

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成17年8月4日(2005.8.4)

【公表番号】特表2004-521908(P2004-521908A)

【公表日】平成16年7月22日(2004.7.22)

【年通号数】公開・登録公報2004-028

【出願番号】特願2002-564526(P2002-564526)

【国際特許分類第7版】

C 0 7 D 487/04

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 1/02

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 19/10

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00

// C 0 7 M 7:00

【F I】

C 0 7 D 487/04 1 4 5

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 1/02

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 19/10

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 M 7:00

【手続補正書】

【提出日】平成15年12月19日(2003.12.19)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

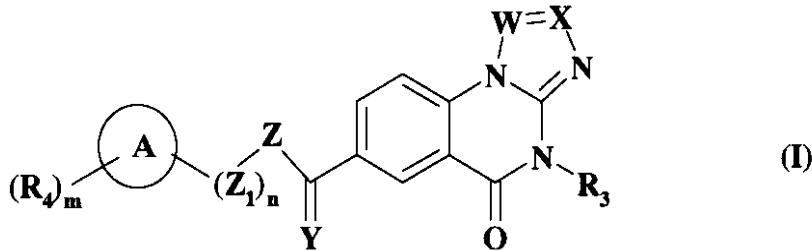
【補正の内容】

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I)

## 【化 1】



{ 式中、

W は、N または C - R<sub>1</sub> を表し、ここで R<sub>1</sub> は、

水素原子、

O R<sub>5</sub>、S R<sub>5</sub> [ ここで R<sub>5</sub> は、水素、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルおよびアリール (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルから選択される ]、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、場合により酸素、硫黄および窒素から選択される 1 個のヘテロ原子で中断される 3 ないし 8 個の炭素原子のシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびアリール (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル [ これらの基は、場合により (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OH または (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH<sub>2</sub> (ここで p は、0 から 4 までの整数である) によって置換される ]、から選択され、X は、N または C - R<sub>2</sub> を表し、ここで R<sub>2</sub> は、

水素原子、

N R<sub>6</sub> R<sub>7</sub>、O R<sub>6</sub>、S R<sub>6</sub> [ ここで R<sub>6</sub> および R<sub>7</sub> は、同一であるかまたは異なっていて、水素、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルおよびアリール (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルから選択される ]、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、場合により酸素、硫黄および窒素から選択される 1 個のヘテロ原子で中断される 3 ないし 8 個の炭素原子のシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびアリール (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル [ これらの基は、場合により (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OH または (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH<sub>2</sub> (ここで p は、0 から 4 までの整数である) によって置換される ]、から選択され；Y は、酸素、硫黄、-NH、および -N(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルから選択される基を表し；

Z は、

酸素、硫黄、および

-N R<sub>8</sub> [ ここで R<sub>8</sub> は、水素、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、アリール (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールから選択される基を表す ]、から選択される基を表し、そしてY が酸素、硫黄、または -N(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルであるとき、Z は、場合により (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、アリール、アリール (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、芳香族複素環、非芳香族複素環、およびシクロアルキルから選択される基によって置換される炭素原子を表し；

n は、0 から 8 までの整数であり；

Z<sub>1</sub> は、基 -C R<sub>9</sub> R<sub>10</sub> [ ここで R<sub>9</sub> および R<sub>10</sub> は、同一であるかまたは異なっていて、水素、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ハロ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ハロゲン、N R<sub>5</sub> R<sub>11</sub>、O R<sub>5</sub>、S R<sub>5</sub> および C (=O) O R<sub>5</sub> から選択される基を表し、ここで R<sub>5</sub> および R<sub>11</sub> は、同一であるかまたは異なっていて、水素原子または (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルを表す ] を表し、そしてn が 2 より大きいかまたは 2 に等しいとき、炭化水素鎖 Z<sub>1</sub> は、場合により 1 個以上の多重結合を含有してもよく、そして / または炭化水素鎖 Z<sub>1</sub> 中の炭素原子の 1 個は、酸素原子、場合により 1 または 2 個の酸素原子

によって置換される硫黄原子、または場合により ( $C_1 - C_6$ ) アルキルによって置換される窒素原子で置き換えられていることができ；

A は、

窒素、酸素および硫黄から選択される 0 ないし 4 個のヘテロ原子を含む芳香族または非芳香族 5 - または 6 - 員単環、および

同一であるかまたは異なることができる、窒素、酸素および硫黄から選択される 0 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 2 個の芳香族または非芳香族 5 - または 6 - 員環より成る二環、

から選択される基を表し；

m は、0 から 7 までの整数であり；

基  $R_4$  は、同一であるかまたは異なることができる、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-SCF<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-NR<sub>5</sub>R<sub>11</sub>、-OR<sub>5</sub>、-SR<sub>5</sub>、-SOR<sub>5</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>11</sub>、-X<sub>1</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>C(=O)O R<sub>5</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>C(=O)OR<sub>5</sub>、-X<sub>1</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>C(=O)NR<sub>5</sub>R<sub>11</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>C(=O)NR<sub>5</sub>R<sub>11</sub>、および-X<sub>2</sub>-R<sub>12</sub>、[ここで、

X<sub>1</sub> は、酸素、場合により 1 または 2 個の酸素原子によって置換される硫黄、および水素または ( $C_1 - C_6$ ) アルキルによって置換された窒素から選択される基を表し、

k は、0 から 3 までの整数であり、

$R_5$  および  $R_{11}$  は、同一であるかまたは異なることができる、水素および ( $C_1 - C_6$ ) アルキルから選択され、

X<sub>2</sub> は、単結合、-CH<sub>2</sub>-、酸素原子、場合により 1 または 2 個の酸素原子によって置換される硫黄原子、および水素原子または ( $C_1 - C_6$ ) アルキル基によって置換された窒素原子から選択される基を表し、

$R_{12}$  は、場合により、同一であるかまたは異なることができる、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ハロゲン、ヒドロキシルおよびアミノから選択される 1 個以上の基によって置換される、芳香族または非芳香族、複素環または非複素環式、5 - または 6 - 員環を表し、そしてこの環が複素環であるとき、それは、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む]

から選択され；

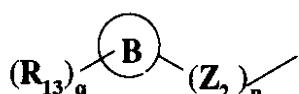
$R_3$  は、

水素、

( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_2 - C_6$ ) アルケニル、( $C_2 - C_6$ ) アルキニル、[これらの基は、場合により、同一であるかまたは異なることができる、アミノ、シアノ、ハロ ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、シクロアルキル、-C(=O)NR<sub>5</sub>R<sub>11</sub>、-C(=O)OR<sub>5</sub>、-OR<sub>5</sub>、および-SR<sub>5</sub> (ここで  $R_5$  および  $R_{11}$  は、同一であるかまたは異なることができる、本明細書中で前に定義したとおりである) から選択される 1 個以上の基によって置換されている]、および

式：

【化 2】



[式中、p は、0 から 8 までの整数であり、

$Z_2$  は、-CR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> (ここで  $R_{14}$  および  $R_{15}$  は、同一であるかまたは異なるいて、水素、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、フェニル、ハロ ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ハロゲン、アミノ、-OR<sub>5</sub>、-NR<sub>5</sub>R<sub>11</sub>、-SR<sub>5</sub> および -C(=O)OR<sub>5</sub> から選択される基を表し、ここで  $R_5$  および  $R_{11}$  は、同一であるかまたは異なるいて、本明細書中で前に定義したとおりである) を表し、そして

p が 2 より大きいかまたは 2 に等しいとき、炭化水素鎖  $Z_2$  は、場合により 1 個以上の

多重結合を含有し、そして / または

炭化水素鎖  $Z_2$  中の炭素原子の 1 個は、酸素原子、場合により 1 または 2 個の酸素原子によって置換される硫黄原子、または場合により ( $C_1 - C_6$ ) アルキルによって置換される窒素原子で置き換えられていることができ、

