

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-514991

(P2006-514991A)

(43) 公表日 平成18年5月18日(2006.5.18)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/167 (2006.01)	A 6 1 K 31/167	4 C O 5 5
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C O 6 3
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C O 8 4
A 6 1 K 31/138 (2006.01)	A 6 1 K 31/138	4 C O 8 6
A 6 1 P 5/32 (2006.01)	A 6 1 P 5/32	4 C 2 O 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 159 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2005-509699 (P2005-509699)	(71) 出願人	300049958
(86) (22) 出願日	平成15年12月11日 (2003.12.11)		シーリング アクチエンゲゼルシャフト
(85) 翻訳文提出日	平成17年6月23日 (2005.6.23)		ドイツ連邦共和国 デー ー 1 3 3 5 3 ベ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/014071		ルリン ミューラーシュトラーセ 1 7 8
(87) 国際公開番号	W02004/058234	(74) 代理人	100099759
(87) 国際公開日	平成16年7月15日 (2004.7.15)		弁理士 青木 篤
(31) 優先権主張番号	02090431.4	(74) 代理人	100077517
(32) 優先日	平成14年12月27日 (2002.12.27)		弁理士 石田 敬
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100087871
(31) 優先権主張番号	03090061.7		弁理士 福本 積
(32) 優先日	平成15年3月12日 (2003.3.12)	(74) 代理人	100087413
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 古賀 哲次
		(74) 代理人	100108903
			弁理士 中村 和広
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 新規医薬組合せ

(57) 【要約】

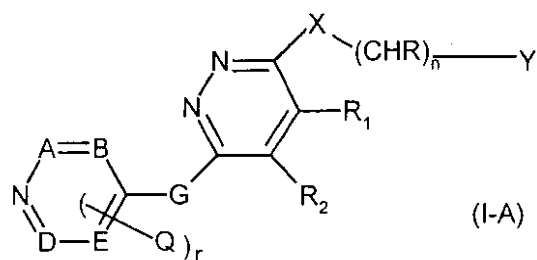
少なくとも1つの一般式I-A又はI-AAの化合物、及び少なくとも1つの一般式II) 又はIia)の化合物を含んで成る医薬組合せ、又は少なくとも1つの一般式I-A又はI-AAの化合物及び少なくとも1つの一般式II) 又はIia)の化合物、及び抗-ホルモンを含んで成る医薬組合せ、及び持続性の脈管形成によりもたらされる異なった疾病の処理のためへのそれらの使用が記載される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a) 下記式 I-A:

【化 1】



10

[式中、r は、0～2 であり；

n は、0～2 であり；

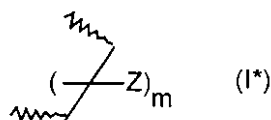
m は、0～4 であり；

R¹ 及び R² は、

(i) 低級アルキルであり、あるいは

(ii) 一緒になって、下記式 I*:

【化 2】

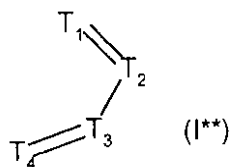


30

で表される橋を形成し、前記結合は 2 つの末端炭素原子を通して達成され、あるいは

(iii) 一緒になって、下記式 I**:

【化 3】



40

で表される橋を形成し、前記環員 T₁, T₂, T₃ 及び T₄ の 1 つ又は 2 つが窒素であってもよく、そして他は、個々の場合、CH であり、そして前記結合は T₁ 及び T₄ を通して達成され；

A, B, D 及び E は、お互い独立して、N 又は CH であり、但し 2 よりも多くないそれらの基が N であり；

G は、低級アルキレン、アシルオキシもしくはヒドロキシにより置換された低級アルキレン、-CH₂-O-, -CH₂-S-, -CH₂-NH-, オキサ (-O-)、チア (-S-) 又はイミノ (-NH-) であり、

50

Qは、低級アルキルであり；

Rは、H又は低級アルキルであり；

Xは、イミノ、オキサ又はチアであり；

Yは、置換されていないかもしくは置換されたアリール、ピリジル又はシクロアルキルであり；そして

Zは、アミノ、一もしくは二置換されたアミノ、ハロゲン、アルキル、置換されたアルキル、ヒドロキシ、エーテル化されたもしくはエステル化されたヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、エステル化されたカルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、N-一もしくは、N、N-二置換されたカルバモイル、アミジノ、グアニジノ、メルカプト、スルホ、フェニルチオ、フェニル-低級アルキルチオ、アルキルフェニルチオ、フェニルスルホニル、フェニル-低級アルキルスルフィニル又はアルキルフェニルスルフィニルであり、置換基Zは、1よりも多くの基Zが存在する場合、お互い同じであるか又は異なり；そして

10

存在する場合、波線により特徴づけられる結合は、単結合又は二重結合のいずれかであり；あるいは

1又は複数のN原子が酸素原子を担持する、前記定義された化合物のN-オキシドであり；

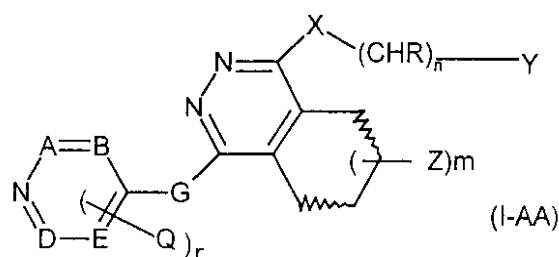
但し、Yがピリジル又は置換されていないシクロアルキルである場合、Xはイミノであり、そして残りの基は定義される通りであり、Gは、低級アルキレン、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、オキサ及びチアを含んで成る群から選択される]

20

で表される化合物群からの少なくとも1つの化合物；又はその塩；あるいはは

下記式I-AA：

【化4】



30

[式中、rは、0～2であり；

nは、0～2であり；

mは、0～4であり；

A、B、D及びEは、お互い独立して、N又はCHであり、但し2よりも多くないそれらの基がNであり；

40

Gは、低級アルキレン、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 、オキサ、チア又はイミノであり、

Qは、メチルであり；

Rは、H又は低級アルキルであり；

Xは、イミノ、オキサ又はチアであり；

Yは、置換されていないか又は置換されたアリール、ピリジル又はシクロアルキルであり；そして

Zは、アミノ、一もしくは二置換されたアミノ、ハロゲン、アルキル、置換されたアルキル、ヒドロキシ、エーテル化されたもしくはエステル化されたヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、エステル化されたカルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、N-一

50

もしくは、N, N-二置換されたカルバモイル、アミジノ、グアニジノ、メルカプト、スルホ、フェニルチオ、フェニルー低級アルキルチオ、アルキルフェニルチオ、フェニルスルホニル、フェニルー低級アルキルスルフィニル又はアルキルフェニルスルフィニルであり、置換基Zは、1よりも多くの基Zが存在する場合、お互い同じであるか又は異なり；そして

波線により特徴づけられる結合は、単結合又は二重結合のいずれかであり；あるいは1又は複数のN原子が酸素原子を担持する、前記定義された化合物のN-オキシドであり；

但し、Yがピリジル又は置換されていないシクロアルキルである場合、Xはイミノであり、そして残りの基は定義される通りであり、Gは、低級アルキレン、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、

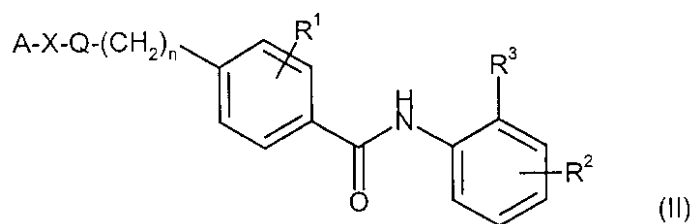
10

オキサ及びチアを含んで成る群から選択される]

で表される化合物群からの少なくとも1つの化合物；又はその塩；並びに

b) 下記式II：

【化5】



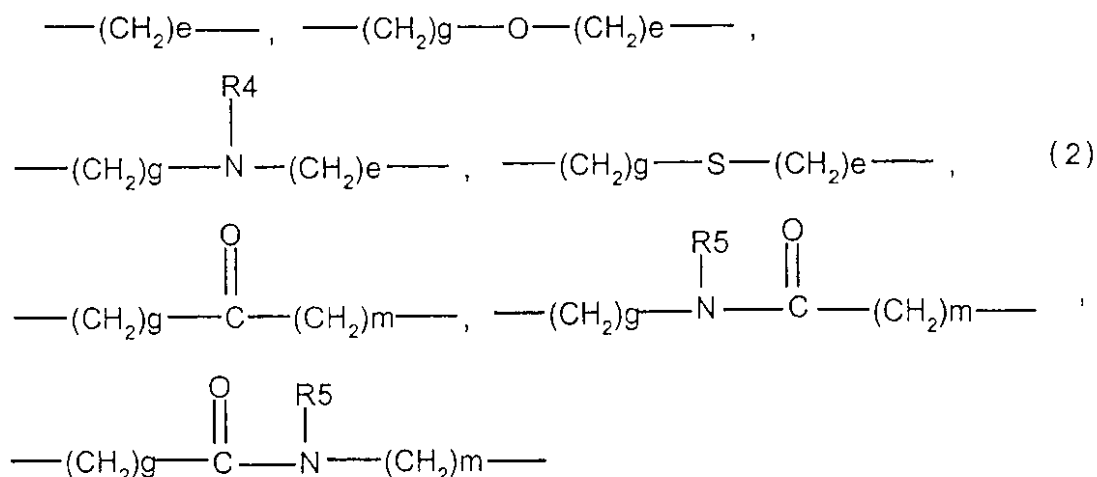
20

[式中、Aは、任意に置換されていてもよいフェニル基又は任意に置換されていてもよい複素環式基であり、ここで前記フェニル基又は複素環式基についての置換基が、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～4個の炭素原子を有するアミノアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルアミノ基、1～4個の炭素原子を有するアシル基、1～4個の炭素原子を有するアシルアミノ基、1～4個の炭素原子を有するアルキルチオ基、1～4個の炭素原子を有するペルフルオロアルキル基、1～4個の炭素原子を有するペルフルオロアルキルオキシ基、カルボキシ基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル基、フェニル基及び複素環式基から成る群から選択された1～4個の置換基であり；

30

Xは、結合、又は下記構造：

【化 6】

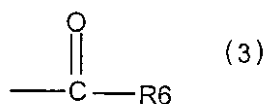


10

を有する成分であり、ここで e は1～4の整数であり； g 及び m は独立して、0～4の整数であり； R^4 は水素原子又は1～4個の炭素原子を有する、任意に置換されていてもよいアルキル基、又は下記式(3)：

20

【化 7】



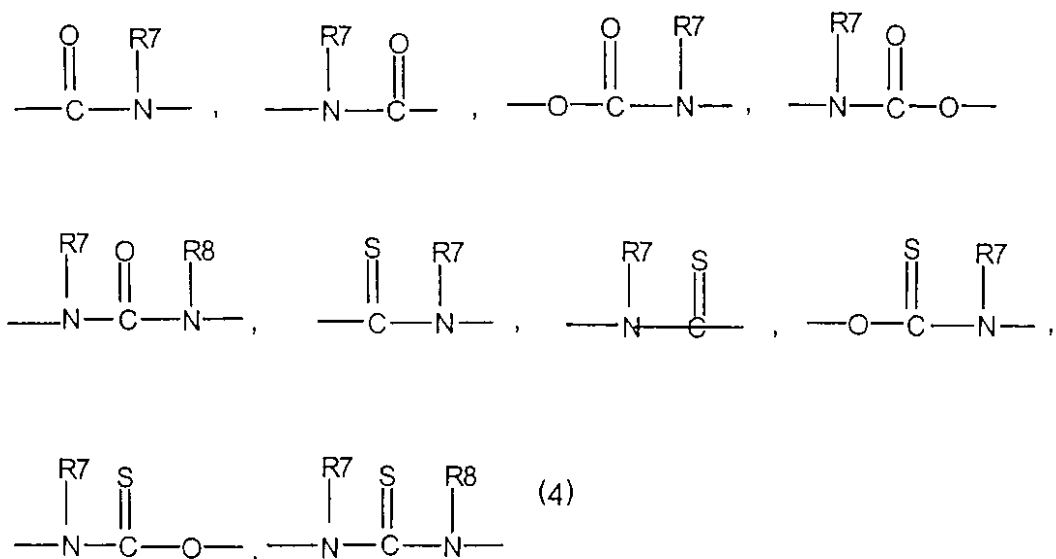
30

(式中、 R^6 は、1～4個の炭素原子を有する、任意に置換されていてもよいアルキル基、1～4個の炭素原子を有するペルフルオロアルキル基、フェニル基又は複素環式基である)で表されるアシル基であり； R^5 は、水素原子、又は1～4個の炭素原子を有する、任意に置換されていてもよいアルキル基であり；

n は0～4の整数であり、但し X が結合である場合、 n は0ではなく；

Q は、下記式(4)：

【化 8】



10

20

(式中、 R^7 及び R^8 は独立して、水素原子又は 1～4 個の炭素原子を有する、任意に置換されていてもよいアルキル基である) であらわされる構造から選択された構造を有する成分であり；

R^1 及び R^2 は独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アミノ基、1～4 個の炭素原子を有するアルキル基、1～4 個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～4 個の炭素原子を有するアミノアルキル基、1～4 個の炭素原子を有するアルキルアミノ基、1～4 個の炭素原子を有するアシル基、1～4 個の炭素原子を有するアシルアミノ基、1～4 個の炭素原子を有するアルキルチオ基、1～4 個の炭素原子を有するペルフルオロアルキル基、1～4 個の炭素原子を有するペルフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基、1～4 個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル基であり；

30

R^3 は、ヒドロキシル又はアミノ基である]

で表される化合物群からの少なくとも 1 つの化合物、又は医薬的に許容できるその塩を含んで成る組合せ。

【請求項 2】

- a) 請求項 1 記載の一般式 I-A) 又は式 I-AA) の少なくとも 1 つの化合物、及び
- b) 請求項 1 記載の一般式 II) の少なくとも 1 つの化合物、及び
- c) 抗－エストロゲン、抗－プロゲステロン及び抗－アンドロゲンを含んで成る群から選択される少なくとも 1 つの抗－ホルモン化合物、を含んで成る組合せ。

【請求項 3】

前記抗－ホルモン化合物が、

40

- i) 下記の抗－エストロゲン化合物：

(Z)－2－[p－(1, 2－ジフェニル－1－ブテニル)フェノキシ]－N, N－ジメチルエチル－アミン (タモキシフェン)、

1－[2－[4－(6－メトキシ－2－フェニル－3, 4－ジヒドロ－1－ナフチル)フェノキシ]－エチル]－ピロリジン塩酸塩 (ナホキシジン)、

1－[p－(2－ジエチルアミノエトキシ)フェニル]－2－(p－メトキシフェニル)－1－フェニルエタノール (Mer25)、

11 α －メトキシ－17 α －エチニル－1, 3, 5(10)－エストラトリエン－3, 17 β －ジオール、

16 β －エチルエストラジオール、

50

11- (3, 17β-ジヒドロキシ-1, 3, 5 (10)-エストラトリエン-7α-イル) ウンデカン酸 (N-ブチル-N-メチル) アミド、

[6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)ベンゾ[b]チエン-3-イル-[2-(ピペリジニル)エトキシ]エトキシ]フェニル]メタノン、

の群から選択される少なくとも1種の抗-ホルモン化合物；

ii) 下記の抗-プロゲステロン化合物：

11β-[(4-N,N-ジメチルアミノ)フェニル]-17β-ヒドロキシ-17α-プロピニル-4,9 (10) エストリジエン-3-オン、

11β-[(4-N,N-ジメチルアミノ)フェニル]-17β-ヒドロキシ-18-メチル-17α-プロピニル-4,9 (10)-エストラジエン-3-オン、

11β-[(4-N,N-ジメチルアミノ)フェニル]-17αβ-ヒドロキシ-17αα-プロピニル-D-ホモ-4,9 (10)-16-エストラトリエン-3-オン、

11β-p-メトキシフェニル-17β-ヒドロキシ-17α-エチニル-4,9 (10)-エストラジエン-3-オン、

11β-(4-ジメチルアミノフェニル)-17α-ヒドロキシ-17β-(3-ヒドロキシプロピル)-13-メチル-4,9-ゴナジエン-3-オン、

11β-(4-ジメチルアミノフェニル)-17α-ヒドロキシ-17-(3-ヒドロキシプロピル)-13α-エストラ-4,9-ジエン-3-オン (オナプリストン)、

から成る群から選択される少なくとも1種の抗ホルモン化合物；並びに

iii) 下記の抗-アンドロゲン化合物：

6-クロロ-17-ヒドロキシ-1α,2α-メチレンプレグナ-4,6-ジエン-3,20-ジオン、

6-クロロ-17-ヒドロキシプレグナ-4,6-ジエン-3,20-ジオン、

6-クロロ-17-ヒドロキシプレグナ-1,4,6-トリエン-3,20-ジオン、

6-クロロ-3,17-ジヒドロキシ-1α,2α-メチレンプレグナ-4,6-ジエン-20-オン、

6-クロロ-3-メトキシ-17-ヒドロキシ-1α,2α-メチレンプレグナ-4,6-ジエン-20-オン、

6-フルオロ-17-ヒドロキシ-1α,2α-メチレンプレグナ-4,6-ジエン-3,20-ジオン、

17-ヒドロキシ-1α,2α-メチレンプレグナ-4,6-ジエン-3,20-ジオン、

4,6-ジクロロ-17-ヒドロキシ-1α,2α-メチレンプレグナ-4,6-ジエン-3,20-ジオン、

6-クロロ-17-ヒドロキシ-1α,2α-メチレンプレグナ-4,6-ジエン-3,20-ジオンアセテート (シプロテロンアセテート)、

6-クロロ-17-ヒドロキシプレグナ-4,6-ジエン-3,20-ジオンアセテート (クロルマジオンアセテート)、

6-クロロ-17αβ-アセトキシ-17αα-メチル-1α,2α-メチレン-D-ホモ-4,6-アンドロスタジエン-3,17-ジオン、

6-クロロ-17α-アセトキシ-17β-メチル-1α,2α-メチレン-D-ホモ-4,6-アンドロスタジエン-3,17α-ジオン、

2-メチル-N-[4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-プロピオンアミド (フルタミド)、

2-ヒドロキシ-2-メチル-N-[4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-プロピオンアミド、

2-メチル-4-[4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5,6-ジヒドロ-2H-

1,2,4-オキサジアジン-3-オン、

6β,7β,15β,16β-ジメチレン-3-オキソ-17α-プレグン-4-エン-21,17-カルボラクトン (ジヒドロスピロレノン)、

の群から選択される少なくとも1種の抗-ホルモン化合物；

である請求項2記載の組合せ。

【請求項4】

前記抗-ホルモン化合物が、タモキシフェン、オナプリストン、及びジヒドロスピロレ

10

20

30

40

50

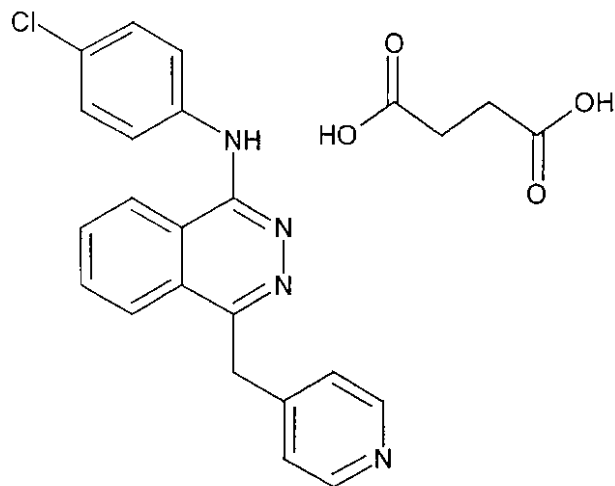
ノン、又はそれらの誘導体である請求項 2 又は 3 記載の組合せ。

【請求項 5】

a) 1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジン塩酸塩、又は(4-クロロフェニル)[4-(4-ピリジルメチル)-フタラジン-1-イル]-アンモニウム水素スクシネート(ZK)、

b) 下記式：

【化 9】



10

20

c) 3-ピリジルメチル-N-{4-[(2-アミノフェニル)カルバモイル]ベンジル}-カルバメート、及び

d) タモキシフェン

を含んで成る請求項 2～4 のいずれか 1 項記載の組合せ。

【請求項 6】

30

a) が、

r が 0～2 であり、

n が 0 又 1 であり、

m が 0 又は 1 であり、

A, B, D 及び E が個々の場合、CH であり、

G が、低級アルキレン、特にメチレンであり、

Q が、A に、D に、又は A 及び D に結合したメチルであり、

R が、H 又は低級アルキルであり、

X が、イミノであり、

Y が、置換されていないか、又はお互い独立して、アミノ；低級アルカノイルアミノ；ハロゲン；低級アルキル；ハロゲン-低級アルキル；ヒドロキシ；低級アルコキシ；フェニル-低級アルコキシ；シアノを含んで成る群からの 1 又は 2 個の置換基により置換されたフェニル、又はピリドールであり；

40

Z が、アミノ；N-低級アルキルアミノ；ヒドロキシ-低級アルキルアミノ；フェニル-低級アルキルアミノ；N, N-ジ-低級アルキルアミノ；n-フェニル-低級アルキル-N-低級アルキルアミノ；N, N-ジ-低級アルキルフェニルアミノ；低級アルカノイルアミノ；又はベンゾイルアミノ又はフェニル-低級アルコキシカルボニルアミノを含んで成る群からの置換基であり（ここで、個々の前記フェニル基は、置換されていないか、又は特に、ニトロ又はアミノにより、又はハロゲン、アミノ、N-低級アルキルアミノ、N, N-ジ-低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル

50

、低級アルカノイル又はカルバモイルにより置換される)；又はハロゲンであり；そして波線により特徴づけられる結合は、個々の場合、二重結合であるか、又は個々の場合、単結合である、式I-Aの化合物群からの少なくとも1つの化合物；又はその塩を含んで成る請求項1～3のいずれか1項記載の組合せ。

【請求項7】

a) が、

r は、0～2であり；

n は、0又は1であり；

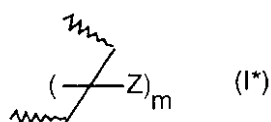
m は、0又は1であり；

R¹及びR²は、

(i) 低級アルキルであり、あるいは

(ii) 一緒になって、下記式I*：

【化10】



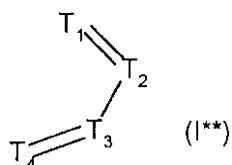
10

20

で表される橋を形成し、前記結合は2つの末端炭素原子を通して達成され、あるいは

(iii) 一緒になって、下記式I**：

【化11】



30

で表される橋を形成し、前記環員T₁、T₂、T₃及びT₄の1つが窒素であることができ、そして他は、個々の場合、CHであり、そして前記結合がT₁及びT₄を通して達成され；

A、B、D及びEは、お互い独立して、CHであり、A、D及びEは、お互い独立して、CHであり、そしてBはNであり；

Gは、低級アルキレン、-CH₂-NH-、-CH₂-O-、ヒドロキシメチレン又はベンゾイルオキシメチレンであり、

Qは、Aに、Dに、又はA及びDに結合したメチルであり；

Rは、H又は低級アルキルであり；

Xは、イミノ、オキサ又はチアであり；

Yが、置換されていないか、又はお互い独立して、アミノ；低級アルカノイルアミノ；ハロゲン；低級アルキル；ハロゲン-低級アルキル；ヒドロキシ；低級アルコキシ；フェニル-低級アルコキシ；シアノ；ベンジルオキシ；低級アルケニル、C₈-C₁₂アルコキシ、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、低級アルカノイル、フェニルオキシ、ハロゲン-低級アルキルオキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルメルカプト、ハロゲン-低級アルキルメルカプト、ヒドロキシ-低級アルキル、低級アルキルスルホニル、ハロゲン-低級アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、ジヒドロキシボラ、2-メチルピリミジン-4-イル、オキサゾール-5-イル、2-メチル

40

50

ー 1, 3-ジオキソラン-2-イル、1H-ピラゾール-3-イル、1-メチルピラゾール-3-イル、及び2個の隣接するC原子に結合される低級アルキレンジオキシを含んで成る群から、お互い独立して選択された1又は2個の置換基により置換されるフェニルであるか、又はピリジルであり；

Zが、アミノ；N-低級アルキルアミノ；ヒドロキシ-低級アルキルアミノ；フェニル-低級アルキルアミノ；N, N-ジ-低級アルキルアミノ；n-フェニル-低級アルキル-N-低級アルキルアミノ；N, N-ジ-低級アルキルフェニルアミノ；低級アルカノイルアミノ；又はベンゾイルアミノ又はフェニル-低級アルコキシカルボニルアミノを含んで成る群からの置換基であり（ここで、個々の前記フェニル基は、置換されていないか、又は特に、ニトロ又はアミノにより、又はハロゲン、アミノ、N-低級アルキルアミノ、N, N-ジ-低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル又はカルバモイルにより置換される）；又はハロゲンであり；そして存在する場合（式I-AAにおいて）、波線により特徴づけられる結合が、個々の場合、二重結合であり、又は個々の場合、単結合である、式I-Aの化合物群からの少なくとも1つの化合物；又はその塩を含んで成る、

請求項1～3、又は6のいずれか1項記載の組合せ。

【請求項8】

a) が、

r が0であり、

n が0又1であり、

m が0であり、

A, B, D及びEが個々の場合、CHであり、

Gが、低級アルキレンであり、

Rが、Hであり、

Xが、イミノであり、

Yが、置換されていないか、又はお互い独立して、アミノ；低級アルカノイルアミノ；ハロゲン；低級アルキル；ハロゲン-低級アルキル；ヒドロキシ；低級アルコキシ；フェニル-低級アルコキシ；及びシアノを含んで成る群からの1又は2個の置換基により置換されたフェニルであり；そして

波線により特徴づけられる結合が二重結合である、式I-Aの化合物群からの少なくとも1つの化合物；又はその塩を含んで成る、

請求項1～3及び6～7のいずれか1項記載の組合せ。

【請求項9】

a) が、

r が0であり、

n が0又1であり、

m が0であり、

A, B, D及びEが個々の場合、CHであり、

Gが、低級アルキレンであり、

Rが、Hであり、

Xが、イミノであり、

Yがフェニル、2-、3-もしくは4-アミノフェニル、2-、3-もしくは4-アセチルアミノフェニル、2-、3-もしくは4-フルオロフェニル、2-、3-もしくは4-クロロフェニル、2-、3-もしくは4-ブromoフェニル、2, 3-, 2, 4-, 2, 5-もしくは3, 4-ジクロロフェニル、クロロフルオロフェニル、2-、3-もしくは4-メチルフェニル、2-、3-もしくは4-トリフルオロメチルフェニル、2-、3-もしくは4-ヒドロキシフェニル、2-、3-もしくは4-メトキシカルボニル、メトキシクロロフェニル、2-、3-もしくは4-ベンジルオキシフェニル、又は2-、3-もしくは4-シアノフェニルであり；そして

波線により特徴づけられる結合が二重結合である、式I-Aの化合物群からの少なくとも

1つの化合物；又はその塩を含んで成る、
請求項1～3及び6～8のいずれか1項記載の組合せ。

【請求項10】

a) が、次の化合物：

- 1- (4-クロロアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ；
- 1- (4-メチルアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ；
- 1-(3-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジン ；
- 1-アニリノ-4-(4-ピリジルメチル)フタラジン ；
- 1-ベンジルアミノ-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ；
- 1- (4-メトキシアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ； 10
- 1- (3-ベンジルオキシアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ；
- 1- (3-メトキシアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ；
- 1-(2-メトキシアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジン ；
- 1- (4-トリフルオロメチルアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ；
- 1- (4-フルオロアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ；
- 1-(3-ヒドロキシアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジン ；
- 1- (4-ヒドロキシアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ；
- 1-(3-アミノアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)-フタラジン ；
- 1-(3,4-ジクロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジン ；
- 1- (4-ブromoアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ； 20
- 1- (3-クロロ-4-メトキシアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ；
- 1- (4-シアノアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ；
- 1-(3-クロロ-4-フルオロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン ；
- 1-(3-メチルアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン ；

から選択された少なくとも1つの化合物；又は個々の場合、医薬的に許容できるその塩を含んで成る、

請求項1～3及び6～9のいずれか1項記載の組合せ。

【請求項11】

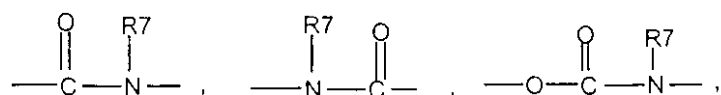
b) が、nが1～4の整数である、式II) の化合物群からの少なくとも1つの化合物を含んで成る請求項1～4及び6～10のいずれか1項記載の組合せ。 30

【請求項12】

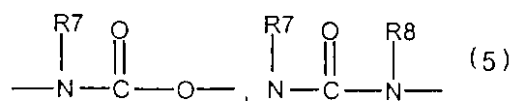
b) が、

Qが下記式(5)：

【化12】



40



[式中、R⁷及びR⁸は、上記で定義された通りである]

で表される式II) の化合物群からの少なくとも1つの化合物を含んで成る請求項11記載 50

の組合せ。

【請求項 1 3】

b) が、Aが任意に置換されていてもよい複素環である、式II) の化合物群からの少なくとも1つの化合物を含んで成る請求項12記載の組合せ。

【請求項 1 4】

b) が、Aが任意に置換されていてもよいピリジル基である、式II) の化合物群からの少なくとも1つの化合物を含んで成る請求項13記載の組合せ。

【請求項 1 5】

b) が、Xが直接結合である式II) の化合物群からの少なくとも1つの化合物を含んで成る請求項14記載の組合せ。

10

【請求項 1 6】

b) が、 R^1 及び R^2 が水素原子である式II) の化合物群からの少なくとも1つの化合物を含んで成る請求項15記載の組合せ。

【請求項 1 7】

b) が、 R^3 がアミノ基である式II) の化合物群からの少なくとも1つの化合物を含んで成る請求項16記載の組合せ。

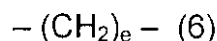
【請求項 1 8】

b) が、

Xが、下記式 (6) :

【化 1 3】

20



[式中、eは上記で定義された通りである]

で表される式II) の化合物群からの少なくとも1つの化合物を含んで成る請求項14記載の組合せ。

【請求項 1 9】

30

b) が、nが1であり；そして R^1 及び R^2 が水素原子である、式II) の化合物群からの少なくとも1つの化合物を含んで成る請求項18記載の組合せ。

【請求項 2 0】

b) が、さらに R^3 がアミノ基である、式II) の化合物群からの少なくとも1つの化合物を含んで成る請求項19記載の組合せ。

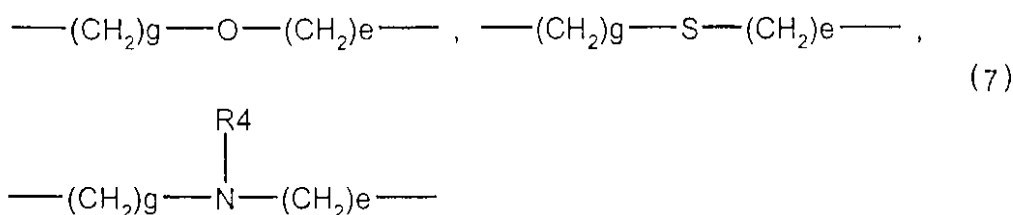
【請求項 2 1】

b) が、

Xが、下記式 (7) :

【化 1 4】

40



50

[式中、e、g 及び R^4 は上記で定義された通りである]

で表される式II) の化合物群からの少なくとも1つの化合物を含んで成る、請求項14記載の組合せ。

【請求項22】

b) が、nが1であり；そして R^1 及び R^2 が水素原子である、式II) の化合物群からの少なくとも1つの化合物を含んで成る請求項21記載の組合せ。

【請求項23】

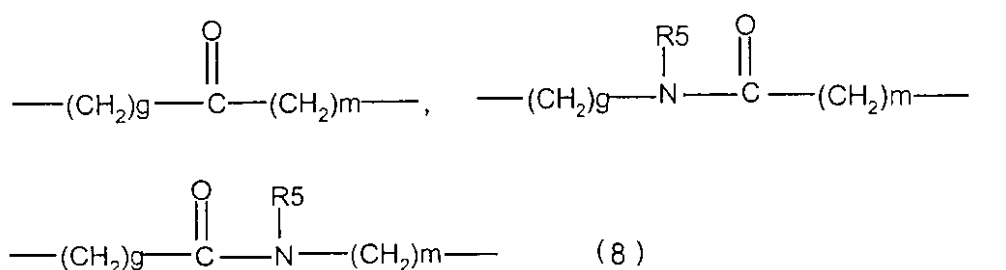
b) が、 R^3 がアミノ基である式II) の化合物群からの少なくとも1つの化合物を含んで成る請求項22記載の組合せ。

【請求項24】

b) が、

Xが、下記式(8)：

【化15】



[式中、g、m 及び R^5 は上記で定義された通りである]

で表される式II) の化合物群からの少なくとも1つの化合物を含んで成る、請求項14記載の組合せ。

【請求項25】

b) が、nが1であり；そして R^1 及び R^2 が水素原子である、式II) の化合物群からの少なくとも1つの化合物を含んで成る請求項24記載の組合せ。

【請求項26】

b) が、 R^3 がアミノ基である式II) の化合物群からの少なくとも1つの化合物を含んで成る請求項25記載の組合せ。

【請求項27】

b) が、nが0である式II) の化合物群からの少なくとも1つの化合物を含んで成る請求項1～3 及び 6～10のいずれか1項記載の組合せ。

【請求項28】

b) が、

Qが、下記式(5)：

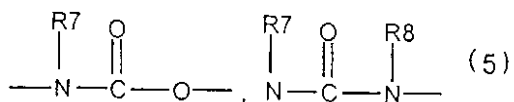
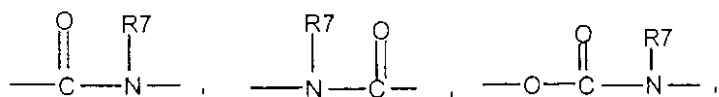
10

20

30

40

【化 1 6】



10

[式中、 R^7 及び R^8 は上記で定義された通りである]

で表される構造体から選択される、式II) の化合物群からの少なくとも1つの化合物を含んで成る、請求項27記載の組合せ。

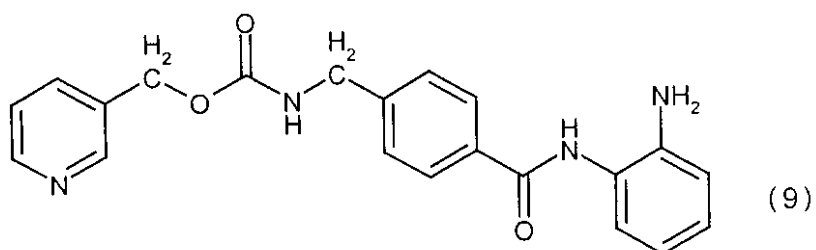
【請求項 2 9】

b) が、Aが任意に置換されていてもよいピリジル基であり、そして R^1 及び R^2 が水素原子であり、そして R^3 がアミノ基である式II) の化合物群の少なくとも1つの化合物を含んで成る請求項28記載の組合せ。 20

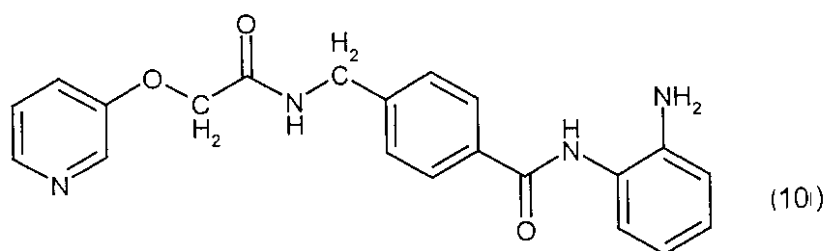
【請求項 3 0】

b) が、次の構造体：

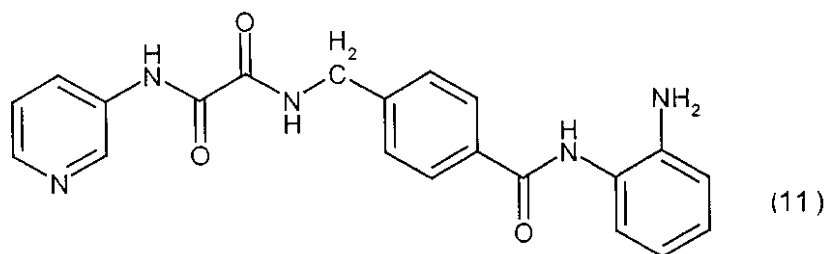
【化 1 7】



10

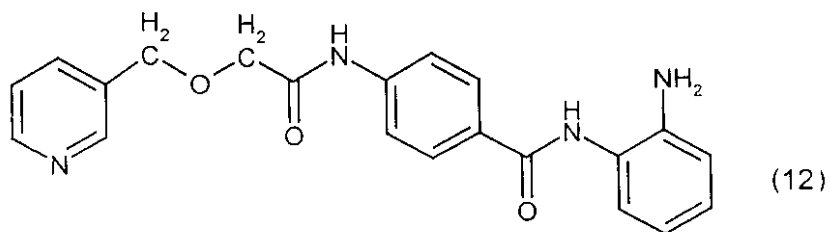


20



30

及び



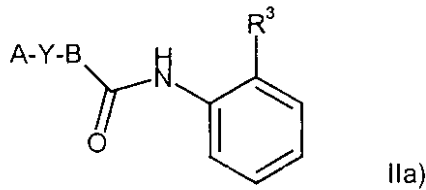
40

で表される少なくとも 1 つの化合物を含んで成る、請求項 1 ～ 4 及び 6 ～ 29 のいずれか 1 項記載の組合せ。

【請求項 3 1】

- a) 請求項 1 記載の式 I-A) 又は式 I-AA) の少なくとも 1 つの化合物、並びに
- b) 下記一般式 IIa) :

【化 1 8】



10

[式中、A及びR³は上記で定義された通りであり；Bは任意に置換されていてもよいフェニル又は複素環式基であり；Yは、--CO--、--CS--、--S0--又は--S0₂--を有する成分であり、これは線状、環状又はそれらの組合せであり、そしてA及びBを結合させ、そして環B（W1）の中心、環A（W2）の中心、及び成分Y（W3）における水素結合受容体としての酸素又は硫黄原子間の距離が、W1-W2=6.0~11.0 Å、W1-W3=3.0~8.0 Å 及び W2-W3=3.0~8.0 Å の通りであり得る]

で表される少なくとも1つの化合物、又は医薬的に許容できるその塩；
の組合せ。

20

【請求項 3 2】

- a) 請求項 1 記載の一般式 I-A) 又は式 I-AA) の少なくとも1つの化合物、及び
- b) 請求項 31 記載の一般式 IIa) の少なくとも1つの化合物、及び
- c) 請求項 2~4 のいずれか1項記載の少なくとも1つの抗-ホルモン化合物、
を含んで成る組合せ。

【請求項 3 3】

b) が、Aが任意に置換されていてもよい複素環式化合物であり；R³がアミノ基であり；Yが、線状又は環状又はそれらの組合せであり、そしてA及びBを結合する--CO--を有する成分である、式 IIa) の化合物群からの少なくとも1つの化合物を含んで成る請求項 31 又は 32 記載の組合せ。

30

【請求項 3 4】

b) が、Bが任意に置換されたフェニルであり；W1-W2が7.0~9.5 Å であり；W1-W3が3.0~5.0 Å であり；そしてW2-W3が5.0~8.0 Å である、式 IIa) の化合物群からの少なくとも1つの化合物を含んで成る請求項 33 記載の組合せ。

【請求項 3 5】

式 I-A 又は I-AA の少なくとも1つの化合物、及び式 II) 又は IIa) の少なくとも1つの化合物、及び少なくとも1つの抗-ホルモン化合物が、同時に、別々に又は連続的に、組合せられた調製物として使用され得る請求項 1~34 のいずれか1項記載の組合せ。

【請求項 3 6】

- a) 9 シス-レチン酸 (RA)、13 シス-レチン酸又はその誘導体、及び
- b) 一般式 II) の少なくとも1つの化合物、及び
- c) 抗-エストロゲン、抗-プロゲステロン及び抗-アンドロゲン化合物を含んで成る群から取られた少なくとも1つの抗-ホルモン化合物、
を含んで成る、既知単一の化合物の欠点を克服する組合せ。

40

【請求項 3 7】

- a) 9 シス-レチン酸 (CRA)、及び
- b) 一般式 II) の少なくとも1つの化合物、及び
- c) 抗-エストロゲン、抗-プロゲステロン及び抗-アンドロゲン化合物を含んで成る群から取られた少なくとも1つの抗-ホルモン化合物、
を含んで成る、既知単一の化合物の欠点を克服する請求項 36 記載の組合せ。

【請求項 3 8】

50

- a) 9 シスーレチン酸 (CRA)、及び
 - b) 3-ピリジルメチル-N-{4-[(2-アミノフェニル) カルバモイル]ベンジル}-カルバメート、及び
 - c) タモキシフェン、
- を含んで成る請求項36又は37記載の組合せ。

【請求項 39】

式I-A又はI-AAの化合物、及び一般式II) 又はIIa)の化合物、及び抗-ホルモン化合物が同時に、別々に又は連続的に使用される、癌及び腫瘍を処理するための治療適用のための薬物の製造のためへの組合せの使用。

【請求項 40】

少なくとも1つの医薬的に許容できる希釈剤又はキャリアーを有する請求項39記載の使用。

【請求項 41】

一般式I-A又はI-AAの化合物、及び一般式II) 又はIIa)の化合物、及び組合せられた調製物としての抗-ホルモン化合物が同時に、別々に又は連続的に使用される請求項1～38のいずれか1項記載の組合せを含んで成るキット。

【請求項 42】

ヘム血管腫、血管線維腫、眼の疾患、例えば糖尿病性網膜症、新生血管性緑内障、腎臓疾患、例えば糸球体腎炎、糖尿病性ネフロパシー、悪性腎硬化症、血栓性微小血管症候群、移植片及び糸球体症、線維症、肝硬変、糸球体間質細胞増殖性疾患及びアテローム硬化症、神経組織の損傷の処理のためへの、又は人工脚のためのバルーンカテーテル処理の後、又は血管系の開放を維持するための機械的装置、例えばステントの挿入の後、血管系の再閉塞の阻害のためへの請求項1～38のいずれか1項記載の組合せの使用。

【請求項 43】

神経組織の損傷の処理のためへの請求項1～38のいずれか1項記載の組合せの使用。

【請求項 44】

VEGFによりもたらされる水腫の抑制のためへの請求項1～38のいずれか1項記載の組合せの使用。

【請求項 45】

ヒト又は動物身体の処理のための方法への使用のための請求項1～38のいずれか1項記載の組合せ。

【請求項 46】

少なくとも1つの医薬的に許容できるキャリアー又は賦形剤を含む請求項1～38のいずれか1項記載の組合せ。

【請求項 47】

脈管形成の阻害に応答する疾病の処理のための医薬製品の調製のためへの請求項1～38のいずれか1項記載の組合せの使用。

【請求項 48】

VEGF-受容体チロシンキナーゼの阻害に応答する疾病の処理のための医薬製品の調製のためへの請求項1～38のいずれか1項記載の組合せの使用。

【請求項 49】

VEGF-受容体の阻害に応答する疾病の処理のためへの請求項1～38のいずれか1項記載の組合せの使用。

【請求項 50】

脈管形成又はVEGF-受容体チロシンキナーゼの阻害に応答する疾病を特に有する温血動物への投与のために適切である、有効量の請求項1～38のいずれか1項記載の組合せ及び少なくとも1つの医薬的に許容できるキャリアーの使用。

【請求項 51】

VEGF-受容体チロシンキナーゼの阻害又は脈管形成の阻害に応答する疾病の処理方法であって、前記疾病に対して有効な化合物量での請求項1～38のいずれか1項記載の組合せ

10

20

30

40

50

を、前記疾病の処理のために適切な化合物量でのそのような処理を必要とする温血動物に投与することを含んで成る方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬組合せ、及び永続的脈管形成に起因する疾病の処理のためへのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

永続的な脈管形成は、種々の疾病、例えば腫瘍又は転移性増殖、乾癬；関節炎、例えばリウマチ様関節炎、血管腫、血管線維腫；眼疾患、例えば糖尿病性網膜症、血管新生緑内障；腎疾患、例えば糸球体腎炎、糖尿病性ネフロパシー、悪性腎硬化、血栓性微小血管症候群、移植片拒絶及び糸球体症；線維症性疾患、例えば肝硬変、糸球体間質性細胞増殖疾患及び動脈硬化の源であるか、又はそれらの疾病の悪化への変化であり得る。 10

【0003】

VEGF受容体の直接的又は間接的障害が、そのような疾病及び他のVEGF-誘発された病理学的脈管形成及び血管透過性状態、例えば腫瘍脈管形成を処理するために使用され得る。例えば、腫瘍の増殖は、VEGFに対する可溶性受容体及び抗体により障害され得ることは知られている。

永続的な脈管形成は、VEGF因子により、その受容体を通して誘発される。このためには、VEGFが受容体に結合し、そしてチロシンリン酸化が誘発される必要がある。 20

【0004】

無視できないデータは、腫瘍増殖、侵入及び転移の工程における中心的段階として脈管形成及び腫瘍関連の新生血管形成を包含する。脈管形成は、正及び負の調節因子間の局部平衡、及び腫瘍、その脈管構造及び周囲の細胞外組織基質間の相互作用に依存して、複数の段階及び経路を包含する。腫瘍は休止状態で存続し、ここで細胞増殖速度はアポプトシス速度により平衡化され、そして脈管形成表現型を獲得しなければ、数ミリメートル以上にサイズ増殖することはできない。

【0005】

VEGF-A、すなわち内皮細胞特異的ミトゲンは、腫瘍増殖において明白な脈管形成工程において特定の役割を演じると思われる。それは、低酸素症細胞、及び酸素部分圧又はホルモンの調節下で生殖器細胞により分泌されることが示されている。VEGFは、血管内皮に対して種々の効果、例えば内皮細胞生存性、有糸分裂誘発、走化性及び血管透過性を促進する能力を有する。それは、他の受容体、例えばニューロピリン-1及び-2がまたVEGF-Aを結合できるが、2種のチロシンキナーゼ受容体、すなわちVEGFR-1 (flk-1) 及びVEGFR-2 (flk-1/KDR)を通して主にその活性を介在する。VEGF-誘発された脈管形成シグナルの障害は、腫瘍関連の血管を選択的に標的化するであろう。なぜならば、正常血管系における内皮細胞分裂は非常にまれな現象であり、そしてそれらの細胞は、VEGFの存在下で安定化する、周囲細胞及び平滑筋細胞と共に、安定化された環境下に存在するからである。従って、VEGF-介在性効果の障害を通しての抗脈管形成療法が、癌患者において安全且十分に許容されられると思われる。 30 40

【0006】

VEGF-Aはまた、血管透過性の有能なインデューサー（第2の名称：血管透過因子、VPF）であり、そしてまた、悪性疾患に関連する腹水形成及び水腫において重要な役割を演じることができる。VEGFR-2 及びVEGFR-3に結合する2種のVEGF-類似体、すなわちVEGF-C 及びVEGF-Dが記載されている。後者の受容体はリンパ脈管形成を担当しているように見え、そしてリンパ性転移において役割を演じている。AEGFシグナルインヒビターは、腫瘍細胞増殖を直接的には障害しないであろう。それは、腫瘍血管形成を障害することにより腫瘍増殖に影響を及ぼすであろう。それは、その効能を発揮するためには、一定の長期適用を必要とする。従って、所望の化合物は、患者の生命特性を危険にさらす主要な悪影響を 50

引き起こすべきではない。

【0007】

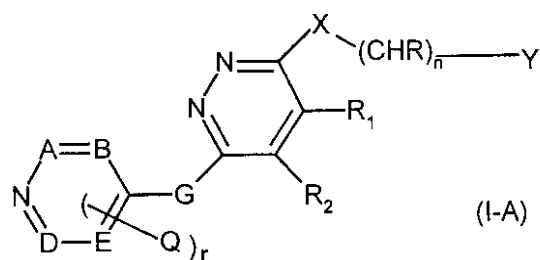
VEGFシグナルインヒビターは、連続した長期の治療のために意図される。VEGFシグナルインヒビターが、それらが特異的である場合、従来の細胞毒性抗腫瘍剤よりもより許容されることは明白である。VEGFシグナルインヒビターは、処理の中断及び指標の制限を付与する重要な生理学的工程（創傷治癒、月経周期、妊娠、胎児生成）を妨げるであろう。現在、それらの問題のどれも、患者の処理のためには改善されているとは思わない。これは大部分の患者が生殖年齢を超えている事実のためである。小さな創傷の治癒は、FGFシグナル化のような他の経路を通して調節される。動物の実験から、及び患者の処理から、VEGFRを発現する造血及び他の幹細胞に対する可能性ある効果は、血液細胞組織の変化を實現しなかったことが知られている。腎臓の糸球体及び脈絡叢近くの1つの細胞層において存在するVEGFRは、キナーゼ遮断に対して認識できる機能的欠損と反応しなかった。

10

【0008】

W098/35958号においては、脈管形成阻害活性を示すフタラジン誘導体が記載されている。下記一般構造式I-A：

【化1】



20

【0009】

30

[式中、r は、0～2であり；

n は、0～2であり；

m は、0～4であり；

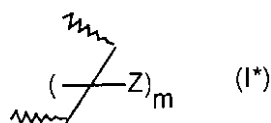
R¹及びR²は、

(i) 低級アルキルであり、あるいは

(ii) 一緒になって、下記式I*：

【0010】

【化2】



40

【0011】

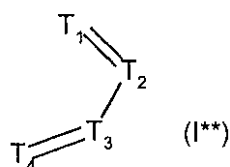
で表される橋を形成し、前記結合は2つの末端炭素原子を通して達成され、あるいは

(iii) 一緒になって、下記式I**：

【0012】

50

【化 3】



10

【0013】

で表される橋を形成し、前記環員 T_1 、 T_2 、 T_3 及び T_4 の1つ又は2つが窒素であってもよく、そして他は、個々の場合、CHであり、そして前記結合が T_1 及び T_4 を通して達成され；

A、B、D及びEは、お互い独立して、N又はCHであり、但し2よりも多くないそれらの基がNであり；

Gは、低級アルキレン、アシルオキシもしくはヒドロキシにより置換された低級アルキレン、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 、オキサ（ $-\text{O}-$ ）、チア（ $-\text{S}-$ ）又はイミノ（ $-\text{NH}-$ ）であり、

Qは、低級アルキルであり；

20

Rは、H又は低級アルキルであり；

Xは、イミノ、オキサ又はチアであり；

Yは、置換されていないか又は置換されたアリール、ピリジル又はシクロアルキルであり；そして

【0014】

Zは、アミノ、一もしくは二置換されたアミノ、ハロゲン、アルキル、置換されたアルキル、ヒドロキシ、エーテル化されたもしくはエステル化されたヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、エステル化されたカルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、N—もしくは、N、N—二置換されたカルバモイル、アミジノ、グアニジノ、メルカプト、スルホ、フェニルチオ、フェニル—低級アルキルチオ、アルキルフェニルチオ、フェニルスルホニル、フェニル—低級アルキルスルフィニル又はアルキルフェニルスルフィニルであり、置換基Zは、1よりも多くの基Zが存在する場合、お互い同じであるか又は異なり；そして

30

存在する場合、波線により特徴づけられる結合は、単結合又は二重結合のいずれかであり；あるいは

1又は複数のN原子が酸素原子を担持する、前記定義された化合物のN—オキシドであり；

但し、Yがピリジル又は置換されていないシクロアルキルである場合、Xはイミノであり、そして残りの基は定義される通りであり、Gは、低級アルキレン、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、オキサ及びチアを含んで成る群から選択される]

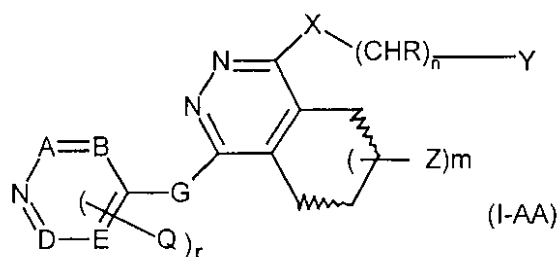
40

で表される化合物又はその塩は、本発明の相乗組合せの化合物A)として興味あるものである。

【0015】

下記一般式I-AA：

【化 4】



10

【0016】

[式中、 r は、0～2であり；

n は、0～2であり；

m は、0～4であり；

A, B, D及びEは、お互い独立して、N又はCHであり、但し2よりも多くないそれらの基がNであり；

Gは、低級アルキレン、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 、オキサ、チア、又はイミノであり、

20

Qは、メチルであり；

Rは、H又は低級アルキルであり；

Xは、イミノ、オキサ又はチアであり；

Yは、置換されていないか又は置換されたアリール、ピリジル又はシクロアルキルであり；そして

【0017】

Zは、アミノ、一もしくは二置換されたアミノ、ハロゲン、アルキル、置換されたアルキル、ヒドロキシ、エーテル化されたもしくはエステル化されたヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、エステル化されたカルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、N-一もしくは、N, N-二置換されたカルバモイル、アミジノ、グアニジノ、メルカプト、スルホ、フェニルチオ、フェニル-低級アルキルチオ、アルキルフェニルチオ、フェニルスルホニル、フェニル-低級アルキルスルフィニル又はアルキルフェニルスルフィニルであり、置換基Zは、1よりも多くの基Zが存在する場合、お互い同じであるか又は異なり；そして

30

波線により特徴づけられる結合は、単結合又は二重結合のいずれかであり；又は

1又は複数のN原子が酸素原子を担持する、前記定義された化合物のN-オキシドであり；

但し、Yがピリジル又は置換されていないシクロアルキルである場合、Xはイミノであり、そして残りの基は定義される通りであり、Gは、低級アルキレン、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、オキサ及びチアを含んで成る群から選択される]

40

で表される化合物又はその塩の構造を有する、W098/35958号に記載されるそれらの化合物もまた、相乗組合せのために有用である。

【0018】

r が0～2であり、

n が0又1であり、

m が0又は1であり、

A, B, D及びEが個々の場合、CHであり、

Gが、低級アルキレン、特にメチレンであり、

Qが、Aに、Dに、又はA及びDに結合したメチルであり、

50

Rが、H又は低級アルキルであり、

Xが、イミノであり、

Yが、置換されていないか、又はお互い独立して、アミノ；低級アルカノイルアミノ；ハロゲン；低級アルキル；ハロゲン-低級アルキル；ヒドロキシ；低級アルコキシ；フェニル-低級アルコキシ；シアノを含んで成る群からの1又は2個の置換基により置換されたフェニル、又はピリドールであり；

【0019】

Zが、アミノ；N-低級アルキルアミノ；ヒドロキシ-低級アルキルアミノ；フェニル-低級アルキルアミノ；N, N-ジ-低級アルキルアミノ；n-フェニル-低級アルキル-N-低級アルキルアミノ；N, N-ジ-低級アルキルフェニルアミノ；低級アルカノイルアミノ；又はベンゾイルアミノ又はフェニル-低級アルコキシカルボニルアミノを含んで成る群からの置換基であり（ここで、個々の前記フェニル基は、置換されていないか、又は特に、ニトロ又はアミノにより、又はハロゲン、アミノ、N-低級アルキルアミノ、N, N-ジ-低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル又はカルバモイルにより置換される）；又はハロゲンであり；そして波線により特徴づけられる結合は、個々の場合、二重結合であるか、又は個々の場合、単結合である、一般式I-AAのそれらの化合物又はその塩が、本発明の組合せのために特に興味あるものである。

