

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-532402

(P2005-532402A)

(43) 公表日 平成17年10月27日(2005.10.27)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
<b>C07C 275/54</b>	C O 7 C 275/54 C S P	4 C O 5 5
<b>A61K 31/17</b>	A 6 1 K 31/17	4 C O 8 4
<b>A61K 31/196</b>	A 6 1 K 31/196	4 C O 8 6
<b>A61K 31/216</b>	A 6 1 K 31/216	4 C 2 O 6
<b>A61K 31/221</b>	A 6 1 K 31/221	4 H O O 6
	審査請求 未請求 予備審査請求 有	(全 54 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-520438 (P2004-520438)  
 (86) (22) 出願日 平成15年6月30日 (2003. 6. 30)  
 (85) 翻訳文提出日 平成17年2月25日 (2005. 2. 25)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2003/006934  
 (87) 国際公開番号 W02004/007437  
 (87) 国際公開日 平成16年1月22日 (2004. 1. 22)  
 (31) 優先権主張番号 102 31 371.7  
 (32) 優先日 平成14年7月11日 (2002. 7. 11)  
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(71) 出願人 397056695  
 アベンティス・ファーマ・ドイチュラン  
 ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク  
 テル・ハフツング  
 ドイツ連邦共和国デー—65929フラン  
 クフルト・アム・マイン, プリュニングシ  
 ユトラーセ50  
 (74) 代理人 100091731  
 弁理士 高木 千嘉  
 (74) 代理人 100127926  
 弁理士 結田 純次  
 (74) 代理人 100105290  
 弁理士 三輪 昭次

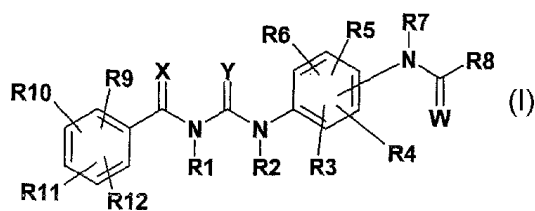
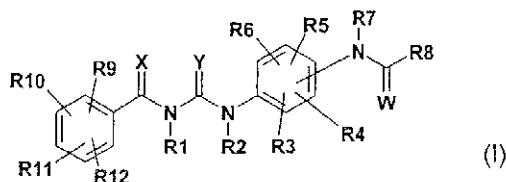
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 尿素置換されたおよびウレタン置換されたアシル尿素、それらの製造方法および医薬としてのそれらの使用方法

(57) 【要約】

本発明は、尿素置換されたおよびウレタン置換されたアシル尿素、その生理学上適合しうる塩およびその生理学的に機能性の誘導体に関する。従って本発明は、式(I)

【化1】



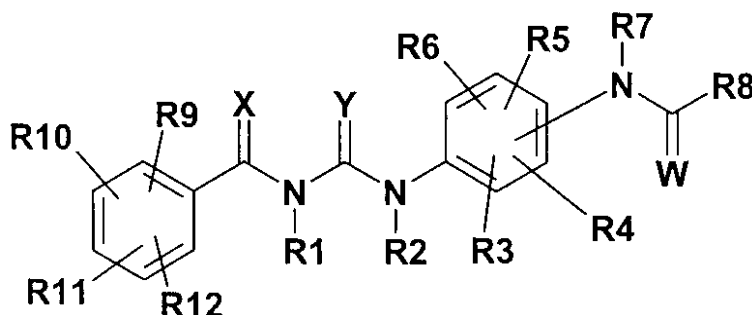
(式中、基は、記載された意味を有する) に関する。また、本発明は、その化合物の生理学上適合しうる塩およびその製造方法に関する。本発明の化合物は、例えば抗糖尿病薬としての使用に適している。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I

## 【化 1】



10

{ 式中、W、X、Yは、互いに独立して、OまたはSであり；

R9、R10、R11、R12は、互いに独立してH、F、Cl、Br、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル、O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキニル、O-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、O-SO<sub>2</sub>-フェニル(ここで、フェニル環は、F、Cl、Br、CN、OR13、R13、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、COOR13またはCON(R14)(R15)によって2回まで置換されてもよい)、またはS-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、S-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル、S-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキニル、SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキニル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-シクロアルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-シクロアルキル-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキレン、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキレン-COOR13、CON(R14)(R15)、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキレン-N(R14)(R15)、NH-COR13、NH-CO-フェニル、NH-SO<sub>2</sub>-フェニルまたはフェニル(ここで、フェニル環は、F、Cl、Br、CN、OR13、R13、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、COOR13またはCON(R14)(R15)によって2回まで置換されてもよい)であり；

20

R13は、H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキニル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-シクロアルキルまたは(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-シクロアルキル-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキレンであり；

30

R1、R2は、互いに独立してH、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル(ここで、アルキルは、OH、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルまたはN(R14)(R15)によって置換されてもよい)、またはO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル、O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキニル、CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、CO-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル、CO-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキニル、COOR13または(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキレン-COOR13であり；

R3、R4、R5、R6は、互いに独立してH、F、Cl、Br、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキニル、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-アルキル、O-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-アルケニル、O-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-アルキニル、S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、S-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル、S-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキニル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-シクロアルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-シクロアルキル-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル[ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、F、Cl、Br、SO-フェニル、SO<sub>2</sub>-フェニル(ここで、フェニル環は、F、Cl、BrまたはR13によって置換されてもよい)、またはOR13、COOR13、CON(R14)(R15)、N(R14)(R15)またはCO-ヘテロアルキルによって1回より多く置換されてもよい]であるか、またはO-SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、O-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、O-SO<sub>2</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-アリール、O-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-アリール(ここで、アリールは、F、Cl、CN、OR13、R13、CF<sub>3</sub>またはOCF<sub>3</sub>によって2回まで置換されてもよい)であるか、またはSO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、SO<sub>2</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-アリール(ここで、フェニル環は、F、Cl、Br、CN、O

40

50

R 13、R 13、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、COOR<sub>13</sub>またはCON(R 14)(R 15)によって2回まで置換されてもよい)であるか、またはSO<sub>2</sub>-N(R 14)(R 15)、COOR<sub>13</sub>、CO-ヘテロアルキル、N(R 14)(R 15)またはヘテロアルキルであり；

R 14、R 15は、互いに独立してH、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル(ここで、アルキルは、N(R 13)<sub>2</sub>によって置換されてもよい)であるか、または(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキニル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-シクロアルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-シクロアルキル-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキレン、CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキレン-OCO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、CO-フェニル、COO-フェニル、COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル-フェニル、OH、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル-フェニルまたはNH<sub>2</sub>であるか；

10

または基R 14およびR 15は、それらが結合している窒素原子と一緒にN、OまたはSの群からの2個までのさらなるヘテロ原子を含むことができる3~7員飽和複素環式環を形成し、その際、複素環式環は、F、Cl、Br、OH、オキソ、N(R 16)(R 17)または(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルによって3回まで置換されてもよく；

R 16、R 17は、互いに独立して、H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル(ここで、アルキルは、N(R 13)<sub>2</sub>によって置換されてもよい)であるか、または(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキニル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-シクロアルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-シクロアルキル-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキレン、CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキレン-OCO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、CO-フェニル、COO-フェニル、COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル-フェニル、OH、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル-フェニルまたはNH<sub>2</sub>であり；

20

ヘテロアルキルは、N、OまたはSに相当する4個までのヘテロ原子を含むことができる3~7員飽和または三個まで不飽和の複素環式環であり、その際、複素環式環は、全ての適当な位置でF、Cl、Br、CN、オキソ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキレン-COOR<sub>13</sub>、CON(R 14)(R 15)、OR<sub>13</sub>、N(R 14)(R 15)またはフェニル(ここで、フェニルはCOOR<sub>13</sub>によって置換されてもよい)によって3回まで置換されてもよく；

R 7は、H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル(ここで、アルキルは、OR<sub>13</sub>またはN(R 14)(R 15)によって置換されてもよい)であるか、またはO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキルまたは(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキレン-COOR<sub>13</sub>であり；

30

R 8は、N(R 18)(R 19)またはOR<sub>20</sub>であるか；

またはR 8およびR 4は、一緒になって基-NH-CO-を形成し；

R 18、R 19は、互いに独立してH、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-アルキニル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-シクロアルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-シクロアルキル-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-アリール、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-アリール-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-アリール-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-アルケニル、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-アリール-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、ヘテロアリール-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-アルケニル、ヘテロアリール-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキニル〔ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、F、Cl、CN、OR<sub>13</sub>、R 13、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-アリール、NH-C(=NR 14)-N(R 14)(R 15)、N(R 14)(R 15)、C(=NR 14)-N(R 14)(R 15)、COOR<sub>13</sub>またはCON(R 14)(R 15)によって1回より多く置換されてもよく、そしてアリールは、F、Cl、CN、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル、CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、CO-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル(ここで、アルキルおよびアルケニルは、F、Cl、CH<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>またはCNによって1回より多く置換されてもよい)、またはNH-C(=NR 14)-N(R 14)(R 15)、N(R 14)(R 15)、C(=NR 14)-N(R 14)(R 15)、COOR<sub>13</sub>、CON(R 14)(R 15)、O-フェニル、フェニルまたはピリジルによって1回より多く置換されてもよい〕、COOR<sub>13</sub>、CON(R 14)(R 15)、CO-ヘテロアルキル、CO-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-アリールまたはSO<sub>2</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-アリール(ここで、アリールは、F、Cl、CN、OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))

40

50

- アルキル、O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、COOR<sub>13</sub>またはCON(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)によって2回まで置換されてもよい)であるか；

または基R<sub>18</sub>およびR<sub>19</sub>は、それらが結合している窒素原子と一緒にN、OまたはSの群からの2個までのさらなるヘテロ原子を含むことができる3～7員飽和複素環式環を形成し、その際、複素環式環は、F、Cl、Br、OH、オキソ、N(R<sub>16</sub>)(R<sub>17</sub>)または(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルによって3回まで置換されてもよく；

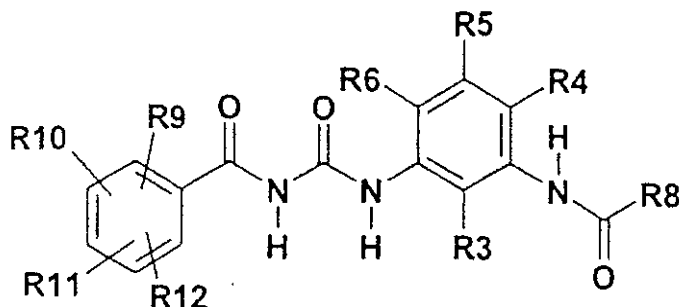
R<sub>20</sub>は、(C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>) - アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub>) - アルケニル、(C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub>) - アルキニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) - シクロアルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) - シクロアルキル - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) - アリール、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) - アリール - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) - アリール - (C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>) - アルケニルまたは(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) - アリール - (C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキニル〔ここで、アリールは、F、Cl、CN、O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、O - (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) - アルケニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) - アルケニル、CO - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、CO - (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) - アルケニル(ここで、アルキルおよびアルケニルは、F、Cl、CH<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>またはCNによって1回より多く置換されてもよい)、またはNH - C(=NR<sub>14</sub>) - N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、C(=NR<sub>14</sub>) - N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、COOR<sub>13</sub>、CON(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、O - フェニル、フェニルまたはピリジル(ここで、フェニルは、F、Cl、CNまたは(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキルによって置換されてもよい)によって1回より多く置換されてもよい〕である〕

の化合物およびその生理学上許容しうる塩(但し、基R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、XおよびR<sub>8</sub>が同時に、以下：R<sub>6</sub>は、H、Cl、CF<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>であり；R<sub>7</sub>は、Hであり；XはOであり；Yは、O、Sであり；R<sub>8</sub>は、置換されたまたは非置換のNH - フェニルである：の意味を有する式Iの化合物は除く)。

【請求項2】

構造I a

【化2】



30

{ 式中、1つ以上の基は以下の意味を有し；

R<sub>9</sub>は、F、Cl、Br、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、O - (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) - アルケニル、O - (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキニル、O - SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、O - SO<sub>2</sub> - フェニル(ここで、フェニル環は、F、Cl、Br、CN、OR<sub>13</sub>、R<sub>13</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、COOR<sub>13</sub>またはCON(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)によって2回まで置換されてもよい)、またはS - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、S - (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) - アルケニル、S - (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキニル、SO - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、SO<sub>2</sub> - NH<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) - アルケニル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) - シクロアルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) - シクロアルキル - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン、(C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキレン - COOR<sub>13</sub>、CON(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、(C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキレン - N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、NH - COR<sub>13</sub>、NH - CO - フェニル、NH - SO<sub>2</sub> - フェニルまたはフェニル(ここで、フェニル環は、F、Cl、Br、CN、OR<sub>13</sub>、R<sub>13</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、COOR<sub>13</sub>またはCON(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)によって2回まで置換されてもよい)であり；

40

R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>は、互いに独立してH、F、Cl、Br、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN

50



キニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) - シクロアルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) - シクロアルキル - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン、CO - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、COO - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、COO - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキレン - OCO - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、CO - フェニル、COO - フェニル、COO - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルケニル - フェニル、OH、O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルケニル - フェニルまたはNH<sub>2</sub>であるか；

または基 R 14 および R 15 は、それらが結合している窒素原子と一緒に N、O または S の群からの 2 個までのさらなるヘテロ原子を含むことができる 3 ~ 7 員飽和複素環式環を形成し、その際、複素環式環は、F、Cl、Br、OH、オキソ、N(R 16)(R 17) または (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルによって 3 回まで置換されてもよく；

R 16、R 17 は、互いに独立して、H、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル(ここで、アルキルは、N(R 13)<sub>2</sub>によって置換されてもよい)、または(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) - アルケニル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) - シクロアルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) - シクロアルキル - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン、CO - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、COO - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、COO - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキレン - OCO - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、CO - フェニル、COO - フェニル、COO - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルケニル - フェニル、OH、O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルケニル - フェニルまたは NH<sub>2</sub> であり；

ヘテロアルキルは、N、O または S に相当する 4 個までのヘテロ原子を含むことができる 3 ~ 7 員飽和または三個まで不飽和の複素環式環であり、その際、複素環式環は、全ての適当な位置で F、Cl、Br、CN、オキソ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、(C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - COOR 13、CON(R 14)(R 15)、OR 13、N(R 14)(R 15) またはフェニル(ここで、フェニルは COOR 13 によって置換されてもよい)によって 3 回まで置換されてもよく；

R 8 は、N(R 18)(R 19) または OR 20 であるか；

または R 8 および R 4 は、一緒になって基 - NH - CO - を形成し；

R 18、R 19 は、互いに独立して H、(C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>) - アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub>) - アルケニル、(C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub>) - アルキニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) - シクロアルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) - シクロアルキル - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) - アリール、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) - アリール - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) - アリール - (C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>) - アルケニル、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) - アリール - (C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ヘテロアリール - (C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>) - アルケニル、ヘテロアリール - (C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキニル〔ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、F、Cl、CN、OR 13、R 13、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) - アリール、NH - C(=NR 14) - N(R 14)(R 15)、N(R 14)(R 15)、C(=NR 14) - N(R 14)(R 15)、COOR 13 または CON(R 14)(R 15) によって 1 回より多く置換されてもよく、そしてアリールは、F、Cl、CN、O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、O - (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) - アルケニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) - アルケニル、CO - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、CO - (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) - アルケニル(ここで、アルキルおよびアルケニルは、F、Cl、CH<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub> または CN によって 1 回より多く置換されてもよい)、または NH - C(=NR 14) - N(R 14)(R 15)、N(R 14)(R 15)、C(=NR 14) - N(R 14)(R 15)、COOR 13、CON(R 14)(R 15)、O - フェニル、フェニルまたはピリジルによって 1 回より多く置換されてもよい〕、COOR 13、CON - (R 14)(R 15)、CO - ヘテロアルキル、CO - (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) - アリールまたは SO<sub>2</sub> - (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) - アリール(ここで、アリールは、F、Cl、CN、OH、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、COOR 13 または CON(R 14)(R 15) によって 2 回まで置換されてもよい)であるか；