$B$  は、

窒素、酸素および硫黄から選択される 0 ないし 4 個のヘテロ原子を含む芳香族または非芳香族 5 - または 6 - 員单環、および

同一であるかまたは異なっていることができて、窒素、酸素および硫黄から選択される 0 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 2 個の芳香族または非芳香族 5 - または 6 - 員環より成る二環、

から選択される基を表し、

$q$  は、0 から 7 までの整数であり、

基  $R_{13}$  は、同一であるかまたは異なっていることができて、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、( $C_1 - C_6$ ) アシル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sub>1</sub>、R<sub>17</sub>、-X<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>、-N(R<sub>16</sub>)C(=O)R<sub>17</sub>、-N(R<sub>16</sub>)C(=O)OR<sub>17</sub>、-N(R<sub>16</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>17</sub>、-N(SO<sub>2</sub>R<sub>16</sub>)<sub>2</sub>、-OR<sub>16</sub>、-S(O)<sub>k1</sub>R<sub>16</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>、-X<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>C(=O)OR<sub>16</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>C(=O)OR<sub>16</sub>、-X<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>C(=O)NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>C(=O)NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>、-C(=O)O-R<sub>19</sub>-NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub> および -X<sub>4</sub>-R<sub>18</sub> から選択され、ここで、

X<sub>3</sub> は、酸素、場合により 1 または 2 個の酸素原子によって置換される硫黄、および水素原子または( $C_1 - C_6$ ) アルキル基によって置換された窒素、から選択される基を表し、

$k$  は、0 から 3 までの整数であり、

$k_1$  は、0 から 2 までの整数であり、

R<sub>16</sub> および R<sub>17</sub> は、同一であるかまたは異なっていることができて、水素および( $C_1 - C_6$ ) アルキルから選択され、

X<sub>4</sub> は、単結合、-CH<sub>2</sub>-、酸素原子、場合により 1 または 2 個の酸素原子によって置換される硫黄原子、および水素原子または( $C_1 - C_6$ ) アルキル基によって置換された窒素原子から選択される基を表し、

R<sub>18</sub> は、場合により、同一であるかまたは異なっていることができて、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ、オキソ、シアノ、テトラゾール、-NR<sub>5</sub>R<sub>11</sub>、および-C(=O)OR<sub>5</sub> (ここで R<sub>5</sub> および R<sub>11</sub> は、上述のとおりである) から選択される 1 個以上の基によって置換される、芳香族または非芳香族、複素環または非複素環式、5 - または 6 - 員環を表し、そしてこの環が複素環であるとき、それは、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含み、

R<sub>19</sub> は、( $C_1 - C_6$ ) アルキレン基を表す] の基、  
から選択される基を表す]

の化合物から選択される化合物、場合によりそのラセミ形、その異性体、その N - オキシド、およびその薬学的に受容できる塩 [ ただし、ここで

アリールは、5 ないし 10 個の炭素原子を含有する单環または二環を表し、

ヘテロアリールは、1 ないし 4 個の炭素原子が窒素、酸素および硫黄から選択される 1 ないし 4 個のヘテロ原子によって置き換えられている、上述の定義を有するアリールを表し、

シクロアルキルは、3 ないし 10 個の炭素原子を含有する单環または二環を表し、

複素環は、上述のヘテロアリール、部分的に水素化されたヘテロアリール、および 1 ないし 4 個の炭素原子が酸素、硫黄および窒素から選択される 1 ないし 4 個のヘテロ原子によって置き換えられている上述のとおりのシクロアルキルを表し、

アリール ( $C_1 - C_6$ ) アルキルは、アルキルが 1 ないし 6 個の炭素原子を含有し、そしてアリールが 5 ないし 10 個の炭素原子を含有する基を表し、

シクロアルキル ( $C_1 - C_6$ ) アルキルは、アルキルが 1 ないし 6 個の炭素原子を含有し

、そしてシクロアルキルが3ないし10個の炭素原子を含有する基を表す]。

【請求項2】

WがC-R<sub>1</sub>であり、そしてXがNまたはC-R<sub>2</sub>であり(ここでR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、同一であるかまたは異なっていて、水素およびメチルから選択される)、

YがOであり、

Zが酸素原子または-NH基を表し、

nが0から4までの整数であり、

Z<sub>1</sub>が基-CR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>[ここでR<sub>9</sub>およびR<sub>10</sub>は、同一であるかまたは異なっていて、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ハロゲン、-NR<sub>5</sub>R<sub>11</sub>、-OR<sub>5</sub>、-SR<sub>5</sub>および-C(=O)OR<sub>5</sub>から選択される基を表し、ここでR<sub>5</sub>およびR<sub>11</sub>は、同一であるかまたは異なっていて、水素原子または(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルを表す]を表し、そして

nが2より大きいかまたは2に等しいとき、炭化水素鎖Z<sub>1</sub>は、場合により1個の二重結合を含有してもよく、

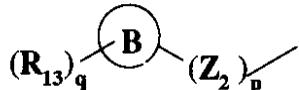
そしてnまたは炭化水素鎖Z<sub>1</sub>中の炭素原子の1個は、酸素原子、場合により1または2個の酸素原子によって置換される硫黄原子、または場合により(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルによって置換される窒素原子で置き換えられていることができ、

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>およびAが式(I)の化合物において定義したとおりであることを特徴とする、請求項1に記載の化合物、場合によりそのラセミ形、その異性体、そのN-オキシド、およびその薬学的に受容できる塩。

【請求項3】

R<sub>3</sub>が式:

【化3】



[式中、pは、0から4までの整数であり、

Z<sub>2</sub>は、-CR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>(ここでR<sub>14</sub>およびR<sub>15</sub>は、同一であるかまたは異なっていて、水素およびメチルから選択される基を表す)を表し、そしてpが2より大きいかまたは2に等しいとき、炭化水素鎖Z<sub>2</sub>は、場合により1個の二重結合を含有し、

Bは、フェニル、ピリジル、チエニル、イミダゾリル、フリル、1,3-ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、2,1,3-ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフラザニル、およびインドリルから選択される基を表し、

qは、0から7までの整数であり、

基R<sub>13</sub>は、同一であるかまたは異なっていることができて、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ハロゲン、-CN、-CF<sub>3</sub>、-NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>、-OR<sub>16</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>16</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>C(=O)OR<sub>16</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>C(=O)OR<sub>16</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>C(=O)NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>、-C(=O)O-R<sub>19</sub>-NR<sub>16</sub>NR<sub>17</sub>および-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>C(=O)NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>から選択され、ここで、kは、0から3までの整数であり、R<sub>16</sub>およびR<sub>17</sub>は、同一であるかまたは異なっていることができて、水素および(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルから選択され、そしてR<sub>19</sub>は、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキレン基を表す]の基を表し、

W、X、Y、Z、Z<sub>1</sub>、n、m、AおよびR<sub>4</sub>が式(I)の化合物において定義したとおりであることを特徴とする、請求項1に記載の化合物、場合によりそのラセミ形、その異性体、そのN-オキシド、およびその薬学的に受容できる塩。

【請求項4】

nが0から4までの整数であり、

Z<sub>1</sub>が基-CR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>(ここでR<sub>9</sub>およびR<sub>10</sub>は、各々水素原子を表す)を表し、そしてnが2より大きいかまたは2に等しいとき、炭化水素鎖Z<sub>1</sub>は、場合により1個の二重

結合を含有してもよく、そして / または

炭化水素鎖  $Z_1$  中の炭素原子の 1 個は、酸素原子、場合により 1 または 2 個の酸素原子によって置換される硫黄原子、または場合により ( $C_1 - C_6$ ) アルキルによって置換される窒素原子で置き換えられていることができ、

$A$  がフェニル、ピリジル、チエニル、イミダゾリル、フリル、1,3-ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、2,1,3-ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフラザニル、およびインドリルから選択される基を表し、