10

【0020】

r は、0～2であり；

n は、0又は1であり；

m は、0又は1であり；

R¹及びR²は、

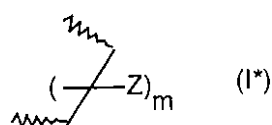
(i) 低級アルキルであり、あるいは

(ii) 一緒になって、下記式I*：

20

【0021】

【化5】



30

【0022】

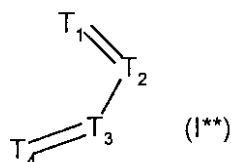
で表される橋を形成し、前記結合は2つの末端炭素原子を通して達成され、あるいは

(iii) 一緒になって、下記式I**：

40

【0023】

【化6】



50

【0024】

で表される橋を形成し、前記環員 T_1 、 T_2 、 T_3 及び T_4 の1つが窒素であることができ、そして他は、個々の場合、CHであり、そして前記結合が T_1 及び T_4 を通して達成され；

A、B、D及びEは、お互い独立して、CHであり、A、D及びEは、お互い独立して、CHであり、そしてBはNであり；

Gは、低級アルキレン、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、ヒドロキシメチレン又はベンゾイルオキシメチレンであり、

Qは、Aに、Dに、又はA及びDに結合したメチルであり；

Rは、H又は低級アルキルであり；

Xは、イミノ、オキサ又はチアであり；

10

【0025】

Yが、置換されていないか、又はお互い独立して、アミノ；低級アルカノイルアミノ；ハロゲン；低級アルキル；ハロゲン-低級アルキル；ヒドロキシ；低級アルコキシ；フェニル-低級アルコキシ；シアノ；ベンジルオキシ；低級アルケニル、 C_8-C_{12} アルコキシ、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、低級アルカノイル、フェニルオキシ、ハロゲン-低級アルキルオキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルメルカプト、ハロゲン-低級アルキルメルカプト、ヒドロキシ-低級アルキル、低級アルキルスルホニル、ハロゲン-低級アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、ジヒドロキシボラ、2-メチルピリミジン-4-イル、オキサゾール-5-イル、2-メチル-1, 3-ジオキサラン-2-イル、1H-ピラゾール-3-イル、1-メチルピラゾール-3-イル、及び2個の隣接するC原子に結合される低級アルキレンジオキシを含んで成る群から、お互い独立して選択された1又は2個の置換基により置換されるフェニルであるか、又はピリジルであり；

20

【0026】

Zが、アミノ；N-低級アルキルアミノ；ヒドロキシ-低級アルキルアミノ；フェニル-低級アルキルアミノ；N, N-ジ-低級アルキルアミノ；n-フェニル-低級アルキル-N-低級アルキルアミノ；N, N-ジ-低級アルキルフェニルアミノ；低級アルカノイルアミノ；又はベンゾイルアミノ又はフェニル-低級アルコキシカルボニルアミノを含んで成る群からの置換基であり（ここで、個々の前記フェニル基は、置換されていないか、又は特に、ニトロ又はアミノにより、又はハロゲン、アミノ、N-低級アルキルアミノ、N, N-ジ-低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル又はカルバモイルにより置換される）；又はハロゲンであり；そして存在する場合（式I-AAにおいて）、波線により特徴づけられる結合が、個々の場合、二重結合であり、又は個々の場合、単結合である、一般式I-AAのそれらの化合物又はその塩が、本発明の相乗組合せのために特に興味あるものである。

30

【0027】

rが0であり、

nが0又1であり、

mが0であり、

A、B、D及びEが個々の場合、CHであり、

40

Gが、低級アルキレンであり、

Rが、Hであり、

Xが、イミノであり、

Yが、置換されていないか、又はお互い独立して、アミノ；低級アルカノイルアミノ；ハロゲン；低級アルキル；ハロゲン-低級アルキル；ヒドロキシ；低級アルコキシ；フェニル-低級アルコキシ；及びシアノを含んで成る群からの1又は2個の置換基により置換されたフェニルであり；そして

波線により特徴づけられる結合が二重結合である、一般式I-AAのそれらの化合物又はその塩が、本発明の相乗組合せのために特に興味あるものである。

50

【0028】

r が 0 であり、
 n が 0 又 1 であり、
 m が 0 であり、
 A, B, D 及び E が個々の場合、CH であり、
 G が、低級アルキレンであり、
 R が、H であり、
 X が、イミノであり、

【0029】

Y がフェニル、2-、3-もしくは4-アミノフェニル、2-、3-もしくは4-アセチルアミノフェニル、2-、3-もしくは4-フルオロフェニル、2-、3-もしくは4-クロロフェニル、2-、3-もしくは4-ブromoフェニル、2, 3-, 2, 4-, 2, 5-もしくは3, 4-ジクロロフェニル、クロロフルオロフェニル、2-、3-もしくは4-メチルフェニル、2-、3-もしくは4-トリフルオロメチルフェニル、2-、3-もしくは4-ヒドロキシフェニル、2-、3-もしくは4-メトキシカルボニル、メトキシクロロフェニル、2-、3-もしくは4-ベンジルオキシフェニル、又は2-、3-もしくは4-シアノフェニルであり；そして

波線により特徴づけられる結合が二重結合である、一般式 I-AA のそれらの化合物又はその塩が、本発明の相乗組合せのために特に興味あるものである。

【0030】

本発明の組合せについての選択された化合物は、下記化合物である：

- 1- (4-クロロアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ；
- 1- (4-メチルアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ；
- 1- (3-クロロアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ；
- 1- アニリノ-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ；
- 1- ベンジルアミノ-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ；
- 1- (4-メトキシアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ；
- 1- (3-ベンジルオキシアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ；
- 1- (3-メトキシアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ；
- 1- (2-メトキシアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ；
- 1- (4-トリフルオロメチルアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ；

【0031】

- 1- (4-フルオロアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ；
- 1- (3-ヒドロキシアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ；
- 1- (4-ヒドロキシアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ；
- 1- (3-アミノアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル)-フタラジン ；
- 1- (3,4-ジクロロアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ；
- 1- (4-ブromoアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ；
- 1- (3-クロロ-4-メトキシアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ；
- 1- (4-シアノアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ；
- 1- (3-クロロ-4-フルオロアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ；
- 1- (3-メチルアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ；又は個々の場合、医薬的に許容できるその塩。

【0032】

G が二価基 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-S-$ 又は $-CH_2-NH-$ である場合、メチレン基は個々の場合、環員 A, B, D 及び E 有する環に結合され、そしてヘテロ原子 (O, S 又は NH) は式 I-A におけるフタラジン環に結合される。

低級アルキレン G は、枝分かれ鎖又は好ましくは線状鎖であり、そして特に、枝分かれ鎖又は好ましくは、線状鎖の C_1-C_4 アルキレン、特にメチレン ($-CH_2-$)、エチレン ($-CH_2-CH_2-$)、トリメチレン ($-CH_2-CH_2-CH_2-$) 又はテトラメチレン ($-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$) である。G は好ましくは、メチレンである。

【0033】

アシルオキシにより置換された低級アルキレンにおけるアシルは、好ましくはアリールカルボニルオキシ（ここで、アリールは下記に定義される）、特にベンゾイルオキシ又は低級アルカノイルオキシ、特にベンゾイルオキシであり；アシルオキシにより置換された低級アルキレンは特に、ベンゾイルオキシにより置換されたメチレンである。

ヒドロキシにより置換された低級アルキレンは好ましくは、ヒドロキシメチレン（ $-\text{CH}(\text{OH})-$ ）である。

アシルオキシ又はヒドロキシにより置換された低級アルキレンのようなGが好ましく、又は他方では、この前に及びこの後に定義されるようなGが個々の場合、特に好ましい。

Qは好ましくは、A又はD（ $r = 1$ ）、又は両者（ $r = 2$ ）に結合され、ここでQの結合の場合、A及び/又はDはC（ $-Q$ ）である。

低級アルキルは特に C_1 - C_4 アルキル、例えばn-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-プロピル、イソプロピル又は特にメチル又はエチルである。

【0034】

好ましい態様においては、アリールは、6～14個の炭素原子を有する芳香族基、例えばフェニル、ナフチル、フルオレニル又はフェナントレニルであり、上記に定義される基は置換されていないか、又は特にアミノ、一もしくは二置換されたアミノ、ハロゲン、アルキル、置換されたアルキル、ヒドロキシ、エーテル化されたもしくはエステル化されたヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、エステル化されたカルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、N-モノもしくはN、N-ジ置換されたカルバモイル、アミジノ、グアニジノ、メルカプト、スルホ、フェニルチオ、フェニル-低級アルキルチオ、アルキルフェニルチオ、フェニルスルフィニル、フェニル-低級アルキルスルフィニル、アルキルフェニルスルフィニル、フェニルスルホニル、フェニル-低級アルキルスルホニル及びアルキルフェニルスルホニルから選択された、又は（他方では、又は上記置換基群の他に）低級アルキケニル、例えばエテニル、フェニル、低級アルキルチオ、例えばメチルチオ、低級アルカノイル、例えばアセチル、低級アルキルメルカプト、例えばメチルメルカプト（ $-\text{S}-\text{CH}_3$ ）、ハロゲン-低級アルキルメルカプト、例えばトリフルオロメチルメルカプト（ $-\text{S}-\text{CF}_3$ ）、低級アルキルスルホニル、ハロゲン-低級アルキルスルホニル、例えば特に、トリフルオロメタンスルホニル、ジヒドロキシボラ（ $-\text{B}(\text{OH})_2$ ）、ヘテロシクリル、及び環の隣接するC-原子で結合された低級アルキレンジオキシ、例えばメチレンジオキシから選択された、1又は複数の、好ましい3個までの、特に1又は2個の置換基により置換され；

【0035】

アリールは好ましくは、置換されていないか、又は下記群から選択された1又は2個の置換基により独立して置換されるフェニルである：アミノ；低級アルカノイルアミノ、特にアセチルアミノ；ハロゲン特に弗素、塩素又は臭素；低級アルキル、特にメチル又はエチル又はプロピル、ハロゲン-低級アルキル、特にトリフルオロメチル；ヒドロキシ；低級アルコキシ、特にメトキシ又はエトキシ；フェニル-低級アルコキシ、特にベンジルオキシ；及びシアノ、又は（他方では、又は前記置換基群の他に） C_8 - C_{12} アルコキシ、特にn-デシルオキシ、カルバモイル、低級アルキルカルバモイル、及びn-メチル-又はn-tert-ブチルカルバモイル、低級アルカノイル、例えばアセチル、フェニルオキシ、ハロゲン-低級アルキルオキシ、例えばトリフルオロメトキシ又は1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチルオキシ、低級アルコキシカルボニル、例えばエトキシカルボニル、低級アルキルメルカプト、例えばメチルメルカプト、ハロゲン-低級アルキルメルカプト、例えばトリフルオロメチルメルカプト、ヒドロキシ-低級アルキル、例えばヒドロキシメチル又は1-ヒドロキシメチル、低級アルキルスルホニル、例えばメタンスルホニル、ハロゲン低級アルキルスルホニル、例えばトリフルオロメチルスルホニル、フェニルスルホニル、ジヒドロキシボラ（ $-\text{B}(\text{OH})_2$ ）、2-メチルピリミジン-4-イル、オキサゾール-5-イル、2-メチル-1, 3-ジオキサラン-2-イル、1H-ピラゾール-3-イル、1-メチル-ピラゾール-3-イル及び2つの隣接するC原子に結合される低級アルキレンジオキシ

、例えばメチレンジオキシ。

【0036】

基又は置換基に関して上記に及びこの後、言及される場合、他方では、又は前記の基又は置換基群の他に、それらの基又は置換基、及び前記基のそれらは、それぞれの基が選択される1つの置換基群として、又は特に別々の基として一緒に見なされるべきである。その表現は、表現に続く基の1つが結合により前の基のメンバーに付加され得ることを意味しない。これは、“他方では又はさらに”のような表現が、下記に定義される式Iの好ましい化合物において、本明細書に定義されるような基又は置換基に関して、再び言及されない場合でさえ、適用できる。

【0037】

一又は二置換されたアミノは特に、お互い独立して下記から選択された1又は2個の基により置換されたアミノである：低級アルキル、例えばメチル；ヒドロキシ-低級アルキル、例えば2-ヒドロキシエチル；フェニル-低級アルキル；低級アルカノイル、例えばアセチル；ベンゾイル；置換されたベンゾイル、ここでフェニル基は置換されていないか、又は特にニトロ又はアミノ、又はハロゲン、アミノ、N-低級アルキルアミノ、N、N-ジ-低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル及びカルバモイルから選択された、1又は複数の、好ましくは1又は2個の置換基により置換され；及びフェニル-低級アルコキシカルボニル、ここでフェニル基は置換されていないか、又は特にニトロ又はアミノ、又はハロゲン、アミノ、N-低級アルキルアミノ、N、N-ジ-低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル及びカルバモイルから選択された、1又は複数の、好ましくは1又は2個の置換基により置換され；及び好ましくは、N-低級アルキルアミノ、例えばN-メチルアミノ、ヒドロキシ-低級アルキルアミノ、例えば2-ヒドロキシエチルアミノ、フェニル-低級アルキルアミノ、例えばベンジルアミノ、N、N-ジ-低級アルキルアミノ、N-フェニル-低級アルキル-N-低級アルキルアミノ、N、N-ジ-低級アルキルフェニルアミノ、低級アルカノイルアミノ、例えばアセチルアミノ、又はベンゾイルアミノ及びフェニル-低級アルコキシカルボニルアミノを含んで成る群から選択された置換基、ここでフェニル基は置換されていないか、又は特にニトロ又はアミノ、又はハロゲン、アミノ、N-低級アルキルアミノ、N、N-ジ-低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル及びカルバモイルから選択された、1又は複数の、好ましくは1又は2個の置換基により置換され、又は他方では又は前記基群の他に、アミノカルボニルアミノにより置換される。

【0038】

ハロゲンは特に、弗素、塩素、臭素又はヨウ素、特に弗素、塩素又は臭素である。

好ましい態様においては、アルキルは、最大12個までの炭素原子を有し、そして特に低級アルキル、メチル、又はエチル、n-プロピル、イソプロピル又はtert-ブチルである。

置換されたアルキルは、最後に定義されたようなアルキル、特に低級アルキル、好ましくはメチルであり；ここで主にハロゲン、特に弗素から、及びまたアミノ、N-低級アルキルアミノ、N、N-ジ-低級アルキルアミノ、N-低級アルカノイルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル及びフェニル-低級アルコキシカルボニルから選択された基からの1又は複数の、特に3個までの置換基が存在することができる。トリフルオロメチルが特に好ましい。

【0039】

エーテル化されたヒドロキシは、特にC₈-C₂₀アルキルオキシ、例えばn-デシルオキシ、低級アルコキシ（好ましい）、例えばメトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ、又はn-ペンチルオキシ、フェニル-低級アルコキシ、例えばベンジルオキシ、又はフェニルオキシ、他方では又は前記基C₈-C₂₀アルキルオキシ、例えばn-デシルオキシの他に、ハロゲン-低級アルコキシ、例えばトリフルオロメチルオキシ又は1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシである。

10

20

30

40

50

エステル化されたヒドロキシは、特に低級アルカノイルオキシ、ベンゾイルオキシ、低級アルコキシカルボニルオキシ、例えばtert-ブトキシカルボニルオキシ、又はフェニル-低級アルコキシカルボニルオキシ、例えばベンジルオキサカルボニルオキシである。

【0040】

エステル化されたカルボキシは特に、低級アルコキシカルボニル、例えばtert-ブトキシカルボニル又はエトキシカルボニル、フェニル-低級アルコキシカルボニル又はフェニルオキシカルボニルである。

アルカノイルは主に、アルキルカルボニル、特に低級アルカノイル、例えばアセチルである。

N-一又はN、N-二置換されたカルバモイルは特に、1又は2個の置換基、例えば低級アルキル、フェニル-低級アルキル、又はヒドロキシ-低級アルキルにより、その末端窒素原子で置換される。

10

アルキルフェニルは特に、低級アルキルフェニルチオである。

アルキルフェニルフィニルは特に、低級アルキルフェニルスルフィニルである。

【0041】

ピリジルYは好ましくは、3-又は4-ピリジルである。

Zは好ましくは、アミノ、ヒドロキシ-低級アルキルアミノ、例えば2-ヒドロキシエチルアミノ、低級アルカノイルアミノ、例えばアセチルアミノ、ニトロベンゾイルアミノ、例えば3-ニトロベンゾイルアミノ、アミノベンゾイルアミノ、例えば4-アミノベンゾイルアミノ、フェニル-低級アルコキシカルボニルアミノ、例えばベンジルオキシカルボニルアミノ、又はハロゲン、例えば臭素であり；好ましくは、わずか1つの置換基 ($m = 1$)、特に最後に言及された1つの置換基、特にハロゲンが存在する。式Iの化合物（又はそのN-オキシド）（ここで、Zは不在である ($m = 0$)）が特に好ましい。

20

【0042】

置換されていないか又は置換されたシクロアルキルは好ましくは、置換されていないか又はアリールと同じ手段で、特にフェニルについて定義されるように置換されるC₃-C₈シクロアルキルである。シクロヘキシル、又はシクロペンチル又はシクロプロピルが好ましい。

ヘテロシクリルは特に、窒素、酸素及び硫黄を含んで成る群から選択された1又は2個のヘテロ原子を有し、不飽和か又は完全に又は部分的に飽和され得、そして置換されていないか、又は特に低級アルキル、例えばメチルにより置換される、5又は6-員の複素環式系であり；2-メチルピリミジン-4-イル、オキサゾール-5-イル、2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル、1H-ピラゾール-3-イル及び1-メチル-ピラゾール-3-イルが好ましい。

30

【0043】

2個の隣接するC-原子に結合される低級アルキレンジオキシ、例えばメチレンジオキシにより置換されるフェニルの形でのアリールは好ましくは、3,4-メチレンジオキシフェニルである。

波線により特徴づけられる式Iの結合は、単結合又は二重結合のいずれかとして存在する。好ましくは、両者は、同時に、単結合又は二重結合のいずれかである。

40

【0044】

式Iの化合物のN-オキシドは好ましくは、フタラジン-環窒素、又は環員A, B, D及びEを有する環における窒素は、酸素原子を担持するか、又は前記窒素原子のいくつかは酸素原子を担持する。

塩は特に、式Iの化合物（又はそのN-オキシド）の医薬的に許容できる塩である。

そのような塩は、例えば塩基性窒素有する式Iの化合物（又はそのN-オキシド）から、好ましくは有機又は無機酸による酸付加塩、特に医薬的に許容できる塩として形成される。適切な無機酸は、例えばハロゲン酸、例えば塩酸、硫酸又はリン酸である。

【0045】

適切な有機酸は、例えばカルボン酸、ホスホン酸、硫酸又はスルファミド酸、例えば酢

50

酸、プロピオン酸、オクタン酸、デカン酸、ドデカノン酸、グリコール酸、乳酸、2-ヒドロキシ酪酸、グルコン酸、グルコースモノカルボン酸、フマル酸、琥珀酸、アジピン酸、ピメリン酸、スベリン酸、アゼライン酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、グルカン酸、ガラクトアル酸、アミノ酸、例えばグルタミン酸、アスパラギン酸、N-メチルグリシン、アセチルアミノ酢酸、N-アセチルアスパラギン又はN-アセチルシステイン、ピルビン酸、アセト酢酸、ホスホリン、2-又は3-グリセロホスホン酸、グルコース-6-リン酸、グルコース-1-リン酸、フルクトース-1, 6-ビス-リン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、メチルマレイン酸、シクロヘキサカルボン酸、アダマンタンカルボン酸、安息香酸、サリチル酸、1-又は3-ヒドロキシナフチル-2-カルボン酸、3, 4, 5-トリメトキシ安息香酸、2-フェノキシ安息香、2-アセトキシ安息香酸、4-アミノサリチル酸、フタル酸、フェニル酢酸、マンデル酸、桂皮酸、グルクロン酸、ガラクトロン酸、メタン-又はエタン-スルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、エタン-1, 2-ジスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、1, 5-ナフタレンジスルホン酸、2-, 3-又は4-メチルベンゼンスルホン酸、メチル硫酸、エチル硫酸ドデシル硫酸、N-シクロヘキシルスルファミド酸、N-メチル、N-エチル-又はN-プロピル-スルファミド酸、又は他の有機プロトン酸、例えばアスコルビン酸である。

10

【0046】

負に荷電された基、例えばカルボキシ又はスルホの存在下で、塩、例えば金属又はアンモニウム塩、例えばアルカリ金属又はアルカリ土類金属塩、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウム又はカルシウム塩がまた、塩基により形成され、又はアンモニア又は適切な有機アミン、例えば第3モノアミン、例えばトリエチルアミン又はトリ(2-ヒドロキシエチル)アミン、又は複素環式塩基、例えばN-エチル-ピペリジン又はN, N'-ジメチルピペラジンによるアンモニウム塩が形成される。

20

塩基性基及び酸性基が同じ分子に存在する場合、式Iの化合物(又はそのN-オキシド)はまた、内部塩を形成することができる。

【0047】

単離又は精製のためには、医薬的に許容できない塩、例えばピクリン酸塩又は過塩素酸塩を使用することも可能である。治療使用に関しては、医薬的に許容できる塩又は遊離化合物のみが使用され(ここで、医薬製剤の形で適用できる)、そして従って、それらが好ましい。

30

遊離形での新規化合物と、それらの塩の形でのそれらの化合物、例えば中間体として使用され得るそれらの化合物との間の密接した関係の観点から、新規化合物の精製又は同定においては、前記に及びこの後において、遊離化合物は、適切且つ好都合なように、その対応する塩をまた言及することが理解されるべきである。

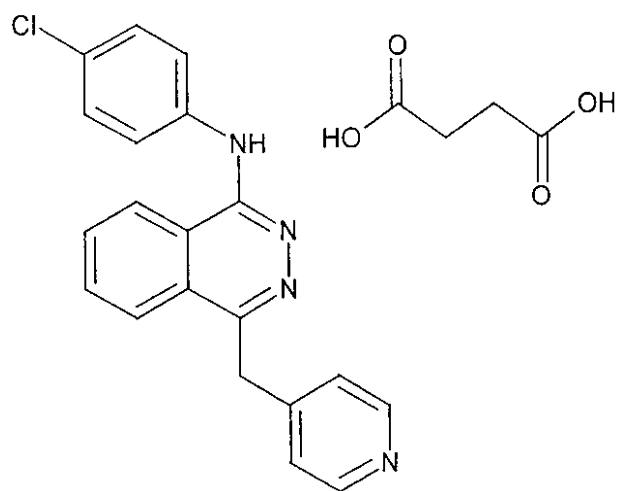
【0048】

化合物a)の好ましい塩は、琥珀酸塩又は塩酸塩である。そのような琥珀酸塩又は塩酸塩は、例えば下記1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジン塩酸塩又は(4-クロロフェニル)[4-(4-ピリジルメチル)-フタラジン-1-イル]-アンモニウム水素琥珀酸塩(ZK)である:

40

【0049】

【化 7】



10

【 0 0 5 0 】

20

本発明の組合せの一般式 I-A 及び I-AA (化合物 A) の化合物の例は、次の表における通りである：

【 0 0 5 1 】

【表 1】

表 1

例	名称	融点又はMS
A-1	1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン二塩酸塩	>270°C
A-2	1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン塩酸塩	>270°C
A-3	1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン塩酸塩	>270°C
A-4	1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン	194-195°C
A-5	1-(3-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン 1.8塩酸塩	233-236°C
A-6	1-アニリノ-4-(4-ピリジルメチル)-フタラジン二塩酸塩	217-220°C
A-7	1-ベンジルアミノ-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン	137-138°C
A-8	1-(4-メトキシアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン	223-224°C
A-9	1-(3-ベンジルオキシアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン	142-143°C
A-10	1-(3-メトキシアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン	118-120°C
A-11	1-(4-アセトアミノアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン	>270°C
A-12	(S)-1-(1-フェニルエチルアミノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン1.85 塩酸塩	190°C
A-13	(R)-1-(1-フェニルエチルアミノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン1.85 二塩酸塩	190°C
A-14	1-(2-メトキシアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン	190-191°C
A-15	1-(3-ピリジルアミノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン	137-139°C
A-16	1-(4-トリフルオロメチルアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン	205-206°C
A-17	1-(4-フルオロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン	129-131°C
A-18	1-(3-ヒドロキシアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン	217-219°C

10

20

30

【 0 0 5 2 】

【表 2】

表 2

例	名称	融点又はMS
A-19	1-(4-ヒドロキシアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン	239-241℃
A-20	1-(3-アミノアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジントリメシレート	249-251℃
A-21	1-(3, 4-ジクロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン	249-250℃
A-22	1-(4-ブromoアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン	201-202℃
A-23	1-(3-クロロ-4-メトキシアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン	195-197℃
A-24	1-(4-シアノアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン	228-230℃
A-25	7-アセトアミノ-1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)-フタラジン塩酸塩	260-265℃
A-26	7-アセトアミノ-1-(4-メトキシアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン塩酸塩	160-163℃
A-27	7-アセトアミノ-1-(3-メトキシアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン塩酸塩	156-159℃
A-28	7-アセトアミノ-1-(3-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)-フタラジン塩酸塩	(M+H) 370
A-29	7-アセトアミノ-1-アニリノ-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン塩酸塩	162-166℃
A-30	7-アセトアミノ-1-(3, 4-ジクロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)-フタラジン塩酸塩	
A-31	7-(ベンゾイルオキシカルボニルアミノ)-1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン塩酸塩	
A-32	7-アミノ-1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン塩酸塩	>300℃

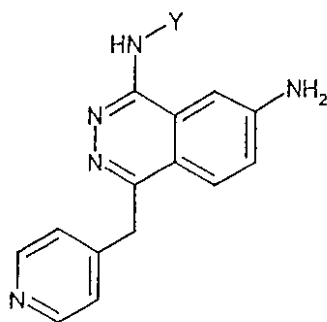
10

20

30

【0053】

【化 8】

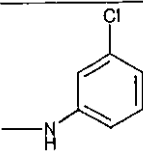
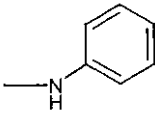
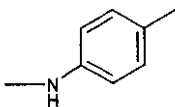
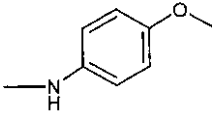
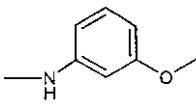


40

【0054】

【表 3】

表 3

例	-HN-Y	HPLC:t _{RET}	FAB MS (M+H) ⁺
A-33		10.5	362
A-34		9.0	328
A-35		10.3	342
A-36		9.5	358
A-37		9.7	358

10

20

【 0 0 5 5 】

30

【表 4】

表 4

例	名称	融点又はMS
A-38	7-(3-ニトロベンゾイルアミノ)-1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン 塩酸塩	
A-39	7-(3-アミノベンゾイルアミノ)-1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン 塩酸塩	
A-40	7-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン 塩酸塩	
A-41	7-ブromo-1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン 塩酸塩	
A-42	1-(4-メチルアリニノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン	152-153°C
A-43	1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン	207-209°C
A-44	1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジンヘミフマレート	202°C
A-45	1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン ジメシレート	145-150°C
A-46	1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン 二塩酸塩	268-270°C
A-47	1-(3-クロロ-4-フルオロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン	185-187°C
A-48	1-(3-メチルアリニノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン	141-143°C
A-49	1-(4-エチルアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン	163-164°C
A-50	1-(4-プロピルアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン	180-181°C
A-51	1-(3-フルオロ-4-メチルアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン	210-212°C
A-52	1-(4-クロロ-2-フルオロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン	157-159°C
A-53	1-(4-エトキシアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン	223-224°C
A-54	1-(4-クロロアニリノ)-4-[(2-メチル-4-ピリジル)メチル]-フタラジン	158-159°C
A-55	1-(4-クロロアニリノ)-4-[(2, 6-メチル-4-ピリジル)メチル]-フタラジン	175-176°C
A-56	1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロフタラジン	181-183°C
A-57	1-(3, 4-ジメチルアリニノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン	180-181°C
A-58	1-(3, 5-ジメチルアリニノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン	174-175°C

【0056】

【表 5】

表 5

例	名称	融点又はMS
A-59	1- (4-イソプロピルアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン 二塩酸塩	>250°C
A-60	1- (4-tert-ブチルアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン 二塩酸塩	196-200°C
A-61	1- (4-クロロアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン	233-236°C
A-62	1- (4-クロロアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン	139-141°C
A-63	1- (4-クロロアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル)-5, 6, 7, 8-テトラ ヒドロ- フタラジン	181-183°C
A-64	1- (4-エトキシアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン	223-224°C
A-65	1- (4-フェニルアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン	189-191°C
A-66	1- (3, 4, 5-トリメトキシアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタ ラジン	110-111°C
A-67	1- (4-クロロアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン-3-オキシ ド	226-228°C
A-68	1- (3-ヒドロキシフェノキシ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン	206-207°C
A-69	1-シクロヘキシルアミノ-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン	137-139°C
A-70	1-シクロペンチルアミノ-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン	163-165°C
A-71	1- (4-クロロアニリノ)-4- [(2-メチル-4-ピリジル) フタラジン	158-159°C
A-72	1- (4-クロロアニリノ)-4- [(2, 6-ジメチル-4-ピリジル) メチル]- フタラジン	175-176°C
A-73	1-シクロプロピルアミノ-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン, 1.5 8 塩酸塩	>250°C
A-74	1- (4-クロロアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン スクシ ネート	
A-75	1- (4-クロロアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン オキ サレート	
A-76	rac 1- (4-クロロアニリノ)-4- [1- (4-ピリジル) エチル] フタラジン	132-134°C
A-77	1- (4-クロロアニリノ)-4- [(1-オキシピリジン-4-イル) メチル]- フタラジン	249-251°C
A-78	1- (4-クロロアニリノ)-4- (4-ピリミジニルメチル) フタラジン	174-176°C
A-79	1- (3-フェノキシアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン	186-189°C

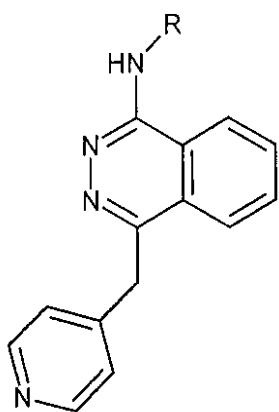
10

20

30

40

【化 9】

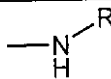
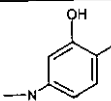
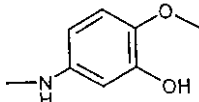
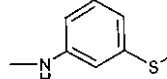
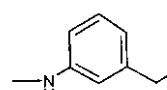
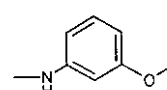
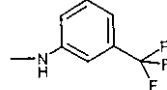
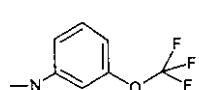
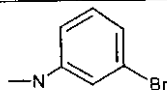
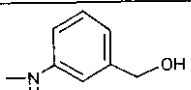


10

【 0 0 5 8 】

【表 6】

表 6

例		m.p. [°C]
A-80		192-195
A-81		256-258
A-82		148-149
A-83		143-144
A-84		193-194
A-85		184-185
A-86		176-178
A-87		391/393
A-88		192-193

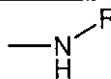
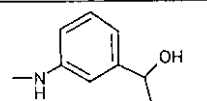
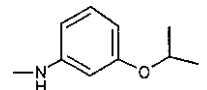
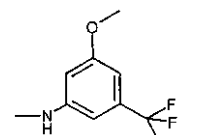
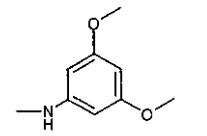
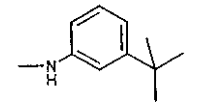
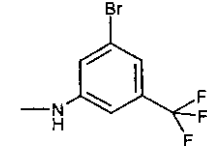
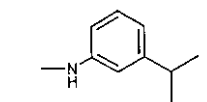
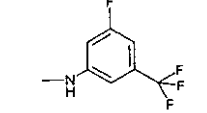
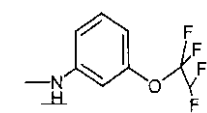
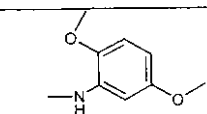
10

20

30

【表 7】

表 7

例		m.p. [°C] or MS
A-89		221-222
A-90		188-190
A-91		143-145
A-92		193-196
A-93		MS: 369
A-94		223-226
A-95		MS 355
A-96		253-255
A-97		185-187
A-98		199-201

10

20

30

40

【表 8】

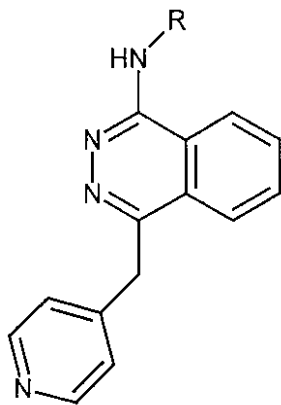
表 8

例	名称	融点又はMS
A-99	1-(3-デシルオキシアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジン	116-119℃

【0061】

10

【化10】

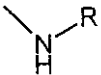
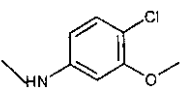
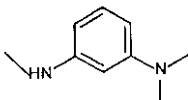
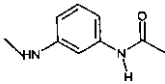
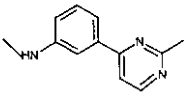
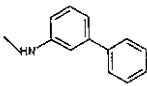
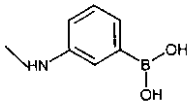
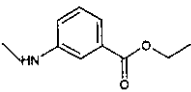
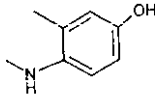


20

【0062】

【表 9】

表 9

例		m.p. [°C]
A-100		242-243
A-101		143-145
A-102		263-265
A-103		214-216
A-104		MS 389
A-105		MS 357
A-106		153-155
A-107		MS 343

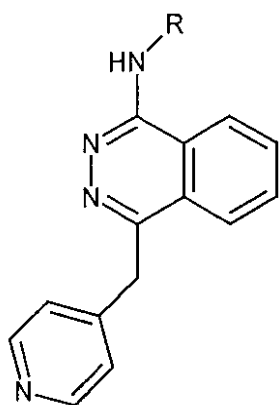
10

20

30

40

【化 1 1】

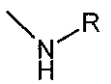
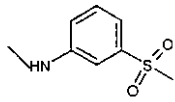
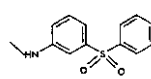
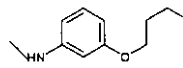
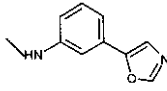
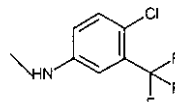
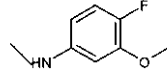
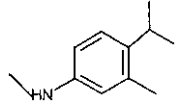


10

【 0 0 6 4】

【表 10】

表10

例		m.p. [°C]
A-108		239-241
A-109		196-199
A-110		MS 399
A-111		194-196
A-112		220-222
A-113		190-192
A-114		163-166

10

20

30

【0065】

【表 11】

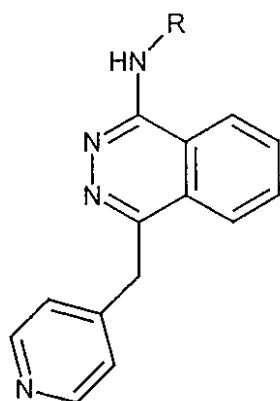
表11

例	名称	融点又はMS
A-115	1-[(4-アセチル-3- ヒドロキシアニリノ) -4- (4- ピリジルメチル) フタラジン	234-236°C

40

【0066】

【化 1 2】



10

【 0 0 6 7】

【表 1 2】

表12

20

例		m.p. [°C]
A-116		266-268
A-117		186-188

30

【 0 0 6 8】

【表 1 3】

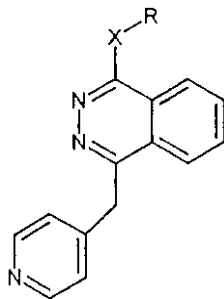
表13

例	名称	融点又はMS
A-118	1- (3-アセチルアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン	229-231℃
A-119	1-[(2'メチル-1', 3'-ジオキサラン-2'-イル) アニリノ-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン	(M+H) ⁺ 399
A-120	1-(4-クロロ-3-ヒドロキシアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン	245-246℃
A-121	1- (3-クロロフェノキシ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン	143-145℃

10

【0069】

【化 1 3】



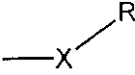
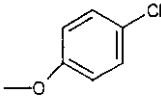
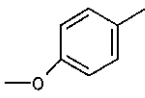
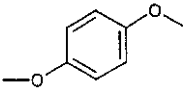
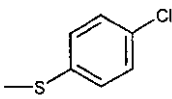
20

【0070】

30

【表 1 4】

表14

例		m.p. [°C]
A-122		207-208
A-123		175-176
A-124		194-196
A-125		204-206

10

20

【0071】

【表 1 5】

表15

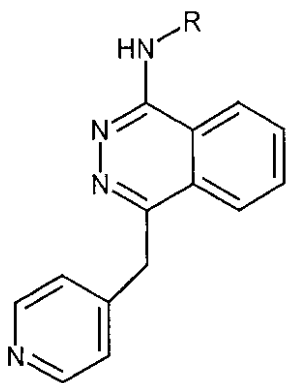
例	名称	融点又はMS
A-126	5-(4-クロロアニリノ)-8-(4-ピリジルメチル) ピリド [2.3]-ジ ピリダジン	220-222°C
A-127	8-(4-クロロアニリノ)-5-(4-ピリジルメチル) ピリド [2.3-d] ピ リダジン	196-197°C
A-128	1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) ピリド [3.4-d] ピ リダジン	227-228°C
A-129	4-(1-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) ピリド [3.4-d] ピ リダジン	220-221°C
A-130	rac安息香酸-[4-(4-クロロアニリノ) フタラジン-1-イル]- (ピ リジン-4-イル) メチルエステル	183-185°C
A-131	rac [4-(4-クロロアニリノ)- フタラジン-1-イル] (ピリジン-4- イル) メタノール	MS363

30

40

【0072】

【化 1 4】

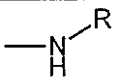
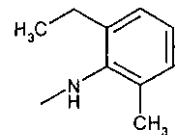
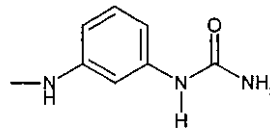
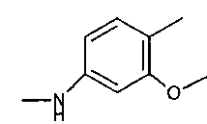
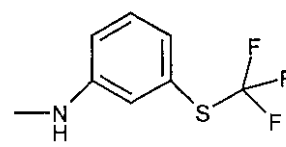
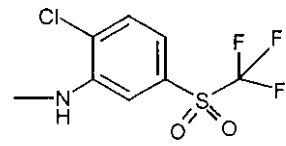
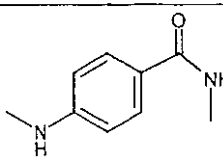
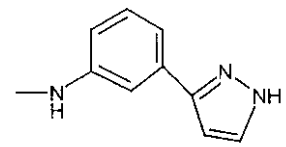


10

【 0 0 7 3 】

【表 1 6】

表16

例		融点又はMS
A-132		
A-133		
A-134		
A-135		
A-136		
A-137		
A-138		

10

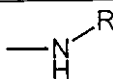
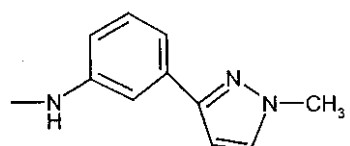
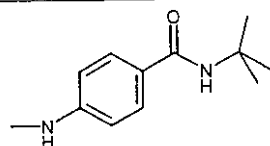
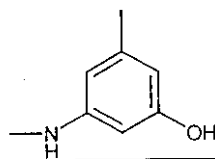
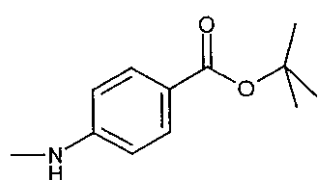
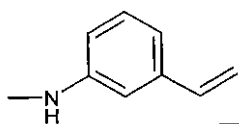
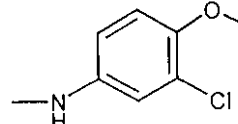
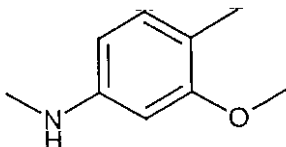
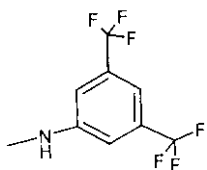
20

30

40

【表 17】

表17

例		融点又はMS
A-139		
A-140		
A-141		
A-142		
A-143		
A-144		
A-145		
A-146		

10

20

30

40

【表 18】

表18

例	名称	融点又はMS
A-147	3-(4-クロロアニリノ)-4, 5-ジメチル-6-(ピリジン-4-イル) メチル ピリダジン	196-199°C
A-148	3-(4-メチルアニリノ)-4, 5-ジメチル-6-(ピリジン-4-イル) メチ ルピリダジン	86-70°C
A-149	3-(4-メトキシアニリノ)-4, 5-ジメチル-6-(ピリジン-4-イル) メチル-ピリダジン	MS321
A-150	3-(3-クロロアニリノ)-4, 5-ジメチル-6-(ピリジン-4-イル) メチ ルピリダジン	164-167°C
A-151	3-(3-メチルアニリノ)-4, 5-ジメチル-6-(ピリジン-4-イル) メチ ルピリダジン	68-90°C

10

【0076】

しかしながら、それらの例は、本発明の組合せを、それらの化合物Aのみに制限するものではないことが注意されるべきである。

20

上記化合物の製造方法は、W098/35958号に完全に記載されている。

【0077】

他方では、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ (HAT) 及びヒストンデアセチラーゼ (HDAC) 酵素により触媒されるヒストン修飾は、クロマチン構造を変えることにより遺伝子発現の調節において重要な役割を演じる。ヒストンアセチル化は、電荷の中和、及びヒストンからのDNAの分離をもたらす。従って、転写的に活性化された遺伝子は典型的には、過剰アセチル化された遺伝子座に結合される。遺伝子転写に対するヒストン修飾の十分な効果のために、HAT及びHDAC酵素を修飾するヒストンの活性の操作は、細胞周期及び細胞の新生形質転換の修飾についての能力を有する。デアセチラーゼ阻害活性を有するいくつかの化合物は、その効能が、たぶん身体におけるそれらの安定性、低い保持性又は非特異的毒性のために、制限されるが、動物モデル及び初期臨床試験における腫瘍増殖の抑制において効果的であることが示されている。

30

【0078】

さらに、HDAC酵素は、低酸素-誘発された脈管形成の調節において役割を演じる。低酸素は、HDAC機能を増強し、そしてHDACは、低酸素-応答性腫瘍サプレッサー遺伝子の抑制を通して、脈管形成に密接に関与している。特定のHDACインヒビターは、p53及びvオン H ippel-Lindau発現をアップレギュレートし、そして低酸素-誘発された因子-1 α 及び血管内皮成長因子 (VEGF) をダウンレギュレートする。HDACインヒビターはまた、インビトロ及びインビボの両方で脈管形成を阻害することが示されている。

40

【0079】

HDACインヒビターは現在、腫瘍細胞の増殖の阻害及びアポプトシスの誘発のそれらの十分に記録された性質のために、有能な抗癌治療剤として非常に興味あるものである。さらに、HDACが腫瘍細胞増殖の他に、脈管形成の決定的な調節体であると思われる発見は、可能性ある抗癌剤としてのHDACインヒビターの開発におけるさらなる興味を引き起こすであろう。

【0080】

ヨーロッパ特許第0847992号 (アメリカ特許第6,174,905号) においては、分化-誘発効果を示し、そして悪性腫瘍、自己免疫疾患、皮膚病疾患及び寄生についての有用な治療又は改良剤であるベンズアミド誘導体が記載されている。特に、それらは、特に血液学的悪

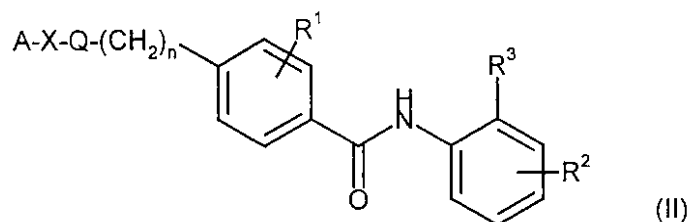
50

性疾患及び固形腫瘍に対しての抗癌剤として非常に効果的である。

【0081】

下記一般式II：

【化15】



10

【0082】

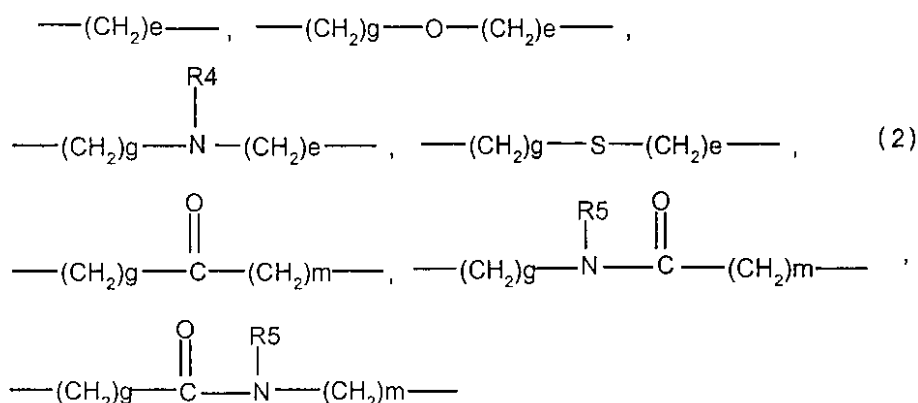
〔式中、Aは、任意に置換されていてもよいフェニル基又は任意に置換されていてもよい複素環式基であり、ここで前記フェニル基又は複素環式基についての置換基が、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～4個の炭素原子を有するアミノアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルアミノ基、1～4個の炭素原子を有するアシル基、1～4個の炭素原子を有するアシルアミノ基、1～4個の炭素原子を有するアルキルチオ基、1～4個の炭素原子を有するペルフルオロアルキル基、1～4個の炭素原子を有するペルフルオロアルキルオキシ基、カルボキシ基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル基、フェニル基及び複素環式基から成る群から選択された1～4個の置換基であり；

20

【0083】

Xは、結合、又は下記構造：

【化16】



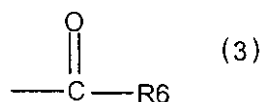
40

【0084】

を有する成分であり、ここでeは1～4の整数であり；g及びmは独立して、0～4の整数であり；R⁴は水素原子、又は1～4個の炭素原子を有する任意に置換されていてもよいアルキル基、又は下記式(3)：

【0085】

【化 1 7】



【0086】

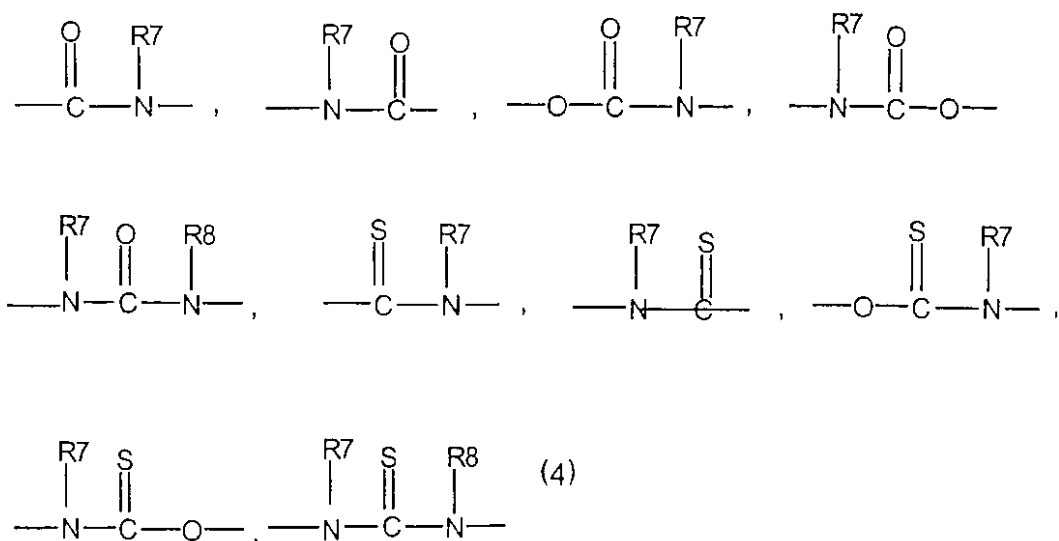
(式中、 R^6 は、1～4個の炭素原子を有する、任意に置換されていてもよいアルキル基、1～4個の炭素原子を有するペルフルオロアルキル基、フェニル基又は複素環式基である)で表されるアシル基であり； R^5 は、水素原子、又は1～4個の炭素原子を有する、任意に置換されていてもよいアルキル基であり；

n は0～4の整数であり、但し X が結合である場合、 n は0ではなく；

Q は、下記式(4)：

【0087】

【化 1 8】



【0088】

(式中、 R^7 及び R^8 は独立して、水素原子、又は1～4個の炭素原子を有する任意に置換されていてもよいアルキル基である)であらわされる構造から選択された構造を有する成分であり；

R^1 及び R^2 は独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アミノ基、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～4個の炭素原子を有するアミノアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルアミノ基、1～4個の炭素原子を有するアシル基、1～4個の炭素原子を有するアシルアミノ基、1～4個の炭素原子を有するアルキルチオ基、1～4個の炭素原子を有するペルフルオロアルキル基、1～4個の炭素原子を有するペルフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル基であり；

R^3 は、ヒドロキシル又はアミノ基である]

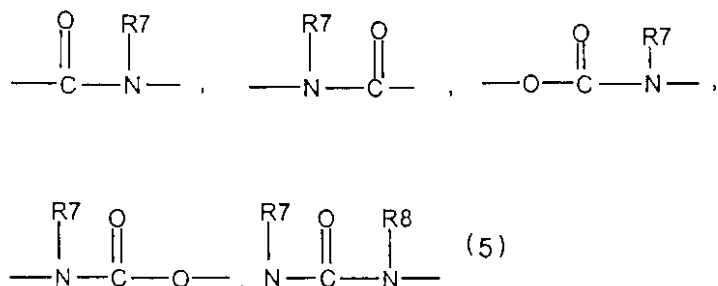
で表されるそれらの化合物又は医薬的に許容できるその塩が言及される。

n が1～4の整数である式II)のそれらの化合物が、特に興味あるものである。

【0089】

Qが、下記式(5)：

【化19】



10

【0090】

[式中、 R^7 及び R^8 は、上記で定義された通りである]で表されるそれらの化合物がさらに興味あるものである。

Aが任意には、置換されていてもよい複素環、特に任意に置換されていてもよいピリジル基であるそれらの化合物がまた、さらに興味あるものである。

20

nが1～4であり；Qが式(5)で示される構造体から選択され；Aが任意に置換された複素環、特に任意に置換されたピリジル基であり；最も好ましくは、Xが直接結合であり、最も好ましくは、 R^1 及び R^2 は水素原子であり、最も好ましくは、 R^3 がアミノ基である、一般式II)のそれらの化合物がまた、特定の興味の対照である。

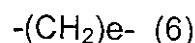
【0091】

nが1～4であり；Qが式(5)で示される構造体から選択され；Aが任意に置換された複素環、特に任意に置換されたピリジル基であり；最も好ましくは、Xが、下記式(6)：

【0092】

30

【化20】



【0093】

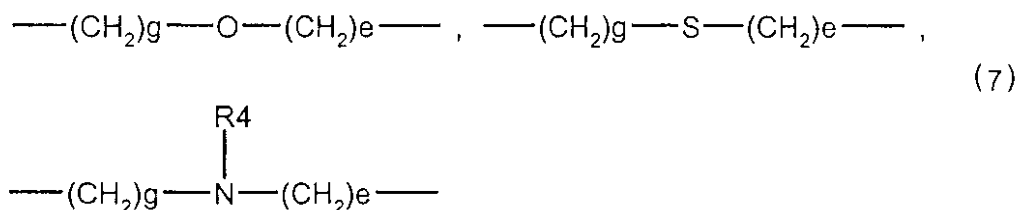
(ここで、eは1～4の整数である)により表される構造式であり；最も好ましくは、nが1であり、そして R^1 及び R^2 が水素原子であり；最も好ましくは、 R^3 がアミノ基である、一般式II)のそれらの化合物がまた、特定の興味の対象である。

40

【0094】

Qが式(5)で表される構造式から選択され；Aが任意に置換された複素環、特に任意に置換されたピリジル基であり；最も好ましくは、Xは下記式(7)：

【化 2 1】



10

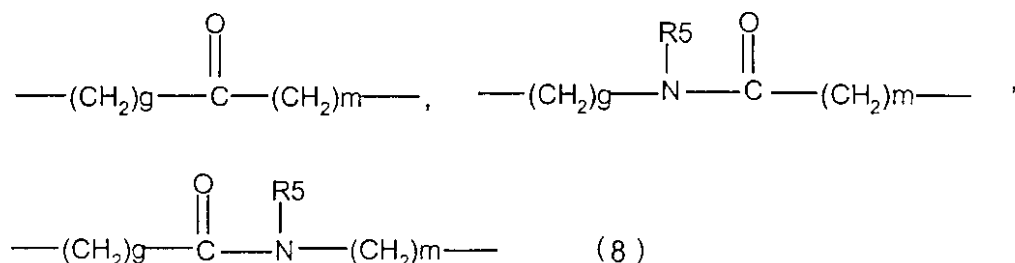
【0095】

(ここで、e, g及びR⁴は上記で定義された通りである)で表される構造式から選択され;最も好ましくは、nは1であり、そしてR¹及びR²は水素原子であり;最も好ましくは、R³はアミノ基である、一般式II)のそれらの化合物がまた、特定の興味の対照である。

【0096】

Qが式(5)で表される構造式から選択され;Aが任意に置換された複素環、特に任意に置換されたピリジル基であり;最も好ましくは、Xは下記式(8):

【化 2 2】



20

30

【0097】

(ここで、e, g及びR⁵は上記で定義された通りである)で表される構造式から選択され;最も好ましくは、nは1であり、そしてR¹及びR²は水素原子であり;最も好ましくは、R³はアミノ基である、一般式II)のそれらの化合物がまた、特定の興味の対照である。

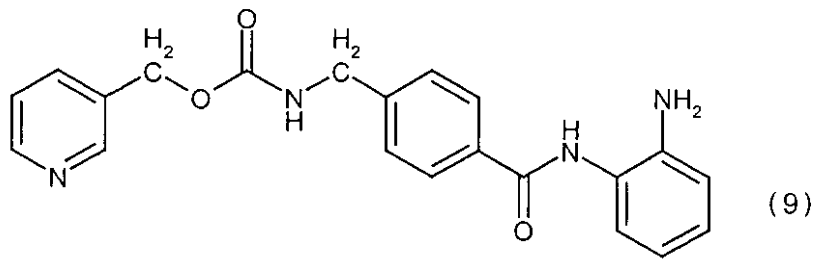
nが0であり、そしてさらなる興味においては、Qが式(S)で示される構造式から選択され、そしてさらなる興味においては、Aが任意に置換された複素環であり、最も好ましくは、Aが任意に置換されたピリジル基であり、最も好ましくは、R¹及びR²が水素原子であり、最も好ましくは、R³がアミノ基である、式II)のそれらの化合物がまた、特定の興味の対照である。

