C〔=N-R(9)〕-またはグアニジノ基

【化275】



であり；

R(7)、R(8)、R(9)およびR(10)は相互に独立して水素または炭素原子1、2、3または4個を有するアルキル基であり；

10

あるいは、R(7)とR(8)は一緒になって C_aH_{2a} となり；

aは4、5、6または7であり；

ここでa = 5、6または7である場合は、基 C_aH_{2a} のメチレン基はヘテロ原子基O、 SO_m またはNR(11)で置き換えられることができ、

あるいは、R(8)とR(9)またはR(9)とR(10)またはR(7)とR(10)は基 C_aH_{2a} となり；

aは2、3、4または5であり；

ここでa = 3、4または5である場合は、基 C_aH_{2a} のメチレン基はヘテロ原子基O、 SO_m またはNR(11)で置き換えられることができ；

mは0、1または2であり；

R(11)は水素またはメチルであり；

20

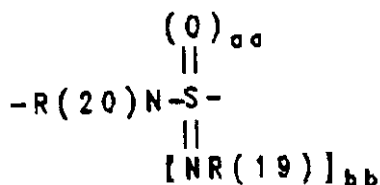
あるいは、R(6)は炭素原子1～9個を有する塩基性の複素芳香族環系であり；

Aは C_bH_{2b} であり；

bは1、2、3、4、5、6、7、8、9または10であり；

ここで基 C_bH_{2b} 中メチレン基1個または2個は-O-、-CO-、-CH[OR(20)]-、- SO_m -、-NR(20)-、-NR(20)-CO-、-NR(20)-CO-NH-、-NR(20)-CO-NH- SO_2 -、

【化276】



30

そして- SO_{aa} [NR(19)] $_{bb}$ -よりなる群から選択される基1つにより置き換えられることができ；

そして基 C_bH_{2b} 中メチレン基は-CH-R(99)で置き換えられることができ、ここでR(99)はR(7)と一緒にあってピロリジンまたはピペリジン環を形成し；

aaは1または2であり；

bbは0または1であり；

aa + bb = 2であり；

R(19)は水素または炭素原子1、2、3または4を有するアルキルであり；

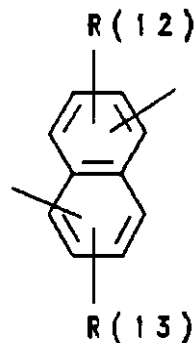
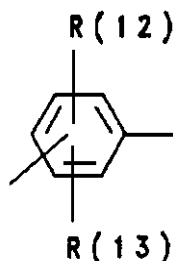
40

R(20)は水素またはメチルであり；

Bはフェニレンまたはナフチレン基

【0176】

【化277】



10

であり；

R(12)およびR(13)は相互に独立して水素、メチル、F、Cl、Br、I、CF₃または-SO_w-R(14)であり；

R(14)はメチルまたはNR(15)R(16)であり；

R(15)およびR(16)は相互に独立して水素または炭素原子1、2、3または4個を有するアルキルであり；

wは0、1または2であり；

Dは-C_dH_{2d}-X_f-であり；

dは0、1、2、3または4であり；

Xは-O-、-CO-、-CH[OR(21)]-、-SO_m-または-NR(21)-であり；

20

fは0または1であり；

R(21)は水素またはメチルであり；

mは0、1または2であり；

そして他の置換基R(1)およびR(2)およびR(3)は各々、相互に独立して水素、F、Cl、Br、I、-CN、-(C₁-C₈)-アルキル、-(C₂-C₈)-アルケニル、-NR(35)R(36)またはR(17)-C₉H_{2g}-Z_h-であり；

gは0、1、2、3または4であり；

hは0または1であり；

R(35)およびR(36)は相互に独立して水素または炭素原子1、2、3、4、5または6を有するアルキルであり；

30

あるいは、R(35)とR(36)は一緒になってメチレン基4～7個となり、うちCH₂基1個は酸素、-S-、-NH-、-NCH₃または-N-ベンジルで置き換えられることができ；