$m$  が 0 から 7 までの整数であり、

基  $R_4$  が、同一であるかまたは異なることができて、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ハロゲン、-CN、-CF<sub>3</sub>、-NR<sub>5</sub>R<sub>11</sub>、-OR<sub>5</sub>、および-C(=O)OR<sub>5</sub> から選択され、ここで  $R_5$  および  $R_{11}$  は、同一であるかまたは異なることができて、水素および ( $C_1 - C_6$ ) アルキルから選択され、

$W$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$  および  $R_3$  が式 (I) の化合物において定義したとおりであることを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物、場合によりそのラセミ形、その異性体、その N-オキシド、およびその薬学的に受容できる塩。

#### 【請求項 5】

$W$  が  $C - R_1$  であり、そして  $X$  が  $N$  または  $C - R_2$  であり (ここで  $R_1$  および  $R_2$  は、同一であるかまたは異なるあっていて、水素およびメチルから選択される)、

$Y$  が O であり、

$Z$  が酸素原子または -NH 基を表し、

$n$  が 0 から 4 までの整数であり、

$Z_1$  が基 -CR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> (ここで  $R_9$  および  $R_{10}$  は、同一であるかまたは異なるあっていて、水素およびメチルから選択される基を表す) を表し、そして

$n$  が 2 より大きいかまたは 2 に等しいとき、炭化水素鎖  $Z_1$  は、場合により 1 個以上の多重結合を含有してもよく、

そして / または炭化水素鎖  $Z_1$  中の炭素原子の 1 個は、酸素原子、場合により 1 または 2 個の酸素原子によって置換される硫黄原子、または場合により ( $C_1 - C_6$ ) アルキルによって置換される窒素原子で置き換えられていることができ、

$A$  がフェニル、ピリジル、チエニル、イミダゾリル、フリル、1,3-ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、2,1,3-ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフラザニル、およびインドリルから選択される基を表し、

$m$  が 0 から 7 までの整数であり、

基  $R_4$  が、同一であるかまたは異なることができて、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ハロゲン、-CN、-CF<sub>3</sub>、-NR<sub>5</sub>R<sub>11</sub>、-OR<sub>5</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>11</sub>、-X<sub>1</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>C(=O)OR<sub>5</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>C(=O)OR<sub>5</sub>、-X<sub>1</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>C(=O)NR<sub>5</sub>R<sub>11</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>C(=O)NR<sub>5</sub>R<sub>11</sub>、および-X<sub>2</sub>-R<sub>12</sub> から選択され、ここで、

$X_1$  は、酸素、硫黄および -NH から選択される基を表し、

$k$  は、0 から 3 までの整数であり、

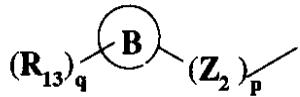
$R_5$  および  $R_{11}$  は、同一であるかまたは異なることができて、水素および ( $C_1 - C_6$ ) アルキルから選択され、

$X_2$  は、単結合、-CH<sub>2</sub>-、酸素原子、および場合により 1 または 2 個の酸素原子によって置換される硫黄原子から選択される基を表し、

$R_{12}$  は、場合により、同一であるかまたは異なることができて、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ハロゲン、ヒドロキシルおよびアミノから選択される 1 個以上の基によって置換される芳香族または非芳香族、複素環または非複素環式、5-または 6-員環を表し、そしてこの環が複素環であるとき、それは、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含み、

$R_3$  が式 :

## 【化4】



[式中、pは、0から6までの整数であり、

$Z_2$ は、 $-CR_{14}R_{15}$ （ここで $R_{14}$ および $R_{15}$ は、同一であるかまたは異なっていて、水素、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、フェニル、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ハロゲン、アミノ、 $OR_5$ 、 $SR_5$ および $-C(=O)OR_5$ から選択される基を表し、ここで $R_5$ は、式(I)の化合物において定義したとおりである）を表し、そして

pが2より大きいかまたは2に等しいとき、炭化水素鎖 $Z_2$ は、場合により1個以上の多重結合を含有し、そして/または

炭化水素鎖 $Z_2$ 中の炭素原子の1個は、酸素原子、場合により1または2個の酸素原子によって置換される硫黄原子、または場合により $(C_1 - C_6)$ アルキルによって置換される窒素原子で置き換えられていることができ、

Bは、

窒素、酸素および硫黄から選択される0ないし4個のヘテロ原子を含む芳香族または非芳香族5-または6-員単環、および

同一であるかまたは異なっていることができて、窒素、酸素および硫黄から選択される0ないし4個のヘテロ原子を含む2個の芳香族または非芳香族5-または6-員環より成る二環、

から選択される基を表し、

qは、0から7までの整数であり；

基 $R_{13}$ は、同一であるかまたは異なっていることができて、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-NR_{16}R_{17}$ 、 $-OR_{16}$ 、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-(CH_2)_kSO_2N$ 、 $R_{16}R_{17}$ 、 $-X_3(CH_2)_kC(=O)OR_{16}$ 、 $-(CH_2)_kC(=O)OR_{16}$ 、 $-X_3(CH_2)_kC(=O)NR_{16}R_{17}$ 、 $-(CH_2)_kC(=O)NR_{16}R_{17}$ 、 $-C(=O)O-R_{19}-NR_{16}NR_{17}$ および $-X_4-R_{18}$ から選択され、ここで、

$X_3$ は、酸素原子、硫黄原子および $-NH$ 基から選択される基を表し、

kは、0から3までの整数であり、

$R_{16}$ および $R_{17}$ は、同一であるかまたは異なっていることができて、水素および $(C_1 - C_6)$ アルキルから選択され、

$X_4$ は、単結合、 $-CH_2-$ 、酸素原子、および場合により1または2個の酸素原子によって置換される硫黄原子から選択される基を表し、

$R_{18}$ は、場合により、同一であるかまたは異なっていることができて、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、およびアミノから選択される1個以上の基によって置換される芳香族または非芳香族、複素環または非複素環式、5-または6-員環を表し、そしてこの環が複素環であるとき、それは、窒素、酸素および硫黄から選択される1ないし4個のヘテロ原子を含み、

$R_{19}$ は、 $(C_1 - C_6)$ アルキレン基を表す]

の基を表すことを特徴とする、請求項1に記載の化合物、場合によりそのラセミ形、その異性体、そのN-オキシド、およびその薬学的に受容できる塩。

## 【請求項6】

WがC-R<sub>1</sub>であり、そしてXがNまたはC-R<sub>2</sub>であり（ここでR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、同一であるかまたは異なっていて、水素およびメチルから選択される）、

YがOであり、

Zが酸素原子または-NH基を表し、

nが0から4までの整数であり、

$Z_1$ が基 $-CR_9R_{10}$ （ここでR<sub>9</sub>およびR<sub>10</sub>は、同一であるかまたは異なっていて、水素およびメチルから選択される基を表す）を表し、そして

$n$  が 2 より大きいかまたは 2 に等しいとき、炭化水素鎖  $Z_1$  は、場合により 1 個の二重結合を含有し、そして / または

炭化水素鎖  $Z_1$  中の炭素原子の 1 個は、酸素原子、場合により 1 または 2 個の酸素原子によって置換される硫黄原子、または場合により ( $C_1 - C_6$ ) アルキルによって置換される窒素原子で置き換えられていることができ、

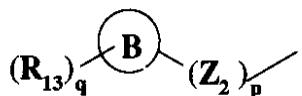
A がフェニル、ピリジル、チエニル、イミダゾリル、フリル、1,3-ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、2,1,3-ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフラザニル、およびインドリルから選択される基を表し、

$m$  が 0 から 7 までの整数であり、

基  $R_4$  が、同一であるかまたは異なっていることができて、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ハロゲン、-CN、-CF<sub>3</sub>、-NR<sub>5</sub>R<sub>11</sub>、-OR<sub>5</sub>、および-C(=O)OR<sub>5</sub>から選択され、ここで  $R_5$  および  $R_{11}$  は、同一であるかまたは異なっていることができて、水素および( $C_1 - C_6$ ) アルキルから選択され、