40

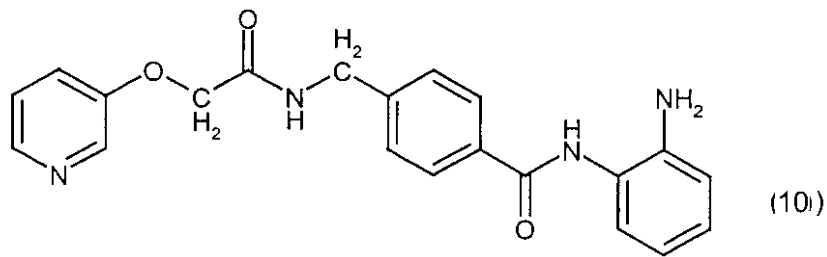
【0098】

一般式IIの選択された化合物は、例えば、下記式:

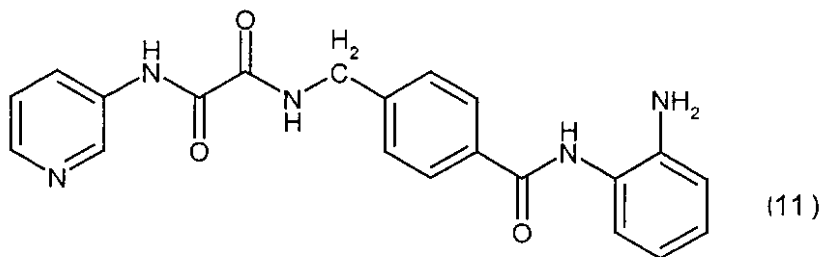
【化 2 3】



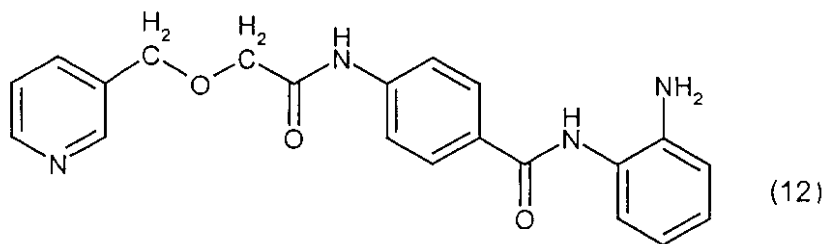
10



20



及び



30

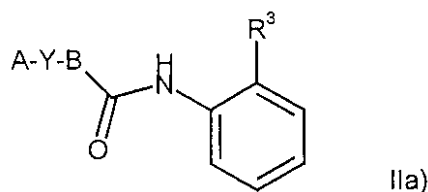
で表される化合物である。

【0099】

本発明の組合せはまた、下記一般式IIa)：

40

【化 2 4】



10

【0100】

[式中、A及びR³は上記で定義された通りであり；Bは任意に置換されていてもよいフェニル又は複素環式基であり；Yは、--CO--、--CS--、--SO--又は--SO₂--を有する成分であり、これは線状、環状又はそれらの組合せであり、そしてA及びBを結合し、そして環B(W1)の中心、環A(W2)の中心、及び成分Y(W3)における水素結合受容体としての酸素又は硫黄原子間の距離が、W1-W2=6.0~11.0 Å、W1-W3=3.0~8.0 Å 及び W2-W3=3.0~8.0 Å；好ましくは、W1-W2=7.0~9.5 Å、W1-W3=3.0~5.0 Å 及び W2-W3=5.0~8.0 Å の通りであり得る]で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩を含んで成る。

20

【0101】

Aが任意に置換された複素環式化合物であり；R³がアミノ基であり；Yが、線状又は環状又はそれらの組合せであり、そしてA及びBを結合する-CO-を有する成分である、式IIa)のそれらの化合物が、興味ある化合物である。

Bが任意に置換されたフェニルであり；W1-W2が7.0~9.5 Åであり；W1-W3が3.0~5.0 Åであり；そしてW2-W3が5.0~8.0 Åである、式IIa)のそれらの化合物が、さらなる興味の対象である。

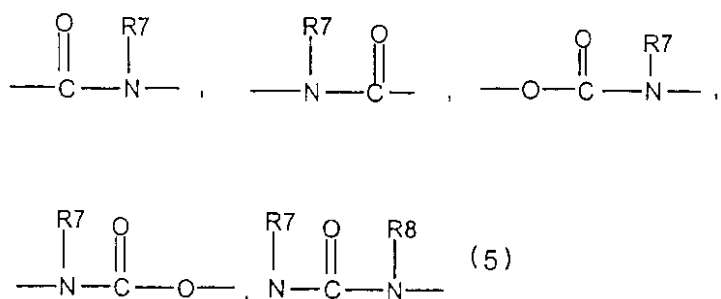
上記式(II)においては、nは0又は1~4の整数であり得る。

【0102】

上記式(II)におけるQは、下記式(5)：

30

【化 2 5】



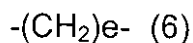
40

(式中、R⁷及びR⁸は上記で定義されたとおりである)で表されるいずれかの構造式であり得る。

【0103】

上記式(II)におけるXは、下記式(6)：

【化 2 6】



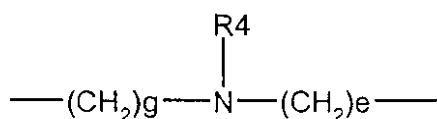
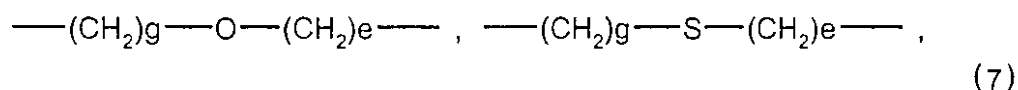
(ここで、e は上記で定義された通りである) で表される構造式を有する成分であり得る。

【0 1 0 4】

上記式 (II) における X はまた、下記式 (7) :

10

【化 2 7】



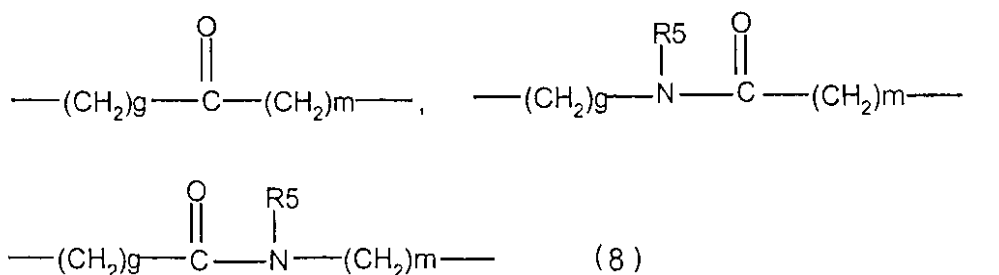
20

(ここで、e, g 及び R⁴ は上記で定義された通りである) で表されるいずれかの構造式を有する成分であり得る。

【0 1 0 5】

上記式 (II) における X は、下記式 (8) :

【化 2 8】



30

(ここで、g, m 及び R⁵ は上記で定義される通りである) で表されるいずれかの構造式を有する成分であり得る。

40

【0 1 0 6】

式 (IIa) により表される化合物は、A が任意に置換された複素環式化合物であり ; B が任意に置換されたフェニルであり ; そして R³ がアミノ基である化合物であり得る。

それらの化合物はまた、Y が --CO-- を有し、そして線状、環状又はそれらの組合せである化合物でもあり得る。

本明細書において使用される場合、“1 ~ 4 個の炭素” とは、単一の置換基当たりの炭素数を意味し ; 例えば、ジアルキル置換に関しては、それは 2 ~ 8 個の炭素を意味する。

【0 1 0 7】

式 (II) 又は (IIa) により表される化合物における複素環式化合物は、1 ~ 4 個の窒

50

素、酵素又は硫黄原子を含む5又は6員の単環式化合物、又は二環ー融合複素環式化合物である。単環式複素環式化合物は、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、チオフェン、フラン、ピエール、ピラゾール、イソキサゾール、イソチアゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、キヌクリジン、テトラヒドロフラン、モルホリン、チオモルホリン及び同様のものを包含する。二環式融合された複素環式化合物は、キノリン、イソキノリン、ナフチリジン、融合されたピリジン、例えばフロピリジン、チエノピリジン、ピロロピリジン、オキサゾロピリジン、イミダゾロピリジン及びチアゾロピリジン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンズイミダゾール及び同様のものを包含する。

【0108】

ハロゲンは、弗素、塩素、臭素又は沃素であり得る。

1～4個の炭素有するアルキルは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル及びtert-ブチルを包含する。

1～4個の炭素有するアルコキシは、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、アリルオキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ及び同様のものを包含する。

1～4個の炭素有するアミノアルキルは、アミノメチル、1-アミノエチル、2-アミノプロピル及び同様のものを包含する。

【0109】

1～4個の炭素有するアルキルアミノは、N-メチルアミノ、N, N-ジメチルアミノ、N, N-ジエチルアミノ、N, N-メチル-N-エチルアミノ、N, N-ジイソプロピルアミノ及び同様のものを包含する。

1～4個の炭素有するアシルは、アセチル、プロパノイル、ブタノイル及び同様のものを包含する。

1～4個の炭素有するアシルアミンは、アセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ及び同様のものを包含する。

1～4個の炭素有するアルキルチオは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ及び同様のものを包含する。

【0110】

1～4個の炭素有するペルフルオロアルキルは、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル及び同様のものを包含する。

1～4個の炭素有するペルフルオロアルキルオキシは、トリフルオロメトキシ、ペンタフルオロエトキシ及び同様のものを包含する。

1～4個の炭素有するアルコシカルボニルは、メトシカルボニル及びエトシカルボニルを包含する。

1～4個の炭素有する、任意に置換されたアルキルは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル及びtert-ブチル、並びにハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、シアノ、フェニル及び複素環式化合物から成る群から選択された1～4個の置換基を有するそれらを包含する。

【0111】

下記に記載されるように、式(IIa)により表される化合物における重要な要素は、(a) 水素結合受容体としての環A、環B、及び酸素又は硫黄原子の存在、及び(b) それらの立体的形状により決定されるそれらの間の距離である。従って、その構造体が水素結合受容体を有し、そして環A及びBが必要とされる立体的形状を有する限り、制限は存在しない。特に、--C(=O)--、--C(=S)--、--S(=O)--又は--S(=O)₂--、及び結合A及びBを有し、そして線状、環状又はそれらの組合せであるYの構造体は、(a) A及びBを結合する炭素及び/又はヘテロ原子から成る構造体(その線状又は枝分かれ成分は--C(=O)--、--C(=S)--、--S(=O)--又は--S(=O)₂--を有する)；(b) A及びBを結合する構造体(その環状成分は--C(=O)--、--C(=S)--、--S(=O)--又は--S(=O)₂--を有する)；及び(c) A及びBを結合する構造体(ここで、環状及び線状成分の組合せが--C(=O)--、--C(=S)--、--S(=O)--又は--S(=O)₂--を有する構造体単位を形成する)のい

10

20

30

40

50

ずれかを意味する。

【0112】

基本的環状構造体は、炭素及び/又はヘテロ原子を含む4～7員を有する環状成分、又はそれらの融合された環状物を包含する。例えば、それは、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、オキセタン、オキソラン、オキサン、オキセパン、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、イソインドリン、チオラン、チアゾリジン及びオキサリジン環であり得、それらは不飽和結合、水素結合受容体及び/又は置換基を含むことができる。

【0113】

式(IIa)により表される化合物の配座自由度を考慮する構造分析は、たぶん、生分子-薬剤相互作用、例えば疎水性相互作用及び水素結合に関与する原子基が、高い分化-誘発効果を示す化合物において特定の空間配座を有することができることを示している。

上記分析においては、他の市販のプログラムパッケージ、例えばCATALYST (MSI), Cerius 2/QSAR+ (MSI) 及び SYBYUDISCO (Tripos)が使用され得、そしてそこで得られる距離に対する情報は、特定の計算プログラムからの情報に制限されない。

【0114】

空間形状の定義に使用される環中心は、環形成原子のX、Y及びZ軸の平均として定義され得る。計算されるべき環構造が融合された多環式である場合、全体的に融合された環又は部分的な環のいずれかの中心が、その空間を定義するための中心として使用され得る。

“形状(configuration)の形成の可能性”とは、空間形状を満たす配座異性体がエネルギー的に最も安定した構造から15kcal/モル、好ましくは8kcal/モル以内であることを意味する。

特定の計算は、Sybイル (M. Clark) 又は J. Comput. Chem. 10,982 (1989)に関する教授において記載されるようにして行われ得る。

【0115】

本発明の化合物の医薬的に許容できる塩は、無機酸、例えば塩酸、臭酸、硫酸及びリン酸による塩；有機酸、例えば酢酸、乳酸、酒石酸、マレイン酸、琥珀酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、安息香酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸及びメタンスルホン酸による塩を包含する。そのような塩は次のものを包含する：N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド塩酸塩、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド臭酸塩、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド硫酸塩、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミドリジン酸塩、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド酢酸塩、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド乳酸塩、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド酒石酸塩、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミドマレイン酸塩、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド琥珀酸塩、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミドフマル酸塩、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミドマレイン酸塩、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミドクエン酸塩、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミドトリフルオロ酢酸塩、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミドp-トルエンスルホン酸塩及びN-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミドメタンスルホン酸塩。

【0116】

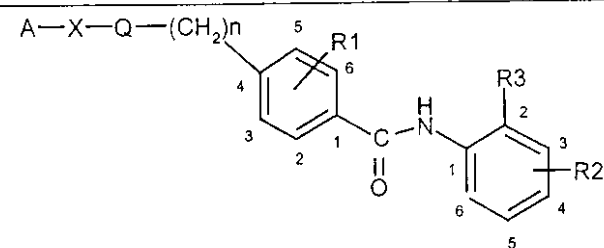
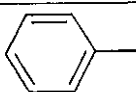
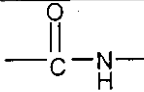
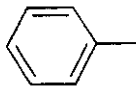
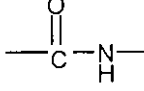
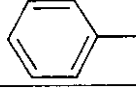
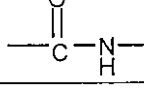
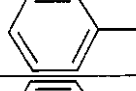
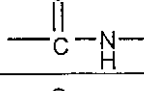
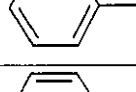
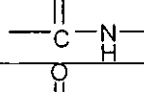
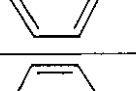
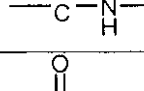
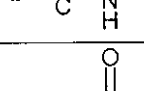
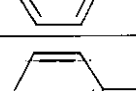
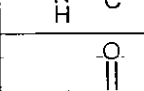
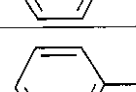
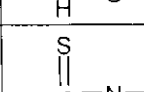
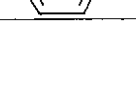
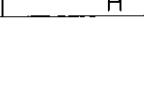
不斉炭素を有する場合、式 (II) 又は (IIa) により表される化合物が、ラセミ修飾を包含する個々の立体異性体又はその混合物として得られる。本発明は、活性成分としても使用され得る、上記に特定された種々の形を包含する。

式 (II) 又は (IIa) により表される代表的化合物 b) は、表19～表51に特別に示されているが、しかし本発明はそれらに制限されるものではない。

【0117】

【表19】

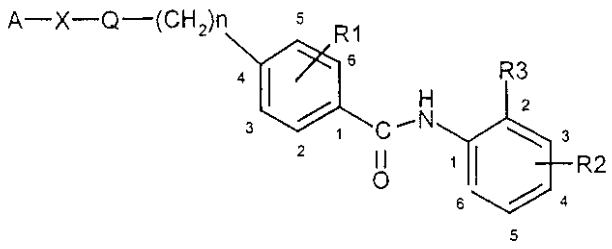
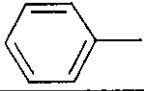
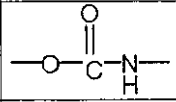
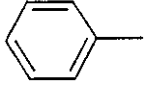
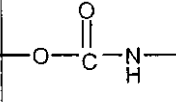
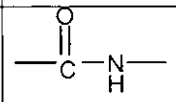
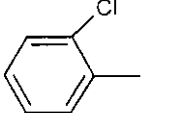
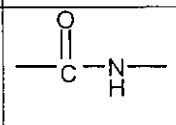
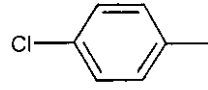
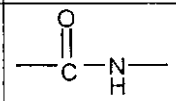
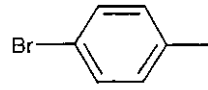
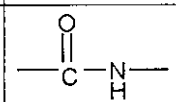
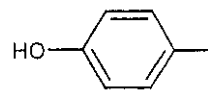
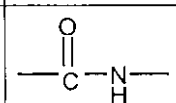
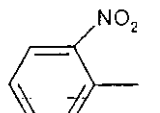
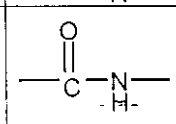
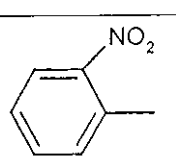
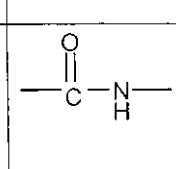
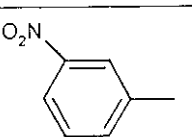
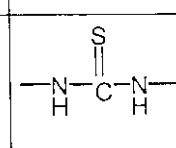
表19

								
化合物 No.	A	X	Q	n	R1	R2	R3	
1		直接結合		1	H	H	NH ₂	
2		-CH ₂ -		0	H	H	NH ₂	
3		-(CH ₂) ₂ -		0	H	H	NH ₂	
4		-(CH ₂) ₃ -		0	H	H	NH ₂	
5		-(CH ₂) ₄ -		0	H	H	NH ₂	
6		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂	
7		-(CH ₂) ₂ -		1	H	H	NH ₂	
8		-CH ₂ -		0	H	H	NH ₂	
9		-(CH ₂) ₂ -		0	H	H	NH ₂	
10		直接結合		1	H	H	NH ₂	

【0118】

【表 20】

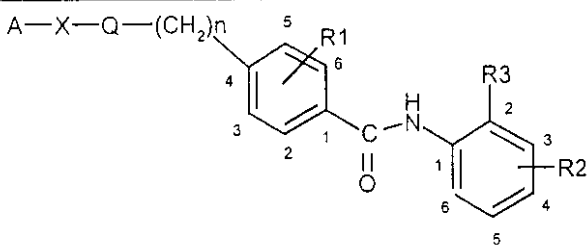
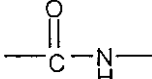
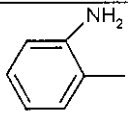
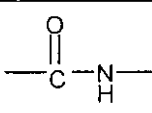
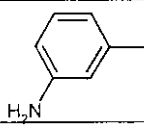
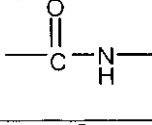
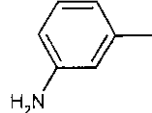
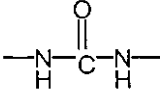
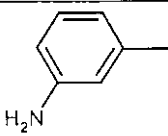
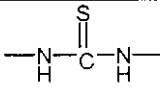
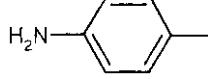
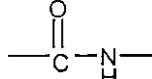
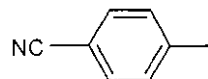
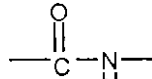
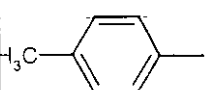
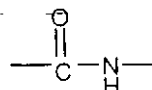
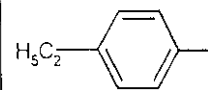
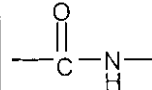
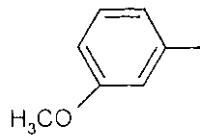
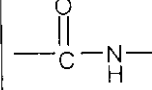
表20

							
化合物 No.	A	X	Q	n	R1	R2	R3
11		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
12		直接結合		1	H	H	NH ₂
13		直接結合		1	H	H	NH ₂
14		直接結合		1	H	H	NH ₂
15		-CH ₂ -		0	H	H	NH ₂
16		直接結合		1	H	H	NH ₂
17		直接結合		1	H	H	NH ₂
18		直接結合		1	H	H	NH ₂
19		-CH ₂ -		0	H	H	NH ₂
20		直接結合		1	H	H	NH ₂

【0119】

【表 2 1】

表21

							
化合物 No.	A	X	Q	n	R1	R2	R3
21		-CH ₂ -		0	H	H	NH ₂
22		-CH ₂ -		0	H	H	NH ₂
23		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
24		直接結合		1	H	H	NH ₂
25		直接結合		1	H	H	NH ₂
26		-CH ₂ -		0	H	H	NH ₂
27		直接結合		1	H	H	NH ₂
28		直接結合		1	H	H	NH ₂
29		直接結合		1	H	H	NH ₂
30		直接結合		1	H	H	NH ₂

10

20

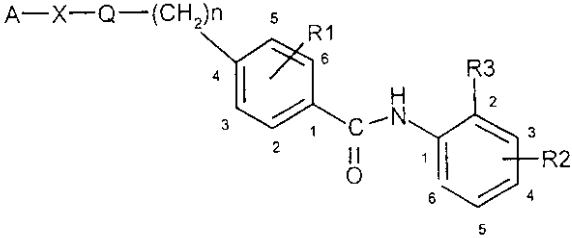
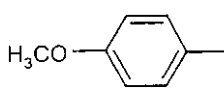
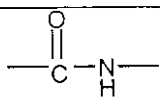
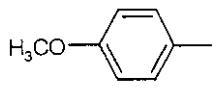
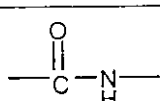
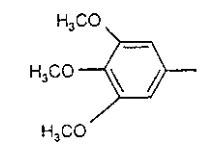
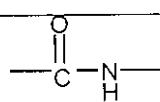
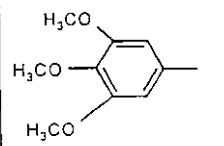
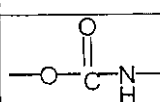
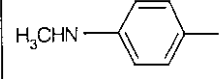
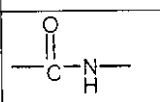
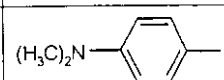
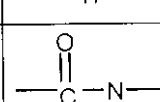
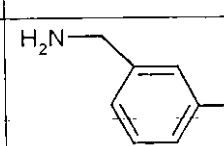
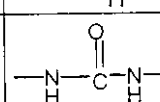
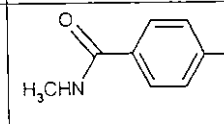
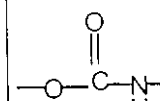
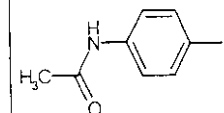
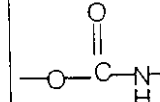
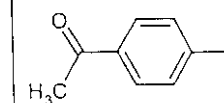
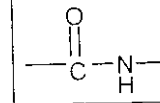
30

40

【0 1 2 0】

【表 2 2】

表22

							
化合物 No.	A	X	Q	n	R1	R2	R3
31		直接結合		1	H	H	NH ₂
32		-CH ₂ -		0	H	H	NH ₂
33		直接結合		1	H	H	NH ₂
34		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
35		直接結合		1	H	H	NH ₂
36		直接結合		1	H	H	NH ₂
37		直接結合		1	H	H	NH ₂
38		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
39		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
40		直接結合		1	H	H	NH ₂

10

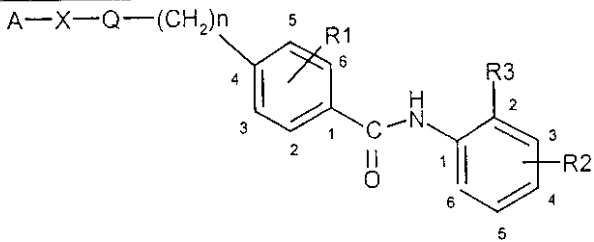
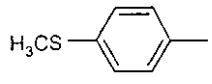
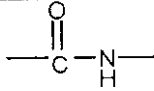
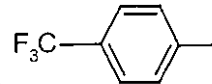
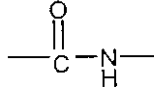
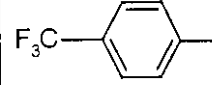
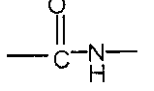
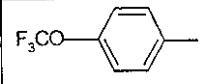
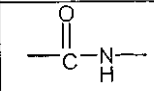
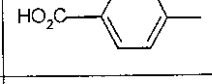
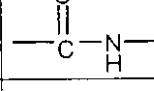
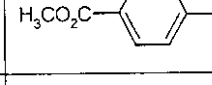
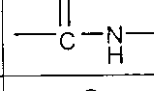
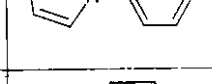
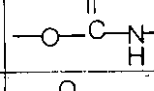
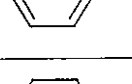
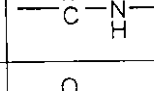
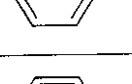
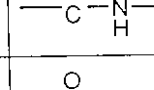
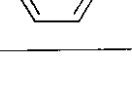
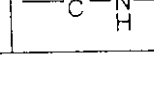
20

30

40

【表 2 3】

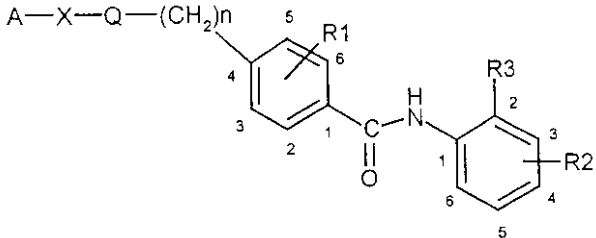
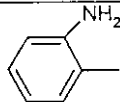
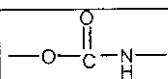
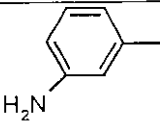
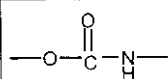
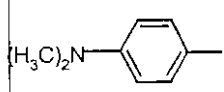
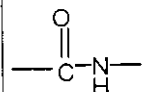
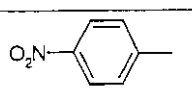
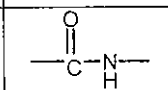
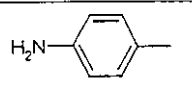
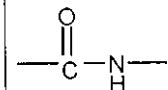
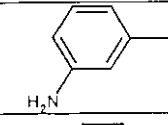
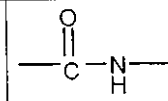
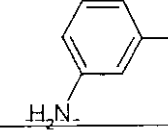
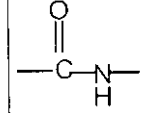
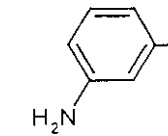
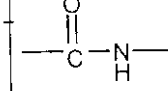
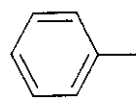
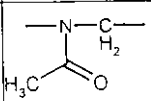
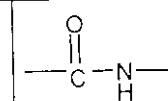
表23

							
化合物 No.	A	X	Q	n	R1	R2	R3
41		直接結合		1	H	H	NH ₂
42		直接結合		1	H	H	NH ₂
43		-CH ₂ -		0	H	H	NH ₂
44		直接結合		1	H	H	NH ₂
45		直接結合		1	H	H	NH ₂
46		直接結合		1	H	H	NH ₂
47		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
48		-O-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
49		-S-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
50		-NH-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂

【0 1 2 2】

【表 2 4】

表24

							
化合物 No.	A	X	Q	n	R1	R2	R3
51		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
52		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
53		-CH ₂ -		0	H	H	NH ₂
54		-O-CH ₂ -		0	H	H	NH ₂
55		-O-CH ₂ -		0	H	H	NH ₂
56		-O-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
57		-O-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
58		-CH ₂ -O-CH ₂ -		0	H	H	NH ₂
59				1	H	H	NH ₂

10

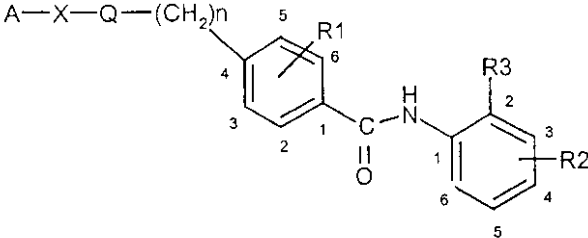
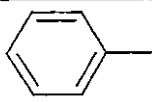
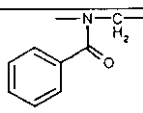
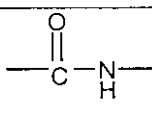
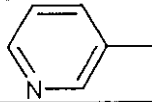
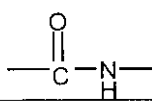
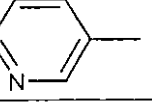
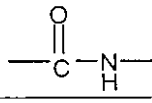
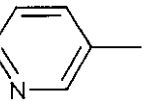
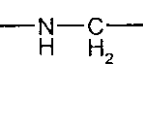
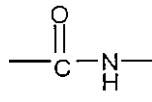
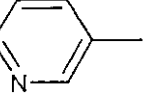
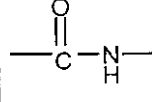
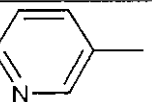
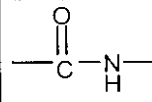
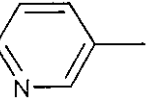
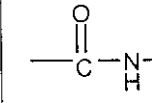
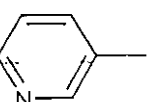
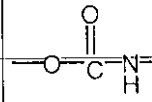
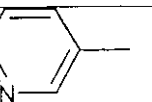
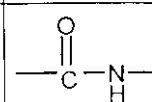
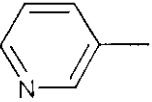
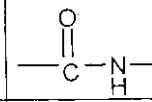
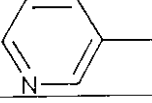
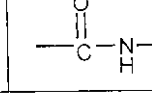
20

30

40

【表 2 5】

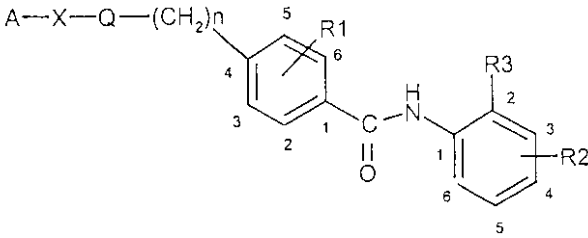
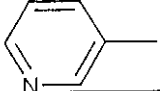
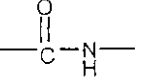
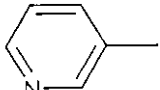
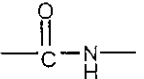
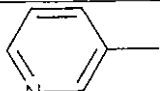
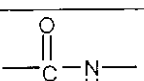
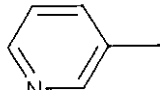
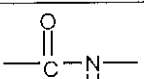
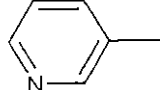
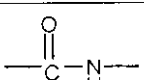
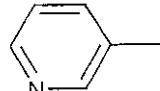
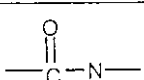
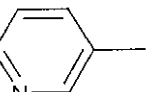
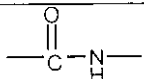
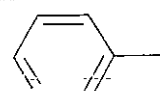
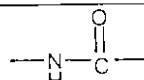
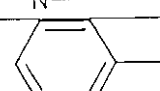
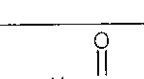
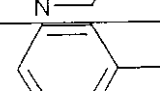
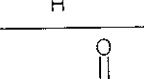
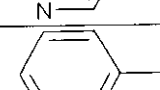
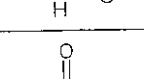
表25

							
化合物 No.	A	X	Q	n	R1	R2	R3
60				1	H	H	NH ₂
61		-O-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
62		-O-(CH ₂) ₂ -		1	H	H	NH ₂
63				1	H	H	NH ₂
64		-S-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
65		-O-CH ₂ -		0	H	H	NH ₂
66		-O-(CH ₂) ₂ -		0	H	H	NH ₂
67		-O-(CH ₂) ₂ -		0	H	H	NH ₂
68		-CH ₂ -		0	H	H	NH ₂
69		-(CH ₂) ₂ -		0	H	H	NH ₂
70		-(CH ₂) ₃ -		0	H	H	NH ₂

【0 1 2 4】

【表 2 6】

表26

							
化合物 No.	A	X	Q	n	R1	R2	R3
71		直接結合		1	H	H	NH ₂
72		直接結合		2	H	H	NH ₂
73		直接結合		3	H	H	NH ₂
74		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
75		-(CH ₂) ₂ -		1	H	H	NH ₂
76		-(CH ₂) ₃ -		1	H	H	NH ₂
77		-CH ₂ -		2	H	H	NH ₂
78		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
79		直接結合		2	H	H	NH ₂
80		-CH ₂ -		2	H	H	NH ₂
81		直接結合		1	H	H	NH ₂

10

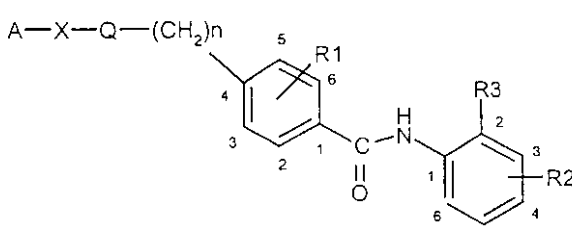
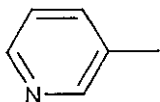
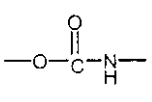
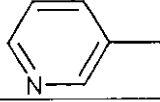
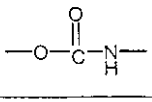
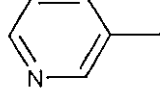
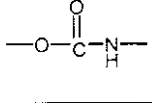
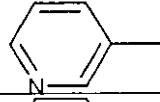
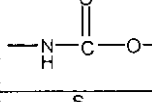
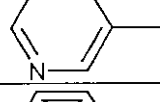
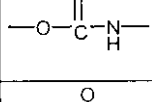
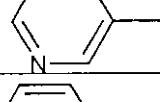
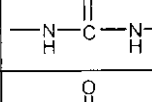
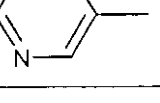
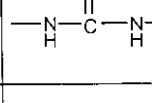
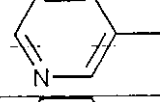
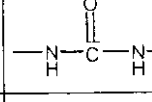
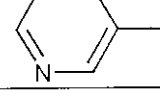
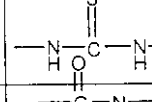
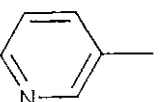
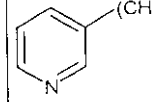
20

30

40

【表 2 7】

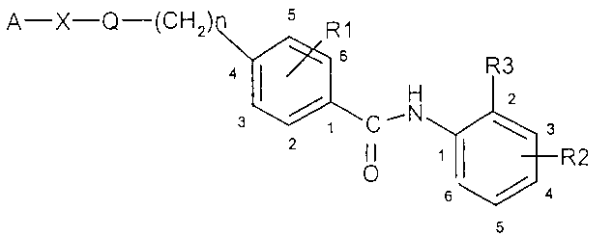
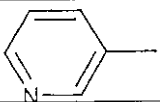
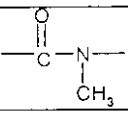
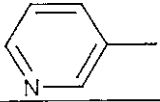
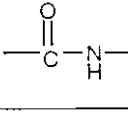
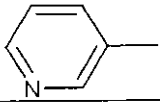
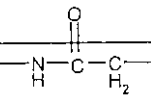
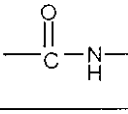
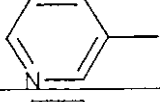
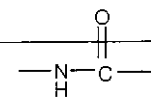
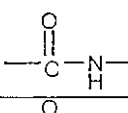
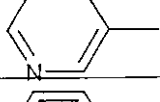
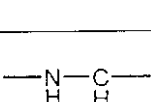
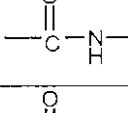
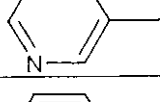
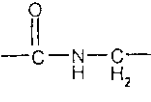
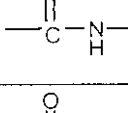
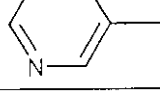
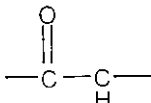
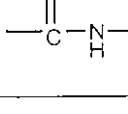
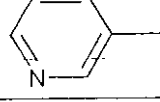
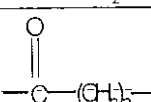
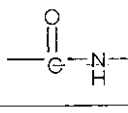
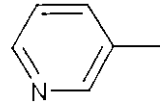
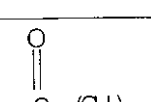
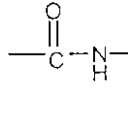
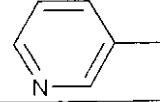
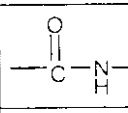
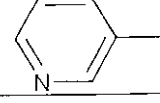
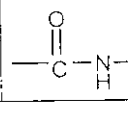
表27

							
化合物 No.	A	X	Q	n	R1	R2	R3
82		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
83		-(CH ₂) ₂ -		1	H	H	NH ₂
84		-(CH ₂) ₃ -		1	H	H	NH ₂
85		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
86		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
87		直接結合		1	H	H	NH ₂
88		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
89		-(CH ₂) ₂ -		1	H	H	NH ₂
90		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
91		-O-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂

【0 1 2 6】

【表 2 8】

表28

							
化合物 No.	A	X	Q	n	R1	R2	R3
92		-O-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
93		-O-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
94				0	H	H	NH ₂
95				1	H	H	NH ₂
96				1	H	H	NH ₂
97				0	H	H	NH ₂
98				1	H	H	NH ₂
99				0	H	H	NH ₂
100				1	H	H	NH ₂
101		-CH ₂ -O-CH ₂ -		0	H	H	NH ₂
102		-CH ₂ -O-CH ₂ -		0	3-CH ₃	H	NH ₂

10

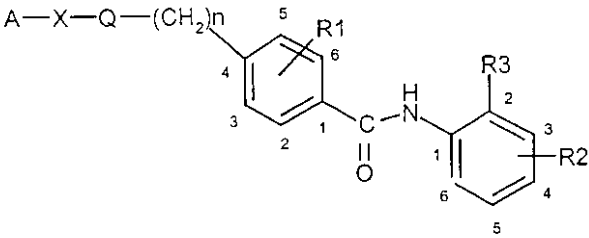
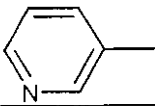
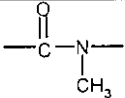
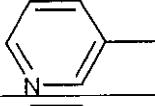
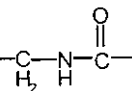
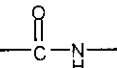
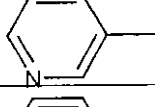
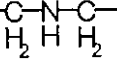
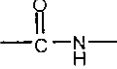
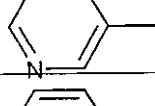
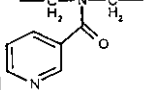
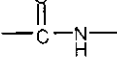
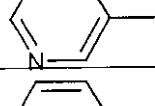
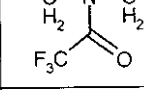
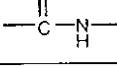
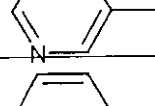
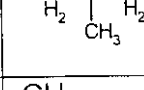
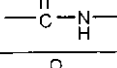
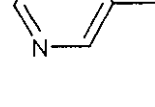
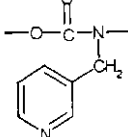
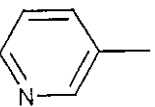
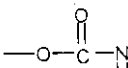
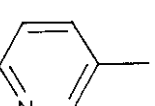
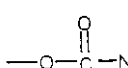
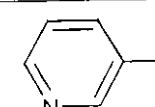
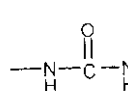
20

30

40

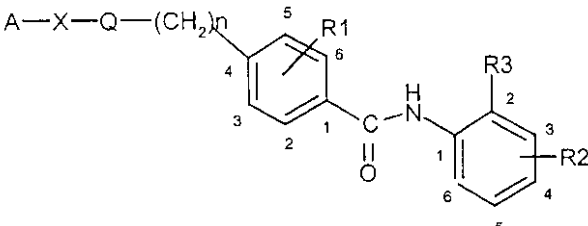
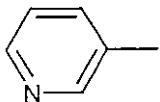
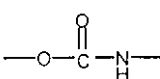
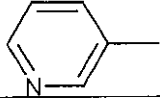
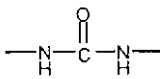
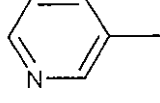
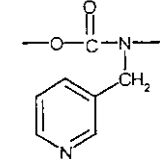
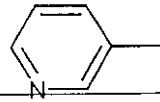
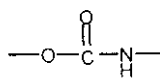
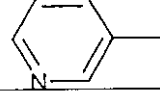
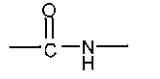
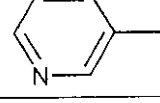
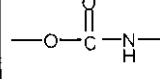
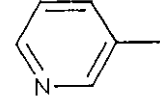
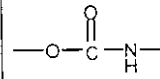
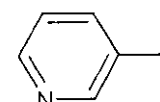
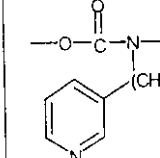
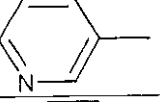
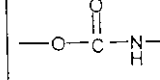
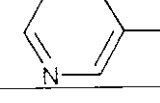
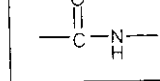
【表 2 9】

表29

							
化合物 No.	A	X	Q	n	R1	R2	R3
103		$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$		0	H	H	NH_2
104				0	H	H	NH_2
105				0	H	H	NH_2
106				0	H	H	NH_2
107				1	H	H	NH_2
108				0	H	H	NH_2
109		$-\text{CH}_2-$		1	H	H	NH_2
110		$-\text{CH}_2-$		1	H	5-F	NH_2
111		$-\text{CH}_2-$		1	H	H	OH
112		$-\text{CH}_2-$		1	H	5-F	NH_2

【表 3 0】

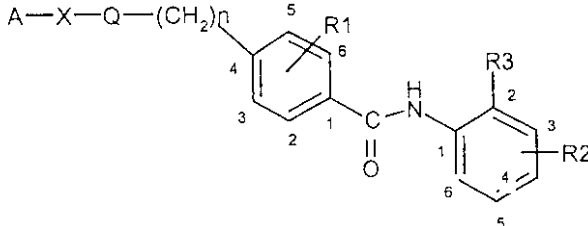
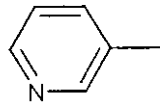
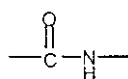
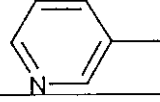
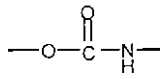
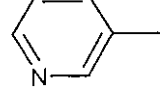
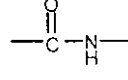
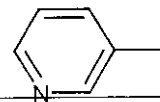
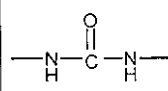
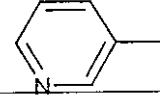
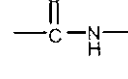
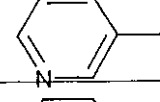
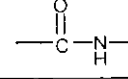
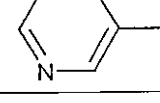
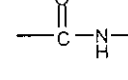
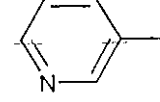
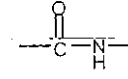
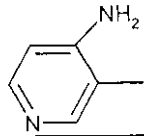
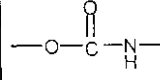
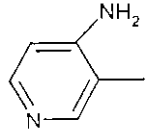
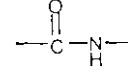
表30

							
化合物 No.	A	X	Q	n	R1	R2	R3
113		-CH ₂ -		1	H	4-Cl	NH ₂
114		-CH ₂ -		1	H	H	OH
115		-CH ₂ -		1	H	H	OH
116		-CH ₂ -		1	H	4-OH	OH
117		-CH ₂ -		1	H	H	OH
118		-CH ₂ -		1	H	5-CH ₃	OH
119		-CH ₂ -		1	H	5-OCH ₃	OH
120		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
121		-CH ₂ -		1	H	5-OCH ₃	NH ₂
122		-(CH ₂) ₃ -		0	H	5-F	NH ₂

【0 1 2 9】

【表 3 1】

表31

							
化合物 No.	A	X	Q	n	R1	R2	R3
123		$-(CH_2)_2-$		0	3-Cl	H	NH ₂
124		$-(CH_2)_2-$		0	H	H	NH ₂
125		$-(CH_2)_2-$		1	H	H	OH
126				1	H	H	NH ₂
127				1	H	H	NH ₂
128		$-O-CH_2-$		1	2-Cl	H	NH ₂
129		$-O-CH_2-$		1	H	5-F	NH ₂
130		$-O-CH_2-$		1	H	5-OCH ₃	NH ₂
131		$-CH_2-$		1	H	H	NH ₂
132		$-O-CH_2-$		1	H	H	NH ₂

10

20

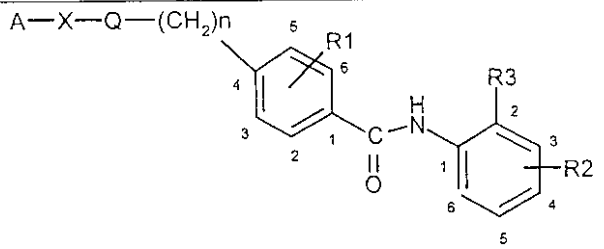
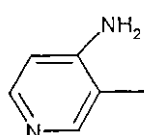
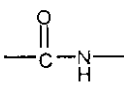
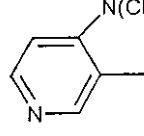
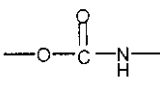
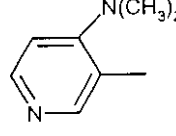
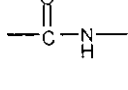
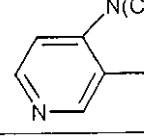
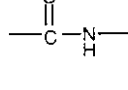
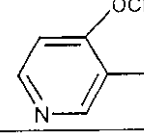
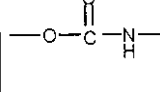
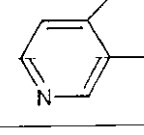
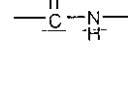
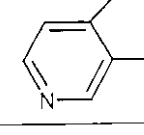
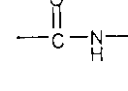
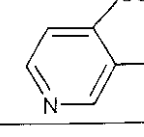
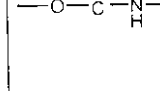
30

40

【0130】

【表 3 2】

表32

							
化合物 No.	A	X	Q	n	R1	R2	R3
133		-CH ₂ -O-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
134		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
135		-O-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
136		-CH ₂ -O-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
137		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
138		-O-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
139		-CH ₂ -O-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
140		-CH ₂ -		1	H	5-F	NH ₂

10

20

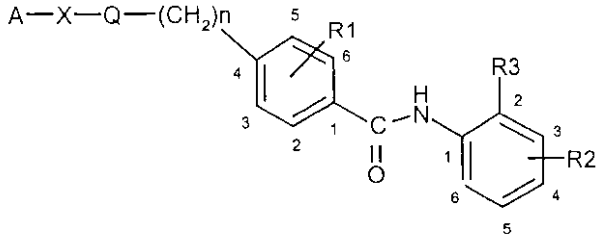
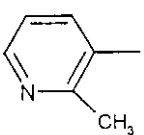
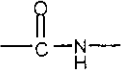
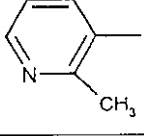
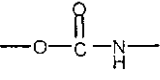
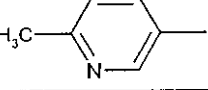
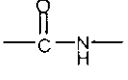
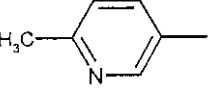
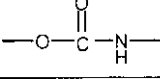
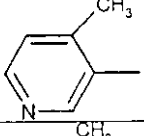
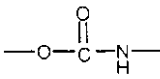
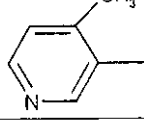
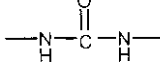
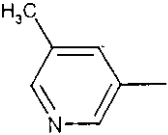
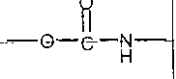
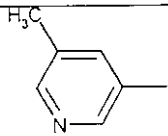
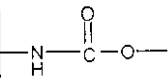
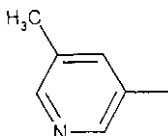
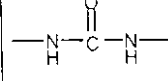
30

40

【0131】

【表 3 3】

表33

							
化合物 No.	A	X	Q	n	R1	R2	R3
141		直接結合		1	H	H	NH ₂
142		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
143		直接結合		1	H	H	NH ₂
144		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
145		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
146		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
147		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
148		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
149		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂

10

20

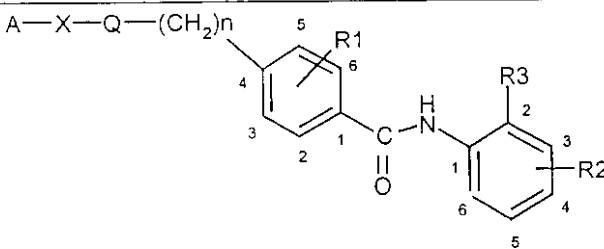
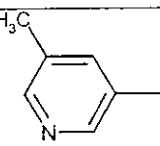
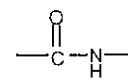
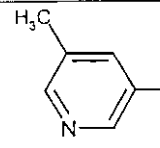
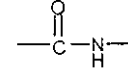
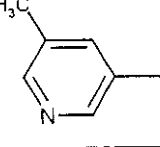
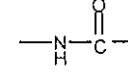
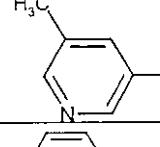
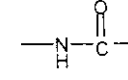
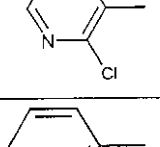
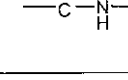
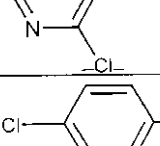
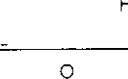
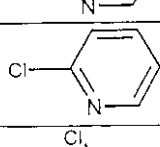
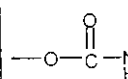
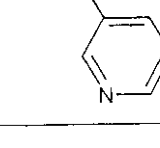
30

40

【0 1 3 2】

【表 3 4】

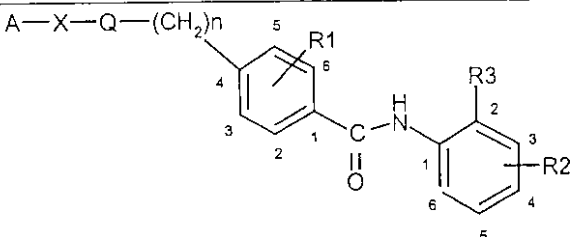
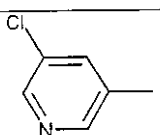
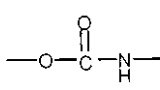
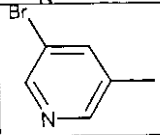
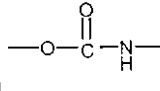
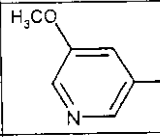
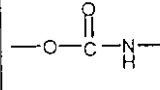
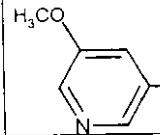
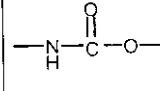
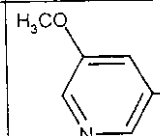
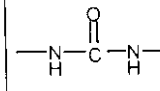
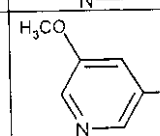
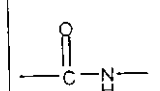
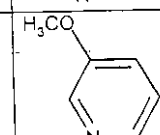
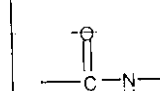
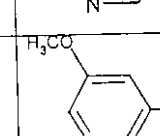
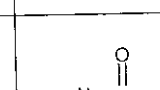
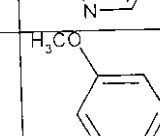
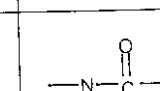
表34

							
化合物 No.	A	X	Q	n	R1	R2	R3
150		$-(CH_2)_2-$		1	H	H	NH ₂
151		$-(CH_2)_2-$		1	H	H	NH ₂
152		$-(CH_2)_2-$		1	H	H	NH ₂
153		$-CH_2-$		1	H	H	NH ₂
154		直接結合		1	H	H	NH ₂
155		$-CH_2-$		1	H	H	NH ₂
156		直接結合		1	H	H	NH ₂
157		$-CH_2-$		1	H	H	NH ₂
158		$-O-CH_2-$		1	H	H	NH ₂

【0133】

【表 3 5】

表35

							
化合物 No.	A	X	Q	n	R1	R2	R3
159		-O-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
160		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
161		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
162		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
163		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
164		-(CH ₂) ₂ -		1	H	H	NH ₂
165		-(CH ₂) ₂ -		1	H	H	NH ₂
166		-(CH ₂) ₂ -		0	H	H	NH ₂
167		-CH ₂ -		2	H	H	NH ₂

10

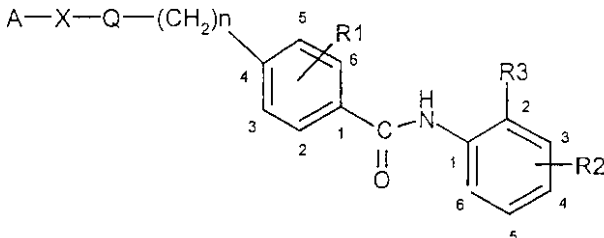
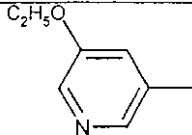
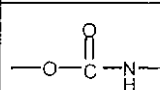
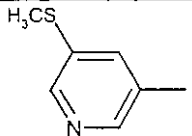
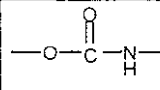
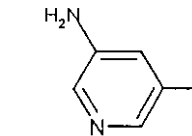
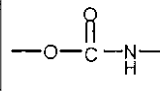
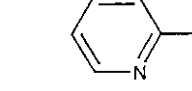
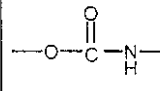
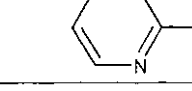
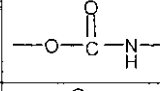
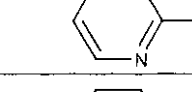
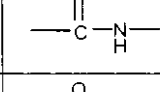
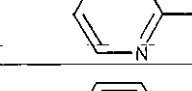
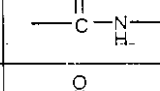
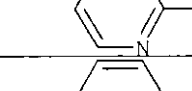
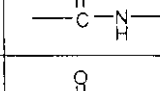
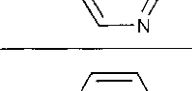
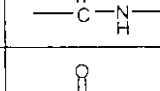
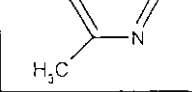
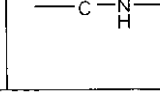
20

30

40

【表 3 6】

表36

							
化合物 No.	A	X	Q	n	R1	R2	R3
168		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
169		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
170		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
171		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
172		-(CH ₂) ₂ -		1	H	H	NH ₂
173		直接結合		1	H	H	NH ₂
174		-CH ₂ -		0	H	H	NH ₂
175		-O-CH ₂ -		1	H	5-OCH ₃	NH ₂
176		-CH ₂ -O-CH ₂ -		0	H	H	NH ₂
177		-CH ₂ -		0	H	H	NH ₂

