(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第3710830号

(P3710830)

(45)発行日　平成17年10月26日(2005.10.26)　(24)登録日　平成17年8月19日(2005.8.19)

(51)Int.Cl.[7]	F I
A61K 31/435	A61K 31/435
A61P 15/18	A61P 15/18
// C07D 471/04	C07D 471/04　108X

請求項の数 5　(全 38 頁)

(21)出願番号	特願平4-99687
(22)出願日	平成4年4月20日(1992.4.20)
(65)公開番号	特開平5-112467
(43)公開日	平成5年5月7日(1993.5.7)
審査請求日	平成11年4月20日(1999.4.20)
審判番号	不服2002-1081(P2002-1081/J1)
審判請求日	平成14年1月21日(2002.1.21)
(31)優先権主張番号	01227/91-3
(32)優先日	平成3年4月24日(1991.4.24)
(33)優先権主張国	スイス(CH)

(73)特許権者　597011463
ノバルティス　アクチエンゲゼルシャフト
スイス国、４０５６　バーゼル、リヒトシュトラーセ　３５
(74)代理人　100077517
弁理士　石田　敬
(74)代理人　100092624
弁理士　鶴田　準一
(74)代理人　100087871
弁理士　福本　積
(74)代理人　100082898
弁理士　西山　雅也
(74)代理人　100081330
弁理士　樋口　外治

最終頁に続く

(54)【発明の名称】月経周期に影響を及ぼさない避妊方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

アロマターゼ阻害剤を含んでなる雌霊長類の避妊のための組成物であって、該アロマターゼ阻害剤が５－（ｐ－シアノフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン、（－）－５－（ｐ－シアノフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン又はその薬学的に受け入れられる酸付加塩であり、排卵後から該雌霊長類の月経周期に実質的に影響を及ぼさない期間継続的に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項２】

前記アロマターゼ阻害剤が、アロマターゼ活性のインビトロ（生体外）阻害に関して１０$^{-5}$Ｍ以下のＩＣ$_{50}$値を示すことを特徴とする、請求項１に記載の組成物。

【請求項３】

前記アロマターゼ阻害剤が、アロマターゼ活性のインビトロ阻害に関して１０$^{-7}$Ｍ以下のＩＣ$_{50}$値を示すことを特徴とする、請求項１に記載の組成物。

【請求項４】

インビボ（生体内）アロマターゼ阻害の場合において前記のアロマターゼ阻害剤が１０ｍｇ／ｋｇ以下の投与量にて有効であることを特徴とする、請求項１に記載の組成物。

【請求項５】

インビボアロマターゼ阻害の場合において前記のアロマターゼ阻害剤が０．１ｍｇ／ｋｇ以下の投与量にて有効であることを特徴とする、請求項１に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】
【０００１】
人間を含む霊長類において妊娠は、受精卵が子宮の粘液質の被膜に着床している際に起こる。下垂体前葉ホルモンＦＳＨ及びＬＨの調節下にある女性の周期の際に卵胞刺激及び排卵が起き、その結果卵子はファローピウス管（卵管）漏斗に放出される。もし精子細胞が卵子と出会ったら受精が起こる。この受精卵はファローピウス管を通って子宮に入る迄３～４日かかる。この間、一連の分裂により、これは胚盤胞へと進化し、受精しておよそ７日後に子宮の組織に着床する。
【０００２】
常用のホルモン性避妊薬（「ピル」）は排卵の阻止に基づく。利用されている製剤は合成ゲスタゲン及びオエストロゲンの組合せであり、これはネガティブフィードバック機構によって性腺刺激ホルモンＬＨ及びＦＳＨの分泌を妨げ、そしてそれ故卵胞刺激及び排卵を阻止する。
【０００３】
通称「ミニピル」は低投与量のゲスタゲンより成る。このタイプの避妊薬は周期における阻止効果を有さず、むしろそれらは頸状部粘液の生産を刺激し、その身体的性質を変えて精子がそこを通過できないようにする。この避妊の形式は頸状部粘液を身体的に変えることにより提供される機械的なバリアーに非常に依存し、従って排卵阻止剤の摂取ほど信頼性がないが、一方で低い危険性（副作用）を伴う。
【０００４】
「ピル」の利点（高い信頼度）と「ミニピル」の利点（女性周期に影響を及ぼさない）を組合せることができることが非常に所望されている。
【０００５】
驚くべきことに、人間を含む女性霊長類にアロマターゼ（ａｒｏｍａｔａｓｅ）阻害剤を投与せしめ、その際に女性霊長類の月経周期に実質的に影響を及ぼさずに信頼できる避妊を及ぼすことができることがこの度見い出せた。
【０００６】
酵素アロマターゼを阻害する物質は既に知られている。更に、アロマターゼ阻害剤は生殖年齢の女性のための抗－受精剤として既に考えられている（例えばヨーロッパ特許出願、ＥＰ－Ａ－３４０１５３、頁３、行５－６、を参照のこと）。しかしながらこれら全てのケースにおいて、アロマターゼ阻害剤は女性哺乳類のオエストロゲンのレベルを排卵及び着床を抑えることで引き下げることを目的としている。これは常用の「ピル」のケースと同様に、これによって女性の周期は大いに影響を受ける。
【０００７】
一方、本発明は女性霊長類の月経周期に実質的に影響を及ぼすことのない、生殖年齢の女性霊長類における避妊のためのアロマターゼ阻害剤に関する。アロマターゼ阻害剤の避妊作用は可逆的であり、従って彼女らが利用を中止したならば、この処置を受けた霊長類はすぐに次の周期において妊娠することができうる。
【０００８】
避妊の目的のために投与すべきアロマターゼ阻害剤の最大投与量は、女性霊長類の月経周期に何ら実質的に影響を及ぼさない量である。
【０００９】
本発明は、生殖年齢の女性霊長類における避妊のためのアロマターゼ阻害剤を、女性霊長類の月経周期が実質的に影響を受けないままであり続ける投与量において利用することに関する。
【００１０】
避妊効果のために必要とされる毎日の投与量の絶対上限値は、利用するアロマターゼ阻害剤のタイプにほとんど依存する。本発明に従って利用できるより高い活性のアロマターゼ阻害剤の場合において、その毎日の投与量は約６０kgの体重を有す個体に基づいて一般に約０．０５㎎～約３０㎎であり、好ましくは約０．０１㎎～約２０㎎である。しかしなが

ら、より活性の低いアロマターゼ阻害剤の場合においては、毎日の投与量を高くすることができる。

【００１１】

本発明は生殖年齢の女性霊長類における避妊の方法にも関連し、この方法は女性霊長類の月経周期が実質的に影響を受けないままでいる投与量において該女性霊長類にアロマターゼ阻害剤を投与せしめることを含んで成る。

【００１２】

本発明は更に、薬品製剤のためのアロマターゼ阻害剤の利用に関連する。該製剤は女性霊長類の月経周期に実質的に影響を及ぼさずに、生殖年齢の該女性霊長類の受胎を阻止する投与量におけるアロマターゼ阻害剤を含んで成る。即ち、月経周期は実質的にアロマターゼ阻害剤の投与なしと同様に進行するであろう。このアロマターゼ阻害剤の投与により起こる月経周期の異常もしくは遅れ、又は促進は実質的にない。

【００１３】

常用の定義に従い、「霊長類」は原猿亜目（ｐｒｏｓｉｍｉａｎ）、尾なし猿（ａｐｅ）及び人間であると理解される。女性霊長類は、その他の哺乳類、例えばげっ歯類と非常に異なり、彼女らが非常に類似する生殖内分泌を有す事実により差別化される。

【００１４】

霊長類におけるアロマターゼ阻害剤の本発明に関する避妊作用は例えば以下の実験方法によって調べることができる。

【００１５】

周期の受精段階における雌尾なし猿（ａｐｅ）を、生殖能力が実証されている同種の雄猿と同居させた。排卵後、この雌動物をアロマターゼ阻害剤により処置せしめた。同一の実験条件のもとで、試験化合物により処置せしめないコントロール実験を行い、そして処置せしめたグループにおける妊娠の発生率と未処置のコントロールグループとのそれを比較した。周期の規則性を評価するため、適切なパラメーター、例えば基礎体温、ホルモンレベル例えば血清ホルモンレベル、特に血清プロゲステロンレベル及び／又は予想時での月経の開始をこの実験中にわたり測定した。更に、逐次の周期のパラメーター、例えば月経の開始、黄体形成期及び／又は卵胞機能を、本発明に従って利用するアロマターゼ阻害剤により処置せしめた霊長類の月経周期が実質的に影響を受けないままでいることを実証するために利用した。アロマターゼ阻害剤の本発明に従った利用により、処置せしめた霊長類において妊娠は起きず、そして月経周期は実質的に通常の規則性を伴って進み（即ち、アロマターゼ阻害剤の投与なしと実質的に同様に）、これは例えば月経が予想時にて起こり、そして連続する周期における周期の長さ、黄体形成期の長さ、プロゲステロンのプロフィール及び／又は卵胞機能が実質的に影響を受けないままである事実から実証される。

【００１６】

本発明に従って利用するために必要なアロマターゼ阻害剤の最少有効投与量は、例えば尾なし猿において実験的に、例えば以下の実験方法を利用して調べることができる。

【００１７】

ａ）投与するアロマターゼ阻害剤の全体的な投与量を避妊効果が認められなくなる迄、即ち、有意なる割合の動物が妊娠する迄引き下げること、及び／又は

ｂ）処置の継続期間を避妊効果が認められなくなる迄、即ち、有意な割合の動物又は全ての動物が妊娠する迄引き下げること、である。

【００１８】

最少投与量は、未処置コントロールと比べての妊娠の発現率における有意なる低下をもたらす最も低い活性成分の投与量と定義する。

【００１９】

有意とは、常用の統計学的手法、例えばスチューデント（Ｓｔｕｄｅｎｔ）のｔ－検定に従う。

【００２０】

本発明に従って利用するアロマターゼ阻害剤の投与の継続期間は、女性霊長類の月経周期

が実質的に影響を受けないように選ぶべきである。例えば、投与は排卵後、例えば排卵後２～３日経過後に開始することがよく、そしておよそ５～６日からおよそこの周期の終り迄の期間にわたり続けることができる。

【００２１】

「アロマターゼ阻害剤」は酵素アロマターゼ（＝オエストロゲンシンセターゼ）であってアンドロゲンをオエストロゲンに変換せしめる酵素を阻害せしめる物質であることが理解される。本発明の範囲において好適に選ばれるアロマターゼ阻害剤は、即ち、アロマターゼを阻害せしめることは別にして、その他のステロイドホルモン、例えばゲスタゲン、アンドロゲン並びにグルココルチコイド及びミネラロコルチコイドの生合成において考えられるその他の望ましくない阻害効果をほとんど示さず、且つ例えば副腎肥大を誘発しないものである。

【００２２】

アロマターゼ阻害剤は非ステロイド系又はステロイド系化学構造を有すことがある。本発明に関して、非ステロイド系アロマターゼ阻害剤及びステロイド系アロマターゼ阻害剤の両方が利用できうる。

【００２３】

アロマターゼ阻害剤は、アロマターゼ活性のインビトロ（生体外）阻害の測定において、IC_{50}値を10^{-5}M又はそれ未満、特に10^{-6}M以下、好ましくは10^{-7}M以下、そして最も好ましくは10^{-8}M以下で示す物質であると特に理解されるべきである。

【００２４】

アロマターゼ活性のインビトロ阻害は例えばＪ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２４９，５３６４（１９７４）又はＪ．Ｅｎｚｙｍｅ　Ｉｎｈｉｂ．４，１６９（１９９０）に詳細の方法を用いて示されうる。更に、アロマターゼ阻害に関するIC_{50}値は、例えばヒト胎盤ミクロソームにおける４－^{14}Ｃ－アンドロステンジオンと４－^{14}Ｃ－オエストロンへの転換の阻害に関連する直接的な生成物の単離方法によって、インビトロで得られうる。

【００２５】

アロマターゼ阻害剤は、インビボ（生体内）アロマターゼ阻害のケースにおける最少有効投与量が１０㎎／kg以下、特に１㎎／kg以下、好ましくは０．１㎎／kg以下、そして最も好ましくは０．０１㎎／kg以下である物質であるものと最も特に理解されるべきである。

【００２６】

インビボアロマターゼ阻害は、例えば以下の方法により測定できる〔Ｊ．Ｅｎｚｙｍｅ　Ｉｎｈｉｂ．４，１７９（１９９０）を参照〕；アンドロステンジオン（３０㎎／kg：皮下的に）を単独又は本発明の化合物と一緒に（経口的又は皮下的に）、性的に未熟の雌ラットに４日間投与する。４回目の投与の後、このラットを殺してその子宮を取り出しそして秤量した。アロマターゼ阻害は、アンドロステンジオン単独の投与により誘発される子宮の肥大化が本発明に関する化合物の同時投与によって抑制又は引き下げられる程度により測定される。

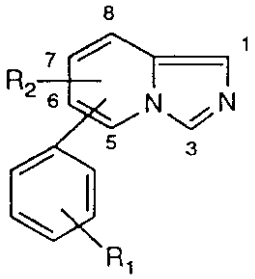
【００２７】

以下の化合物の群を、アロマターゼ阻害剤の例として挙げる。各群それぞれは本発明に従って有用に利用できるアロマターゼ阻害剤の群を成す。

【００２８】

（ａ）ＥＰ－Ａ　１６５９０４号に定義されている次式Ｉ及びＩ*の化合物。これらは特に次式Ｉの化合物、

【化１】

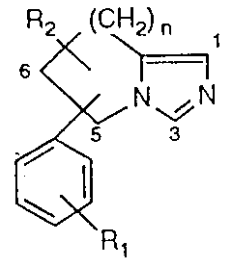


(I)

（式中：R_1 は水素、低級アルキル；ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、低級アルカノイル、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ－低級アルキルアミノ、ハロゲン、スルホ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイルもしくはシアノにより置換されている低級アルキル；ニトロ、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、フェニルスルホニルオキシ、低級アルキルスルホニルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、低級アルカイルチオ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ－低級アルキルアミノ、低級アルキレンアミノ、Ｎ－モルホリノ、Ｎ－チオモルホリノ、Ｎ－ピペラジノであって置換されていないものもしくは４－位において低級アルキル置換されているもの、トリ－低級アルキルアンモニオ、スルホ、低級アルコキシスルホニル、スルファモイル、低級アルキルスルファモイル、ジ－低級アルキルスルファモイル、ホルミル；イミノメチルであって置換されていないもの、又は窒素原子にてヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、低級アルキル、フェニルもしくはアミノにより置換されているもの；C_2 －C_7 アルカノイル、ベンゾイル、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、低級アルキルカルバモイル、ジ－低級アルキルカルバモイル、シアノ、５－テトラゾリル、置換されていない又は低級アルキル置換された４，５－ジヒドロ－２－オキサゾリルもしくはヒドロキシカルバモイルであり、そして
R_2 は水素、低級アルキル、フェニル－低級アルキル、カルボキシ－低級アルキル、低級アルコキシカルボニル－低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、フェニル－低級アルキルチオ、フェニルチオ、低級アルカノイルチオ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル又は低級アルカイルである）、その７，８－ジヒドロ誘導体、及び式Ｉ* の化合物、

【００２９】

【化２】



(I*)

（式中；ｎは０，１，２，３又は４であり、
R_1 及びR_2 は式Ｉにて規定の通りであり、
そのラジカルフェニルスルホニルオキシ、フェニルイミノメチル、ベンゾイル、フェニル－低級アルキル、フェニル－低級アルキルチオ及びフェニルチオにおけるフェニル環は置換されていないか、又は低級アルキル、低級アルコキシもしくはハロゲンにより置換されていることができ；
式Ｉ* の化合物において２つの置換基C_6 H_4 －R_1 とR_2 は飽和環の各飽和炭素原子に、両方とも同一の該炭素原子にて、又は異なる該炭素原子にて結合していることができる