$R_3$  が式：

【化 5】



[ 式中、p は、0 から 4 までの整数であり、

$Z_2$  は、-CR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> (ここで  $R_{14}$  および  $R_{15}$  は、同一であるかまたは異なっていて、水素およびメチルから選択される基を表す) を表し、そして

$p$  が 2 より大きいかまたは 2 に等しいとき、炭化水素鎖  $Z_2$  は、場合により 1 個の二重結合を含有し、そして / または

炭化水素鎖  $Z_2$  中の炭素原子の 1 個は、酸素原子、場合により 1 または 2 個の酸素原子によって置換される硫黄原子、または場合により ( $C_1 - C_6$ ) アルキルによって置換される窒素原子で置き換えられていることができ、

B は、フェニル、ピリジル、チエニル、イミダゾリル、フリル、1,3-ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、2,1,3-ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフラザニル、およびインドリルから選択される基を表し、

$q$  は、0 から 7 までの整数であり；

基  $R_{13}$  は、同一であるかまたは異なっていることができて、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ハロゲン、-CN、-CF<sub>3</sub>、-NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>、-OR<sub>16</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>16</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>、-X<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>C(=O)OR<sub>16</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>C(=O)OR<sub>16</sub>、-X<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>C(=O)NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>C(=O)NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>、-C(=O)O-R<sub>19</sub>-NR<sub>16</sub>NR<sub>17</sub> および-X<sub>4</sub>-R<sub>18</sub> から選択され、ここで、

X<sub>3</sub> は、酸素原子、硫黄原子および-NH 基から選択される基を表し、

$k$  は、0 から 3 までの整数であり、

$R_{16}$  および  $R_{17}$  は、同一であるかまたは異なっていることができて、水素および( $C_1 - C_6$ ) アルキルから選択され、

X<sub>4</sub> は、単結合、-CH<sub>2</sub>-、酸素原子、および場合により 1 または 2 個の酸素原子によって置換されていてもよい硫黄原子から選択される基を表し、

$R_{18}$  は、場合により、同一であるかまたは異なっていることができて、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、およびアミノから選択される 1 個以上の基によって置換される芳香族または非芳香族、複素環または非複素環式、5-または 6-員環を表し、そしてこの環が複素環であるとき、それは、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含み、

$R_{19}$  は、( $C_1 - C_6$ ) アルキレン基を表す]

の基を表すことを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物、場合によりそのラセミ形、その異性体、その N-オキシド、およびその薬学的に受容できる塩。

## 【請求項 7】

WがC-R<sub>1</sub>であり、そしてXがNまたはC-R<sub>2</sub>であり（ここでR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、同一であるかまたは異なっていて、水素およびメチルから選択される）、

YがOであり、

Zが酸素原子または-NH基を表し、

nが0から4までの整数であり、

Z<sub>1</sub>がメチレン基を表し、そして

nが2より大きいかまたは2に等しいとき、炭化水素鎖Z<sub>1</sub>は、場合により1つの二重結合を含有し、そして/または

炭化水素鎖Z<sub>1</sub>中の炭素原子の1個は、酸素原子、場合により1または2個の酸素原子によって置換される硫黄原子、または場合により(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルによって置換される窒素原子で置き換えられていることができ、

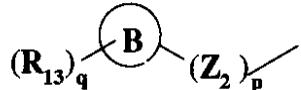
Aがフェニル、ピリジル、チエニル、イミダゾリル、フリル、1,3-ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、2,1,3-ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフラザニル、およびインドリルから選択される基を表し、

mが0から7までの整数であり、

基R<sub>4</sub>が、同一であるかまたは異なっていることができて、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ハロゲン、-CN、-CF<sub>3</sub>、-NR<sub>5</sub>R<sub>11</sub>、-OR<sub>5</sub>、および-C(=O)OR<sub>5</sub>から選択され、ここでR<sub>5</sub>およびR<sub>11</sub>は、同一であるかまたは異なっていることができて、水素および(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルから選択され、

R<sub>3</sub>が式：

## 【化6】



[式中、pは、0から4までの整数であり、

Z<sub>2</sub>は、-CR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>（ここでR<sub>14</sub>およびR<sub>15</sub>は、同一であるかまたは異なっていて、水素およびメチルから選択される基を表す）を表し、そしてpが2より大きいかまたは2に等しいとき、炭化水素鎖Z<sub>2</sub>は、場合により1個の二重結合を含有し、

Bは、フェニル、ピリジル、チエニル、イミダゾリル、フリル、1,3-ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、2,1,3-ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフラザニル、およびインドリルから選択される基を表し、

qは、0から7までの整数であり、

基R<sub>13</sub>は、同一であるかまたは異なっていることができて、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ハロゲン、-CN、-CF<sub>3</sub>、-NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>、-OR<sub>16</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>16</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>C(=O)OR<sub>16</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>C(=O)OR<sub>16</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>C(=O)NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>C(=O)NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>、および-C(=O)O-R<sub>19</sub>-NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>から選択され、ここで、

kは、0から3までの整数であり、

R<sub>16</sub>およびR<sub>17</sub>は、同一であるかまたは異なっていることができて、水素および(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルから選択され、

R<sub>19</sub>は、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキレン基を表す]

の基を表すことを特徴とする、請求項1に記載の化合物、場合によりそのラセミ形、その異性体、そのN-オキシド、およびその薬学的に受容できる塩。

## 【請求項 8】

nが1に等しい請求項1に記載の化合物、場合によりそのラセミ形、その異性体、そのN-オキシド、およびその薬学的に受容できる塩。

## 【請求項 9】

Z<sub>1</sub>が基-CR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>（ここでR<sub>9</sub>およびR<sub>10</sub>は、各々水素原子を表す）を表す、請求項

1に記載の化合物、場合によりそのラセミ形、その異性体、そのN-オキシド、およびその薬学的に受容できる塩。

**【請求項10】**

Aが場合により1個以上の式(I)の化合物において定義したとおりの基R<sub>4</sub>によって置換される5-ないし6-員芳香族単環または3,4-メチレンジオキシフェニル基を表す、請求項1に記載の化合物、場合によりそのラセミ形、その異性体、そのN-オキシド、およびその薬学的に受容できる塩。

**【請求項11】**

Aが場合により1個の式(I)の化合物において定義したとおりの基R<sub>4</sub>によって置換されるフェニル基を表す、請求項10に記載の化合物、場合によりそのラセミ形、その異性体、そのN-オキシド、およびその薬学的に受容できる塩。

**【請求項12】**

Aがフェニル基を表し、mが1に等しく、そしてR<sub>4</sub>がメトキシ基またはフルオロ基を表す、請求項11に記載の化合物、場合によりそのラセミ形、その異性体、そのN-オキシド、およびその薬学的に受容できる塩。

**【請求項13】**

Aが4-ピリジニル基を表し、そしてmが0に等しい、請求項10に記載の化合物、場合によりそのラセミ形、その異性体、そのN-オキシド、およびその薬学的に受容できる塩。

**【請求項14】**

Zが-NH基を表し、そしてYが酸素原子を表す、請求項1に記載の化合物、場合によりそのラセミ形、その異性体、そのN-オキシド、およびその薬学的に受容できる塩。

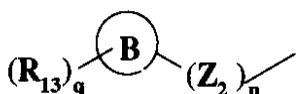
**【請求項15】**

Wが-C<sub>n</sub>H基を表し、そしてXが窒素原子を表す、請求項1に記載の化合物、場合によりそのラセミ形、その異性体、そのN-オキシド、およびその薬学的に受容できる塩。

**【請求項16】**

R<sub>3</sub>が式:

**【化7】**



[式中、pは1に等しく、Z<sub>2</sub>はメチレン基を表し、Bはフェニル基を表し、qは0から1までを含み、R<sub>13</sub>は、-CN、-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-C(=O)OR<sub>16</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-C(=O)NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>、および-C(=O)O-R<sub>19</sub>-NR<sub>16</sub>NR<sub>17</sub>から選択される基を表し、ここでk、R<sub>16</sub>、R<sub>17</sub>およびR<sub>19</sub>は、式(I)の化合物において定義したとおりである]の基を表す、請求項1に記載の化合物、場合によりそのラセミ形、その異性体、そのN-オキシド、およびその薬学的に受容できる塩。

**【請求項17】**

4-ベンジル-5-オキソ-4H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キナゾール  
-7-イルカルボン酸ベンジル、  
4-ベンジル-5-オキソ-4H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キナゾール  
-7-イルカルボン酸4-ピリジルメチル、  
N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-4-ベンジル-5-オキソ-4H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キナゾール-7-イルカルボキサミド、  
N-(4-ピリジルメチル)-4-ベンジル-5-オキソ-4H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キナゾール-7-イルカルボキサミド、  
N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-4-ベンジル-5-オキソ-4H-イミダゾ[1,2-a]キナゾール-7-イルカルボキサミド、  
N-(4-ピリジルメチル)-4-ベンジル-5-オキソ-4H-イミダゾ[1,2-

a ] キナゾール - 7 - イルカルボキサミド、

N - ( 4 - メトキシベンジル ) - 4 - ベンジル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] キナゾリン - 7 - カルボキサミド、

N - [ 3 - ( 4 - ピリジルスルファニル ) プロビル ] - 4 - ベンジル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ - [ 4 , 3 - a ] キナゾリン - 7 - カルボキサミド、

N - ( 3 , 4 - メチレンジオキシベンジル ) - 4 - ( 4 - シアノベンジル ) - 5 - オキソ - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] キナゾール - 7 - イルカルボキサミド、

4 - { 7 - [ ( 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル ) - カルバモイル ] - 5 - オキソ - 5 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] キナゾール - 4 - イルメチル } 安息香酸メチル、

4 - { 7 - [ ( ピリジン - 4 - イルメチル ) - カルバモイル ] - 5 - オキソ - 5 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] キナゾール - 4 - イルメチル } 安息香酸メチル、

4 - [ 7 - ( 4 - フルオロ - ベンジルカルバモイル ) - 5 - オキソ - 5 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] キナゾール - 4 - イルメチル ] 安息香酸 ( 2 - ジメチルアミノ - エチル ) 、

4 - ( 4 - ジメチルカルバモイル - ベンジル ) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] キナゾリン - 7 - カルボン酸 4 - メトキシ - ベンジルアミド、

N - ( ピリジン - 4 - イルメチル ) - 4 - ( 4 - シアノベンジル ) - 5 - オキソ - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] キナゾール - 7 - イルカルボキサミド、

{ 4 - { 7 - [ ( 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル ) - カルバモイル ] - 5 - オキソ - 5 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] キナゾリン - 4 - イルメチル } - フェニル ) - 酢酸メチル、

( 4 - { 7 - [ ( 4 - メトキシ ) - ベンジルカルバモイル ] - 5 - オキソ - 5 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] キナゾリン - 4 - イルメチル } - フェニル ) - 酢酸メチル、

( 4 - { 7 - [ ( ピリジン - 4 - イル ) - メチルカルバモイル ] - 5 - オキソ - 5 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] キナゾリン - 4 - イルメチル } - フェニル ) - 酢酸メチル、

N - ( ピリジン - 4 - イルメチル ) - 4 - [ 3 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 2 - プロペン - 1 - イル ] - 5 - オキソ - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] キナゾール - 7 - イルカルボキサミド、

4 - [ 2 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - エチル ] - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] キナゾリン - 7 - カルボン酸 4 - メトキシ - ベンジルアミド、

4 - { 7 - [ ( 4 - メトキシベンジル ) - カルバモイル ] - 5 - オキソ - 5 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] キナゾール - 4 - イルメチル } 安息香酸、

4 - { 7 - [ ( 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル ) - カルバモイル ] - 5 - オキソ - 5 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] キナゾール - 4 - イルメチル } 安息香酸、

4 - { 7 - [ ( ピリジン - 4 - イルメチル ) - カルバモイル ] - 5 - オキソ - 5 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] キナゾール - 4 - イルメチル } 安息香酸、

4 - { 7 - [ ( 4 - フルオロ ) - ベンジルカルバモイル ] - 5 - オキソ - 5 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] キナゾール - 4 - イルメチル } 安息香酸、

( 4 - { 7 - [ ( 4 - メトキシ ) - ベンジルカルバモイル ] - 5 - オキソ - 5 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] キナゾリン - 4 - イルメチル } - フェニル ) - 酢酸、

(4 - { 7 - [ ( 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル ) - カルバモイル ] - 5 - オキソ - 5 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] キナゾリン - 4 - イルメチル } - フェニル ) - 酢酸、および

(4 - { 7 - [ ( ピリジン - 4 - イル ) - メチルカルバモイル ] - 5 - オキソ - 5 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] キナゾリン - 4 - イルメチル } - フェニル ) - 酢酸、

から選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 18】

4 - ベンジル - 5 - オキソ - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] キナゾール - 7 - イルカルボン酸ベンジル、

4 - ベンジル - 5 - オキソ - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] キナゾール - 7 - イルカルボン酸 4 - ピリジルメチル、

N - ( 3 , 4 - メチレンジオキシベンジル ) - 4 - ベンジル - 5 - オキソ - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] キナゾール - 7 - イルカルボキサミド、

N - ( 4 - メトキシベンジル ) - 4 - ベンジル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] キナゾリン - 7 - カルボキサミド、

N - ( 3 , 4 - メチレンジオキシベンジル ) - 4 - ( 4 - シアノベンジル ) - 5 - オキソ - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] キナゾール - 7 - イルカルボキサミド、

4 - { 7 - [ ( 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル ) - カルバモイル ] - 5 - オキソ - 5 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] キナゾール - 4 - イルメチル } 安息香酸メチル、

4 - { 7 - [ ( 4 - メトキシベンジル ) - カルバモイル ] - 5 - オキソ - 5 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] キナゾール - 4 - イルメチル } 安息香酸メチル、

4 - ( 4 - ジメチルカルバモイル - ベンジル ) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] キナゾリン - 7 - カルボン酸 4 - メトキシ - ベンジルアミド、

(4 - { 7 - [ ( 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル ) - カルバモイル ] - 5 - オキソ - 5 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] キナゾリン - 4 - イルメチル } - フェニル ) - 酢酸メチル、

(4 - { 7 - [ ( 4 - メトキシ ) - ベンジルカルバモイル ] - 5 - オキソ - 5 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] キナゾリン - 4 - イルメチル } - フェニル ) - 酢酸メチル、

4 - { 7 - [ ( 4 - メトキシベンジル ) - カルバモイル ] - 5 - オキソ - 5 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] キナゾール - 4 - イルメチル } 安息香酸、

4 - { 7 - [ ( 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル ) - カルバモイル ] - 5 - オキソ - 5 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] キナゾール - 4 - イルメチル } 安息香酸、

4 - { 7 - [ ( ピリジン - 4 - イルメチル ) - カルバモイル ] - 5 - オキソ - 5 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] キナゾール - 4 - イルメチル } 安息香酸、

4 - { 7 - [ ( 4 - フルオロ ) - ベンジルカルバモイル ] - 5 - オキソ - 5 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] キナゾール - 4 - イルメチル } 安息香酸、

(4 - { 7 - [ ( 4 - メトキシ ) - ベンジルカルバモイル ] - 5 - オキソ - 5 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] キナゾリン - 4 - イルメチル } - フェニル ) - 酢酸、

(4 - { 7 - [ ( 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル ) - カルバモイル ] - 5 - オキソ - 5 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] キナゾリン - 4 - イルメチル } - フェニル ) - 酢酸、および