または基 R 18 および R 19 は、それらが結合している窒素原子と一緒に N、O または S の群からの 2 個までのさらなるヘテロ原子を含むことができる 3 ~ 7 員飽和複素環式環を形成し、その際、複素環式環は、F、Cl、Br、OH、オキソ、N(R 16)(R 17) または (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルによって 3 回まで置換されてもよく；

R 20 は、(C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>) - アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub>) - アルケニル、(C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub>) - アルキニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) - シクロアルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) - シクロアルキル - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル

、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>)-アリール、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>)-アリール - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)-アルキル、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>)-アリール - (C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>)-アルケニルまたは(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>)-アリール - (C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>)-アルキニル〔ここで、アリールは、F、Cl、CN、O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-アルキル、O - (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)-アルケニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)-アルケニル、CO - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-アルキル、CO - (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)-アルケニル(ここで、アルキルおよびアルケニルは、F、Cl、CH<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>またはCNによって1回より多く置換されてもよい)、またはNH - C(=NR<sub>14</sub>)-N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、C(=NR<sub>14</sub>)-N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、COOR<sub>13</sub>、CON(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、O-フェニル、フェニルまたはピリジル(ここで、フェニルは、F、Cl、CNまたは(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-アルキルによって置換されてもよい)によって1回より多く置換されてもよい〕である}

10

の化合物およびその生理学上許容しうる塩(但し、基R<sub>6</sub>およびR<sub>8</sub>が同時に、以下: R<sub>6</sub>は、H、Cl、CF<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>であり; R<sub>8</sub>は、置換されたまたは非置換のNH-フェニルである: の意味を有する式I aの化合物は除く)を有する、請求項1に記載の式Iの化合物。

### 【請求項3】

R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>は、互いに独立してF、Clであり;

R<sub>12</sub>は、Hであり;

R<sub>13</sub>は、H、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)-アルケニル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)-アルキニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)-シクロアルキルまたは(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)-シクロアルキル - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)-アルキレンであり;

20

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>は、互いに独立してH、COOR<sub>13</sub>であり;

R<sub>6</sub>は、F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)-アルケニル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)-アルキニル、O - (C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>)-アルキル、O - (C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub>)-アルケニル、O - (C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub>)-アルキニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)-シクロアルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)-シクロアルキル - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)-アルキル、N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)またはヘテロアルキル(ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、F、COOR<sub>13</sub>、CON(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)によって1回より多く置換されてもよい)であり;

R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>は、互いに独立してH、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-アルキル(ここで、アルキルは、N(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>によって置換されてもよい)であり;

ヘテロアルキルは、N、OまたはSに相当する4個までのヘテロ原子を含むことができる3~7員飽和または三個まで不飽和の複素環式環であり、その際、複素環式環は、全ての適当な位置でF、Cl、Br、CN、オキソ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)-アルキル、(C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>)-アルキレン - COOR<sub>13</sub>、CON(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、OR<sub>13</sub>またはN(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)またはフェニル(ここで、フェニルはCOOR<sub>13</sub>によって置換されてもよい)によって3回まで置換されてもよく;

30

R<sub>8</sub>は、N(R<sub>18</sub>)(R<sub>19</sub>)またはOR<sub>20</sub>であるか;

またはR<sub>8</sub>およびR<sub>4</sub>は、一緒になって基-NH-CO-を形成し;

R<sub>18</sub>、R<sub>19</sub>は、互いに独立してH、(C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>)-アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub>)-アルケニル、(C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub>)-アルキニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)-シクロアルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>)-シクロアルキル - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>)-アリール、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>)-アリール - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)-アルキル、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>)-アリール - (C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>)-アルケニル、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>)-アリール - (C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>)-アルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール - (C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>)-アルキル、ヘテロアリール - (C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>)-アルケニル、ヘテロアリール - (C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>)-アルキニル〔ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、F、Cl、CN、OR<sub>13</sub>、R<sub>13</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>)-アリール、NH - C(=NR<sub>14</sub>)-N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、C(=NR<sub>14</sub>)-N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、COOR<sub>13</sub>またはCON(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)によって1回より多く置換されてもよく、そしてアリールは、F、Cl、CN、O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-アルキル、O - (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)-アルケニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)-アルケニル、CO - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-アルキル、CO - (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)-アルケニル(ここで、アルキルおよびアルケニルは、F、Cl、CH<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>またはCNによって

40

50

1回より多く置換されてもよい)、またはNH-C(=NR14)-N(R14)(R15)、N(R14)(R15)、C(=NR14)-N(R14)(R15)、COOR13、CON(R14)(R15)、O-フェニル、フェニルまたはピリジルによって1回より多く置換されてもよい)、COOR13、CON(R14)(R15)、CO-ヘテロアルキル、CO-(C6-C10)-アリールまたはSO2-(C6-C10)-アリール(ここで、アリールは、F、Cl、CN、OH、(C1-C6)-アルキル、O-(C1-C6)-アルキル、CF3、OCF3、COOR13またはCON(R14)(R15)によって2回まで置換されてもよい)であるか;

または基R18およびR19は、それらが結合している窒素原子と一緒にあってN、OまたはSの群からの2個までのさらなるヘテロ原子を含むことができる3~7員飽和複素環式環を形成し、その際、複素環式環は、F、Cl、Br、OH、オキソ、N(R16)(R17)または(C1-C4)-アルキルによって3回まで置換されてもよく;

R20は、(C1-C10)-アルキル、(C2-C10)-アルケニル、(C2-C10)-アルキニル、(C3-C7)-シクロアルキル、(C3-C7)-シクロアルキル-(C1-C6)-アルキル、(C6-C10)-アリール、(C6-C10)-アリール-(C1-C4)-アルキル、(C6-C10)-アリール-(C2-C4)-アルケニルまたは(C6-C10)-アリール-(C2-C4)-アルキニル[ここで、アリールは、F、Cl、CN、O-(C1-C6)-アルキル、O-(C2-C6)-アルケニル、(C1-C6)-アルキル、(C2-C6)-アルケニル、CO-(C1-C6)-アルキル、CO-(C2-C6)-アルケニル(ここで、アルキルおよびアルケニルは、F、Cl、CH3、OCH3またはCNによって1回より多く置換されてもよい)、またはNH-C(=NR14)-N(R14)(R15)、N(R14)(R15)、C(=NR14)-N(R14)(R15)、COOR13、CON(R14)(R15)、O-フェニル、フェニルまたはピリジル(ここで、フェニルは、F、Cl、CNまたは(C1-C6)-アルキルによって置換されてもよい)によって1回より多く置換されてもよい]である;

の意味を有する、請求項2に記載の式Iaの化合物およびその生理学上許容しうる塩(但し、基R6およびR8が同時に、以下: R6は、H、Cl、CF3、CH3であり; R8は、置換されたまたは非置換のNH-フェニルである: の意味を有する式Iaの化合物は除く)。

#### 【請求項4】

R9、R10、R11が、互いに独立してFまたはClであり;

R12は、Hであり;

R13は、互いに独立してHまたは(C1-C6)-アルキルであり;

R1、R2は、Hであり;

R3、R4、R5は、互いに独立してH、COOR13であり;

R6は、Cl、OCF3、COOR13、N(R14)(R15)、(C2-C6)-アルケニル、O-(C1-C10)-アルキル(ここで、アルキル、アルケニルは、F、COOR13、またはCON(R14)(R15)によって1回より多く置換されてもよい)であり;

R14、R15は、(C1-C6)-アルキル(ここで、アルキルは、N(R13)2によって置換されてもよい)であるか;

または基R14およびR15は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって5員飽和複素環式環を形成し;

R8は、N(R18)(R19)またはOR20であり;

R18、R19は、互いに独立してH、(C1-C10)-アルキル、(C2-C10)-アルケニル(ここで、アルキルは、COOR13、N(R13)2またはフェニルによって置換されてもよい)、または(C3-C7)-シクロアルキルまたは(C6-C10)-アリール[ここで、アリールは、F、Cl、CN、(C1-C6)-アルキル、O-(C1-C6)-アルキル、CO-(C1-C6)-アルキル(ここで、アルキルは、Fによって1回より多く置換されてもよい)、またはO-フェニル、フェニル、ピリジルまたはCOOR13によって1回より多く置換されてもよい]であり;

R20は、(C1-C10)-アルキル、(C2-C10)-アルケニル、(C2-C10)-アルキニルまたはフェニル(ここで、フェニルは、Clまたは(C1-C6)-アルキルによって置換

10

20

30

40

50

されていてもよい)である：

の意味を有する、請求項 2 または 3 に記載の式 I a の化合物およびその生理学上許容しうる塩。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の一つ以上の化合物を含む医薬。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の一つ以上の化合物および少なくとも一つの他の活性成分を含む医薬。

【請求項 7】

他の活性成分としては、抗糖尿病薬、血糖低下活性化合物、HMGCoA還元酵素阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、PPARガンマアゴニスト、PPARアルファアゴニスト、PPARアルファ/ガンマアゴニスト、フィブレート、MTP阻害剤、胆汁酸吸収阻害剤、CETP阻害剤、ポリマー性胆汁酸吸着剤、LDL受容体誘発物質、ACAT阻害剤、抗酸化剤、リポタンパク質リパーゼ阻害剤、ATPクエン酸リアーゼ阻害剤、スクアレンシンターゼ阻害剤、リポタンパク質(a)アンタゴニスト、リパーゼ阻害剤、インスリン、スルホニル尿素、ピグアニド、メグリチニド、チアゾリジンジオン、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、ベータ細胞のATP依存性カリウムチャンネルに作用する活性化合物、CARTアゴニスト、NPYアゴニスト、MC4アゴニスト、オレキシンアゴニスト、H3アゴニスト、TNFアゴニスト、CRFアゴニスト、CRFBPアンタゴニスト、ウロコルチンアゴニスト、 $\delta$ アゴニスト、MSH(メラノサイト刺激ホルモン)アゴニスト、CCKアゴニスト、セロトニン再摂取阻害剤、混合されたセロトニンおよびノルアドレナリン作動性化合物、5HTアゴニスト、ポンベシンアゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、成長ホルモン、成長ホルモン放出化合物、TRHアゴニスト、脱共役タンパク質2または3のモジュレータ、レプチンアゴニスト、DAアゴニスト(プロモクリプチン、ドブレキシシン)、リパーゼ/アミラーゼ阻害剤、PPARモジュレータ、RXRモジュレータまたはTR- $\alpha$ アゴニストまたはアンフェタミンの一つ以上が含まれる請求項 6 に記載の医薬。

【請求項 8】

血中グルコースを低下させる医薬を製造するための請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 9】

2型糖尿病を治療する医薬を製造するための請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 10】

脂質および炭水化物の代謝障害を治療する医薬を製造するための請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 11】

動脈硬化症の発現を治療する医薬を製造するための請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 12】

インスリン耐性を治療する医薬を製造するための請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 13】

活性成分を医薬上許容しうる担体と混合し、この混合物を投与に適した形態にすることからなる、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の一つ以上の化合物を含む医薬の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、尿素 - およびウレタン置換されたアシル尿素およびそれらの生理学上許容し

10

20

30

40

50

うる塩および生理学的に機能性の誘導体に関する。

【背景技術】

【0002】

EP 0 221 847は、害虫を防除するための類似した構造の化合物を記載している。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

本発明は、2型糖尿病の予防および治療が可能である化合物を提供することを目的とする。化合物は、この目的のため、血中グルコースレベルにおける顕著な低下をもたらすものである。

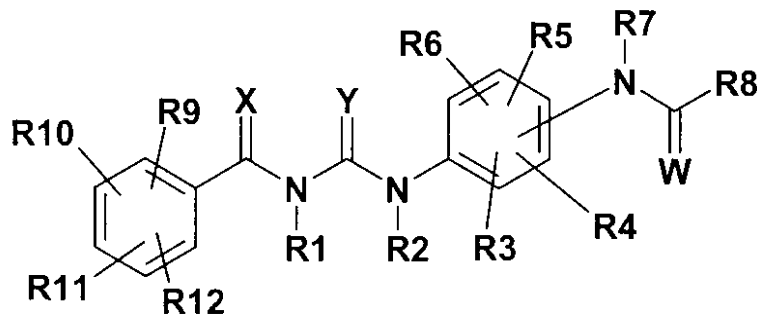
10

【課題を解決するための手段】

【0004】

従って、本発明は、式I

【化1】



20

{ 式中、W、X、Yは、互いに独立して、OまたはSであり；

R9、R10、R11、R12は、互いに独立してH、F、Cl、Br、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル、O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキニル、O-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、O-SO<sub>2</sub>-フェニル(ここで、フェニル環は、F、Cl、Br、CN、OR<sub>13</sub>、R<sub>13</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、COOR<sub>13</sub>またはCON(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)によって2回まで置換されてもよい)、またはS-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、S-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル、S-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキニル、SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキニル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-シクロアルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-シクロアルキル-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキレン、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキレン-COOR<sub>13</sub>、CON(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキレン-N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、NH-COR<sub>13</sub>、NH-CO-フェニル、NH-SO<sub>2</sub>-フェニルまたはフェニル(ここで、フェニル環は、F、Cl、Br、CN、OR<sub>13</sub>、R<sub>13</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、COOR<sub>13</sub>またはCON(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)によって2回まで置換されてもよい)であり；

30

R13は、H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキニル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-シクロアルキルまたは(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-シクロアルキル-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキレンであり；

40

【0005】

R1、R2は、互いに独立してH、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル(ここで、アルキルは、OH、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルまたはN(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)によって置換されてもよい)、またはO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル、O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキニル、CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、CO-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル、CO-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキニル、COOR<sub>13</sub>または(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキレン-COOR<sub>13</sub>であり；

R3、R4、R5、R6は、互いに独立してH、F、Cl、Br、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキニ

50

ル、O - (C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>) - アルキル、O - (C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub>) - アルケニル、O - (C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub>) - アルキニル、S - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、S - (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) - アルケニル、S - (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) - シクロアルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) - シクロアルキル - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル〔ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、F、Cl、Br、SO - フェニル、SO<sub>2</sub> - フェニル(ここで、フェニル環は、F、Cl、BrまたはR<sub>13</sub>によって置換されてもよい)、またはOR<sub>13</sub>、COOR<sub>13</sub>、CON(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)またはCO - ヘテロアルキルによって1回より多く置換されてもよい〕であるか、またはO - SO - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、O - SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、O - SO<sub>2</sub> - (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) - アリール、O - (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) - アリール(ここで、アリールは、F、Cl、CN、OR<sub>13</sub>、R<sub>13</sub>、CF<sub>3</sub>またはOCF<sub>3</sub>によって2回まで置換されてもよい)であるか、またはSO - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、SO<sub>2</sub> - (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) - アリール(ここで、フェニル環は、F、Cl、Br、CN、OR<sub>13</sub>、R<sub>13</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、COOR<sub>13</sub>またはCON(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)によって2回まで置換されてもよい)であるか、またはSO<sub>2</sub> - N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、COOR<sub>13</sub>、CO - ヘテロアルキル、N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)またはヘテロアルキルであり；