）、並びにその薬学的に受け入れられる塩である。

【００３０】

ここで特に挙げる個々の化合物は；

（１）５－（ｐ－シアノフェニル）イミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン、

（２）５－（ｐ－エトキシカルボニルフェニル）イミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン、

（３）５－（ｐ－カルボキシフェニル）イミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン、

（４）５－（ｐ－第３－ブチルアミノカルボニルフェニル）イミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン、

（５）５－（ｐ－エトキシカルボニルフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン、

（６）５－（ｐ－カルボキシフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン、

（７）５－（ｐ－カルバモイルフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン、

（８）５－（ｐ－トリル）－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン、

（９）５－（ｐ－ヒドロキシメチルフェニル）イミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン、

（１０）５－（ｐ－シアノフェニル）－７，８－ジヒドロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン、

（１１）５－（ｐ－ブロモフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン、

（１２）５－（ｐ－ヒドロキシメチルフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン、

（１３）５－（ｐ－ホルミルフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン、

（１４）５－（ｐ－シアノフェニル）－５－メチルチオ－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン、

（１５）５－（ｐ－シアノフェニル）－５－エトキシカルボニル－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン、

（１６）５－（ｐ－アミノフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン、

（１７）５－（ｐ－ホルミルフェニル）イミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン、

（１８）５－（ｐ－カルバモイルフェニル）イミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン、

（１９）５Ｈ－５－（４－第３－ブチルアミノカルボニルフェニル）－６，７－ジヒドロピロロ〔１，２－ｃ〕イミダゾール、

（２０）５Ｈ－５－（４－シアノフェニル）－６，７－ジヒドロピロロ〔１，２－ｃ〕イミダゾール、

（２１）５Ｈ－５－（４－シアノフェニル）－６，７，８，９－テトラヒドロイミダゾ〔１，５－ａ〕アゼピン、

（２２）５－（４－シアノフェニル）－６－エトキシカルボニルメチル－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン、

（２３）５－（４－シアノフェニル）－６－カルボキシメチル－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン、

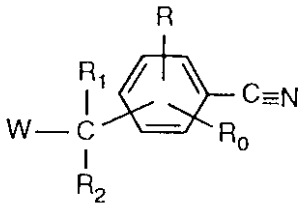
（２４）５－ベンジル－５－（４－シアノフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン、

（２５）７－（ｐ－シアノフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン、

（２６）７－（ｐ－カルバモイルフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン、

（２７）５－（ｐ－シアノフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ〔１，５

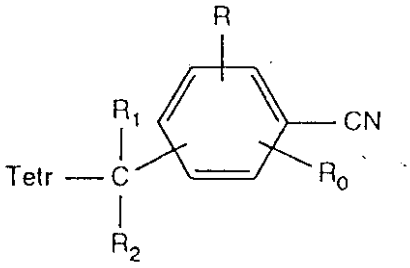
－ａ〕ピリジン（＝ファドロゾール）である。
【００３１】
（ｂ）ＥＰ－Ａ　２３６９４０号において定義されている式Ｉの化合物。これは特に式Ｉの化合物、
【化３】



(I)

（式中；Ｒ及び$Ｒ_0$は互いに独立して水素もしくは低級アルキルであるか、あるいはＲ及び$Ｒ_0$は隣接している炭素原子にてそれらが結合しているベンゼン環と一緒にナフタレン又はテトラヒドロナフタレン環を形成せしめており；
$Ｒ_1$は水素、低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル又は低級アルケニルであり、
$Ｒ_2$は水素、低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル、（低級アルキル、アリールもしくはアリール－低級アルキル）－チオ又は低級アルケニルであるか、あるいは$Ｒ_1$及び$Ｒ_2$は共に低級アルキリデン又は$Ｃ_4$－$Ｃ_6$アルキレンであり、
Ｗは１－イミダゾイル、１－（１，２，４もしくは１，３，４）－トリアゾリル、３－ピリジル又は前記したヘテロ環ラジカルのうちの１つで低級アルキルにより置換されているものであり、
ここで上記の定義に関するアリールは以下の意味を有する、即ち、フェニルであって置換されていないものであるか、又は低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、低級アルカノイルオキシ、ニトロ、アミノ、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、Ｎ－低級アルキルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジ－低級アルキル－カルバモイル、低級アルカノイル、ベンゾイル、低級アルキルスルホニル、スルファモイル、Ｎ－低級アルキルスルファモイル及びＮ，Ｎ－ジ－低級アルキルスルファモイルの群由来の１もしくは２個の置換基により置換されているもの；更にはチエニル、インドリル、ピリジルもしくはフリル、又はこの４種のヘテロ環ラジカルが低級アルキル、低級アルコキシ、シアノもしくはハロゲンによりモノ置換されているものである）並びにその薬学的に受け入れられる塩である。
【００３２】
上記の群から特に挙げる個々の化合物は、
（１）４－〔アルファ－－（４－シアノフェニル）－１－イミダゾリルメチル〕－ベンゾニトリル、
（２）４－〔アルファ－－（３－ピリジル）－１－イミダゾリルメチル〕－ベンゾニトリル、
（３）４－〔アルファ－－（４－シアノベンジル）－１－イミダゾリルメチル〕－ベンゾニトリル、
（４）１－（４－シアノフェニル）－１－（１－イミダゾリル）－エチレン、
（５）４－〔アルファ－－（４－シアノフェニル）－１－（１，２，４－トリアゾリル）メチル〕－ベンゾニトリル、
（６）４－〔アルファ－－（４－シアノフェニル）－３－ピリジルメチル〕－ベンゾニトリル、
である。
【００３３】
（ｃ）ＥＰ－Ａ－４０８５０９号において定義されている次式Ｉの化合物。これらは特に

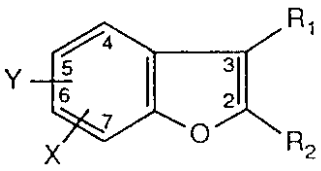
式Ｉの化合物
【化４】



(I)

（式中；Ｔｅｔｒは１－あるいは２－テトラゾリルであって置換されていないもの、又はその５－位において低級アルキル、フェニル－低級アルキルもしくは低級アルカノイルにより置換されているものであり、
R_1 及びR_2 は互いに独立してそれぞれ水素；低級アルキルであって置換されていないものであるか、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、（アミノ、低級アルキルアミノ又はジ－低級アルキルアミノ）－カルボニルもしくはシアノにより置換されているもの；低級アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アリール－低級アルキル、C_3 －C_6 シクロアルキル、C_3 －C_6 シクロアルキル－低級アルキル、低級アルキルチオ、アリールチオもしくはアリール低級アルキルチオであるか、あるいはR_1 及びR_2 共に直鎖状C_4 －C_6 アルキレンであって置換されていないものか、低級アルキルにより置換されているものであるか、又は－（CH_2）$_m$ －１，２－フェニレン－（CH_2）$_n$ －の基（ここでｍとｎは互いに独立してそれぞれ１又は２であり、そして１，２－フェニレンは置換されていないか、以下のアリールの定義におけるフェニルと同様に置換されているものである）、又は低級アルキリデンであって、置換されていないものか、アリールにより一もしくは二置換されているものであり、そして
Ｒ及びR_0 は互いに独立してそれぞれ水素もしくは低級アルキルであるか、又はＲ及びR_0 は共にベンゼン環の隣接する炭素原子に位置するベンゾ基であって置換されていないもしくは以下のアリールの定義におけるフェニルと同様に置換されているものであり、
ここで上記の定義におけるアリールは、フェニルであって置換されていないものか、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、低級アルカノイルオキシ、ニトロ、アミノ、ハロゲン、トリフルオロメチル、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、（アミノ、低級アルキルアミノ又はジ－低級アルキルアミノ）－カルボニル、シアノ、低級アルカノイル、ベンゾイル、低級アルキルスルホニル及び（アミノ、低級アルキルアミノ又はジ－低級アルキルアミノ）－スルホニルより成る群由来の１もしくは複数の置換基により置換されているものであり、
【００３４】
上記の定義におけるヘテロアリールは、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、チエニル、イソキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジル、ピラジニル、トリアジニル、インドリル、イソインドリル、ベンジミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、キノリル及びイソキノリルより成る群由来の芳香族ヘテロ環ラジカルであって置換されていないもの、又は上記のアリールの定義におけるフェニルと同様に置換されているものである）、並びにその薬学的に受け入れられる塩である。
【００３５】
上記の群から特に挙げる個々の化合物は、
（１）４－（２－テトラゾリル）メチル－ベンゾニトリル、
（２）４－〔α－（４－シアノフェニル）－（２－テトラゾリル）メチル〕－ベンゾニト

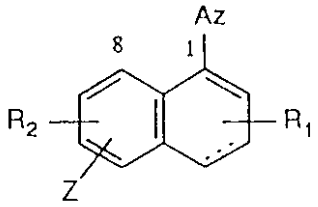
リル、
（３）１－シアノ－４－（１－テトラゾリル）メチル－ナフタレン、
（４）４－〔α－（４－シアノフェニル）－（１－テトラゾリル）メチル〕－ベンゾニトリル、
である。
【００３６】
（ｄ）ヨーロッパ特許出願第９１８１０１１０．６．において定義されている次式Ｉの化合物。これらは特に次式Ｉの化合物
【化５】



(I)

（式中；Ｘはハロゲン、シアノ、カルバモイル、Ｎ－低級アルキルカルバモイル、Ｎ－シクロアルキル－低級アルキルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジ－低級アルキルカルバモイル、Ｎ－アリールカルバモイル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アリール低級アルコキシ又はアリールオキシであり、
ここでアリールはフェニル又はナフチルであってそれぞれの置換されていないものか低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン及び／もしくはトリフルオロメチルにより置換されているものであり、
Ｙは－CH_2－Ａの基であり、ここでＡは１－イミダゾリル、１－（１，２，４－トリアゾリル）、１－（１，３，４－トリアゾリル）、１－（１，２，３－トリアゾリル）、１－（１，２，５－トリアゾリル）、１－テトラゾリルもしくは２－テトラゾリルであるか、又はＹは水素であり、
R_1 及びR_2 は互いに独立してそれぞれ水素、低級アルキルもしくはＹについて定義した－CH_2－Ａの基であるか、R_1 及びR_2 共に－（CH_2）$_n$－であってｎが３，４もしくは５であるものであり、
ここでラジカルＹ，R_1 及びR_2 の１つは－CH_2－Ａの基であることを条件とし、
更にR_1 又はR_2 を意味するものとしての－CH_2－Ａ基において、ＡはＸが臭素、シアノもしくはカルバモイルの場合は１－イミダゾリル以外のものであることを条件とし、そして
Ｙを意味するものとしての－CH_2－Ａ基において、ＡはＸがハロゲン又は低級アルコキシであり、R_1 が水素そしてR_2 が水素又は低級アルキルである場合は１－イミダゾリル以外のものであることを条件とする）、並びにその薬学的に受け入れられる塩である。
【００３７】
上記の群から特に挙げる個々の化合物は、
（１）７－シアノ－４－〔１－（１，２，４－トリアゾリル）メチル〕－２，３－ジメチルベンゾフラン、
（２）７－シアノ－４－（１－イミダゾリルメチル）－２，３－ジメチルベンゾフラン、
（３）７－カルバモイル－４－（１－イミダゾリルメチル）－２，３－ジメチルベンゾフラン、
（４）７－Ｎ－（シクロヘキシルメチル）カルバモイル－４－（１－イミダゾリルメチル）－２，３－ジメチルベンゾフラン、
である。
【００３８】
（ｅ）スイス国特許出願第１３３９／９０－７号において定義されている次式Ｉの化合物。これらは特に次式Ｉの化合物、

【化６】



(I)

（式中；点線は更なる結合があること又は更なる結合がないことを示し、
Ａｚは環の窒素原子を介して結合しているイミダゾリル、トリアゾリル又はテトラゾリルであり、それらのラジカルはそれぞれ置換されているか、その炭素原子にて低級アルキル又はアリール－低級アルキルにより置換されているものであり、
Ｚはカルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、Ｎ－低級アルキルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジ－低級アルキルカルバモイル、Ｎ－アリールカルバモイル、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アリール－低級アルコキシ、アリールオキシ、低級アルキル、トリフルオロメチル又はアリール－低級アルキルであり、そして
R_1 及びR_2 は互いに独立してそれぞれ水素、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン又はトリフルオロメチルであり、
アリールはフェニル又はナフチルであって、それぞれの置換されているものか、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン及びトリフルオロメチルより成る群由来の１もしくは２つの置換基により置換されているものであり、
ここでＺ又はR_2 のいづれもが８位におけるヒドロキシでないことを条件とする）、並びにその薬学的に受け入れられる塩である。

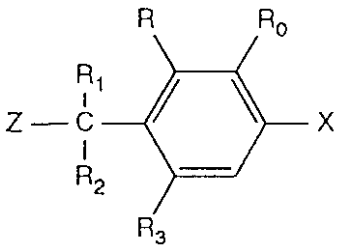
【００３９】

上記の群から特に挙げる個々の化合物は、
（１）６－シアノ－１－（１－イミダゾリル）－３，４－ジヒドロナフタレン、
（２）６－シアノ－１－〔１－（１，２，４－トリアゾリル）〕－３，４－ジヒドロナフタレン、
（３）６－クロロ－１－（１－イミダゾリル）－３，４－ジヒドロナフタレン、
（４）６－ブロモ－１－（１－イミダゾリル）－３，４－ジヒドロナフタレン、である。

【００４０】

（ｆ）スイス国特許出願第３０１４／９０－０号において定義されている次式Ｉの化合物。これらは特に次式Ｉの化合物、

【化７】



(I)

（式中：Ｚは５員環窒素含有ヘテロ芳香環であって、５－イソチアゾリル、５－チアゾリル、５－イソキサゾリル、５－オキサゾリル、５－（１，２，３－チアジアゾリル）、５－（１，２，３－オキサジアゾリル）、３－（１，２，５－チアジアゾリル）、３－（１，２，５－オキサジアゾリル）、４－イソチアゾリル、４－イソキサゾリル、４－（１，２，３－チアジアゾリル）、４－（１，２，３－オキサジアゾリル）、２－（１，３，４－チアジアゾリル）、２－（１，３，４－オキサジアゾリル）、５－（１，２，４－チア

ジアゾリル）及び５－（１，２，４－オキサジアゾリル）の群から選ばれるものであり、Ｒ及びR_0は水素であるか；Ｒ及びR_0は共にベンゾ基であって置換されていないものであるか、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン又はトリフルオロメチルにより置換されているものであり、
R_1は水素、ヒドロキシ、塩素もしくはフッ素であり、R_3は水素であり、R_2は水素、低級アルキル又はフェニルであって置換されていないものか低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、トリフルオロメチルもしくはシアノにより置換されているものであるか；又はR_1及びR_2は共にメチリデンであるか、又はR_2及びR_3は共に－（CH_2）$_3$－であるか、又はR_1とR_2とR_3は共に＝CH_2－（CH_2）$_2$－基であってその単結合がベンゼン環に結合しているものであり、
Ｘはシアノであり；そしてＸはまたR_2及びR_3が共に－（CH_2）$_3$－であるか又はR_1とR_2とR_3が共に＝CH_2－（CH_2）$_2$－基である場合ハロゲンであることもある）、並びにその薬学的に受け入れられる塩である。