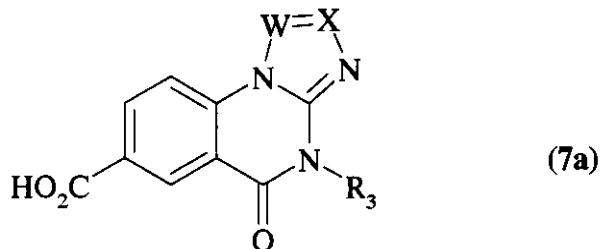
(4 - { 7 - [ ( ピリジン - 4 - イル ) - メチルカルバモイル ] - 5 - オキソ - 5 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] キナゾリン - 4 - イルメチル } - フェニル ) - 酢酸、

から選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 19】

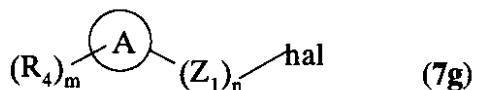
式(7a)：

【化 8】



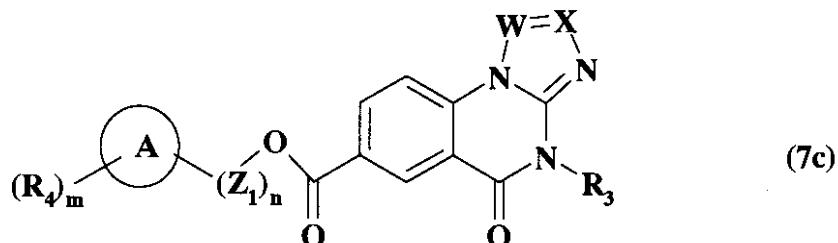
[式中、W、X、およびR<sub>3</sub>は、請求項1に記載の式(I)の化合物において定義する  
おりである]の化合物を塩基の存在において一般式(7g)：

【化 9】



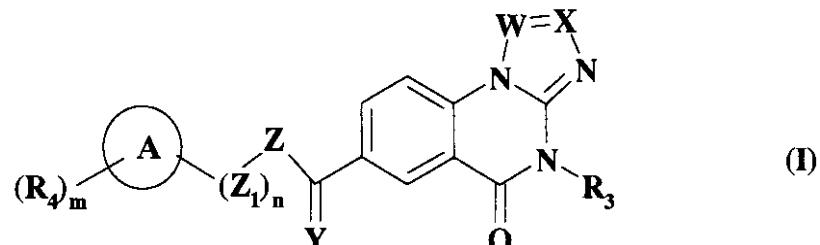
[式中、halは、ハロゲン原子であり、そして式中、R<sub>4</sub>、n、m、Z<sub>1</sub>およびAは、請求項1に記載の式(I)の化合物におけるとおりである]の化合物と反応させて、式(I)の化合物の特定の場合である一般式(7c)：

【化 10】



(式中、W、X、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、n、m、Z<sub>1</sub>およびAは、前述のとおりである)の化合物を得ることからなることを特徴とする、一般式(I)

【化 11】

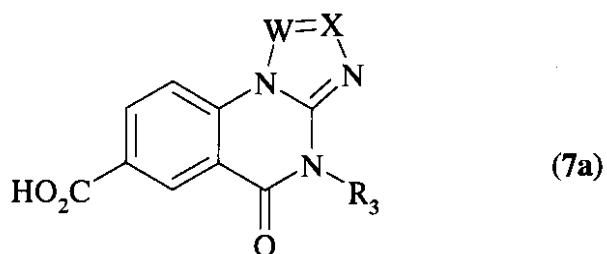


(式中、W、X、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、n、m、Z<sub>1</sub>およびAは、前述のとおりであり、YはOであり、そしてZはOである)の化合物を製造する方法。

【請求項 20】

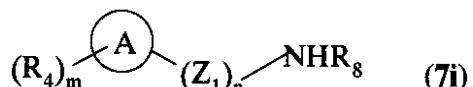
ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)の存在において溶媒中で酸官能基を活性化剤で活性化させることによって式(7a)：

【化12】



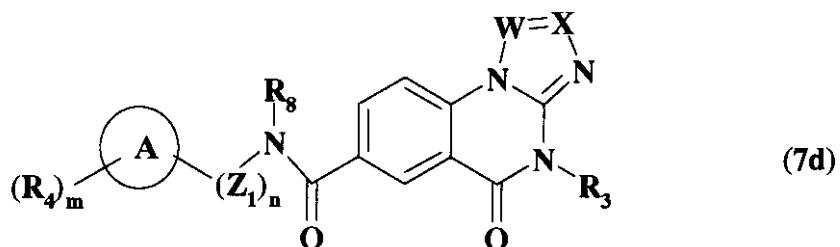
[式中、W、X、およびR<sub>3</sub>は、請求項1に記載の式(I)の化合物において定義するところである]の化合物を一般式(7i)：

【化13】



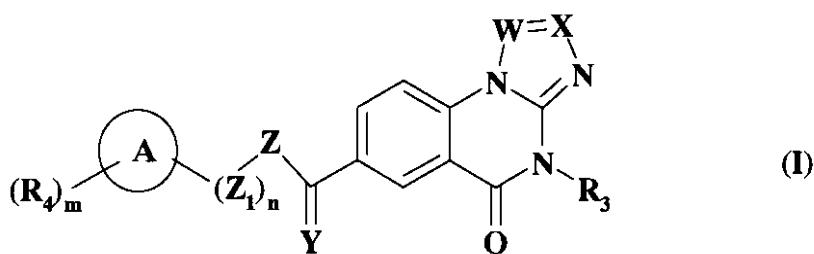
[式中、R<sub>4</sub>、R<sub>8</sub>、n、m、Z<sub>1</sub>およびAは、請求項1に記載の式(I)の化合物において定義するところである]の化合物と反応させて、式(I)の化合物の特定の場合である一般式(7d)：

【化14】



(式中、W、X、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>8</sub>、n、m、Z<sub>1</sub>およびAは、前述のとおりである)の化合物を得ることからなることを特徴とする、一般式(I)

【化15】

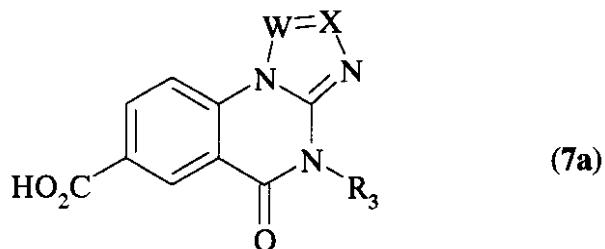


(式中、W、X、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、n、m、Z<sub>1</sub>およびAは、前述のとおりであり、YはOであり、そしてZは-NR<sub>8</sub>であり、ここでR<sub>8</sub>は前述のとおりである)の化合物を製造する方法。

【請求項21】

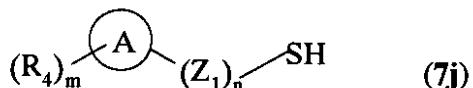
溶媒中でDIPAの存在において酸官能基を活性化剤で活性化させることによって式(7a)：

【化16】



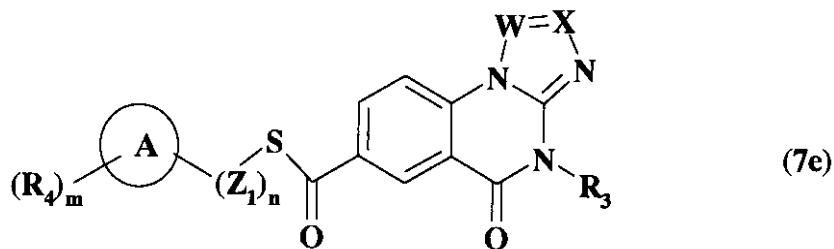
[式中、W、X、およびR<sub>3</sub>は、請求項1に記載の式(I)の化合物において定義するところである]の化合物を一般式(7j)：