Zは-O-、-CO-、-SO_v-、-NR(18)-、-NR(18)-CO-、-NR(18)-CO-NH-または-NR(18)-SO₂-であり；

R(18)は水素またはメチルであり；

vは0、1または2であり；

R(17)は水素、炭素原子3、5または6個を有するシクロアルキルまたはC_kF_{2k+1}-であり；

kは1、2または3であり；

あるいは、R(17)はピロール-1-イル、ピロール-2-イルまたはピロール-3-イルであり、これは未置換であるか、またはF、Cl、Br、I、-CN、(C₂-C₈)-アルカノイル、(C₂-C₈)-アルコキシカルボニル、ホルミル、カルボキシル、-CF₃、メチルおよびメトキシよりなる群から選択される置換基1～4個により置換されており；

40

あるいは、R(17)は(C₃-C₈)-シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換であるか、またはFおよびCl、-CF₃、メチル、ヒドロキシル、メトキシ、-NR(37)R(38)、CH₃SO₂-およびH₂NO₂S-よりなる群から選択される置換基1～3個により置換されており；

R(37)およびR(38)は水素または-CF₃であり；

R(4)およびR(5)は相互に独立して水素、炭素原子1、2、3または4個を有するアルキル、F、Cl、-OR(32)、-NR(33)R(34)または-C_rF_{2r+1}であり；

R(32)、R(33)およびR(34)は相互に独立して水素または炭素原子1、2または3個を有す

50

るアルキルであり；

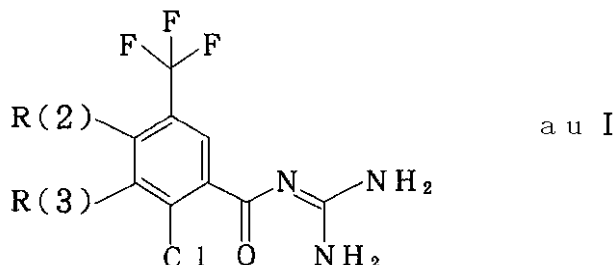
r は 1、2、3 または 4 である〕のベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

【0177】

(HOE 96 / F 032)

au) 下記式 a u I ；

【化278】



10

〔式中：

R(2)およびR(3)は相互に独立して、水素、Cl、Br、I、(C₁-C₈)-アルキル、(C₃-C₈)-シクロアルキルまたは-OR(5)であり；

R(5)は(C₁-C₈)-アルキルまたは-C_dH_{2d}-(C₃-C₈)-シクロアルキルであり；

20

d は 0、1 または 2 であり；

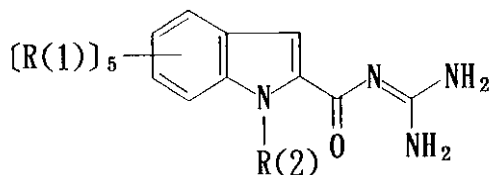
ここで 2 置換基R(2)およびR(3)の一方は常に水素であるが、ただし両置換基R(2)およびR(3)が同時に水素であることはない〕のオルト置換ベンゾイルグアニジンおよびその製薬上許容し得る塩；

そしてまた

【0178】

IV. 下記式：

【化279】



30

〔式中：

R(2)は水素、未置換のまたは置換された(C₁-C₈)-アルキル、(C₃-C₇)-シクロアルキル、OH、(C₁-C₆)-アルキル-O-、芳香族基または基-CH₂-R(20)であり；

R(20)は(C₂-C₆)-アルケニルまたは(C₂-C₆)-アルキニルであり；

R(1)は 1 ~ 5 個の同じかまたは異なる置換基であり、これは水素、未置換のまたは置換された(C₁-C₈)-アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、(C₃-C₇)-シクロアルキル、ハロゲン、-NO₂、(C₂-C₈)-アルカノイル、炭素原子10個までを有するアリールアルカノイル、炭素原子11個までを有するアロイル、-COOH、(C₂-C₆)-アルコキシカルボニル、芳香族基または以下の基：-OR(3)、-NR(6)R(7)または-S(O)_nR(40)の 1 つであり；

40

R(3)は水素、(C₁-C₈)-アルキル、置換された(C₁-C₈)-アルキル、(C₃-C₇)-シクロアルキル、芳香族基または基-CH₂-R(30)であり；

R(30)はアルケニルまたはアルキニルであり；

R(6)およびR(7)は相互に独立して水素、未置換のまたは置換された(C₁-C₈)-アルキル、(C₃-C₇)-シクロアルキル、(C₂-C₈)-アルカノイル、炭素原子10個までを有するアリールアルカノイル基、炭素原子11個までを有するアロイル基、芳香族基または-CH₂-R(60)で