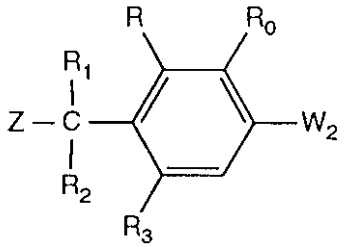
【００４１】

上記の群から特に挙げる個々の化合物は、
（１）４－〔α－（４－シアノフェニル）－α－ヒドロキシ－５－イソチアゾリルメチル〕－ベンゾニトリル、
（２）４－〔α－（４－シアノフェニル）－５－イソチアゾリルメチル〕－ベンゾニトリル、
（３）４－〔α－（４－シアノフェニル）－５－チアゾリルメチル〕－ベンゾニトリル、
（４）１－（４－シアノフェニル）－１－（５－チアゾリル）－エチレン、
（５）６－シアノ－１－（５－イソチアゾリル）－３，４－ジヒドロナフタレン、
（６）６－シアノ－１－（５－チアゾリル）－３，４－ジヒドロナフタレン、
である。

【００４２】

（ｇ）スイス国特許出願第３０１４／９０－０号において定義されている次式VIの化合物。これらは特に次式VIの化合物、

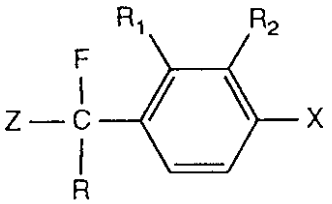
【化８】



(VI)

（式中：Ｚは５員環窒素含有ヘテロ芳香環であって、５－イソチアゾリル、５－チアゾリル、５－イソキサゾリル、５－オキサゾリル、５－（１，２，３－チアジアゾリル）、５－（１，２，３－オキサジアゾリル）、３－（１，２，５－チアジアゾリル）、３－（１，２，５－オキサジアゾリル）、４－イソチアゾリル、４－イソキサゾリル、４－（１，２，３－チアジアゾリル）、４－（１，２，３－オキサジアゾリル）、２－（１，３，４－チアジアゾリル）、２－（１，３，４－オキサジアゾリル）、５－（１，２，４－チアジアゾリル）及び５－（１，２，４－オキサジアゾリル）の群から選ばれるものであり、Ｒ及びR_0はそれぞれ水素であるか；Ｒ及びR_0は共にベンゾ基であって置換されていないものであるか、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン又はトリフルオロメチルにより置換されているものであり、
R_1は水素、ヒドロキシ、塩素もしくはフッ素であり、R_3は水素であり、R_2は水素、低級アルキル又はフェニルであって置換されていないものか、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、アリール－低級アルコキシもしくは

アリールオキシにより置換されているものであるか、又はR_1 及びR_2 は共にメチリデンであり、そして
W_2 はハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アリール低級アルコキシもしくはアリールオキシであり、
ここで各ケースにおけるアリールはフェニルであって置換されていないものか、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲンもしくはトリフルオロメチレンにより置換されているものである）、並びにその薬学的に受け入れられる塩である。
【００４３】
上記の群から特に挙げる個々の化合物は、
（１）ビス（４，４′－ブロモフェニル）－（５－イソチアゾリル）メタノール、
（２）ビス（４，４′－ブロモフェニル）－（５－イソチアゾリル）メタン、
（３）ビス（４，４′－ブロモフェニル）－（５－チアゾリル）メタノール、
（４）ビス（４，４′－ブロモフェニル）－（５－チアゾリル）メタン、
である。
【００４４】
（ｈ）スイス国特許出願第３９２３／９０－４号に定義されている次式Ｉの化合物。これらは特に次式Ｉの化合物、
【化９】



(I)

（式中：Ｚはイミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピロリル、ピラゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンジミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、キノリニル又はイソキノリニルであり、これら全てのラジカルはそれらのヘテロ環を介して結合しており、そしてこれらの全てのラジカルは置換されていないものか、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン又はトリフルオロメチルにより置換されているものであり、
R_1 及びR_2 は互いに独立して、それぞれ水素又は低級アルキルであるか；又はR_1 及びR_2 は共にC_3 －C_4 アルキレンであるか、又はベンゾ基であって置換されていないものか以下にアリールについて示すのと同様に置換されているものであり、
Ｒは水素、低級アルキル、アリール又はヘテロアリールであり、
そしてＸはシアノ、カルバモイル、Ｎ－低級アルキルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジ低級アルキルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－低級アルキレンカルバモイル、Ｎ，Ｎ－低級アルキレンカルバモイルであって－Ｏ－，－Ｓ－もしくは－ＮＲ″－の介在しているもの（ここでＲ″は水素、低級アルキル又は低級アルカノイルである）、Ｎ－シクロアルキルカルバモイル、Ｎ－（低級アルキル置換化シクロアルキル）－カルバモイル、Ｎ－シクロアルキル－低級アルキルカルバモイル、Ｎ－（低級アルキル置換化シクロアルキル）－低級アルキルカルバモイル、Ｎ－アリール－低級アルキルカルバモイル、Ｎ－アリールカルバモイル、Ｎ－ヒドロキシカルバモイル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アリール－低級アルコキシ又はアリールオキシであり、そして
ＸはまたＺがイミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピロリル、ピラゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンジミダゾリル、ベンゾピラゾリル又はベンゾトリアゾリルである場合にハロゲンであり、
【００４５】
ここでアリールはフェニル又はナフチルであり、これらラジカルは置換されていないもの

であるか、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルキレン（２つの隣り合う炭素原子に結合）、C_3－C_8シクロアルキル、フェニル低級アルキル、フェニル；低級アルキルであってヒドロキシ、低級アルコキシ、フェニル－低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ－低級アルキルアミノ、メルカプト、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、Ｎ－低級アルキルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジ－低級アルキルカルバモイル及び／もしくはシアノにより置換されているもの；ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロ－低級アルコキシ、フェニル－低級アルコキシ、フェノキシ、低級アルケニルオキシ、ハロ－低級アルケニルオキシ、低級アルキニルオキシ、低級アルキレンジオキシ（２つの隣り合う炭素原子に結合）、低級アルカノイルオキシ、フェニル－低級アルカノイルオキシ、フェニルカルボニルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、フェニル－低級アルキルチオ、フェニルチオ、低級アルキルスルフィニル、フェニル－低級アルキルスルフィニル、フェニルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、フェニル－低級アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、C_3－C_8シクロアルキルアミノ、フェニル－低級アルキルアミノ、フェニルアミノ、ジ－低級アルキルアミノ、Ｎ－低級アルキル－Ｎ－フェニルアミノ、Ｎ－低級アルキル－Ｎ－フェニル－低級アルキルアミノ；低級アルキレンアミノ又は低級アルキレンアミノであって－Ｏ－，－Ｓ－もしくは－ＮＲ″－の介在しているもの（ここでＲ″は水素、低級アルキル又は低級アルカノイルである）；低級アルカノイルアミノ、フェニル－低級アルカノイルアミノ、フェニルカルボニルアミノ、低級アルカノイル、フェニル－低級アルカノイル、フェニルカルボニル、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、Ｎ－低級アルキルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－ジ－低級アルキルカルバモイル、Ｎ，Ｎ－低級アルキレンカルバモイル；Ｎ，Ｎ－低級アルキレンカルバモイルであって－Ｏ－，－Ｓ－もしくは－ＮＲ″－の介在しているもの（ここでＲ″は水素、低級アルキル又は低級アルカノイルである）、Ｎ－シクロアルキルカルバモイル、Ｎ－（低級アルキル置換化シクロアルキル）－カルバモイル、Ｎ－シクロアルキル－低級アルキルカルバモイル、Ｎ－（低級アルキル置換化シクロアルキル）－低級アルキルカルバモイル、Ｎ－ヒドロキシカルバモイル、Ｎ－フェニル－低級アルキルカルバモイル、Ｎ－フェニルカルバモイル、シアノ、スルホ、低級アルコキシスルホニル、スルファモイル、Ｎ－低級アルキルスルファモイル、Ｎ，Ｎ－ジ－低級アルキルスルファモイル及びＮ－フェニルスルファモイルより成る群由来の１～４個の置換基により置換されているものであり、このフェニル及びナフチルの置換基にあるフェニル基は置換されていないものか、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン及び／又はトリフルオロメチルにより置換されているものであり、

ここでヘテロアリールはインドリル、イソインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ〔ｂ〕フラニル、ベンゾ〔ｂ〕チエニル、ベンゾキサゾリル又はベンゾチアゾリルであり、これらのラジカルは置換されていないものか、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ及びトリフルオロメチルから選ばれる１～３個の同一もしくは異なる置換基により置換されているものである）、並びにその薬学的に受け入れられる塩である。

【００４６】

これらの化合物は特に式Ｉの化合物であって、

Ｚが１－イミダゾリル、１－（１，２，４－トリアゾリル）、１－（１，３，４－トリアゾリル）、１－（１，２，３－トリアゾリル）、１－テトラゾリル、２－テトラゾリル、３－ピリジル、４－ピリジル、４－ピリミジル、５－ピリミジニル又は２－ピラジニルであり、

R_1及びR_2が互いに独立して、それぞれ水素又は低級アルキルであるか；又はR_1及びR_2が共に１，４－ブチレンもしくはベンゾ基であり、

Ｒが低級アルキル；フェニルであって置換されていないものか、シアノ、カルバモイル、ハロゲン、低級アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、低級アルコキシもしくはフ

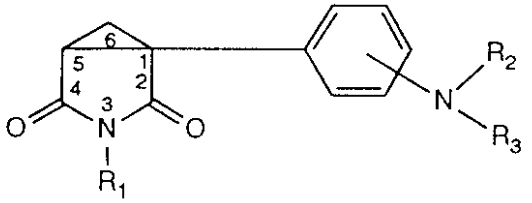
ェノキシにより置換されているもの；又はベンゾトリアゾリルもしくはベンゾ〔ｂ〕フラニルであり、この最後の２つのラジカルは置換されていないものか、低級アルキル、ハロゲン及びシアノより選ばれる１～３個の同一もしくは異なる置換基により置換されているものであり、そして
Ｘがまた、Ｚが１－イミダゾリル、１－（１，２，４－トリアゾリル）、１－（１，３，４－トリアゾリル）、１－（１，２，３－トリアゾリル）、１－テトラゾリル又は２－テトラゾリルである場合にハロゲンである化合物）、並びにその薬学的に受け入れられる塩である。

【００４７】

上記の群から特に挙げる個々の化合物は、

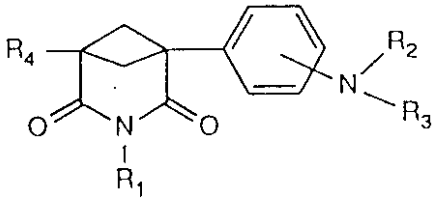
（１）４－〔α－（４－シアノフェニル）－α－フルオロ－１－（１，２，４－トリアゾリル）メチル〕－ベンゾニトリル、
（２）４－〔α－（４－シアノフェニル）－α－フルオロ－（２－テトラゾリル）メチル〕－ベンゾニトリル、
（３）４－〔α－（４－シアノフェニル）－α－フルオロ－（１－テトラゾリル）メチル〕－ベンゾニトリル、
（４）４－〔α－（４－シアノフェニル）－α－フルオロ－（１－イミダゾリル）メチル〕－ベンゾニトリル、
（５）１－メチル－６－〔α－（４－クロロフェニル）－α－フルオロ－（１，２，４－トリアゾリル）メチル〕－ベンゾトリアゾール、
（６）４－〔α－（４－シアノフェニル）－α－フルオロ－１－（１，２，３－トリアゾリル）メチル〕－ベンゾニトリル、
（７）７－シアノ－４－〔α－（４－シアノフェニル）－α－フルオロ－１－（１，２，４－トリアゾリル）メチル〕－２，３－ジメチルベンゾ〔ｂ〕フラン、
（８）４－〔α－（４－ブロモフェニル）－α－フルオロ－１－（１，２，４－トリアゾリル）メチル〕－ベンゾニトリル、
（９）４－〔α－（４－シアノフェニル）－α－フルオロ－（５－ピリミジル）メチル〕－ベンゾニトリル、
（１０）４－〔α－（４－ブロモフェニル）－α－フルオロ－（５－ピリミジル）メチル〕－ベンゾニトリル、
（１１）４－〔α－（４－シアノフェニル）－α－フルオロ－（３－ピリジル）メチル〕－ベンゾニトリル、
（１２）７－ブロモ－４－〔α－（４シアノフェニル）－α－フルオロ－（１－イミダゾリル）メチル〕－２，３－ジメチルベンゾ〔ｂ〕フラン、
（１３）７－ブロモ－４－〔α－（４－シアノフェニル）－α－フルオロ－（１，２，４－トリアゾリル）メチル〕－２，３－ジメチルベンゾ〔ｂ〕フラン、
（１４）４－〔α－（４－シアノフェニル）－α－フルオロ－（５－ピリミジル）メチル〕－ベンゾニトリル、
（１５）４－〔α－（４－ブロモフェニル）－α－フルオロ－（５－ピリミジル）メチル〕－ベンゾニトリル、
（１６）４－〔α－（４－シアノフェニル）－１－（１，２，３－トリアゾリル）メチル〕－ベンゾニトリル、
（１７）２，３－ジメチル－４－〔α－（４－シアノフェニル）－１－（１，２，４－トリアゾリル）メチル〕－７－シアノ－ベンゾ〔ｂ〕フラン、
（１８）４－〔α－（４－シアノフェニル）－（５－ピリミジル）メチル〕－ベンゾニトリル、
（１９）４－〔α－（４－ブロモフェニル）－（５－ピリミジル）メチル〕－ベンゾニトリル、
（２０）２，３－ジメチル－４－〔α－（４－シアノフェニル）－（１－イミダゾリル）メチル〕－７－ブロモ－ベンゾ〔ｂ〕フラン、

（２１）２，３－ジメチル－４－〔α－（４－シアノフェニル）－１－（１，２，４－トリアゾリル）メチル〕－７－ブロモ－ベンゾ〔ｂ〕フラン、
である。
【００４８】
（ｉ）ＥＰ－Ａ－１１４０３３号に定義されている次式Ｉの化合物。これらは特に次式Ｉの化合物、
【化１０】



(I)

（式中；R_1 は水素、
R_2 は水素、スルホ、C_1 －C_7 アルカノイル又はC_1 －C_7 アルカンスルホニルであり、そして
R_3 は水素であるか、又は
R_1 はC_1 －C_{12}アルキル、C_2 －C_{12}アルケニル、C_2 －C_7 アルキニル、C_3 －C_{10}シクロアルキル、C_3 －C_{10}シクロアルケニル、C_3 －C_6 シクロアルキル－C_1 －C_4 アルキル、C_3 －C_6 シクロアルキル－C_2 －C_4 アルケニルもしくはC_3 －C_6 シクロアルケニル－C_1 －C_4 アルキルであり、
R_2 は水素、C_1 －C_7 アルキル、スルホ、C_1 －C_7 アルカノイルもしくはC_1 －C_7 アルカンスルホニルであり、そして
R_3 は水素もしくはC_1 －C_7 アルキルである）、並びにこれらの化合物の塩である。
【００４９】
上記の群から特に挙げる個々の化合物は、
（１）１－（４－アミノフェニル）－３－メチル－３－アザビシクロ〔３．１．０〕ヘキサン－２，４－ジオン、
（２）１－（４－アミノフェニル）－３－ｎ－プロピル－３－アザビシクロ〔３．１．０〕ヘキサン－２，４－ジオン、
（３）１－（４－アミノフェニル）－３－イソブチル－３－アザビシクロ〔３．１．０〕ヘキサン－２，４－ジオン、
（４）１－（４－アミノフェニル）－３－ｎ－ヘプチル－３－アザビシクロ〔３．１．０〕ヘキサン－２，４－ジオン、
（５）１－（４－アミノフェニル）－３－シクロヘキシルメチル－３－アザビシクロ〔３．１．０〕ヘキサン－２，４－ジオン、
である。
【００５０】
（ｊ）ＥＰ－Ａ－１６６６９２号に定義されている次式Ｉの化合物。これらは特に次式Ｉの化合物、
【化１１】