【0006】

R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>は、互いに独立してH、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、(ここで、アルキルは、N(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>によって置換されてもよい)であるか、または(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) - アルケニル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) - シクロアルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) - シクロアルキル - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン、CO - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、COO - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、COO - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキレン - OCO - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、CO - フェニル、COO - フェニル、COO - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルケニル - フェニル、OH、O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルケニル - フェニルまたはNH<sub>2</sub>であるか；

または基R<sub>14</sub>およびR<sub>15</sub>は、それらが結合している窒素原子と一緒にN、OまたはSの群からの2個までのさらなるヘテロ原子を含むことができる3~7員飽和複素環式環を形成し、その際、複素環式環は、F、Cl、Br、OH、オキソ、N(R<sub>16</sub>)(R<sub>17</sub>)または(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルによって3回まで置換されてもよく；

【0007】

R<sub>16</sub>、R<sub>17</sub>は、互いに独立して、H、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル(ここで、アルキルは、N(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>によって置換されてもよい)であるか、または(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) - アルケニル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) - シクロアルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) - シクロアルキル - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン、CO - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、COO - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、COO - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキレン - OCO - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、CO - フェニル、COO - フェニル、COO - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルケニル - フェニル、OH、O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルケニル - フェニルまたはNH<sub>2</sub>であり；

【0008】

ヘテロアルキルは、N、OまたはSに相当する4個までのヘテロ原子を含むことができる3~7員飽和または三個まで不飽和の複素環式環であり、その際、複素環式環は、全ての適当な位置でF、Cl、Br、CN、オキソ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、(C<sub>0</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキレン - COOR<sub>13</sub>、CON(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、OR<sub>13</sub>、N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)またはフェニル(ここで、フェニルはCOOR<sub>13</sub>によって置換されてもよい)によって3回まで置換されてもよく；

【0009】

R<sub>7</sub>は、H、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル(ここで、アルキルは、OR<sub>13</sub>またはN(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)によって置換されてもよい)であるか、またはO - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、CO - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキルまたは(C<sub>0</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキレン - COOR<sub>13</sub>であり；

R<sub>8</sub>は、N(R<sub>18</sub>)(R<sub>19</sub>)またはOR<sub>20</sub>であるか；

またはR<sub>8</sub>およびR<sub>4</sub>は、一緒になって基 - NH - CO - を形成し；

【0010】

R<sub>18</sub>、R<sub>19</sub>は、互いに独立してH、(C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>) - アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub>) - アルケニル

10

20

30

40

50

、(C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub>) - アルキニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) - シクロアルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) - シクロアルキル - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) - アリール、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) - アリール - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) - アリール - (C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>) - アルケニル、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) - アリール - (C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ヘテロアリール - (C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>) - アルケニル、ヘテロアリール - (C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキニル〔ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、F、Cl、CN、OR<sub>13</sub>、R<sub>13</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) - アリール、NH - C(=NR<sub>14</sub>) - N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、C(=NR<sub>14</sub>) - N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、COOR<sub>13</sub>またはCON(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)によって1回より多く置換されてもよく、そしてアリールは、F、Cl、CN、O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、O - (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) - アルケニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) - アルケニル、CO - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、CO - (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) - アルケニル(ここで、アルキルおよびアルケニルは、F、Cl、CH<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>またはCNによって1回より多く置換されてもよい)、またはNH - C(=NR<sub>14</sub>) - N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、C(=NR<sub>14</sub>) - N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、COOR<sub>13</sub>、CON(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、O - フェニル、フェニルまたはピリジルによって1回より多く置換されてもよい〕、COOR<sub>13</sub>、CON - (R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、CO - ヘテロアルキル、CO - (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) - アリールまたはSO<sub>2</sub> - (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) - アリール(ここで、アリールは、F、Cl、CN、OH、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、COOR<sub>13</sub>またはCON(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)によって2回まで置換されてもよい)であるか；

10

【0011】

20

または基R<sub>18</sub>およびR<sub>19</sub>は、それらが結合している窒素原子と一緒にN、OまたはSの群からの2個までのさらなるヘテロ原子を含むことができる3～7員飽和複素環式環を形成し、その際、複素環式環は、F、Cl、Br、OH、オキソ、N(R<sub>16</sub>)(R<sub>17</sub>)または(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルによって3回まで置換されてもよく；

【0012】

R<sub>20</sub>は、(C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>) - アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub>) - アルケニル、(C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub>) - アルキニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) - シクロアルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) - シクロアルキル - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) - アリール、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) - アリール - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) - アリール - (C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>) - アルケニルまたは(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) - アリール - (C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキニル〔ここで、アリールは、F、Cl、CN、O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、O - (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) - アルケニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) - アルケニル、CO - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、CO - (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) - アルケニル(ここで、アルキルおよびアルケニルは、F、Cl、CH<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>またはCNによって1回より多く置換されてもよい)、またはNH - C(=NR<sub>14</sub>) - N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、C(=NR<sub>14</sub>) - N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、COOR<sub>13</sub>、CON(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、O - フェニル、フェニルまたはピリジル(ここで、フェニルは、F、Cl、CNまたは(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキルによって置換されてもよい)によって1回より多く置換されてもよい〕である；

30

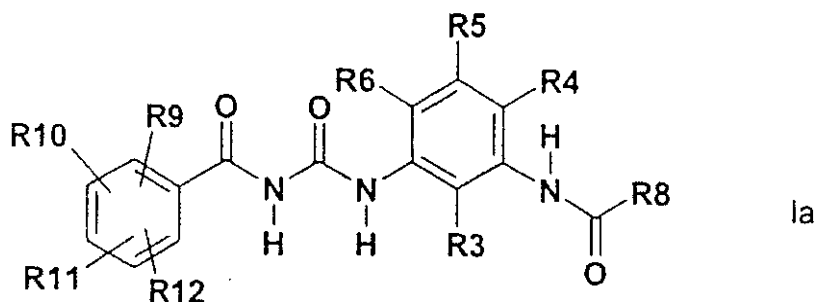
の化合物およびその生理学上許容しうる塩(但し、基R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、XおよびR<sub>8</sub>が同時に以下：R<sub>6</sub>は、H、Cl、CF<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>であり；R<sub>7</sub>は、Hであり；XはOであり；Yは、O、Sであり；R<sub>8</sub>は、置換されたまたは非置換のNH - フェニルである：の意味を有する式Iの化合物は除く)に関する。

40

【0013】

好ましくは、式I a

## 【化2】



10

{ 式中、1つ以上の基は以下；

R9は、F、Cl、Br、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル、O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキニル、O-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、O-SO<sub>2</sub>-フェニル(ここで、フェニル環は、F、Cl、Br、CN、OR<sub>13</sub>、R<sub>13</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、COOR<sub>13</sub>またはCON(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)によって2回まで置換されてもよい)、またはS-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、S-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル、S-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキニル、SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキニル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-シクロアルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-シクロアルキル-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキレン、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキレン-COOR<sub>13</sub>、CON(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキレン-N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、NH-COR<sub>13</sub>、NH-CO-フェニル、NH-SO<sub>2</sub>-フェニルまたはフェニル(ここで、フェニル環は、F、Cl、Br、CN、OR<sub>13</sub>、R<sub>13</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、COOR<sub>13</sub>またはCON(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)によって2回まで置換されてもよい)であり；

20

## 【0014】

R10、R11、R12は、互いに独立してH、F、Cl、Br、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル、O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキニル、O-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、O-SO<sub>2</sub>-フェニル(ここで、フェニル環は、F、Cl、Br、CN、OR<sub>13</sub>、R<sub>13</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、COOR<sub>13</sub>またはCON(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)によって2回まで置換されてもよい)、またはS-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、S-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル、S-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキニル、SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキニル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-シクロアルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-シクロアルキル-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキレン、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキレン-COOR<sub>13</sub>、CON(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキレン-N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、NH-COR<sub>13</sub>、NH-CO-フェニル、NH-SO<sub>2</sub>-フェニルまたはフェニル(ここで、フェニル環は、F、Cl、Br、CN、OR<sub>13</sub>、R<sub>13</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、COOR<sub>13</sub>またはCON(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)によって2回まで置換されてもよい)であり；

30

R13は、H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキニル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-シクロアルキルまたは(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-シクロアルキル-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキレンであり；

40

## 【0015】

R3、R4、R5は、互いに独立してH、F、Cl、Br、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキニル、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-アルキル、O-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-アルケニル、O-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-アルキニル、S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、S-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル、S-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキニル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-シクロアルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-シクロアルキル-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル(ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、F、Cl、Br、SO-フェニル、SO<sub>2</sub>-フェニル(ここで、フェニル環は、F、Cl、Brまたは

50

R 13によって置換されてもよい)、またはOR 13、COOR 13、CON(R 14)(R 15)、N(R 14)(R 15)またはCO-ヘテロアルキルによって1回より多く置換されてもよい)、またはO-SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、O-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、O-SO<sub>2</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-アリール、O-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-アリール(ここで、アリールは、F、Cl、CN、OR 13、R 13、CF<sub>3</sub>またはOCF<sub>3</sub>によって2回まで置換されてもよい)、またはSO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、SO<sub>2</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-アリール(ここで、フェニル環は、F、Cl、Br、CN、OR 13、R 13、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、COOR 13またはCON(R 14)(R 15)によって2回まで置換されてもよい)、またはSO<sub>2</sub>-N(R 14)(R 15)、COOR 13、CO-ヘテロアルキル、N(R 14)(R 15)またはヘテロアルキルであり;

10

## 【0016】

R 6は、F、Cl、Br、OH、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CN、OCF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキニル、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-アルキル、O-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-アルケニル、O-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-アルキニル、S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、S-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル、S-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキニル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-シクロアルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-シクロアルキル-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル[ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、F、Cl、Br、SO-フェニル、SO<sub>2</sub>-フェニル(ここで、フェニル環は、F、Cl、BrまたはR 13によって置換されてもよい)、またはOR 13、COOR 13、CON(R 14)(R 15)、N(R 14)(R 15)またはCO-ヘテロアルキルによって1回より多く置換されてもよい)、またはO-SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、O-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、O-SO<sub>2</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-アリール、O-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-アリール(ここで、アリールは、F、Cl、CN、OR 13、R 13、CF<sub>3</sub>またはOCF<sub>3</sub>によって2回まで置換されてもよい)、またはSO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、SO<sub>2</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-アリール(ここで、フェニル環は、F、Cl、Br、CN、OR 13、R 13、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、COOR 13またはCON(R 14)(R 15)によって2回まで置換されてもよい)、またはSO<sub>2</sub>-N(R 14)(R 15)、COOR 13、CO-ヘテロアルキル、N(R 14)(R 15)またはヘテロアルキルであり;

20

## 【0017】

R 14、R 15は、互いに独立してH、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、(ここで、アルキルは、N(R 13)<sub>2</sub>によって置換されてもよい)、または(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキニル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-シクロアルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-シクロアルキル-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキレン、CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキレン-OCO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、CO-フェニル、COO-フェニル、COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル-フェニル、OH、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル-フェニルまたはNH<sub>2</sub>であるか;

30

または基R 14およびR 15は、それらが結合している窒素原子と一緒にN、OまたはSの群からの2個までのさらなるヘテロ原子を含むことができる3~7員飽和複素環式環を形成し、その際、複素環式環は、F、Cl、Br、OH、オキソ、N(R 16)(R 17)または(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルによって3回まで置換されてもよく;

## 【0018】

R 16、R 17は、互いに独立して、H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル(ここで、アルキルは、N(R 13)<sub>2</sub>によって置換されてもよい)、または(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキニル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-シクロアルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-シクロアルキル-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキレン、CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキレン-OCO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、CO-フェニル、COO-フェニル、COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル-フェニル、OH、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル-フェニルまたはNH<sub>2</sub>であり;

40

## 【0019】

ヘテロアルキルは、N、OまたはSに相当する4個までのヘテロ原子を含むことができる3~7員飽和または三個まで不飽和の複素環式環であり、その際、複素環式環は、全て

50

の適当な位置でF、Cl、Br、CN、オキソ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキレン-COOR<sub>13</sub>、CON(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、OR<sub>13</sub>、N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)またはフェニル(ここで、フェニルはCOOR<sub>13</sub>によって置換されてもよい)によって3回まで置換されてもよく;

R<sub>8</sub>は、N(R<sub>18</sub>)(R<sub>19</sub>)またはOR<sub>20</sub>であるか;

またはR<sub>8</sub>およびR<sub>4</sub>は、一緒になって基-NH-CO-を形成し;

【0020】

R<sub>18</sub>、R<sub>19</sub>は、互いに独立してH、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-アルキニル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-シクロアルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-シクロアルキル-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-アリール、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-アリール-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-アリール-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-アルケニル、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-アリール-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、ヘテロアリール-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-アルケニル、ヘテロアリール-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキニル〔ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、F、Cl、CN、OR<sub>13</sub>、R<sub>13</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-アリール、NH-C(=NR<sub>14</sub>)-N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、C(=NR<sub>14</sub>)-N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、COOR<sub>13</sub>またはCON(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)によって1回より多く置換されてもよく、そしてアリールは、F、Cl、CN、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル、CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、CO-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル(ここで、アルキルおよびアルケニルは、F、Cl、CH<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>またはCNによって1回より多く置換されてもよい)、またはNH-C(=NR<sub>14</sub>)-N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、C(=NR<sub>14</sub>)-N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、COOR<sub>13</sub>、CON(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、O-フェニル、フェニルまたはピリジルによって1回より多く置換されてもよい〕、COOR<sub>13</sub>、CON(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、CO-ヘテロアルキル、CO-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-アリールまたはSO<sub>2</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-アリール(ここで、アリールは、F、Cl、CN、OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、COOR<sub>13</sub>またはCON(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)によって2回まで置換されてもよい)であるか;

または基R<sub>18</sub>およびR<sub>19</sub>は、それらが結合している窒素原子と一緒にN、OまたはSの群からの2個までのさらなるヘテロ原子を含むことができる3~7員飽和複素環式環を形成し、その際、複素環式環は、F、Cl、Br、OH、オキソ、N(R<sub>16</sub>)(R<sub>17</sub>)または(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルによって3回まで置換されてもよく;

【0021】

R<sub>20</sub>は、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-アルキニル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-シクロアルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-シクロアルキル-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-アリール、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-アリール-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-アリール-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-アルケニルまたは(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-アリール-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキニル〔ここで、アリールは、F、Cl、CN、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル、CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、CO-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル(ここで、アルキルおよびアルケニルは、F、Cl、CH<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>またはCNによって1回より多く置換されてもよい)、またはNH-C(=NR<sub>14</sub>)-N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、C(=NR<sub>14</sub>)-N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、COOR<sub>13</sub>、CON(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、O-フェニル、フェニルまたはピリジル(ここで、フェニルは、F、Cl、CNまたは(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキルによって置換されてもよい)によって1回より多く置換されてもよい〕である：の意味を有する}