10

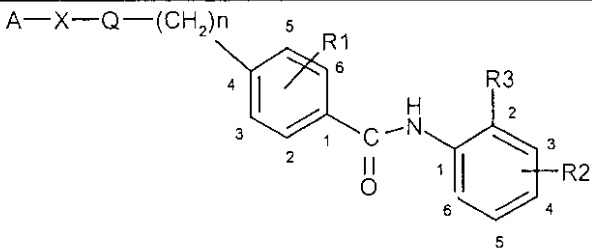
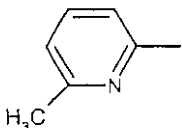
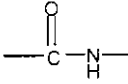
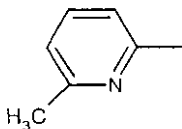
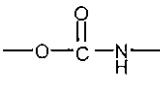
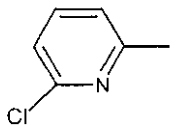
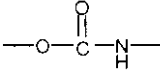
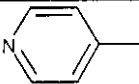
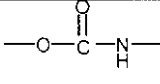
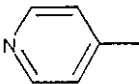
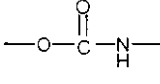
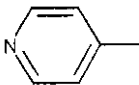
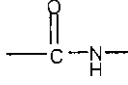
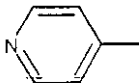
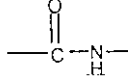
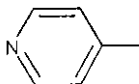
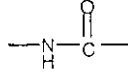
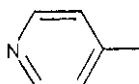
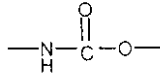
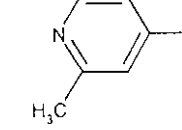
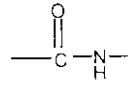
20

30

40

【表 3 7】

表37

							
化合物 No.	A	X	Q	n	R1	R2	R3
178		直接結合		1	H	H	NH ₂
179		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
180		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
181		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
182		-(CH ₂) ₂ -		1	H	H	NH ₂
183		直接結合		1	H	H	NH ₂
184		-CH ₂ -		0	H	H	NH ₂
185		-CH ₂ -		0	H	H	NH ₂
186		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
187		-CH ₂ -		0	H	H	NH ₂

10

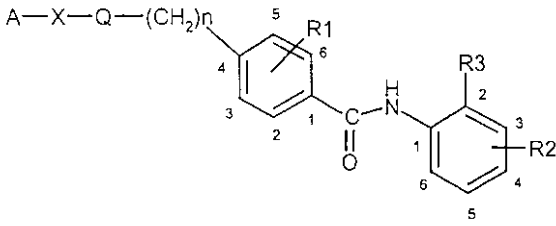
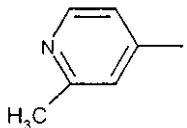
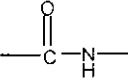
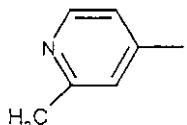
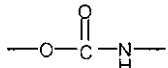
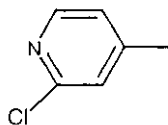
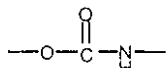
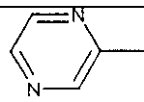
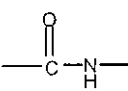
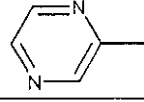
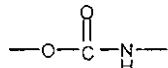
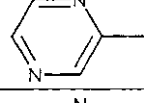
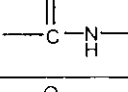
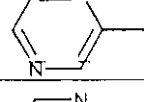
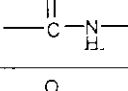
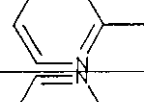
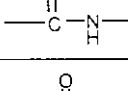
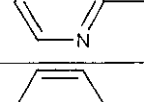
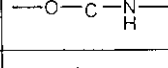
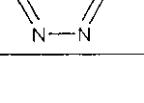
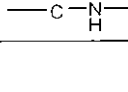
20

30

40

【表 3 8】

表38

							
化合物 No.	A	X	Q	n	R1	R2	R3
188		直接結合		1	H	H	NH ₂
189		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
190		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
191		直接結合		1	H	H	NH ₂
192		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
193		-CH ₂ -O-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
194		-CH ₂ -O-CH ₂ -		0	H	H	NH ₂
195		直接結合		1	H	H	NH ₂
196		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
197		直接結合		1	H	H	NH ₂

10

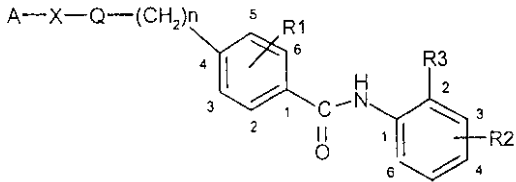
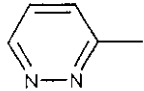
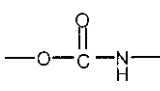
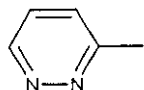
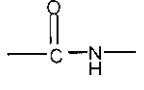
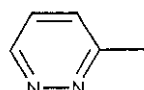
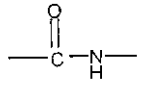
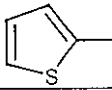
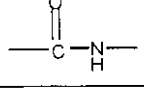
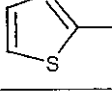
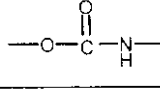
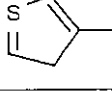
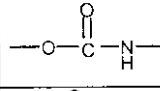
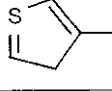
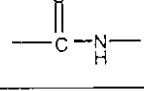
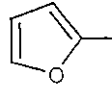
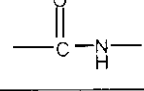
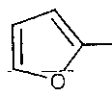
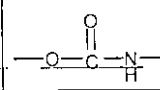
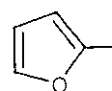
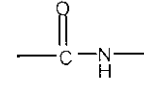
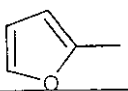
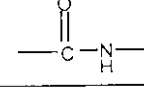
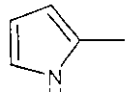
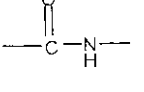
20

30

40

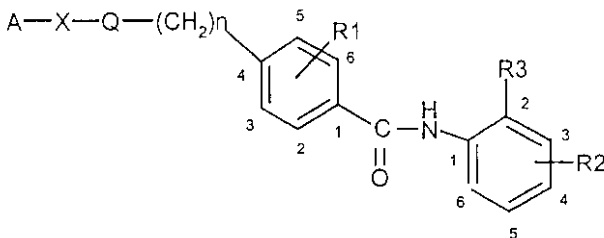
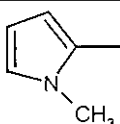
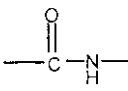
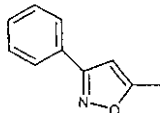
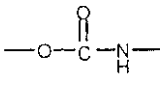
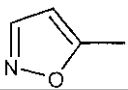
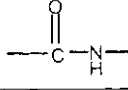
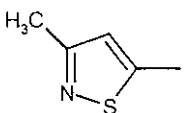
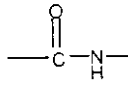
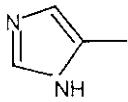
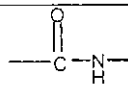
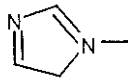
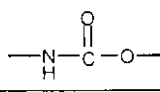
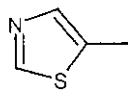
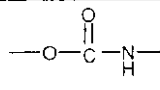
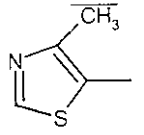
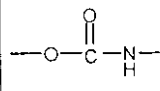
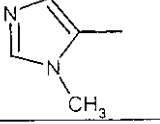
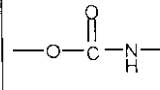
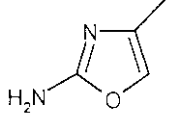
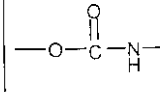
【表 3 9】

表39

							
化合物 No.	A	X	Q	n	R1	R2	R3
198		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
199		-CH ₂ -O-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
200		-CH ₂ -O-CH ₂ -		0	H	H	NH ₂
201		直接結合		1	H	H	NH ₂
202		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
203		-(CH ₂) ₂ -		1	H	H	NH ₂
204		-CH ₂ -O-CH ₂ -		0	H	H	NH ₂
205		直接結合		1	H	H	NH ₂
206		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
207		-CH ₂ -O-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
208		-CH ₂ -O-CH ₂ -		0	H	H	NH ₂
209		直接結合		1	H	H	NH ₂

【表 4 0】

表40

							
化合物 No.	A	X	Q	n	R1	R2	R3
210		直接結合		1	H	H	NH ₂
211		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
212		直接結合		1	H	H	NH ₂
213		直接結合		1	H	H	NH ₂
214		直接結合		1	H	H	NH ₂
215		-(CH ₂) ₃ -		1	H	H	NH ₂
216		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
217		-(CH ₂) ₂ -		1	H	H	NH ₂
218		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
219		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂

10

20

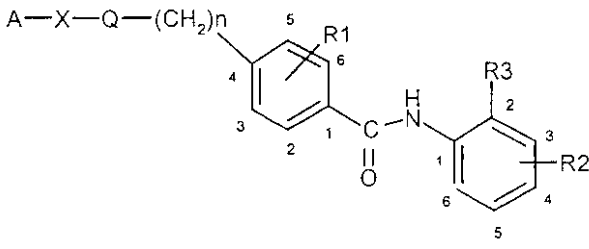
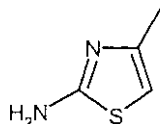
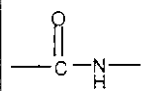
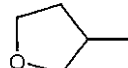
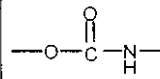
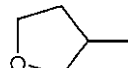
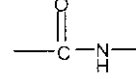
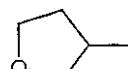
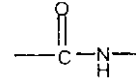
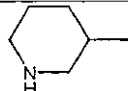
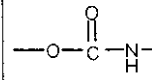
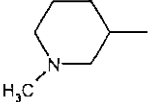
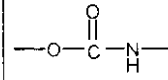
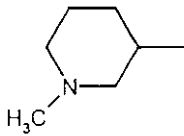
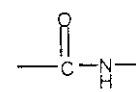
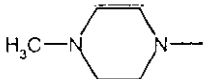
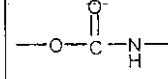
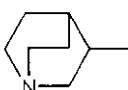
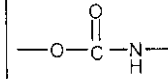
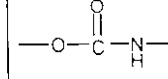
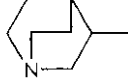
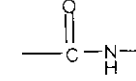
30

40

【0139】

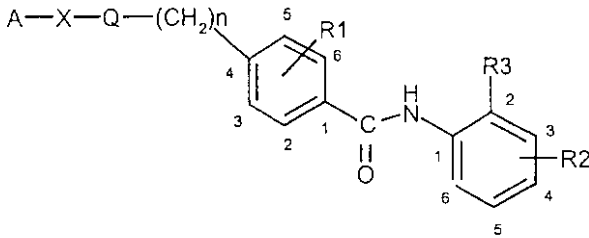
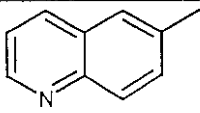
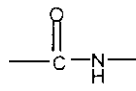
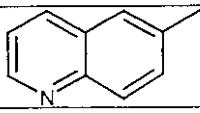
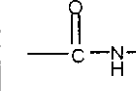
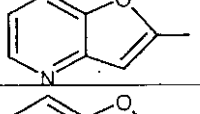
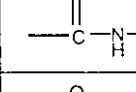
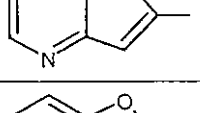
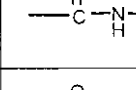
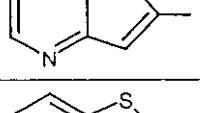
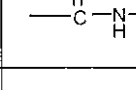
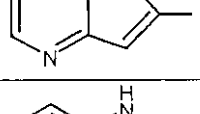
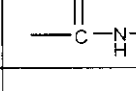
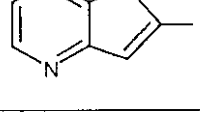
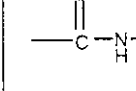
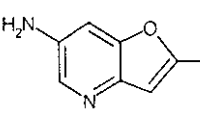
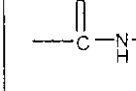
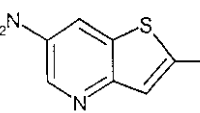
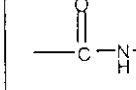
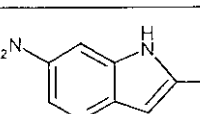
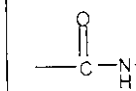
【表 4 1】

表41

							
化合物 No.	A	X	Q	n	R1	R2	R3
220		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
221		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
222		-CH ₂ -O-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
223		-CH ₂ -O-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
224		直接結合		1	H	H	NH ₂
225		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
226		-CH ₂ -O-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
227		-(CH ₂) ₃ -		1	H	H	NH ₂
228		直接結合		1	H	H	NH ₂
229		-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂
230		-CH ₂ -O-CH ₂ -		1	H	H	NH ₂

【表 4 2】

表42

							
化合物 No.	A	X	Q	n	R1	R2	R3
231		直接結合		1	H	H	NH ₂
232		直接結合		1	H	H	NH ₂
233		直接結合		1	H	H	NH ₂
234		直接結合		1	H	H	NH ₂
235		直接結合		1	H	H	NH ₂
236		直接結合		1	H	H	NH ₂
237		直接結合		1	H	H	NH ₂
238		直接結合		1	H	H	NH ₂
239		直接結合		1	H	H	NH ₂
240		直接結合		1	H	H	NH ₂

10

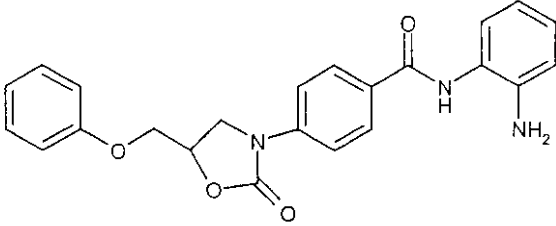
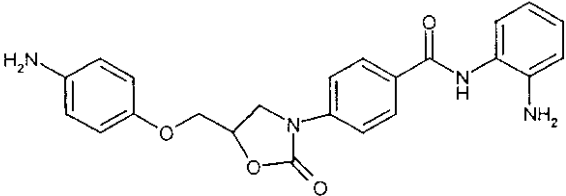
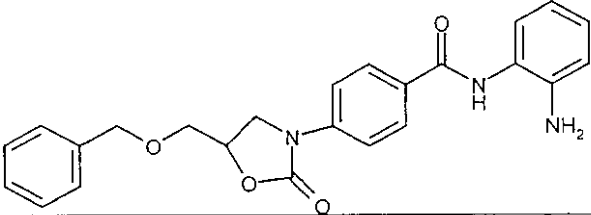
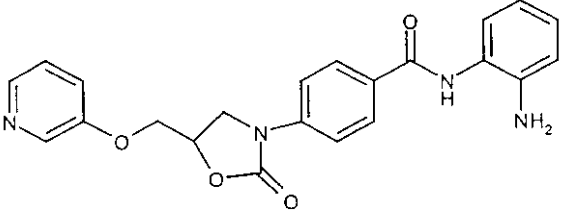
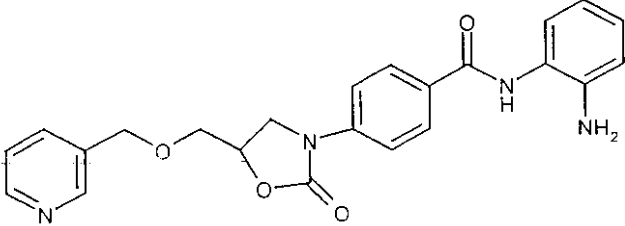
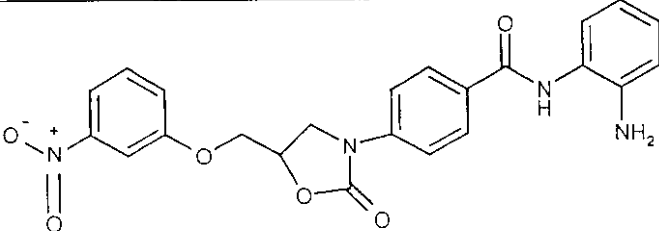
20

30

40

【表 4 3】

表43

化合物 No.	構造式
1	
2	
3	
4	
5	
6	

10

20

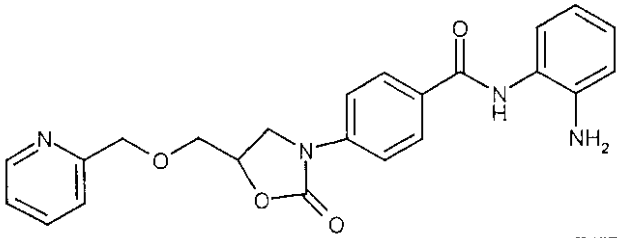
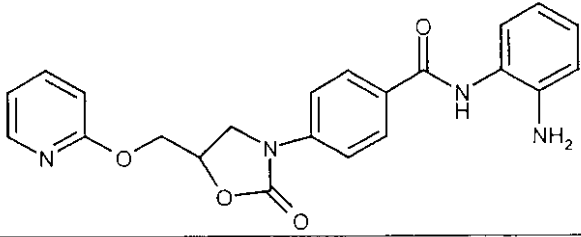
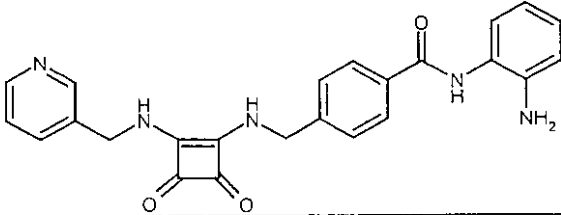
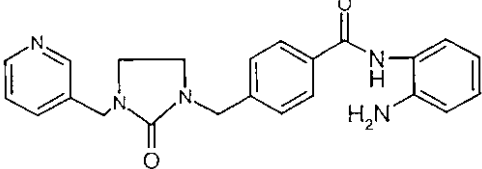
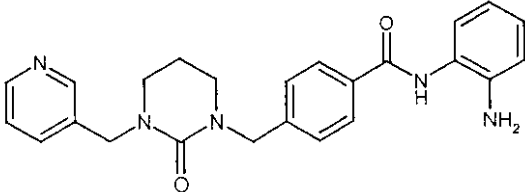
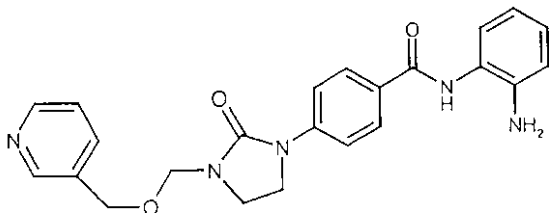
30

40

【0 1 4 2】

【表 4 4】

表44

化合物 No.	構造式
7	
8	
9	
10	
11	
12	

10

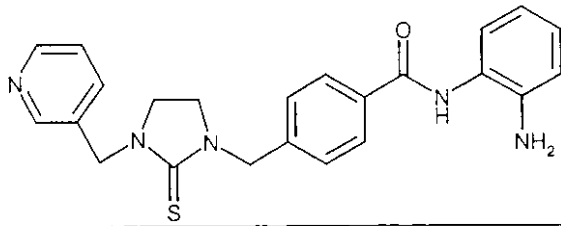
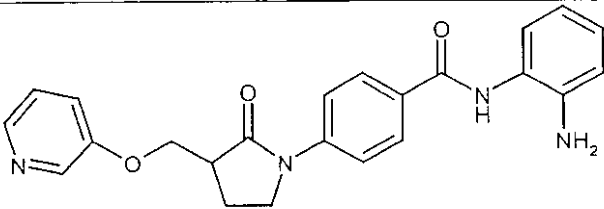
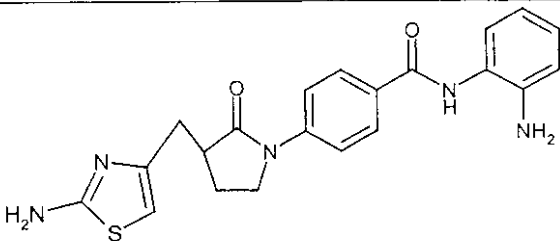
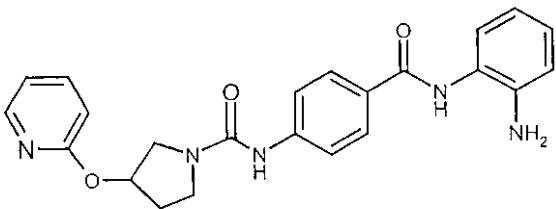
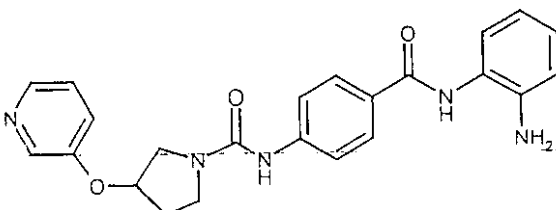
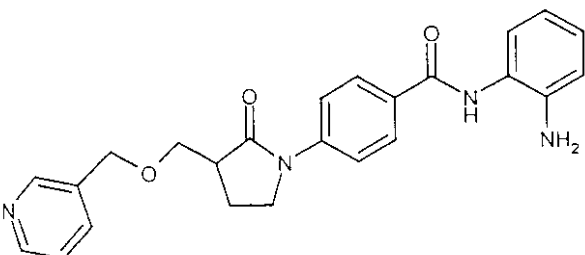
20

30

40

【表 4 5】

表45

化合物 No.	構造式
13	
14	
15	
16	
17	
18	

10

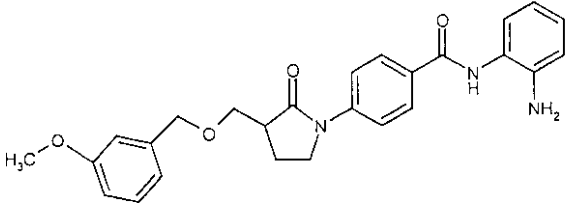
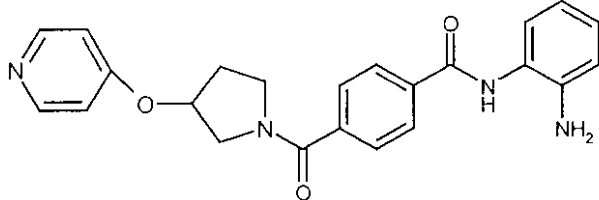
20

30

40

【表 4 6】

表46

化合物 No.	構造式
19	
20	

10

20

【 0 1 4 5 】

【表 4 7】

表47

化合物 No.	構造式
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

10

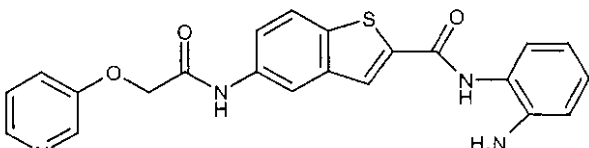
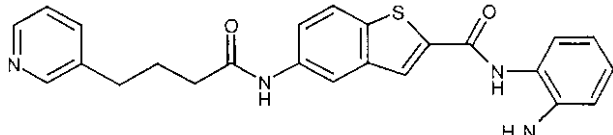
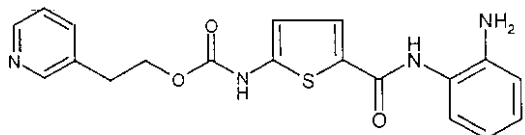
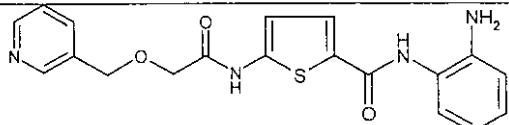
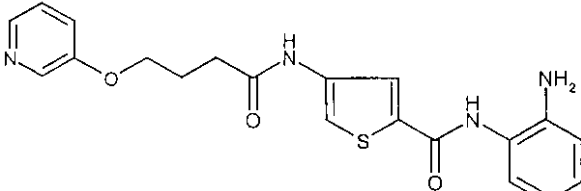
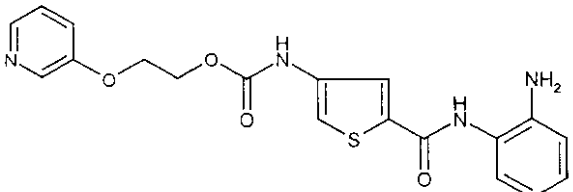
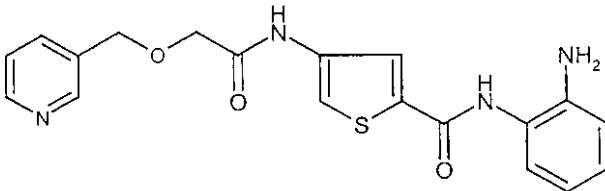
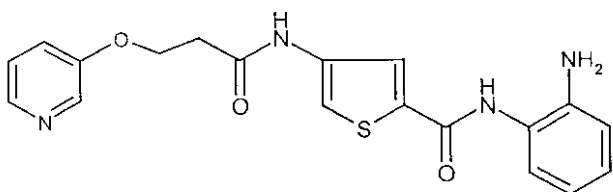
20

30

40

【表 4 8】

表48

化合物 No.	構造式
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	

10

20

30

40

【0 1 4 7】

【表 4 9】

表49

化合物 No.	構造式
1	
2	
3	
4	
5	

10

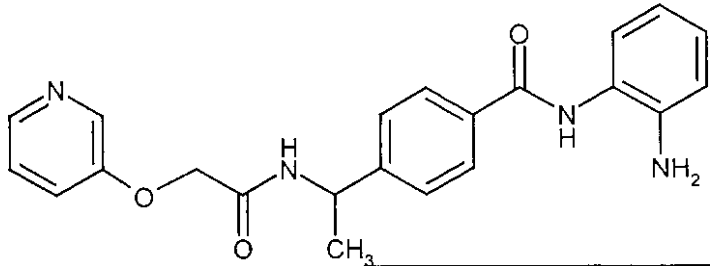
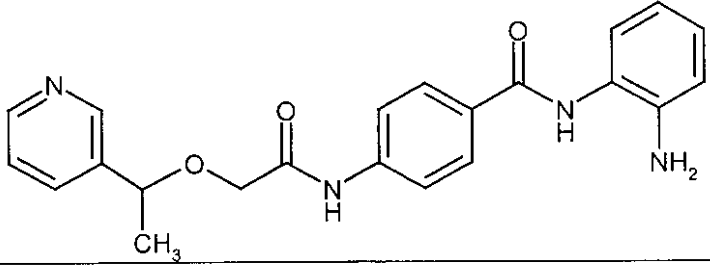
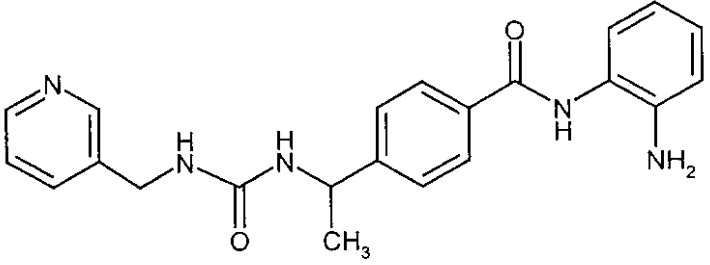
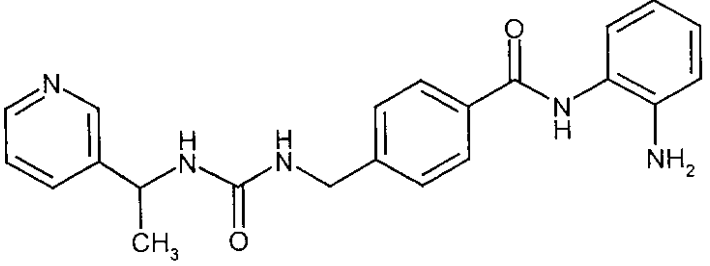
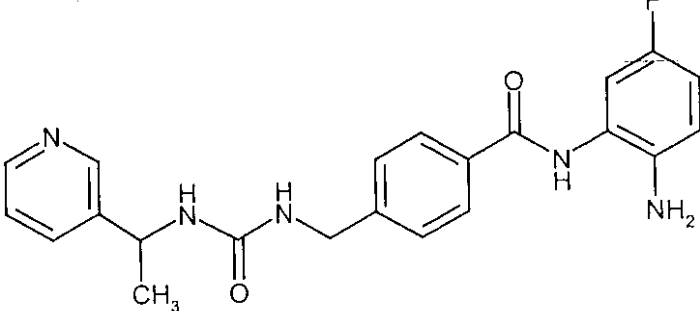
20

30

40

【表 5 0】

表50

化合物 No.	構造式
6	
7	
8	
9	
10	

10

20

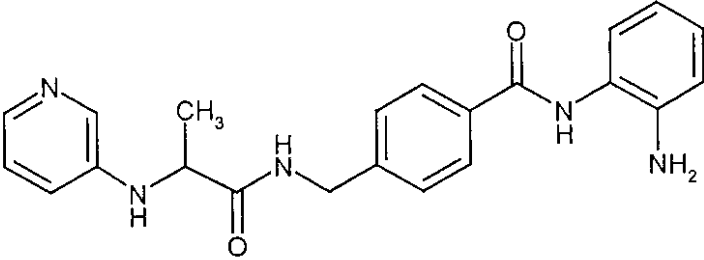
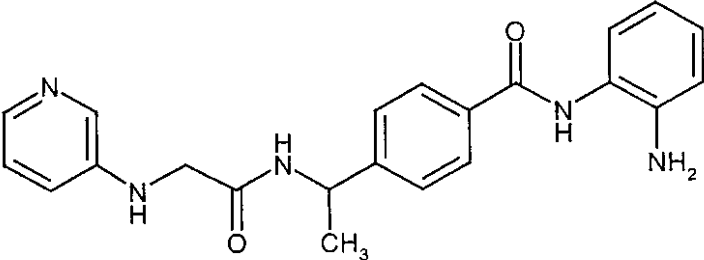
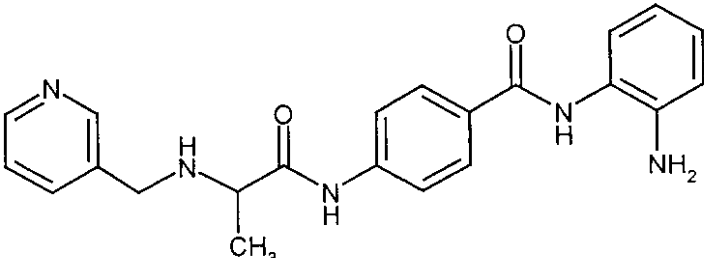
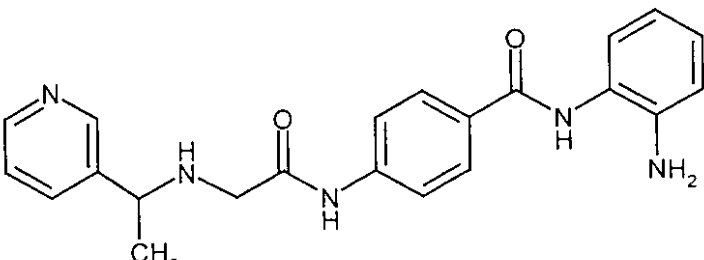
30

40

【 0 1 4 9 】

【表 5 1】

表51

化合物 No.	構造式
11	
12	
13	
14	

【0150】

本発明の化合物は、アメリカ特許第6,174,905号に記載のようにして調製され得る。

本発明の組合せの化合物b)の例は、次の通りに記載されるが、しかしながら、それらの例は、本発明の組合せを、それらの化合物b)のみに制限すべきでない：

【実施例】

【0151】

例b-1：N-(2-アミノフェニル)-4-(N-ベンゾイルアミノメチル)ベンズアミド塩酸塩（表19：化合物1の塩酸塩）の調製：

工程1-1：

450mlのジクロロメタン中、21.16gの4-アミノメチル安息香酸（140mmol）の懸濁液に、42mlのトリエチルアミン（300mmol）を添加した。氷冷却下で、50mlのジクロロメタ

10

20

30

40

50

ン中、60.4gのトリフルオロ酢酸無水物（287mモル）を、3～8℃での内部温度を維持しながら、滴下し、そして次に、その混合物を3時間、攪拌した。反応混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、そして10%塩酸により酸性にした。ゲル沈殿物を、濾過により集め、そして乾燥し、オパール色の固形物として、30.4gの4-（N-トリフルオロアセチルアミノメチル）安息香酸（収率：87.8%）を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 4.47 (2H, d, J=5.8 Hz), 7.39 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.93 (2H, d, J=8.1 Hz), 10.08 (1 H, t, J=5.8 Hz), 12.95 (1 H, br. s.).

【0152】

工程1-2:

1000mlのジオキサン中、108gの0-フェニレンジアミン（1.0モル）の溶液に、1Nの水性水酸化ナトリウム500ml、及び500mlのジオキサン中、218gのtert-ブチルジカルボネート（1.1モル）を、氷冷却下で添加した。室温での6時間の攪拌の後、混合物を一晩、放置した。その混合物を、蒸発により1/2の体積に濃縮し、そして酢酸エチルにより抽出した。有機層を、飽和ブラインにより洗浄し、乾燥し、そして蒸発した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：クロロホルム）により精製し、固形物を得、次に、ジエチルエーテルにより洗浄し、白色固形物として68.4gのN-tert-ブトキシカルボニル-0-フェニレンジアミン（収率：32.8%）を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3). δ . ppm: 1.51 (9H, s), 3.75 (2H, s), 6.26 (1 H, s), 6.77 (1 H, d, J=8.1 Hz), 6.79 (1 H, dd, J=7.3, 8.1 Hz), 7.00 (1 H, dd, J=7.3, 8.1 Hz), 7.27 (1H, d, J=8.1 Hz).

20

【0153】

工程1-3:

200mlのジクロロメタン中、工程（1-1）からの化合物30g（121mモル）の懸濁液に、氷冷却による10～15℃以内に内部濃度での維持下で、DMFを継続的に添加しながら（2mlの添加当たり0.1ml）、21gの塩化オキサリン（165mモル）をゆっくり添加した。添加の完結後、混合物を、気泡の発生が停止するまで、攪拌し、そして次に、40℃でさらに1時間、攪拌した。蒸発の後、過剰の塩化オキサリンをトルエンにより共沸除去し、そして次に、残渣を100mlのジクロロメタンに再溶解した。調製された酸塩化物溶液を、100mlのジクロロメタン及び200mlのピリジン中、工程（1-2）からの化合物22.88g（110mモル）の溶液に、氷冷却により7～9℃以内の内部温度を維持しながら、滴下した。

30

【0154】

添加の後、混合物を室温に暖め、そして一晩、放置した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウムを添加した後、その得られる混合物をクロロホルムにより抽出し、そして有機層を飽和ブラインにより洗浄し、乾燥し、そして蒸発した。その残渣に、メタノール-ジイソプロピルエーテルを添加し、そして沈殿された固形物を濾過により集め、そして乾燥し、淡黄色の固形物として、28.1gのN-[2-（N-tert-ブトキシカルボニル）アミノフェニル]-4-（N-トリフルオロアセチルアミノメチル）ベンズアミド（収率：58%）を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ . ppm: 1.44 (9H, s), 4.48 (2H, d, J=5.9 Hz), 7.12-7.23 (2H, m), 7.44 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.54 (2H, d, J=8.1 Hz) 7.94 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.68 (1H, br. s), 9.83 (1H, s), 10.10 (1H, br. t, J=5.9 Hz).

40

【0155】

工程1-4:

120mlのメタノール及び180mlの水中、工程（1-3）からの化合物13.12g（30mlモル）の懸濁液に、4.70gの炭酸カリウム（34.0mモル）を添加し、そしてその混合物を、攪拌しながら、70℃で4時間、加熱した。それをクロロホルムにより抽出し、そして有機層を飽和ブラインにより洗浄し、乾燥し、蒸発し、そして乾燥し、淡黄色の非晶性固形物として、10.3gの4-アミノメチル-N-[2-（N-tert-ブトキシカルボニル）アミノフェニル]ベンズアミドを得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 3.80 (2H, s), 7.13-7.23 (2H, m), 7.48-7.54 (2H, m), 7.94 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.68 (1H, br. s), 9.83 (1H, s), 10.10 (1H, br. t, J=5.9 Hz).

50

58 (4H, m), 7.90 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.69 (1 H, br. s), 9.77 (1 H, br. s)。

【0156】

工程 1-5:

5mlのピリジン中、工程 (1-4) からの化合物 0.11g (0.44mmol) の溶液に、0.08gの塩化ベンゾイル (0.58mmol) を添加し、そしてその混合物を室温に徐々に暖め、そして次に 8 時間、攪拌した。飽和水性炭酸水素ナトリウムを添加し、そして次に、その混合物を酢酸エチルにより抽出した。有機層を飽和ブラインにより洗浄し、乾燥し、そして蒸発した。残渣を、ジイソプロピルエーテルにより洗浄し、そして得られる固形物を乾燥し、白色固形物として、0.14gの N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル) アミノフェニル]-4-(N-ベンゾイルアミノメチル) ベンズアミド (収率: 71.4%) を得た。

10

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 1.44 (9H, s), 4.56 (2H, d, J=5.9 Hz), 7.11-7.22 (2H, m), 7.46-7.56 (7H, m), 7.90-7.94 (4H, m), 8.67 (1 H, s), 9.15 (1 H, t, J=5.9 Hz), 9.81 (1H, s)。

【0157】

工程 1-6:

5mlのジオキサン及び1mlのメタノール中、工程 (1-5) からの化合物 0.10g (0.224mmol) の溶液に、5mlの4Nの塩酸-ジオキサンを添加し、そしてその混合物を室温で 7 時間、攪拌した。蒸発の後の残渣に、ジイソプロピルエーテルを添加し、そして形成された固形物を濾過により集め、そして乾燥し、淡褐色固形物として、0.08gの N-(2-アミノフェニル)-4-(N-ベンゾイルアミノメチル) ベンズアミド塩酸塩 (収率: 93%) を得た。

20

【0158】

mp: 206-209°C。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 4.57 (2H, d, J=5.8 Hz), 7.27-7.38 (4H, m), 7.47-7.59 (5H, m), 7.92 (1 H, d, J=8.1 Hz), 8.05 (1 H, d, J=8.1 Hz), 9.19 (1 H, t, J=5.8 Hz), 10.38 (1 H, br. s)。

IR (KBr, cm^{-1}): 3286, 3003 (br.), 1630, 1551, 1492, 1306, 1250, 749, 695。

例 1 に記載のようにして、例 2-44 の化合物を調製し、それらの個々の融点 (mp)、 ^1H NMR データ及び/又は IR データは下記に記載される。

【0159】

30

例 2: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(2-クロロベンゾイル) アミノメチル] ベンズアミド (表 20: 化合物 14) :

mp: 201-204°C. (分解)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 4.52 (2H, t, J=5.9 Hz), 4.89 (2H, br. s), 6.60 (1 H, ddd, J=1.5, 7.3, 8.1 Hz), 6.78 (1 H, dd, J=1.5, 8.1 Hz), 6.97 (1 H, dd, J=1.5, 7.3, 8.1 Hz), 7.17 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.38-7.54 (6H, m), 7.97 (2H, d, J=8.1 Hz), 9.06 (1H, br. t, J=5.9 Hz), 9.63 (1 H, br. s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3268, 1649, 1458, 1304, 748。

【0160】

例 3: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(2-ニトロベンゾイル) アミノメチル] ベンズアミド塩酸塩 (表 20: 化合物 18 の塩酸塩) :

40

mp: 210-212 °C. (分解)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) ppm: 4.55 (2H, t, J=5.9 Hz), 7.20-7.40 (3H, m), 7.50-7.60 (1H, m), 7.53 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.60-7.70 (2H, m), 7.83 (1H, ddd, J=1.5, 8.1, 8.1 Hz), 8.00-8.10 (3H, m), 9.34 (1 H, t, J=5.9 Hz), 10.43 (1 H, br. s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3283, 2500-3000 (br.), 1648, 1534, 1461, 1362, 1314, 754, 701。

【0161】

例 4: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(4-メチルベンゾイル) アミノメチル] ベンズアミド塩酸塩 (表 21: 化合物 28 の塩酸塩) :

50

mp: (非晶性)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 2.37 (3H, s), 4.56 (2H, d, $J=5.0$ Hz), 7.20-7.30 (6H, m), 7.47 (4H, d, $J=8.8$ Hz), 7.82 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.03 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 9.09 (1H, t, $J=5$ Hz), 10.36 (1H, br. s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3269 (br.), 2861 (br.), 1743, 1636, 1534, 1505, 1456, 1308, 1120, 753。

【0162】

例 5: N- (2-アミノフェニル)-4- [N- (3-メトキシベンゾイル) アミノメチル] ベンズアミド (表 21: 化合物 30):

mp: 182-185 °C。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 3.81 (3H, s), 4.54 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 4.88 (2H, br. s), 6.60 (1H, dd, $J=6.6$, 7.3 Hz), 6.78 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J=6.6$, 7.3 Hz), 7.11 (1H, dd, $J=1.5$, 8.1 Hz), 7.16 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.35-7.51 (5H, m), 7.94 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 9.12 (1 H, br. t, $J=5.9$ Hz), 9.63 (1 H, br. s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3301, 1637, 1524, 1489, 1457, 1314, 1248, 752。

【0163】

例 6: N- (2-アミノフェニル)-4- [N- (4-メトキシベンゾイル) アミノメチル] ベンズアミド (表 22: 化合物 31):

mp: 149-151°C。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 3.82 (3H, s), 4.53 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 4.88 (2H, s), 6.59 (1 H, dd, $J=7.3$, 7.3 Hz), 6.77 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 6.94-7.00 (1 H, m), 7.02 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.16 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.43 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.89 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.94 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 8.98 (1H, br. t, $J=5.9$ Hz), 9.61 (1 H, br. s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3297, 1630, 1527, 1505, 1457, 1256, 1177, 1024, 843, 749。

【0164】

例 7: N- (2-アミノフェニル)-4- [N- (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) アミノメチル] ベンズアミド (表 22: 化合物 33):

mp: 208-210°C. (分解.)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 3.71 (3H, s), 3.83 (6H, s), 4.55 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 4.88 (2H, br. s), 6.60 (1H, dd, $J=7.3$, 8.1 Hz), 6.78 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J=6.6$, 8.1 Hz), 7.16 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.26 (2H, s), 7.44 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.95 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 9.07 (1 H, t, $J=5.9$ Hz), 9.62 (1 H, br. s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3267, 1635, 1582, 1457, 1237, 1132, 755。

【0165】

例 8: N- (2-アミノフェニル)-4- [N- [4- (N, N-ジメチル) アミノベンゾイル] アミノメチル] ベンズアミド (表 22: 化合物 36):

mp: 216-219 °C (分解.)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 2.98 (6H, s), 4.51 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 4.88 (2H, br. s), 6.60 (1H, dd, $J=8.1$, 8.1 Hz), 6.71 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.97 (1H, d, $J=7.3$, 8.1 Hz), 7.16 (1 H, d, $J=7.3$ Hz), 7.41 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.78 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.93 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 8.77 (1H, t, $J=5.9$ Hz), 9.63 (1 H, br. s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3301, 1632, 1519, 1457, 1298, 754。

【0166】

例 9: N- (2-アミノフェニル)-4- [N- (4-トリフルオロメチルベンゾイル) アミノメチル] ベンズアミド (表 23: 化合物 42):

mp: 243-246 °C。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 4.58 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 4.88 (2H, br. s),

10

20

30

40

50

6.59 (1 H, dd, J=6.6, 7.3 Hz), 6.77 (1 H, d, J=8.1 Hz), 6.94 (1 H, dd, J=5.9, 6.6 Hz), 7.16 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.88 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.95 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.11 (2H, d, J=8.1 Hz), 9.38 (1H, t, J=5.9 Hz), 9.64 (1 H, br. s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3301,1640, 1549,1523, 1458,1334, 1162,1120, 1070,856, 750。

【0167】

例 10: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(4-カルボキシベンゾイル) アミノメチル] ベンズアミド 塩酸塩 (表 23:化合物 45の塩酸塩) :

mp: (非晶性)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 4.58 (2H, d, J=5.9 Hz), 7.29- 7.37 (3H, m), 7.49 (3H, d, J=8.1 Hz), 8.02-8. 06 (6H, m), 9.36 (1 H, t, J=5.9 Hz), 10.4 (1 H, br. s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3432 (br.), 1718,1637, 1542,1499, 1303 (br.), 1116,1018, 757

。

【0168】

例 11: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(4-メトキシカルボニルベンゾイル) アミノメチル] ベンズアミド (表 23: 化合物 46) :

mp: 204-209 $^{\circ}\text{C}$ (分解.)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 3.89 (3H, s), 4.57 (2H, d, J=5.9 Hz), 4.88 (2H, br. s), 6.60 (1 H, dd, J=6.6, 7.3 Hz), 6.78 (2H, d, J=7.3 Hz), 6.97 (1H, ddd, J=1.5, 6.6, 7.3 Hz), 7.16 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.95 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.03 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.07 (2H, d, J=8.8 Hz), 9.35 (1 H, t, J=5.9 Hz), 9.64 (1H, br. s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3287 (br.), 1721,1634, 1281,1113, 750,703 。

【0169】

例 12: N-(2-アミノフェニル)-4-(N-ピコリノイルアミノメチル) ベンズアミド (表 36: 化合物 173) :

mp: 173-178 $^{\circ}\text{C}$ (分解.)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 4.57 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.88 (2H, br. s), 6.59 (1 H, dd, J=7.3, 8.1 Hz), 6.77 (1 H, d, J=8.1 Hz), 6.96 (1 H, dd, J=7.3, 8.1 Hz), 7.16 (1H, d, J=7. 3 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.60-7. 65 (1H, m), 7.93 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.98-8. 08 (2H, m), 8.67 (1 H, d, J=4. 4 Hz), 9.45 (1 H, t, J=6.6 Hz), 9.61 (1 H, br s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3330,1656, 1634,1523, 1456,1294, 752 。

【0170】

例 13: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(6-メチルピコリノイル) アミノメチル] ベンズアミド (表 37: 化合物 178) :

mp: 172-173 $^{\circ}\text{C}$ 。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 2.51 (3H, s), 4.57 (2H, d, J=6.6 Hz), 5.0 (2H, br. s), 6.61 (1H, dd, J=7.3, 8.1 Hz), 6.79 (1 H, d, J=7.3 Hz), 6.98 (1 H, dd, J=7.3, 8.1 Hz), 7.17 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.43-7. 49 (1H, m), 7.84-7. 90 (2H, m), 7.94 (2H, d, J=8.1 Hz), 9.27 (1 H, t, J=5.9 Hz), 9.64 (1 H, br. s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3331,1675, 1634,1594, 1523,1454, 1307,1292, 750。

【0171】

例 14: N-(2-アミノフェニル)-4-(N-ニコチノイルアミノメチル)ベンズアミド (表 26: 化合物 71) :

mp: 193-196 $^{\circ}\text{C}$ 。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 4.58 (2H, d), 4.88 (2H, br. s), 6.60 (1 H, t), 6.78 (1 H, d), 6.97 (1 H, t), 7.16 (1 H, d), 7.46 (2H, d), 7.53 (1H, dd), 7

.95 (2H, d), 8.24 (1 H, ddd), 8.73 (1 H, dd), 9.07 (1 H, d), 9.32 (1 H, br. t), 9.63 (1H, br.s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3301,1639, 1522,1457, 1314,749, 705。

【0172】

例15: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(2-メチルニコチノイル)アミノメチル]ベンズアミド (表 33: 化合物 141):

mp: 191-194 °C (分解.)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 2.53 (3H, s), 4.53 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 4.88 (2H, br. s), 6.60 (1 H, dd, $J=6.6, 8.1$ Hz), 6.78 (1 H, d, $J=7.3$ Hz), 6.97 (1 H, dd, $J=7.3, 8.1$ Hz), 7.17 (1 H, d, $J=7.3$ Hz), 7.29 (1 H, dd, $J=5.1, 8.1$ Hz), 7.47 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J=1.5, 8.1$ Hz), 7.97 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 8.51 (1H, dd, $J=1.5, 5.1$ Hz), 9.06 (1H, t, $J=5.9$ Hz), 9.64 (1H, s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3261,1642, 1523,1310, 753。

【0173】

例 16: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(6-メチルニコチノイル)アミノメチル]ベンズアミド (表 33: 化合物 143):

mp: 186-190°C (分解.)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 2.36 (3H, s), 4.56 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 4.88 (2H, s), 6.60 (1H, dd, $J=7.4, 7.8$ Hz), 6.78 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J=6.9, 6.9$ Hz), 7.16 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.45 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.95 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.13 (1 H, dd, $J=2.0, 8.3$ Hz), 8.96 (1 H, s), 9.24 (1 H, t, $J=5.9$ Hz), 9.63 (1H, br.s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3302,1636, 1602,1523, 1489,1457, 1313,751。

【0174】

例 17: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(2-クロロニコチノイル)アミノメチル]ベンズアミド (表 34: 化合物 154):

mp: 176-178°C (分解.)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 4.54 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 4.90 (2H, br. s), 6.60 (1 H, ddd, $J=1.5, 7.3, 7.3$ Hz), 6.78 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 6.97 (1 H, ddd, $J=1.5, 7.3, 7.3$ Hz), 7.18 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.48-7.54 (3H, m), 7.94-7.99 (3H, m),

8.49 (1 H, dd, $J=2.1, 5.1$ Hz), 9.23 (1 H, br. t, $J=5.9$ Hz), 9.65 (1 H, br. s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3264,1649, 1524,1400, 1309, 751。

【0175】

例 18: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(6-クロロニコチノイル)アミノメチル]ベンズアミド (表 34: 化合物 156):

mp: 205-208 °C (分解.)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 5.57 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 6.60 (1H, dd, $J=7.3, 7.3$ Hz), 6.78 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 6.96 (1 H, dd, $J=7.3, 8.1$ Hz), 7.16 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 7.45 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.66 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.95 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 8.27-8.32 (1 H, m), 8.90 (1 H, d, $J=2.1$ Hz), 9.38 (1 H, t, $J=5.9$ Hz), 9.63 (1 H, s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3318 (br.), 2929,1646, 1590,1525, 1503,1454, 1108,745。

【0176】

例 19: N-(2-アミノフェニル)-4-(N-イソニコチノイルアミノメチル)ベンズアミド (表 37: 化合物 183):

mp: 234-237 °C (分解.)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 4.57 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 4.88 (2H, br. s), 6.59 (1 H, dd, $J=6.6, 7.3$ Hz), 6.78 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 6.96 (1 H, dd, $J=7.3, 7.3$ Hz), 7.16 (1 H, d, $J=7.3$ Hz), 7.45 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.81 (2H, d, $J=1.5, 4.4$

Hz), 7.95 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.75 (2H, d, J=6.6 Hz), 9.41 (1H, t, J=5.9 Hz), 9.62 (1H, br. s)。

IR(KBr) cm^{-1} : 3298,1646, 1550,1525, 1457,1304, 843,760, 695。

【O 1 7 7】

例 20: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピラジン-2-イル)カルボニルアミノメチル]ベンズアミド (表 38: 化合物 191):

mp: 207 °C (分解.)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 4.58 (2H, d, J=5.9 Hz), 4.88 (2H, br. s), 6.59 (1 H, dd, J=7.3, 7.3 Hz), 6.77 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.94 (1H, ddd, J=1.5, 7.3, 8.1 Hz), 7.15 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.93 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.77 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.90 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.21 (1H, s), 9.55-9.61 (2 H, m)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3368 (br.), 1657,1524, 1455,1295, 1023,751。

【O 1 7 8】

例 21: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(チオフェン-2-イル)カルボニルアミノメチル]ベンズアミド (表 39: 化合物 201):

mp: 202-205 °C (分解.)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 4.52 (2H, t, J=5.9 Hz), 4.88 (2H, br. s), 6.60 (1 H, dd, J=6.6, 7.3 Hz), 6.78 (1 H, d, J=8.1 Hz), 6.97 (1 H, dd, J=7.3, 8.1 Hz), 7.15-7.18 (2H, m), 7.43 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.78 (1 H, d, J=4.4), 7.82 (1 H, d, J=3.7 Hz), 7.95 (2H, d, J=8.1 Hz), 9.12 (1H, br. t, J=5.9 Hz), 9.62 (1H, br. s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3306,1633, 1523, 1456,1297, 750,716 。

【O 1 7 9】

例 22: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(フラン-2-イル)カルボニルアミノメチル]ベンズアミド (表 39: 化合物 205):

mp: 197 °C(分解.)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 4.59 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.86 (2H, br. s), 6.59 (1 H, dd, J=6.6, 6.6 Hz), 6.63 (1H, dd, J=1.5, 3.6 Hz), 6.78 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.96 (1H, dd, J=7.3, 6.6 Hz), 7.10-7.20 (2H, m), 7.41 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.84 (1 H, s), 7.94 (2H, d, J=8.1 Hz), 9.00 (1 H, br. t, J=5.9 Hz), 9.62 (1 H, s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3245,1651, 1573,1545, 1323,1241,745。

【O 1 8 0】

例 23: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピロール-2-イル)カルボニルアミノメチル]ベンズアミド (表 39: 化合物 209):

mp: 216-220 °C(分解.)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 4.50 (2H, d, J=5.9 Hz), 4.88 (2H, br. s), 6.10 (1H, dd, J=2.1, 5.9 Hz), 6.59 (1H, dd, J=7.3, 7.3 Hz), 6.77 (1H, dd, J=1.5, 8.1 Hz), 6.84-6.88 (2H, m), 6.97 (1 H, ddd, J=1.5, 7.3, 8.1 Hz), 7.16 (1 H, d, J=7.3 Hz), 7.41 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.94 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.62 (1 H, br. t, J=5.9 Hz), 9.62 (1 H, br. s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3275,1655, 1584,1534, 1458,1316, 747 。

【O 1 8 1】

例 24: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(N'-メチル-1 H-ピロール-2-イル)カルボニルアミノメチル]ベンズアミド (表 40: 化合物 210):

mp: 177-179 °C(分解.)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 3.84 (3H, s), 4.46 (2H, d, J=5.9 Hz), 4.88 (2H, br. s), 6.03 (1H, dd, J=2.1, 4.4 Hz), 6.59 (1H, dd, J=8.1, 8.1 Hz), 6.77 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.84-6.97 (2H, m), 7.16 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.41 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.94 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.62 (1 H, br. t, J=5.9 Hz), 9.62 (1 H, br. s)。

1 Hz), 7.93 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.61 (1H, t, J=5.9 Hz), 9.62 (H, br. s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3325 (br.), 1630, 1551, 1520, 1507, 1324, 1265, 1154, 740。

【0182】

例 25: N- (2-アミノフェニル)-4- [N- (イソキサゾール-5-イル) カルボニルアミノメチル] ベンズアミド (表 40: 化合物 212):

mp: 183-185 °C (分解.)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 4.53 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.89 (2H, br. s), 6.60 (1H, dd, J=7.3, 7.3 Hz), 6.78 (1H, d, J=7.3 Hz), 6.97 (1H, dd, J=7.3, 8.1 Hz), 7.12 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.16 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.95 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.76 (1H, d, J=1.5 Hz), 9.61 (1H, t, J=5.9 Hz), 9.64 (1H, br. s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3278 (br.), 1636, 1576, 1522, 1458, 1220, 749。

【0183】

例 26: N- (2-アミノフェニル)-4- [N- (3-メチルイソチアゾール-5-イル) カルボニルアミノメチル] ベンズアミド (表 40: 化合物 213):

mp: 168-169 °C。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 2.47 (3H, s), 4.54 (2H, d, J=5.9 Hz), 4.89 (2H, br. s), 6.60 (1H, dd, J=7.3, 7.3 Hz), 6.78 (1H, d, J=7.3 Hz), 6.97 (1H, ddd, J=1.0, 7.3, 8.1 Hz), 7.17 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.73 (1H, s), 7.96 (2H, d, J=8.1 Hz), 9.44 (1H, t, J=5.9 Hz), 9.64 (1H, br. s):