(I)

（式中：R_1 は水素、１～１２個の炭素原子を有すアルキル、２～１２個の炭素原子を有すアルケニル、低級アルキニル、シクロアルキルもしくはシクロアルケニルであってそれぞれ３～１０個の炭素原子を有すもの、４～１０個の炭素原子を有すシクロアルキル－低級アルキル、５～１０個の炭素原子を有すシクロアルキル－低級アルケニル、４～１０個の炭素原子を有すシクロアルケニル－低級アルキル、又は６～１２個の炭素原子を有すアリールもしくは７～１５個の炭素原子を有すアリール－低級アルキルであって、それぞれが置換されていないものか、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アシルオキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ－低級アルキルアミノ、アシルアミノ又はハロゲンにより置換されているものであり、
R_2 は水素、低級アルキル、スルホ、低級アルカノイル又は低級アルカンスルホニルであり、
R_3 は水素又は低級アルキルであり、
R_4 は水素、低級アルキル、フェニル又はフェニルであって－Ｎ（R_2）（R_3）により置換されているものである）並びにその塩である。「低級」として記載のラジカルは最大７個迄の炭素原子を含むものである。

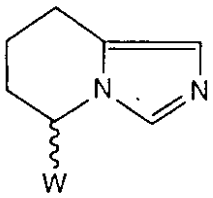
【００５１】

上記の群から特に挙げる個々の化合物は、
（１）１－（４－アミノフェニル）－３－ｎ－プロピル－３－アザビシクロ〔３．１．１〕ヘプタン－２，４－ジオン、
（２）１－（４－アミノフェニル）－３－メチル－３－アザビシクロ〔３．１．１〕ヘプタン－２，４－ジオン、
（３）１－（４－アミノフェニル）－３－ｎ－デシル－３－アザビシクロ〔３．１．１〕ヘプタン－２，４－ジオン、
（４）１－（４－アミノフェニル）－３－シクロヘキシル－３－アザビシクロ〔３．１．１〕ヘプタン－２，４－ジオン、
（５）１－（４－アミノフェニル）－３－シクロヘキシルメチル－３－アザビシクロ〔３．１．１〕ヘプタン－２，４－ジオン、
である。

【００５２】

（ｋ）ＥＰ－Ａ－３５６６７３号に定義されている次式Ｉの化合物。これらは特に次式Ｉの化合物、

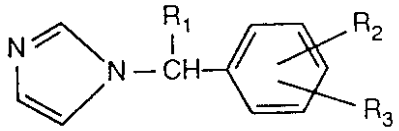
【化１２】



(I)

（式中：Ｗは、
（α）２－ナフチル又は１－アントリルラジカルであり、各ベンゼン環は置換されていないものか、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ及びニトロより選ばれる置換基に

より置換されているものであるか、又は
（β）４－ピリジル、２－ピリミジル又は２－ピラジニルであり、それらのラジカルそれぞれは置換されていないものか、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C_1 －C_4 アルコキシ及びC_2 －C_5 －アルコキシカルボニルより選ばれる置換基により置換されているものである）並びにその薬学的に受け入れられる塩である。
【００５３】
上記の群から特に挙げる個々の化合物は、
（１）５－（２′－ナフチル）－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン、
（２）５－（４′－ピリジル）－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン、
である。
【００５４】
（ｌ）ＥＰ－Ａ－３３７９２９号に定義されている次式Ｉ又はＩａの化合物。これらは特に次式Ｉ／Ｉａの化合物、
【化１３】



(I/Ia)

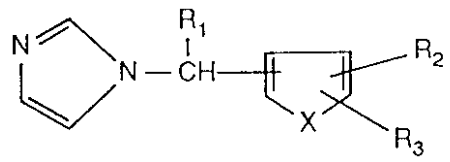
（式中：R_1 は水素、メチル、エチル、プロピル、プロペニル、イソプロピル、ブチル、ヘキシル、オクチル、デシル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル又はベンジルであり、
R_2 はベンジルオキシ、３－ブロモ、４－ブロモ－、４－クロロ－、２，３－、２，４－、４，５－又は４，６－ジクロロ－ベンジルオキシであり、そして
R_3 はシアノ；C_2 －C_{10}アルカノイルであって置換されていないものか、ハロゲン、メトキシ、アミノ、ヒドロキシ及び／又はシアノによりモノもしくはポリ置換化されているもの；ベンゾイルであって置換されていないものか、ハロゲン、C_1 －C_4 アルキル、メトキシ、アミノ、ヒドロキシ及びシアノの群由来の１もしくは複数の置換基により置換されているもの；カルボキシ、（メトキシ、エトキシ又はブトキシ）－カルボニル、カルバモイル、Ｎ－イソプロピルカルバモイル、Ｎ－フェニルカルバモイル、Ｎ－ピロリジルカルバモイル、ニトロ又はアミノである）並びにその塩である。
【００５５】
上記の群から特に挙げる個々化合物は、
（１）４－（２，４－ジクロロベンジルオキシ）－３－〔１－（１－イミダゾリル）－ブチル〕－ベンゾニトリル、
（２）４－（４－ブロモベンジルオキシ）－３－〔１－（１－イミダゾリル）－ブチル〕－フェニルペンチルケトン、
（３）４－（４－ブロモベンジルオキシ）－３－〔１－（１－イミダゾリル）－ブチル〕－ベンズアニリド、
（４）４－（４－ブロモベンジルオキシ）－３－〔１－（１－イミダゾリル）－ブチル〕－安息香酸、
（５）３－（２，４－ジクロロベンジルオキシ）－４－〔１－（１－イミダゾリル）－ブチル〕－ベンゾニトリル、
（６）３－（２，４－ジクロロベンジルオキシ）－４－〔１－（１－イミダゾリル）－ブチル〕－安息香酸メチルエステル、
（７）３－（２，４－ジクロロベンジルオキシ）－４－〔１－（１－イミダゾリル）－ブチル〕－安息香酸、

（８）３－（３－ブロモベンジルオキシ）－４－〔１－（１－イミダゾリル）－ブチル〕－ベンゾニトリル、
（９）４－（３－ブロモベンジルオキシ）－３－〔１－（１－イミダゾリル）－ブチル〕－ベンゾニトリル、
（１０）３－（４－ブロモベンジルオキシ）－４－〔１－（１－イミダゾリル）－ブチル〕－安息香酸、
（１１）３－（４－ブロモベンジルオキシ）－４－〔１－（１－イミダゾリル）－ブチル〕－ベンズアニリド、
（１２）３－（４－ブロモベンジルオキシ）－４－〔１－（１－イミダゾリル）－ブチル〕－フェニルペンチルケトン、
（１３）４－（４－ブロモベンジルオキシ）－３－〔１－（１－イミダゾリル）－ブチル〕－ベンゾニトリル、
（１４）３－（４－ブロモベンジルオキシ）－４－〔１－（１－イミダゾリル）－ブチル〕－ベンゾニトリル、
（１５）４－ニトロ－２－〔１－（１－イミダゾリル）－ブチル〕－フェニル－（２，４－ジクロロベンジル）エーテル、
（１６）４－アミノ－２－〔１－（１－イミダゾリル）－ブチル〕－フェニル－（２，４－ジクロロベンジル）エーテル、
（１７）（２，４－ジクロロベンジル）－〔２－（１－イミダゾリル－メチル）－４－ニトロフェニル〕エーテル、
である。

【００５６】

（ｍ）ＥＰ－Ａ－３３７９２８号に定義されている次式Ｉの化合物。これらは特に次式Ｉの化合物、

【化１４】



(I)

（式中：R_1 は水素、メチル、エチル、プロピル、プロペニル、イソプロピル、ブチル、ヘキシル、オクチル、デシル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル又はベンジルであり、
R_2 は水素、ハロゲン、シアノ、メチル、ヒドロキシメチル、シアノメチル、メトキシメチル、ピロリジニルメチル、カルボキシ、（メトキシ、エトキシ又はブトキシ）－カルボニル、カルバモイル、Ｎ－イソプロピルカルバモイル、Ｎ－フェニルカルバモイル、Ｎ－ピロリジルカルボニル；C_2 －C_{10}アルカノイルであって置換されていないものか、ハロゲン、メトキシ、エトキシ、アミノ、ヒドロキシ及び／又はシアノによりモノもしくはポリ置換化されているもの；あるいはベンゾイルであって置換されていないものか、ハロゲン、C_1 －C_4 アルキル、メトキシ、エトキシ、アミノ、ヒドロキシ及びシアノの群由来の１もしくは複数の置換基により置換されているものであり、
R_3 は水素、ベンジルオキシ、３－ブロモ－、４－ブロモ－、４－クロロ－、２，３－、２，４－、４，５－又は４，６－ジクロロ－ベンジルオキシであり、そして
Ｘは－ＣＨ＝Ｎ－；ＣＨ＝Ｎ（－Ｏ）－又は－Ｓ－である）並びにその塩である。

【００５７】

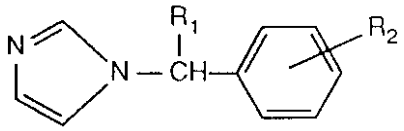
上記の群から特に挙げる個々の化合物は、
（１）５－〔１－（１－イミダゾリル）－ブチル〕－チオフェン－２－カルボニトリル、
（２）２－〔１－（１－イミダゾリル）－ブチル〕－チオフェン－４－カルボニトリル、

（３）２－〔１－（１－イミダゾリル）－ブチル〕－４－ブロモ－チオフェン、
（４）２－〔１－（１－イミダゾリル）－ブチル〕－５－ブロモ－チオフェン、
（５）５－〔１－（１－イミダゾリル）－ブチル〕－２－チエニルペンチルケトン、
（６）５－〔１－（１－イミダゾリル）－ブチル〕－２－チエニルエチルケトン、
（７）５－（４－クロロベンジルオキシ）－４－〔１－（１－イミダゾリル）－ペンチル〕－ピリジン－２－カルボニトリル、
（８）３－（４－クロロベンジルオキシ）－４－〔１－（１－イミダゾリル）－ペンチル〕－ピリジン－２－カルボニトリル、
（９）３－（４－クロロベンジルオキシ）－４－〔１－（１－イミダゾリル）－ペンチル〕－ピリジン－Ｎ－オキシド、
（１０）３－（４－クロロベンジルオキシ）－４－〔１－（１－イミダゾリル）－ペンチル〕－ピリジン、
である。

【００５８】

（ｎ）ＥＰ－Ａ－３４０１５３号に定義されている次式Ｉの化合物。これらは特に次式Ｉの化合物、

【化１５】



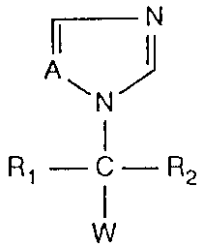
(I)

（式中：R_1 は水素、メチル、エチル、プロピル、プロペニル、イソプロピル、ブチル、ヘキシル、オクチル、デシル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル又はベンジルであり、そして
R_2 はメチル、エチル、プロピル、ベンジル、フェニル及びエテニルの群由来のラジカルであって、ヒドロキシ、シアノ、メトキシ、ブトキシ、フェノキシ、アミノ、ピロリジニル、カルボキシ、低級アルコキシカルボニルもしくはカルバモイルによって置換されていることがあるものであるか；あるいはR_2 はホルミルもしくはホルミル誘導体であってホルミル基と、アミン；又はヒドロキシルアミン、Ｏ－メチルヒドロキシルアミン、Ｏ－エチルヒドロキシルアミン、Ｏ－アリルヒドロキシルアミン、Ｏ－ベンジルヒドロキシルアミン、Ｏ－４－ニトロベンジルオキシヒドロキシルアミン、Ｏ－２，３，４，５，６－ペンタフルオロベンジルオキシヒドロキシルアミン、セミカルバジド、チオセミカルバジド、エチルアミン及びアニリンの群由来のアミン誘導体との反応により得られることができるもの；アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、カプロイル；ベンゾイルであって置換されていないものか、ハロゲン、C_1－C_4－アルキル、メトキシ、アミノ、ヒドロキシ及びシアノの群由来の１もしくは複数の置換基により置換されているもの；カルボキシ、（メトキシ、エトキシ又はブトキシ）－カルボニル、カルバモイル、Ｎ－イソプロピルカルバモイル、Ｎ－フェニルカルバモイル又はＮ－ピロリジルカルボニルである）、並びにその塩である。

【００５９】

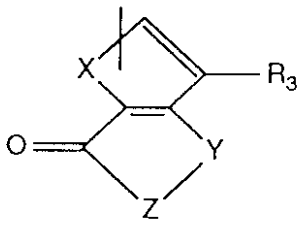
上記の群から特に挙げる個々の化合物は、
（１）４－（１－（１－イミダゾリル）－ブチル）－安息香酸メチルエステル、
（２）４－（１－（１－イミダゾリル）－ブチル）－安息香酸ブチルエステル、
（３）４－（１－（１－イミダゾリル）－ブチル）－フェニル－アセトニトリル、
（４）４－（１－（１－イミダゾリル）－ブチル）－ベンズアルデヒド、
（５）４－（１－（１－イミダゾリル）－ブチル）－ベンジルアルコール、
（６）｛４－〔１－（１－イミダゾリル）－ブチル〕－フェニル｝－２－プロピルケトン、

（７）４－〔１－（１－イミダゾリル）－ブチル〕－フェニルプロピルケトン、
（８）４－〔１－（１－イミダゾリル）－ブチル〕－フェニルブチルケトン、
（９）４－〔１－（１－イミダゾリル）－ブチル〕－フェニルペンチルケトン、
（１０）４－〔１－（１－イミダゾリル）－ブチル〕－フェニルヘキシルケトン、
である。
【００６０】
（ｏ）西ドイツ国特許出願ＤＥ－Ａ－４０１４００６号に定義されている次式Ｉの化合物。これらは特に次式Ｉの化合物、
【化１６】



(I)

〔式中：ＡはＮ原子又はＣＨラジカルであり、そして
Ｗは次式のラジカル
【化１７】



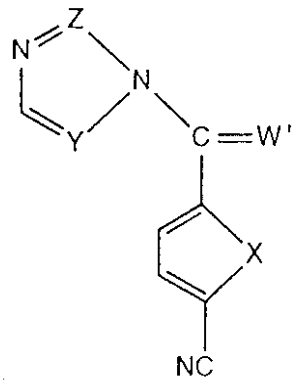
（式中：Ｘは酸素もしくは硫黄原子、又は－ＣＨ＝ＣＨ－基であり、
Ｙはメチレン基、酸素又は硫黄原子であり、
Ｚは－（CH_2）$_n$－基であって、ｎは１，２もしくは３であり、そして
（ａ）ＷにおけるR_3は水素であり、そしてR_1及びR_2は互いに独立して水素原子、C_1～C_{10}アルキル基もしくはC_3～C_7シクロアルキル基であるか、又は、
（ｂ）R_2はａ）において規定の通りであり、そしてR_1はR_3と一緒に－（CH_2）$_m$－基（ｍ＝２，３又は４）を形成せしめているかのいづれかである）である〕、並びにその薬学的に受け入れられる酸との付加塩である。
【００６１】
上記の群から特に挙げる個々の化合物は、
（１）５－〔１－（１－イミダゾリル）－ブチル〕－１－インダノン、
（２）７－〔１－（１－イミダゾリル）－ブチル〕－１－インダノン、
（３）６－〔１－（１－イミダゾリル）－ブチル〕－１－インダノン、
（４）６－（１－イミダゾリル）－６，７，８，９－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンズ〔ｅ〕インデン－３（２Ｈ）－オン、
（５）２－〔１－（１－イミダゾリル）－ブチル〕－４，５－ジヒドロ－６－オキソ－シクロペンタン〔ｂ〕－チオフェン、
（６）６－〔１－（１－イミダゾリル）－ブチル〕－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ナフタレン－１－オン、
（７）２－〔１－（１－イミダゾリル）－ブチル〕－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－４－オン、
（８）６－〔１－（１－イミダゾリル）－ブチル〕－２Ｈベンゾ〔ｂ〕フラン－３－オン、