の化合物およびその生理学上許容しうる塩(但し、基R<sub>6</sub>およびR<sub>8</sub>が同時に以下：R<sub>6</sub>は、H、Cl、CF<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>であり；R<sub>8</sub>は、置換されたまたは非置換のNH-フェニルである：の意味を有する式I aの化合物は除く)に関する。

【0022】

特に好ましいのは、一つまたはそれ以上の基が以下：

R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>は、互いに独立してF、Clであり；

10

20

30

40

50

R 12は、Hであり；

R 13は、H、 $(C_1 - C_6)$ -アルキル、 $(C_2 - C_6)$ -アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ -アルキニル、 $(C_3 - C_7)$ -シクロアルキルまたは $(C_3 - C_7)$ -シクロアルキル- $(C_1 - C_4)$ -アルキレンであり；

R 3、R 4、R 5は、互いに独立してH、COOR 13であり；

R 6は、F、Cl、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、 $(C_1 - C_6)$ -アルキル、 $(C_2 - C_6)$ -アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ -アルキニル、O- $(C_1 - C_{10})$ -アルキル、O- $(C_2 - C_{10})$ -アルケニル、O- $(C_2 - C_{10})$ -アルキニル、 $(C_3 - C_7)$ -シクロアルキル、 $(C_3 - C_7)$ -シクロアルキル- $(C_1 - C_4)$ -アルキル、N(R 14)(R 15)またはヘテロアルキル(ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、F、COOR 13、CON(R 14)(R 15)、N(R 14)(R 15)によって1回より多く置換されてもよい)であり；

R 14、R 15は、互いに独立してH、 $(C_1 - C_6)$ -アルキル(ここで、アルキルは、N(R 13)<sub>2</sub>によって置換されてもよい)であり；

#### 【0023】

ヘテロアルキルは、N、OまたはSに相当する4個までのヘテロ原子を含むことができる3~7員飽和または三個まで不飽和の複素環式環であり、その際、複素環式環は、全ての適当な位置でF、Cl、Br、CN、オキソ、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル、 $(C_0 - C_4)$ -アルキレン-COOR 13、CON(R 14)(R 15)、OR 13またはN(R 14)(R 15)またはフェニル(ここで、フェニルはCOOR 13によって置換されてもよい)によって3回まで置換されてもよく；

R 8は、N(R 18)(R 19)またはOR 20であるか；

またはR 8およびR 4は、一緒になって基-NH-CO-を形成し；

#### 【0024】

R 18、R 19は、互いに独立してH、 $(C_1 - C_{10})$ -アルキル、 $(C_2 - C_{10})$ -アルケニル、 $(C_2 - C_{10})$ -アルキニル、 $(C_3 - C_7)$ -シクロアルキル、 $(C_3 - C_7)$ -シクロアルキル- $(C_1 - C_6)$ -アルキル、 $(C_6 - C_{10})$ -アリール、 $(C_6 - C_{10})$ -アリール- $(C_1 - C_4)$ -アルキル、 $(C_6 - C_{10})$ -アリール- $(C_2 - C_4)$ -アルケニル、 $(C_6 - C_{10})$ -アリール- $(C_2 - C_4)$ -アルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- $(C_2 - C_4)$ -アルキル、ヘテロアリール- $(C_2 - C_4)$ -アルケニル、ヘテロアリール- $(C_2 - C_4)$ -アルキニル〔ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルは、F、Cl、CN、OR 13、R 13、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、 $(C_6 - C_{10})$ -アリール、NH-C(=NR 14)-N(R 14)(R 15)、N(R 14)(R 15)、C(=NR 14)-N(R 14)(R 15)、COOR 13またはCON(R 14)(R 15)によって1回より多く置換されてもよく、そしてアリールは、F、Cl、CN、O- $(C_1 - C_6)$ -アルキル、O- $(C_2 - C_6)$ -アルケニル、 $(C_1 - C_6)$ -アルキル、 $(C_2 - C_6)$ -アルケニル、CO- $(C_1 - C_6)$ -アルキル、CO- $(C_2 - C_6)$ -アルケニル(ここで、アルキルおよびアルケニルは、F、Cl、CH<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>またはCNによって1回より多く置換されてもよい)、またはNH-C(=NR 14)-N(R 14)(R 15)、N(R 14)(R 15)、C(=NR 14)-N(R 14)(R 15)、COOR 13、CON(R 14)(R 15)、O-フェニル、フェニルまたはピリジルによって1回より多く置換されてもよい〕、COOR 13、CON- $(R 14)(R 15)$ 、CO-ヘテロアルキル、CO- $(C_6 - C_{10})$ -アリールまたはSO<sub>2</sub>- $(C_6 - C_{10})$ -アリール(ここで、アリールは、F、Cl、CN、OH、 $(C_1 - C_6)$ -アルキル、O- $(C_1 - C_6)$ -アルキル、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、COOR 13またはCON(R 14)(R 15)によって2回まで置換されてもよい)であるか；

または基R 18およびR 19は、それらが結合している窒素原子と一緒にN、OまたはSの群からの2個までのさらなるヘテロ原子を含むことができる3~7員飽和複素環式環を形成し、その際、複素環式環は、F、Cl、Br、OH、オキソ、N(R 16)(R 17)または $(C_1 - C_4)$ -アルキルによって3回まで置換されてもよく；

#### 【0025】

R 20は、 $(C_1 - C_{10})$ -アルキル、 $(C_2 - C_{10})$ -アルケニル、 $(C_2 - C_{10})$ -アルキニル、 $(C_3 - C_7)$ -シクロアルキル、 $(C_3 - C_7)$ -シクロアルキル- $(C_1 - C_6)$ -アルキル

、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-アリール、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-アリール-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-アリール-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-アルケニルまたは(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-アリール-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキニル〔ここで、アリールは、F、Cl、CN、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル、CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、CO-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル(ここで、アルキルおよびアルケニルは、F、Cl、CH<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>またはCNによって1回より多く置換されてもよい)、またはNH-C(=NR<sub>14</sub>)-N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、C(=NR<sub>14</sub>)-N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、COOR<sub>13</sub>、CON(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、O-フェニル、フェニルまたはピリジル(ここで、フェニルは、F、Cl、CNまたは(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキルによって置換されてもよい)によって1回より多く置換されてもよい〕である；

10

の意味を有する、式I aの化合物およびその生理学上許容しうる塩(但し、基R<sub>6</sub>およびR<sub>8</sub>が同時に以下：R<sub>6</sub>は、H、Cl、CF<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>であり；R<sub>8</sub>は、置換されたまたは非置換のNH-フェニルである：の意味を有する式I aの化合物は除く)。

## 【0026】

R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>が、互いに独立してFまたはClであり；

R<sub>12</sub>は、Hであり；

R<sub>13</sub>は、HまたはCOOR<sub>13</sub>であり；

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>は、Hであり；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>は、互いに独立してH、COOR<sub>13</sub>であり；

R<sub>6</sub>は、Cl、OCF<sub>3</sub>、COOR<sub>13</sub>、N(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニル、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-アルキニル(ここで、アルキル、アルケニルは、F、COOR<sub>13</sub>、またはCON(R<sub>14</sub>)(R<sub>15</sub>)によって1回より多く置換されてもよい)であり；

20

R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>は、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、(ここで、アルキルは、N(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>によって置換されてもよい)であるか；

またはR<sub>14</sub>およびR<sub>15</sub>は、それらが結合している窒素原子と一緒に5員飽和複素環式環を形成し；

R<sub>8</sub>は、N(R<sub>18</sub>)(R<sub>19</sub>)またはOR<sub>20</sub>であり；

R<sub>18</sub>、R<sub>19</sub>は、互いに独立してH、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-アルケニル(ここで、アルキルは、COOR<sub>13</sub>、N(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>またはフェニルによって置換されてもよい)、または(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-シクロアルキルまたは(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-アリール〔ここで、アリールは、F、Cl、CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル(ここで、アルキルは、Fによって1回より多く置換されてもよい)、またはO-フェニル、フェニル、ピリジルまたはCOOR<sub>13</sub>によって1回より多く置換されてもよい〕であり；

30

R<sub>20</sub>は、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-アルキニルまたはフェニル(ここで、フェニルは、Clまたは(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキルによって置換されていてもよい)である；

の意味を有する、式I aの化合物およびその生理学上許容しうる塩である。

## 【0027】

置換基R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>18</sub>、R<sub>19</sub>またはR<sub>20</sub>中のアルキル基は、直鎖および分枝鎖の両方であることができる。

40

## 【0028】

基または置換基が、例えばCOOR<sub>13</sub>のように式Iの化合物中で複数回現れる場合、それらは、いずれも互いに独立して記載された意味を有し、同じかまたは異なってもよい。

## 【0029】

本発明は、ラセミ体、ラセミ混合物および純粋な鏡像異性体の形態の式Iの化合物ならびにそのジアステレオマーおよびそれらの混合物に関する。

## 【0030】

50

医薬上許容しうる塩は、元のすなわち塩基性化合物のものよりも水中での溶解度が高いため、特に医療用途に適している。これらの塩は、医薬上許容しうるアニオンまたはカチオンを有しなければならない。本発明の化合物の適切な医薬上許容しうる酸付加塩は、例えば無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸および硫酸、ならびに有機酸、例えば酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グリコール酸、イソチオン酸、乳酸、ラクチオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、コハク酸、p-トルエンスルホン酸および酒石酸の塩である。適切な医薬上許容しうる塩基性塩は、アンモニウム塩、アルカリ金属塩(例えばナトリウムおよびカリウム塩)およびアルカリ土類金属塩(例えばマグネシウムおよびカルシウム塩)およびトロメタモール(trometamol)(2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール)、ジエタノールアミン、リシンまたはエチレンジアミンの塩である。

10

**【0031】**

同様に、例えばトリフルオロ酢酸のような医薬上許容されないアニオンを有する塩は、医薬上許容しうる塩を製造または精製するためおよび/または非治療の、例えばインビトロ用途で使用するために有用な中間体として本発明の構成に含まれる。

**【0032】**

本明細書に使用する用語「生理学的に機能性の誘導体」は、本発明の式Iの化合物の任意の生理学上許容しうる誘導体、例えばエステルのことであり、これは哺乳動物、例えばヒトに投与すると、式Iの化合物または活性代謝物質を(直接または間接的に)形成することができる。

20

**【0033】**

生理学的に機能性の誘導体としては、例えばH. Okada等, Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61に記載されたような本発明の化合物のプロドラッグが含まれる。このようなプロドラッグは、生体内で新陳代謝されて本発明の化合物になることができる。これらのプロドラッグは、それ自体活性であってもよいし、または活性でなくてもよい。

**【0034】**

また、本発明の化合物は、さまざまな多形性形態、例えばアモルファスおよび結晶質の多形性形態として存在することができる。本発明の化合物の全ての多形性形態は、本発明の構成に含まれ、これは本発明のさらなる態様となる。

30

**【0035】**

以下、「式(I)の化合物」に対する全ての引用は、本明細書に記載された上記の式(I)の化合物、およびそれらの塩、溶媒和物および生理学的に機能性の誘導体のことである。

また、式(I)の化合物は、さらなる活性成分と組み合わせて投与することができる

**【0036】**

所望の生物学的効果を得るために必要な式(I)の化合物の量は、多くの因子、例えば選択した特定の化合物、意図する使用、投与方式および患者の臨床状態に左右される。一般に、日用量は、1日当たり体重1キログラムにつき0.3mg~100mg(典型的には3mg~50mg)の範囲、例えば3~10mg/kg/日である。静脈内用量は、例えば0.3mg~1.0mg/kgの範囲であることができ、これは1分当たり1キログラムにつき10ng~100ngの注入液として適切に投与することができる。この目的に適した注入溶液は、例えば、1ミリリットル当たり0.1ng~10mg、典型的には1ng~10mg含むことができる。一用量は、例えば活性成分1mg~10gを含むことができる。従って、注射用アンプルは、例えば1mg~100mgを含むことができ、例えばカプセル剤または錠剤のような経口的に投与することができる一用量処方物は、例えば1.0~1000mg、典型的には10~600mg含むことができる。上記状態を治療する際、式Iの化合物は、化合物それ自体として使用することもできるが、医薬上許容しうる担体を伴った医薬組成物の形態であることが好ましい。もちろん、担体は、組成物の他の成分と適合し、かつ患者の健康に有害でないという点で許容されなければならない。担体は、固体または液体または両方であることができ、化合物を用いて一用量として例えば

40

50

活性成分 0.05% ~ 95 重量% を含むことができる錠剤として処方することが好ましい。式 I の別の化合物を含めた他の医薬活性物質は、同様に存在することができる。本発明の医薬組成物は、知られている製薬方法の一つによって製造することができ、それは本質的に成分を薬理的に許容しうる担体および / または賦形剤と混合することからなる。

【0037】

本発明の医薬組成物は、経口、直腸、局所、口内（例えば舌下）投与および非経口（例えば皮下、筋内、皮内または静脈内）投与に適したものであるが、最も適切な投与の仕方は、それぞれ個々の場合において、治療する状態の性質およびひどさならびに各場合に用いる式 I の化合物の性質に左右される。また、コーティングされた処方物およびコーティングされた遅延放出処方物も、本発明の構成に含まれる。酸および胃液に耐性のある処方物が好ましい。胃液に対して耐性の適切なコーティングとしては、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートおよびメタクリル酸とメチルメタクリレートのアニオンポリマーが含まれる。

10

【0038】

経口投与に適した医薬化合物は、例えばカプセル剤、カシェ剤、吸入錠剤または錠剤のような独立した単位であることができ、それらは、各場合、散剤または顆粒剤として；水性もしくは非水性溶液中の液剤もしくは懸濁剤として；または水中油型もしくは油中水型乳剤として所定の量の式 (I) の化合物を含んでなる。すでに記載したように、これらの組成物は、活性化合物と担体（一つまたはそれ以上のさらなる成分を含むことができる）とを接触させる工程を含んでなるいずれかの適切な製薬方法に従って製造することができる。一般に、組成物は、活性化合物を液体および / または微粉碎された固形担体と均一かつ均質に混合し、その後、必要に応じて生成物を成形することによって製造する。従って、例えば錠剤は、化合物の粉末または顆粒を必要に応じて一つまたはそれ以上のさらなる成分と共に圧縮または成形することによって製造することができる。圧縮錠剤は、例えば粉末または顆粒のような自由に流動する形態の化合物を、適切な装置中で、必要に応じて結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤および / または表面活性剤 / 分散剤と混合して錠剤化することによって製造することができる。成形錠剤は、適切な装置中で、粉末形態の化合物を不活性液体の希釈剤で湿らせて成形することによって製造することができる。

20

【0039】

口内（舌下）投与に適した医薬組成物としては、式 (I) の化合物を香料、通常、シクロロースおよびアラビアゴムまたはトラガカントゴムと含んでなる吸入錠剤ならびに化合物をゼラチンおよびグリセロールまたはシクロロースおよびアラビアゴムのような不活性基剤中に含んでなるトローチがある。

30

【0040】

非経口投与に適した医薬組成物は、対象となる受容者の血液と好ましくは等張性である式 I の化合物の滅菌水性製剤からなることが好ましい。これらの製剤は、静脈内に投与することが好ましいが、皮下、筋内または皮内注射によって投与することもできる。好ましくは、これらの製剤は、化合物を水と混合し、生成した溶液を滅菌し、血液と等張性にすることによって製造することができる。本発明の注射組成物は、一般に活性化合物 0.1 ~ 5 重量% を含む。