IR (KBr) cm^{-1} : 3310, 1637, 1503, 1294, 751。

【0184】

例 27: N- (2-アミノフェニル)-4- [N- (イミダゾール-4-イル) カルボニルアミノメチル] ベンズアミド (表 40: 化合物 214):

mp: (非晶性)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 4.49 (2H, d, J=6.4 Hz), 4.87 (2H, br. s), 6.59 (1H, dd, J=6.9, 6.9 Hz), 6.77 (1H, d, J=6.9 Hz), 6.96 (1H, dd, J=7.4, 7.4 Hz), 7.16 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.41 (2H, d, J=6.9 Hz), 7.64 (1H, br. s), 7.73 (1H, br. s), 7.92 (2H, d, J=6.9 Hz), 8.56 (H, br. t, J=6.4 Hz), 9.61 (1H, s), 12.5 (H, br. s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3278 (br.), 1636, 1576, 1522, 1458, 1220, 749。

【0185】

例 28: N- (2-アミノフェニル)-4- [N- (3-アミノフェニル) アセチルアミノメチル] ベンズアミド (表 21: 化合物 23):

mp: 171-176 °C。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 4.34 (2H, d, J=5.9 Hz), 5.24 (4H, br. s), 6.48-6.63 (4H, m), 6.78-6.81 (1H, m), 6.94-7.00 (2H, m), 7.18 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.34 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.92 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.50 (1H, t, J=5.9 Hz), 9.61 (1H, s)。

【0186】

例 29: N- (2-アミノフェニル)-4- [N- (ピリジン-3-イル) アセチルアミノメチル] ベンズアミド (表 26: 化合物 74):

mp: 127 °C。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 3.84 (2H, s), 4.40 (2H, d, J=5.8 Hz), 7.15-7.29 (3H, m), 7.37 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.43 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.96 (1H, m), 7.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.40 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.79-8.87 (3H, m), 10.20 (1H, s)。

【0187】

例 30: N- (2-アミノフェニル)-4- [N- [3- (ピリジン-3-イル) プロピオニル] アミノメチル] ベンズアミド (表 26: 化合物 75):

10

20

30

40

50

mp : 183-186 °C。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) . δ . ppm: 2.51 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.88 (2H, d, J=7.3 Hz), 4.31 (2H, d, J=5.9 Hz), 4.89 (2H, br. s), 6.60 (1 H, dd, J=7.3, 8.1 Hz), 6.78 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.97 (1H, ddd, J=1.5, 7.3, 8.1 Hz), 7.16 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.28-7.33 (1 H, m), 7.63 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.89 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.41-8.45 (3H, m), 9.62 (1 H, br. s)。

IR (KBr) cm⁻¹: 3407,3313, 1640,1552, 1522,1456, 1309,746, 717。

【O 1 8 8】

例 31: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-[4-(ピリジン-3-イル)-1,4-ジオキソブチル]アミノメチル]ベンズアミド (表 28: 化合物 100):

10

mp: 145-147 °C (分解.)。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) . δ . ppm: 2.37-2.50 (2H, m), 2.62-2.68 (2H, m), 4.13 (2H, s), 4.86 (2H, s), 6.56-6.61 (1 H, m), 6.76-6.79 (1 H, m), 6.94-6.99 (1 H, m), 7.10-7.39 (4H, m), 7.43-7.46 (1H, m), 7.78 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.60-8.64 (1H, m), 9.58 (1 H, s)。

IR (KBr) cm⁻¹ : 3348,1691, 1655,1534, 1508,1458, 1395,1315, 1083,746。

【O 1 8 9】

例 32: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(5-クロロピリジン-3-イル)オキシアセチルアミノメチル]ベンズアミド (表 34: 化合物 158):

20

mp: 199-201 °C。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ . ppm: 4.43 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.75 (2H, s), 4.87 (2H, br. s), 6.60 (1 H, dd, J=7.3, 8.1 Hz), 6.78 (1 H, d, J=8.1 Hz), 6.97 (1 H, dd, J=7.3, 8.1 Hz), 7.16 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.37 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.59 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.93 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.25 (1 H, d, J=1.5 Hz), 8.81 (1 H, t, J=6.6 Hz), 9.64 (1 H, s)。

IR (KBr) cm⁻¹: 3288,3058, 1675,1633, 1523,1457, 1314, 912, 755。

【O 1 9 0】

例 33: N-(2-アミノ-5-メトキシフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)オキシアセチルアミノメチル]ベンズアミド (表 36: 化合物 175):

30

mp: 141-144°C。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) . δ , ppm: 3.66 (3H, s), 4.43 (2H, d, J=5.9 Hz), 4.49 (2H, br. s), 4.68 (2H, s), 6.62 (1 H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 6.75 (1 H, d, J=8.8 Hz), 6.91 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.37 (4H, m), 7.92 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.21 (1H, dd, J=1.5, 4.4 Hz), 8.35 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.81 (1H, s), 9.65 (1H, s)。

【O 1 9 1】

例 34: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-[3-(ピリジン-3-イル)-1,3-ジオキソプロピル]アミノメチル]ベンズアミド (表 28: 化合物 98):

mp: 204-206°C。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) . δ . ppm: 4.08 (4/3H, s), 4.39 (4/3H, d, J=5.9 Hz), 4.49 (2/3H, d, J=5.9 Hz), 4.90 (2H, br. s), 5.93 (1/3H, s), 6.60 (1H, t, J=7.3 Hz), 6.78 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.97 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.16 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.3-7.7 (3H, m), 7.8-8.4 (3H, m), 8.6-9.2 (3H, m), 9.64 (1H, s), 14.74 (1/3H, s). (2: 1 の平衡混合物)。

40

IR (KBr) cm⁻¹: 3282, 1690,1645, 1527,1421, 1314,1217, 1028,994, 911,753, 701。

【O 1 9 2】

例 35: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-[N-(ピリジン-3-イル)アミノアセチル]アミノメチル]ベンズアミド (表 28: 化合物 96):

mp: (非晶性)。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) . δ . ppm: 3.77 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.37 (2H, d, J=5.9 Hz), 5.93 (1/3H, s), 6.60 (1H, t, J=7.3 Hz), 6.78 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.97 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.16 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.3-7.7 (3H, m), 7.8-8.4 (3H, m), 8.6-9.2 (3H, m), 9.64 (1H, s), 14.74 (1/3H, s). (2: 1 の平衡混合物)。

50

9 Hz), 4.87 (2H, br.s), 6.27 (1 H, t, J=5.9 Hz), 6.60 (1 H, dd, J=7.3, 7.3 Hz), 6.78 (1 H, d, 7.3 Hz), 6.87 (1 H, d, J=8.1 Hz), 6.96 (1 H, dd, J=7.3, 8.1 Hz), 7.09 (1H, d, J=4.4 Hz), 7.12 (1H, d, J=4.4 Hz), 7.16 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.33 (2 H, d, J=8.8 Hz), 7.81 (1H, d, J=4.4 Hz), 7.91 (2H, d, J=7.3 Hz), 7.99 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.59 (1 H, br. t, J=5.1 Hz), 9.63 (1 H, br. s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3350,1658, 1525,1502, 1314,750。

【0193】

例 36: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(2-アミノチアゾール-4-イル) アセチルアミノメチル] ベンズアミド (表 41: 化合物 220):

mp: (非晶性)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 3.34 (2H, s), 4.35 (2H, d, J=5.9 Hz), 4.87 (2H, s), 6.25 (1 H, s), 6.59 (1H, dd, J=7.3, 7.3 Hz), 6.78 (1H, d, J=7.3 Hz), 6.87 (2H, s), 6.96 (1H, dd, J=7.3, 7.3 Hz), 7.16 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.37 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.93 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.44 (1 H, t, J=5.9 Hz), 9.62 (1 H, s)。

【0194】

例 37: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(キノリン-6-イル) カルボニルアミノメチル] ベンズアミド (表 42: 化合物 231):

mp: 209-210 $^{\circ}\text{C}$ 。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 4.62 (2H, d, J=5.9 Hz), 4.88 (2H, s), 6.60 (1H, t, J=7.7 Hz), 6.78 (1H, d, J=7.3 Hz), 6.95 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.17 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.49 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.62 (1 H, dd, J=4.4, 8.1 Hz), 7.96 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.10 (1 H, d, J=8.8 Hz), 8.23 (1 H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 8.38 (1 H, m), 8.49 (1 H, d, J=8.1 Hz), 8.58 (1H, s), 8.99 (1H, s), 9.64 (1H, s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3301,1640, 1614,1545, 1496,1312, 910,853, 745。

【0195】

例 38: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(フロ [3,2-b] ピリジン-2-イル) カルボニルアミノメチル] ベンズアミド (表 42: 化合物 233):

mp: 191 $^{\circ}\text{C}$ (分解.)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 4.58 (2H, d, J=5.9 Hz), 4.88 (2H, s), 6.57-6.62 (1 H m), 6.76-6.79 (1 H, m), 6.93-6.99 (1 H, m), 7.15-7.25 (1 H, m), 7.45-7.52 (3H, m), 7.74 (1H, s), 7.95 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.13 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.63 (1H, d, J=3.7 Hz), 9.54 (1 H, t, J=5.9 Hz), 9.64 (1 H, s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3406,1662, 1529,1507, 1420,1313, 1209,1139, 1170,1139, 924,741。

【0196】

例 39: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(フロ [2,3-c] ピリジン-2-イル) カルボニルアミノメチル] ベンズアミド (表 42: 化合物 234):

mp: 210 $^{\circ}\text{C}$ (分解.)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 4.58 (2H, J=6.6 Hz), 4.87 (2H, s), 6.57-6.62 (1 H, m), 6.76-6.79 (1 H, m), 6.93-6.99 (1 H, m), 7.14-7.17 (1 H, m), 7.47 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.66 (1H, s), 7.82 (1H, d, J=4.4 Hz), 7.96 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.48 (1 H, d, J=5.1 Hz), 9.06 (1 H, s), 9.60-9.64 (2H, m)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3320,1653, 1632,1598, 1457,1424, 1308,1187, 1033,853, 749。

【0197】

例 40: N-(2-ヒドロキシフェニル)-4-[N-[3-(ピリジン-3-イル) プロピオニル] アミノメチル] ベンズアミド (表 31: 化合物 125):

mp: (非晶性)。

^1H NMR (270 MHz, CD $_3$ SO $_2$). δ . ppm: 2.61 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.00 (2H, t, J=7.3 Hz), 4.39 (2H, s), 7.04 (1H, ddd, J=1.5, 8.1, 8.1 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.33 (1 H, dd, J=5.1, 8.1 Hz), 7.69 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.85 (2H, d, J=8.1 Hz)。

1 Hz), 7.86 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.41 (2H, br. s)。

IR (純粋) cm^{-1} : 3276, 1645, 1614, 1536, 1509, 1435, 1415, 1385, 1333, 1280, 1247, 1091, 737。

【0198】

例 41: N-(2-ヒドロキシフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル) オキシアセチルアミノメチル] ベンズアミド (表 28: 化合物 93):

mp: (非晶性)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6): 4.43 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.69 (2H, s), 6.83 (1H, t, J=6.6 Hz), 6.91 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.68 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.82 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.21 (1H, d, J=4.4 Hz), 8.35 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.81 (1H, t, J=6.6 Hz), 9.48 (1H, s), 9.75 (1H, s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3399, 1664, 1535, 1236, 1064。

【0199】

例 42: N-(2-ヒドロキシフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル) アセチルアミノメチル] ベンズアミド (表 30: 化合物 117):

mp: 201-202°C。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 3.56 (2H, s), 4.37 (2H, d, J=5.9 Hz), 6.83 (1H, ddd, J=1.5, 8.1, 8.1 Hz), 6.92 (1H, br. d, J=8.1 Hz), 7.03 (1H, ddd, J=1.5, 8.1, 8.1 Hz), 7.34 (1H, dd, J=3.7, 8.1 Hz), 7.37 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.70 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.91 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.45 (1H, br. d, J=3.7 Hz), 8.49 (1H, s), 8.73 (1H, t, J=5.9 Hz), 9.47 (1H, s), 9.73 (1H, br. s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3272, 3067, 1661, 1647, 1598, 1536, 1455, 1334, 1288, 1194, 1024, 742。

【0200】

例 43: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル) オキシアセチル-N-[3-(ピリジン-3-イル-) プロピル] アミノメチル] ベンズアミド (表 27: 化合物 91):

mp: (非晶性)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 1.77-1.93 (2H, m), 2.50-2.63 (2H, m), 3.16-3.30 (2H, m), 4.63 (1.2H, s), 4.71 (0.8H, s), 4.88 (1.2H, s), 4.95 (0.8H, s), 5.05 (2H, s), 6.57-6.63 (1H, m), 6.77-6.79 (1H, m), 6.94-7.00 (1H, m), 7.11-7.42 (5H, m), 7.58-7.64 (1H, m), 7.92-8.02 (2H, m), 8.15-8.43 (5H, m), 9.65 (0.6H, s), 9.69 (0.4H, s) (回転異性体の混合物)。

【0201】

例 44: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-メチル-N-(ピリジン-3-イル) オキシアセチル] アミノメチルベンズアミド (表 28: 化合物 92):

mp: 117-120 °C。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 2.84 and 2.99 (total 3H, s), 4.60 and 4.69 (total 2H, s), 4.90 (2H, br. s), 4.99 and 5.08 (total 2H, s), 6.60 (1H, dd, J=7.3, 8.1 Hz), 6.78 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.97 (1H, dd, J=7.3, 7.3 Hz), 7.16 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.30-7.43 (4H, m), 7.95 and 8.01 (total 2H, d, J=8.1 Hz), 8.17 (1H, d, J=4.4 Hz), 8.31 (1H, d, J=2.9 Hz), 9.65 and 9.68 (total 1H, br. s) (回転異性体の混合物)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3298, 1665, 1501, 1425, 1310, 1276, 1254, 1078, 799, 746, 703。

【0202】

例 45: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル) オキサモイルアミノメチル] ベンズアミド (表 28: 化合物 95) の調製:

(45-1): エチル-N-(ピリジン-3-イル) オキサメート (388mg、2mmol) 及び工程 (1-4) からの化合物 638mg (2mmol) をエタノールに溶解し、そしてその混合物を、攪拌しながら、40~50°Cで2.5時間、加熱した。沈殿された結晶を濾過により集め、そして2mlのエタノール及び3mlのジエチルエーテルにより洗浄した。結晶を乾燥し、724mg

10

20

30

40

50

gのN-[2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)オキサモイルアミノメチル]ベンズアミドを得た(収率:74%)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 1.44 (9H, s), 4.49 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 7.10-7.30 (2H, m), 7.35-7.57 (5H, m), 7.93 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 8.21 (1H, br. d, $J=5.1$ Hz), 8.35 (1 H, dd, $J=1.5$, 5.1 Hz), 8.68 (1 H, br. s), 9.00 (1 H, d, $J=2.9$ Hz), 9.70 (1 H, t, $J=5.9$ Hz), 9.82 (1 H, s), 10.98 (1 H, br. s)。

【0203】

(45-2): 8mlのメタノール中、工程(45-1)からの化合物720mgの懸濁液に、4Nの塩酸-ジオキサン溶液8mlを添加した。3時間の攪拌の後、その混合物を、濾過により集めた。結晶を、THF/メタノール(1:1)から再結晶化し、280mgの所望する生成物を得た。

10

mp: 254-258°C (分解)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 4.67 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 4.89 (2H, br. s), 6.59 (1 H, dd, $J=7.3$ Hz), 6.77 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 6.97 (1 H, dd, $J=6.6$, 7.3 Hz), 7.16 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 7.38-7.44 (1 H, m), 7.43 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.95 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 8.18-8.24 (1H, m), 8.34 (1 H, dd, $J=1.5$, 4.4 Hz), 9.00 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.63 (1 H, s), 9.69 (1 H, br. t, $J=6.6$ Hz), 10.97 (1 H, br. s)。

IR (KBr. cm^{-1}): 3312, 3270, 1663, 1636, 1521, 1312, 1296, 1019。

【0204】

例 46: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)オキシアセチルアミノメチル]ベンズアミド(表 25: 化合物61)の調製:

20

(46-1): 2mlのDMF中、0.22gの水素化ナトリウム(60%油性分散液、5.5mmol)の懸濁液に、2mlのDMF中、0.48gの3-ヒドロキシピリジン(5.0mmol)の溶液を、室温で滴下し、そしてその混合物を1時間、攪拌した。得られる褐色の溶液を、氷冷却し、0.81mlのtert-ブチルプロモアセテート(5.5mmol)を添加の後、混合物を酢酸エチルにより抽出した。有機層を、飽和ブラインにより洗浄し、乾燥し、そして蒸発した。残渣を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(溶離剤: クロロホルム: 酢酸エチル=5:1)により精製し、0.34gのtert-ブチル3-ピリジルオキシアセテートを、透明な油状物として得た(収率: 32.5%)。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3). δ . ppm: 1.49 (9H, s), 4.56 (2H, s), 7.18-7.24 (2H, m), 8.26 (1 H, dd, $J=1.5$, 3.6 Hz), 8.32 (1 H, d, $J=2.9$ Hz)。

30

【0205】

(46-2): 2mlのジクロロメタン中、工程(46-1)からの化合物0.14g(0.67mmol)の溶液に、2mlのトリフルオロ酢酸を添加し、そしてその溶液を室温で3時間、攪拌した。蒸発の後、ジイソプロピルエーテルを添加し、そして沈殿した固形物を濾過により集め、そして乾燥し、0.15gの3-ピリジルオキシ酢酸トリフルオロアセテート(収率: 83.8%)を淡黄色固形物として得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 4.86 (2H, s), 7.57 (1H, dd, $J=4.4$, 8.1 Hz), 7.67 (1 H, ddd, $J=1.5$, 1.5, 8.8 Hz), 8.31 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.46 (1 H, d, $J=2.1$ Hz), 13.00 (1 H, br. s)。

40

【0206】

(46-3): 5mlのジクロロメタン中、工程(46-2)からの化合物100mg(0.37mmol)及び例1の工程(1-4)からの化合物255mg(0.75mmol)の懸濁液に、0.14mlのトリエチルアミン(1.0mmol)を添加し、その混合物を氷により冷却した。氷冷却下で、前記混合物に、6mlのジクロロメタン中、140mgの2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリウム塩化物(0.83mmol)の溶液を添加し、そしてその混合物を、攪拌しながら7時間、室温に暖め、そして室温で一晩、放置した。水及び飽和ブラインを添加した後、その混合物をクロロホルムにより抽出した。

【0207】

有機層を、飽和ブラインにより洗浄し、乾燥し、そして蒸発した。残渣を、シリカゲル

50

上でのカラムクロマトグラフィー（溶離剤：酢酸エチル：メタノール＝10：1）により精製し、透明な油状物として、0.37gのN-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-[N-(ピリジン-3-イル)オキシアセチルアミノメチル]ベンズアミドを得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3). δ . ppm: 1.52 (9H, s), 4.62 (2H, s), 4.63 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 6.76 (1H, br. s), 6.90-7.00 (1H, br. s), 7.15-7.35 (5H, m), 7.40 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.82 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 7.95 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 8.32 (1 H, dd, $J=2.1, 4.4$ Hz), 8.37 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 9.20 (1 H, br. s)。

【0208】

(46-4) : 2mlのジオキサン及び2mlのメタノール中、工程(46-3)からの化合物17 10
5mg (0.37mmol)の溶液に、4Nの塩酸-ジオキサン2mlを添加し、そしてその混合物を室温で2時間、攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液を添加した後、その混合物を酢酸エチルにより抽出した。有機層を、飽和ブラインにより洗浄し、乾燥し、そして蒸発した。残渣に、メタノール及びジイソプロピルエーテルを添加し、そして沈殿した固形物を濾過により集め、そして乾燥し、90mgのN-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)オキシアセチルアミノメチル]ベンズアミド（収率：64.6%）を、オパール色の固形物として得た。

mp: 154-155°C。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$). δ . ppm: 4.42 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 4.69 (2H, s), 4.8 9 (2H, br. s), 6.59 (1 H, dd, $J=7.3, 8.1$ Hz), 6.78 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 6.97 (1 20
H, dd, $J=6.6, 7.3$ Hz), 7.16 (1 H, d, $J=7.3$ Hz), 7.33-7.39 (4H, m), 7.92 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 8.21 (1H, dd, $J=1.5, 4.4$ Hz), 8.35 (1 H, d, $J=2.9$ Hz), 8.80 (1 H, br. t, $J=5.9$ Hz), 9.63 (1 H, br. s)

IR (KBr) cm^{-1} : 3307, 1672, 1631, 1523, 1456, 1429, 1269, 1231, 803, 756。

【0209】

例 47: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-[2-(ピリジン-3-イル)オキシ]プロピオニルアミノメチル]ベンズアミド（表49：化合物3）の調製：

(47-1) : 室温での10mlの無水DMF中、1.20gの水素化ナトリウム（60%の油状分散液；30.0mmol）の懸濁液に、-40°Cの温度を維持しながら、10mlの無水DMF中、2.85gの3-ヒドロキシピリジン（30mmol）を滴下し、そしてその混合物を室温で90分間、攪拌し 30
た。氷冷却下で、10mlの無水DMF中、6.28gのtert-ブチル2-ブロモプロピオネート（30mmol）を、5~10°Cの内部温度を維持しながら、ゆっくりと滴下し、そして次に、その混合物を、攪拌しながら、4時間、室温に暖めた。飽和水性炭酸水素ナトリウムにより中和した後、その混合物を酢酸エチルにより抽出した。有機層を、水及び次にブラインにより洗浄し、乾燥し、そして蒸発した。残渣を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（溶離剤：n-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）により精製し、褐色の油成物として、4.15gのtert-ブチル2-(ピリジン-3-イル)オキシプロピオネート（収率：62%）を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3). δ . ppm: 1.44 (9H, s), 1.61 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 4.66 (1 H, q, $J=7.3$ Hz), 7.13-7.23 (2H, m), 8.24 (1 H, dd, $J=1.5, 4.4$ Hz), 8.29 (1H, 40
d, $J=2.1$ Hz)。

【0210】

(47-2) : 9mlのジクロロメタン中、1.65gの前記工程(49-1)の化合物（7.4mmol）の溶液に、-30°Cの温度を維持しながら、9mlのトリフルオロ酢酸を添加し、そして次に、その混合物を室温で8時間、攪拌した。蒸発の後、ジイソプロピルエーテルを添加し、そして沈殿した固形物を濾過により集め、そして乾燥し、1.86gの2-(ピリジン-3-イル)オキシプロピオン酸トリフルオロアセテート（収率：43.5%）を淡黄色固形物として得た。

^1H NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$). δ . ppm: 1.53 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 5.12 (1 H, q, $J=6.6$ Hz), 7.60-7.75 (2H, m), 8.35 (1 H, d, $J=5.1$ Hz), 8.47 (1 H, s), 12.9 (1 H, b 50

r. s)。

【0211】

(47-3) : 20mlのジクロロメタン中、前記工程(47-2)からの化合物0.98g (3.5mmol) 及び例1の工程(1-4)から化合物1.02g (3.0mmol) の懸濁液に、トリエチルアミン1.3ml (9.0mmol) を添加し、そして次に、その混合物を氷冷却した。氷冷却の後、5mlのジクロロメタン中、0.59gの2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリジニウム塩化物(3.5ml)を滴下し、そしてその混合物を、さらに2時間、攪拌した。その混合物を飽和水性炭酸水素ナトリウムにより中和し、そして次に、クロロホルムにより抽出した。有機層を飽和ブラインにより洗浄し、乾燥し、そして蒸発した。残渣を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(溶離剤: 酢酸エチル: メタノール=10: 1)により精製し、1.64gのN[2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-4-[N-[2-ピリジン-3-イル]オキシプロピオニル]アミノメチル]ベンズアミドを、1, 3-ジメチルイミダゾリノンとの混合物として得た。

10

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃). δ . ppm: 1.51 (9H, s), 1.64 (3H, d, J=7.3 Hz), 4.54 (2H, m), 4.78 (1H, q, J=6.6 Hz), 6.87 (2H, br. s), 7.13-7.30 (6H, m), 7.81 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.90 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.29 (1H, dd, J=1.5, 4.4 Hz), 8.33 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.22 (1H, br. s)。

【0212】

(47-4) : 前記工程(47-3)からの化合物1.64gを、10mlのジオキサン及び4mlのメタノールに溶解した。その溶液に、室温で10mlの4Nの塩酸-ジオキサン溶液を添加し、そしてその混合物を2時間、攪拌した。その混合物を、飽和水素炭酸水素ナトリウムにより中和し、そして酢酸エチルにより抽出した。有機層を、飽和ブラインにより洗浄し、乾燥し、そして蒸発した。その残渣に、メタノール及びジイソプロピルエーテルを添加し、そして沈殿した固形物を濾過により集め、そして乾燥し、0.71gのN-(2-アミノフェニル)-4-[N-[2-(ピリジン-3-イル)オキシ]プロピオニルアミノメチル]ベンズアミド(収率: 2段階について60.5%)を、白色固形物として得た。

20

mp: 171-173°C(分解)。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ . ppm: 1.51 (3H, d, J=6.6 Hz), 4.36 (2H, d, J=5.9 Hz), 4.89 (2H, br. s), 4.90 (1H, t, J=6.6 Hz), 6.60 (1H, dd, J=6.6, 7.3 Hz), 6.78 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.97 (1H, dd, J=6.6, 7.3 Hz), 7.15 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.33-7.37 (2H, m), 7.89 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.21 (1H, dd, J=2.9, 2.9 Hz), 8.32 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.82 (1H, t, J=5.9 Hz), 9.63 (1H, br. s)。

30

【0213】

例 48: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド(表27: 化合物82)の調製:

(48-1) : 無水THF5ml中、384mgの3-ピリジンメタノール(3.52mmol)の溶液に、室温で523mgのN, N'-カルボニルジイミダゾール(3.22mmol)を添加した。1時間の攪拌の後、その混合物に、無水THF6ml中、例1の工程(1-4)からの化合物1.0g (2.93mmol)を添加した。

40

室温で一晩放置した後、その混合物に、100mlのクロロホルムを添加し、そしてその混合物を水(3度、20ml)及び次に飽和ブラインにより洗浄し、そして無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下で溶媒を蒸発した後、残渣を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(溶離剤: クロロホルム: メタノール=30: 1)により精製し、1.27gのN-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミドを、非晶性固形物として得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ . ppm: 1.51 (9H, s), 4.45 (2H, d, J=5.9 Hz), 5.16 (1H, s), 7.10-7.50 (7H, m), 7.70 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.80 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.93 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.57 (1H, d, J=4.4 Hz), 8.63 (1H, s), 9.17 (1H, s)。

【0214】

50

(48-2) : 前記工程 (48-1) からの化合物 (1.2g、2.8mmol) を、10ml のメタノールに溶解した。その溶液に、20ml の 4N-塩酸-ジオキサンを添加した。その混合物を室温で 1.5 時間、攪拌し、そして次に希釈された水性水酸化ナトリウム中に注ぎ、そしてクロロホルムにより抽出した (3 度、60ml)。組合された有機層を、飽和ブラインにより 2 度、洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして濃縮し、0.88g の結晶を得、これを 16ml のメタノールから再結晶化し、668mg の N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド (収率 73%) を得た。

mp: 159-160 °C。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) . δ . ppm: 4.28 (2H, d, J=5.9 Hz), 4.86 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.60 (1 H, t, J=7.3 Hz), 6.78 (1H, d, J=7 Hz), 6.97 (1 H, t, J=7 Hz), 7.17 (1H, d, J=8 Hz), 7.30-7.50 (3H, m), 7.78 (1H, d, J=8 Hz), 7.93 (2H, d, J=8 Hz), 8.53 (1 H, d, J=3.7 Hz), 8.59 (1 H, s), 9.61 (1H, s). 10

IR (KBr) cm⁻¹: 3295, 1648, 1541, 1508, 1457, 1309, 1183, 742.

例 48 に記載されるように、例 49~84 の化合物を調製し、それらの融点 (mp)、¹H NMR データ及び/又は IR データは下記に示される。

【0215】

例 49: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ベンジルオキシカルボニル)アミノメチル]ベンズアミド (表 20: 化合物 11) :

mp: 174-178°C。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) . δ . ppm: 4.28 (2H, d, J=5.9 Hz), 4.89 (2H, br. s), 5.06 (2H, s), 6.59 (1 H, dd, J=7.3, 8.1 Hz), 6.78 (1 H, d, J=8.1 Hz), 6.97 (1 H, dd, J=7.3, 8.1 Hz), 7.16 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.30-7.40 (6H, m), 7.93 (3H, m), 9.63 (1 H, s). 20

IR (KBr) cm⁻¹: 3332, 1687, 1652, 1536, 1456, 1279, 747.

【0216】

例 50: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(4-(イミダゾール-1-イル)ベンジル)オキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド (表 23: 化合物 47) :

mp: 195-198°C。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) . δ . ppm: 4.29 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.88 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.60-6.63 (1 H, m), 6.78 (1 H, d, J=8.1 Hz), 6.97 (1 H, t, J=7.3 Hz), 7.11 (1H, s), 7.16 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.37 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.49 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.66 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.74 (1 H, s), 7.92-7.96 (3H, m), 8.25 (1 H, s), 9.62 (1 H, s). 30

【0217】

例 51: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-2-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド (表 36: 化合物 171) :

mp: 166-167 °C。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) . δ . ppm: 4.30 (2H, d, J=5.9 Hz), 4.88 (2H, br. s), 5.12 (2H, s), 6.60 (1H, dd, J=7.3, 8.1 Hz), 6.78 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.97 (1H, d, J=1.5, 7.3, 8.1 Hz), 7.16 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.33 (1H, dd, J=3.7, 7.3 Hz), 7.40 (3H, d, J=8.1 Hz), 7.83 (1H, ddd, J=1.5, 7.3, 8.1 Hz), 7.94 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.03 (1H, t, J=5.9 Hz), 8.55 (1H, d, J=5.1 Hz), 9.62 (1 H, br. s). 40

IR (KBr) cm⁻¹: 3334, 1694, 1632, 1580, 1276, 755

【0218】

例 52: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-[2-(ピリジン-2-イル)エトキシカルボニル]アミノメチル]ベンズアミド (表 36: 化合物 172) :

mp: 146-148°C。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) . δ . ppm: 3.04 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.23 (2H, d, J=5.9 Hz), 4.36 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.88 (2H, br. s), 6.60 (1 H, dd, J=7.3, 8.1 Hz), 6.78 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.97 (1H, dd, J=7.3, 8.1 Hz), 7.15-7.30 (3H, m), 7.34 50

(2H, d, J=8.1 Hz), 7.69-7.77 (2H, m), 7.92 (2H, d, J=7.3 Hz), 8.50 (1H, d, J=4.4 Hz), 9.62 (1 H, br. s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3330, 1690, 1633, 1594, 1524, 1277, 760。

【0219】

例 53: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(6-メチルピリジン-2-イル)-メトキシカルボニルアミノメチル] ベンズアミド (表 37: 化合物 179):

mp: 138 °C。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 2.47 (3H, s), 4.30 (2H, d, J=5.9 Hz), 5.07 (4H, s), 6.63 (1 H, t, J=8.1 Hz), 6.80 (1 H, d, J=7.34), 6.98 (1 H, t, J=8.1 Hz), 7.18 (3H, d, J=7.3 Hz), 7.40 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.71 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.94 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.03 (1 H, t, J=5.9 Hz), 9.66 (1 H, s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3335, 1693, 1634, 1259。

【0220】

例 54: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-[2-(ピリジン-3-イル) エトキシカルボニル]アミノメチル] ベンズアミド (表 27: 化合物 83):

mp: 120-125 °C。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 2.91 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.22 (4H, t, J=6.6 Hz), 4.89 (2H, s), 6.55-6.63 (1 H, m), 6.78 (1 H, dd, J=8.1, 1.5 Hz), 6.97 (1 H, t, J=6.6 Hz), 7.17 (1 H, d, J=6.6 Hz), 7.33 (3H, d, J=8.1 Hz), 7.69 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.79 (1 H, t, J=6.6 Hz), 7.93 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.43-8.49 (2H, m), 9.62 (1 H, s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3234, 1705, 1655, 1260。

【0221】

例 55: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-[3-(ピリジン-3-イル) プロピルオキシカルボニル]アミノメチル] ベンズアミド (表 27: 化合物 84):

mp: 121-124°C。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 1.83-1.94 (2H, m), 2.67 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.98 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.26 (2H, d, J=5.9 Hz), 4.89 (2H, br. s), 6.60 (1 H, d, J=8.1, 8.1 Hz), 6.78 (1H, d, J=7.3 Hz), 6.97 (1H, ddd, J=1.5, 7.3, 8.1 Hz), 7.16 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.29-7.33 (1H, m), 7.37 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.64 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.81 (1H, dd, J=5.9, 6.6 Hz), 7.94 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.40-8.44 (2H, m), 9.63 (1 H, br. s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3348, 1696, 1635, 1523, 1458, 1302, 1272, 1141, 1019, 754, 713。

【0222】

例 56: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(2-メチルピリジン-3-イル) メトキシカルボニルアミノメチル] ベンズアミド (表 33: 化合物 142):

mp: 164-165°C。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 2.49 (3H, s), 4.28 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.89 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.60 (1H, t, J=6.6 Hz), 6.78 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.90 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.17 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.21-7.26 (1H, m), 7.37 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.68 (1 H, d, J=6.6 Hz), 7.92-8.00 (3H, m), 8.39 (1 H, d, J=4.4 Hz), 9.62 (1 H, s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3332, 1719, 1630, 1260。

【0223】

例 57: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(6-メチルピリジン-3-イル) メトキシカルボニルアミノメチル] ベンズアミド (表 33: 化合物 144):

mp: 164-165°C。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 2.46 (3H, s), 4.27 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.88 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.59 (1 H, dt, J=1.5, 8.1 Hz), 6.78 (1 H, dd, J=1.5, 8.1 Hz), 6.97 (1H, dt, J=1.5, 7.3 Hz), 7.17 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.26 (1H, d, J=8.1

Hz), 7.36 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.67 (1H, dd, J=2.2, 8.1 Hz), 7.93 (3H, d, J=8.1 Hz), 8.45 (1 H, d, J=1.5 Hz), 9.62 (1 H, s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3293, 1701, 1632, 1260。

【0 2 2 4】

例 58: N- (2-アミノフェニル)-4- [N- (2-クロロピリジン-3-イル) メトキシカルボニルアミノメチル] ベンズアミド (表 34: 化合物 155):

mp: (非晶性)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 4.30 (2H, d, J=5.9 Hz), 5.00 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.61 (1H, t, J=7.3 Hz), 6.79 (1H, dd, J=1.5, 8.1 Hz), 6.98 (1H, dt, J=1.5, 7.3 Hz), 7.17 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.39 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.47-7. 52 (1H, m) 10, 7.91-7. 96 (3H, m), 8.08 (1H, t, J=5.9 Hz), 8.40 (1H, dd, J=4.4, 1.5 Hz), 9.64 (1H, s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3340, 1702, 1632, 1273。

【0 2 2 5】

例 59: N- (2-アミノフェニル)-4- [N- (6-クロロピリジン-3-イル) メトキシカルボニルアミノメチル] ベンズアミド (表 34: 化合物 157):

mp: 180-185 $^{\circ}\text{C}$ 。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 4.24 (2H, d, J=5. 9 Hz), 4.89 (2H, br. s), 5.10 (2H, s), 6.60 (1 H, t, J=7.3 Hz), 6.78 (1 H, d, J=8.1 Hz), 6.97 (1 H, dt, J=1.5, 8.1 Hz), 7.16 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.37 (2H, d, J=8.1 Hz). 7.56 (1H, d, J= 20 8.1 Hz), 7.85-8. 02 (4H, m), 8.44 (1 H, d, J=2.2 Hz), 9.62 (1 H, s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3346, 3282, 1696, 1533, 1271。

【0 2 2 6】

例 60: N- (2-アミノフェニル)-4- [N- (ピリジン-4-イル) メトキシカルボニルアミノメチル] ベンズアミド (表 37: 化合物 181):

mp: 180-183 $^{\circ}\text{C}$ 。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 4.30 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.89 (2H, s), 5.1 2 (2H, s), 6.60 (1 H, dd, J=7.3, 7.3 Hz), 6.78 (1H, dd, J=1.5, 7.3 Hz), 6.97 (1H, ddd, J=1. 5, 7. 3, 8. 1 Hz), 7.16 (1H, d, J=7. 3 Hz), 7.34 (2H, d, J=5.9 Hz), 7 .39 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.94 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.09 (1H, t, J=5.9 Hz), 8.57 (1 H 30, d), 9.64 (1H, br. s) 。

IR (KBr) cm^{-1} : 3394, 3290, 1711, 1645, 1624, 1535, 1504, 1321, 1251, 1138, 1049, 763

。

【0 2 2 7】

例 61: N- (2-アミノフェニル)-4- [N- [2- (チオフェン-3-イル) エトキシカルボニルアミノメチル] ベンズアミド (表 39: 化合物 203):

mp: (非晶性)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 2.90 (2H, t, J=7.3 Hz), 4.17-4. 26 (4H, m), 4.89 (2H, s), 6.60 (1H, t, J=8. 1 Hz), 6.78 (1H, d, J=6.6 Hz), 6.97 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.06 (1 H, d, J=5.1 Hz), 7.17 (1 H, d, J=7.3 Hz), 7.26 (1 H, s), 7.36 (40 2H, d, J=8.1 Hz), 7.47 (1 H, t, J=2.2 Hz), 7.81 (1H, t, J=5.9 Hz), 7.93 (2H, d, J=8.1 Hz), 9.63 (1H, s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3314, 1716, 1638, 1252。

【0 2 2 8】

例 62: N- (2-アミノフェニル)-4- [N- (3-フェニルオキサゾール-5- イル) メトキシカルボニルアミノメチル] ベンズアミド (表 40: 化合物 211):

mp: 192-195 $^{\circ}\text{C}$ 。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 4.30 (2H, d, J=5.9 Hz), 4.89 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.60 (1 H, t, J=6.6 Hz), 6.68 (1 H, d, J=8.1 Hz), 6.94 (1 H, t, J=7.3 Hz), 7.09 (1 H, s), 7.16 (1 H, d, J=7.3 Hz), 7.39 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.51 (4H, d 50

, J=2.2 Hz), 7.87-7.96 (5H, m), 8.12 (1H, t, J=5.9 Hz), 9.63 (1H, s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3292, 1718, 1630, 1262。

【0229】

例 63: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(チアゾール-5-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド (表 40: 化合物 216):

mp: 168-175 °C。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 4.28 (2H, d, J=5.9 Hz), 4.91 (2H, br. s), 5.30 (2H, s), 6.60 (1 H, dd, J=7.3, 7.3 Hz), 6.78 (1 H, d, J=8.1 Hz), 6.97 (1 H, dd, J=7.3, 8.1 Hz), 7.16 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.36 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.91-8.00 (4H, m), 9.09 (1 H, s), 9.63 (1 H, s)。

10

IR (KBr) cm^{-1} : 3346 (br.), 1697, 1636, 1525, 1456, 1271, 873, 753 。

【0230】

例 64: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-[2-(4-メチルチアゾール-5-イル)エトキシカルボニル]アミノメチル]ベンズアミド (表 40: 化合物 217):

mp: 130-133 °C。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 2.32 (3H, s), 3.07 (2H, t, J=5.9 Hz), 4.15 (2H, t, J=5.9 Hz), 4.25 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.89 (2H, s), 6.60 (1H, t, J=5.9 Hz), 6.78 (1 H, dd, J=7.3, 1.5 Hz), 6.97 (1 H, dt, J=1.5, 7.3 Hz), 7.16 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.35 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.83 (1H, t, J=5.9 Hz), 7.94 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.85 (1H, s), 9.62 (1 H, s)。

20

IR (KBr) cm^{-1} : 3350, 1691, 1635, 1270。

【0231】

例 65: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド (表 41: 化合物 225):

mp: 130-135 °C。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 1.49-1.78 (3H, m), 1.83-2.01 (3H, m), 2.30 (3H, s), 2.85 (2H, t), 3.74-3.94 (2H, m), 4.25 (2H, d, J=5.8 Hz), 6.55-6.62 (3H, m), 6.78 (1 H, d, J=8.1 Hz), 6.97 (1 H, t, J=7.3 Hz), 7.16 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.37 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.79 (1 H, t, J=6.6 Hz), 7.93 (2H, d, J=8.0 Hz), 9.66 (1 H, s)。

30

IR (KBr) cm^{-1} : 3323, 2722, 1702, 1648, 1263。

【0232】

例 66: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(4-メチルピペラジン-1-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド (表 41: 化合物 227):

mp : (非晶性)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 1.73 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.36-2.63 (13H, m), 4.00 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.30 (2H, d, J=5.8 Hz), 6.55-6.63 (4H, m), 6.78 (1H, d, J=6.6 Hz), 6.97 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.16 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.37 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.73 (1 H, t, J=5.9 Hz), 7.94 (2H, d, J=8.0 Hz), 9.66 (1 H, s)。

40

IR (KBr) cm^{-1} : 3341, 2706, 1701, 1262。

【0233】

例 67: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド (表 41: 化合物 221):

mp: (非晶性)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 1.50-1.60 (1H, m), 1.88-2.00 (1H, m), 2.44-2.54 (1 H, m), 3.41-3.47 (1 H, m), 3.56-3.77 (3H, m), 3.85-4.04 (2H, m), 4.25 (2H, d, J=5.9 Hz), 4.89 (2H, s), 6.60 (1H, dd, J=7.3, 7.3 Hz), 6.78 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.97 (1 H, dd, J=7.3, 8.1 Hz), 7.17 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.37 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.81 (1H, t, J=5.9 Hz), 7.94 (2H, d, J=8.1 Hz), 9.62 (1 H, br. s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3349, 1695, 1635, 1523, 1457, 1259, 754。

50

【0234】

例 68: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(フェノキシカルボニル)アミノメチル]ベンズアミド (表 20: 化合物 12):

mp: 174-175°C。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ . ppm: 4.36 (2H, d, J=5.9 Hz), 4.90 (2H, br. s), 6.60 (1H, dd, J=7.3, 7.3 Hz), 6.77 (1H, dd, J=7.3, 7.3 Hz), 6.98 (1H, ddd, J=1.5, 7.3, 7.3 Hz), 7.05-7.24 (4H, m), 7.39-7.46 (4H, m), 7.97 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.41 (1 H, t, J=5.9 Hz), 9.65 (1 H, br. s)。

IR (KBr) cm⁻¹: 3443, 3362, 3313, 1732, 1706, 1636, 1527, 1493, 1458, 1305, 1217, 748

。

10

【0235】

例 69: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)オキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド (表 26: 化合物 81):

mp: 209 C (分解.)。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ . ppm: 4.38 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.90 (2H, br. s), 6.55-6.63 (1 H, m), 6.78 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.00 (1 H, dd, J=7.3, 7.3 Hz), 7.17 (1 H, d, J=8.8 Hz), 7.37-7.47 (3H, m), 7.64 (1 H, d, J=8.8 Hz), 7.97 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.43 (2H, d, J=3.1 Hz), 8.59 (1 H, t, J=5.9 Hz), 9.66 (1 H, br. s)。

【0236】

例 70: N-(2-アミノ-5-フルオロフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド (表 29: 化合物 110):

20

mp: 160-162°C。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ . ppm: 4.28 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.81 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.70-6.90 (2H, m), 7.10-8.00 (8H, m), 8.53 (1 H, d, J=3.6 Hz), 8.59 (1 H, s), 9.61 (1 H, s)。

IR (KBr) cm⁻¹: 3269, 1716, 1638, 1488, 1436, 1247, 1141, 1043, 744。

【0237】

例 71: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(2-アミノフェニル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド (表 24: 化合物 51):

mp: 149-151 °C (分解.)。

30

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ . ppm: 4.28 (2H, d, J=5.9 Hz), 4.88 (2H, s), 4.96 (2H, s), 5.06 (2H, s), 6.53 (1 H, dd, J=7.3, 7.3 Hz), 6.56-6.67 (2H, m), 6.78 (1H, dd, J=1.5, 8.1 Hz), 6.93-7.12 (3H, m), 7.16 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.38 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.86 (1 H, t-like, J=5.9 Hz), 7.93 (2H, d, J=8.1 Hz), 9.61 (1H, s)。

IR (KBr) cm⁻¹: 3336, 1685, 1632, 1527, 1276, 748。

【0238】

例 72: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(キヌクリジン-3-イル)オキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド (表 41: 化合物 228):

mp: (非晶性)。

40

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ . ppm: 1.30-1.90 (4H, m), 1.90 (1H, br. s), 2.45-2.80 (6H, m), 3.04-3.13 (1H, m), 4.15 (2H, d, J=5.9 Hz), 4.55-4.60 (1H, m), 4.88 (2H, br. s), 6.60 (1H, ddd, J=1.5, 7.3, 7.3 Hz), 6.78 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.97 (1H, ddd, J=1.5, 7.3, 7.3 Hz), 7.17 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.37 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.78 (1 H, t, J=5.9 Hz), 7.94 (1 H, d, J=7.3 Hz), 9.62 (1 H, s)。

IR (KBr) cm⁻¹: 3328, 2942, 1700, 1648, 1504, 1259, 749。

【0239】

例 73: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(3-アミノフェニル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド (表 24: 化合物 52):

mp: 149-153 C (分解.)。

50

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 4.27 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 4.88 and 4.89 (合計 4H, それぞれ br. s), 5.08 (2H, s), 6.47-6.63 (3H, m), 6.78 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 6.94-7.02 (2H, m), 7.15 (1 H, dd, $J=7.3$, 8.8 Hz), 7.37 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.84 (1 H, t, $J=5.9$ Hz), 7.93 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 9.61 (1 H, br. s)。

IR. (KBr) cm^{-1} : 3367,1682, 1632,1523, 1457,1261, 754。

【O 2 4 0】

例 74: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(1-メチルイミダゾール-5-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド (表 40: 化合物 218) :

mp: 162-165 $^{\circ}\text{C}$ (分解.)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 3.62 (3H, s), 4.27 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 4.91 (2H, br. s), 5.05 (2H, s), 6.60 (1 H, dd, $J=7.3$, 7.3 Hz), 6.78 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 6.95-7.00 (2H, m), 7.16 (1 H, d, $J=7.3$ Hz), 7.36 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.63 (1 H, s), 7.87-7.95 (3H, m), 9.64 (1 H, br. s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3293,1688, 1651,1534, 1506,1259, 1121,1043, 748。

【O 2 4 1】

例 75: N-(2-アミノ-4-クロロフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド (表 30: 化合物 113) :

mp: 167-170 $^{\circ}\text{C}$ 。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 4.28 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 5.10 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.72 (1H, dd, $J=2.2$, 8.1 Hz), 6.81 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.16 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.37 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.78 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 7.92 (2H, d, $J=8.1$ Hz)

, 8.53 (1 H, d, $J=4.4$ Hz), 8.59 (1 H, s), 9.60 (1 H, s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3347,3062, 2931,1653, 1576,1505, 1456,1428, 1301,1232, 1114,1070, 1019。

【O 2 4 2】

例 76: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(5-メトキシピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド (表 35: 化合物 161) :

mp: 169-170 $^{\circ}\text{C}$ 。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 3.83 (3H, s), 4.29 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 4.87 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.57-6.62 (1 H, m), 6.76-6.79 (1 H, m), 6.94-6.99 (1 H, m), 7.14-7.18 (1H, m), 7.36-7.39 (3H, m), 7.91-7.99 (3H, m), 8.19-8.30 (2H, m), 9.63 (1 H, s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3330,1694, 1633,1524, 1457,1298, 1269,1045, 760。

【O 2 4 3】

例 77: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピラジン-2-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド (表 38: 化合物 192) :

mp: 182 $^{\circ}\text{C}$ 。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 4.30 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 4.88 (2H, br. s), 5.20 (2H, s), 6.60 (1H, dd, $J=7.3$, 8.1 Hz), 6.78 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 6.97 (1H, d, $J=6.6$, 8.1 Hz), 7.16 (1 H, d, $J=7.3$ Hz), 7.39 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.94 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.08 (1 H, t-like, $J=6.6$ Hz), 8.61 (1H, s), 8.65 (1 H, s), 8.68 (1 H, s), 9.63 (1H, s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3266,1709, 1632,1535, 1508,1284, 1055,1022, 744。

【O 2 4 4】

例 78: N-(2-アミノ-5-メトキシフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド (表 30: 化合物 121) :

mp: 141-143 $^{\circ}\text{C}$ 。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 3.66 (3H, s), 4.29 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 4.51 (2H, br. s), 5.10 (2H, s), 6.63 (1 H, dd, $J=2.9$, 8.8 Hz), 6.74 (1 H, d, $J=8.8$

Hz), 6.91 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.38 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.41 (1H, s), 7.79 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.92 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.98 (1H, t, J=5.9 Hz), 8.54 (1 H, d, J=3.7 Hz), 8.60 (1H, s), 9.65 (1H, s)。

【0245】

例 79: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メチル-N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド (表 29: 化合物 109) :

mp: (非晶性)。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ . ppm: 4.50 (2H, s), 4.56 (2H, s), 4.87 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.60 (1 H, t, J=7.7 Hz), 6.78 (1 H, d, J=7.3 Hz), 6.97 (1 H, d, J=7.3 Hz), 7.17 (1 H, d, J=7.3 Hz), 7.20-7.50 (4H, m), 7.60-8.00 (4H, m), 8.40-8.60 (4H, m), 9.65 (1 H, s)。

IR (KBr) cm⁻¹: 3268, 1700, 1504, 1246, 1120, 940, 714。

【0246】

例 80: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-[3-(ピリジン-3-イル)プロピル]-N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド (表 30: 化合物 120) :

mp: (非晶性)。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ . ppm: 1.75-1.90 (2H, m), 2.48-2.62 (2H, m), 3.20-3.36 (2H, m), 4.55 (2H, s), 4.89 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.57-6.63 (1 H, m), 6.76-6.80 (1H, m), 6.94-6.99 (1H, m), 7.14-7.17 (1H, m), 7.32-7.74 (6H, m), 7.94 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.30-8.65 (4H, m), 9.64 (1 H, s)。

【0247】

例 81: N-(2-ヒドロキシフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メチル-N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド (表 30: 化合物 115) :

mp: (非晶性)。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ . ppm: 4.52 (2H, s), 4.57 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.84 (1 H, t, J=6.6 Hz), 6.93 (1 H, d, J=6.6 Hz), 7.03 (1 H, d, J=7.3 Hz), 7.37 (4H, m), 7.68 (2H, dd, J=1.5, 8.1 Hz), 7.92 (2H, br. s), 8.53 (4H, m), 9.49 (1 H, s), 9.77 (1 H, br. s)。

IR (KBr) cm⁻¹: 3035, 1698, 1243, 1118, 754, 640。

【0248】

例 82: N-(2-ヒドロキシフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド (表 29: 化合物 111) :

mp: 162-164 °C。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ . ppm: 4.29 (1H, d, J=5.9 Hz), 5.10 (2H, s), 6.83 (1 H, t, J=8.1 Hz), 6.92 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.07 (1H, t, J=6.6 Hz), 7.39 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.43 (1 H, d, J=5.1 Hz), 7.68 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.80 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.92 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.99 (1H, t, J=5.9 Hz), 8.54 (1H, d, J=4.4 Hz), 8.60 (1H, s), 9.49 (1 H, s), 9.76 (1 H, br. s)。

IR (KBr) cm⁻¹: 3333, 3259, 1694, 1645, 1529, 1267, 720。

【0249】

例 83: N-(2, 4-ジヒドロキシフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド (表 30: 化合物 116) :

mp: (非晶性)。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ . ppm: 4.27 (2H, d, J=6.6 Hz), 5.10 (2H, s), 6.20 (2H, dd, J=2.2, 8.1 Hz), 6.39 (2H, d, J=2.9 Hz), 6.88 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.33 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.41 (1H, dd, J=5.1, 7.1 Hz), 7.89 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.98 (1 H, t, J=6.6 Hz), 8.05 (2H, s), 8.52 (1 H, m), 8.59 (1 H, s), 9.30 (2H, br. s)。

IR (KBr) cm⁻¹: 3387, 1702, 1612, 1311, 1169, 845。

【0250】

例 84: N-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボ

10

20

30

40

50

ニルアミノメチル] ベンズアミド (表 30: 化合物 118) :

mp: 155-155.5°C。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ . ppm: 2.22 (3H, s), 4.29 (2H, d, J=5.8 Hz), 5.11 (2H, s), 6.82 (2H, m), 7.39 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.42 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.79 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.92 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.98 (1H, t, J=5.9 Hz), 8.54 (1H, d, J=4.4 Hz), 8.60 (1H, s), 9.48 (2H, d, J=8.1 Hz)。

IR (KBr) cm⁻¹: 3306, 1723, 1655, 1525, 801, 639。

【O 2 5 1】

例 85: N- (2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)-4- [N- (ピリジン-3-イル) メトキシカルボニルアミノメチル] ベンズアミド (表 30: 化合物 119) :

mp: 175-176 °C。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ . ppm: 3.69 (3H, s), 4.29 (2H, d, J=5.9 Hz), 5.10 (2H, s), 6.63 (1H, dd, J=2.9, 8.7 Hz), 6.84 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.41 (4H, m), 7.79 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.99 (1H, t, J=5.9 Hz), 8.54 (1H, d, J=5.1 Hz), 8.60 (1 H, s), 9.31 (1H, s), 9.45 (1 H, s)。

IR (KBr) cm⁻¹: 3305, 1687, 1573, 1262, 1039, 868。

【O 2 5 2】

例 86: N- (2-アミノフェニル)-4- [N- [2- (ピリジン-3-イル) エトキシカルボニル] アミノ] ベンズアミド (表 31: 化合物 124) :

mp: (非晶性)。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ . ppm: 3.00 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.37 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.87 (2H, br. s), 6.60 (1H, t, J=7.3 Hz), 6.97 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.15 (1 H, d, J=7.3 Hz), 7.36 (1H, dd, J=4.4, 8.1 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.92 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.46 (1 H, d, J=4.4 Hz), 8.54 (1 H, d, J=2.2 Hz), 9.95 (1 H, s)。

IR (KBr) cm⁻¹: 3285, 1695, 1519, 1315, 1233, 1079。

【O 2 5 3】

例 87: N- (2-アミノフェニル)-5- [(ピリジン-3-イル) メトキシカルボニル] アミノベンゾフラン-2-カルボキシアミド (表 47: 化合物 2) :

mp: 173-174 °C。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ . ppm: 5.22 (2H, s), 6.60 (1H, dd, J=8.1, 8 Hz), 6.79 (1 H, dd, J=1.5, 8.1 Hz), 7.00 (1 H, dd, J=8.1, 8 Hz), 7.20 (1 H, dd, J=1.5, 8.1 Hz), 7.44 (1H, m), 7.48 (1H, dd, J=1.5, 8.8 Hz), 7.61 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.67 (1 H, s), 7.88 (1 H, dd, J=1.5, 8 Hz), 7.96 (1 H, d, J=1.5 Hz), 8.56 (1 H, dd, J=1.5, 4.8 Hz), 8.68 (1H, d, J=1.5 Hz), 9.83 (1H, s), 9.91 (1H, s)。

IR (KBr) cm⁻¹: 3308, 1707, 1667, 1584, 1536, 1452, 1316, 1248, 1157, 1128, 1070, 955, 879, 795, 748, 710。