50

あり；

R(60)は(C₂-C₆) - アルケニルまたは(C₂-C₆) - アルキニルであり；

あるいは、R(6)およびR(7)は窒素原子と一緒になって5～7員の環状アミンとなり、これは更に環内に別のヘテロ原子を含むことができ；

nは0、1または2であり；

R(40)は未置換のまたは置換された(C₁-C₈) - アルキル、または芳香族基または基

【化280】



10

であり；

Aは酸素、-S(O)_n-または-NR(50)-であり；

R(50)は水素または(C₁-C₈) - アルキルであり；

R'は水素、または未置換のまたは置換された(C₁-C₈) - アルキルであり、ここで環は飽和の3～8員の窒素原子含有ヘテロ環を指し；

上記置換アルキルはハロゲン、-OH、(C₁-C₆) - アルコキシ、-CN、-COOH、(C₂-C₆) - アルコキシカルボニル、(C₂-C₈) - アルカノイル、炭素原子10個までを有するアリアルアルカノイル、炭素原子11個までを有するアロイル、芳香族基、-CONR(4)R(5)よりなる群から選択される基1つ以上を担持しており；

R(4)およびR(5)は同じかまたは異なっていて、水素または(C₁-C₈) - アルキルであり；

20

あるいは、

R(4)およびR(5)は相互に連結されており、そして一緒になって5～7員の環状アミンとなり、これは更に別のヘテロ原子を環内に含むことができ；

【0179】

あるいは、上記置換アルキルは基

【化281】



を担持しており；

30

ここで、

Eは窒素原子またはCH基であり；

R''は水素、未置換であるかまたはOHで置換されている(C₁-C₈) - アルキル、(C₁-C₆) - アルコキシ、-CN、-COOH、(C₂-C₆) - アルコキシカルボニル、(C₂-C₈) - アルカノイル、炭素原子10個までを有するアリアルアルカノイル、炭素原子11個までを有するアロイル、芳香族基、-NR(6)R(7)、-CONR(4)R(5)であり；

R(4)およびR(5)は相互に独立して水素または(C₁-C₈) - アルキルであり；

ここで式：

【化282】



40

の環系は3～8員の飽和した脂肪族または複素環の窒素原子含有環系であり、

ここで上記芳香族基は炭素原子10個までを有するアリアル基、窒素原子1～4個を有する5員または6員のヘテロアリアル基、窒素原子1または2個および酸素またはイオウであるヘテロ原子を有する5員または6員のヘテロアリアル基、またはフリルであり、そして上記アリアル基は未置換であるか、または、未置換(C₁-C₈) - アルキルまたは置換(C₁-C₈) - アルキル、ハロゲン、-NO₂、(C₂-C₆) - アルコキシカルボニル、COOH、-OR(3)、NR(6)R(7)、-CONR(4)R(5)、-SO₂NR(6)R(7)またはS(O)_nR(40)で置換されることができ、ここでR(1)およびグアニジノカルボニル基はインドール環系の5員または6員の環の何れの所

50

望の位にあることもできる〕のインドロイルグアニジン誘導体およびその適当な製薬上許容し得る塩。

【0180】

4 - イソプロピル - 3 - メチルスルホニルベンゾイルグアニジンメチルスルホネートの使用は極めて特に好ましい。

各特許公報に記載されているように、NHE抑制剤は心臓での酸素欠乏症および虚血により惹起される不整脈に対して高い抗不整脈ポテンシャルを有する。

従って、虚血により生起されないが、不整脈惹起性ポテンシャルを有する医薬により生起される不整脈もまた抑制されることは意外であった。すなわち個別製剤としてまたは一定の組み合わせでのNHE抑制剤は、心臓への副作用により投与が制限され得る多数の価値ある医薬に利用できるようになり、副作用の危険がより低いまたは存在せずに、治療に使用され得る可能性を開く。

10

【0181】

この型の不整脈惹起性活性を有する医薬群は特にこの10年の間に、科学、クリニックおよび医療実施並びに健康管理局において、ある場合には僅かであるが、しかしある場合にはまた生命を脅かすこれらの副作用のために重要性が大きくなってきた。不整脈惹起性ポテンシャルを有するこの型の活性化合物の種類には例えば、抗ヒスタミン剤（例えばテルフェナジン）、男性用の強化剤（例えばバイアグラ）、ホスホジエステラーゼ抑制剤例えばミルリノンまたはアムリノン、アデニレートシクラーゼ賦活剤例えばフォルスコリンおよびその誘導体（例えばNKH477）、神経弛緩剤例えばクロルプロマジン並びに多数のその他の種類の医薬およびそれらの個々の代表医薬がある。