40

【0041】

直腸投与に適した医薬組成物は、一用量の坐剤形態であることが好ましい。これは、式 I の化合物を、一つまたはそれ以上の慣用の固形担体、例えばカカオ脂と混合し、生成した混合物を成形することによって製造することができる。

【0042】

皮膚上の局所使用に適した医薬組成物は、軟膏剤、クリーム、ローション剤、ペースト剤、スプレー剤、エアゾル剤または油剤の形態であることが好ましい。使用できる担体は、ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、アルコールおよびこれらの物質の二つ以上の組み合わせである。活性成分は、一般に組成物 0.1 ~ 15 重量% の濃度、例えば 0.5 ~ 2 % である。

50

## 【 0 0 4 3 】

また、経皮的な投与も可能である。経皮的な使用に適切な医薬組成物は、患者の表皮と長期的に緊密に接触するのに適した一体型の硬膏剤の形態であることができる。このような硬膏剤は、緩衝化され、必要に応じて接着剤中に溶解および/または分散されるかまたはポリマー中に分散された水溶液中に活性成分を含むことが適切である。適切な活性成分の濃度は、約 1 % ~ 3 5 %、好ましくは約 3 % ~ 1 5 % である。例えば Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) に記載されたようなエレクトロトランスポートまたはイオン泳動によって放出される活性成分についても特に可能性がある。

## 【 0 0 4 4 】

配合剤に適したさらなる活性成分は、Rote Liste 2001, 第12章に記載された全ての抗糖尿病薬である。それらは、特に効果を相乗的に改善するために本発明の式 I の化合物と組み合わせることができる。活性成分の組み合わせ投与は、患者に対して活性成分を別々に投与することによってまたは複数の活性成分が一つの医薬製剤中にある配合剤の形態で実施することができる。下に列記したほとんどの活性成分は、USP Dictionary of USAN および International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001 中に記載されている。抗糖尿病薬としては、インスリンおよびインスリン誘導体、例えばランタス(Lantus)<sup>(R)</sup> (www.lantus.com 参照) または HMR 1 9 6 4、速効性インスリン (米国特許第 6, 2 2 1, 6 3 3 号参照)、GLP-1 誘導体、例えば Novo Nordisk A/S の WO 9 8 / 0 8 8 7 1 に開示されたもの、および経口的に有効な血糖低下活性成分が含まれる。経口的に有効な血糖低下活性成分としては、好ましくはスルホニル尿素、ピグアニド、メグリチニド、オキサジアゾリジンジオン、チアゾリジンジオン、グルコシダーゼ阻害剤、グルカゴンアンタゴニスト、GLP-1 アゴニスト、カリウムチャネル開放剤、例えば Novo Nordisk A/S の WO 9 7 / 2 6 2 6 5 および WO 9 9 / 0 3 8 6 1 に開示されたもの、インスリン増感剤、糖新生および/またはグリコーゲン分解の刺激に関する肝酵素の阻害剤、グルコース取込みのモジュレータ、脂質代謝を変える化合物、例えば抗高脂血活性成分および抗脂血活性成分、食物吸収を低下させる化合物、PPAR および PXR アゴニストおよびベータ細胞の ATP 依存性カリウムチャネルに作用する活性成分が含まれる。

## 【 0 0 4 5 】

本発明の一実施態様では、式 I の化合物を、シンバスタチン、フルバスタチン、プラバスタチン、ロバスタチン、アトロバスタチン、セリバスタチン、ロスバスタチンといったような HMG Co A 還元酵素阻害剤と組み合わせて投与する。

## 【 0 0 4 6 】

本発明の一実施態様では、式 I の化合物を、例えばエゼチミブ (ezetimibe)、チクエチド (tiqueside)、パマクエシド (pamaqueside) といったようなコレステロール吸収阻害剤と組み合わせて投与する。

## 【 0 0 4 7 】

本発明の一実施態様では、式 I の化合物を、例えばロシグリタゾン、ピオグリタゾン、JTT-501、GI 262570 といったような PPAR ガンマアゴニストと組み合わせて投与する。

## 【 0 0 4 8 】

本発明の一実施態様では、式 I の化合物を、例えば GW 9578、GW 7647 といったような PPAR アルファアゴニストと組み合わせて投与する。

## 【 0 0 4 9 】

本発明の一実施態様では、式 I の化合物を、例えば GW 1536、AVE 8042、AVE 8134、AVE 0847 または PCT/US 00/11833、PCT/US 00/11490、DE 10142734.4 に記載されたような混合された PPAR アルファ/ガンマアゴニストと組み合わせて投与する。

## 【 0 0 5 0 】

本発明の一実施態様では、式 I の化合物を、フィブレート、例えばフェノフィブレート、クロフィブレート、ベザフィブレートと組み合わせて投与する。

10

20

30

40

50

## 【0051】

本発明の一実施態様では、式 I の化合物を、例えばインプリタピド、BMS - 201038、R - 103757 といったような MTP 阻害剤と組み合わせて投与する。

## 【0052】

本発明の一実施態様では、式 I の化合物を、例えば HMR 1453 といったような胆汁酸吸収阻害剤 (例えば米国特許第 6,245,744 号または米国特許第 6,221,897 号参照) と組み合わせて投与する。

## 【0053】

本発明の一実施態様では、式 I の化合物を、例えば JTT - 705 といったような CETP 阻害剤と組み合わせて投与する。

10

## 【0054】

本発明の一実施態様では、式 I の化合物を、例えばコレステラミン、コレセベラムといったようなポリマー性胆汁酸吸着剤と組み合わせて投与する。

## 【0055】

本発明の一実施態様では、式 I の化合物を、例えば HMR 1171、HMR 1586 といったような LDL 受容体誘発物質 (米国特許第 6,342,512 号) と組み合わせて投与する。

## 【0056】

本発明の一実施態様では、式 I の化合物を、例えばアバシミブ (avasimibe) のような ACAT 阻害剤と組み合わせて投与する。

20

## 【0057】

本発明の一実施態様では、式 I の化合物を、例えば OPC - 14117 のような抗酸化剤と組み合わせて投与する。

## 【0058】

本発明の一実施態様では、式 I の化合物を、例えば NO - 1886 といったようなりポタンパク質リパーゼ阻害剤と組み合わせて投与する。

## 【0059】

本発明の一実施態様では、式 I の化合物を、例えば SB - 204990 といったような ATP クエン酸リアーゼ阻害剤と組み合わせて投与する。

## 【0060】

本発明の一実施態様では、式 I の化合物を、例えば BMS - 188494 といったようなスクアレンシンターゼ阻害剤と組み合わせて投与する。

30

## 【0061】

本発明の一実施態様では、式 I の化合物を、例えば CI - 1027 またはニコチン酸といったようなりポタンパク質 (a) アンタゴニストと組み合わせて投与する。

## 【0062】

本発明の一実施態様では、式 I の化合物を、例えばオーリスタットのようなりパーゼ阻害剤と組み合わせて投与する。

## 【0063】

本発明の一実施態様では、式 I の化合物を、インスリンと組み合わせて投与する。

40

一実施態様では、式 I の化合物を、例えばトルブタミド、グリベンクラミド、グリピジドまたはグリメピリドといったようなスルホニル尿素と組み合わせて投与する。

## 【0064】

一実施態様では、式 I の化合物を、ビッグアニド、例えばメトホルミンと組み合わせて投与する。

## 【0065】

さらに別の実施態様では、式 I の化合物を、メグリチニド、例えばレパグリニドと組み合わせて投与する。

## 【0066】

一実施態様では、式 I の化合物を、チアゾリジンジオン、例えばトログリタゾン、シグ

50

リタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾンまたはDr. Reddy's Research Foundationの WO 97/41097 中に開示された化合物、特に5-[4-[(3,4-ジヒドロ-3-メチル-4-オキソ-2-キナゾリニルメトキシ]フェニル]メチル]-2,4-チアゾリジンジオンと組み合わせて投与する。

## 【0067】

一実施態様では、式Iの化合物を、例えばミグリトールまたはアカルボーズといったような - グルコシダーゼ阻害剤と組み合わせて投与する。

## 【0068】

一実施態様では、式Iの化合物をベータ細胞のATP依存性カリウムチャンネルに作用する活性化合物、例えばトルブタミド、グリベンクラミド、グリピジド、グリメピリドまたはレバグリニドと組み合わせて投与する。

10

## 【0069】

一実施態様では、式Iの化合物を、複数の上記化合物と組み合わせて、例えばスルホニル尿素およびメトホルミン、スルホニル尿素およびアカルボーズ、レバグリニドおよびメトホルミン、インスリンおよびスルホニル尿素、インスリンおよびメトホルミン、インスリンおよびトログリタゾン、インスリンおよびロバスタチン等と組み合わせて投与する。

## 【0070】

さらなる実施態様では、式Iの化合物を、CARTモジュレータ (“Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice” Asakawa, A, 等: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558参照)、NPYアンタゴニスト、例えばナフタレン-1-スルホン酸{4-[(4-アミノキナゾリン-2-イルアミノ)メチル]シクロヘキシルメチル}アミド塩酸塩(CGP 71683A)、MC4アゴニスト(例えば1-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸[2-(3a-ベンジル-2-メチル-3-オキソ-2,3,3a,4,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)-1-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチル]-アミド;(WO 01/91752))、オレキシンアンタゴニスト(例えば1-(2-メチルベンゾオキサゾール-6-イル)-3-[1,5]ナフチリジン-4-イル尿素塩酸塩(SB-334867-A))、H3アゴニスト(3-シクロヘキシル-1-(4,4-ジメチル-1,4,6,7-テトラヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-5-イル)プロパン-1-オンシュウ酸塩(WO 00/63208)); TNFアゴニスト、CRFアンタゴニスト(例えば[2-メチル-9-(2,4,6-トリ-メチルフェニル)-9H-1,3,9-トリアザフルオレン-4-イル]ジプロピルアミン(WO 00/66585))、CRF-BPアンタゴニスト(例えばウロコルチン)、ウロコルチンアゴニスト、3アゴニスト(例えば1-(4-クロロ-3-メタンスルホニルメチルフェニル)-2-[2-(2,3-ジメチル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチルアミノ]-エタノール塩酸塩(WO 01/83451))、MSH(メラノサイト-刺激ホルモン)アゴニスト、CCK-Aアゴニスト(例えば{2-[4-(4-クロロ-2,5-ジメトキシフェニル)-5-(2-シクロヘキシル-エチル)チアゾール-2-イルカルバモイル]-5,7-ジメチルインドール-1-イル}酢酸トリフルオロ酢酸塩(WO 99/15525))、セロトニン再摂取阻害剤(例えばデクスフェンフルアミン)、混合されたセロトニン作動性およびノルアドレナリン作動性化合物(例えばWO 00/71549)、5HTアゴニスト、例えば1-(3-エチルベンゾフラン-7-イル)ピペラジンシュウ酸塩(WO 01/09111)、ボンベシンアゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、成長ホルモン(例えばヒト成長ホルモン)、成長ホルモン放出化合物(6-ベンジルオキシ-1-(2-ジイソプロピルアミノエチルカルバモイル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸第三級ブチルエステル(WO 01/85695))、TRHアゴニスト(例えばEP 0 462 884参照)、脱共役タンパク質2または3のモジュレータ、レプチンアゴニスト(例えば、Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Fu

20

30

40

50

ture (2001), 26(9), 873-881参照)、D A アゴニスト(プロモクリプチン、ドブレキシ  
ン)、リパーゼ/アミラーゼ阻害剤(例えばWO 00/40569)、PPARモジュ  
レータ(例えばWO 00/78312)、RXRモジュレータまたはTR - アゴニスト  
と組み合わせて投与する。

【0071】

本発明の一実施態様において、別の活性成分は、レプチンである；例えば“Perspectiv  
es in the therapeutic use of leptin”, Salvador, Javier; Gomez- Ambrosi, Javier;  
Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622参照  
。

【0072】

一実施態様において、別の活性成分は、デキストロアンフェタミンまたはアンフェタ  
ミンである。

一実施態様において、別の活性成分は、フェンフルラミンまたはデクスフェンフルラ  
ミンである。

【0073】

別の実施態様において、別の活性成分は、シブトラミンである。

一実施態様において、別の活性成分は、オーリスタットである。

一実施態様において、別の活性成分は、マジンドールまたはフェンテルミンである。

【0074】

一実施態様では、式Iの化合物を、増量剤、好ましくは不溶性の増量剤と組み合わせて  
投与する(例えば、カロブ/Caromax<sup>(R)</sup> (Zunft H J; 等, Carob pulp preparation for  
treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 23  
0-6.)参照。Caromaxは、Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH,  
Industriepark Hoechst, 65926 Frankfurt/Main)からのカロブ含有製品である)。Carom  
ax<sup>(R)</sup>との組み合わせは、一つの製剤中でまたは式Iの化合物およびCaromax<sup>(R)</sup>を別々に  
投与することによって可能である。また、これに関して、Caromax<sup>(R)</sup>は、例えばパン菓子  
製品またはムースリパーのような食品形態で投与することができる。

【0075】

本発明の化合物と一つ以上の前記化合物および場合により一つ以上の他の薬理的に活  
性物質とのすべての適切な組み合わせは、本発明に記載された保護に帰属するとみなされ  
ることは明白である。

【0076】

10

20

30





【表 2】

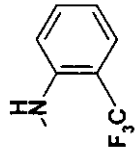
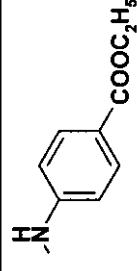
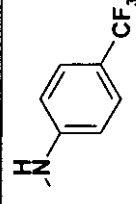
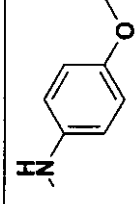
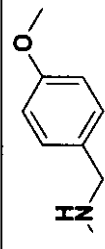
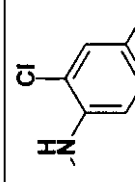
10	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	ok
11	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	ok
12	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3		ok
13	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3		ok
14	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3		ok
15	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3		ok
16	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3		ok
17	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3		ok
18	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3	NHCH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	ok

表 1 (続き)

【 0 0 8 0 】

10

20

30

40

【表 3】


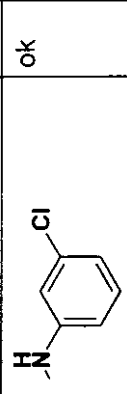
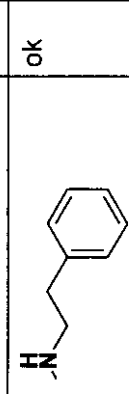
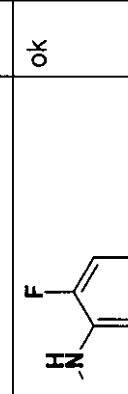
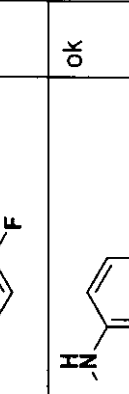
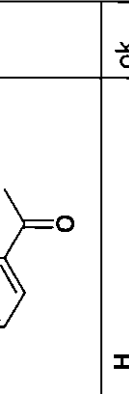
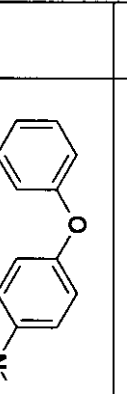
19	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3		ok
20	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3		ok
21	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3		ok
22	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3		ok
23	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3		ok
24	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3		ok
25	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3		ok

表 1 (続き)