【O 2 5 4】

例 88: N- (2-アミノフェニル) - 4 - [N- (ピリジン-3-イル) メトキシチオカルボニルアミノメチル] ベンズアミド (表 27: 化合物 86) の調製:

(88-1): 5mlの無水THR中、20mgの3-ピリジンメタノール(0.18mmol)の溶液に、室温で30mgのN, N'-チナカルボニルジイミダゾール(0.16mmol)を添加した。一晩の攪拌の後、その混合物に、例1の工程(1-4)からの化合物50mg(0.14mmol)を添加した。

室温で一晩放置した後、その溶液に、100mlのクロロホルムを添加し、そしてその溶液を水(3度、20ml)及び次に飽和ブラインにより洗浄し、そして無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。蒸発の後、残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(溶離剤: クロロホルム: メタノール=30:1)により精製し、70mgのN-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシチオカルボニルアミノメチル]ベンズアミド(収率88%)を、非晶質として得た。

10

20

30

40

50

^1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6). δ . ppm: 1.45 (9H, s), 4.73 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 5.52 (2H, s), 6.73-7.33 (3H, m), 7.35-7.43 (2H, m), 7.58-7.95 (5H, m), 8.14-8.65 (3H, m), 9.80 (1 H, s), 9.91 (1 H, t)。

【0255】

(88-2) : 3mlのメタノール中、前記工程(88-1)からの化合物50mg (0.10mmol)の溶液に、4Nの塩酸-ジオキサン3mlを添加し、そしてその混合物を室温で1.5時間、攪拌した。その混合物を、希釈された水性水酸化ナトリウム中に注ぎ、残渣塩酸を中和し、そして次に、クロロホルムにより抽出した(3度、10ml)。有機層を飽和ブラインにより2度、洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして濃縮し、34mgのN-(2-アミノフェニル)-4-[H-(ピリジン-3-イル)メトキシチオカルボニルアミノメチル]ベンズアミド(収率87%)を得た。

mp: 154-156°C(分解)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6). δ . ppm: 4.73 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 4.88 (2H, s), 5.52 (2H, s), 6.60 (1 H, t, $J=7.3$ Hz), 6.77 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 6.96 (1 H, t, $J=8.1$ Hz), 7.16 (1 H, d, $J=7.3$ Hz), 7.29-7.41 (3H, m), 7.83-7.95 (3H, m), 8.50-8.56 (1 H, m), 8.65 (1H, s), 9.62 (1H, s), 9.93 (1H, s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3204, 3035, 1631, 1523, 1456, 1289, 1191, 920, 753。

【0256】

例 89: N-(2-アミノフェニル)-4-[N'-(ピリジン-3-イルメチル)ウレイドメチル]ベンズアミド(表27: 化合物88)の調製:

(89-1) : 10mlのTHF中、0.28gの3-ピコリルアミン(2.6mmol)の溶液に、0.42gのN, N'-カルボニルジイミダゾール(2.4mmol)を室温で添加し、そしてその混合物を1時間、攪拌した。その溶液に、例1の工程(1-4)からの化合物0.58g(1.8mmol)を室温で添加し、そしてその溶液を、3時間、攪拌し、そして次に一晩放置した。

水による希釈の後、混合物を酢酸エチルにより抽出した。有機層を飽和ブラインにより洗浄し、乾燥し、そして蒸発した。残渣を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(溶離剤: 酢酸エチル: メタノール=10:1)により精製し、0.77gのN-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル-4-[4'-(ピリジン-3-イルメチル)ウレイドエチル]ベンズアミド(収率90%)を白色非晶性固形物として得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3). δ . ppm: 1.46 (9H, s), 4.20 (2H, d, $J=5.1$ Hz), 4.28 (2H, d, $J=4.3$ Hz), 6.10-6.30 (2H, m), 7.00-7.25 (4H, m), 7.33 (1 H, d, $J=7.3$ Hz), 7.49-7.54 (2H, m), 7.58-7.64 (3H, m), 7.75 (1 H, s), 8.28 (1 H, br. s), 8.39 (1 H, d, $J=5.1$ Hz), 9.65 (1 H, br. s)。

【0257】

(89-2) : 4mlのジオキサン及び2mlのメタノール中、前記工程(89-1)からの化合物0.63g (1.32mmol)の溶液、4Nの塩酸-ジオキサン4mlを添加し、そしてその混合物を室温での2時間、攪拌した。飽和水性炭酸水素ナトリウムの添加の後、その混合物を、酢酸エチル-メチルエチレンケトンにより抽出した。有機層を飽和ブラインにより洗浄し、乾燥し、そして蒸発した。残渣をジイソプロピルエーテルにより洗浄し、0.37gのN-(2-アミノフェニル)-4-[N'-(ピリジン-3-イルメチル)ウレイドメチル]ベンズアミド(収率74.7%)を褐色の固形物として得た。

mp: 167-175°C。

^1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6). δ . ppm: 4.27 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 4.31 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 4.89 (2H, br. s), 6.57-6.63 (3H, m), 6.78 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 6.97 (1 H, dd, $J=7.3, 8.1$ Hz), 7.17 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.32-7.38 (3H, m), 7.66 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.93 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 8.44 (1 H, d, $J=5.1$ Hz), 8.49 (1 H, d, $J=2.1$ Hz), 9.63 (1 H, br. s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3344, 3241, 1645, 1560, 1527, 1505, 1283, 751, 708。

例89に記載のようにして、例90~95の化合物を調製し、それらの融点(mp)、 ^1H NMRデータ及び/又はIRデータの個々は下記に示されている。

10

20

30

40

50

【0258】

例 90: N-(2-アミノフェニル)-4-[N'-(3-アミノフェニル)ウレイドメチル]ベンズアミド (表21: 化合物24):

mp: 206-208°C (分解)。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ . ppm: 4.35 (2H, d, J=5.9 Hz), 4.93 (4H, br. s), 6.13 (1H, d, J=7.3 Hz), 6.51-6.62 (3H, m), 6.74-6.98 (3H, m), 7.12-7.18 (1H, m), 7.41 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.94 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.28 (1 H, s), 9.61 (1H, s)

。

IR (KBr) cm⁻¹: 3356, 3269, 1640, 1555, 1495, 1458, 1308, 1236, 753。

【0259】

例 91: N-(2-アミノフェニル)-4-[N'-(ピリジン-3-イル)ウレイドメチル]ベンズアミド (表 27: 化合物 87):

mp: 187-190 °C。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ . ppm: 4.39 (2H, d, J=5.9 Hz), 4.89 (2H, br. s), 6.59 (1 H, d, J=7.3, 7.3 Hz), 6.77 (1 H, d, J=6.6 Hz), 6.88 (1 H, t, J=5.9 Hz), 6.97 (1H, ddd, J=1.5, 6.6, 7.3 Hz), 7.16 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.26 (1H, dd, J=4.4, 8.1 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.95 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.89-7.96 (1 H, m), 8.12 (1 H, dd, J=1.5, 4.4 Hz), 8.56 (1 H, d, J=3.0 Hz), 8.85 (1 H, s), 9.62 (1 H, s)。

IR (KBr) cm⁻¹: 3248, 1663, 1541, 1423, 1280, 1054 。

【0260】

例 92: N-(2-アミノフェニル)-4-[N'-(3-アミノフェニル)チオウレイドメチル]ベンズアミド (表 21: 化合物 25):

mp: 123 °C (分解)。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ . ppm: 4.80 (2H, d, J=5.1 Hz), 4.87 (2H, s), 5.12 (2H, s), 6.36 (1H, dd, J=1.5, 8.1 Hz), 6.48-6.63 (3H, m), 6.78 (1H, d, J=6.6 Hz), 6.94-7.00 (2H, m), 7.17 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.92-8.01 (3H, m), 9.46 (1 H, s), 9.61 (1H, s)。

IR (KBr) cm⁻¹: 3335, 1616, 1528, 1503, 1456, 1311, 864, 751。

【0261】

例 93: N-(2-アミノフェニル)-4-[N'-(3-ニトロフェニル)チオウレイドメチル]ベンズアミド (表 20: 化合物 20):

mp: 160°C (分解)。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ . ppm: 4.87 (2H, d, J=5.1 Hz), 7.27-7.33 (3H, m), 7.46-7.63 (5H, m), 7.89-7.95 (2H, m), 8.05 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.70 (1 H, s), 8.84 (1 H, t, J=8.9 Hz), 10.37 (1 H, s)。

【0262】

例 94: N-(2-アミノ-5-フルオロフェニル)-4-[N'-(ピリジン-3-イル)メチルウレイドメチル]ベンズアミド (表 29: 化合物 112):

mp: (非晶性)。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ . ppm: 4.77 (4H, d, J=5.1 Hz), 4.85 (2H, s), 6.81 (2H, m), 7.16 (1H, dd, J=2.9, 10.3 Hz), 7.39 (1H, dd, J=5.1, 8.1 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.81 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.93 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.51 (1H, dd, J=1.5, 5.1 Hz), 8.62 (1 H, d, J=1.5 Hz), 9.66 (1 H, s)。

IR (KBr) cm⁻¹: 3399, 1730, 1638, 1508, 1444, 1411 。

【0263】

例 95: N-(2-ヒドロキシフェニル)-4-[N'-(ピリジン-3-イル)メチルウレイドメチル]ベンズアミド (表 30: 化合物 114):

mp: (非晶性)。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ . ppm: 4.43 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.69 (2H, s), 6.83

10

20

30

40

50

(1H, t, J=6.6 Hz), 6.91 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.68 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.82 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.21 (1H, d, J=4.4 Hz), 8.35 (1 H, d, J=2.2 Hz), 8.81 (1H, t, J=6.6 Hz), 9.48 (1 H, s), 9.75 (1 H, s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3399, 1664, 1535, 1236, 1064。

【0264】

例 96: N-(2-アミノフェニル)-4-[2-[N-(ピリジン-3-イル)アセチルアミノ]エチル]ベンズアミド (表26: 化合物77) の調製:

(96-1): 25mlのトルエン中、3.40gのテトラフタルアルデヒド酸 (22.6mmol) の懸濁液に、4mlの塩化チオニルを添加し、そしてその混合物を、攪拌しながら、80℃で2時間、加熱した。冷却及び蒸発の後、残渣を50mlのTHFに溶解し、酸塩化物の溶液を得た。100mlのTHF中、例1の工程(1-2)からの化合物4.16g (20.0mmol) の溶液に、6mlのトリエチルアミン (42.8mmol) を添加し、そして次に、上記酸塩化物の溶液を氷冷却下で30分間にわたって滴下した。

【0265】

5時間の攪拌の後、その混合物に、飽和水性炭酸水素ナトリウムを添加し、そしてその混合物を、酢酸エチルにより抽出した。有機層を飽和ブラインにより洗浄し、乾燥し、そして蒸発した。残渣を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (クロロホルム〜クロロホルム: 酢酸エチル (10: 1) を用いてのグラジエント溶出) により精製し、3.42gのN-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-ホルミルベンズアミド (収率50.2%) を、淡褐色の固形物として得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3). δ . ppm: 1.52 (9H, s), 6.77 (1 H, br. s), 7.16- 7.18 (2H, m), 7.23-7.26 (1 H, m), 7.88 (1 H, d, J=8.8 Hz), 7.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.13 (2H, d, J=8.8 Hz), 9.57 (1H, br. s), 10.11 (1H, br. s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3326, 3251, 1707, 1696, 1659, 1603, 1165。

【0266】

(96-2): 10mlのトルエン中、前記工程(96-1)からの化合物3.0g (8.82mmol) 及び4.5gのエトキシカルボニルメチルトリフェニルホスフィン (12.9mmol) を、窒素流下で80℃で5.5時間、攪拌した。冷却の後、その混合物を、酢酸エチルにより希釈し; 飽和炭酸水素ナトリウム、水及び飽和ブラインにより洗浄し; 乾燥し; そして蒸発した。残渣を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (溶離剤: クロロホルム: 酢酸エチル = 20: 1) により精製し、3.3gのエチル-N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]アミノカルボニル]シンナメート (収率: 91.1%) を、黄色の非晶性固形物として得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3). δ . ppm: 1.35 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.52 (9H, s), 4.28 (2H, q, J=7.3 Hz), 6.52 (1H, d, J=15.1 Hz), 6.80 (1H, br. s), 7.16-7.25 (3H, m), 7.61 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.71 (1H, d, J=15.1 Hz), 7.82 (1H, d, 7.3 Hz), 7.98 (2H, d, J=8.1 Hz), 9.34 (1H, br. s)。

【0267】

(96-3): 30mlのTHF及び40mlのメタノール中、前記工程(96-2)からの化合物2.50g (6.09mmol) の溶液に、窒素流下で10% Pd/C (湿量、0.5g) を添加し、そして次に、水素流下で30分間、攪拌した。窒素により満たした後、その混合物を濾過し、触媒を除去し、そして濾液を蒸発した。残渣に、ジイソプロピルエーテルを添加し、そして沈殿した固形物を濾過により集め、そして乾燥し、2.23gのN-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-(2-エトキシカルボニルエチル)ベンズアミド (収率88.8%) を、白色固形物として得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3). δ . ppm: 1.25 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.52 (9H, s), 2.65 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.02 (2H, t, J=7.3 Hz), 4.13 (2H, q, J=7.3 Hz), 6.77 (1 H, br. s), 7.16-7.33 (5H, m), 7.78 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.89 (2H, d, J=8.8 Hz), 9.06 (1H, br. s)。

【0268】

(96-4) : 10mlのメタノール及び15mlの水中、前記工程(96-3)からの化合物2.21g (5.36mmol)の懸濁液に、0.37gの水酸化リチウム一水和物(8.82mmol)を添加し、そしてその混合物を40℃で3時間、攪拌した。冷却の後、その混合物に、10%塩酸を添加し、そしてその混合物を酢酸エチルにより抽出した。有機層を飽和ブラインにより洗浄し、乾燥し、そして蒸発した。残渣に、ジイソプロピルエーテルを添加し、そして沈殿した固形物を濾過し、乾燥し、1.87gのN-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-(2-カルボキシエチル)ベンズアミド(収率90.8%)を、白色固形物として得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ . ppm: 1.45 (9H, s), 2.59 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.91 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 7.13-7.20 (2H, m), 7.40 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.54 (2H, dd, $J=7.3, 2.1$ Hz), 7.88 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 8.66 (1 H, br. s), 9.79 (1 H, br. s)。 10

【0269】

(96-5) : 5mlのベンゼン中、前記工程(96-4)からの化合物0.12g (0.3mmol)の懸濁液に、0.1mlのトリエチルアミン(0.7mmol)及び0.3gの分子篩4Aを添加し、そしてその混合物を、窒素流下で0.5時間、攪拌した。その混合物に、0.15mlのジフェニルホスホリルアジド(0.7mmol)を添加し、そしてその混合物を、2時間、加熱還流した。冷却の後、その混合物に、0.4mlのベンジルアルコール(3.8mmol)を添加し、そしてその混合物を、さらに2.5時間、加熱還流した。酢酸エチルにより希釈した後、反応混合物を、水及びブラインにより洗浄した。

【0270】

有機層を乾燥し、そして蒸発した。残渣を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(溶離剤:クロロホルム:酢酸エチル=4:1)により精製し、129mgのN-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-[2-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)エチル]ベンズアミド(収率:88%)を、透明な油状物として得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ . ppm: 1.51 (9H, s), 2.89 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.45-3.54 (2H, m), 4.80 (1H, m), 5.10 (2H, s), 6.76 (1H, br. s), 7.20-7.38 (10H, m), 7.79 (1 H, d, $J=8.8$ Hz), 7.89 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 9.10 (1H, br. s)。 20

【0271】

(96-6) : 10mlのメタノール中、前記工程(96-5)からの化合物に0.26mmol)の溶液に、窒素流下で10%Pd/C(湿量、0.05g)を添加し、そして次に、水素流下で2時間、攪拌した。触媒の除去の後、濾液を蒸発し、そして乾燥した。残渣を、5mlのジクロロメタンに溶解した。その溶液に、0.18gの3-ピリジン酢酸塩酸塩(1.04mmol)及び次に、0.28gのトリエチルアミン(2.0mmol)を添加し、そしてその混合物を氷冷却した。氷冷却下で、混合物に、0.17gの2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリニウム塩化物(1.0mmol)を添加し、そしてその混合物を2時間、攪拌した。その混合物に、飽和水性炭酸水素ナトリウムを添加し、そしてその混合物をクロロホルムにより抽出した。有機層を、飽和ブラインにより洗浄し、乾燥し、そして蒸発した。残渣を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(溶離剤:酢酸エチル:メタノール=10:1)により精製し、50mgのN-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-[2-[N-(ピリジン-3-イル)アセチルアミノ]エチル]ベンズアミド(収率:40%)を、無色の油状物として得た。 30

【0272】

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ . ppm: 1.48 (9H, s), 2.80 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.42 (2H, m), 3.52 (2H, s), 6.33 (1H, t-様, $J=5.9$ Hz), 7.09 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.14-7.20 (2H, m), 7.24 (1 H, dd, $J=4.4, 7.3$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J=3.7, 5.9$ Hz), 7.50 (1 H, s), 7.58 (1 H, dd, $J=1.5, 5.9$ Hz), 7.69 (1 H, dd, $J=3.7, 5.9$ Hz), 7.75 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 8.22 (1 H, d, $J=2.1$ Hz), 8.44 (1 H, dd, $J=1.5, 4.4$ Hz), 9.49 (1 H, br. s)。 40

【0273】

(96-7) : 2mlのジオキサン及び1mlのメタノール中、前記工程(96-6)からの化合 50

物50mg (0.10mmol) の溶液に、4Nの塩酸－ジオキサン2mlを添加し、そしてその混合物を室温で2.5時間、攪拌した。その混合物に、飽和炭酸水素ナトリウムを添加し、そしてその混合物を酢酸エチルにより抽出した。有機層を飽和ブラインにより洗浄し、乾燥し、そして蒸発した。残渣を乾燥し、22mgのN－(2－アミノフェニル)－4－[2－[N－(ピリジン－3－イル) アセチルアミノ]エチル]ベンズアミド (収率：59%) を、非晶性固形物として得た。

mp: (非晶性)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 2.70-2.90 (4H, m) 3.42 (2H, s), 4.89 (2H, br. s), 6.60 (1 H, dd, J=7.3, 7.3 Hz), 6.78 (1 H, d, J=7.3 Hz), 6.97 (1 H, dd, J=7.3, 7.3 Hz), 7.16 (1H, d, J=7.3 Hz.), 7.29-7.32 (3H, m), 7.59 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.89 (1 H, d, J=8.1 Hz), 8.22 (1 H, t-様), 8.41-8.43 (2H, m), 9.62 (1 H, br. s)。

【0274】

例 97: N－(2－アミノフェニル)－4－[2－[N－(3－ピコリル) アミノカルボニル]エチル]ベンズアミド (表26: 化合物80) の調製:

(97-1): 5mlのジクロロメタン中、例96の工程(96-4)の化合物0.58g (1.5mmol) の懸濁液、0.22gの3－ピコリルアミン (2.0mmol) 及び0.56mlのトリエチルアミン (4.0mmol) を添加した。氷冷却下で、前記混合物に、5mlのジクロロメタン中、0.39gの2－クロロ－1, 3－ジメチルイミダゾリウム塩化物 (2.0mmol) を添加し、そしてその混合物を、1.5時間、攪拌した。その混合物に、飽和水性炭酸水素ナトリウムを添加し、そしてその混合物をクロロホルムにより抽出した。

【0275】

有機層を、水及び飽和ブラインにより洗浄し、乾燥し、そして蒸発した。残渣を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (溶離剤: クロロホルム: メタノール: 水性NH₃ = 100: 10: 1) により精製し、0.71gのN－[2－(N-tert-ブトキシカルボニル) アミノフェニル]－4－[2－[N－(3－ピコリル) アミノカルボニル]エチル]ベンズアミド (収率: 94%) を、淡褐色の油状物として得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl₃). δ . ppm: 1.45 (9H, s), 2.42 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.98 (2H, t, J=7.3 Hz), 4.32 (2H, d, J=6.6 Hz), 6.44 (1 H, t, J=6.6 Hz), 7.14- 7.27 (5H, m), 7.48-7.57 (3H, m), 7.63-7.68 (3H, m), 7.90 (1 H, d, J=2.1 Hz), 8.43 (1 H, dd, J=1.4, 4.4 Hz), 9.86 (1 H, br. s)。

【0276】

(97-2): 5mlのジオキサン中、前記工程(97-1)からの化合物0.70g (1.47mmol) の溶液に、5mlの4Nの塩酸塩－ジオキサン及び次に、2mlのメタノールを添加し、そしてその混合物を室温で2時間、攪拌した。その混合物に、飽和水性炭酸水素ナトリウムを添加し、そしてその混合物を酢酸エチルにより抽出した。有機層を、飽和ブラインにより洗浄し、乾燥し、そして蒸発した。残渣に、ジイソプロピルエーテルを添加し、そして沈殿した固形物を濾過により集め、そして乾燥し、0.42gのN－(2－アミノフェニル)－4－[2－[N－(3－ピコリル) アミノカルボニル]エチル]ベンズアミド (収率: 76.3%) を、オパール色の固形物として得た。

mp: 168-170 °C。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 2.47-2.53 (2H, m), 2.93 (2H, t, J=7.3 Hz), 4.27 (2H, d, J=5.9 Hz), 4.90 (2H, br. s), 6.60 (1 H, dd, J=7.3, 7.3 Hz), 6.78 (1 H, d, J=8.1 Hz), 6.97 (1H, dd, J=6.6, 7.3 Hz), 7.16 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.28-7.35 (1H, m), 7.33 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.49 (1H, dd, J=2.1, 5.9 Hz), 7.89 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.39-8.44 (3H, m), 9.62 (1 H, br. s)。

IR (KBr) cm⁻¹: 3313, 1641, 1523, 1457, 1300, 748, 713。

【0277】

例 98: N－(2－アミノフェニル)－4－[(ピリジン－3－イル) メチルアミノカルボニルオキシメチル]ベンズアミド (表27: 化合物85) の調製:

10

20

30

40

50

(98-1) : 20mlのTHF中、1.99gのメチル 4-ヒドロキシメチルベンゾエート (12.0mmol) の溶液に、1.78gのN, N'-カルボニルジイミダゾール (11.0mmol) を室温で添加し、そしてその溶液を1時間、攪拌した。その溶液に、1.08gの3-ピコリルアミン (10.0mmol) を室温で添加し、そしてその混合物を3.5時間、攪拌し、そして一晩放置した。その溶液に水を添加し、そしてその混合物を、酢酸エチルにより抽出した。

有機層を、飽和ブラインにより洗浄し、乾燥し、そして蒸発した。残渣を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (溶離剤: 酢酸エチル) により精製し、2.76gのN-(4-メトキシカルボニル) ベンジルオキシカルボニル-3-ピコリルアミン (収率: 91.9%) を、白色の蠟湿固形物として得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃). δ . ppm: 3.91 (3H, s), 4.40 (2H, d, J=5.9 Hz), 5.18 (2H, s), 5.50 (1H, br. s), 7.24-7.28 (1H, m), 7.40 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.65 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.02 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.50-8.53 (2H, m). 10

【0278】

(98-2) : 10mlのメタノール及び20mlの水中、前記工程 (98-1) の化合物2.40g (8.0mmol) の溶液に、0.42gの水酸化リチウム一水和物 (10.0mmol) を添加し、そしてその混合物を、室温で5時間攪拌した。その反応混合物に、10%塩酸を添加し、pH 2~4に酸性化し、そして沈殿した固形物を、濾過により集め、そして乾燥し、1.83gのN-(4-カルボキシ) ベンゾイルオキシカルボニル-3-ピコイルアミン (79.9%) を、白色固形物として得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ . ppm: 4.24 (2H, d, J=5.9 Hz), 5.13 (2H, s), 7.3 (3-7.38 (1H, m), 7.46 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.94 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.95-8.01 (1H, m), 8.46 (1H, d, J=5.1 Hz), 8.49 (1H, d, J=1.5 Hz), 13.0 (1H, br. s). 20

【0279】

(98-3) : 20mlのジクロロメタン中、前記工程 (98-2) の化合物1.26g (4.4mmol) の懸濁液に、1.0mlの塩化オキサリル (11.4mmol) をゆっくり添加し、そして次に、数滴のDMFを添加した。その反応混合物を室温で10分間、及び40°Cでさらに30分間、攪拌した。冷却の後、その混合物を、蒸発し、そして過剰の塩化オキサリルを、トルエンと共に蒸発することにより除去した。残渣に、10mlのジクロロメタンを添加した。氷冷却下で、その混合物に、8mlのジクロロメタン及び8mlのピリジン中、例1の工程 (1-2) の化合物0.83g (4.0mmol) の溶液を滴下し、そしてその溶液を、攪拌しながら、7時間、室温に 30

【0280】

前記混合物に、飽和炭酸水素ナトリウムを添加し、そしてその混合物を、クロロホルムにより抽出した。有機層を、飽和ブラインにより洗浄し、乾燥し、そして蒸発した。トルエンを、前記残渣に添加し、過剰のピリジンを共沸除去した。残渣を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (溶離剤: 酢酸エチル) により精製し、1.40gのN-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル) アミノフェニル]-4-[(ピリジン-3-イル) メチルアミノカルボニルオキシメチル]ベンズアミド (収率: 73.4%) を、淡褐色の固形物として得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃). δ . ppm : 1.51 (9H, H), 4.40 (2H, d, J=5.9 Hz), 5.19 (2H, s), 5.56 (1H, m), 7.07 (1H, br. s), 7.14-7.31 (4H, m), 7.43 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.65 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.76 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.95 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.52 (2H, d, J=4.1 Hz), 9.32 (1H, br. s). 40

【0281】

(98-4) : 10mlのジオキサン及び2mlのメタノール中、前記工程 (98-3) の化合物1.00g (2.10mmol) の溶液に、9mlの4Nの塩酸-ジオキサンを室温で添加し、そしてその混合物を2時間、攪拌した。その混合物に、飽和炭酸水素ナトリウムを添加し、そしてその混合物を、酢酸エチル-メチルエチルケトン (1:1) により抽出した。有機層を飽和ブラインにより洗浄し、乾燥し、そして蒸発した。その残渣に、メタノール-ジオキサンを添加し、そして沈殿した固形物を濾過により集め、そして乾燥し、0.79gのN 50

ー（２－アミノフェニル）－４－〔（ピリジン－３－イル）メチルアミノカルボニルオキシメチル〕ベンズアミドを、白色固形物として得た。

mp: 139-141°C.

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 4.25 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 4.90 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.60 (1H, dd, $J=6.6, 7.3$ Hz), 6.78 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J=6.6, 7.3$ Hz), 7.17 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J=4.4, 8.1$ Hz), 7.47 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.67 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.97 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.90-8.00 (1H, m), 8.46 (1H, dd, $J=1.5, 5.1$ Hz), 8.49 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.65 (1H, br. s).

IR (KBr) cm^{-1} : 3326 (br.), 1694, 1637, 1526, 1458, 1147, 750, 712.

【0282】

10

例 99: N-（２－アミノフェニル）－４－〔３－（イミダゾール－１－イル）プロピルアミノカルボニルオキシメチル〕ベンズアミド（表40：化合物215）の調製：

標記化合物を、例98に記載のようにして調製した。

mp: 非晶性)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.80-1.89 (2H, m), 2.94-3.02 (2H, m), 3.98 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 4.88 (2H, s), 5.11 (2H, s), 6.55-6.63 (1H, m), 6.76-6.97 (3H, m), 7.10-7.18 (2H, m), 7.43-7.48 (3H, m), 7.61 (1H, s), 7.98 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 9.66 (1H, s)。

【0283】

例100: N-（２－アミノフェニル）－４－（フェニルアセチルアミノ）ベンズアミド（表19：化合物2）の調製： 20

（100-1）：120mlのジクロロメタン中、例1の工程（1-2）からの化合物16.6g（80mモル）の溶液に、16.8mlのトリエチルアミン（120mモル）を添加し、そして次に、40mlのジクロロメタン中、16.0gの4-ニトロベンゾイル塩化物（86.4mモル）の溶液をゆっくり添加し、そしてその溶液を7時間、攪拌した。その溶液に、飽和水性炭酸水素ナトリウムを添加し、そしてその混合物をクロロホルムにより抽出した。

有機層を、1Nの塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム及び飽和ブラインにより洗浄し；乾燥し；そして蒸発した。残渣を、ジイソプロピルエーテルにより洗浄し、28.0gのN-[2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-4-ニトロベンズアミド（収率：98%）を、淡黄色の固形物として得た。 30

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.53 (9H, s), 7.17-7.29 (4H, m), 7.85 (1H, br. d, $J=7.3$ Hz), 8.17 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.32 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 9.88 (1H, br. s)。

【0284】

（100-2）：80mlのTHF及び80mlのメタノール中、前記工程（100-1）からの化合物24.0g（67.2mモル）の溶液に、2.4gの10% Pd/C（湿量）を、窒素流下で添加し、そしてその混合物を窒素流下で1.5時間、攪拌した。水素の吸収の停止の後、触媒を濾過により除去し、そして濾液を蒸発した。その残渣に、ジイソプロピルエーテル及び酢酸エチルを添加し、そして沈殿した固形物を濾過により集め、そして乾燥し、18.96gのN-[2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-4-アミノベンズアミド（収率：86%）を、白色固形物として得た。 40

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.46 (9H, s), 5.84 (2H, s), 6.61 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.10-7.18 (2H, m), 7.46-7.55 (2H, m), 7.68 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.67 (1H, s), 9.49 (1H, s)。

【0285】

（100-3）：15mlのジクロロメタン中、前記工程（100-2）からの化合物1.6g（4.88mlモル）の溶液に、0.8mlのピリジン（9.9mモル）及び0.96mlの塩化フェニルアセチル（7.26mモル）を添加し、そしてその溶液を1日間、攪拌した。反応の完結の後、水を添加し、そして沈殿した結晶を、濾過により集め、1.66gのN-[2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-4-(フェニルアセチルアミノ)ベンズアミド（収率：76%） 50

を得た。

【0286】

(100-4) : 25mlのアセトニトリル中、前記工程(100-3)からの化合物1g(2.24mmol)の溶液に、0.88mlのヨードトリメチルシラン(6.18mmol)を室温で添加し、そしてその溶液を、3時間、攪拌した。反応の完結の後、その溶液を濃縮した。残渣をメタノールから再結晶化し、0.29gのN-(2-アミノフェニル)-4-(フェニルアセチルアミノ)ベンズアミド(収率:38%)を、白色固形物として得た。

mp: 232-237°C。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 3.69 (2H, s), 4.90 (2H, s), 6.60 (1H, t, J=7.3 Hz), 6.77 (1H, d, J=7.3 Hz), 6.96 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.15 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.22-7.35 (5H, m), 7.72 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.95 (2H, d, J=8.8 Hz), 9.57 (1H, s), 10.43 (1H, s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 2937, 2764, 1660, 1598, 1506, 1459。

例100に記載のようにして、例101-128の化合物を調製し、それらの融点(mp)、 ^1H NMRデータ及び/又はIRデータの個々は下記に示される。

【0287】

例 101: N-(2-アミノフェニル)-4-[(4-フェニルブタノイル)アミノ]ベンズアミド (表 19: 化合物 4) :

mp: (非晶性)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 1.91 (2H, hep, J=7.3 Hz), 2.37 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.64 (2H, t, J=7.3 Hz), 5.0 (2H, br. s), 6.61 (1H, t, 7.0 Hz), 6.79 (1H, dd, J=1.5, 8.1 Hz), 6.97 (1H, t, J=7.0 Hz), 7.10-7.40 (6H, m), 7.71 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.94 (2H, d, J=8.8 Hz), 9.57 (1H, s), 10.15 (1H, s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3344, 1687, 1603, 1542, 1460, 1315, 1033, 842, 737。

【0288】

例 102: N-(2-アミノフェニル)-4-[(4-クロロフェニルアセチル)アミノ]ベンズアミド (表 20: 化合物 15) :

mp: (非晶性)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 3.72 (2H, s), 7.29-7.43 (8H, m), 7.77 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.00 (2H, d, J=8.8 Hz), 10.29 (1H, s), 10.52 (1H, s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3300, 2868, 1664, 1638, 1520。

【0289】

例 103: N-(2-アミノフェニル)-4-[(2-ニトロフェニルアセチル)アミノ]ベンズアミド 塩酸塩 (表 20: 化合物 19の塩酸塩) :

mp: (非晶性)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 4.20 (2H, s), 7.20-7.30 (3H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.60 (2H, d), 7.71-7.77 (3H, m), 8.02-8.10 (4H, m), 10.27 (1H, br. s), 10.64 (1H, br. s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3263, 1676, 1647, 1518, 1184, 759。

【0290】

例 104: N-(2-アミノフェニル)-4-[(4-ニトロフェニルアセチル)アミノ]ベンズアミド (表 21: 化合物 21) :

mp: 222-226 °C。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 3.90 (2H, s), 4.96 (2H, br. s), 6.60 (1H, dt, J=1.5, 6.6 Hz), 6.78 (1H, dd, J=1.5, 6.6 Hz), 6.97 (1H, dt, J=1.5, 6.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J=1.5, 6.6 Hz), 7.63 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.71 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.95 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.22 (2H, d, J=8.8 Hz), 9.59 (1H, s), 10.54 (1H, s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3395, 3334, 1671, 1630, 1519, 1346。

【0291】

例 105: N-(2-アミノフェニル)-4-[(2-ニトロフェニルアセチル)アミノ]ベンズアミド

10

20

30

40

50

ド (表 21: 化合物 22):

mp: 177-182°C (分解.).

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 3.54 (2H, s), 4.88 (2H, br. s), 5.09 (2H, br. s), 6.55 (1 H, dd, $J=6.6$, 7.3 Hz), 6.59 (1 H, dd, $J=7.3$, 7.3 Hz), 6.68 (1 H, d, $J=7.3$ Hz), 6.78 (1 H, d, $J=7.3$ Hz), 6.96 (2H, dd, $J=7.3$, 7.3 Hz), 7.06 (1 H, d, $J=6.6$ Hz), 7.15 (1 H, d, $J=7.3$ Hz), 7.71 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.95 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 9.57 (1H, br. s), 10.39 (1 H, br. s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3374, 3256 (br.), 1683, 1597, 1503, 1317, 1262, 1180, 1153, 747。

【O 2 9 2】

例 106: N-(2-アミノフェニル)-4-[(4-アミノフェニルアセチル) アミノ] ベンズアミド (表 21: 化合物 26): 10

mp: 219-226°C (分解.).

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 3.46 (2H, s), 4.93 (4H, br. s), 6.52 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 6.59 (1H, dt, $J=1.5$, 7.3 Hz), 6.77 (1H, dd, $J=1.4$, 7.3 Hz), 6.97 (1H, dt, $J=1.4$, 7.3 Hz), 6.99 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.15 (1 H, dd, $J=1.5$, 7.3 Hz), 7.70 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.93 (2H, d, $J=8.8$ Hz)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3278, 3032, 1675, 1628, 1516。

【O 2 9 3】

例 107: N-(2-アミノフェニル)-4-[(4-メトキシフェニルアセチル) アミノ] ベンズアミド (表 22: 化合物 32): 20

mp: (非晶性)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 3.62 (2H, s), 3.74 (3H, s), 6.90 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.26 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.30 (3H, m), 7.39 (1 H, m), 7.77 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.99 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 10.26 (1H, s), 10.44 (1H, s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3300, 2759, 1670, 1638, 1514, 1250。

【O 2 9 4】

例 108: N-(2-アミノフェニル)-4-[[4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニルアセチル] アミノ] ベンズアミド (表 24: 化合物 53):

mp: 140°C。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 3.04 (6H, s), 3.67 (2H, s), 7.16 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.29-7.40 (6H, m), 7.76 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.99 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 10.29 (1 H, s), 10.47 (1 H, s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3244, 2951, 2639, 1647, 1599, 1507。

【O 2 9 5】

例 109: N-(2-アミノフェニル)-4-[(4-トリフルオロメチルフェニルアセチル) アミノ] ベンズアミド (表 23: 化合物 43):

mp: (非晶性)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 3.84 (2H, s), 6.89 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.00 (1 H, d, $J=7.4$ Hz), 7.11 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.25 (1 H, d, $J=7.4$ Hz), 7.57 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.71 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.73 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.97 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 9.87 (1 H, s), 10.54 (1 H, s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3260, 1664, 1605, 1521, 1327, 1119。

【O 2 9 6】

例 110: N-(2-アミノフェニル)-4-[(ピリジン-2-イル) アセチルアミノ] ベンズアミド二塩酸塩 (表 36: 化合物 174の塩酸塩):

mp: (非晶性)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 4.60 (2H, s), 7.30-7.46 (3H, m), 7.56 (1 H, d, $J=7.4$ Hz), 7.79 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.95 (1H, t, $J=6.6$ Hz), 8.01 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 8.11 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.49 (1 H, t, $J=7.4$ Hz), 8.87 (1 H, d, $J=5.1$ Hz), 10.46 (1 H, s)。

【0297】

例 111: N-(2-アミノフェニル)-4-[(ピリジン-3-イル)アセチルアミノ]ベンズアミド二塩酸塩 (表 25: 化合物 68塩酸塩):

mp: 182-189°C (分解.).

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ . ppm: 4.12 (2H, s), 7.29-7.59 (4H, m), 7.80 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.05 (1H, m), 8.11 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.57 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.85 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.95 (1H, s), 10.25 (1H, s), 10.48 (1H, s).

【0298】

例 112: N-(2-アミノフェニル)-4-[[3-(ピリジン-3-イル)プロパノイル]アミノ]ベンズアミド (表 25: 化合物 69):

mp: 184-186°C.

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ . ppm: 2.80 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.08 (2H, t, J=7.3 Hz), 6.87 (1H, t, J=8.0 Hz), 6.99 (1H, dd, J=1.4, 8.0 Hz), 7.11 (1H, dt, J=1.4, 8.0 Hz), 7.25 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.70 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.77 (1H, dd, J=5.8, 8.0 Hz), 7.96 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.22 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.75 (1H, d, J=1.4 Hz), 9.83 (1H, s), 10.25 (1H, s).

【0299】

例 113: N-(2-アミノフェニル)-2-クロロ-4-[3-(ピリジン-3-イル)プロパノイルアミノ]ベンズアミド (表 31: 化合物 123):

mp: (非晶性).

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ . ppm: 2.70 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.96 (2H, t, J=7.3 Hz), 4.74 (2H, br. s), 6.60 (1H, t, J=6.6 Hz), 6.78 (1H, d, J=6.6 Hz), 6.95 (1H, t, J=6.6 Hz), 7.19 (1H, dd, J=1.5, 7.3 Hz), 7.29 (1H, dd, J=5.1, 7.3 Hz), 7.66 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.92 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.48 (1H, d, J=2.2 Hz), 9.37 (1H, s), 10.00 (1H, s).

IR (KBr) cm⁻¹: 3273, 1675, 1519, 1315, 1181, 852, 747.

【0300】

例 114: N-(2-アミノフェニル)-4-[[N-(ピリジン-3-イル)メチル-N-トリフルオロアセチルアミノ]アセチルアミノ]ベンズアミド (表 29: 化合物 107):

mp: 145°C (分解.).

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ . ppm: 4.18 and 4.42 (total 2H, s), 4.73 and 4.83 (total 2H, s), 4.87 (2H, br. s), 6.60 (1H, dd, J=7.3, 8.1 Hz), 6.78 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.96 (1H, dd, J=7.3, 7.3 Hz), 7.16 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.35-7.45 (1H, m), 7.66 (2H, d, J=5.9 Hz), 7.70-7.80 (1H, m), 7.90-8.00 (2H, m), 8.51-8.55 (1H, m), 8.58 (1H, s), 9.60 (1H, br. s), 10.36 and 10.43 (合計 1H, br. s).

【0301】

例 115: N-(2-アミノフェニル)-4-[[N-(ピリジン-3-イル)メチルアミノ]アセチルアミノ]ベンズアミド (表 29: 化合物 105):

mp: 160°C (分解.).

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ . ppm: 3.30 (2H, s), 3.79 (2H, s), 4.88 (2H, s), 6.60 (1H, dd, J=7.3, 7.3 Hz), 6.78 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.97 (1H, dd, J=7.3, 8.1 Hz), 7.16 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.74 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.80 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.95 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.46 (1H, d, J=3.7 Hz), 8.57 (1H, s), 9.57 (1H, s), 10.08 (1H, br. s).

IR (KBr) cm⁻¹: 3298, 1693, 1637, 1602, 1544, 1454, 1262, 848, 762.

【0302】

例 116: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メチルオキサモイルアミノ]ベンズアミド (表 29: 化合物 104):

mp: (非晶性).

10

20

30

40

50

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 4.43 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 4.90 (2H, br. s), 6.60 (1 H, dd, $J=6.6$, 7.3 Hz), 6.78 (1 H, d, $J=7.3$ Hz), 6.97 (1 H, ddd, $J=1.5$, 6.6, 7.3 Hz), 7.16 (1 H, d, $J=7.3$ Hz), 7.37 (1 H, dd, $J=4.4$, 8.1 Hz), 7.73 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 7.96 and 7.96 (4H, AA'BB', $J=9.4$ Hz), 8.47 (1 H, dd, $J=1.5$, 5.1 Hz), 8.56 (1 H, d, $J=1.5$ Hz), 9.59 (1H, s), 9.67 (1H, t, $J=6.6$ Hz), 10.92 (1 H, br. s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3299, 1644, 1518, 1320, 1119, 748。

【0303】

例 117: N-(2-アミノフェニル)-4-[[N-(ピリジン-3-イル)メチル-N-ニコチノイルアミノ]アセチルアミノ]ベンズアミド (表 29: 化合物 106):

10

mp: (非晶性)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 4.11 (主要 2H, s), 4.26 (マイナー 2H, s), 4.75 (主要 2H, s), 4.65 (マイナー 2H, s), 4.88 (合計 2H, br. s), 6.60 (合計 1 H, dd, $J=7.3$, 8.1 Hz), 6.78 (合計 1H, d, $J=7.3$ Hz), 6.97 (合計 1H, dd, $J=7.3$, 8.1 Hz), 7.15 (合計 1 H, d, $J=8.1$ Hz), 7.41-7.95 (合計 8H, m), 8.46-8.52 (合計 1H, m), 8.63-8.70 (合計 2H, m), 9.59 (合計 1H, s), 10.22 (マイナー 1H, br. s), 10.37 (マイナー 1H, br. s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3269, 1701, 1637, 1603, 1534, 1506, 1312, 1254, 752。

【0304】

例 118: N-(2-アミノフェニル)-4-[[4-(ピリジン-3-イル)ブタノイル]アミノ]ベンズアミド (表 25: 化合物 70):

20

mp: 165-167°C (分解.)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 1.88-1.99 (2H, m), 2.68 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.39 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 6.78-6.81 (1H, m), 6.94-6.99 (1 H, m), 7.15-7.18 (1 H, m), 7.34-7.39 (1 H, m), 7.69-7.72 (3H, m), 7.94 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.43-8.48 (2H, m)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3291, 1660, 1626, 1308, 1261, 1182, 1027, 825, 747。

【0305】

例 119: N-(2-アミノフェニル)-4-[[N-(ピリジン-3-イル)メチル-N-メチルアミノ]アセチルアミノ]ベンズアミド (表 29: 化合物 108):

30

mp: 154-155°C。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 2.28 (3H, s), 3.27 (2H, s), 3.71 (2H, s), 4.88 (2H, br. s), 6.60 (1 H, dd, $J=6.6$, 7.3 Hz), 6.78 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 6.97 (1 H, dd, $J=7.3$, 8.1 Hz), 7.16 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J=2.9$, 8.1 Hz), 7.77 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.75-7.85 (1 H, m), 7.95 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.47 (1 H, d, $J=1.5$ Hz), 8.49 (1 H, s), 9.56 (1 H, s), 10.62 (1H, br.s)。

【0306】

例 120: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)オキシアセチルアミノ]ベンズアミド (表 25: 化合物 65):

40

mp: 175-179°C。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 4.86 (2H, s), 4.90 (2H, br. s), 6.60 (1 H, d, $J=7.3$, 7.3 Hz), 6.78 (1 H, d, $J=7.3$ Hz), 6.97 (1 H, dd, $J=6.6$, 7.3 Hz), 7.16 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 7.34-7.47 (2H, m), 7.76 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.98 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.22 (1 H, d, $J=3.6$ Hz), 8.39 (1 H, d, $J=2.9$ Hz), 9.60 (1 H, br. s), 10.40 (1H, br.s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3321, 1655, 1530, 1276, 1231, 1068。

【0307】

例 121: N-(2-アミノフェニル)-4-[4-(ピリジン-3-イル)-1,4-ジオキソブチルアミノ]ベンズアミド (表 28: 化合物 99):

50

mp: 190-194°C。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 2.08 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 3.41 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 4.86 (2H, s), 6.59 (1 H, t, $J=5.6$ Hz), 6.78 (1 H, d, $J=7.9$ Hz), 6.96 (1 H, t, $J=7.4$ Hz), 7.15 (1H, d, $J=7$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J=4.9$, 7.9 Hz), 7.70 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.94 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 8.35 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.81 (1H, d, $J=4$ Hz), 9.18 (1H, s), 9.56 (1 H, s), 10.32 (1 H, s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3317,1691, 1652,1601, 1522,1312, 982,847, 764,701。

【0308】

例 122: N-(2-アミノフェニル)-4-[3-[N-(ピリジン-3-イル)アミノ]-1,3-ジオキソプロピルアミノ]ベンズアミド (表 28: 化合物 94):

10

mp: 196 °C(分解.)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 3.57 (2H, s), 4.87 (2H, s), 6.57- 6.62 (1 H, m), 6.76-6. 79 (1H, m), 6.94-6. 99 (1H, m), 7.14-7. 17 (1H, m), 7.33- 7.38 (1 H, m), 7.73 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7. 97 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.05-8. 08 (1 H, m), 8. 27-8. 30 (1 H, m), 8.75-8. 76 (1 H, m), 9.59 (1 H, s), 10.44 (1 H, s), 10.47 (1 H, s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3410,3315, 1685,1655, 1625,1536, 1428,1362, 1263,1201, 744。

【0309】

例 123: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシアセチルアミノ]-3-メチルベンズアミド (表 28: 化合物 102):

20

mp: 178-181°C(分解.)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 2.28 (3H, s), 4.22 (2H, s), 4.71 (2H, s), 4.89 (2H, br. s), 6.60 (1 H, dd, $J=7.3$, 7.3 Hz), 6.78 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 6.97 (1 H, dd, $J=7.3$, 8.1 Hz), 7.16 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J=4.4$, 8.1 Hz), 7.71 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 7.79-7. 89 (3H, m), 8.54 (1 H, dd, $J=1.5$, 4.4 Hz), 8.66 (1 H, d, $J=1.5$ Hz), 9.36 (1 H, br. s), 9.60 (1 H, br. s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3394,3269, 1683,1630, 1593,1521, 1460,1131, 750,716。

【0310】

例 124: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(チオフェン-3-イル)メトキシアセチルアミノ]ベンズアミド (表 39: 化合物 204):

30

mp: 186-189°C。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 4.11 (2H, s), 4.63 (2H, s), 4.89 (2H, br. s), 6.60 (1 H, dd, $J=7.3$, 7.3 Hz), 6.78 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 6.97 (1 H, dd, $J=7.3$, 7.3 Hz), 7.12-7. 19 (2H, m), 7.53-7. 57 (2H, m), 7.78 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.95 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 9.58 (1 H, br. s), 10.04 (1 H, br. s)。

I R (KBr) cm^{-1} : 3341,3248, 1694,1631, 1611,1506, 1314,1126 。

【0311】

例 125: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-メチル-N-(ピリジン-3-イル)メトキシアセチルアミノ]ベンズアミド (表 29: 化合物 103):

40

mp: 180-183°C(分解.)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 3.24 (3H, s), 4.08 (2H, br. s), 4.50 (2H, s), 4.94 (2H, br. s), 6.60 (1 H, dd, $J=7.3$, 7.3 Hz), 6.79 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 6. 98 (1 H, dd, $J=7.3$, 8.1 Hz), 8.03 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 8.48-8. 50 (2H, m), 9.72 (1 H, br. s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3395,3283, 1683,1639, 1604,1506, 1459,1307, 1124。

【0312】

例 126: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-2-イル)メトキシアセチルアミノ]ベンズアミド (表 36: 化合物 176):

mp: 171-173°C。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 4.26 (2H, s), 4.74 (2H, s), 4.89 (2H, br. 50

s), 6.60 (1 H, dd, J=6.6, 8.1 Hz), 6.78 (1 H, d, J=7.3 Hz), 6.97 (1 H, ddd, J=1.5, 7.3, 8.1 Hz), 7.16 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.35 (1H, dd, J=5.1, 6.6 Hz), 7.80 (2 H, d, J=8.1 Hz), 7.80-7.89 (1 H, m), 7.97 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.59 (1H, d, J=4.4 Hz), 9.59 (1 H, br. s), 10.30 (1 H, br. s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3391, 3258, 1678, 1629, 1593, 1517, 1128, 767, 742。

【0313】

例 127: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(N-ニコチノイルアミノ) アセチルアミノ] ベンズアミド (表 28: 化合物 97):

mp: 218-220 °C (分解.)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 4.13 (2H, d, J=5.9 Hz), 4.89 (2H, s), 6.59 (1H, dd, J=7.3, 7.3 Hz), 6.77 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.96 (1H, dd, J=7.3, 8.1 Hz), 7.15 (1 H, d, J=7.3 Hz), 7.55 (1 H, dd, J=5.1, 8.1 Hz), 7.73 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.96 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.25 (1 H, d, J=8.1 Hz), 8.74 (1 H, d, J=5.1 Hz), 9.07 (1 H, d, J=1.5 Hz), 9.13 (1H, t-like, J=5.9 Hz), 9.58 (1H, s), 10.36 (1H, s)。

【0314】

例 128: N-(2-アミノフェニル)-5-[3-(ピリジン-3-イル) プロピオンアミド] ベンゾフラン-2-カルボキシアミド (表 47: 化合物 1):

mp: 267-272°C。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 2.51 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.97 (2H, t, J=7.3 Hz), 6.61 (1H, dd, J=8.1, 8.8 Hz), 6.80 (1H, dd, J=1.5, 8.1 Hz), 6.99 (1H, dd, J=8.1, 8.8 Hz), 7.20 (1 H, dd, J=1.5, 8.1 Hz), 7.32 (1 H, dd, J=5.2, 8.1 Hz), 7.49 (1 H, dd, J=1.5, 8.8 Hz), 7.61 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.67 (1 H, s), 7.70 (1 H, m), 8.15 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.40 (1H, dd, J=1.5, 5.2 Hz), 8.51 (1H, d, J=1.5 Hz), 9.84 (1H, s), 10.1 (1H, s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3333, 3272, 1666, 1583, 1561, 1458, 1314, 1247, 1143, 807, 746, 713。

【0315】

例 129: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-[2-(ピリジン-3-イル) オキシプロピオニル]アミノ]ベンズアミド (表49: 化合物 2) の調製:

(129-1): 10mlのジクロロメタンに、例47の工程(47-2)からの化合物0.3g(1.2 mmol)及び例100の工程(100-2)からの化合物0.34g(1.0mmol)、及び次に、0.5mlのトリエチルアミン(3.6mmol)を溶解した。氷冷水下で、その溶液に、5mlのジクロロメタン中、0.21gの2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリジニウム塩化物(1.24mmol)を添加し、そしてその溶液粗、氷冷却下で2時間、攪拌した。飽和水性炭酸水素ナトリウムにより中和した後、その混合物を水により希釈し、そしてクロロホルムにより抽出した。有機層を飽和ブラインにより洗浄し、乾燥し、そして蒸発した。残渣を、シリカゲル上でのカラムのクロマトグラフィー(溶離剤: 酢酸エチル: メタノール=10: 1)により精製し、0.68gのN-[2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-4-[N-[2-(ピリジン-3-イル) オキシプロピオニル]アミノ]ベンズアミドを、1.3-ジメチル-2-イミダゾリノンとの混合物として得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3). δ . ppm: 1.52 (9H, s), 1.70 (3H, d, J=6.6 Hz), 4.84 (1 H, q, J=6.6 Hz), 6.89 (1 H, br. s), 7.12-7.31 (6H, m), 7.68 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.79 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.96 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.34 (1H, d, J=2.9, 2.9 Hz), 8.43 (1 H, d, J=1.5 Hz), 9.25 (1 H, br. s)。

【0316】

(129-2): 5mlのジクロロメタン中、前記工程(129-1)からの化合物0.68gの溶液に、10mlの15% (v/v) トリフルオロ酢酸/ジクロロメタンを添加し、そしてその溶液を室温で4.5時間、攪拌した。飽和水性炭酸水素ナトリウムによる中和のあと、ジクロロメタンを蒸発により除去した。その溶液を酢酸エチルにより抽出した。有機層を、飽和ブラインにより洗浄し、乾燥し、そして蒸発した。その残渣に、メタノール及びジイソプロピル

10

20

30

40

50

エーテルを添加し、そして沈殿した固形物を濾過により集め、そして乾燥し、0.22gのN-(2-アミノフェニル)-4-[N-[2-(ピリジン-3-イル)オキシプロピオニル]アミノ]ベンズアミド (収率: 2段階について58%) を、オパール色の固形物として得た。

mp: 193-196 °C。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 1.60 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 4.88 (2H, br. s), 5.04 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 6.60 (1H, dd, $J=6.6$, 7.3 Hz), 6.78 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J=7.3$, 8.1 Hz), 7.15 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.32-7.39 (2H, m), 7.75 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.96 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 8.20 (1H, dd, $J=1.5, 3.7$ Hz), 8.35 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.59 (1 H, br. s), 10.44 (1 H, br. s)。

【0317】

10

例 130: N-(2-アミノフェニル)-4-[(ピリジン-3-イル)メトキシアセチルアミノ]ベンズアミド (表28: 化合物101) の調製:

(130-1): 300mlのTHF中、4.4gの水素化ナトリウム (60%油状分散液; 110mmol) の懸濁液に、20mlのTHF中、10.91gの3-ピリジンメタノール (100mmol) を室温で添加し、そしてその混合物を、室温で2時間、攪拌した。得られる白色懸濁液を氷冷却し、そして20mlのTHF中、19.51gのtert-ブチルプロモアセテート (100mmol) を、10~12°Cに内部温度を維持しながら、滴下した。その懸濁液を、攪拌しながら室温に3時間、暖め、そして次に、一晚放置した。水及び飽和水性炭酸水素ナトリウムの添加の後、その混合物を酢酸エチルにより抽出した。有機層を、飽和ブラインにより洗浄し、乾燥し、そして蒸発した。残渣を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル (1:1) ~ 酢酸エチルのグラジエント溶液) により精製し、7.56gのtert-ブチル (ピリジン-3-イル) メトキシアセテート (33.8%) を、淡褐色の油状物として得た。

20

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3). δ . ppm: 1.49 (9H, 9s), 4.03 (2H, s), 4.64 (2H, s), 7.30 (1 H, dd, $J=4.9$, 7.3 Hz), 7.76 (1 H, d, $J=7.3$ Hz), 8.56 (1 H, d, $J=4.9$ Hz), 8.60 (1 H, s)。

【0318】

(130-2): 氷冷却下で、12mlのトリフルオロ酢酸を、前記工程 (130-1) からの化合物3.5g (15.7mmol) に添加し、そしてその溶液を室温で6時間、攪拌した。トリフルオロ酢酸の一部を、蒸発により除去し、(ピリジン-3-イル)メトキシ酢酸及びトリフルオロ酢酸の混合物 (6.5g) を得た。その混合物を、70mlのジクロロメタンに溶解した。その溶液に、25mlのピリジンを添加し、そして次に、氷冷却下で、20mlのジクロロメタン中、2.37gの2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリニウム塩化物 (14.0mmol) を30分間にわたって、ゆっくり滴下し、そしてその溶液を、氷冷却下で、さらに5時間、攪拌した。前記溶液に、飽和水性炭酸水素ナトリウムを添加し、そして攪拌を、気泡の発生が止まるまで、続けた。混合物をクロロホルムより抽出した。有機層を、飽和ブラインにより洗浄した。

30

【0319】

残渣を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール (10:1) のグラジエント溶離) により精製し、4.78gのN-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシアセチルアミノ]ベンズアミド (収率: 62%) を、DMI (1, 3-ジメチル-2-イミダゾリノンとの1:1 (モル比) の混合物として得た。

40

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3). δ . ppm: 1.51 (9H, s), 4.15 (2H, s), 4.70 (2H, s), 6.92 (1H, br. s), 7.15-7.29 (3H, m), 7.37 (1H, dd, $J=7.3$, 5.1 Hz), 7.67 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.71-7.79 (2H, m), 7.96 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.41 (1H, s), 8.62-8.66 (2H, m), 9.23 (1 H, br. s)。

【0320】

(130-3): 28mlのジクロロメタン中、前記工程 (130-2) からの化合物2.39g (4.0mmol) の溶液に、55mlの15% (v/v) トリフルオロ酢酸/ジクロロメタンを添加し、そしてその溶液を、室温で7時間、攪拌した。溶液を、飽和炭酸水素ナトリウムにより中和し

50

、そして次に、水を添加した。反応混合物を室温で攪拌し、そして酢酸エチル：メチルエチルの 2 : 1 混合物、酢酸エチル：THF の 2 : 1 混合物及び酢酸エチルにより連続的に抽出した。濾過による脱水試薬の除去の後、濾液を濃縮した。このようにして得られた残渣に、メタノール及びジイソプロピルエーテルを添加し、そして沈殿した固形物を、濾過により集め、そして乾燥し、1.29g の N- (2-アミノフェニル) - 4- [N- (ピリジン-3-イル) メトキシアセチルアミノ] ベンズアミド (収率：85.6%) を、暗褐色の固形物として得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm : 4.19 (2H, s), 4.68 (2H, s), 4.90 (2H, br. s), 6.60 (1 H, ddd, J=1.5, 7.3, 8.1 Hz), 6.78 (1 H, dd, J=1.5, 8.1 Hz), 6.97 (1 H, dd, J=7.3, 7.3 Hz), 7.15 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.42 (1H, dd, J=4.4, 8.1 Hz), 7.7 7 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.85 (1 H, d, J=7.3 Hz), 7.96 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.54 (1 H, dd, J=1.5, 5.1 Hz), 8.63 (1 H, s), 9.58 (1 H, s), 10.09 (1 H, s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3403, 3341, 3250, 1694, 1630, 1610, 1506, 1314, 1259, 1118, 764.