20

【0182】

過去数年の広範囲にわたる臨床研究が示しているように、クラス1および3の抗不整脈剤もまた有意な不整脈産生ポテンシャルを有する。これらの不整脈は別の抗不整脈剤との併用投与により低減または抑制することができない。従って、抗不整脈剤により生起されるこの型の不整脈のNHE抑制剤による抑制は、NHE抑制剤の意外な使用形態を示す。

心臓への望ましくない作用を有する医薬により誘発され、そして身体中への慢性または急性の吸収により心臓障害を生起させ得ることができると心臓機能への悪い作用が、どのようにカリボライド（Hoe 642）で例示されるようなNHE抑制剤により低減または排除され得るかを、単離した機能しているラット心臓での以下の実験により記載する。

30

【0183】

全ての調査はウイスタル - キョウト（Wistar-Kyoto）ラット（300 ~ 400 g 体重）を用いて実施した。ラットに標準食餌を与え続け、水は自由に飲ませた。

ラットをペントバルビタール（60mg / kg, i.p.）で麻酔にかけ、ヘパリンで凝血防止し（500I.U. / 100 g 体重, i.p.）、次いで気管中に挿入したカニユーレを介して室内空気を呼吸させた。次に胸部を開き、心臓を取り出し、4 の生理学的溶液の中に入れた。大動脈へのカニユーレ挿入後、心臓をユニット中で懸濁し、ランゲンドルフ法により逆行の方法で、酸化された（95% O₂, 5% CO₂）非循環性タイロイド液（mmol / L の表示で、NaCl 124.6 ; KCl 4.0 ; CaCl₂ 2.2 ; MgCl₂ 1.1 ; NaHCO₃ 24.9 ; NaH₂PO₄ 0.3 ; グルコース 11.1）とともに51mmHgの灌流圧を用いて灌流させた。次いで肺動脈および左耳介にカニユーレを挿入し、全ての肺静脈をその耳介にしっかり結紮した。15分の平衡期の後に、逆行灌流を前進方向の灌流（作用する心臓の方法）に変えた。同時に、充填圧力を11mmHgに、そして後負荷を51mmHgに調整した。全実験中、心臓を5 Hzの振動数に整調した。この作用する方法で15分経過後に、全般的な低流量の虚血を包含させるために心臓の流量を90%減少させた。大動脈圧はこの間に51mmHgから11mmHgに低下する。この状態は患者に狭心症発作を示す。この低流量の虚血は30分続いた。次いで心臓をランゲンドルフ法で15分間そして作用する方法でさらに15分間再灌流させた。

40

【0184】

全ての動物は各実験の前に、オリーブ油 1 ml 中に溶解したルライド（マクロライド, 20mg / kg）、またはオリーブ油（対照）1 ml だけを経口的に服用した。Na⁺ / H⁺交換物質抑制剤

50

のカリポライド ($1 \mu\text{mol/L}$) およびそのビヒクル (タイロート液) を、直接、すなわち後者が心臓中に流入する直前にその灌流溶液に加えた。カリポライドおよびそのビヒクル溶液のコンピュータ制御による注入は、低流量の虚血の15分前に開始し、そして全実験中継続させた。注入量は心臓への1分当たりの容量に関して $1:1/100$ であった。虚血の15分前および再灌流期の終了時に以下のパラメータ：すなわち左心室圧 (LVP)、左耳介圧 (LAP)、大動脈圧 (AP)、心臓 - 時間の容量 (HTV)、心臓流量 (CF)、大動脈流量 (AF)、心拍数 (HR)、収縮性 ($dP/dt_{\max}$)、左心室圧の増加 (LVPI) および外部心臓作用 (EHW) を測定した。これらの値から回復率 (虚血前の出発値をベースとした再灌流後の値、%表示) を計算した。さらに、ECGを全実験中記録し、全実験期間にわたる個々の不整脈間隔の合計 (心室頻拍および心室細動) を得た。