【 0 0 8 1 】

10

20

30

40

【表 4】

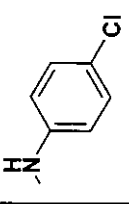
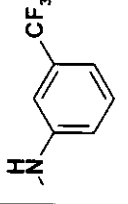
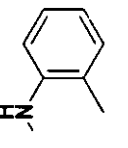
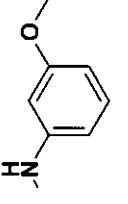
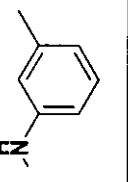
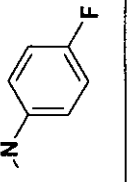
26	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3		ok
27	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	ok
28	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3		ok
29	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3		ok
30	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3	NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	ok
31	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	ok
32	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3		ok
33	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3		ok
34	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3		ok
35	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	ok

表 1 (続き)

【 0 0 8 2 】

10

20

30

40

【表 5】

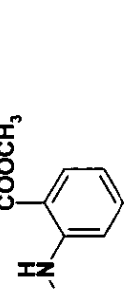
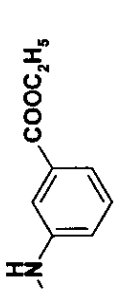
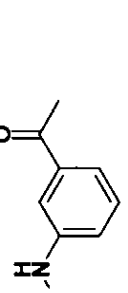
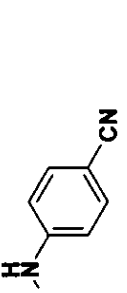
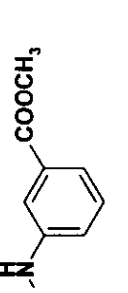
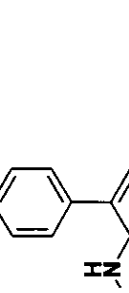
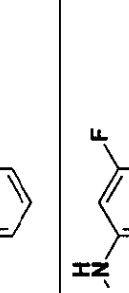
<b>36</b>	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3		ok
<b>37</b>	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3		ok
<b>38</b>	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3		ok
<b>39</b>	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3		ok
<b>40</b>	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3		ok
<b>41</b>	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3		ok
<b>42</b>	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3		ok

表 1 (続き)

10

20

30

40

【 0 0 8 3 】

【表 6】

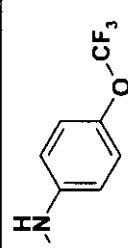
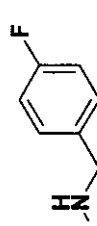
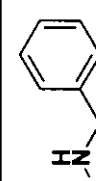

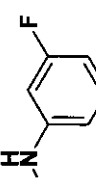
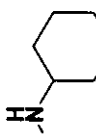
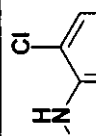
43	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	ok
44	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3		ok
45	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3		ok
46	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3		ok
47	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3		ok
48	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	ok
49	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3		ok
50	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3		ok
51	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3		ok

表 1 (続き)

【 0 0 8 4 】

10

20

30

40

【表 7】

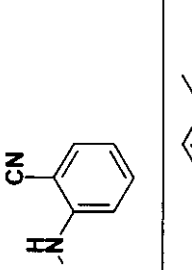
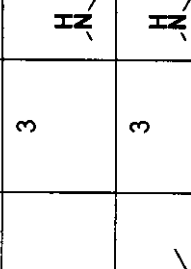
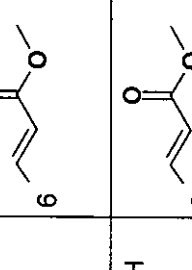
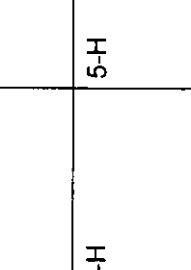
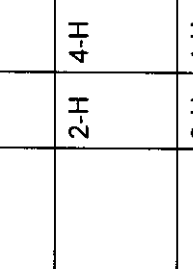
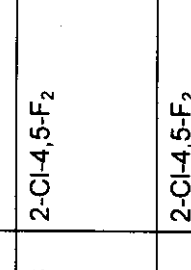
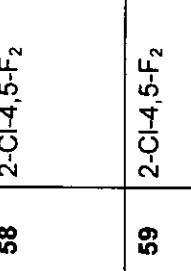
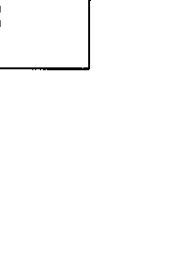


52	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3		ok
53	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3		ok
54	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3		ok
55	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3		ok
56	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3		ok
57	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3		ok
58	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3		ok
59	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3	NHCH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	ok

表 1 (続き)

【 0 0 8 5 】

10

20

30

40

【表 8】

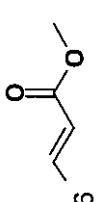
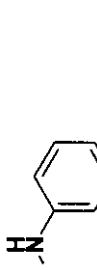
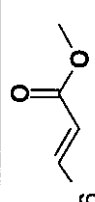
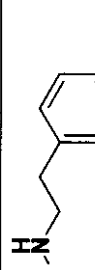
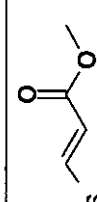
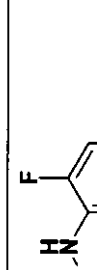
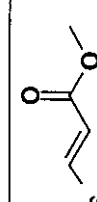
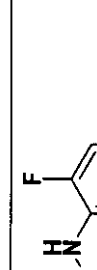
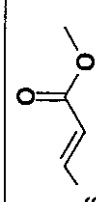
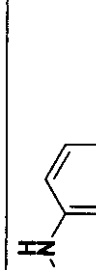
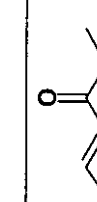
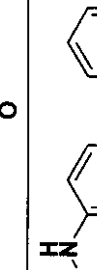
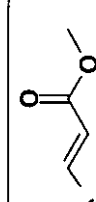
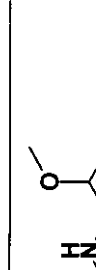
60	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3		ok
61	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3		ok
62	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3		ok
63	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3		ok
64	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3		ok
65	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3		ok
66	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3		ok

表 1 (続き)

【 0 0 8 6 】

10

20

30

40

【表 9】

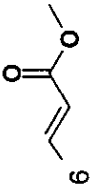
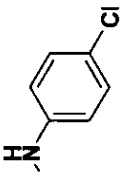
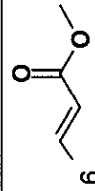
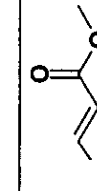
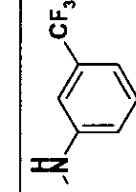
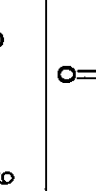
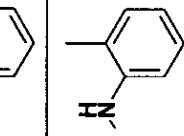
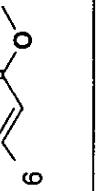
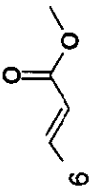
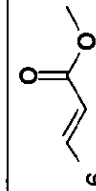
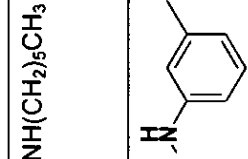
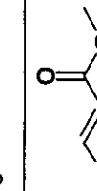
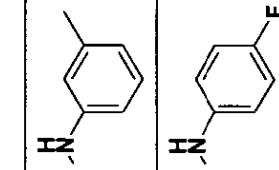
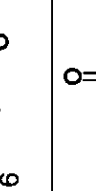
67	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3		ok
68	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	ok
69	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3		ok
70	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3		ok
71	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3	NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	ok
72	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	ok
73	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3		ok
74	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3		ok
75	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	ok

表 1 (続き)

【 0 0 8 7 】

10

20

30

40

【表 10】

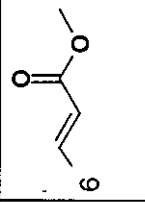
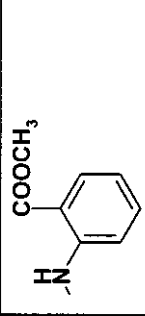
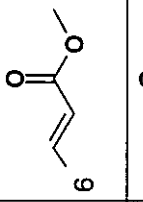
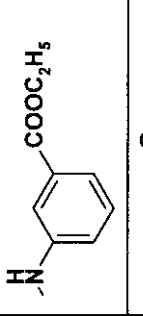
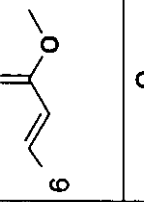
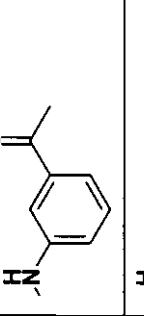
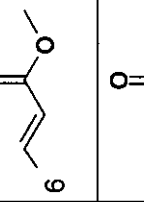
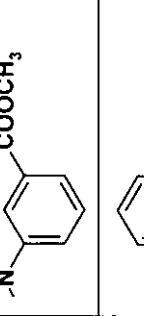

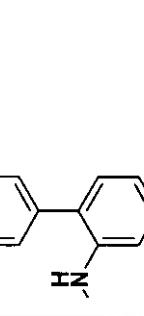
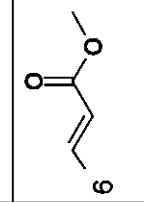
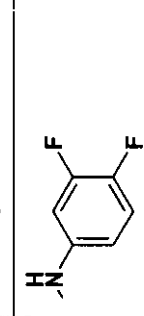
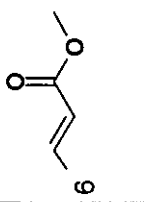
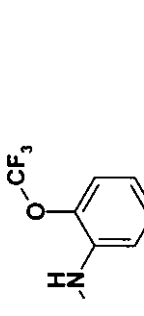
76	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3		ok
77	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3		ok
78	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3		ok
79	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3		ok
80	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3		ok
81	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3		ok
82	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3		ok

表 1 (続き)

10

20

30

40

【 0 0 8 8 】

【表 1 1】

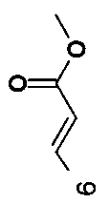
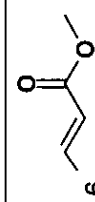
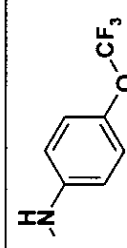
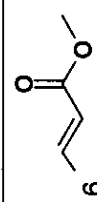
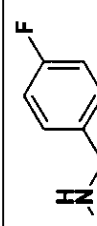
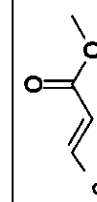
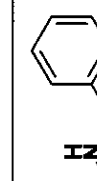
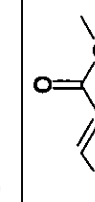
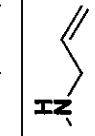
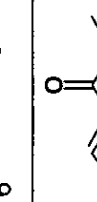
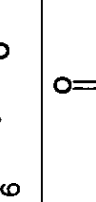
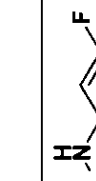
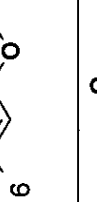
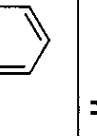
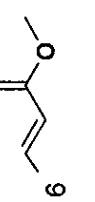
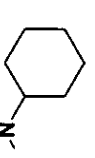
<b>83</b>	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	ok
<b>84</b>	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3		ok
<b>85</b>	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3		ok
<b>86</b>	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3		ok
<b>87</b>	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3		ok
<b>88</b>	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	ok
<b>89</b>	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3		ok
<b>90</b>	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3		ok
<b>91</b>	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3		ok

表 1 (続き)

【 0 0 8 9 】

10

20

30

40

【表 1 2】

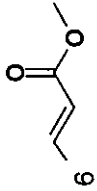
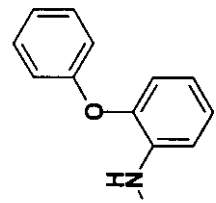
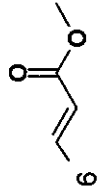
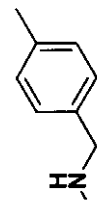

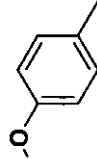
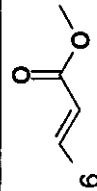
92	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3		ok
93	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3		ok
94	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCHF <sub>2</sub>	3	OCH <sub>3</sub>	ok
95	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCHF <sub>2</sub>	3	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	ok
96	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	ok
97	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3		ok
98	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	ok
99	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3	OCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	ok
100	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	ok
101	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3	OCH <sub>2</sub> C≡CCH <sub>3</sub>	ok
102	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3		ok
103	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	ok
104	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	ok
105	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	ok

表 1 (続き)

【 0 0 9 0 】

10

20

30

40

【表 1 3】

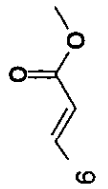
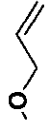
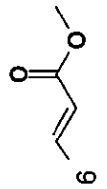
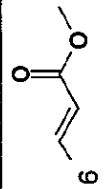
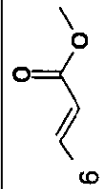
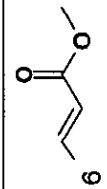
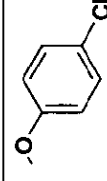
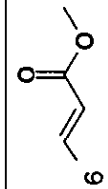
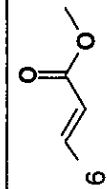
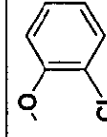
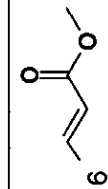
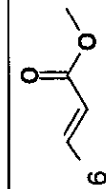
106	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3		ok
107	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	ok
108	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3	OCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	ok
109	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	ok
110	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3		ok
111	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3	OCH <sub>2</sub> C≡CCH <sub>3</sub>	ok
112	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3		ok
113	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	ok
114	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	ok
115	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	OCH <sub>3</sub>	ok
116	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	ok

表 1 (続き)

【 0 0 9 1 】

10

20

30

40

【表 1 4】

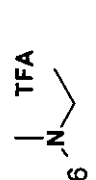
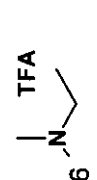

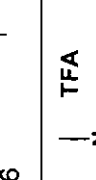
117	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3	OCH <sub>3</sub>	ok
118	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	ok
119	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	3	OCH <sub>3</sub>	ok
120	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	3	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	ok
121	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3	OCH <sub>3</sub>	ok
122	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	ok
123	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3	OCH <sub>3</sub>	ok
124	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H		3	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	ok
125	2,4-Cl <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-H	3	NHCH <sub>3</sub>	ok
126	2,4-Cl <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-Cl	3	NHCH <sub>3</sub>	ok
127	2,4-Cl <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3	NHCH <sub>3</sub>	ok
128	2,4-Cl <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	ok
129	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	4-H	5-H	6-Cl	3	NHCH <sub>3</sub>	ok
130	2,4-Cl <sub>2</sub>	2-H	3-H	5-H	6-H	4	NHCH <sub>3</sub>	ok
131	2,4-Cl <sub>2</sub>	2-H	3-H	5-H	6-H	4	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> x TFA	ok

表 1 (続き)

【 0 0 9 2 】

【表 1 5】

表 1 (続き)

132	2-Cl-4,5-F <sub>2</sub>	2-H	-	5-H	6-OCH <sub>3</sub>	3		ok
-----	-------------------------	-----	---	-----	--------------------	---	---	----

\* “MSがokである”の記述は、質量スペクトルまたは HPLC/MS が記録され、分子ピーク (分子質量 + H<sup>+</sup>) がそこで検出されたことを意味する。