【0321】

例 131: N- (2-アミノフェニル) - 4- [N- [2- (ピリジン-3-イル) メトキシプロピオニル] アミノ] ベンズアミド (表 49: 化合物 1) の調製:

(131-1): 90ml の THF 中、1.24g の水素化ナトリウム (60% の油状分散液; 31mmol) の懸濁液に、10ml の無水 THF 中、3.27g の 3-ピリジンメタノール (30mmol) を、室温で 5 分間にわたって滴下した。得られる白色懸濁液を室温で 1 時間、攪拌し、次に、これに無水 THF 10ml 中、6.27g の tert-ブチル-2-ブロモプロピオネート (30mmol) を、5 分間にわたって滴下した。その混合物を室温で、11.5 時間、攪拌した。水の添加の後、その混合物を、酢酸エチルにより抽出した。有機層を、飽和ブラインにより洗浄し、乾燥し、そして蒸発した。残渣を、シリカゲル上でノクロマトグラフィー (溶離剤: n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) により精製し、4.01g の tert-ブチル (ピリジン-3-イル) メトキシアセテート (収率: 56.3%) を、暗褐色の油状物として得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ . ppm: 1.42 (3H, d, J=7.3 Hz), 1.50 (9H, s), 3.96 (1 H, q, J=6.6 Hz), 4.47, 4.69 (2H, ABq, J=11.0 Hz), 7.29 (1 H, dd, J=5.1, 8.1 Hz), 7.75 (1 H, d, J=8.1 Hz), 8.5 (1 H, d, J=4.4 Hz), 8.60 (1 H, s)。

【0322】

(131-2): 5ml のジクロロメタン中、前記工程 (131-1) からの化合物 1.09g (4.59 mmol) の溶液に、8ml のトリフルオロ酢酸を添加し、そしてその溶液を室温で 9.5 時間、攪拌した。蒸発の後、残渣に、25ml のジクロロメタン及び 3ml のピリジンを添加した。氷冷却下で、前記溶液に、8ml のジクロロメタン中、0.70g の 2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリジウム塩化物 (4.1mmol) を滴下し、そして次に、その混合物を 30 分間、攪拌した。前記溶液に、20ml のジクロロメタン及び 10ml のピリジン中、例 100 の工程 (100-2) からの化合物 0.98g (3.0mmol) を、氷冷却下で 15 分間にわたってゆっくりと滴下し、そしてその溶液を、8 時間、攪拌しながら、室温に暖めた。飽和水性炭酸水素ナトリウムの添加の後、混合物を水により希釈し、そしてクロロホルムにより抽出した有機層を飽和ブラインにより洗浄し、乾燥し、そして蒸発した。残渣を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (溶離剤: 酢酸エチル: メタノール = 8 : 1) により精製し、1.19g の N- [2- (N-tert-ブトキシカルボニルアミノ) フェニル] - 4- [4- [2- (ピリジン-3-イル) メトキシプロピオニル] アミノ] ベンズアミドを、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリノンとの 2 : 1 (モル比) 混合物として得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3). δ . ppm: 1.51 (9H, s), 1.54 (3H, d, J=6.6 Hz), 4.13 (4H, q, J=6.6 Hz), 4.65, 4.71 (2H, ABq, J=11.7 Hz), 7.12-7.18 (2H, m), 7.28-7.37 (3H, m), 7.65 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.73 (2H, br. d, J=5.9 Hz), 7.96 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.59-8.64 (3H, m), 9.39 (1 H, br. s)。

【0323】

(131-3): 10ml のジクロロメタン中、前記工程 (131-2) からの化合物 1.19g (1.8mmol) の溶液に、ジクロロメタン中、15% (v/v) トリフルオロ酢酸 20ml を添加し、そし

てその溶液を室温で4.5時間、攪拌した。その溶液を、飽和酸水素ナトリウム中に注ぎ、そしてジクロロメタンを蒸発により除去した。得られる水性層を酢酸エチルにより抽出した。有機層を、飽和ブラインにより洗浄し、乾燥し、そして蒸発した。残渣に、メタノール及びジイソプロピルエーテルを添加し、そして沈殿した固形物を濾過により集め、そして乾燥し、584mgのN-(2-アミノフェニル)-4-[N-[2-(ピリジン-3-イル)メトキシプロピオニル]アミノ]ベンズアミドを、淡褐色の固形物として得た。

mp: 144-148°C。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ . ppm: 1.40 (3H, d, J=6.6 Hz), 4.14 (1 H, q, J=6.6 Hz), 4.56 and 4.65 (2H, ABq, J=11.8 Hz), 4.89 (2H, br. s), 6.60 (1 H, dd, J=7.3, 7.3 Hz), 6.78 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.97 (1H, dd, J=6.6, 7.3 Hz), 7.16 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.40 (1 H, dd, J=4.4 Hz, 7.3 Hz), 7.78-7.85 (3H, m), 7.97 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.52 (1H, dd, J=1.5, 5.1 Hz), 8.61 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.60 (1H, s), 10.15 (1H, s)。

【0324】

例 132: N-(2-アミノフェニル)-4-(N-ベンジルアミノ)カルボニルベンズアミド (表19: 化合物8) の調製:

(132-1): 100mlのトルエン中、13.0gのモノメチルテレフタレート (72.2mmol) の懸濁液に、10mlの塩化チオニルを室温で滴下した。80°Cでの3時間の攪拌の後、溶媒及び過剰量の塩化チオニルを、蒸発により除去した。残渣を、100mlのジオキサランに懸濁し、そして9.98gの2-ニトロアニリン (72.2mmol) を、前懸濁液に添加し、次に4時間、加熱還流した。冷却及び蒸発の後、残渣をメタノールにより洗浄し、20.3gのN-(2-ニトロフェニル)-4-メトキシカルボニルベンズアミド (収率: 93.7%) を、黄色の固形物として得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ . ppm: 3.91 (3H, s), 7.43-7.49 (1 H, m), 7.76-7.78 (2H, m), 8.03 (1 H, d, J=8.1 Hz), 8.08 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.14 (2H, d, J=8.8 Hz), 10.94 (1 H, s)。

【0325】

(132-2): 50mlのTHF及び50mlのメタノール中、前記工程(132-1)からの化合物4.24gの溶液に、0.4gの10% Pd/Cを窒素流下で添加し、そしてその混合物を水素流下で1.5時間、攪拌した。触媒を濾過により除去し、そして濾液を蒸発した。残渣をメタノールにより洗浄し、3.4gのN-(2-アミノフェニル)-4-メトキシカルボニルベンズアミド (収率: 87.5%) を、淡黄色の固形物として得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ . ppm: 3.90 (3H, s), 4.95 (2H, s), 6.60 (1 H, dd, J=7.3, 8.1 Hz), 6.78 (1 H, d, J=7.3 Hz), 6.99 (1 H, dd, J=7.3, 7.3 Hz), 7.17 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.08 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.11 (2H, d, J=8.1 Hz), 9.85 (1H, s)。

【0326】

(132-3): 100mlのジオキサラン及び50mlの水中、前記工程(132-2)からの化合物2.71g (10.0mmol) の溶液に、氷冷却下で、5%水性水酸化ナトリウムを添加し、40mlのジオキサラン中、2.62gのジ-tert-ブチルジカーボネート (12.0mmol) を滴下した。その混合物を室温で4時間、攪拌し、そして一晩、放置した。その混合物に、飽和ブライン及び酢酸エチルを添加し、そして2層を分離した。水性層を酢酸エチルにより抽出した。有機層を飽和ブラインにより洗浄し、乾燥し、そして蒸発した。残渣を、メタノールにより洗浄し、3.54gのN-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-メトキシカルボニルベンズアミド (収率: 95.7%) を、淡褐色の固形物として得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ . ppm: 1.44 (9H, s), 3.90 (3H, s), 7.12-7.24 (2H, m), 7.55-7.58 (2H, m), 8.09 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.10 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.72 (1 H, s), 10.00 (1 H, s)。

【0327】

(132-4): 50mlのメタノール及び25mlの0.5Nの水性水酸化リチウム中、前記工程(13

2-3) からの化合物3.00g (8.10mmol) の懸濁液を、40℃で5時間、攪拌しながら加熱した。蒸発によるメタノールの除去の後、残渣に1Nの塩酸を添加し、そしてその混合物を酢酸エチルにより抽出した。有機層を少量の水及び飽和ブラインにより洗浄し、乾燥し、そして蒸発した。残渣をメタノールにより洗浄し、2.24gのテレフタル酸モノ-2-(N-tert-ブトキシカルボニル) アミノアニリド (収率: 77.6%) を、淡褐色の固形物として得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ . ppm: 1.45 (9H, s), 7.12-7.21 (2H, m), 7.53-7.58 (2H, m), 8.06 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.10 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.71 (1H, s), 9.97 (1H, s)。

【0328】

(132-5): 4mlのジクロロメタン中、前記工程(132-4)からの化合物0.20g (0.56mmol) の懸濁液に0.14gのベンジルアミン (1.3mmol) 及び0.21mlのトリエチルアミン (1.5mmol) を添加した。その溶液に、0.25gの2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリウム塩化物 (1.48mmol) を、氷冷却下で添加し、そして次に、その混合物を氷冷却下で1時間、及び室温で1時間、攪拌した。クロロホルムによる希釈及び水の添加の後、水性層をクロロホルムにより抽出した。

【0329】

組合せられ有機層を、飽和ブラインにより洗浄し、乾燥し、そして蒸発した。残渣を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (溶離剤: クロロホルム: メタノール=10:1) により精製した。得られる固形物をジエチルエーテルにより洗浄し、279mgのN-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル)-4-(N-ベンジルアミノ) カルボニルベンズアミド (収率: 62.6%) を、白色固形物として得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ . ppm: 1.45 (9H, s), 4.52 (2H, d, J=5.8 Hz), 7.13-7.28 (4H, m), 7.34-7.35 (3H, m), 7.56 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.05 (4H, s), 8.71 (1H, br. s), 9.23 (1H, t), 9.94 (1H, s)。

【0330】

(132-6): 前記工程(132-5)からの化合物151mg (0.339mmol) に、5mlの4Nの塩酸-ジオキサンを、室温で添加し、そしてその混合物を4時間、攪拌した。蒸発の後、その混合物を、酢酸エチルと飽和水性炭酸水素ナトリウムとの間に分けた。沈殿物の除去のあと、水性層を酢酸エチルにより抽出した。組合せられた有機層を、飽和ブラインにより洗浄し、乾燥し、そして蒸発した。残渣に、ジエチルエーテルを添加し、そして沈殿物を濾過により集め、そして乾燥し、78mgのN-(2-アミノフェニル)-4-(N-ベンジルアミノ) カルボニルベンズアミド (収率: 67%) を、白色固形物として得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ . ppm: 4.51 (2H, s), 4.93 (2H, br. d), 6.60 (1H, dd, J=7.3, 7.3 Hz), 6.78 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.95 (1H, dd, J=7.3, 8.3 Hz), 7.18 (1H, d), 7.23-7.35 (5H, m), 8.01 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.07 (2H, d, J=8.8 Hz), 9.22 (1H, br. t), 9.81 (1H, br. s)。

例132に記載のようにして、例133の化合物を調製し、それらの融点 (mp)、¹H NMRデータ及びIRデータを下記に示す。

【0331】

例 133: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(2-フェニルエチル) アミノ]カルボニルベンズアミド (表19: 化合物9) の調製:

mp: 237-240 °C (分解)。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ . ppm: 2.87 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.51 (2H, dt, J=5.9, 7.3 Hz), 4.94 (2H, br. s), 6.60 (1H, dd, J=7.3, 7.3 Hz), 6.78 (1H, d, J=7.3 Hz), 6.98 (1H, dd, J=7.3, 7.3 Hz), 7.15-7.34 (6H, m), 7.93 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.04 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.73 (1H, t, J=5.1 Hz), 9.76 (1H, br. s)。

IR (KBr) cm⁻¹: 3396, 3320, 1625, 1602, 1539, 1458, 1313, 699。

【0332】

例 134: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(4-ニトロフェノキシアセチル) ア

10

20

30

40

50

ミノ]ベンズアミド (表24: 化合物54) の調製:

(134-1): 7 mlのDMF中、例100の工程(100-2)からの化合物3g (9.2mmol) 及び2.16gの4-ニトロフェノキシ酢酸 (11.0mmol) の溶液に、5mlのDMF中、2.82gのジシクロヘキシルカルボジイミド (13.8mmol) 及び触媒量のN,N-ジメチルアミノピリジンを添加し、そしてその混合物を1日間、攪拌した。反応完結の後、酢酸エチルを前記混合物に添加し、不溶物をセライトを通して濾過し、そして溶媒を蒸発により除去した。

【0333】

残渣を、クロロホルムから再結晶化し、2.34gのN-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-4-[(4-ニトロフェノキシアセチル)アミノ]ベンズアミド (収率: 50%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ . ppm: 1.45 (9H, s), 4.97 (2H, s), 7.12- 7.26 (3H, m), 7.23 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.53 (1 H, dt, J=2.2, 7.3 Hz), 7.79 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.95 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.25 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.71 (1H, s), 9.79 (1 H, s), 10.52 (1 H, s)。

【0334】

(134-2): 10mlのアセトニトリル中、前記工程(134-1)からの化合物0.7g (1.38mmol) の溶液に、1.26mlのヨードトリメチルシラン (8.85mmol) を室温で添加し、そしてその溶液を2時間、攪拌した。反応の完結の後、溶液を濃縮した。酢酸エチルを残渣に添加し、溶液を20分間、攪拌し、そして沈殿した結晶を濾過により集めた。結晶をメチルエチルケトンに溶解した。その溶液を、飽和水性チオ硫酸ナトリウム及び飽和ブラインにより連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして蒸発した。残渣を、酢酸エチルにより洗浄し、0.22gのN-(2-アミノフェニル)-4-[N-(4-ニトロフェノキシアセチル)アミノ]ベンズアミド (収率: 39%) を、白色結晶として得た。

mp: 212-215°C (分解)。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ . ppm: 4.97 (2H, s), 6.88 (1 H, t, J=7.3 Hz), 6.99 (1 H, d, J=7.3 Hz), 7.11 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.24 (1 H, m), 7.77 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.00 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.25 (2H, d, J=8.8 Hz), 9.89 (1 H, s), 10.52 (1 H, s)。

IR (KBr) cm⁻¹: 3382, 3109, 1650, 1591, 1508, 1341。

【0335】

例 135: N-(2-アミノフェニル)-4-[(4-アミノフェノキシアセチル)アミノ]ベンズアミド (表24: 化合物55) の調製:

15mlのメタノール及び25mlのTHF中、例134の工程(134-1)からの化合物1.41g (2.78mmol) の溶液に、10% Pd/Cを添加し、そしてその混合物を水素雰囲気下で、室温で1時間、攪拌した。反応の完結後、触媒を濾過し、そして濾液を濃縮した。残渣を、ジイソプロピルエーテルと共に粉碎し、1.1gのN-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-4-[(4-アミノフェノキシアセチル)アミノ]ベンズアミドを得た。

【0336】

生成物を15mlのアセトニトリルに溶解した。その溶液に、0.74mlのヨードトリメチルシラン (5.20mmol) を添加し、そしてその混合物を室温で3時間、攪拌した。反応の完結後、混合物を蒸発した。残渣を、メチルエチルケトンにより洗浄し、0.86gのN-(2-アミノフェニル)-4-[(4-アミノフェノキシアセチル)アミノ]ベンズアミド (収率83%) を得た。

mp: (非晶性)。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ . ppm: 4.82 (2H, s), 7.13 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.30-7.48 (6H, m), 7.82 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.03 (2H, d, J=8.8 Hz), 10.34 (1 H, s), 10.46 (1 H, s)。

IR (KBr) cm⁻¹: 2873, 2590, 1680, 1602, 1505, 1243。

【0337】

例 136: N-(2-アミノフェニル)-4-(5-フェノキシメチル-1, 3-オキサ

10

20

30

40

50

ゾリン-2-オン-3-イル)ベンズアミド(表43:化合物1)の調製:

(136-1): -78°CでのTHF10ml中、0.7gのtert-ブチル4-(N-ベンジルオキシカルボニルアミン)ベンゾエート(2.14mmol)に、1.33mlのn-ブチルリチウム(2.25mmol)を5分間にわたって滴下した。その混合物を、同じ温度で1.5時間、攪拌した。次に、前記混合物に、0.31mlのフェニルグリシドール(2.29mmol)を添加し、そして反応混合物を同じ温度で1時間、攪拌し、そして室温で一晩、放置した。水性飽和塩化アンモニウムの添加の後、混合物を酢酸エチルにより2度、抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして蒸発した。残渣をジエチルエーテルから再結晶化し、0.31gのN-[4-(tert-ブトキシカルボニル)フェニル]-5-フェノキシメチル-1,3-オキサゾリン-2-オン(収率:39%)を得た。

10

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ. ppm: 1.53 (9H, s), 3.97 (1H, dd, J=6.0, 8.8 Hz), 4.23-4.34 (3H, m), 5.11 (1H, m), 6.94-7.00 (3H, m), 7.31 (2H, m), 7.71 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.93 (2H, d, J=8.8 Hz)。

【0338】

(136-2): 4mlのアセトニトリル中、前記工程(136-1)からの化合物0.26g(0.70mmol)の溶液に、0.15mlのトリメチルシリルヨウ化物(1.05mmol)を添加し、そしてその溶液を室温で2時間、攪拌した。反応の完結後、その溶液を濃縮した。濃縮物を、酢酸エチル-メチルエチルケトンと共に粉碎し、0.2gのN-(4-カルボキシフェニル)-5-フェノキシメチル-1,3-オキサゾリン-2-オン(収率:91%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ. ppm: 3.98 (1H, dd, J=6.6, 9.6 Hz), 4.23-4.34 (3H, m), 5.10 (1H, m), 6.94-6.99 (3H, m), 7.30 (2H, t, J=8.1 Hz), 7.72 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 12.85 (1H, s)。

20

【0339】

(136-3): 7mlのジクロロメタン中、前記工程(136-2)からの化合物0.15g(0.47mmol)の溶液に、触媒量のDMF及び0.12mlの塩化オキサリル(1.40mmol)を添加し、そしてその溶液を室温で2時間、攪拌した。前記溶液を濃縮し、そして残留溶媒を、トルエンと共に2度、共沸除去した。4mlのジクロロメタン中、前記残渣の溶液に、1mlのジクロロメタン中、例1の工程(1-2)からの化合物0.105mmolの溶液を、氷冷却下で添加し、そしてその溶液を室温に暖め、そして1時間、攪拌した。反応の完結後、水を添加した。その混合物を、クロロホルムにより2度、抽出した。有機層を飽和ブラインにより洗淨し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして蒸発した。残渣を、ジイソプロピルエーテルと共に粉碎し、0.25gのN-[2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-4-(5-フェノキシメチル-1,3-オキサゾリン-2-オン-3-イル)ベンズアミドを得た。

30

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ. ppm: 1.52 (9H, s), 4.11 (1H, dd, J=5.9, 6.6 Hz), 4.21-4.27 (3H, m), 5.01 (1H, m), 6.84 (1H, br. s), 6.91 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.01 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.12-7.34 (5H, m), 7.68 (2H, d, J=8.8 Hz)。

【0340】

(136-4): 4mlのアセトニトリル中、前記工程(136-3)からの化合物0.22g(1.43mmol)の溶液に、0.1mlのトリメチルシリルヨウ化物(0.703mmol)を室温で添加し、そしてその溶液を2時間、攪拌した。飽和水性チオ硫酸ナトリウムの添加の後、その混合物を酢酸エチルにより2度、抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして蒸発した。残渣をメタノールから再結晶化し、0.13gのN-(2-アミノフェニル)-4-(5-フェノキシメチル-1,3-オキサゾリン-2-オン-3-イル)ベンズアミド(収率:74%)を、白色結晶として得た。

40

【0341】

mp: 165-170°C (分解)。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ. ppm: 4.01 (1H, dd, J=6.6, 9.6 Hz), 4.28-4.34 (3H, m), 5.12 (1H, m), 5.23 (2H, br. s), 6.64 (1H, t, J=7.4 Hz), 6.81 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.95-7.00 (3H, m), 7.18 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.31 (2H, t, J=8.1 Hz), 7.7

50

2 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.05 (2H, d, J=8.8 Hz), 9.69 (1 H, s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3393,1740, 1610,1508, 1253。

例136に記載のようにして、例137~143の化合物を調製し、それらの融点 (mp)、 ^1H NMRデータ及び/又はIRデータの個々を下記に示す。

【0342】

例 137: N-(2-アミノフェニル)-4-[5-(4-ニトロフェノキシ)メチル-1,3-オキサゾリン-2-オン-3-イル]ベンズアミド (表 43: 化合物 2):

mp: 162-164°C。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 3.97 (1 H, dd, J=6.6, 9.5 Hz), 4.10 (1H, dd, J=5.1, 11.0 Hz), 4.17 (1 H, dd, J=3.7, 11.0 Hz), 4.27 (1 H, t, J=8.8 Hz), 6.53-6.80 (6H, m), 6.97 (1 H, t, J=8.1 Hz), 7.16 (1 H, d, J=6.6 Hz), 7.72 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.04 (2H, d, J=8.8 Hz), 9.65 (1 H, s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3356,2365, 1741,1609, 1510,1247。

【0343】

例 138: N-(2-アミノフェニル)-4-(5-ベンジルオキシメチル-1,3-オキサゾリン-2-オン-3-イル)ベンズアミド 塩酸塩 (表 43: 化合物 3の塩酸塩):

mp: 181-183 °C。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 3.69 (1H, dd, J=5.2, 11.0 Hz), 3.76 (1 H, dd, J=3.7, 11.0 Hz), 3.91 (1H, dd, J=5.9, 8.8 Hz), 4.59 (2H, s), 4.93 (1H, m), 7.26-7.41 (8H, m), 7.51 (1H, m), 7.74 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.15 (2H, d, J=8.8 Hz), 10.42 (1 H, s)。

【0344】

例 139: N-(2-アミノフェニル)-4-[5-(ピリジン-3-イル)オキシメチル-1,3-オキサゾリン-2-オン-3-イル]ベンズアミド (表 43: 化合物 4):

mp: 199-201°C。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 4.01 (1H, dd, J=6.6, 8.8 Hz), 4.28-4.46 (3H, m), 4.96 (2H, br. s), 5.14 (1 H, m), 6.61 (1H, t, J=7.4 Hz), 6.79 (1 H, d, J=7.4 Hz) 6.98 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.16 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.36 (1H, dd, J=4.4, 8.1 Hz), 7.44 (1 H, dd, J=1.5, 8.1 Hz)。

IR (KBr) cm^{-1} : 2815,2631, 2365,1752, 1610,1520, 1225。

【0345】

例 140: N-(2-アミノフェニル)-4-[5-(ピリジン-3-イル)メチルオキシメチル-1,3-オキサゾリン-2-オン-3-イル]ベンズアミド (表 43: 化合物 5):

mp: 160-164°C (分解)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 3.73 (1H, dd, J=5.2, 11.7 Hz), 3.79 (1H, dd, J=2.9, 11.7 Hz), 3.91 (1H, dd, J=5.9, 8.8 Hz), 4.21 (1H, t, J=8.8 Hz), 4.62 (2H, s), 4.91 (3H, br. s), 6.60 (1 H, t, J=7.4 Hz), 6.78 (1 H, d, J=7.4 Hz), 6.98 (1 H, t, J=7.4 Hz), 7.16 (1 H, d, J=7.4 Hz), 7.38 (1 H, dd, J=4.4, 7.4 Hz), 7.69 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.71 (1H, m), 8.03 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.51 (1H, dd, J=1.5, 4.4 Hz), 8.54 (1H, d, J=1.5 Hz), 9.65 (1H, s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3368,1742, 1648,1608, 1492,1226。

【0346】

例 141: N-(2-アミノフェニル)-4-[5-(3-ニトロフェノキシ)メチル-1,3-オキサゾリン-2-オン-3-イル]ベンズアミド (表 43: 化合物 6):

mp: 230°C (分解)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 4.04 (1 H, t, J=8.8 Hz), 4.32 (1 H, t, J=8.8 Hz), 4.41-4.53 (2H, m), 4.91 (2H, s), 5.15 (1H, m), 6.61 (1H, t, J=7.4 Hz), 6.79 (1 H, d, J=7.4 Hz), 6.98 (1 H, t, J=7.4 Hz), 7.16 (1 H, d, J=7.4 Hz), 7.46 (1 H, dd, J=1.5, 8.1 Hz), 7.61 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.71-7.79 (3H, m), 7.87 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.06 (2H, d, J=8.8 Hz), 9.66 (1 H, s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3363, 3095, 2365, 1741, 1608, 1529。

【0347】

例 142: N-(2-アミノフェニル)-4-[5-(ピリジン-2-イル)メチルオキシメチル-1,3-オキサゾリン-2-オン-3-イル]ベンズアミド (表 44: 化合物 7):

mp: 172-174°C。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 3.79 (1H, dd, $J=5.2, 11.0$ Hz), 3.85 (1H, dd, $J=2.9, 11.0$ Hz), 3.95 (1H, dd, $J=6.6, 9.6$ Hz), 4.23 (1H, t, $J=9.6$ Hz), 4.67 (2H, s), 4.90 (2H, s), 4.95 (1H, m), 6.60 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 6.78 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.97 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.16 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J=5.2, 6.6$ Hz), 7.40 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 7.70 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.78 (1H, dt, $J=2.2, 7.4$ Hz), 8.03 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.51 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 9.64 (1H, s)。

IR (KBr) cm^{-1} : 3369, 1743, 1651, 1608, 1492, 1283。

【0348】

例 143: N-(2-アミノフェニル)-4-[5-(ピリジン-2-イル)オキシメチル-1,3-オキサゾリン-2-オン-3-イル]ベンズアミド (表 44: 化合物 8):

mp: (非晶性)。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 3.96 (1H, dd, $J=5.9, 9.6$ Hz), 4.21-4.40 (3H, m), 4.90 (2H, s), 5.03 (1H, m), 6.28 (1H, t, $J=6.6$ Hz), 6.43 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 6.60 (1H, t, $J=6.6$ Hz), 6.78 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 6.97 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.15 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 7.46 (1H, dt, $J=7.4, 1.5$ Hz), 7.67 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.69 (1H, m), 8.03 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 9.64 (1H, s)。

【0349】

例 144: N-(2-アミノフェニル)-4-[N-[3-[(ピリジン-3-イル)メチルアミノ]シクロブテン-1,2-ジオン-4-イル]アミノメチル]ベンズアミド (表 44: 化合物 9):

(144-1): 2mlのTHF中、0.073gの3,4-*n*-ブトキシ-3-シクロブテン (0.323 mmol) の溶液に、例 1 の工程 (1-4) からの化合物 0.1g (0.293 mmol) を添加し、そしてその溶液を 4 時間、攪拌した。0.33mlの3-アミノメチルピリジン (0.327 mmol) の添加の後、溶液を 1 日間、反応せしめた。反応の完結の後、水を前記溶液に添加し、そしてその混合物をメチルエチルケトンにより 2 度、抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして蒸発した。残渣を、メタノールと共に粉碎し、0.12gのN-[2-(*N*-tert-ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル)-4-[N-[3-[(ピリジン-3-イル)メチルアミノ]シクロブテン-1,2-ジオン-4-イル]アミノメチル]ベンズアミド (収率: 78%) を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 1.44 (9H, s), 4.75-4.81 (4H, m), 7.15 (1H, dt, $J=2.2, 7.4$ Hz), 7.20 (1H, dt, $J=2.2, 7.4$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J=2.2, 7.4$ Hz), 7.47 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.54 (2H, dd, $J=2.2, 7.4$ Hz), 7.73 (1H, m), 7.94 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 8.50 (1H, m), 8.55 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 8.67 (1H, s), 9.82 (1H, s)。

【0350】

(144-2): 4mlのジオキサン及び1mlのメタノール中、前記工程 (144-1) からの化合物 0.1g (0.19 mmol) の溶液に、4mlの4*N*の塩酸-ジオキサンを添加し、そしてその混合物を 2 時間、反応せしめた。反応の完結後、その混合物を濃縮し、そして飽和水性炭酸水素ナトリウムにより中和した。メチルエチルケトンに前記混合物に添加し、そして沈殿した結晶を濾過により集め、0.04gのN-(2-アミノフェニル)-4-[N-[3-[(ピリジン-3-イル)メチルアミノ]シクロブテン-1,2-ジオン-4-イル]アミノメチル]ベンズアミド (収率: 49%) を得た。

mp: 230 °C。

^1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6). δ . ppm: 4.76 (2H, s), 4.79 (2H, s), 4.90 (2H, s), 6.60 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 6.78 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 6.97 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.16 (1H

, d, J=7.4 Hz), 7.39 (1 H, m), 7.43 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.73 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.97 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.99 (1H, br. s), 8.51 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.55 (1H, s), 9.64 (1 H, s)。

【0351】

例 145: N-(2-アミノフェニル)-4-[3-(ピリジン-3-イル)メチルイミダゾリン-2-オン-1-イル]メチルベンズアミド (表44: 化合物10) :

(145-1): 炭酸カリウム (7.88g; 57mmol) を、30mlのDMF中、4.92gのエチレンウレア (57mmol)、5.73gのメチル4-ブロモメチルベンゾエート (25mmol) 及び1.85gのテトラ-n-ブチルアンモニウムヨウ化物 (5.0mmol) の溶液に添加し、そしてその混合物を、攪拌しながら、80℃で5時間、加熱した。冷却後、固形物を濾過により集め、そして酢酸エチルにより洗浄した。濾液を濃縮した。残渣を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (溶離剤: 酢酸エチル: メタノール=10: 1) により精製した。得られる淡黄色の油状物に、ジイソプロピルエーテルを添加し、そして沈殿した固形物を濾過により集め、そして乾燥し、3.36gのN-(4-メトキシカルボニルフェニルメチル) イミダゾリン-2-オン (収率: 57.4%) を、淡褐色の固形物として得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ . ppm: 3.28-3.35 (2H, m), 3.41-3.47 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.42 (2H, s), 4.61 (1 H, br. s), 7.35 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.01 (2H, d, J=8.1 Hz)。

【0352】

(145-2): 飽和水性炭酸水素ナトリウムを、2.05gの3-クロロメチルピリジン塩酸塩 (12.5mmol) に添加し、そしてその混合物を酢酸エチルにより抽出した。有機層を飽和ブラインにより洗浄し、乾燥し、そして蒸発した。残留溶媒を、トルエンにより残渣から共沸除去した。その残渣に、5mlのDMF及び次に0.37gのテトラ-n-ブチルアンモニウムヨウ化物 (1.0mmol) を添加し、DMF中、ハロゲン化ベンジルの溶液を調製した。5mlのDMF中、0.30gの水素化ナトリウム (60%油状分散液) (7.5mmol) の懸濁液に、10mlのDMF中、前記工程 (145-1) からの化合物1.17g (5.0mmol) の溶液をゆっくりと滴下し、そしてその溶液を室温で30分間、攪拌した。上記ハロゲン化ベンジルの溶液の添加の後、その得られる溶液を、攪拌しながら、80℃で7時間、加熱し、そして次に、室温で一晩、放置した。

【0353】

DMFの除去後、残渣を、酢酸エチルと水との間に分けた。水性層を、酢酸エチル-メチルエチルケトン (2: 1) により抽出した。組合された有機層を、飽和ブラインにより洗浄し、乾燥し、そして蒸発した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (溶離剤: 酢酸エチル: メタノール=10: 1) により精製し、1.17gのN-(4-メトキシカルボニルフェニルメチル)-N'-(ピリジン-3-イル)メチルイミダゾリン-2-オン (収率: 72.3%) を、褐色の油状物として得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ . ppm: 3.20 (4H, s), 3.92 (3H, s), 4.44 (2H, S), 4.46 (2H, S), 7.27-7.36 (3H, m), 7.64-7.69 (1H, m), 8.01 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.53-8.56 (2H, m)。

【0354】

(145-3): 8mlのメタノール及び8mlの水中、前記工程 (145-2) からの化合物0.55g (1.7mmol) の溶液に、110mgの水酸化リチウム-水和物 (1.7mmol) を室温で添加し、そしてその溶液を、攪拌しながら、50℃で1.5時間、加熱した。追加の水酸化リチウム-水和物 (0.05g; 1.2mmol) を添加し、そしてその溶液を50℃でさらに1.5時間、攪拌した。その溶液を、10%塩酸により、pH 3~4に酸性化した。飽和ブラインを添加し、そしてその混合物を、酢酸エチルにより2度、及び酢酸エチル-メチルエチルケトン (1: 1) により1度、抽出した。有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして蒸発した。残渣を乾燥し、0.32gの4-[3-(ピリジン-3-イル)メチルイミダゾリン-2-オン-1-イル]メチル安息香酸 (収率: 61%) を、褐色の油状物として得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ . ppm: 3.17 (2H, s), 3.20 (2H, s), 4.36 (2H, s),

4.38 (2H, s), 7.35-7.42 (3H, m), 7.68 (1 H, dd, J=6.6 Hz), 7.92 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.51 (2H, m)。

【0355】

(145-4) : 12mlのジクロロメタン中、前記工程(145-3)からの化合物0.31g (1.0 mmol) の溶液に、0.3mlの塩化オキサリン (3.5mmol) を室温で滴下し、そしてその溶液を室温で30分間、及び次に40℃で1.5時間、攪拌した。蒸発の後、残留溶液を、トルエンと共に共沸除去し、そして残渣を10mlのジクロロメタンに懸濁した。その懸濁液に、氷冷却下で、2mlのジクロロメタン及び2mlのピリジン中、例1の工程(1-2)からの化合物0.21g (1.0mmol) を滴下した。前記混合物を、攪拌しながら、室温に暖め、そして室温で一晩、放置した。飽和水性炭酸水素ナトリウムの添加の後、その混合物をクロロホルムにより抽出した。有機層を飽和ブラインにより洗浄し、乾燥し、そして蒸発した。残渣を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (溶離剤：酢酸エチル：メタノール=20:1) により精製し、0.1gのN-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル)-4-[3-(ピリジン-3-イルメチル) イミダゾリン-2-オン-1-イル]メチルベンズアミド (収率：20%) を、褐色の油状物として得た。 10

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃). δ . ppm: 1.52 (9H, s), 3.20 (4H, s), 4.45 (2H, s), 4.48 (2H, s), 6.75 (1 H, br. s), 7.15-7.40 (5H, m), 7.65-7.70 (2H, m), 7.83 (1 H, d, J=7.3 Hz), 7.94 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.50-8.60 (3H, br. m)。

【0356】

(145-5) : 2mlのジオキササン中、前記工程(145-4)からの化合物100mg (0.20mmol) の溶液に、2mlの4Nの塩酸-ジオキササン及び次に、0.5mlのメタノールを添加し、混合物を均質にした。2時間の攪拌の後、溶液を飽和炭酸水素ナトリウムにより中和し、そして酢酸エチルにより抽出した。有機層を、飽和ブラインにより洗浄し、乾燥し、そして蒸発した。残渣を、減圧で乾燥し、47mgのN-(2-アミノフェニル)-4-[3-(ピリジン-3-イル)メチルイミダゾリン-2-オン-1-イル]メチルベンズアミド (収率：58%) を、褐色の油状物として得た。 20

mp: (非晶性)。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ . ppm: 3.20 (4H, s), 4.37 (2H, s), 4.39 (2H, s), 4.87 (2H, br. s), 6.60 (1 H, dd, J=7.3, 7.3 Hz), 6.78 (1 H, d, J=8.1 Hz), 6.97 (1 H, dd, J=6.6, 7.3 Hz), 7.16 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.35-7.41 (3H, m), 7.68 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.90-8.00 (2H, m), 8.50 (2H, br. s), 9.63 (1 H, br. s)。 30

【0357】

例 146 : N-(2-アミノフェニル)-4-[4-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノメチル]ベンズアミド0.5フマレート (表27：化合物82のフマレート) の調製 :

10mlのメタノールに、例48からの化合物310mgを添加し、そしてその混合物を加熱し、固形物を溶解した。その溶液に、メタノール中、96mgのフマル酸を添加し、そしてその溶液を冷却した。沈殿した結晶を、濾過により集め、そして5mlのメタノールから再結晶化し、200mgの所望する生成物 (収率：56%) を得た。

mp: 166-167℃。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ . ppm: 4.28 (2H, d, J=6.6 Hz), 5.10 (2H, s), 6.60 (1 H, t, J=8.0 Hz), 6.63 (1 H, s), 6.78 (1 H, d, J=8.0 Hz), 6.90-7.50 (5H, m), 7.70-8.00 (4H, m), 8.53 (1 H, d, J=3.6 Hz), 8.60 (1 H, s), 9.63 (1 H, s)。 40

IR (KBr) cm⁻¹: 3332, 1715, 1665, 1505, 1283, 1136, 1044, 983, 760, 712。

C₂₁H₂₀N₄O₃ + 1/2C₄H₄O₄ についての元素分析 :

【0358】

【表 5 2】

表52

	C	H	N
計算値	63.59	5.10	12.90
実測値	63.56	5.22	12.97

10

【0359】

例146に記載のようにして、例147～149の化合物を調製し、それらの融点（mp）、¹H NMRデータ及び/又は元素分析データの個々を下記に示す。

【0360】

例 147: N- (2-アミノフェニル)-4- [N- (ピリジン-3-イル) メトキシカルボニルアミノメチル] ベンズアミド マレエート (表 27:化合物 82のマレエート):

mp: 123-124°C。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ . ppm: 4.28 (2H, d, J=6.6 Hz), 5.11 (2H, s), 6.24 (2H, s), 6.66 (1 H, t, J=8.0 Hz), 6.83 (1 H, d, J=8.0 Hz), 6.90-8.00 (9H, m), 8.56 (1 H, d, J=3.6 Hz), 8.62 (1 H, s), 9.69 (1 H, s)。

20

IR (KBr) cm⁻¹: 3298,1719, 1546,1365, 1313,1250, 1194,1149, 1044,993, 862, 751。
C₂₁H₂₀N₄O₃ + C₄H₄O₄ + 0.3H₂O についての元素分析:

【0361】

【表 5 3】

表53

	C	H	N
計算値	60.31	4.98	11.25
実測値	60.52	5.12	11.03

30

【0362】

例 148: N- (2-アミノフェニル)-4- [N- (ピリジン-3-イル) メトキシカルボニルアミノメチル] ベンズアミド 塩酸塩 (表 27:化合物 82の塩酸塩):

mp: 140°C (分解)。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ . ppm: 4.31 (2H, d, J=5.8 Hz), 5.24 (2H, s), 7.10-7.60 (6H, m), 7.90-8.50 (5H, m), 8.70-8.90 (2H, m), 10.46 (1H, s)。

IR (KBr) cm⁻¹: 2553,1715, 1628,1556, 1486,1254, 1049,778, 687。

40

【0363】

例 149: N- (2-アミノフェニル)-4- [N- (ピリジン-3-イル) オキシアセチルアミノメチル] ベンズアミド 0.7 フマレート (表 25:化合物 61のフマレート):

例 146に記載のようにして、標記化合物を、例46の化合物から調製した。

mp: 154-155°C。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆). δ . ppm: 4.42 (2H, d, J=5.9 Hz), 4.69 (1 H, s), 6.60 (1 H, t, J=8.0 Hz), 6.63 (0.7H, s) 6.78 (1 H, d, J=8.0 Hz), 6.90-7.50 (6H, m), 7.93 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.20-8.40 (2H, m), 8.82 (1 H, br. s), 9.63 (1 H, s)。

IR (KBr) cm⁻¹: 3324,1709, 1631,1521, 1457,1428, 1260,1064, 806,698。

50

$C_{21}H_{20}N_4O_3 + 0.7C_4H_4O_4 + 0.7H_2O$ についての元素分析：

【0364】

【表54】

表54

	C	H	N
計算値	60.79	5.19	11.91
実測値	60.95	5.20	11.75

10

【0365】

W098/35958号に記載される化合物（化合物a）及びEP0847992号に記載される化合物（化合物b）は引用により組込まれる。

しかしながら、W098/35958号に記載される化合物（化合物A）及びEP0847992号に記載される化合物（化合物B）は、単独で適用される場合、疾病に対してマイナーな効果のみを示す。

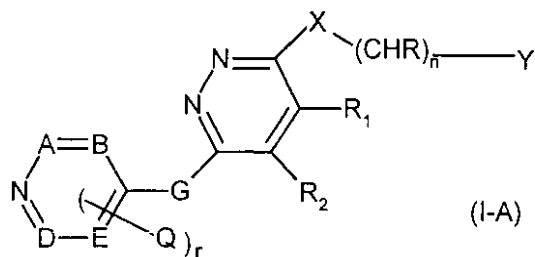
しかしながら、上記に論じられるような癌又は腫瘍、又は疾病に通用される場合、明白な効果を示す薬剤についての高い要求が存在する。従って、それらの問題を克服することができる、薬剤、例えば配合物又は組合せについての高い要求が存在する。

20

【0366】

a) 下記式I-A：

【化29】



30

【0367】

[式中、r は、0～2であり；

n は、0～2であり；

m は、0～4であり；

R^1 及び R^2 は、

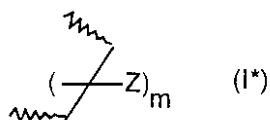
(i) 低級アルキルであり、あるいは

(ii) 一緒になって、下記式I*：

40

【0368】

【化 3 0】

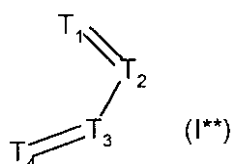


で表される橋を形成し、前記結合は2つの末端炭素原子を通して達成され、あるいは
【0 3 6 9】

10

(iii) 一緒になって、下記式 I^{**} :

【化 3 1】



20

【0 3 7 0】

で表される橋を形成し、前記環員 T₁, T₂, T₃ 及び T₄ の1つ又は2つが窒素であってもよく、そして他は、個々の場合、CHであり、そして前記結合は T₁ 及び T₄ を通して達成され；

A, B, D 及び E は、お互い独立して、N 又は CH であり、但し 2 よりも多くないそれらの基が N であり；

G は、低級アルキレン、アシルオキシもしくはヒドロキシにより置換された低級アルキレン、-CH₂-O-, -CH₂-S-, -CH₂-NH-, オキサ (-O-)、チア (-S-) 又はイミノ (-NH-) であり、

30

Q は、低級アルキルであり；

R は、H 又は低級アルキルであり；

X は、イミノ、オキサ又はチアであり；

Y は、置換されていないか又は置換されたアリール、ピリジル又はシクロアルキルであり；そして

【0 3 7 1】

Z は、アミノ、一もしくは二置換されたアミノ、ハロゲン、アルキル、置換されたアルキル、ヒドロキシ、エーテル化されたもしくはエステル化されたヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、エステル化されたカルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、N-一もしくは、N, N-二置換されたカルバモイル、アミジノ、グアニジノ、メルカプト、スルホ、フェニルチオ、フェニル-低級アルキルチオ、アルキルフェニルチオ、フェニルスルホニル、フェニル-低級アルキルスルフィニル又はアルキルフェニルスルフィニルであり、置換基 Z は、1 よりも多くの基 Z が存在する場合、お互い同じであるか又は異なり；そして

40

存在する場合、波線により特徴づけられる結合は、単結合又は二重結合のいずれかであり；あるいは

【0 3 7 2】

1 又は複数の N 原子が酸素原子を担持する、前記定義された化合物の N-オキシドであり；

但し、Y がピリジル又は置換されていないシクロアルキルである場合、X はイミノであり

50

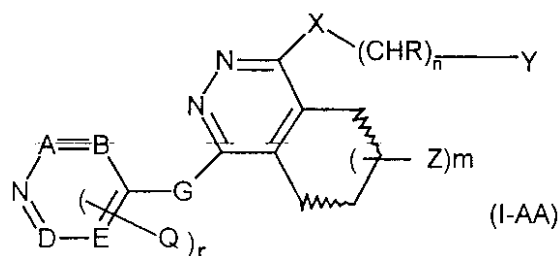
、そして残りの基は定義される通りであり、Gは、低級アルキレン、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、オキサ及びチアを含んで成る群から選択される]

で表される化合物群からの少なくとも1つの化合物；又はその塩；あるいは

【0373】

下記式I-AA:

【化32】



10

【0374】

[式中、rは、0～2であり；

nは、0～2であり；

mは、0～4であり；

A, B, D及びEは、お互い独立して、N又はCHであり、但し2よりも多くないそれらの基がNであり；

Gは、低級アルキレン、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 、オキサ、チア又はイミノであり

Qは、メチルであり；

Rは、H又は低級アルキルであり；

Xは、イミノ、オキサ又はチアであり；

Yは、置換されていないか又は置換されたアリール、ピリジル又はシクロアルキルであり；そして

【0375】

Zは、アミノ、一もしくは二置換されたアミノ、ハロゲン、アルキル、置換されたアルキル、ヒドロキシ、エーテル化されたもしくはエステル化されたヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、エステル化されたカルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、N一もしくは、N, N二置換されたカルバモイル、アミジノ、グアニジノ、メルカプト、スルホ、フェニルチオ、フェニル低級アルキルチオ、アルキルフェニルチオ、フェニルスルホニル、フェニル低級アルキルスルフィニル又はアルキルフェニルスルフィニルであり、置換基Zは、1よりも多くの基Zが存在する場合、お互い同じであるか又は異なり；そして

40

【0376】

波線により特徴づけられる結合は、単結合又は二重結合のいずれかであり；又は

1又は複数のN原子が酸素原子を担持する、前記定義された化合物のN-オキシドであり；

但し、Yがピリジル又は置換されていないシクロアルキルである場合、Xはイミノであり、そして残りの基は定義される通りであり、Gは、低級アルキレン、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、オキサ及びチアを含んで成る群から選択される]

【0377】

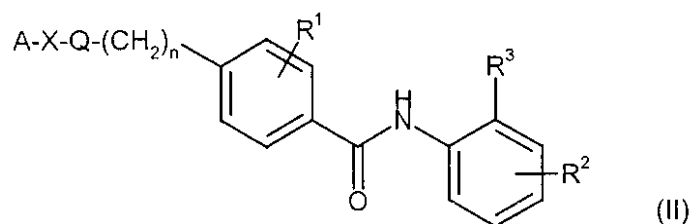
で表される化合物群からの少なくとも1つの化合物；又はその塩；並びに

【0378】

50

b) 下記式 II :

【化 3 3】



10

【0 3 7 9】

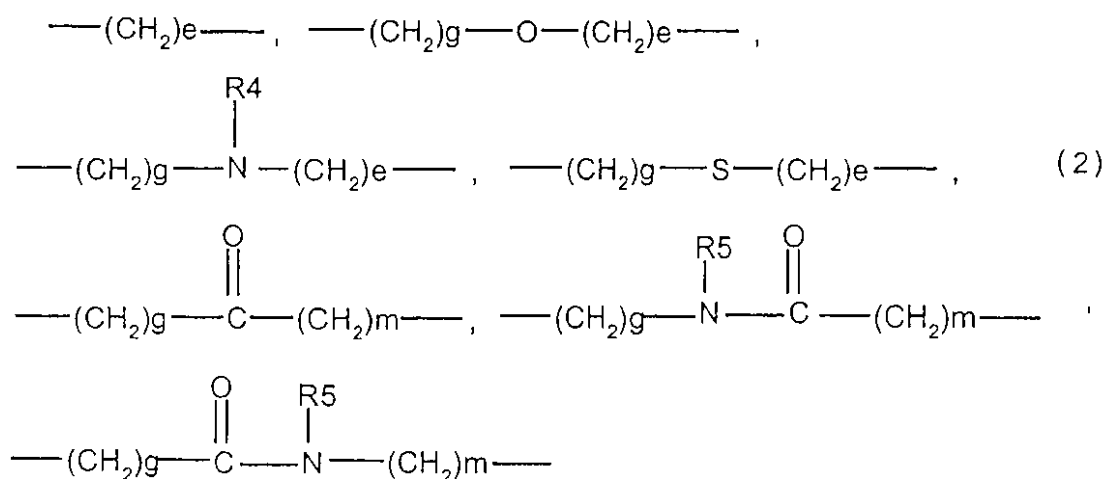
〔式中、Aは、任意に置換されていてもよいフェニル基又は任意に置換されていてもよい複素環式基であり、ここで前記フェニル基又は複素環式基についての置換基が、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～4個の炭素原子を有するアミノアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルアミノ基、1～4個の炭素原子を有するアシル基、1～4個の炭素原子を有するアシルアミノ基、1～4個の炭素原子を有するアルキルチオ基、1～4個の炭素原子を有するペルフルオロアルキル基、1～4個の炭素原子を有するペルフルオロアルキルオキシ基、カルボキシ基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル基、フェニル基及び複素環式基から成る群から選択された1～4個の置換基であり；

20

【0 3 8 0】

Xは、結合、又は下記構造：

【化 3 4】



30

40

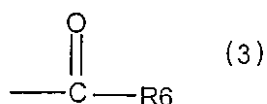
【0 3 8 1】

を有する成分であり、ここでeは1～4の整数であり；g及びmは独立して、0～4の整数であり；R⁴は水素原子又は1～4個の炭素原子を有する、任意に置換されていてもよいアルキル基、又は下記式(3)：

【0 3 8 2】

50

【化 3 5】



【0 3 8 3】

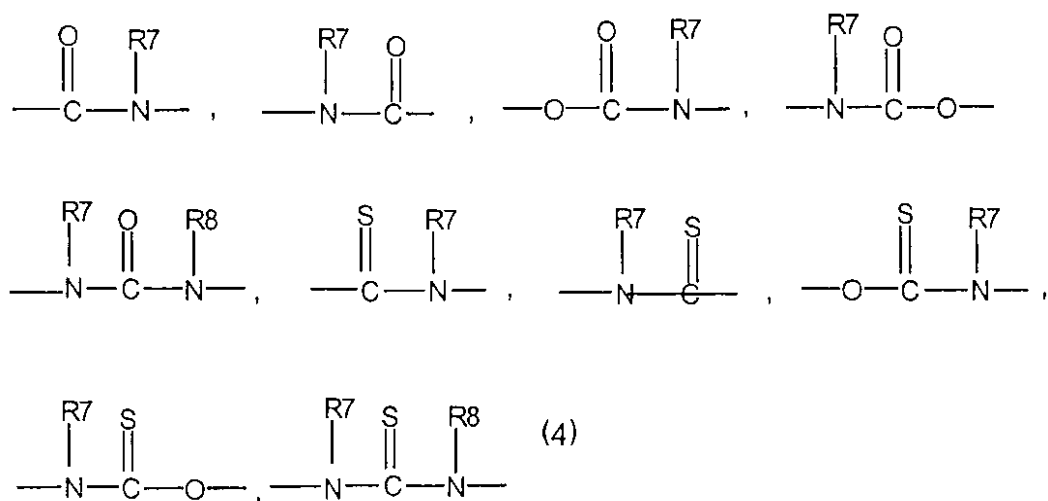
(式中、 R^6 は、1～4個の炭素原子を有する、任意に置換されていてもよいアルキル基、1～4個の炭素原子を有するペルフルオロアルキル基、フェニル基又は複素環式基である)で表されるアシル基であり； R^5 は、水素原子、又は1～4個の炭素原子を有する、任意に置換されていてもよいアルキル基であり；

n は0～4の整数であり、但し X が結合である場合、 n は0ではなく；

【0 3 8 4】

Q は、下記式(4)：

【化 3 6】



【0 3 8 5】

(式中、 R^7 及び R^8 は独立して、水素原子又は1～4個の炭素原子を有する、任意に置換されたアルキル基である)であらわされる構造から選択された構造を有する成分であり；

R^1 及び R^2 は独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～4個の炭素原子を有するアミノアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルアミノ基、1～4個の炭素原子を有するアシル基、1～4個の炭素原子を有するアシルアミノ基、1～4個の炭素原子を有するアルキルチオ基、1～4個の炭素原子を有するペルフルオロアルキル基、1～4個の炭素原子を有するペルフルオロアルキルオキシ基、カルボキシ基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル基であり；

R^3 は、ヒドロキシ基又はアミノ基である]

で表される化合物群からの少なくとも1つの化合物、又は医薬的に許容できるその塩を含んで成る組合せが、既知の単一化合物の欠点を克服するであろうことが現在、見出された。

【0 3 8 6】

10

20

30

40

50

特に、

a) 一般式 I-A)又は式 I-AA)の少なくとも1つの化合物、及び

b) 一般式 II) の少なくとも1つの化合物、及び

c) 抗-エストロゲン、抗-プロゲステロン及び抗-アンドロゲンを含んで成る群から取られる少なくとも1つの抗-ホルモン化合物を含んで成る組合せが、既知の単一化合物の欠点を克服することが見出された。