（９）５－〔シクロヘキシル－（１－イミダゾリル）－メチル〕－１－インダノン、
（１０）２－〔１－（１－イミダゾリル）－ブチル〕－４，５－ジヒドロ－６Ｈ－ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－７－オン、
（１１）５－〔１－（１－イミダゾリル）－１－プロピル－ブチル〕－１－インダノン、
（１２）２－〔１－（１－イミダゾリル）－ブチル〕－４，５－ジヒドロ－６Ｈ－ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－７－オン、
（１３）２－〔１－（１－イミダゾリル）－ブチル〕－４，５－ジヒドロ－６－オキソ－シクロペンタ〔ｂ〕－チオフェン、
（１４）５－（１－イミダゾリルメチル）－１－インダノン、
（１５）５－〔１－（１，２，４－トリアゾリル）－メチル〕－１－インダノン、
である。

【００６２】

（ｐ）ＤＥ－Ａ－３９２６３６５号に定義されている次式Ｉの化合物。これらは特に次式Ｉの化合物、

【化１８】



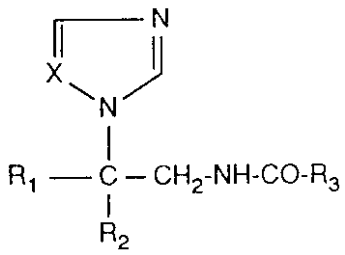
(I)

（式中：Ｗ′はシクロペンチリデン、シクロヘキシリデン、シクロヘプチリデン又は２－アダマンチリデンラジカルであり、
Ｘは原子団－ＣＨ＝ＣＨ－、酸素又は硫黄原子であり、そして
Ｙ及びＺは互いに独立して、それぞれメチン基（ＣＨ）又は窒素原子である）、並びにその薬学的に受け入れられる、酸との付加塩である。

【００６３】

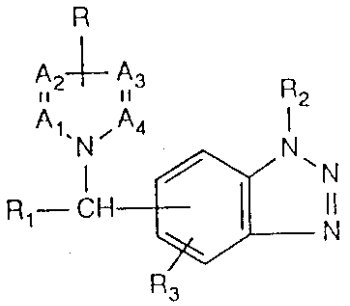
上記の群から特に挙げる化合物は、
（１）４－〔１－シクロヘキシリデン－１－（イミダゾリル）－メチル〕－ベンゾニトリル、
（２）４－〔１－シクロペンチリデン－１－（イミダゾリル）－メチル〕－ベンゾニトリル、
（３）４－〔１－シクロヘプチリデン－１－（イミダゾリル）－メチル〕－ベンゾニトリル、
（４）４－〔２－アダマンチリデン－１－（イミダゾリル）－メチル〕－ベンゾニトリル、
（５）４－〔１－シクロヘキシリデン－１－（１，２，４－トリアゾリル）－メチル〕－ベンゾニトリル、
（６）４－〔１－シクロペンチリデン－１－（１，２，４－トリアゾリル）－メチル〕－ベンゾニトリル、
（７）４－〔１－シクロヘプチリデン－１－（１，２，４－トリアゾリル）－メチル〕－ベンゾニトリル、
（８）４－〔２－アダマンチリデン－１－（１，２，４－トリアゾリル）－メチル〕－ベンゾニトリル、

（９）４－〔１－シクロヘキシリデン－１－（１，２，３－トリアゾリル）－メチル〕－ベンゾニトリル、
（１０）４－〔１－シクロペンチリデン－１－（１，２，３－トリアゾリル）－メチル〕－ベンゾニトリル、
（１１）５－〔シクロヘキシリデン－１－イミダゾリルメチル〕－チオフェン－２－カルボニトリル、
である。
【００６４】
（ｑ）ＤＥ－Ａ－３７４０１２５号に定義されている次式Ｉの化合物。これらは特に次式Ｉの化合物、
【化１９】



(I)

（式中：ＸはＣＨ又はＮであり、
R_1 及びR_2 は同一又は異なるものであり、それぞれフェニルもしくはハロフェニルであり、そして
R_3 はC_1 －C_4 アルキル；C_1 －C_4 アルキルであってＣＮ、C_1 －C_4 アルコキシ、ベンジルオキシ又はC_1 －C_4 アルコキシ－（モノ－、ジ－又はトリ－）エチレンオキシにより置換されているもの；C_1 －C_4 アルコキシ、フェニル；フェニルであってハロゲン又はシアノにより置換されているもの；C_5 －C_7 シクロアルキル基であって任意的にベンゼンと縮合しているもの、あるいはチエニル、ピリジル又は２－もしくは３－インドリルである）、並びにその酸付加塩である。
【００６５】
上記の群から特に挙げる化合物は、
（１）２，２－ビス（４－クロロフェニル）－２－（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－１－（４－クロロベンゾイル－アミノ）エタンである。
【００６６】
（ｒ）ＥＰ－Ａ－２９３９７８号に定義されている次式Ｉの化合物。これらは特に次式Ｉの化合物、
【化２０】



(I),

（式中：$-A_1=A_2-A_3=A_4-$は、－ＣＨ＝Ｎ－ＣＨ＝ＣＨ－，－ＣＨ＝Ｎ－ＣＨ＝Ｎ－及び－ＣＨ＝Ｎ－Ｎ＝ＣＨ－から選ばれる二価のラジカルであり、
Ｒは水素又はC_1 －C_6 アルキルであり、
R_1 は水素、C_1 －C_{10}アルキル、C_3 －C_7 シクロアルキル、Ar_1 、Ar_2 －C_1 －

C_6 アルキル、C_2 －C_6 アルケニル又はC_2 －C_6 アルキニルであり、
R_2 は水素；C_1 －C_{10}アルキルであって置換されていないものか、Ar_1 により置換されているもの；C_3 －C_7 シクロアルキル、ヒドロキシ、C_1 －C_6 アルコキシ、Ar_1、C_2 －C_6 アルケニル、C_2 －C_6 アルキニル、C_3 －C_7 シクロアルキル、ビシクロ〔２．２．１〕－ヘプタン－２－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデニル、１，２，３，４－テトラヒドロナフチル、ヒドロキシ；C_2 －C_6 アルケニルオキシであって置換されていないものか、Ar_2 により置換されているもの；C_2 －C_6 アルキニルオキシ、ピリミジルオキシ、ジ（Ar_2）－メトキシ、（１－C_1 －C_4 アルキル－４－ピペリジニル）オキシ、C_1 －C_{10}アルコキシ；又はC_1 －C_{10}アルコキシであってハロゲン、ヒドロキシ、C_1 －C_6 アルキルオキシ、アミノ、モノ－もしくはジ－（C_1 －C_6 アルキル）アミノ、トリフルオロメチル、カルボキシ、C_1 －C_6 アルコキシカルボニル、Ar_1，Ar_2 －Ｏ－，Ar_2 －Ｓ－、C_3 －C_7 シクロアルキル、２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシニル、１Ｈ－ベンズイミダゾリル、C_1 －C_4 アルキル置換化１Ｈ－ベンズイミダゾリル、（１，１′－ビフェニル）－４－イル又は２，３－ジヒドロ－２－オキソ－１Ｈ－ベンズイミダゾリルにより置換されているものであり、
R_3 は水素、ニトロ、アミノ、モノ－もしくはジ－（C_1 －C_6 アルキル）アミノ、ハロゲン、C_1 －C_6 アルキル、ヒドロキシ又はC_1 －C_6 アルコキシであり、
ここでAr_1 はフェニル、置換化フェニル、ナフチル、ピリジル、アミノピリジル、イミダゾリル、トリアゾリル、チエニル、ハロチエニル、フラニル、C_1 －C_6 アルキルフラニル、ハロフラニル又はチアゾリルであり、
Ar_2 はフェニル、置換化フェニル又はピリジルであり、そして
「置換化フェニル」は、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、トリフルオロメチル、C_1 －C_6 アルキル、C_1 －C_6 アルコキシ、C_1 －C_6 アルコキシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ヒドロキシイミノメチル、シアノ、アミノ、モノ－及びジ－（C_1 －C_6 アルキル）アミノ並びにニトロより成る群から各ケースにおいて互いに独立して選ばれる最大３個迄の置換基により置換されているフェニルである）、それらの薬学的に受け入れられる塩及び立体化学異性体である。

【００６７】

上記の群から特に挙げる個々の化合物は、
（１）６－〔（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－フェニルメチル〕－１－メチル－１Ｈ－ベンゾトリアゾール、
（２）６－〔（４－クロロフェニル）（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチル〕－１－メチル－１Ｈ－ベンゾトリアゾールである。

【００６８】

（ｓ）ＥＰ－Ａ－２５０１９８号に定義されている式IIの化合物、特に、
（１）２－（４－クロロフェニル）－１，１－ジ（１，２，４－トリアゾール－１－イルメチル）エタノール、
（２）２－（４－フルオロフェニル）－１，１－ジ（１，２，４－トリアゾール－１－イルメチル）エタノール、
（３）２－（２－フルオロ－４－トリフルオロメチルフェニル）－１，１－ジ（１，２，４－トリアゾール－１－イルメチル）エタノール、
（４）２－（２，４－ジクロロフェニル）－１，１－ジ（１，２，４－トリアゾール－１－イルメチル）エタノール、
である。

【００６９】

（ｔ）ＥＰ－Ａ－２８１２８３号に定義されている式Ｉの化合物、特に、
（１）（１R^*，２R^*）－６－フルオロ－２－（４－フルオロフェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロ－１－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イルメチル）ナフタレン、
（２）（１R^*，２R^*）－６－フルオロ－２－（４－フルオロフェニル）－１，２，３

，４－テトラヒドロ－１－（１Ｈ－イミダゾリルメチル）ナフタレン、
（３）（１Ｒ*，２Ｒ*）－及び（１Ｒ*，２Ｓ*）－２－（４－フルオロフェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロ－１－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イルメチル）ナフタレン－６－カルボニトリル、
（４）（１Ｒ*，２Ｒ*）－及び（１Ｒ*，２Ｓ*）－２－（４－フルオロフェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロ－１－（１Ｈ－イミダゾリルメチル）ナフタレン－６－カルボニトリル、
（５）（１Ｒ*，２Ｒ*）－及び（１Ｒ*，２Ｓ*）－１，２，３，４－テトラヒドロ－１－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イルメチル）ナフタレン－２，６－ジカルボニトリル、
（６）（１Ｒ*，２Ｒ*）－及び（１Ｒ*，２Ｓ*）－１，２，３，４－テトラヒドロ－１－（１Ｈ－イミダゾール－１－イルメチル）ナフタレン－２，６－ジカルボニトリル、
（７）（１Ｒ*，２Ｓ*）－２－（４－フルオロフェニル）－１，２，３，４－テトラヒドロ－１－（５－メチル－１Ｈ－イミダゾリルメチル）ナフタレン－６－カルボニトリル、
である。

【００７０】

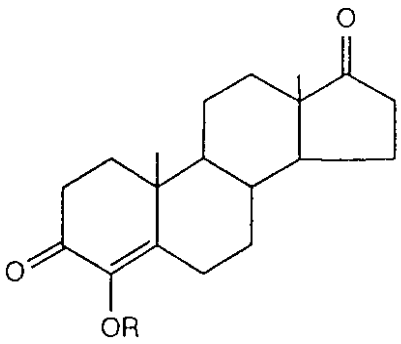
（ｕ）ＥＰ－Ａ－２９６７４９号に定義されている式Ｉの化合物、特に、
（１）２，２′－〔５－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イルメチル）－１，３－フェニレン〕ジ（２－メチルプロピオノニトリル）、
（２）２，２′－〔５－（イミダゾール－１－イルメチル）－１，３－フェニレン〕ジ（２－メチルプロピオノニトリル）、
（３）２－〔３－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）－５－（５Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イルメチル）フェニル〕－２－メチルプロピオノニトリル、
（４）２，２′－〔５－ジデュテリオ（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチル－１，３－フェニレン〕ジ（２－トリデュテリオメチル－３，３，３－トリデュテリオプロピオノニトリル）、
（５）２，２′－〔５－ジデュテリオ（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチル－１，３－フェニレン〕ジ（２－メチルプロピオノニトリル）、
である。

【００７１】

（ｖ）ＥＰ－Ａ－２９９６８３号に定義されている式Ｉの化合物、特に
（１）（Ｚ）－α－（１，２，４－トリアゾール－１－イルメチル）スチルベン－４，４′－ジカルボニトリル、
（２）（Ｚ）－４′－クロロ－α－（１，２，４－トリアゾール－１－イルメチル）スチルベン－４－カルボニトリル、
（３）（Ｚ）－α－（１，２，４－トリアゾール－１－イルメチル）－４′－（トリフルオロメチル）スチルベン－４－カルボニトリル、
（４）（Ｅ）－β－フルオロ－α－（１，２，４－トリアゾール－１－イルメチル）スチルベン－４，４′－ジカルボニトリル、
（５）（Ｚ）－４′－フルオロ－α－（イミダゾール－１－イルメチル）スチルベン－４－カルボニトリル、
（６）（Ｚ）－２′，４′－ジクロロ－α－（イミダゾール－１－イルメチル）スチルベン－４－カルボニトリル、
（７）（Ｚ）－４′－クロロ－α－（イミダゾール－１－イルメチル）スチルベン－４－カルボニトリル、
（８）（Ｚ）－α－（イミダゾール－１－イルメチル）スチルベン－４，４′－ジカルボニトリル、
（９）（Ｚ）－α－（５－メチルイミダゾール－１－イルメチル）スチルベン－４，４′－ジカルボニトリル、