10

20

30

40

## 【0093】

式 I の化合物は、グルコース代謝における有益な効果の特徴としており；特にそれは血中グルコースレベルを低下させ、2型糖尿病の治療に適している。そのため、化合物は、単独でまたは別の血中グルコース低下活性成分（抗糖尿病薬）と組み合わせて使用することができる。さらに、式 I の化合物は、例えば腎症、網膜症、神経障害および心筋梗塞といったような糖尿病の末期合併症、心筋梗塞、末梢性動脈閉塞性疾患、血栓症、動脈硬化

50

、エックス症候群、肥満症、炎症、免疫疾患、例えばAIDSのような自己免疫疾患、喘息、骨粗鬆症、癌、乾癬、アルツハイマー病、統合失調症および感染症の治療に適している。

【0094】

化合物の活性を、次のように検定した：

グリコーゲンホスホリラーゼ a 活性アッセイ

グリコーゲンホスホリラーゼ (GPa) の活性型の活性における化合物の効果は、グルコース1-リン酸からのグリコーゲンの合成をたどることにより無機リン酸の遊離を測定することによって逆方向で測定した。全ての反応は、96穴マイクロタイタープレート (Half Area Plates, Costar No. 3696) で2回測定して行い、Multiskan Ascent Elisa Reader (Lab Systems, Finland) 中で以下に明記した波長で反応生成物の形成による吸収の変化を測定した。逆方向のGPa酵素活性を測定するため、グルコース1-リン酸のグリコーゲンおよび無機リン酸への転化を、Engers等 (Engers HD, Shechosky S, Madsen NB, *Can J Biochem* 1970 Jul; 48(7): 746-754) の一般方法を用いて、以下の改変：ヒトグリコーゲンホスホリラーゼ a (例えばタンパク質 0.76 mg/ml (Aventis Pharma Deutschland GmbH) を緩衝溶液 E (25 mM - グリセロリン酸, pH 7.0, 1 mM EDTA および 1 mM ジチオトレイトール) 中に溶解し、緩衝液 T (50 mM Hepes, pH 7.0, 100 mM KCl, 2.5 mM EDTA, 2.5 mM MgCl<sub>2</sub> · 6H<sub>2</sub>O) で希釈し、そしてグリコーゲン 5 mg/ml を添加してタンパク質 10 µg/ml の濃度にした：を伴って測定した。試験物質はDMSO中の10 mM溶液として調製し、緩衝溶液Tで希釈して50 µMにした。この溶液10 µlに、緩衝溶液T中に溶解した37.5 mMグルコース10 µl、およびグリコーゲン 5 mg/ml + ヒトグリコーゲンホスホリラーゼ a (タンパク質 10 µg/ml) の溶液 10 µl および 2.5 mM グルコース1-リン酸 20 µl を加えた。試験物質が存在しないグリコーゲンホスホリラーゼ活性の基準線は、10 µl の緩衝溶液T (0.1% DMSO) を加えて測定した。混合物を室温で40分間インキュベートし、遊離された無機リン酸をDrueckes等 (Drueckes P, Schinzel R, Palm D, *Anal Biochem* 1995 Sep 1; 230(1): 173-177) の一般方法によって以下の改変：7.3 mM モリブデン酸アンモニウムの停止液 50 µl、10.9 mM 酢酸亜鉛、3.6% アスコルビン酸、0.9% SID を酵素混合物 50 µl に加えた：を伴って測定した。45 で60分間インキュベーションした後、820 nmでの吸収を測定した。バックグラウンド吸収を測定するため、別の混合物においてグルコース1-リン酸溶液の添加直後に停止液を加えた。試験物質による *in vitro* グリコーゲンホスホリラーゼ a の特定阻害を測定するため、この試験は、試験物質 10 µM の濃度で実施した。

【0095】

10

20

30

【表 16】

表 2 : 生物学的活性

実施例	10 $\mu$ Mでの 阻害 %	実施例	10 $\mu$ Mでの 阻害 %
2	96	91	99
3	53	92	78
4	89	104	66
7	100	108	52
13	103	110	73
14	70	113	83
21	75	114	48
26	61	121	99
42	55	125	74
44	40	127	102
65	60	130	28
76	73	132	97
90	89		

10

20

## 【0096】

表から、式 I の化合物はグリコーゲンホスホリラーゼ a の活性を阻害し、このため血中グルコースレベルを低下させるのに非常に適していることが明らかである。従って、それらは特に 2 型糖尿病の予防および治療に適している。

30

## 【0097】

以下、いくつかの実施例の製造を詳細に説明し、他の式 I の化合物は、同様にして得た。

## 【実施例】

## 【0098】

実施例 1 :

1 - { 3 - [ 3 - ( 2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロベンゾイル)ウレイド] - 4 - メトキシフェニル } - 3 - メチル尿素

a) 2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロベンゾイルイソシアネート

40

2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロベンズアミドをジクロロメタン中に溶解し、塩化オキサリル 1.5 当量と混合し、16 時間還流に加熱した。反応混合物を高真空下で濃縮し、さらに精製することなく工程 b で使用した。

## 【0099】

b) 1 - ( 2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロベンゾイル) - 3 - ( 2 - メトキシ - 5 - ニトロフェニル)尿素

2 - メトキシ - 5 - ニトロアニリン 4.0 g ( 23.8 mmol ) を N - メチル - 2 - ピロリジノン 10 ml に溶解し、2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロベンゾイルイソシアネート 5.2 g ( 23.8 mmol ) を加えた。わずかに加温が生じた。室温で 15 分後、ジエチルエーテルを加え、生成した沈殿を吸引濾過した。所望の生成物 6.6 g ( 79% ) を得た。

50

## 【0100】

c) 1 - (5 - アミノ - 2 - メトキシフェニル) - 3 - (2 - クロロ - 4,5 - ジフルオロベンゾイル)尿素

塩化第一スズ水和物 5.8 g (25.9 mmol)を70 で酢酸エチル/メタノール混合物 20 ml中の1 - (2 - クロロ - 4,5 - ジフルオロベンゾイル) - 3 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロフェニル)尿素 2.0 g (5.2 mmol)に加えた。1時間後、N - メチル - 2 - ピロリジノン 30 mlを加え、混合物をさらに2時間攪拌した。冷ました後、反応混合物を塩基性にして、生成した沈殿を吸引濾過した。相を分離した。次いで、有機相を水で3回洗浄し、乾燥、そして高真空下で濃縮した。所望の生成物 1.2 g (67%)を得た。

## 【0101】

d) 1 - { 3 - [3 - (2 - クロロ - 4,5 - ジフルオロベンゾイル)ウレイド] - 4 - メトキシフェニル } - 3 - メチル尿素

1 - (5 - アミノ - 2 - メトキシフェニル) - 3 - (2 - クロロ - 4,5 - ジフルオロ - ベンゾイル)尿素 600 mg (1.7 mmol)をアセトニトリル 5 ml中に溶解し、メチルイソシアネート 69 mg (1.7 mmol)を加えた。室温で1時間攪拌した後、生成した沈殿を吸引濾過した。所望の生成物 638 mg (91%)を得た。

## 【0102】

実施例 3 :

3 - [3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンゾイル)ウレイド] - 4 - メトキシカルボニルアミノ安息香酸

a) 2 - クロロ - 4 - フルオロベンゾイルイソシアネート

2 - クロロ - 4 - フルオロベンズアミド 1.64 g (6 mmol)をジクロロメタン 3 ml中に溶解し、0、窒素雰囲気下で、塩化オキサリル 0.8 ml (9.3 mmol)を加え、混合物を還流に9時間加熱した。反応混合物を高真空下で濃縮し、所望の生成物 1.17 g (5.8 mmol)を得、これを工程 b でジクロロメタン中の溶液(溶液 1.7 ml 中 1 mmol)として使用した。

## 【0103】

b) 4 - アミノ - 3 - [3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンゾイル)ウレイド]安息香酸

3,4 - ジアミノ安息香酸 150 mg (1 mmol)をN - メチル - 2 - ピロリジノン 2 ml中に溶解し、工程 a で製造した2 - クロロ - 4 - フルオロベンゾイルイソシアネート/ジクロロメタン溶液 1 ml (1.2 mmol)を0 で加えた。生成した沈殿を吸引濾過した。粗混合物(500 mg)を、カラムクロマトグラフィ(ジクロロメタン/メタノール = 98 / 2 ~ 93 / 7)によって精製した。所望の生成物 80 mg (25%)を得た。

## 【0104】

c) 3 - [3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンゾイル)ウレイド] - 4 - メトキシカルボニルアミノ安息香酸

4 - アミノ - 3 - [3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンゾイル)ウレイド]安息香酸 28 mg (0.08 mmol)をN - メチル - 2 - ピロリジノン 0.5 ml中に溶解し、ピリジン 0.02 ml (0.24 mmol)およびクロロギ酸メチル 0.007 mlと共に室温で4時間攪拌した。水および酢酸を加え、生成した沈殿を吸引濾過した。

所望の生成物 18 mg (55%)を得た。融点：分解 > 400

## 【0105】

実施例 54 :

メチル 3 - { 2 - [3 - (2 - クロロ - 4,5 - ジフルオロベンゾイル)ウレイド] - 4 - [3 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - ウレイド]フェニル } アクリレート

a) メチル 3 - { 2 - [3 - (2 - クロロ - 4,5 - ジフルオロベンゾイル)ウレイド] - 4 - ニトロフェニル } アクリレート

メチル 3 - (2 - アミノ - 4 - ニトロフェニル)アクリレート 4.5 g (20.3 mmol)をアセトニトリル 50 ml中の2 - クロロ - 4,5 - ジフルオロベンゾイルイソシアネート 4.41 g (20.3 mmol)(実施例 1)と共に50 で1時間攪拌した。次いで、反応混合物

10

20

30

40

50

を濃縮し、残留物をジエチルエーテルで攪拌し、生成した固形物を吸引濾過した。所望の生成物 8.5 g (95%)を得た。

【0106】

b) メチル 3 - { 4 - アミノ - 2 - [ 3 - ( 2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロベンゾイル ) ウレイド ] フェニル } アクリレート

メチル 3 - { 2 - [ 3 - ( 2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロベンゾイル ) ウレイド ] - 4 - ニトロ - フェニル } アクリレート 8.5 g (19.3 mmol) を氷酢酸および濃塩酸 (10:1) の混合物 60 ml 中に懸濁し、70 °C に加熱した。次いで、亜鉛粉末 8.85 g (135.3 mmol) を加えた。30 分後、混合物を冷まし、固形物を吸引濾過し、濾液を濃縮した。残留物を酢酸エチル中に取り、10% 濃度の炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。有機相を乾燥、濃縮した。所望の生成物 7.9 g (100%) を得た。

【0107】

c) メチル 3 - { 2 - [ 3 - ( 2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロベンゾイル ) ウレイド ] - 4 - [ 3 - ( 2 - トリフルオロメチル - フェニル ) ウレイド ] フェニル } アクリレート

メチル 3 - { 4 - アミノ - 2 - [ 3 - ( 2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロベンゾイル ) - ウレイド ] フェニル } アクリレート 100 mg (0.24 mmol) をアセトニトリル 1 ml 中に溶解し、2 - トリフルオロメチルフェニルイソシアネートと混合して 60 °C で 14 時間振盪した。生成した沈殿を吸引濾過し、所望の生成物 16 mg (11%) を得た。

【0108】

実施例 110 :

メチル (E) - 3 - [ 2 - [ 3 - ( 2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロベンゾイル ) ウレイド ] - 4 - ( 4 - クロロ - フェノキシカルボニルアミノ ) フェニル ] アクリレート

メチル 3 - { 4 - アミノ - 2 - [ 3 - ( 2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロベンゾイル ) - ウレイド ] フェニル } アクリレート (実施例 54b) 100 mg (0.24 mmol) をジメチルホルムアミド 2 ml 中で炭酸カリウムおよび 4 - クロロフェニルクロロホルメートと反応させた。4 時間後、生成した沈殿を吸引濾過した。分取 HPLC (カラム : Waters Xterra TM MS C18、5 μm、30 x 100 mm、移動層 : A : H<sub>2</sub>O + 0.2% トリフルオロ酢酸 (B : アセトニトリル) 勾配 : 90% A / 10% B 2.5 分 ~ 10% A / 90% B 17.5 分) により所望の生成物 12 mg (9%) を得た。

【0109】

実施例 132 :

1 - ( 2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロベンゾイル ) - 3 - ( 6 - メトキシ - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キナゾリン - 7 - イル ) 尿素

a) N - ( 4 - メトキシ - 2 - メチルフェニル ) アセトアミド

4 - メトキシ - 2 - メチルフェニルアミン 41.1 g (0.3 mol) およびジメチル - エチルアミン 37 g (0.5 mol) をテトラヒドロフラン 50 ml 中に溶解し、攪拌しながら無水酢酸 35.7 g (0.35 mol) を加えた。この間に溶液を加熱して沸騰させた。室温で 1 時間攪拌し、0 °C まで冷やした。生成した沈殿を、吸引濾過し、少量の冷テトラヒドロフランで数回洗浄して乾燥させた。所望の生成物の無色結晶 40 g (75%) を得た。

【0110】

b) N - ( 4 - メトキシ - 2 - メチル - 5 - ニトロフェニル ) アセトアミド

N - ( 4 - メトキシ - 2 - メチルフェニル ) アセトアミド 34 g (0.19 mol) を - 10 ~ - 15 °C で氷酢酸 40 ml および発煙硝酸 70 ml の混合物に少しずつ加えた。温度が - 10 °C より上に上昇しないように加えた。次いで、反応混合物を氷上へ注いだ。生成した沈殿を吸引濾過し、水、エタノールおよびジエチルエーテルで洗浄した。所望の生成物 22.5 g (53%) を得た。

【0111】

c) 2 - アセチルアミノ - 5 - メトキシ - 4 - ニトロ安息香酸

N - ( 4 - メトキシ - 2 - メチル - 5 - ニトロフェニル ) アセトアミド 11.2 g (50 mmol) および無水硫酸マグネシウム 8.5 g (62.5 mmol) を水 500 ml 中で懸濁し、85

10

20

30

40

50

に加熱した。水 250 ml 中の過マンガン酸カリウム 21.8 g (138 mmol) の溶液を、30 分かけて滴加した。反応混合物を 85 で 3 時間攪拌し、熱濾過して二酸化マンガン除去した。後者を各回水 100 ml で 3 回沸騰させて抽出した。合わせた水相を再び熱濾過し、真空下で濃縮して約 150 ml にした。残留物を濃塩酸で pH 1 ~ 2 に酸性化し、0 まで冷やした。得られた生成物を吸引濾過し、水およびジエチルエーテルで洗浄し、乾燥し、さらに精製することなく次の工程で反応させた。

## 【0112】

d) 2 - アミノ - 5 - メトキシ - 4 - ニトロ安息香酸

2 - アセチルアミノ - 5 - メトキシ - 4 - ニトロ安息香酸 (工程 c からの粗混合物) 7.5 g を水 50 ml および濃塩酸 20 ml 中で還流に 3 時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮し、カラムクロマトグラフィ (シリカゲル, ジクロロメタン/イソプロパノール = 9/1) によって精製した。所望の生成物 3.1 g (50%) を得た。