例えば、一般式 I-A)又は式 I-AA、及び一般式 II) の化合物、及び抗-ホルモン化合物タモキシフェン又はその誘導体の組合せが、腫瘍質量の急速な低下を示す。

タモキシフェンの他に、他の抗-ホルモン化合物、例えばオナプリストン又はその誘導体、及びジヒドロスピロレノン又はその誘導体がまた、組合せに使用され得る。

10

【0387】

さらに、次の化合物が、抗-ホルモン化合物として選択される：

i) 下記の抗-エストロゲン化合物：

(Z)-2-[p-(1, 2-ジフェニル-1-ブテニル)フェノキシ]-N, N-ジメチルエチル-アミン (タモキシフェン)、

1-[2-[4-(6-メトキシ-2-フェニル-3, 4-ジヒドロ-1-ナフチル)フェノキシ]-エチル]-ピロリジン塩酸塩 (ナホキシジン)、

1-[p-(2-ジエチルアミノエトキシ)フェニル]-2-(p-メトキシフェニル)-1-フェニルエタノール (Mer25)、

11 α -メトキシ-17 α -エチニル-1, 3, 5(10)-エストラトリエン-3, 17 β -ジオール、

20

16 β -エチルエストラジオール、

11-(3, 17 β -ジヒドロキシ-1, 3, 5(10)-エストラトリエン-7 α -イル)ウンデカン酸 (N-ブチル-N-メチル) アミド、

[6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)ベンゾ[b]チエン-3-イル-[2-(ピペリジニル)エトキシ]エトキシ]フェニル]メタノン、

の群から選択される少なくとも1種の抗-ホルモン化合物、

【0388】

ii)下記の抗-プロゲステロン化合物：

11 β -[(4-N,N-ジメチルアミノ)フェニル]-17 β -ヒドロキシ-17 α -プロピニル-4,9(10)エストロリジエン-3-オン、

30

11 β -[(4-N,N-ジメチルアミノ)フェニル]-17 β -ヒドロキシ-18-メチル-17 α -プロピニル-4, 9(10)-エストラジエン-3-オン、

11 β -[(4-N,N-ジメチルアミノ)フェニル]-17 $\alpha\beta$ -ヒドロキシ-17 $\alpha\alpha$ -プロピニル-D-ホモ-4, 9(10)-16-エストラトリエン-3-オン、

11 β -p-メトキシフェニル-17 β -ヒドロキシ-17 α -エチニル-4, 9(10)-エストラジエン-3-オン、

11 β -(4-ジメチルアミノフェニル)-17 α -ヒドロキシ-17 β -(3-ヒドロキシプロピル)-13-メチル-4, 9-ゴナジエン-3-オン、

11 β -(4-ジメチルアミノフェニル)-17 α -ヒドロキシ-17-(3-ヒドロキシプロピル)-13 α -エストラ-4, 9-ジエン-3-オン (オナプリストン)、

40

から成る群から選択される少なくとも1種の抗ホルモン化合物；並びに

【0389】

iii)下記の抗-アンドロゲン化合物：

6-クロロ-17-ヒドロキシ-1 α , 2 α -メチレンプレグナ-4, 6-ジエン-3, 20-ジオン、

6-クロロ-17-ヒドロキシプレグナ-4, 6-ジエン-3, 20-ジオン、

6-クロロ-17-ヒドロキシプレグナ-1, 4, 6-トリエン-3, 20-ジオン、

6-クロロ-3, 17-ジヒドロキシ-1 α , 2 α -メチレンプレグナ-4, 6-ジエン-20-オン、

6-クロロ-3-メトキシ-17-ヒドロキシ-1 α , 2 α -メチレンプレグナ-4, 6-ジエン-20-オン、

50

6-フルオロ-17-ヒドロキシ-1 α , 2 α -メチレンプレグナ-4, 6-ジエン-3,20- ジオン,
17-ヒドロキシ-1 α , 2 α -メチレンプレグナ-4, 6-ジエン-3,20-ジオン,
4, 6-ジクロロ-17-ヒドロキシ-1 α , 2 α -メチレンプレグナ-4, 6-ジエン-3,20-ジオン,

6-クロロ-17-ヒドロキシ-1 α , 2 α -メチレンプレグナ-4, 6-ジエン-3,20- ジオンアセテート (シプロテロンアセテート),

6-クロロ-17-ヒドロキシプレグナ-4, 6-ジエン-3,20-ジオンアセテート (クロルマジオンアセテート),

6-クロロ-17 α β -アセトキシ-17 α α -メチル-1 α , 2 α -メチレン-D-ホモ- 4,6-アンドロスタジエン3, 17-ジオン,

6-クロロ-17 α -アセトキシ-17 β -メチル-1 α , 2 α -メチレン-D-ホモ- 4,6-アンドロスタジエン3, 17 α -ジオン,

2-メチル-N- [4-ニトロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル]-プロピオンアミド (フルタミド),

2-ヒドロキシ-2-メチル-N- [4-ニトロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル]- プロピオンアミド,

2-メチル-4- [4-ニトロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル]-5, 6-ジヒドロ-2H-1,2, 4-オキサジアジン-3-オン,

6 β , 7 β , 15 β , 16 β -ジメチレン-3-オキソ-17 α -プレグン-4-エン-21, 17- カルボラクトン (ジヒドロスピロレノン),

の群から選択される少なくとも1種の抗ホルモン化合物。

【0390】

a) が、

r が0～2であり、

n が0又1であり、

m が0又は1であり、

A, B, D及びEが個々の場合、CHであり、

Gが、低級アルキレン、特にメチレンであり、

Qが、Aに, Dに, 又はA及びDに結合したメチルであり、

Rが、H又は低級アルキルであり、

Xが、イミノであり、

Yが、置換されていないか、又はお互い独立して、アミノ；低級アルカノイルアミノ；ハロゲン；低級アルキル；ハロゲン-低級アルキル；ヒドロキシ；低級アルコキシ；フェニル-低級アルコキシ；シアノを含んで成る群からの1又は2個の置換基により置換されたフェニル、又はピリドールであり；

Zが、アミノ；N-低級アルキルアミノ；ヒドロキシ-低級アルキルアミノ；フェニル-低級アルキルアミノ；N, N-ジ-低級アルキルアミノ；n-フェニル-低級アルキル-N-低級アルキルアミノ；N, N-ジ-低級アルキルフェニルアミノ；低級アルカノイルアミノ；又はベンゾイルアミノ又はフェニル-低級アルコキシカルボニルアミノを含んで成る群からの置換基であり（ここで、個々の前記フェニル基は、置換されていないか、又は特に、ニトロ又はアミノにより、又はハロゲン、アミノ、N-低級アルキルアミノ、N, N-ジ-低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル又はカルバモイルにより置換される）；又はハロゲンであり；そして波線により特徴づけられる結合は、個々の場合、二重結合であるか、又は個々の場合、単結合である、式I-Aの化合物群からの少なくとも1つの化合物；又はその塩を含んで成る、それらの組合せが特に興味あるものである。

【0391】

a) が、

r は、0～2であり；

n は、0又は1であり；

10

20

30

40

50

mは、0又は1であり；

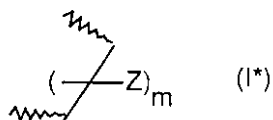
R¹及びR²は、

(i) 低級アルキルであり、あるいは

(ii) 一緒になって、下記式I*：

【0392】

【化37】



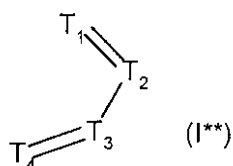
10

で表される橋を形成し、前記結合は2つの末端炭素原子を通して達成され、あるいは

【0393】

(iii) 一緒になって、下記式I**：

【化38】



20

【0394】

で表される橋を形成し、前記環員T₁、T₂、T₃及びT₄の1つが窒素であることができ、そして他は、個々の場合、CHであり、そして前記結合がT₁及びT₄を通して達成され；

30

A、B、D及びEは、お互い独立して、CHであり、A、D及びEは、お互い独立して、CHであり、そしてBはNであり；

Gは、低級アルキレン、-CH₂-NH-、-CH₂-O-、ヒドロキシメチレン又はベンゾイルオキシメチレンであり、

Qは、Aに、Dに、又はA及びDに結合したメチルであり；

Rは、H又は低級アルキルであり；

Xは、イミノ、オキサ又はチアであり；

【0395】

Yが、置換されていないか、又はお互い独立して、アミノ；低級アルカノイルアミノ；ハロゲン；低級アルキル；ハロゲン-低級アルキル；ヒドロキシ；低級アルコキシ；フェニル-低級アルコキシ；シアノ；ベンジルオキシ；低級アルケニル、C₈-C₁₂アルコキシ、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、低級アルカノイル、フェニルオキシ、ハロゲン-低級アルキルオキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルメルカプト、ハロゲン-低級アルキルメルカプト、ヒドロキシ-低級アルキル、低級アルキルスルホニル、ハロゲン-低級アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、ジヒドロキシボラ、2-メチルピリミジン-4-イル、オキサゾール-5-イル、2-メチル-1, 3-ジオキサラン-2-イル、1H-ピラゾール-3-イル、1-メチルピラゾール-3-イル、及び2個の隣接するC原子に結合される低級アルキレンジオキシを含んで成る群から、お互い独立して選択された1又は2個の置換基により置換されるフェニルであるか、又はピリジルであり；

50

【0396】

Zが、アミノ；N-低級アルキルアミノ；ヒドロキシ-低級アルキルアミノ；フェニル-低級アルキルアミノ；N, N-ジ-低級アルキルアミノ；n-フェニル-低級アルキル-N-低級アルキルアミノ；N, N-ジ-低級アルキルフェニルアミノ；低級アルカノイルアミノ；又はベンゾイルアミノ又はフェニル-低級アルコキシカルボニルアミノを含んで成る群からの置換基であり（ここで、個々の前記フェニル基は、置換されていないか、又は特に、ニトロ又はアミノにより、又はハロゲン、アミノ、N-低級アルキルアミノ、N, N-ジ-低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル又はカルバモイルにより置換される）；又はハロゲンであり；そして存在する場合（式IAにおいて）、波線により特徴づけられる結合が、個々の場合、二重結合であり、又は個々の場合、単結合である、式I-Aの化合物群からの少なくとも1つの化合物；又はその塩を含んで成る、それらの組合せが特に興味あるものである。

10

【0397】

さらに、a) が、
r が0であり、
n が0又1であり、
m が0であり、
A, B, D及びEが個々の場合、CHであり、
Gが、低級アルキレンであり、
Rが、Hであり、

20

【0398】

Xが、イミノであり、
Yが、置換されていないか、又はお互い独立して、アミノ；低級アルカノイルアミノ；ハロゲン；低級アルキル；ハロゲン-低級アルキル；ヒドロキシ；低級アルコキシ；フェニル-低級アルコキシ；及びシアノを含んで成る群からの1又は2個の置換基により置換されたフェニルであり；そして波線により特徴づけられる結合が二重結合である、式I-Aの化合物群からの少なくとも1つの化合物；又はその塩を含んで成る、それらの組合せが特に興味あるものである。

30

【0399】

a) が、
r が0であり、
n が0又1であり、
m が0であり、
A, B, D及びEが個々の場合、CHであり、
Gが、低級アルキレンであり、
Rが、Hであり、
Xが、イミノであり、

【0400】

Yがフェニル、2-、3-もしくは4-アミノフェニル、2-、3-もしくは4-アセチルアミノフェニル、2-、3-もしくは4-フルオロフェニル、2-、3-もしくは4-クロロフェニル、2-、3-もしくは4-ブromoフェニル、2, 3-, 2, 4-, 2, 5-もしくは3, 4-ジクロロフェニル、クロロフルオロフェニル、2-、3-もしくは4-メチルフェニル、2-、3-もしくは4-トリフルオロメチルフェニル、2-、3-もしくは4-ヒドロキシフェニル、2-、3-もしくは4-メトキシカルボニル、メトキシクロロフェニル、2-、3-又は4-ベンジルオキシフェニル、又は2-、3-もしくは4-シアノフェニルであり；そして

40

波線により特徴づけられる結合が二重結合である、式I-Aの化合物群からの少なくとも1つの化合物；又はその塩を含んで成る、それらの組合せが特に興味あるものである。

【0401】

50

a) が、次の化合物：

- 1- (4-クロロアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ；
- 1- (4-メチルアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ；
- 1-(3-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジン ；
- 1-アニリノ-4-(4-ピリジルメチル)フタラジン ；
- 1-ベンジルアミノ-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ；
- 1- (4-メトキシアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ；
- 1- (3-ベンジルオキシアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ；
- 1- (3-メトキシアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ；
- 1-(2-メトキシアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジン ；
- 1- (4-トリフルオロメチルアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ；

10

【0402】

- 1- (4-フルオロアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ；
- 1-(3-ヒドロキシアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジン ；
- 1- (4-ヒドロキシアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ；
- 1-(3-アミノアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)-フタラジン ；
- 1-(3,4-ジクロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジン ；
- 1- (4-ブromoアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ；
- 1- (3-クロロ-4-メトキシアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ；
- 1- (4-シアノアニリノ)-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ；
- 1-(3-クロロ-4-フルオロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン ；
- 1-(3-メチルアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン ；

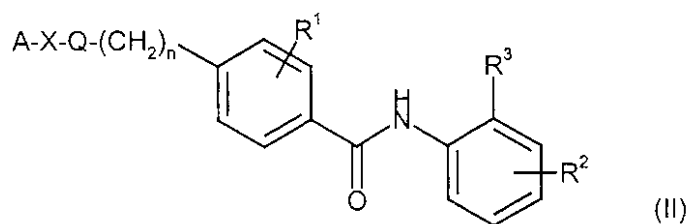
20

から選択された少なくとも1つの化合物；又は個々の場合、医薬的に許容できるその塩を含んで成る、それらの組合せが最も興味あるものである。

【0403】

b) が下記式II：

【化39】



30

【0404】

[式中、nは1～4の整数にある]で表される化合物群からの少なくとも1つの化合物を含んで成るそれらの組合せが興味の対象である。

40

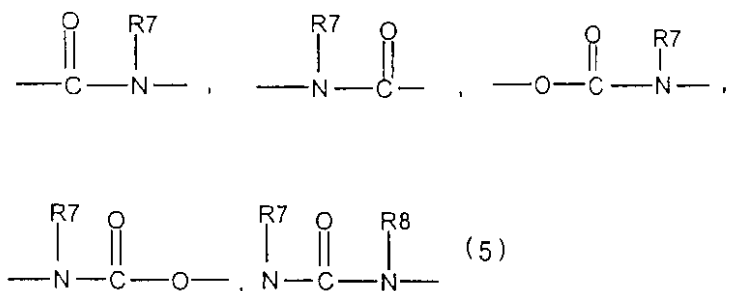
b) が、nが1～4の整数である、式II)の化合物群からの少なくとも1つの化合物を含んで成る、それらの組合せが特に興味あるものである。

【0405】

b) が、

Qが下記式(5)：

【化 4 0】



10

【0 4 0 6】

[式中、 R^7 及び R^8 は、上記で定義された通りである]

で表される式II) の化合物群から少なくとも1つの化合物を含んで成る、それらの組合せがさらなる特定の興味の対象である。

b) が、Aが任意に置換された複素環、特に任意に置換されたピリジル基である、式II) の化合物群からの少なくとも1つの化合物を含んで成る、それらの組合せがさらなる興味の対象である。

20

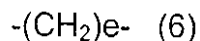
b) が、nが1～4の整数であり；Qが式(5)で示される構造体から選択され；Aが任意に置換された複素環、特に任意に置換されたピリジル基であり；最も好ましくは、Xが直接結合であり、最も好ましくは、 R^1 及び R^2 が水素原子であり、最も好ましくは、 R^3 がアミノ基である、式II) の化合物群からの少なくとも1つの化合物を含んで成る、それらの組合せがまた、特に興味あるものである。

【0 4 0 7】

また、b) が、Qが式(5)で示される構造体から選択され；Aが任意に置換されていてもよい複素環、特に任意に置換されていてもよいピリジル基であり；最も好ましくは、Xが下記式(6)：

30

【化 4 1】



【0 4 0 8】

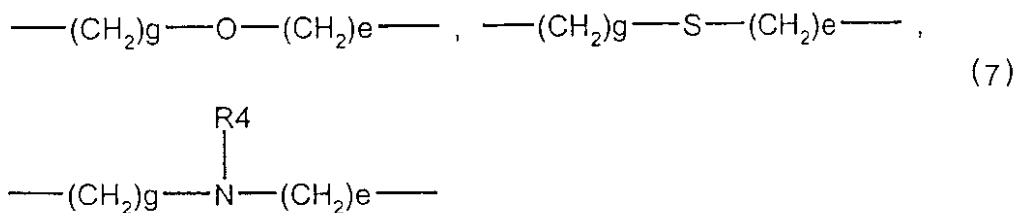
[式中、eは1～4である]により表される構造体であり；最も好ましくは、nが1であり、そして R^1 及び R^2 が水素原子であり；最も好ましくは、 R^3 がアミノ基である、式II) の化合物群からの少なくとも1つの化合物を含んで成る、それらの組合せがまた、特に興味ある対象である。

40

【0 4 0 9】

また、b) が、Qが式(5)で示される構造体から選択され；Aが任意に置換された複素環、特に任意に置換されたピリジル基であり；最も好ましくは、Xが下記式(7)：

【化 4 2】



10

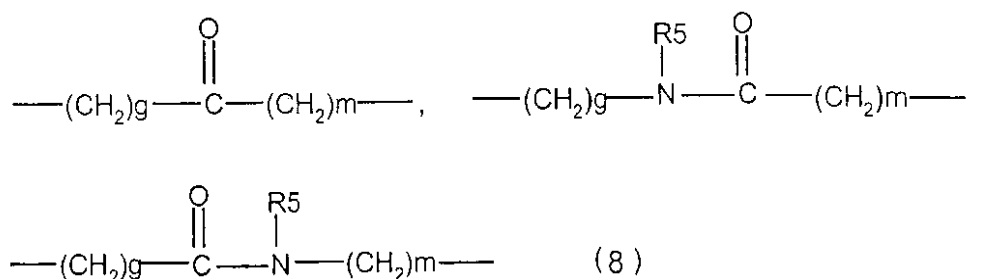
【0 4 1 0】

[式中、e、g 及び R^4 は上記で定義された通りである]により表される構造体から選択され；最も好ましくは、n が 1 であり、そして R^1 及び R^2 が水素原子であり；最も好ましくは、 R^3 がアミノ基である、式 II) の化合物群からの少なくとも 1 つの化合物を含んで成る、それらの組合せが、特に興味の対象である。

【0 4 1 1】

b) が、Q が式 (5) で示される構造体から選択され；A が任意に置換された複素環、特に任意に置換されたピリジル基であり；最も好ましくは、X が下記式 (8)：

【化 4 3】



20

30

【0 4 1 2】

[式中、g、m 及び R^5 は上記で定義された通りである]により表される構造体から選択され；最も好ましくは、n が 1 であり、そして R^1 及び R^2 が水素原子であり；最も好ましくは、 R^3 がアミノ基である、式 II) の化合物群からの少なくとも 1 つの化合物を含んで成る、それらの組合せが、興味あるものである。

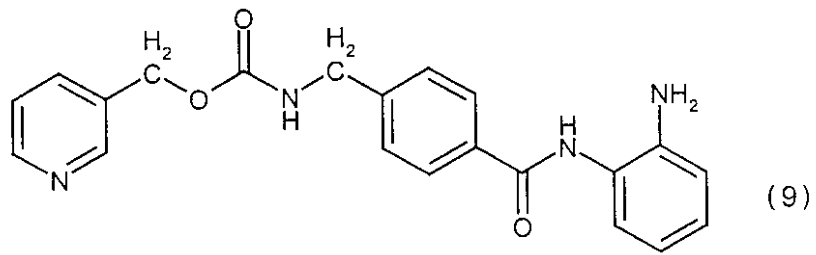
b) が、n が 0 のであり、最も好ましくは、Q が式 (5) で示される構造体から選択され；そして最も好ましくは、A が任意に置換された複素環であり；最も好ましくは、A が a 任意に置換されたピリジル基であり；最も好ましくは、 R^1 及び R^2 が水素原子であり；最も好ましくは、 R^3 がアミノ基である、式 II) の化合物群からの少なくとも 1 つの化合物を含んで成る、それらの組合せがまた、興味の対象である。

40

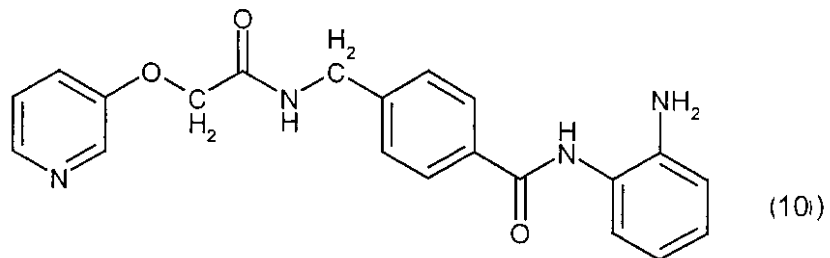
【0 4 1 3】

一般式 II の選択された化合物は例えば、次の化合物である：

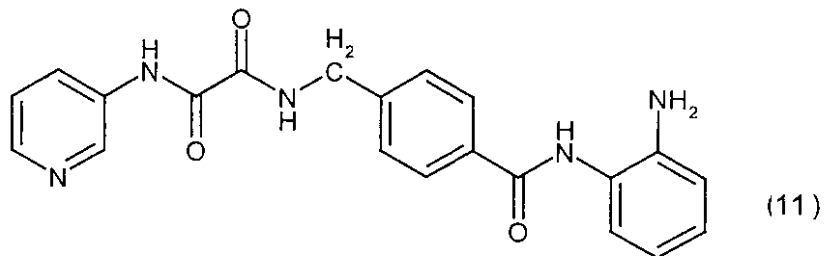
【化 4 4】



10

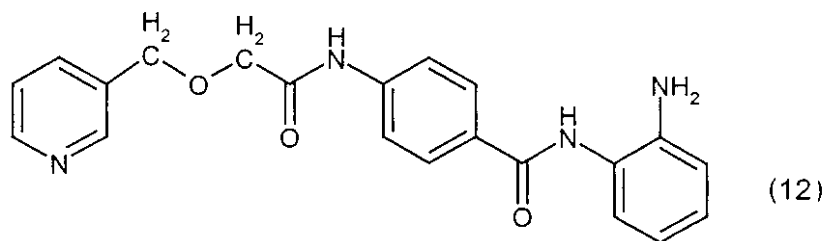


20



30

及び

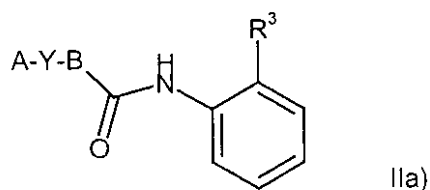


40

【0 4 1 4】

本発明の組合せはまた、パート b) として、下記一般式 IIa) :

【化 4 5】



10

【0 4 1 5】

【式中、A及びR³は上記で定義された通りであり；Bは任意に置換されたフェニル又は複素環式基であり；Yは、--CO--、--CS--、--SO--又は--SO₂--を有する成分であり、これは線状、環状又はそれらの組合せであり、そしてA及びBを結合させ、そして環B（W1）の中心、環A（W2）の中心、及び成分Y（W3）における水素結合受容体としての酸素又は硫黄原子間の距離が、W1-W2=6.0~11.0 Å、W1-W3=3.0~8.0 Å 及び W2-W3=3.0~8.0 Å；好ましくは、W1-W2=7.0~9.5 Å、W1-W3=3.0~5.0 Å 及び W2-W3=5.0~8.0 Å の通りであり得る】で表される化合物；又は医薬的に許容できるその塩を含んで成る。

20

【0 4 1 6】

b) が、Aが任意に置換された複素環式化合物であり；R³がアミノ基であり；Yが、線状又は環状又はそれらの組合せであり、そしてA及びBを結合する-CO-を有する成分である、式IIa)の化合物群からの少なくとも1つの化合物を含んで成る、それらの組合せが、興味ある組合せである。

b) が、Bが任意に置換されたフェニルであり；W1-W2が7.0~9.5 Åであり；W1-W3が3.0~5.0 Åであり；そしてW2-W3が5.0~8.0 Åである、式IIa)の化合物群からの少なくとも1つの化合物を含んで成る、それらの組合せが、さらに興味ある組合せである。

本発明はまた、EP0062503号に記載されるように、抗-ホルモン、例えば抗-エストロゲン及び抗-プロゲステロン、及びアメリカ特許5,053,405号及びDE3121152号に記載されるように、抗-アンドロゲンとの組合せを含んで成る。

30

【0 4 1 7】

式I-A又はI-AAの少なくとも1つの化合物、及び式II) 又はIIa) の少なくとも1つの化合物、及び少なくとも1つの抗-ホルモン化合物を含んで成る本発明の組合せは、同時に、別々に又は連続的に、組合せられた調製物として使用され得る。

本発明はさらに、式I-A又はI-AAの化合物、及び一般式II) 又はIIa)の化合物、及び抗-ホルモン化合物が同時に、別々に又は連続的に使用される、癌及び腫瘍を処理するための治療適用のための薬物の製造のためへの組合せの使用を含んで成る。

【0 4 1 8】

本発明はさらに、

a) 9シス-レチン酸（RA）、13シス-レチン酸又はその誘導体、及び

40

b) 一般式II) の少なくとも1つの化合物、及び

c) 抗-エストロゲン、抗-プロゲステロン及び抗-アンドロゲン化合物を含んで成る群から取られた少なくとも1つの抗-ホルモン化合物を含んで成る、既知単一の化合物の決定を克服する組合せを含んで成る。

【0 4 1 9】

本発明はさらに、

a) 9シス-レチン酸（CRA）、及び

b) 一般式II) の少なくとも1つの化合物、及び

c) 抗-エストロゲン、抗-プロゲステロン及び抗-アンドロゲン化合物を含んで成る群から取られた少なくとも1つの抗-ホルモン化合物を含んで成る、既知単一の化合物の

50

決定を克服する組合せを含んで成る。

【0420】

a) 9シスーレチン酸 (CRA)、及び

b) 3-ピリジルメチル-N-{4-[(2-アミノフェニル) カルバモイル]ベンジル}-カルバメート、及び

c) タモキシフェンを含んで成るそれらの組合せが最も興味ある対象である。

9シスーレチン酸 (CRA)、13シスーレチン酸、又はその誘導体は、異なった皮膚疾患の処理において知られている。

本発明の組合せは、少なくとも1つの医薬的に許容できる希釈剤又はキャリアと共に使用され得る。

本発明はまた、一般式I-A又はI-AAの化合物、及び一般式II) 又はIia)の化合物、及び組合せられた調製物としての抗-ホルモン化合物が同時に、別々に又は連続的に使用される、本発明の医薬的活性組合せを含んで成るキットを包含する。

【0421】

本発明の組合せは、腸内投与、たとえば鼻、頬、直腸又は特に、経口投与、及び非経口投与、例えば静脈内、筋肉内又は皮下投与のために、温血動物、特にヒトに使用され得る。組成物は、活性成分を単独で、又は好ましくは、医薬的に許容できるキャリアと一緒に含んで成る。活性成分の投与量は、処理される疾病及び種、性別、年齢、体重及び個人の状態、個人の薬物動力学データ、及び投与の形式に依存する。

本発明の組合せはまた、ヒト又は動物身体の予防又は特に、治療管理のための方法として、その調製方法に（特に、腫瘍の処理のために組成物の形で）、及び腫瘍疾患、特に上記に言及されるそれらの患者の処理方法にも使用され得る。

【0422】

好ましい態様においては、医薬組合せは、脈管形成の阻害又はVEGF-受容体チロシンキナーゼの阻害に対して応答する疾病、例えば乾癬又は特に腫瘍性疾患を有する、温血動物、特にヒト又は商業的に有用な哺乳類への投与のために適切であり、そして脈管形成又はVEGF-受容体チロシンキナーゼの阻害のための有効量の化合物、又は塩形成基が存在する場合、医薬的に許容できるその塩、及び少なくとも1つの医薬的に許容できるキャリアを含んで成る。

本発明の組合せは、腫瘍性及び他の増殖性疾患を有する、温血哺乳類、特にヒト又は商業的に有用な哺乳類のそのような疾患の予防的又は特に治療的管理のために使用され得る。

【0423】

本発明の組合せは、約1%～約95%の活性成分を含んで成り、好ましい態様においては、単一用量投与形は約5%～約20%の活性成分を含んで成る。単位用量形は例えば、被覆された及び被覆されない錠剤、アンプル、バイアル、坐剤又はカプセルである。さらに、投与量形は例えば、軟膏、クリーム、ペースト、発泡体、チンキ、リップスチック、ドロップ、スプレー、分散体、等である。約0.05g～約1.0gの活性成分を含むカプセルが例である。

本発明の医薬組合せは、それ自体知られている態様で、例えば従来の混合、粒質化、被覆、溶解又は凍結乾燥工程により調製される。

【0424】

活性成分の溶液、及びまた、懸濁液又は分散液、特に等張水溶液、活性成分を単独で又はキャリア、例えばマンニトールと共に含んで成る凍結乾燥された組成物の場合、使用の前に調合され得る、分散液又は懸濁液の使用が好ましい。医薬組成物は、滅菌され得、そして/又は賦形剤、例えば保存剤、安定剤、湿潤剤、及び/又は乳化剤、溶解剤、浸透圧の調節のための塩、及び/又は緩衝剤を含んで成り、そしてそれ自体知られている態様で、例えば従来の溶解及び凍結乾燥工程により調製される。前記溶液又は懸濁液は、粘度増強剤、典型的には、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルピロリドン又はセラチン、又は溶解剤、例えばTween80 [

10

20

30

40

50

ポリオキシエチレン（20）ソルビタン－オレエート；ICI Americas, Inc. USAの商標］を含んで成る。

【0425】

油中、懸濁液は、油成分として、植物、合成又は半合成油を、注目目的のために含んで成る。そのような観点においては、酸成分として、8～22個、特に12～22個の炭素原子を有する長鎖脂肪酸、例えばラウリン酸、トリデシル酸（tridecylic acid）、ミリスチン酸、ペンタデシル酸（pentadesylic acid）、パルミチン酸、マルガリン酸、ステアリン酸、アラキドン酸、ベヘン酸又は対応する不飽和酸、例えばオレイン酸、エラジン酸、エルカ酸、ブラシジン酸又はリノール酸を含む液体脂肪酸エステル、及び所望には、酸化防止剤、例えばビタミンE、 β -カロチン又は3, 4-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシトルエンが言及されている。それらの脂肪酸エステルのアルコール成分は、最大6個の炭素原子を有し、そして一価又は多価、例えば、一、二又は三価のアルコール、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール又はペンタノール、又はそれらの異性体であり、そして特に、グリコール及びグリセロールが好ましい。

10

【0426】

従って、脂肪酸エステルとして、次のものが言及される：エチルオレエート、イソプロピルミリステート、イソプロピルパルミテート、“Labrafil M1944CS”（アプリコート種油のアルコール分解により調製され、そしてグリセリド及びポリエチレングリコールエステルから成る、不飽和ポリグリコール化されたグリセリド；Gattefosse, France）、“Labrasol”（TCMのアルコール分解により調製された飽和ポリグリコール化されたグリセリド、及びグリセリド及びポリエチレングリコールエステルから成る；Gattefosse, France）、及び/又は“Miglyol 812”（Huls AG, Germany からのC8～C12の鎖長の飽和脂肪酸のトリグリセリド）、及び特に、植物油、例えば綿実油、アーモンド油、オリーブ油、ヒマシ油、ゴマ油、大豆油及びより特定には、アメリカホドイモ油。

20

【0427】

注射用製剤の製造は通常、例えばアンプル又はバイアル中への充填の場合、及び容器の密封の場合、無菌条件下で行われる。

【0428】

経口投与のための医薬組成物は例えば、活性成分と1又は複数の固体キャリアとを組合すことにより、所望により、得られる混合物を粒質化し、そして粒質物の混合物を加工し、所望により又は必要により、錠剤又は錠剤コアを形成するために、追加の賦形剤の包含により得られる。適切なキャリアは特に、充填剤、例えば糖、例えばラクトース、サッカロース、マンニトール又はソルビトール、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又はリン酸水素カルシウム、及びまた、結合剤、例えばスターチ、例えばコーン、小麦、米又はジャガイモスターチ、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、及び/又はポリビニルピロリドン、及び/又は所望により、砕解剤、例えば上記スターチ、又はカルボキシメチルスターチ、架橋されたポリビニルプロリドン、アルギン酸又はその塩、例えばアルギン酸ナトリウムである。追加の賦形剤は特に、流動コンディショナー及び滑剤、例えば珪酸、タルク、ステアリン酸又はその塩、例えばステアリン酸マグネシウム又はカルシウム、及び/又はポリエチレングリコール、又はそれらの誘導体である。

30

40

【0429】

錠剤コアは、アラビアゴム、タルク、ポリビニルプロリドン、ポリエチレングリコール及び/又は二酸化チタンを含んである、濃縮された糖溶液の使用による、適切な、任意には腸用被膜、又は適切な有機溶媒又は溶媒混合物における被膜溶液により、又は腸用被膜、すなわち適切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又はヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートの調製のために提供され得る。顔料又は色素が、例えば識別目的のために、又は異なって用量の活性成分を示すために、錠剤又は錠剤被膜に添加され得る。

【0430】

50

経口投与のための医薬組成物はまた、ゼラチンから成る硬質カプセル、及びまたは、ゼラチン及び可塑剤、例えばグリセロール又はソルビトールから成る密封された軟質カプセルを包含する。硬質カプセルは顆粒の形で、例えば充填剤、例えばコーンスターチ、結合剤及び/又は滑剤、例えばタルク又はステアリン酸、及び任意には安定剤との混合物の形で、活性成分を含むことができる。軟質カプセルにおいては、活性成分は好ましくは、適切な液体賦形剤、例えば脂肪油、パラフィン油又は液体ポリエチレングリコール、又はエチレン又はプロピレングリコールの脂肪酸エステルに溶解されるか又は懸濁され、これに、例えばポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル型の安定剤及び界面活性剤がまた添加され得る。

【0431】

10

他の経口投与形は例えば、懸濁された形で、及び約5%～20%、好ましくは約10%の濃度で、又は5又は10mlの量で投与される場合、適切な単一用量を提供する類似する濃度で、活性成分を含んで成る注文態様で調製されたシロップである。例えばミルクにおけるシェークの調製のための粉末化された又は液体濃縮物もまた適切である。そのような濃縮物はまた、単一用量単位で包装され得る。

直腸投与のための適切な医薬組成物は例えば、活性成分及び坐剤基材の組合せから成る坐剤である。適切な坐剤基材は例えば、天然又は合成のトリグリセリド、パラフィン炭化水素、ポリエチレングリコール又は高級アルカノールである。

【0432】

非経口投与に関しては、水溶性形での活性成分、例えば水溶性塩の水溶液、又は粘度上昇物質、例えばカルボキシメチルセルロース、ソルビトール及び/又はデキストラン、及び所望には、安定剤を含む水性注射用懸濁液が特に適切である。任意には、賦形剤と共に活性成分は、また、凍結乾燥物の形で存在することができ、そして適切な溶媒の添加により、非経口投与の前、溶液にされ得る。

20

例えば非経口投与のために使用される溶液はまた、注入溶液としても使用され得る。

好ましい保存剤は、例えば酸化防止剤、例えばスコルビン酸又は殺菌剤、例えばソルビン酸又は安息香酸である。

【0433】

本発明は同様に、上記に言及された病理学的状態、特にVEGF-受容体チロシンキナーゼの阻害又は脈管形成の阻害に反応する疾病、特に対応する腫瘍性疾患又は乾癬の処理方法に関する。本発明の組合せは、特に医薬組成物の形で、好ましくは前記疾病に対して有効な量で、温血動物、例えばそのような処理を必要なヒトに、予防的又は治療的に投与され得る。約70kgの体重の個人の場合、投与される毎日の用量は、約0.1g～約5g、好ましくは約0.5～約2gの本発明の化合物である。

30

【0434】

本発明は特に、組合せ自体、又は少なくとも1つの医薬的に許容できるキャリアーを有する医薬製剤の形で、上記に言及される1又は複数の疾病、特に疾病が脈管形成の阻害又はVEGF-受容体チロシンキナーゼの阻害に対応する場合、特に腫瘍性疾患又は乾癬の治療的及びまた、予防管理のためへの使用にも関する。

本発明は特に、上記に言及される1又は複数の疾病、好ましくはVEGF-受容体チロシンキナーゼの阻害又は脈管形成の阻害に応答する場合、腫瘍性疾患または乾癬の治療的及びまた、予防管理のためへの組合せ自体、又は少なくとも1つの医薬的に許容できるキャリアーを含む医薬製剤の形で使用に関する。

40

【0435】

本発明は特に、上記に言及される1又は複数の疾病、特に疾病がVEGF-受容体チロシンキナーゼ又は脈管形成の阻害に対して応答する場合、特に腫瘍性疾患又は乾癬の治療的及びまた、予防管理のための医薬製剤の調製のためへの組合せの使用に関する。

本発明の組合せは、分化-誘発性効果を有し、そして従って、種々の疾病、例えば悪性腫瘍、自己免疫疾患、皮膚病及び寄生に対して治療剤及び/又は組合せられた改良剤として有用である。

50

【0436】

本明細書において使用される場合、“悪性腫瘍”とは、血液学的悪性、例えば急性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫及びマクログロブリン血症、並びに固形腫瘍、例えば結腸癌、大脳腫瘍、頭頸部腫瘍、乳房癌、肺癌、食道癌、胃癌、肝癌、胆嚢癌、胆管癌、膵臓癌、島細胞腺腫、腎臓細胞癌、副腎皮質癌、膀胱癌、前立腺癌、精巣腫瘍、卵巣癌、子宮がん、絨毛癌、甲状腺癌、悪性カルチノイド腫、皮膚癌、悪性黒色腫、骨原性肉腫、軟組織肉腫、神経芽腫、Wilms腫瘍、及び網膜芽腫を包含する。

自己免疫疾患は、リウマチ、例えばリウマチ様関節炎、糖尿病、全身性エリテマトーデス、ヒト自己免疫リンパ球増加性リンパ節症、免疫芽球性リンパ節症、クローン病及び潰瘍性大腸炎を包含する。

10

【0437】

皮膚病は、乾癬、アクネ、湿疹及びアトピー性皮膚炎を包含する。

寄生は、寄生虫発生により引き起こされるマラリアのような疾病を包含する。

さらに、本発明の組合せは、ヘム血管腫、血管線維腫、眼の疾患、例えば糖尿病性網膜症、新生血管性緑内障、腎臓疾患、例えば糸球体腎炎、糖尿病性ネフロパシー、悪性腎硬化症、血栓性微小血管症候群、移植片及び糸球体症、線維症、肝硬変、糸球体間質細胞増殖性疾患及びアテローム硬化症、神経組織の損傷の処理のためへの、又は人工脚のためのバルーンカテーテル処理の後、又は血管系の開放を維持するための機械的装置、例えばステントの挿入の後、血管系の再閉塞の処理のために使用され得る。

【0438】

20

神経組織の損傷の処理に関しては、損傷の場所での瘢痕の急速な生成が妨げられる。従って、瘢痕の生成は、軸索が再確立できる前に、妨げられるであろう。従って、神経の再構成が可能である。

さらに、本発明の組合せを用いることにより、患者内での腹水の生成が抑制され得る。また、VEGFによりもたらされる水腫が抑制され得る。

本発明の組合せについての表示は、それらの特定の例に制限されない。

【0439】

薬剤として有用な組合せの活性成分は、一般的な医薬組成物の形で使用され得る。医薬組成物は、一般的に使用される希釈剤又は賦形剤、例えば充填剤、結合剤、保湿剤、砕解剤、界面活性剤及び滑剤により調製され得る。医薬組成物は、その治療目的に依存して、種々の投与量形、典型的には、錠剤、ピル、粉末、溶液、懸濁液、エマルジョン、顆粒、カプセル、注射（例えば；溶液、懸濁液）及び坐剤の形を有する。

30

【0440】

錠剤の調製に関しては、当業者において良く知られている種々のキャリアーが使用され得る。そのようなキャリアーは、賦形剤、例えばラクトース、グルコース、スターチ、炭酸カルシウム、カオリン、結晶性セルロース及び珪酸；結合剤、例えば水、エタノール、プロパノール、単純シロップ；グルコース溶液、スターチ溶液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース及びポリビニルピロリドン；砕解剤、例えば乾燥されたスターチ、アルギン酸ナトリウム、粉末化された寒天、カルシウムカルメロース、スターチ及びラクトース；砕解遅延剤、たとえばスクロース、ココアバター、及び水素化された油；吸収促進剤、例えば第四アンモニウム塩基及びラウリル硫酸ナトリウム；保湿剤、例えばグリセリン及びスターチ；吸収剤、例えばスターチ、ラクトース、カオリン、ベントナイト、コロイド状珪酸；及び滑剤、例えばタルク、ステアレート及びポリエチレングリコールを包含する。錠剤は、必要なら、通常の被膜により被覆された錠剤；例えば糖一被覆された錠剤、ゼラチン一被覆された錠剤、腸用被覆された錠剤、フィルム一被覆された錠剤、二重層錠剤及びmicrolilayer錠剤であり得る。

40

【0441】

発泡性ピルにおいては、当業界においても良く知られている種々のキャリアーが使用され得る。そのようなキャリアーは、賦形剤、例えば結晶性セルロース、ラクトース、スターチ、水素化された植物油、カオリン及びタルク；結合剤、例えば粉末化されたアカシア

50

、粉末化されたトラガカントガム及びゼラチン；砕解剤、例えばカルシウムカルメロース及び糖を包含する。

カプセルは、種々の上記キャリアと共に活性成分を通常通りにブレンドし、そしてその得られるブレンドを、例えば硬質又は軟質ゼラチンカプセル又は同様のものの中に充填することにより調製され得る。

【0442】

注射剤の調製に関しては、溶液、エマルジョン及び懸濁液が、滅菌され、そして好ましくは、血液と等張性にされる。それは、当業界において通常使用される希釈剤、例えば水、エタノール、マクロゲル、プロピレングリコール、エトキシ化されたイソステアリアルアルコール、ポリオキシイソステアリアルアルコール及びポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルを用いて調製され得る。医薬製剤は、等張溶液を調製するために必要な塩化ナトリウム、グルコース又はグリセリン、及び通常の溶解剤、緩衝液、鎮静剤を含むことができる。

10

【0443】

坐剤は、種々の良く知られているキャリア、例えば半合成グリセリド、ココアバター、高級アルコール、高級アルコールエステル及びポリエチレングリコールを用いて形成され得る。

さらに、医薬組合せは、着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤及び/又は他の薬物を含むことができる。

本発明の医薬組合せにおける活性成分の量は、適切なように、制限なしに広範囲に選択され、そして一般的に、約1～70重量%、好ましくは約5～50重量%である。

20

【0444】

医薬組合せの投与路は、制限されず、そして患者の年齢、性別、疾病の重症度及び他の状態に依存して選択される。例えば、錠剤、ピル、溶液、懸濁液、エマルジョン、顆粒及びカプセルは経口投与され得；注射剤は単独で又は通常の注入流体、例えばグルコース、アミノ酸及び同様のものと組合して、静脈内投与されるか、又は必要なら、単独の製剤として皮下又は腹腔内投与され得る。坐剤は、直腸内投与され得る。

本発明の医薬組合せは、それらの投与形、患者の年齢、性別及び疾病の重症度及び他の状態に依存して選択され、そして活性成分の量は一般的に約0.0001～100mg/kg/日であり得る。単位投与形は約0.001～1000mgの活性成分を含むことが推薦される。

30

【0445】

生物学的例：

例1：Wagラットにおける結腸直腸癌モデルに対する異なった生物モジュレーターとの組合せ療法：

1－（4－クロロアニリノ）－4－（4－ピリジルメチル）フタラジン塩酸塩（ZK）及び3－ピリジルメチル－N－{4－[（2－アミノフェニル）カルバモイル]ベンジル}カルバメート（MS）とタモキシフェン（TAM）の組合せ：

【0446】

CC細胞CC531を、インビトロで培養し（ 10^{th} － 15^{th} 継代）、そして成長した（250g）免疫応答性Wagラット（n/グループ＝12）の肝臓中に移植した。操作後7日目～28日目の間に、ラットは、プラシーボ治療、従来の化学療法剤5－フルオロウラシル（5FU、10mg/kg）又は次の生物モジュレーターを、単独で又は組合して受けた：VEGF受容体アンタゴニスト1－（4－クロロアニリノ）－4－（4－ピリジルメチル）フタラジン塩酸塩（ZK）（50mg/kg）、ヒストンデアセチラーゼインヒビター3－ピリジルメチル－N－{4－[（2－アミノフェニル）カルバモイル]ベンジル}カルバメート（MS）用量及びタモキシフェン（TAM）（TAM：3mg/kg KG i.p.）。アポプトシス速度を、パラホルムアルデヒド固定された腫瘍材料に対して、TUNEL方法を用いて評価した。

40

【0447】

その結果は、処理されていないラットが4週間後、31mmの直径に達する腫瘍を進行せしめたことを示す。肺、肝臓、脾臓及び腹膜中への転移は、時間依存的に生じた。5～6週

50

間後、処理されていないラットは死亡したか、又は腹水及び低められた状態のために死亡した。従来の化学療法剤5FUは、腫瘍増殖を低めなかった。同様に、単一剤ZK, MS, TAMは、一次腫瘍体積の有意な低下を示さなかった。しかしながら、二重療法剤ZK/MSは、全体的に健康状態の障害を伴わないで、腫瘍増殖及び転移を有意に低めた。三重治療剤はさらに、腫瘍体積を低めたが、しかし $10 \pm 10\%$ BWの体重の低下を誘発した。さらなる副作用、例えば異常挙動性、又はかき乱された毛の状態は、出現しなかった。効果的処理は、対照に比較して、アポプトシスTUNEL陽性細胞を高めた。

その結果は、表55に示される。

【0448】

【表55】

10

表55

化合物	腫瘍体積*
5-フルオロウラシル (5FU)	85 ± 19
タモキシフェン (TAM)	90 ± 10
(4-クロロフェニル) [4-(4-ピリジルメチル)-フタラジン-1-イル]-アンモニウム水素スクシネート (ZK)	94 ± 20
3-ピリジルメチル-N-[4-[(2-アミノフェニル)カルバモイル]ベンジル]-カルバメート (MS)	80 ± 23
ZK/MS	35 ± 11
ZK/MS/TAM	2 ± 0.5

20

* : 処理されていない対照に比較しての $\% \pm SD$ 。

結果は、ZK/MS及びZK/MS/タモキシフェンの組合せの相乗効果を示す。単独で適用される場合、単一の剤よりも明らかに卓越性が存在する。

30

【0449】

例2 : 内皮細胞増殖に対する異なった生物モジュレーターとの組合せ療法 :

1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジン塩酸塩 (ZK) 及び3-ピリジルメチル-N-[4-[(2-アミノフェニル)カルバモイル]ベンジル]カルバメート (MS) の組合せ :

微小血管皮膚内皮細胞の調製 :

微小血管皮膚内皮細胞を、Piossek C, Schneider-Mergener J, Schirner M, Vakalopoulou E, Germeroth L, Thierauch KHの方法に従って、調製し、そして増殖を測定した。血管内皮成長因子 (VEGF) 受容体II-由来のペンチドは、VEGFを阻害する (J Biol Chem. 1999 Feb 26; 274 (9): 5612-9)。

40

【0450】

ヒト包皮からの微小血管内皮細胞の調製 :

Jacksonなど. (Ref. 44, 1×10^7 Dynabeads (DNAリンカーにより被覆された抗マウスIg))に従っての磁気ビーズの調製物を、磁気装置を用いて、PBS/ウシ血清アルブミン (BSA) により3度、洗浄した。抗-CD31抗体 (Immunotech, Westbrook, ME) を、 $3.5 \mu\text{g}/1 \times 10^7$ 個のビーズの濃度で添加し、そして30分間、振盪した。その懸濁液を、PBS/BSAにより5度、洗浄し、そして0.01%アジド含有PBS/BSA 1.25mlにおいて4℃で貯蔵した。ビーズを、使用の前、直接的に洗浄し、アジドを除去した。

【0451】

微小血管内皮細胞の増殖 :

50

50,000個の細胞を、M199に基づく十分な培地を含む24ウェルプレート中にプレートした。2時間後、培地を、3%ヒト血清に交換した。次の朝、種々の量のVEGF₁₆₅及びインヒビターを添加した。培養での3日後、細胞を洗浄し、そして30%エタノール中、1%ローズベンガルを添加した。5分後、その顔料溶液を除去し、そして細胞をPBSにより十分に3度、洗浄し、そしてPBS中、0.1%ドデシル硫酸ナトリウムにより溶解した。得られる溶液の光学密度を、560nmで測定した。

【0452】

この実験に関しては、細胞は、低血清培地に一晩、維持され、そして次に、 $3 \times 10^{-8} \text{M}$ ~ $3 \times 10^{-6} \text{M}$ の範囲のMS-275 (MS) 及びPTKの種々の組合せにより処理された。図1に見られるように、ZKの阻害曲線は、低濃度のMS (MS-275) の存在下で左側に相互依存的にシフトされた。

10

内皮細胞の増殖は、脈管形成において最も著しい現象であるので、その阻害は、癌増殖の改良された阻害をもたらす。両剤の適用は、患者における両剤の用量低下を可能にするであろう。これは、いずれかの毒性が低められた用量により低められるか、又は効能が両薬物を同時に投与することにより高められ得るので、患者にとって有益である。

【0453】

例3：9シスーレチン (CRA) 及び3-ピリジルメチル-N-{4-[(2-アミンフェニル) カルバモイル] ベンジル}カルバメート (MS) とタモキシフェン (TAM) との組合せ

20

CC531及びHCT116細胞を、例1に記載のようにして培養した。実験は、例1に記載されるのと同じ条件下で行われた。

72時間後のアポプトシス誘発の%を決定した。データは、3回の別々の実験に基づいて計算された。

結果は、次の表に示される：

【0454】

【表56】

表56

化合物	CC531	HCT116
TAM/CRA 10-5M	7±3	14±3
TAM/CRA/MS 10-5M	34±9	75±12

30

【0455】

結果は、両細胞系においてCRA/MS/タモキシフェンの組合せの有意なアポプトシス誘発を示す。

【図面の簡単な説明】

【0456】

(原文に記載なし)

40

【 図 1 】

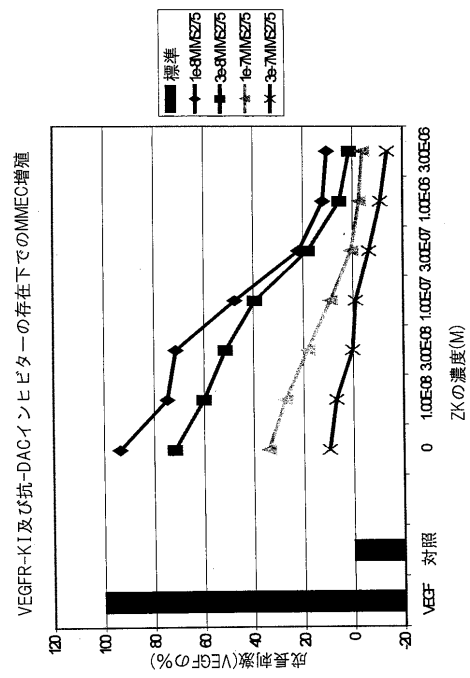


FIG. 1

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P 5/28 (2006.01)
A 6 1 K 31/575 (2006.01)
A 6 1 K 31/585 (2006.01)
A 6 1 K 31/502 (2006.01)
A 6 1 K 31/4406 (2006.01)
A 6 1 K 31/4402 (2006.01)
A 6 1 K 31/44 (2006.01)
A 6 1 K 31/455 (2006.01)
A 6 1 K 31/4409 (2006.01)
A 6 1 K 31/4965 (2006.01)
A 6 1 K 31/381 (2006.01)
A 6 1 K 31/341 (2006.01)
A 6 1 K 31/40 (2006.01)
A 6 1 K 31/42 (2006.01)
A 6 1 K 31/425 (2006.01)
A 6 1 K 31/4164 (2006.01)
A 6 1 K 31/426 (2006.01)
A 6 1 K 31/47 (2006.01)
A 6 1 K 31/4355 (2006.01)
A 6 1 K 31/445 (2006.01)
A 6 1 K 31/495 (2006.01)
A 6 1 K 31/439 (2006.01)
A 6 1 K 31/443 (2006.01)
A 6 1 K 31/421 (2006.01)
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
A 6 1 P 27/02 (2006.01)
A 6 1 P 13/12 (2006.01)
A 6 1 P 1/16 (2006.01)
A 6 1 P 3/10 (2006.01)
A 6 1 P 9/10 (2006.01)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)
C O 7 D 401/06 (2006.01)
C O 7 D 213/30 (2006.01)
C O 7 D 213/65 (2006.01)
C O 7 D 213/75 (2006.01)

A 6 1 P 5/28
A 6 1 K 31/575
A 6 1 K 31/585
A 6 1 K 31/502
A 6 1 K 31/4406
A 6 1 K 31/4402
A 6 1 K 31/44
A 6 1 K 31/455
A 6 1 K 31/4409
A 6 1 K 31/4965
A 6 1 K 31/381
A 6 1 K 31/341
A 6 1 K 31/40
A 6 1 K 31/42
A 6 1 K 31/425
A 6 1 K 31/4164
A 6 1 K 31/426
A 6 1 K 31/47
A 6 1 K 31/4355
A 6 1 K 31/445
A 6 1 K 31/495
A 6 1 K 31/439
A 6 1 K 31/443
A 6 1 K 31/421
A 6 1 K 31/4439
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 43/00 1 1 1
C O 7 D 401/06
C O 7 D 213/30
C O 7 D 213/65
C O 7 D 213/75

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

(74)代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

- (72)発明者 シュパン, デトレフ
ドイツ連邦共和国, 9 1 0 5 4 エルランゲン, ウルメンベーク 1 8
- (72)発明者 ヘロルト, クリストフ
ドイツ連邦共和国, 9 0 5 1 8 アルトドルフ, パーヒンガー シュトラーセ 2 7
- (72)発明者 ガンスマイヤー, マリオン
ドイツ連邦共和国, 9 1 0 5 4 エルランゲン, ハークシュトラーセ 5
- (72)発明者 オッカー, マッティアス
ドイツ連邦共和国, 9 1 0 8 3 バイエルスドルフ, イン デル フート 5 0アー
- (72)発明者 ティラウホ, カールーハイント
ドイツ連邦共和国, 1 4 1 6 9 ベルリン, ホシュビルトファート 4 5
- F ターム(参考) 4C055 AA01 BA01 CA02 CA16 CA17 CA42 CA53 CB11 CB17 CB19
DA01
4C063 AA01 BB03 CC28 DD11 EE01
4C084 AA17 NA05 ZC102 ZC112
4C086 AA01 AA02 BA03 BB02 BC05 BC07 BC21 BC28 BC38 BC41
BC48 BC50 BC67 BC69 BC79 BC82 CB05 CB09 CB22 CB29
DA11 DA13 GA07 GA08 NA05 ZA02 ZA33 ZA45 ZA75 ZA81
ZB26 ZC10 ZC11 ZC20 ZC35 ZC75
4C206 AA01 AA02 FA23 GA08 GA31 NA05 ZA02 ZA33 ZA45 ZA75
ZA81 ZB26 ZC10 ZC11 ZC20 ZC35 ZC75