（１０）（Ｚ）－２－〔２－（４－シアノフェニル）－３－（１，２，４－トリアゾール－１－イル）プロペニル〕ピリジン－５－カルボニトリル、
である。
【００７２】
（ｗ）ＥＰ－Ａ－２９９６８４号に定義されている式Ｉの化合物、特に
（１）２－（４－クロロベンジル）－２－フルオロ－１，３－ジ（１，２，４－トリアゾール－１－イル）プロパン、
（２）２－フルオロ－２－（２－フルオロ－４－クロロベンジル）－１，３－ジ（１，２，４－トリアゾール－１－イル）プロパン、
（３）２－フルオロ－２－（２－フルオロ－４－トリフルオロメチルベンジル）－１，３－ジ（１，２，４－トリアゾール－１－イル）プロパン、
（４）３－（４－クロロフェニル）－１－（１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（１，２，４－トリアゾール－１－イルメチル）ブタン－２－オール、
（５）２－（４－クロロ－α－フルオロベンジル）－１，３－ジ（１，２，４－トリアゾール－１－イル）プロパン－２－オール、
（６）２－（４－クロロベンジル）－１，３－ビス（１，２，４－トリアゾール－１－イル）プロパン、
（７）４－〔２－（４－クロロフェニル）－１，３－ジ（１，２，４－トリアゾール－１－イルメチル）エトキシメチル〕－ベンゾニトリル、
（８）１－（４－フルオロベンジル）－２－（２－フルオロ－４－トリフルオロメチルフェニル）－１，３－ジ（１，２，４－トリアゾール－１－イル）プロパン－２－オール、
（９）２－（４－クロロフェニル）－１－（４－フルオロフェノキシ）－１，３－ジ（１，２，４－トリアゾール－１－イル）プロパン－２－オール、
（１０）１－（４－シアノベンジル）－２－（２，４－ジフルオロフェニル）－１，３－ジ（１，２，４－トリアゾール－１－イル）プロパン－２－オール、
（１１）２－（４－クロロフェニル）－１－フェニル－１，３－ジ（１，２，４－トリアゾール－１－イル）プロパン－２－オール、
である。
【００７３】
（ｘ）ＥＰ－Ａ－３１６０９７号の請求項１に定義されている化合物、特に、
（１）１，１－ジメチル－８－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イルメチル）－２（１Ｈ）－ナフト〔２，１－ｂ〕フラノン、
（２）１，２－ジヒドロ－１，１－ジメチル－２－オキソ－８－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イルメチル）ナフト〔２，１－ｂ〕フラン－７－カルボニトリル、
（３）１，２－ジヒドロ－１，１－ジメチル－２－オキソ－８－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イルメチル）ナフト〔２，１－ｂ〕フラン－７－カルボキシアミド、
（４）１，２－ジヒドロ－１，１－ジメチル－２－オキソ－８－〔ジ（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチル〕ナフト〔２，１－ｂ〕フラン－７－カルボニトリル、
である。
【００７４】
（ｙ）ＥＰ－Ａ－３５４６８９号に定義されている式Ｉの化合物、特に、
（１）４－〔２－（４－シアノフェニル）－３－（１，２，４－トリアゾール－１－イル）－プロピル〕ベンゾニトリル、
（２）４－〔１－（４－クロロベンジル）－２－（１，２，４－トリアゾール－１－イル）－エチル〕ベンゾニトリル、
（３）４－〔２－（１，２，４－トリアゾール－１－イル）－１－（４－〔トリフルオロメチル〕ベンジル）エチル〕ベンゾニトリル、
（４）４－〔２－（１，２，４－トリアゾール－１－イル）－１－（４－〔トリフルオロメトキシ〕ベンジル）エチル〕ベンゾニトリル、

である。
【００７５】
（ｚ）ＥＰ－Ａ－３５４６８３号に定義されている式Ｉの化合物、特に、
（１）６－〔２－（４－シアノフェニル）－３－（１，２，４－トリアゾール－１－イル）－プロピル〕ニコチノニトリル、
（２）４－〔１－（１，２，４－トリアゾール－１－イル－メチル）－２－（５－〔トリフルオロメチル〕ピリド－２－イル）エチル〕ベンゾニトリル、
である。
【００７６】
列挙できるステロイド系アロマターゼ阻害剤の例は；
（ａａ）ＥＰ－Ａ－１８１２８７号に定義されている式Ｉの化合物である。これらは特に次式Ｉの化合物
【化２１】



(I)

（式中、Ｒは水素、アセチル、ヘプタノイル又はベンゾイルである）である。
【００７７】
上記の群から特に挙げる個々の化合物は、
（１）４－ヒドロキシ－４－アンドロステン－３，１７－ジオンである。
【００７８】
（ａｂ）米国特許第４３２２４１６号の請求項に定義されている化合物は特に１０－（２－プロピニル）－オエストル－４－エン－３，１７－ジオンである。
【００７９】
（ａｃ）ＤＥ－Ａ－３６２２８４１号の請求項に定義されている化合物は特に６－メチル－エネアンドロスター１，４－ジエン－３，１７－ジオンである。
【００８０】
（ａｄ）英国特許出願ＧＢ－Ａ－２１７１１００号に定義されている化合物は特に４－アミノアンドロスター１，４，６－トリエン－３，１７－ジオンである。
【００８１】
更には：（ａｅ）アンドロスター１，４，６－トリエン－３，１７－ジオンである。
【００８２】
（ａ）から（ｚ）と（ａａ）から（ａｄ）にて挙げた特許出願の内容、特にそれらに開示されている化合物及びそれらに例示として開示されている化合物の群は、本出願の開示内容に参考文献として組入れる。
【００８３】
化合物を定義付けするために本明細書に用いている一般語は以下の意味を有す。
【００８４】
語「低級」によって表わされている有機ラジカルは７個以下、好ましくは４個以下の炭素原子を含むものをいう。
【００８５】
アシルは特に低級アルカノイルである。

【００８６】
アリールは例えばフェニル又は１－もしくは２－ナフチルであり、それぞれの置換されていないもの、あるいは低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ－低級アルキルアミノ、低級アルカノイルアミノ又はハロゲンにより置換されているものである。
【００８７】
上記に挙げた化合物の薬学的に受け入れられる塩は、例えば薬学的に受け入れられる酸付加塩又は薬学的に受け入れられる金属塩もしくはアンモニウム塩である。
【００８８】
薬学的に受け入れられる酸付加塩は特に、適当な無機酸又は有機酸、例えば強無機酸、例えば塩酸、硫酸もしくはリン酸、又は有機酸、特に脂肪族又は芳香族カルボキシル酸又はスルホン酸、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、乳酸、ヒドロキシコハク酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、ヒドロキシマレイン酸、ピルビン酸、フェニル酢酸、安息香酸、４－アミノ安息香酸、アントラニル酸、４－ヒドキシ安息香酸、サルチル酸、４－アミノサルチル酸、パモイン酸（ｐａｍｏｉｃ　ａｃｉｄ）、グルコン酸、ニコチン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ハロベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、スルファニル酸もしくはシクロヘキシルサルファミン酸との塩；あるいはその他の酸性有機物質例えばアスコルビン酸との塩である。薬学的に受け入れられる塩は例えばアミノ酸、例えばアルギニン又はリジンにより形成されることもできる。
【００８９】
酸性基、例えば遊離のカルボキシ基又はスルホ基を含む化合物は薬学的に受け入れられる金属塩あるいはアンモニウム塩、例えばアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩もしくはカルシウム塩、更にはアンモニア又は適当な有機アミン由来のアンモニウ塩を形成することもできる。特に考えられるのは、脂肪族、脂環式、脂環式－脂肪族あるいは芳香脂肪族第１、第２又は第３モノ－、ジ－もしくはポリ－アミン、例えば低級アルキルアミン、例えばジ－もしくはトリ－エチルアミン、ヒドロキシ－低級アルキルアミン、例えば２－ヒドロキシエチルアミン、ビス（２－ヒドロキシエチル）アミンもしくはトリス（２－ヒドロキシエチル）アミン、塩基性脂肪族エステル、又はカルボキシル酸、例えば４－アミノ安息香酸２－ジエチルアミノエチルエステル、低級アルキレンアミノ、例えば１－エチルピペリジン、シクロアルキルアミン例えばジシクロヘキシルアミン、ベンジルアミン、例えばＮ，Ｎ′－ジベンジルエチレンジアミン；更にはヘテロ環塩基、例えばピリジン型、例えばピリジン、コリジン又はキノリンである。
【００９０】
もし複数の酸性又は塩基性基が存在するならば、モノ－もしくはポリ塩が形成されうる。酸性及び塩基性基を有する本発明に関する化合物は分子内塩の形、即ち双性イオンの形、そして該分子の他の部分が通常の塩の形にあることができる。
【００９１】
前記の個々の化合物のケースにおいて、該薬学的に受け入れられる塩はこの個々の化合物が塩形成できる限り各ケースに含まれる。
【００９２】
遊離及び塩の形の両方における上記の個々の化合物を含む列挙した化合物は水和物の形にあることもでき、又はそれらの結晶体は例えば結晶化のために用いた溶媒も含みうる。本発明これら全ての形にあるものに関する。
【００９３】
前記の個々の化合物を含む多数の化合物は少なくとも１個の不斉炭素原子を含む。従ってそれらはＲ－又はＳ－鏡像異性体及びその鏡像異性体混合物、例えばラセミ体でありうる。本発明はそれら全ての形の利用、並びに全ての更なる異性体及び少なくとも２種の異性体の混合物、例えば立体異性体又は鏡像異性体であって分子において１もしくは複数の更

なる不斉中心が存在する場合に見られる異性体の混合物の利用に関する。更に、例えば全ての幾何学異性体、例えば該化合物が１もしくは複数個の二重結合を有する場合に見られるシス－及びトランス－異性体も含まれる。

【００９４】

本発明は最も特に、女性霊長類の月経周期に実質的に影響を及ぼすことなく生殖年齢の女性霊長類における避妊を目的とする、５－（ｐ－シアノフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン（＝ファドロゾール）の利用、このような化合物を利用しての女性霊長類におけるこのような避妊のための方法、及び女性霊長類におけるこのような避妊のための製剤の調製のためのこのような化合物の利用に関する。

【００９５】

本発明は更に、女性霊長類の月経周期に実質的に影響を及ぼすことなく生殖年齢の女性霊長類における避妊を目的とする前記の化合物の光学的対掌体、即ち、

（ａ）（－）－５－（ｐ－シアノフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン及び（ｂ）（＋）－５－（ｐ－シアノフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン、特に（－）対掌体（ａ）又はその薬学的に受け入れられる酸付加塩の利用、このような化合物を利用しての女性霊長類におけるこのような避妊のための方法、及び女性霊長類におけるこのような避妊のための製剤の調製のためのこのような化合物の利用に関する。

【００９６】

本発明は更に、生殖年齢の女性霊長類における避妊のための、

－４－〔α－（４－シアノフェニル）－５－イソチアゾリルメチル〕－ベンゾニトリル、

－４－〔α－（４－シアノフェニル）－α－フルオロ－１－（１，２，４－トリアゾリル）メチル〕－ベンゾニトリル、

－４－〔α－（４－シアノフェニル）－１－（１，２，４－トリアゾリル）メチル〕－ベンゾニトリル、

－４－〔α－（４－シアノフェニル）－（２－テトラゾリル）メチル〕－ベンゾニトリル、

－４－〔α－（４－シアノフェニル）－１－（１，２，３－トリアゾリル）メチル〕－ベンゾニトリル、

－４－〔α－（４－シアノフェニル）－１－イミダゾリルメチル〕－ベンゾニトリル、

又はその薬学的に受け入れられる塩を、女性霊長類の月経周期が実質的に影響を受けないままである投与量において用いること、このような化合物を用いての女性霊長類におけるこのような避妊のための方法、及び女性霊長類におけるこのような避妊のための製剤の調製のためのこれらの化合物の利用に関する。

【００９７】

上記に述べた通り、アロマターゼ阻害剤は女性の周期が実質的にこれによって影響を受けることなく女性霊長類における受精又は着床を阻止するための薬品製剤の調製のために利用されうる。

【００９８】

本発明に従って調製されうる薬品製剤は、経腸的、例えば経口又は直腸投与、更には経皮的又は舌下的投与、並びに非経口的、例えば静脈内、皮下及び筋肉内投与のための製剤である。特に経口及び／又は舌下的投与のための適切な単位投与形態、例えば糖衣錠剤、錠剤又はカプセルは、好ましくは約０．０１㎎～約２０㎎、特に約０．１㎎～約１０㎎の前記の化合物又はその薬学的に受け入れられる塩のうちの１種を、薬学的に受け入れられる担体と一緒に含んで成る。このような薬品製剤中の活性成分の比率は約０．００１％～約６０％、好ましくは約０．１％～約２０％である。

【００９９】

経口投与のための薬品製剤の適切な賦形剤は賦形薬、例えば糖類例えばラクトース、サッカロース、マンニトールもしくはソルビトール、セルロース調製物及び／又はリン酸カルシウム、例えばリン酸三カルシウムもしくはリン酸水素カルシウム、及び結合剤、例えば

デンプン、例えばトウモロコシ、麦、米もしくはポテトデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース及び／もしくはヒドロキシプロピルセルロース、膨化剤、例えば上記のデンプン、更にはカルボキシメチルデンプン、架橋化ポリビニルピロリドン、寒天、アルギン酸もしくはその塩例えばアルギン酸ナトリウム塩、及び／又はセルロース、例えば結晶状、特に微結晶状のもの、及び／又は流動調節剤及び潤滑剤、例えば圭酸、ステアリン酸もしくはそれらの塩、例えばステアリン酸マグネシウムもしくはステアリン酸カルシウム塩及び／又はポリエチレングリコールである。

【０１００】

糖衣錠核は任意的に適切な腸溶皮が施されることがあり、それに利用されるのはとりわけ、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール及び／もしくは二酸化チタンを含んで成りうる濃縮糖溶液、又は適切な溶媒もしくは混合溶媒中の被覆溶液、あるいは腸溶皮の調製のための適当なセルロース調製物、例えばアセチルセルロースフタレートもしくはヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートの溶液である。

【０１０１】

その他の投与用薬品製剤はゼラチンより成る乾燥封入カプセル、更にはゼラチン及び可塑剤、例えばソルビトール又はグリセロールより成る軟質封入カプセルである。この乾燥封入カプセルは顆粒状の活性成分を、例えば賦形薬例えばラクトース、結合剤例えばデンプン及び／又は潤滑剤例えばタルクもしくはステアリン酸マグネシウム、更には所望するならば安定剤との混合状態において含みうる。軟質カプセルにおいて、該活性成分は好ましくは適当な油状賦形剤、例えば脂肪油、パラフィン油もしくは液状ポリエチレングリコール中に溶解又は懸濁されており、これに安定剤及び／もしくは抗菌剤も加えられていることができる。舌下による該活性成分の摂取ができるだけ迅速に行なわれるように、容易にかみ砕くことができるカプセルも利用できうる。

【０１０２】

適切な経腸投与薬品製剤は例えば活性成分と座薬ベースの組合せより成る座薬である。適切な座薬ベースは例えば天然又は合成トリグリセリド、パラフィンハイドロカーボン、ポリエチレングリコールもしくは高級アルカノールである。活性成分とベース材料の組合せを含むゼラチン直腸カプセルも利用されうる。適当なベース材料は例えば液状トリグリセリド、ポリエチレングリコール又はパラフィンハイドロカーボンである。

【０１０３】

経皮投与のための適切な製剤は活性成分を担体と一緒に含んで成る。好都合な担体は、対象体の皮膚への通過を促進するために働く吸収性である薬学的に受け入れられる溶媒を含む。皮下システムは一般に絆創膏の形であり、これは支持体、該活性成分を必要ならば担体と一緒に含む供給コンテナー、任意に該活性成分を対象体の皮膚上に比較的長い時間にわたって調節且つ確立した速度にて放出せしめる分離デバイス、及び皮膚にこのシステムを固定する手段を含んで成る。

【０１０４】

非経口投与のためには特に水溶性状態における活性成分の水性溶液、例えば活性成分の水溶性塩の状態、更には懸濁状態、例えば関連する油状注射懸濁物が適切であり、利用されるのは脂肪親和性溶媒もしくはビヒクル、例えば脂肪油、例えばゴマ油、又は合成脂肪酸エステル、例えばエチルオレエート、又はトリグリセリドであり、あるいは水性注射懸濁物であって粘度上昇剤例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、ソルビトール及び／もしくはデキストラン、任意的に安定剤を含むものが適当である。