10

## 【0113】

e) 6 - メトキシ - 7 - ニトロ - 1 H - ベンゾ [d] [1, 3] オキサジン - 2, 4 - ジオン

2 - アミノ - 5 - メトキシ - 4 - ニトロ安息香酸 2.0 g (9.4 mmol) をクロロホルム 20 ml 中に溶解し、テトラヒドロフラン 10 ml および 20% 濃度のホスゲン溶液 (トルエン中 1.8 M) 20 ml を加えた。還流下で 3 時間後、さらにホスゲン溶液 10 ml を 60 で加え、混合物をさらに 12 時間、60 で攪拌した。ホスゲンを留去し、トルエン添加後、残留物を真空下で数回濃縮した。所望の生成物 2.2 g (100%) を得た。

20

## 【0114】

f) 2 - アミノ - 5 - メトキシ - 4 - ニトロベンズアミド

6 - メトキシ - 7 - ニトロ - 1 H - ベンゾ [d] [1, 3] オキサジン - 2, 4 - ジオン 476 mg (2 mmol) および酢酸アンモニウム 1.5 g (20 mmol) を酢酸 20 ml 中に溶解し、105 で 3 時間加熱した。次いで反応混合物を氷水中へ注ぎ、固形炭酸水素ナトリウムを用いてゆっくりと pH 7 にした。水性相を酢酸エチルで抽出した。有機相を水で洗浄し、乾燥、そして真空下で濃縮した。粗生成物をジエチルエーテルで磨砕し、生成した沈殿を吸引濾過した。所望の生成物 285 mg (68%) を得た。

## 【0115】

g) 6 - メトキシ - 7 - ニトロ - 1 H - キナゾリン - 2, 4 - ジオン

2 - アミノ - 5 - メトキシ - 4 - ニトロベンズアミド 108 mg (0.5 mmol) をテトラヒドロフラン 5 ml およびクロロホルム 5 ml 中に溶解し、塩化オキサリル (トルエン中の溶液) を加えた。混合物を 60 で 5 時間攪拌してから真空下で濃縮した。トルエンを添加した後、濃縮を繰り返した。所望の生成物 120 mg (100%) を得た。

30

## 【0116】

h) 7 - アミノ - 6 - メトキシ - 1 H - キナゾリン - 2, 4 - ジオン

6 - メトキシ - 7 - ニトロ - 1 H - キナゾリン - 2, 4 - ジオン 120 mg (0.5 mmol) を、テトラヒドロフラン 5 ml、メタノール 5 ml および酢酸 5 ml の混合物中に取り、パラジウム接触を用いて室温で 3 時間水素化した。反応溶液を加熱して、沈殿した生成物を溶解し、熱濾過して触媒を除去した。濾液を濃縮し、トルエンを再び添加した後、濃縮した。所望の生成物 100 mg (100%) を得た。

40

## 【0117】

i) 1 - (2 - クロロ - 4, 5 - ジフルオロベンゾイル) - 3 - (6 - メトキシ - 2, 4 - ジオキサソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - キナゾリン - 7 - イル) 尿素

7 - アミノ - 6 - メトキシ - 1 H - キナゾリン - 2, 4 - ジオン 100 mg (0.53 mmol) をアセトニトリル 20 ml および N - メチル - 2 - ピロリジノン 2 ml 中に懸濁し、2 - クロロ - 4, 5 - ジフルオロベンゾイルイソシアネート 200 mg (0.97 mmol) (実施例 1) を加えた。反応混合物を加熱して沸騰させ、次いでメタノールで急冷し、真空下で濃縮した。残留物をアセトニトリルで攪拌し、生成した沈殿を濾過した。所望の生成物 64 mg (30%) を得た。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/06934

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
IPC 7 C07C275/54 C07D239/96 A61K31/17 A61P3/10		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC 7 C07C C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	WO 02 096864 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 5 December 2002 (2002-12-05) page 10 -page 16; claims 1-12; table 1 ---	1,5-13
A	WO 01 94300 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13 December 2001 (2001-12-13) claims 1-12; tables 1,2 ---	1,8-13
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 013, no. 224 (C-599), 24 May 1989 (1989-05-24) & JP 01 034953 A (AGURO KANESHO KK), 6 February 1989 (1989-02-06) abstract ---	1-3
A	EP 0 116 729 A (DUPHAR INT RES) 29 August 1984 (1984-08-29) claim 1 ---	1
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents :		
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *G* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
30 October 2003	06/11/2003	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Rufet, J	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/06934

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 167 197 A (DUPHAR INT RES) 8 January 1986 (1986-01-08) claim 1 ---	1
A	EP 0 221 847 A (CIBA GEIGY AG) 13 May 1987 (1987-05-13) cited in the application claim 1 -----	1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 03/06934

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02096864	A	05-12-2002	DE 10125567 A1	05-12-2002
			DE 10207369 A1	04-09-2003
			WO 02096864 A1	05-12-2002
			US 2003176497 A1	18-09-2003
WO 0194300	A	13-12-2001	DE 10116768 A1	10-10-2002
			AU 6231801 A	17-12-2001
			BR 0111457 A	24-06-2003
			CA 2411082 A1	05-12-2002
			CN 1434796 T	06-08-2003
			CZ 20024003 A3	12-03-2003
			WO 0194300 A1	13-12-2001
			EP 1294682 A1	26-03-2003
			HU 0301749 A2	29-09-2003
			NO 20025879 A	29-01-2003
			SK 17252002 A3	02-05-2003
			US 2002151586 A1	17-10-2002
			JP 01034953	A
EP 0116729	A	29-08-1984	AT 37869 T	15-10-1988
			AU 562260 B2	04-06-1987
			AU 2361484 A	26-07-1984
			BR 8400234 A	28-08-1984
			CA 1247644 A1	27-12-1988
			CS 8400527 A2	15-08-1985
			DD 219101 A5	27-02-1985
			DE 3378207 D1	17-11-1988
			DK 26884 A ,B,	25-07-1984
			EG 16736 A	30-08-1990
			EP 0116729 A2	29-08-1984
			ES 8503648 A1	16-06-1985
			GR 81738 A1	12-12-1984
			HU 35477 A2	29-07-1985
			IE 56589 B1	09-10-1991
			IL 70747 A	30-11-1986
			JP 1726227 C	19-01-1993
			JP 4014660 B	13-03-1992
			JP 59176242 A	05-10-1984
			KE 3857 A	05-05-1989
			KR 9108137 B1	10-10-1991
			NZ 206883 A	10-09-1986
			QA 7640 A	23-05-1985
			PH 20507 A	21-01-1987
			PL 245840 A1	21-05-1985
			PT 77991 A ,B	01-02-1984
			SU 1375125 A3	15-02-1988
TR 23193 A	13-06-1989			
US 4665235 A	12-05-1987			
US 4710516 A	01-12-1987			
ZA 8400422 A	26-09-1984			
ZW 784 A1	11-04-1984			
EP 0167197	A	08-01-1986	AT 40111 T	15-02-1989
			AU 571710 B2	21-04-1988
			AU 4449385 A	09-01-1986
			DE 3567642 D1	23-02-1989
			EG 17396 A	30-06-1989

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/06934

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0167197	A	EP 0167197 A1	08-01-1986
		ES 8604496 A1	01-07-1986
		JP 1887593 C	22-11-1994
		JP 6017357 B	09-03-1994
		JP 61018753 A	27-01-1986
		US 4783485 A	08-11-1988
EP 0221847	A	13-05-1987	
		AU 6447186 A	30-04-1987
		BR 8605258 A	28-07-1987
		DK 515386 A	30-04-1987
		EP 0221847 A2	13-05-1987
		ZW 21486 A1	23-09-1987
		JP 62106069 A	16-05-1987
ZA 8608191 A	29-07-1987		

## INTERNATIONALE RESEARCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/06934

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b>		
IPK 7	C07C275/54	C07D239/96 A61K31/17 A61P3/10
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RESEARCHIERTE GEBIETE</b>		
Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)		
IPK 7	C07C	C07D A61K
Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A, P	WO 02 096864 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 5. Dezember 2002 (2002-12-05) Seite 10 -Seite 16; Ansprüche 1-12; Tabelle 1	1,5-13
A	WO 01 94300 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13. Dezember 2001 (2001-12-13) Ansprüche 1-12; Tabellen 1,2	1,8-13
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 013, no. 224 (C-599), 24. Mai 1989 (1989-05-24) & JP 01 034953 A (AGURO KANESHO KK), 6. Februar 1989 (1989-02-06) Zusammenfassung	1-3
	---	-/--
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *Q* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *G* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
30. Oktober 2003		06/11/2003
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo.nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter  Rufet, J

## INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

 Internat. des Aktenzeichen  
 PCT/EP 03/06934

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 116 729 A (DUPHAR INT RES) 29. August 1984 (1984-08-29) Anspruch 1 ---	1
A	EP 0 167 197 A (DUPHAR INT RES) 8. Januar 1986 (1986-01-08) Anspruch 1 ---	1
A	EP 0 221 847 A (CIBA GEIGY AG) 13. Mai 1987 (1987-05-13) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1 -----	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		Internationales Aktenzeichen			
Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören		PCT/EP 03/06934			
Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung		
WO 02096864 A	05-12-2002	DE 10125567 A1	05-12-2002		
		DE 10207369 A1	04-09-2003		
		WO 02096864 A1	05-12-2002		
		US 2003176497 A1	18-09-2003		
WO 0194300 A	13-12-2001	DE 10116768 A1	10-10-2002		
		AU 6231801 A	17-12-2001		
		BR 0111457 A	24-06-2003		
		CA 2411082 A1	05-12-2002		
		CN 1434796 T	06-08-2003		
		CZ 20024003 A3	12-03-2003		
		WO 0194300 A1	13-12-2001		
		EP 1294682 A1	26-03-2003		
		HU 0301749 A2	29-09-2003		
		NO 20025879 A	29-01-2003		
		SK 17252002 A3	02-05-2003		
		US 2002151586 A1	17-10-2002		
		JP 01034953 A	06-02-1989	KEINE	
		EP 0116729 A	29-08-1984	AT 37869 T	15-10-1988
AU 562260 B2	04-06-1987				
AU 2361484 A	26-07-1984				
BR 8400234 A	28-08-1984				
CA 1247644 A1	27-12-1988				
CS 8400527 A2	15-08-1985				
DD 219101 A5	27-02-1985				
DE 3378207 D1	17-11-1988				
DK 26884 A ,B,	25-07-1984				
EG 16736 A	30-08-1990				
EP 0116729 A2	29-08-1984				
ES 8503648 A1	16-06-1985				
GR 81738 A1	12-12-1984				
HU 35477 A2	29-07-1985				
IE 56589 B1	09-10-1991				
IL 70747 A	30-11-1986				
JP 1726227 C	19-01-1993				
JP 4014660 B	13-03-1992				
JP 59176242 A	05-10-1984				
KE 3857 A	05-05-1989				
KR 9108137 B1	10-10-1991				
NZ 206883 A	10-09-1986				
OA 7640 A	23-05-1985				
PH 20507 A	21-01-1987				
PL 245840 A1	21-05-1985				
PT 77991 A ,B	01-02-1984				
SU 1375125 A3	15-02-1988				
TR 23193 A	13-06-1989				
US 4665235 A	12-05-1987				
US 4710516 A	01-12-1987				
ZA 8400422 A	26-09-1984				
ZW 784 A1	11-04-1984				
EP 0167197 A	08-01-1986	AT 40111 T	15-02-1989		
		AU 571710 B2	21-04-1988		
		AU 4449385 A	09-01-1986		
		DE 3567642 D1	23-02-1989		
		EG 17396 A	30-06-1989		

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/06934

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0167197 A		EP 0167197 A1	08-01-1986
		ES 8604496 A1	01-07-1986
		JP 1887593 C	22-11-1994
		JP 6017357 B	09-03-1994
		JP 61018753 A	27-01-1986
		US 4783485 A	08-11-1988
EP 0221847 A	13-05-1987	AU 6447186 A	30-04-1987
		BR 8605258 A	28-07-1987
		DK 515386 A	30-04-1987
		EP 0221847 A2	13-05-1987
		ZW 21486 A1	23-09-1987
		JP 62106069 A	16-05-1987
		ZA 8608191 A	29-07-1987

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/223	A 6 1 K 31/223	
A 6 1 K 31/24	A 6 1 K 31/24	
A 6 1 K 31/245	A 6 1 K 31/245	
A 6 1 K 31/27	A 6 1 K 31/27	
A 6 1 K 31/275	A 6 1 K 31/275	
A 6 1 K 31/40	A 6 1 K 31/40	
A 6 1 K 31/4406	A 6 1 K 31/4406	
A 6 1 K 31/517	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 3/04	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/06	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/08	A 6 1 P 3/08	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 7/02	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 13/12	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 17/06	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 19/10	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 25/18	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 27/02	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 31/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/18	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 37/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 37/00	
C 0 7 D 213/75	A 6 1 P 43/00	1 0 5
C 0 7 D 239/96	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 295/12	A 6 1 P 43/00	1 2 1
	C 0 7 D 213/75	
	C 0 7 D 239/96	
	C 0 7 D 295/12	Z

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 エリーザベト・デフォサ

ドイツ連邦共和国 6 5 5 1 0 イートシュタイン・シャイトグラーベン 1 0

(72) 発明者 ディーター・カーデライト

ドイツ連邦共和国 6 5 7 7 9 ケルクハイム・ヨハンシュトラウス - シュトラーセ 1 8 a

(72) 発明者 トーマス・クラブンデ

- ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 9 フランクフルト . リーダーバハーシュトラッセ 1  
 (72)発明者 ハンス - イェルク・ブルガー  
 アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 7 9 6 0 . モリスタウン . ローンデイルアベニュー 8  
 (72)発明者 アンドレアス・ヘルリング  
 ドイツ連邦共和国 6 5 5 2 0 パートカムベルク . アム・ヴァルバーシュテュック 5  
 (72)発明者 カール・ウルリヒ・ヴェント  
 ドイツ連邦共和国 6 0 4 3 3 フランクフルト . ヴォルフスガングシュトラッセ 2 1  
 (72)発明者 エーリヒ・フォン・レーデルン  
 ドイツ連邦共和国 6 5 7 9 5 ハッテルスハイム . リンデンシュトラッセ 4 0  
 (72)発明者 カール・シェーナフィンガー  
 ドイツ連邦共和国 6 3 7 5 5 アルツェナウ . ホルンダーヴェーク 8  
 F ターム(参考) 4C055 AA01 BA01 CA02 CA53 CB17 DA01 FA15  
 4C084 AA19 AA27 MA02 NA05 NA14 ZA011 ZA021 ZA161 ZA181 ZA331  
 ZA361 ZA451 ZA541 ZA591 ZA701 ZA891 ZA971 ZB111 ZB211 ZB261  
 ZB311 ZC021 ZC201 ZC331 ZC351 ZC411 ZC551 ZC751  
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC07 BC17 BC46 MA01 MA02 MA04 MA05  
 NA05 NA14 ZA01 ZA02 ZA16 ZA18 ZA33 ZA36 ZA45 ZA54  
 ZA59 ZA70 ZA89 ZA97 ZB11 ZB21 ZB26 ZB31 ZC02 ZC20  
 ZC33 ZC35 ZC41 ZC55 ZC75  
 4C206 AA01 AA02 AA03 HA30 MA01 MA02 MA04 MA05 NA05 NA14  
 ZA01 ZA02 ZA16 ZA18 ZA33 ZA36 ZA45 ZA54 ZA59 ZA70  
 ZA89 ZA97 ZB11 ZB21 ZB26 ZB31 ZC02 ZC20 ZC33 ZC35  
 ZC41 ZC55 ZC75  
 4H006 AA01 AB20 AB27