【化17】



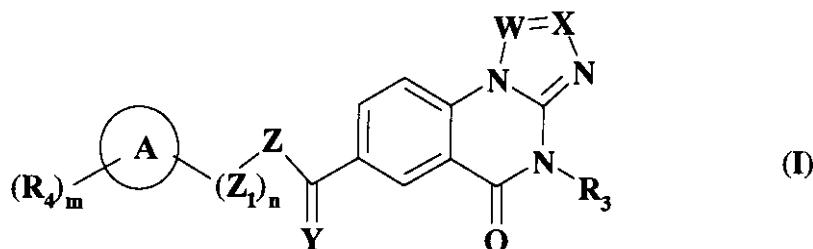
[式中、R<sub>4</sub>、n、m、Z<sub>1</sub>およびAは、請求項1に記載の式(I)の化合物において定義するところである]の化合物と反応させて、式(I)の化合物の特定の場合である一般式(7e)：

【化18】



(式中、W、X、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、n、m、Z<sub>1</sub>およびAは、前述のとおりである)の化合物を得ることからなることを特徴とする、一般式(I)

【化19】

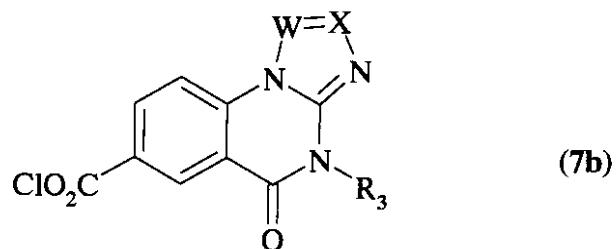


(式中、W、X、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、n、m、Z<sub>1</sub>およびAは、前述のとおりであり、YはOであり、そしてZはSである)の化合物を製造する方法。

【請求項22】

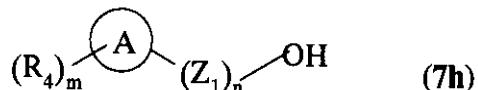
式(7b)：

【化20】



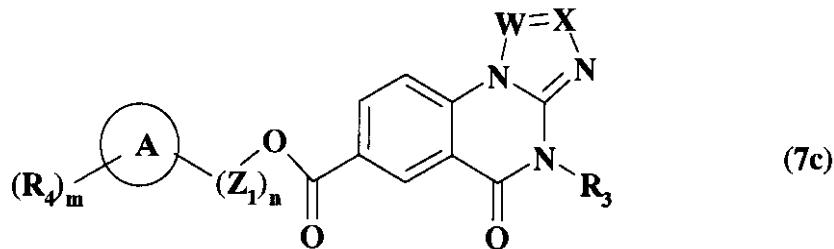
[式中、W、X、およびR<sub>3</sub>は、請求項1に記載の式(I)の化合物において定義するところである]の化合物を塩基の存在において式(7h)：

【化21】



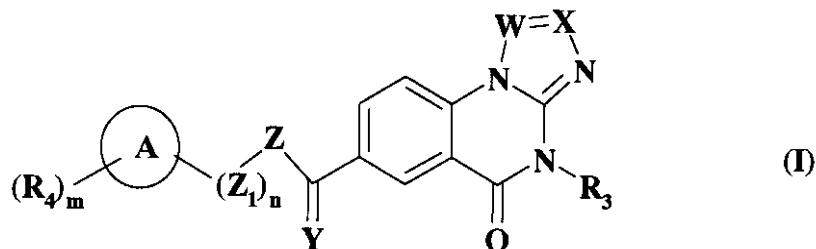
[式中、R<sub>4</sub>、n、m、Z<sub>1</sub>およびAは、請求項1に記載の式(I)の化合物において定義するところである]の化合物と反応させて、式(I)の化合物の特定の場合である一般式(7c)：

【化22】



(式中、W、X、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、n、m、Z<sub>1</sub>およびAは、前述のとおりである)の化合物を得ることからなることを特徴とする、一般式(I)

【化23】

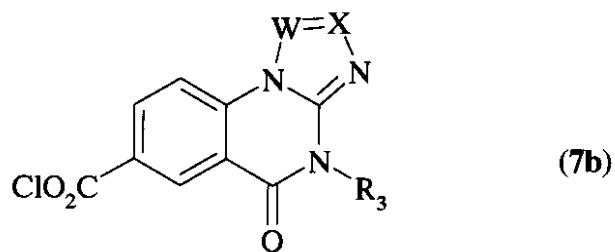


(式中、W、X、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、n、m、Z<sub>1</sub>およびAは、前述のとおりであり、YはOであり、そしてZはOである)の化合物を製造する方法。

【請求項23】

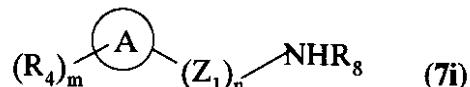
式(7b)：

【化24】



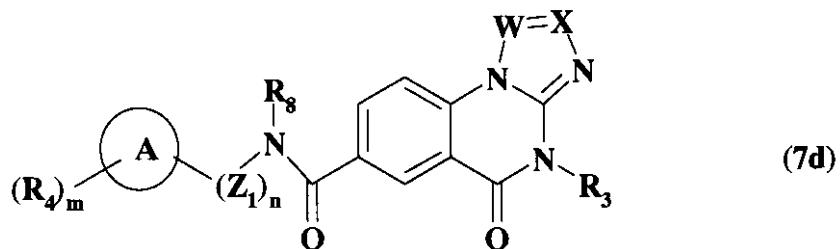
[式中、W、X、およびR<sub>3</sub>は、請求項1に記載の式(I)の化合物において定義するところである]の化合物を塩基の存在において式(7i)：

【化25】



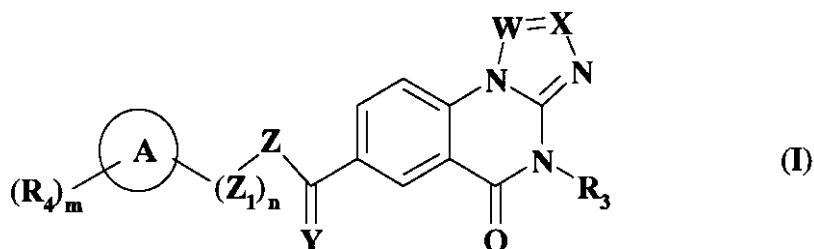
[式中、R<sub>4</sub>、R<sub>8</sub>、n、m、Z<sub>1</sub>およびAは、請求項1に記載の式(I)の化合物において定義するところである]の化合物と反応させて、式(I)の化合物の特定の場合である一般式(7d)：

【化26】



(式中、W、X、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>8</sub>、n、m、Z<sub>1</sub>およびAは、前述のとおりである)の化合物を得ることからなることを特徴とする、一般式(I)

【化27】

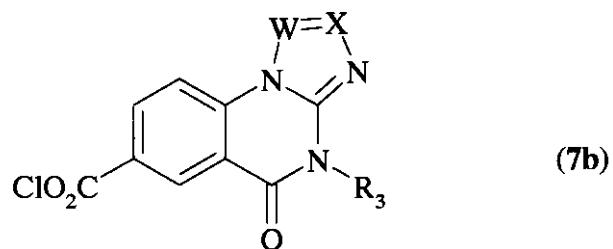


(式中、W、X、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、n、m、Z<sub>1</sub>およびAは、前述のとおりであり、YはOであり、そしてZは-NR<sub>8</sub>であり、ここでR<sub>8</sub>は前述のとおりである)の化合物を製造する方法。

【請求項24】

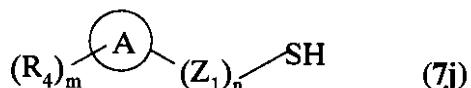
式(7b)：

【化28】



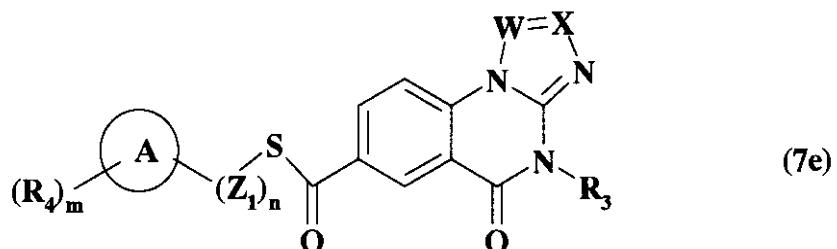
[式中、 $\text{W}$ 、 $\text{X}$ 、および $\text{R}_3$ は、請求項1に記載の式(I)の化合物において定義するところである]の化合物を一般式(7j)：