【０１０５】

着色剤又は色素を薬品製剤、特に錠剤もしくは糖衣錠皮膜に、例えば区別を目的とするため、又は異なる投与量の活性成分の指標とするために加えることがある。

【０１０６】

本発明の薬品製剤は周知の方法、例えば常用の混合、顆粒化、糖衣化、溶解又は凍結乾燥処理によって調製されうる。例えば経口投与のための薬品製剤は、該活性成分を固形担体と混合せしめ、得られる混合物を任意的顆粒状にし、所望する又は必要ならば適切な賦形

薬を添加せしめ、そしてこの混合物又は顆粒物を加工せしめて錠剤又は糖衣錠を形成せしめることによって得られる。

【０１０７】

以下の実施例において詳細する本発明は単なる例示であり、本発明の範囲を限定する意図はない。

【０１０８】

温度はセッ氏で表わしている。以下の略語を用いた：エーテル＝ジエチルエーテル；酢酸エチル＝酢酸エチルエステル；ＴＨＦ＝テトラヒドロフラン；ヘキサン＝ｎ－ヘキサン；ＤＭＳＯ＝ジメチルスルホキシド；ＤＭＦ＝ジメチルホルムアミド；Ｎ－フルオロ－ジメチルサッカリンスルタム＝Ｎ－フルオロ－３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１，２－ベンゾチアゾール－１，１－ジオキサイド；ＴＬＣ＝薄層クロマトグラフィー；ＲＴ＝室温；ＭＳ（ＦＡＢ）＝質量スペクトル（「高速原子衝撃法」）。

【０１０９】

【実施例】

実施例１：４－〔α－（４－シアノフェニル）－α－フルオロ－１－（１，２，４－トリアゾリル）メチル〕－ベンゾニトリル

１．６mlのトルエン中の０．８mmolのヘキサメチルジシラザンカリウムの溶液を５mlのＴＨＦにより希釈せしめ、－７８℃に冷却した後、３mlのＴＨＦ中の１９０mgの４－〔α－（４－シアノフェニル）－１－（１，２，４－トリアゾリル）メチル〕－ベンゾニトリルの溶液（ＥＰ－Ａ－２３６９４０号、実施例２０ａを参照のこと）をこれに加えた。同じ温度で１時間攪拌せしめた後、３mlのＴＨＦ中の３０１mgのＮ－フルオロ－ジメチルサッカリンスルタムの濃赤色溶液にそれらを滴下せしめた。－７８℃にて更に１．５時間後、この反応混合物を１時間かけてＲＴに温め、そして水中の塩化アンモニウム飽和溶液に注ぎ入れ、その後塩化メチレンにより抽出せしめた。塩化マグネシウムで乾燥そしてエバポレーションによるこの溶液の濃縮により粗生成物が得られ、これをフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、９：１、４：１～１：１のヘキサン／酢酸エチル）により精製した。ＴＬＣ（SiO_2、９：１の$CHCl_3$／メタノール、Ｒｆ＝０．８５）；ＩＲ（ＫＢｒ）：２２２０cm^{-1}；^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ（ppm）＝７．４６及び７．７６（８Ｈ，ｍ），８．０７（１Ｈ，ｓ），８．１６（１Ｈ，ｓ）。

【０１１０】

実施例２：４－〔α－（４－シアノフェニル）－α－フルオロ－（２－テトラゾリル）メチル〕－ベンゾニトリル

実施例１と同様に、４－〔α－（４－シアノフェニル）－（２－テトラゾリル）メチル〕－ベンゾニトリル（ＥＰ－Ａ－４０８５０９号、実施例７及び２参照）を、Ｎ－フルオロ－ジメチルサッカリンスルタムを用いて表題の化合物に変換せしめた。融点１４５－１４６℃。

【０１１１】

実施例３：４－〔α－（４－シアノフェニル）－α－フルオロ－（１－テトラゾリル）メチル〕－ベンゾニトリル

実施例１と同様に、４－〔α－（４－シアノフェニル）－（１－テトラゾリル）メチル〕－ベンゾニトリル（ＥＰ－Ａ－４０８５０９号、実施例７を参照のこと）を、Ｎ－フルオロ－ジメチルサッカリンスルタムを用いて表題の化合物に変換せしめた。

【０１１２】

実施例４：４－〔α－（４－シアノフェニル）－α－フルオロ－（１－イミダゾリル）メチル〕－ベンゾニトリル

実施例１と同様に、１．０７５ｇの４－〔α－（４－シアノフェニル）－（１－イミダゾリル）メチル〕－ベンゾニトリル（ＥＰ－Ａ－２３６９４０号、実施例２ａ，３，４及び２３を参照のこと）を、９３０mgのヘキサメチルジシリザンカリウムと１．７ｇのＮ－フルオロ－ジメチルサッカリンスルタムを用いて、表題の化合物に変換せしめた。融点１３３℃、ＭＳ（ＦＡＢ）：$(M+H)^+$＝３０３、ＴＬＣ（９：１の塩化メチレン／メタノ

ール）：Ｒｆ＝０．７。

【０１１３】

実施例５：１－メチル－６－〔α－（４－クロロフェニル）－α－フルオロ－１－（１，２，４－トリアゾリル）メチル〕－ベンゾトリアゾール

実施例１と同様に、１－メチル－６－〔α－（４－クロロフェニル）－１－（１，２，４－トリアゾリル）メチル〕－ベンゾトリアゾール（ＥＰ－Ａ－２９３９７８号、例えば実施例２０を参照のこと）を、Ｎ－フルオロ－ジメチルサッカリンスルタムを用いて表題の化合物に変換せしめた。

【０１１４】

実施例６：４－〔α－（４－シアノフェニル）－α－フルオロ－（１，２，３－トリアゾリル）メチル〕－ベンゾニトリル

実施例１と同様に、４－〔α－（４－シアノフェニル）－１－（１，２，３－トリアゾリル）メチル〕－ベンゾニトリルを、Ｎ－フルオロ－ジメチルサッカリンスルタムを用いて表題の化合物に変換せしめた。融点１３８－１４０℃。

【０１１５】

該出発材料は以下の通りに調製した。

【０１１６】

（ａ）　４－〔α－（４－シアノフェニル）－１－（１，２，３－トリアゾリル）メチル〕－ベンゾニトリル

一定の温度（２５－２６．５℃）にて、５mlのＤＭＦ中の６４０mgの４－〔１－（１，２，３－トリアゾリル）メチル〕－ベンゾニトリルを３０分間かけて５mlのＤＭＦ中の１．０７ｇのカリウム第３ブトキシドの混合物に滴下した。２０℃で更に３０分経過後、５mlのＤＭＦ中の５２５mgの４－フルオロベンゾニトリルをこの反応混合物に加え、次にこれを室温で１．５時間攪拌せしめた。この反応混合物を次に０℃迄冷やし、CH_2Cl_2により希釈し、そして６ＮのＨＣｌで中和せしめた。この反応混合物を濃縮せしめ、そして水／CH_2Cl_2で処理し、そしてこの水性相を除去した。この有機相をブライン（ｂｒｉｎｅ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥せしめ、そして濃縮せしめた。この粗生成物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、トルエンから３：１のトルエン／酢酸エチル）により精製し、そしてCH_2Cl_2／エタノール／ヘキサンより結晶化させ、出発材料（ａ）が得られた。融点＞２３０℃、ＩＲ（CH_2Cl_2）：２２３０，１６０５，１５００，１１６０cm^{-1}。

【０１１７】

該出発材料（ａ）の調製のための先駆体を以下の通りに調製した。

（１）４－〔１－（１，２，３－トリアゾリル）メチル〕－ベンゾニトリル

８ｇの１，２，３－トリアゾール、１０．６７ｇの炭酸カリウム及び７５０mgのヨウ化カリウムを３７５mlのアセトン中の１５．１３ｇの４－ブロモメチルベンゾニトリルの溶液に順々に加えた。次にこの反応混合物を５５℃で７．５時間攪拌せしめ、その後冷却及び濃縮せしめた。この残渣をCH_2Cl_2に溶かし、そして水及びブラインで順に洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥させた後、この溶液を濃縮せしめ、そして得られる粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し（SiO_2、３：１９のトルエン／酢酸エチル）、先駆体（１）を得た。ＩＲ（CH_2Cl_2）：２２３０，１６１５，１２２５，１０７５cm^{-1}。

【０１１８】

実施例７：７－シアノ－４－〔α－（４－シアノフェニル）－α－フルオロ－１－（１，２，４－トリアゾリル）メチル〕－２，３－ジメチルベンゾ〔ｂ〕フラン

実施例１と同様に、７－シアノ－４－〔α－（４－シアノフェニル）－１－（１，２，４－トリアゾリル）メチル〕－２，３－ジメチルベンゾ〔ｂ〕フランを、Ｎ－フルオロ－ジメチルサッカリンスルタムを用いて表題の化合物に変換せしめた。

【０１１９】

該出発材料は以下の通りに調製した。

【０１２０】
（ａ） ７－シアノ－４－〔α－（４－シアノフェニル）－１－（１，２，４－トリアゾリル）メチル〕－２，３－ジメチルベンゾ〔ｂ〕フラン
実施例６（ａ）と同様に、２５２mgの７－シアノ－４－〔１－（１，２，４－トリアゾリル）メチル〕－２，３－ジメチルベンゾ〔ｂ〕フラン（ＥＰ－Ａ－４４５０７３号、実施例２と１を参照のこと）を、ＤＭＦ中の３０８mgのカリウム第３－ブトキシドと１５２mgの４－フルオロベンゾニトリルを用いて出発材料（ａ）に変換せしめた。融点（エーテル／ヘキサン）：２００－２０２℃、ＩＲ（CH_2Cl_2）：３０５１，１６１３，１４９９，１３５１，１１０４cm^{-1}。
【０１２１】
実施例８：４－〔α－（４－ブロモフェニル）－α－フルオロ－１－（１，２，４－トリアゾリル）メチル〕－ベンゾニトリル
実施例１と同様に、４－〔α－（４－ブロモフェニル）－１－（１，２，４－トリアゾリル）メチル〕－ベンゾニトリルを、Ｎ－フルオロ－ジメチルサッカリンスルタムを用いて表題の化合物に変換せしめた。
【０１２２】
該出発材料は以下の通りに調製した。
【０１２３】
（ａ） ４－〔α－（４－ブロモフェニル）－１－（１，２，４－トリアゾリル）メチル〕－ベンゾニトリル
実施例６（ａ）と同様に、１９０mgの１－（４－ブロモフェニル）－１，２，４－トリアゾールを、１８８mgのカリウム第３－ブトキシドと１０６mgの４－フルオロベンゾニトリルを用い、出発材料（ａ）に変換せしめた。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ＝６．７３（１Ｈ，ｓ），７．０５及び７．５５（４Ｈ，ｍ），７．２及び７．６８（４Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ），８．０５（１Ｈ，ｓ）。
【０１２４】
該出発材料（ａ）の調製のための先駆体は以下の通りに調製した。
【０１２５】
（１）１－（４－ブロモベンジル）－１，２，４－トリアゾール
３０mlのアセトン中の１ｇの４－ブロモベンジルブロミド、０．４１ｇの１，２，４－トリアゾール、０．５５ｇの炭酸カリウム及び３３mgのヨウ化カリウムの混合物を５０℃で２０時間攪拌した。固体状物質を濾過により除去し、そしてこの溶液をエバポレーションによって濃縮せしめた。得られる粗製先駆体（１）をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、１：１のヘキサン／酢酸エチル）により精製し、そしてエーテルより結晶化せしめた。融点７７－７９℃、^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ＝５．３（２Ｈ，ｓ），７．１５及び７．５（４Ｈ，ｍ），７．９５（１Ｈ，ｓ），８．０８（１Ｈ，ｍ）。
【０１２６】
実施例９：４－〔α－（４－シアノフェニル）－α－フルオロ－（５－ピリミジル）メチル〕－ベンゾニトリル
実施例１と同様に、４－〔α－（４－シアノフェニル）－（５－ピリミジル）メチル〕－ベンゾニトリルを、Ｎ－フルオロ－ジメチルサッカリンスルタムを用いて表題の化合物に変換せしめた。
【０１２７】
該出発材料は以下の通りに調製した。
【０１２８】
ａ）４－〔α－（４－シアノフェニル）－（５－ピリミジル）メチル－ベンゾニトリル
１．２５ｇ（５．５３mmol）の塩化錫（II）２水和物及び３．２mlの濃塩酸を、１０mlの氷酢酸中の８６３mg（２．７６mmol）の４－〔α－（４－シアノフェニル）－α－ヒドロキシ－（５－ピリミジル）メチル〕－ベンゾニトリル（実施例１５（ｂ２））の溶液に加え、この反応混合物を還流のもとで２時間煮沸せしめた。冷却後、この反応混合物を大量

の水の中に注ぎ入れた。この沈殿物を吸引しながら濾過し、水で洗浄し、乾燥させ、そして４mlのＴＨＦに溶かした。０．２３mlのピリジンをこの溶液に加え、これを次に室温で３時間攪拌し、濾過し、そしてこの濾液をエバポレーションにより濃縮せしめた。得られる油状の残渣をカラムクロマトグラフィー（１００gのシリカゲル／酢酸エチル）により精製し、表題の化合物が得られた。融点１４０－１４１℃（エーテル／石油エーテルより）、Ｒｆ値：０．２５（シリカゲル／酢酸エチル）、ＩＲ（CH_2Cl_2）：２２２３cm^{-1}、^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ＝５．６３（ｓ，１Ｈ），７．２４（ｄ，４Ｈ），７．６８（ｄ，４Ｈ），８．４８（ｓ，２Ｈ），９．１８（ｓ，１Ｈ）。

【０１２９】

実施例１０：４－〔α－（４－ブロモフェニル）－α－フルオロ－（５－ピリミジル）メチル〕－ベンゾニトリル

実施例１と同様に、４－〔α－（４－ブロモフェニル）－（５－ピリミジル）メチル〕－ベンゾニトリルを、Ｎ－フルオロ－ジメチルサッカリンスルタムを用いて表題の化合物に変換せしめた。

【０１３０】

該出発材料は以下の通りに調製した。

【０１３１】

（ａ）　４－〔α－（４－ブロモフェニル）－（５－ピリミジル）メチル〕－ベンゾニトリル

実施例９ａと同様に、４－〔α－（４－ブロモフェニル）－α－ヒドロキシ－（５－ピリミジル）メチル〕－ベンゾニトリル〔実施例１５（ｂ１）〕を、氷酢酸中において、塩化錫（II）２水和物と濃ＨＣｌにより還元させた。

【０１３２】

実施例１１：４－〔α－（４－シアノフェニル）－α－フルオロ－（３－ピリジル）メチル〕－ベンゾニトリル

実施例１と同様に、４－〔α－（４－シアノフェニル）－（３－ピリジル）メチル〕－ベンゾニトリル（ＥＰ－Ａ－２３６９４０号、実施例２１を参照のこと）を、Ｎ－フルオロ－ジメチルサッカリンスルタムを用いて表題の化合物に変換せしめた。