10

【 0 1 8 5 】

結果

使用した物質それ自体はどれも、測定したパラメータのいずれにも効果がなかった。

虚血および再灌流は全パラメータ中で回復率を20~50%減少させた (表 1)。

心室不整脈の発生率は虚血中平均34秒で33%であり、再灌流中797秒で100%であった。

ルライド (マクロライド) での前処置は回復率をさらに損ない、対照群と比較して心室不整脈の発生率および期間を増大させる (表 1 + 2)。これは心筋の虚血および再灌流中におけるマクロライドの心臓毒性作用を指摘している。カリポライド (HOE 642) による心臓の前処置は、完全にマクロライドの心臓毒性作用を防止した (表 1 + 2)。すなわち、カリポライド処置群での心臓は、虚血および再灌流の後にほぼ完全に回復した (HOE 642 での全パラメータの回復率はほぼ90%である)。また再灌流期中の心室不整脈の発生率をマクロライド群での100%からカリポライドにより38%まで減少させることも可能であった。さらに、再灌流期中の心室不整脈の長さをマクロライド群での1709秒からカリポライド処置による198秒まで減少させた。他方、カリポライドは虚血中の不整脈には全く効果がなかった。

20

【 0 1 8 6 】

【 表 1 】

単離した機能するラット心臓での低流量の虚血および再灌流の後における心臓流量 (CF)、心臓 - 時間の容量 (HTV)、大動脈流量 (AF)、収縮性 ($dP/dt_{\max}$)、左心室圧の増加 (LVPI) および外部心臓作用 (EHW) の回復率 (%表示)

30

	LVPI %	$dP/dt_{\max}$ %	CF %	AF %	HTV %	EHW %
ビヒクル [オリーブ油 またはタイロート液]	76±8	80±10	66±9	52±10	56±10	46±10
カリポライド (HOE 642)	89±2	88±3	81±2	85±3	84±2	79±4
ルライド	31±14	33±15	32±4	8±6	14±8	10±4
ルライド + HOE 642	99±2	100±3	95±2	83±2	85±2	87±4

40

【 0 1 8 7 】

【 表 2 】

単離した機能するラット心臓での虚血／再灌流の間および後における心室頻拍
(VT) および心室細動 (VF) の発生率および平均期間

	虚 血		再 灌 流		
	VF %	VF 秒	VT %	VF %	VT+VF 秒
ビヒクル	33	34±30	100	100	797±183
カリポライド (HOE 642)	33	38±26	100	0	204±32
ルライド	100	181±79	100	100	1709±319
ルライド+HOE 642	100	194±28	100	14	198±27

10

【 0 1 8 8 】

単離した機能するラット心臓での上記結果は、 Na^+ / H^+ 交換物質抑制剤のカリポライド (HOE 642) が、虚血および再灌流中にマクロライドの心臓毒性および前駆不整脈惹起性の作用を完全に抑制することを示している。

フロントページの続き

- (72)発明者 ハンス・ヨツヘン・ラング
ドイツ連邦共和国 6 5 7 1 9 ホーフハイム・リューデスハイマーシュトラッセ 7
- (72)発明者 ハルトムート・リュツテン
ドイツ連邦共和国 6 1 4 7 6 クロンベルク・イエーガーヴィーゼ 3
- (72)発明者 ホルガー・ハイチュ
ドイツ連邦共和国 5 5 2 5 2 マインツ - カステル・カステルムシュトラッセ 5 2
- (72)発明者 ヴォルフガング・リンツ
ドイツ連邦共和国 5 5 1 2 9 マインツ・フクセルレーベンヴェーク 5 4
- (72)発明者 ベルンヴァルト・シエルケンス
ドイツ連邦共和国 6 5 7 7 9 ケルクハイム・ヘルダーリーンシュトラッセ 6 2

審査官 安川 聡

- (56)参考文献 特開平 0 6 - 2 2 8 0 8 2 (J P , A)
FRELIN,C. et al , Palytoxin acidifies chick cardiac cells and activates the Na⁺/H⁺ antiporter , FEBS Lett , 1 9 9 0 年 , Vol.264, No.1 , p.63-6
KARMAZYN,M. et al , Mechanisms for cardiac depression induced by phorbol myristate acetate in working rat hearts , Br J Pharmacol , 1 9 9 0 年 , Vol.100, No.4 , p.826-30

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 45/00-45/08
A61K 31/00-31/80
CAplus/MEDLINE/BIOSIS/EMBASE(STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDream2)