【０１３３】

実施例１２：４－〔α－（４－シアノフェニル）－α－フルオロ－（１，２，４－トリアゾリル）メチル〕－ベンゾニトリル

１０mlのＴＨＦを－３０℃に冷却せしめた。まず０．１７ml（１．２mmol）のジイソプロピルアミンを、次いでヘキサン中の１．６Ｍのｎ－ブチルリチウム溶液０．７５ml（１．２mmol）を加え、そしてこの反応混合物を－７０℃迄冷やした。４mlのＴＨＦに溶解せしめた２８５mg（１mmol）の４－〔α－（４－シアノフェニル）－１－（１，２，４－トリアゾリル）メチル〕－ベンゾニトリル（ＥＰ－Ａ－２３６９４０号、２０ａを参照のこと）をゆっくり滴下し、そしてこの反応混合物－７０℃で３時間攪拌せしめた。次に３４６．８mg（１．２mmol）のＮ－フルオロ－２，４，６－トリメチルピリジニウム－トリフルオロメチルスルホネートを加え、これによってはじめに濃赤色である溶液はゆっくりとその色調を失い出した。この反応混合物をＲＴ迄温め、そしてその後飽和水性塩化アンモニウム溶液に注ぎ入れ、そして塩化メチレンにより抽出せしめた。この有機抽出物を塩化マグネシウムにより乾燥させ、そしてエバポレーションにより濃縮せしめて粗生成物が得られ、これをフラッシュクロマトグラフィーにより精製した（SiO_2；９：１、４：１から１：１のヘキサン／酢酸エチル）。ＴＬＣ（SiO_2、９：１のＣＨＣｌ$_3$／メタノール）：Ｒｆ＝０．８５；ＩＲ（ＫＢｒ）：２２２０cm^{-1}、^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ＝７．４６及び７．７６（８Ｈ，ｍ），８．０７（１Ｈ，ｓ），８．１６（１Ｈ，ｓ）。

【０１３４】

実施例１３：７－ブロモ－４－〔α－（４－シアノフェニル）－α－フルオロ－（１－イミダゾリル）メチル〕－２，３－ジメチルベンゾ〔ｂ〕フラン

実施例１と同様に、７－ブロモ－４－〔α－（４－シアノフェニル）－（１－イミダゾリル）メチル〕－２，３－ジメチルベンゾ〔ｂ〕フランを、Ｎ－フルオロ－ジメチルサッカリンスルタムを用いて表題の化合物に変換せしめた。

【０１３５】

該出発材料は以下の通りに調製した。

【０１３６】

（ａ）　７－ブロモ－４－〔α－（４－シアノフェニル）－（１－イミダゾリル）メチル〕－２，３－ジメチルベンゾ〔ｂ〕フラン

実施例６（ａ）と同様に、６１０mgの７－ブロモ－４－（１－イミダゾリルメチル）－２，３－ジメチルベンゾ〔ｂ〕フラン（ＥＰ－Ａ－４４５０７３号、実施例３を参照のこと）を、ＤＭＦ中の６１７mgのカリウム第３－ブトキシドと３０３mgの４－フルオロベンゾニトリルを用いて出発材料（ａ）に変換せしめ、そしてエーテルより結晶化せしめた。融点２２０－２２３℃、ＩＲ（CH_2Cl_2）：２２３１，１６７４，１６２９，１４９０，１１９９，１１０９cm^{-1}。

【０１３７】

実施例１４：７－ブロモ－４－〔α－（４－シアノフェニル）－α－フルオロ－１－（１，２，４－トリアゾリル）メチル〕－２，３－ジメチルベンゾ〔ｂ〕フラン

実施例１と同様に、７－ブロモ－４－〔α－（４－シアノフェニル）－１－（１，２，４－トリアゾリル）メチル〕－２，３－ジメチルベンゾ〔ｂ〕フランを、Ｎ－フルオロ－ジメチルサッカリンスルタムを用いて表題の化合物に変換せしめた。

【０１３８】

該出発材料は以下の通りに調製した。

【０１３９】

（ａ）　７－ブロモ－４－〔α－（４－シアノフェニル）－１－（１，２，４－トリアゾリル）メチル〕－２，３－ジメチルベンゾ〔ｂ〕フラン

実施例６（ａ）と同様に、６１２mgの７－ブロモ－４－〔１－（１，２，４－トリアゾリル）メチル〕－２，３－ジメチルベンゾ〔ｂ〕フラン（ＥＰ－Ａ－４４５０７３号、実施例１を参照のこと）をＤＭＦ中の６１７mgのカリウム第３－ブトキシドと３０３mgの４－フルオロベンゾニトリルを用いて出発材料（ａ）に変換せしめ、そしてエーテル／ヘキサンより結晶化せしめた。融点１９８－２００℃、ＩＲ（CH_2Cl_2）：２２３１，１６２９，１４９８，１３４７，１２５４，１２００，１０１５cm^{-1}。

【０１４０】

実施例１５：４－〔α－（４－シアノフェニル）－α－フルオロ－（５－ピリミジル）メチル〕－ベンゾニトリル

０．３５ｇ（２．０mmol）のピペリジノ－サルファトリフルオリドを１０mlの１，２－ジクロロエタン中の０．６２ｇ（２．０mmol）の４－〔α－（４－シアノフェニル）－α－ヒドロキシ－（５－ピリミジル）メチル〕－ベンゾニトリルの溶液に加え、そしてこの反応混合物を５０℃で４８時間攪拌せしめ、その後水、飽和炭酸水素ナトリウム、更に再度水により洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そしてエバポレーションにより濃縮せしめた。この油状残渣をカラムクロマトグラフィー（１００ｇのシリカゲル／酢酸エチル）により精製して表題の化合物を得た。ＩＲ（CH_2Cl_2）：２２２０cm^{-1}；^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ＝７．２０（ｄ，４Ｈ），７．６６（ｄ，４Ｈ），８．４３（ｓ，２Ｈ），９．１５（ｓ，１Ｈ）。

【０１４１】

該出発材料は以下の通りに調製した。

【０１４２】

（ａ）　α，α－ビス（４－ブロモフェニル）－５－ピリミジンメタノール

攪拌且つ水分を蒸発させながら、ヘキサン中の１．６Ｎのｎ－ブチルリチウム２０mlの溶液を１３０mlのＴＨＦ中の５．２ｇ（３３mmol）の５－ブロモピリミジン及び１０．７ｇ（３１．２mmol）の４，４′－ジブロモベンゾフェノンの－７５℃迄冷やした溶液に、３

０分間かけて滴下せしめた。この反応混合物を－７５℃で更に０．５時間、その後室温で１６時間攪拌した。次に、氷で冷やしながらこれを２０mlの水の添加により加水分解せしめた。この有機相を分離させ、そして酢酸エチルにより希釈した。この溶液を２NのＨＣｌと半飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そしてエバポレーションにより濃縮させた。この残渣をカラムクロマトグラフィー（４００gのシリカゲル、８５：１５の塩化メチレン／酢酸エチル）により精製し、そして酢酸エチルにより再結晶化せしめた。融点８９－９０℃、Ｒｆ値＝０．１１（シリカゲル；８５：１５の塩化メチレン／酢酸エチル）。

【０１４３】

（ｂ１）　４－〔α－（４－ブロモフェニル）－α－ヒドロキシ－（５－ピリミジル）メチル〕－ベンゾニトリル及び

（ｂ２）　４－〔α－（４－シアノフェニル）－α－ヒドロキシ－（５－ピリミジル）メチル〕－ベンゾニトリル

８mlのＤＭＦ中の３．７g（８．８mmol）のα，α－ビス（４－ブロモフェニル）－５－ピリミジンメタノール及び２．４g（２６．４mmol）のシアン化銅（Ｉ）の混合物をアルゴン中で１６０℃にて４時間攪拌せしめた。次にこの反応混合物を７０℃迄冷却し、２NのＨＣｌ　２０ml中の６．４g（３９．６mmol）の塩化鉄（III）をこれに滴下し、そしてこの反応混合物をこの温度にて２０分間よく混合せしめた。冷却後、この反応混合物を酢酸エチルで抽出せしめた。この有機相を半飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そしてエバポレーションにより濃縮せしめた。この残渣をカラムクロマトグラフィー（２００gのシリカゲル、１：２のヘキサン／酢酸エチル）により精製し、そして化合物（ｂ１）と（ｂ２）に分け、薄い黄色のアモルファス生成物状の４－〔α－（４－ブロモフェニル）－α－ヒドロキシ－（５－ピリミジル）メチル〕－ベンゾニトリル〔ＩＲ（CH_2Cl_2）：２１９０，３５３０cm^{-1}、Ｒｆ値＝０．２７（シリカゲル、１：２のヘキサン／酢酸エチル）〕、及び４－〔α－（４－シアノフェニル）－α－ヒドロキシ－（５－ピリミジル）メチル〕－ベンゾニトリル〔融点２２８－２３０℃（酢酸エチルより）、ＩＲ（ヌジョール法）：２２２５，３１５０（ブロード）cm^{-1}、Ｒｆ値＝０．１４〕が得られた。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ＝７．４２（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｄ，４Ｈ），７．８６（ｄ，４Ｈ），８．６７（ｓ，２Ｈ），９．１６（ｓ，１Ｈ）。

【０１４４】

実施例１６：４－〔α－（４－ブロモフェニル）－α－フルオロ－（５－ピリミジル）メチル〕－ベンゾニトリル

実施例１５と同様に、１，２－ジクロロエタン中の４－〔α－（４－ブロモフェニル）－α－ヒドロキシ－（５－ピリミジル）メチル〕－ベンゾニトリル〔実施例１５（ｂ１）〕をピペリジノ－サルファトリフルオリドと反応せしめた。

【０１４５】

実施例１７：４－〔α－（４－シアノフェニル）－α－フルオロ－（２－テトラゾリル）メチル〕－ベンゾニトリル

－５℃にて、３９９mgのカリウムヘキサメチルジシラザンを４mlの無水トルエンに溶かし、そして１２mlの無水ＴＨＦに希釈せしめた。この溶液を－７５℃に冷やし、そして１０分間かけて７．５mlの無水ＴＨＦ中の４７５mgの４－〔α－（４－シアノフェニル）－（２－テトラゾリル）メチル〕－ベンゾニトリル（ＥＰ－Ａ－４０８５０９号、実施例７と２）の溶液をこれに滴下せしめた。この濃赤色反応混合物を同じ温度で更に１時間攪拌せしめ、そして１５分間かけて７．５mlの無水ＴＨＦ中の０．７５gのＮ－フルオロ－ジメチルサッカリンスルタムの溶液をこれに加えた。１．５時間攪拌し続け、次にこの反応混合物を１時間かけてＲＴ迄温めた。この溶液を５０mlの飽和水性塩化ナトリウム溶液に注ぎ入れ、そして塩化メチレンにより抽出せしめた。この有機相をブラインにより洗浄し、そして乾燥させた後、硫酸ナトリウムのもとで濃縮せしめた。得られる粗生成物をエーテルで３回洗浄し、カラムクロマトグラフィーにより精製し（シリカゲル、１：１の酢酸エ

チル／ヘキサン）、そしてヘキサンより結晶化させた。融点１４５－１４６℃、ＭＳ（ＦＡＢ）：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３０５、ＴＬＣ（１：１の酢酸エチル／ヘキサン）：Ｒｆ＝０．５。

【０１４６】

実施例１８：４－〔α－（４－シアノフェニル）－α－フルオロ－１－（１，２，３－トリアゾリル）メチル〕－ベンゾニトリル

－５℃迄冷却せしめた、８mlの無水トルエン中の７９８mgのヘキサメチルジシラザンカリウムの溶液を２５mlのＴＨＦで希釈し、１５分間かけて－７５℃迄冷やし、１５mlの無水ＴＨＦ及び１mlの無水ＤＭＦ中の９５０mgの４－〔α－（４－シアノフェニル）－１－（１，２，３－トリアゾリル）メチル〕－ベンゾニトリルの溶液をこれに加えた。－７５℃で１時間攪拌せしめた後、１５mlのＴＨＦ中の１．５ｇのＮ－フルオロージメチルサッカリンスルタムの溶液を加えた。更に１．５時間攪拌せしめた後、氷冷湯浴を取り除き、そしてこの反応混合物を１時間かけてＲＴ迄温めた。この反応混合物を１００mlの飽和水性塩化アンモニウム溶液に注ぎ入れ、そして塩化メチレンにより抽出せしめた。この有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥せしめ、そしてカラムクロマトグラフィーにより精製した（シリカゲル、１：１の酢酸エチル／ヘキサン）。融点１３８－１４０℃、ＭＳ（ＦＡＢ）：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３０４、ＴＬＣ（１：１の酢酸エチル／ヘキサン）：Ｒｆ＝０．４１。

【０１４７】

実施例１９　月経周期に影響を及ぼさないファドロゾール塩酸塩の避妊作用

月経周期の受精段階（９～１３日；排卵前及び排卵期）における５匹の雌のボンネー（Ｂｏｎｎｅｔ）猿（Ｍ．ラジアタ；Ｍ．Ｒａｄｉａｔａ）のグループを、生殖力のあることが証明されている同種の猿と同居させた。４日後（周期の１３日目）、雄らは追い出した。周期の１３日目の午後に、この雌動物に、１日当り５００μｇのファドロゾール塩酸塩（５－（ｐ－シアノフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン塩酸塩）を連続的に放出せしめるミニアルゼット（ｍｉｎｉ　Ａｌｚｅｔ）ポンプを固定せしめた。この周期の最後（２６日目）にてこのアルゼットポンプを取り除いた。この工程を更に３周期にわたり繰り返した。同一の実験条件のもとで、ファドロゾール塩酸塩により処理せしめない５匹のボンネー猿のコントロールグループを処置せしめた。周期の規則性を評価するため、血清のオエストラジオール及びプロゲステロンレベルを実験の間測定した。更に、予想時間の月経の開始をモニターした。

【０１４８】

これらの実験条件のもとで、未処置コントロール動物の８０％は妊娠し、そしてファドロゾール塩酸塩処置せしめた動物の場合においてはこの３回の処置周期にわたり一度のケースにおいても妊娠は起きなかった。これは血清ホルモン値及び予想時期での月経の発生によりモニターした。ファドロゾール塩酸塩による処置はこの周期及び黄体形成期の長さ、プロゲステロンプロフィール並びに一連の周期における卵胞機能に実質的に影響を及ぼさなかった。ファドロゾール塩酸塩の避妊作用は可逆性であり、その理由はこれにより処置せしめたから短期間経過後に同居させた動物は妊娠したからである。

【０１４９】

実施例２０：それぞれ０．２mgの活性成分を含んで成る１０，０００錠の１００mgの錠剤を製造した。

組成：

５－（ｐ－シアノフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン塩酸塩	２．００ｇ
シリカ（コロイド状）	２．００ｇ
セルロース（微結晶状）	１００．００ｇ
ラクトース（噴霧乾燥）	８３６．００ｇ
ステアリン酸マグネシウム	１０．００ｇ
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	５０．００ｇ
	１０００．００ｇ

【０１５０】
錠剤核の全ての構成成分を混合せしめた。均一な混合物が得られたら、直ちに錠剤核を形成せしめるために圧縮せしめた。
【０１５１】
実施例２１：１mgの活性成分をそれぞれ含んで成る、１０，０００錠の１００mgの錠剤を製造した。

組成：

（－）－５－（ｐ－シアノフェニル）－５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジン塩酸塩	１０．００ｇ
ラクトース（結晶状）	７４０．００ｇ
セルロース（微結晶状）	２３０．００ｇ
シリカ（コロイド状）	１０．００ｇ
ステアリン酸マグネシウム	１０．００ｇ
	１０００．００ｇ

【０１５２】
錠剤核の全ての構成成分を混合せしめた。均一な混合物が得られたら、直ちに錠剤核を形成せしめるために圧縮せしめた。

フロントページの続き

(72)発明者　アジャイ　バートナガー
スイス国，４０５２　バーゼル，アンドレアスーホイスラーーシュトラーセ　８

合議体
審判長　森田　ひとみ
審判官　谷口　博
審判官　齋藤　恵

(56)参考文献　特開昭６１－１７８９２３（ＪＰ，Ａ）
特開昭６２－２９８６００（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.[7]，ＤＢ名)
A61K45/00,A61K31/34,A61K31/41,A61K31/415,A61K31/425,A61K31/435