【化29】



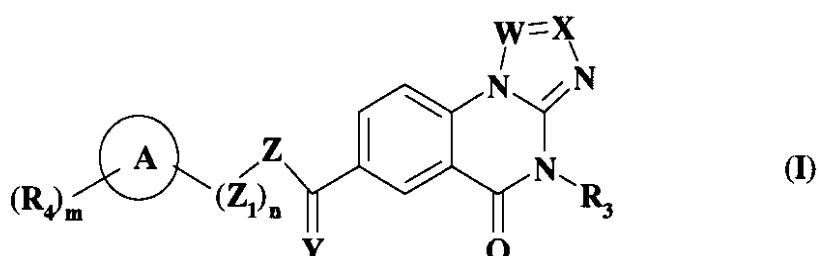
[式中、 $\text{R}_4$ 、 $n$ 、 $m$ 、 $\text{Z}_1$ および $\text{A}$ は、請求項1に記載の式(I)の化合物において定義するところである]の化合物と反応させて、式(I)の化合物の特定の場合である一般式(7e)：

【化30】



(式中、 $\text{W}$ 、 $\text{X}$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $n$ 、 $m$ 、 $\text{Z}_1$ および $\text{A}$ は、前述のとおりである)の化合物を得ることからなることを特徴とする、一般式(I)

【化31】

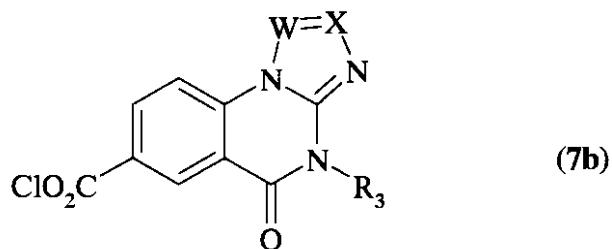


(式中、 $\text{W}$ 、 $\text{X}$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $n$ 、 $m$ 、 $\text{Z}_1$ および $\text{A}$ は、上記定義のとおりであり、 $\text{Y}$ はOであり、そして $\text{Z}$ はSである)の化合物を製造する方法。

【請求項25】

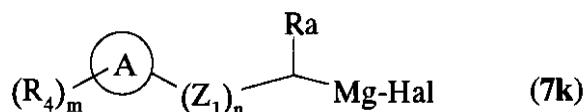
式(7b)：

【化32】



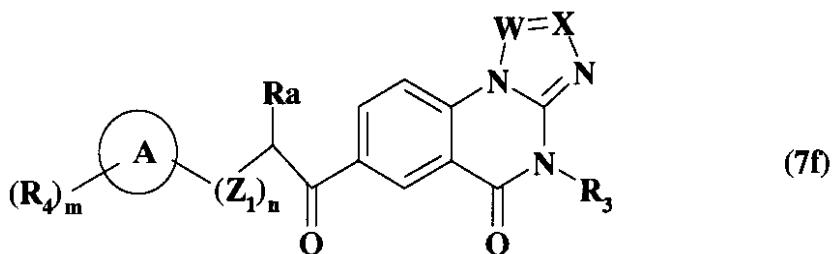
[式中、W、X、およびR<sub>3</sub>は、請求項1に記載の式(I)の化合物において定義するところである]の化合物を一般式(7k)：

【化33】



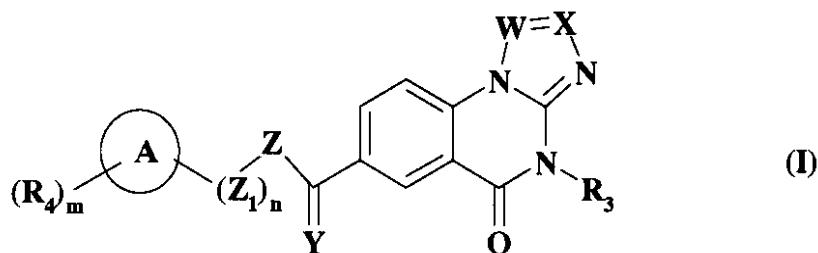
[式中、Raは、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、アリール、アリール(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、芳香族複素環、非芳香族複素環、およびシクロアルキルから選択される基を表し、Halは、ハロゲン原子を表し、そしてR<sub>4</sub>、n、m、Z<sub>1</sub>およびAは、請求項1に記載の式(I)の化合物において定義するところである]の化合物と反応させて、式(I)の化合物の特定の場合である一般式(7f)：

【化34】



(式中、W、X、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、Ra、n、m、Z<sub>1</sub>およびAは、前述のとおりである)の化合物を得ることからなることを特徴とする、一般式(I)

【化35】

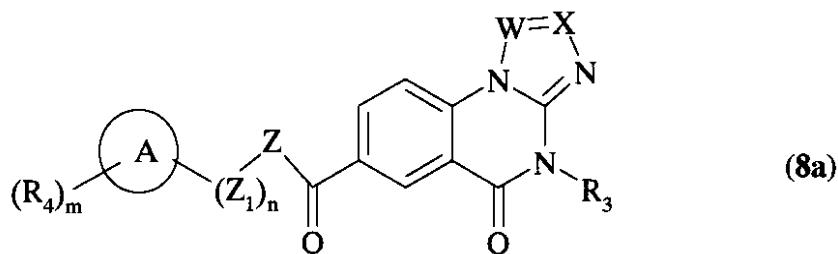


[式中、W、X、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、n、m、Z<sub>1</sub>およびAは、上記定義のとおりであり、YはOであり、そしてZは-C(H)Raであり、ここでRaは前述のとおりである]の化合物を製造する方法。

【請求項26】

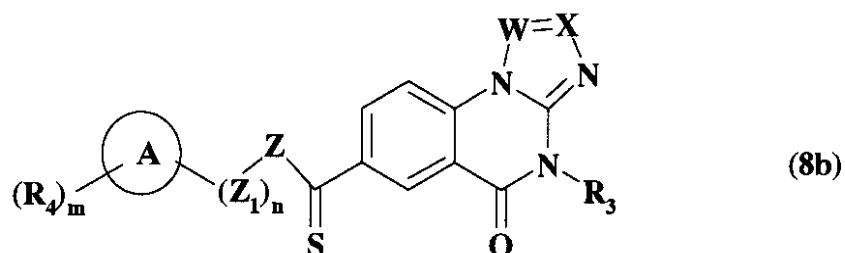
化合物(8a)：

【化36】



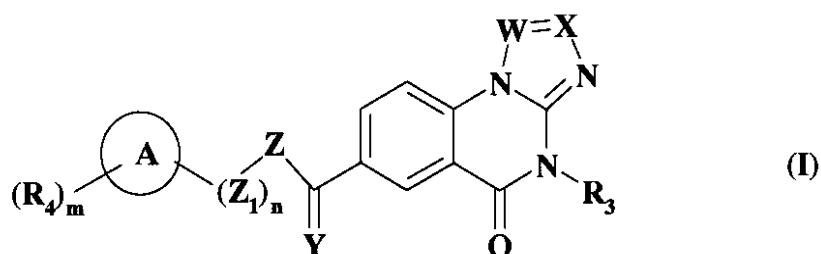
[式中、W、X、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、n、m、Z、Z<sub>1</sub>およびAは、請求項1に記載の式(I)の化合物において定義するとおりである]をLawesson試薬またはP<sub>2</sub>S<sub>5</sub>と反応させて、式(I)の化合物の特定の場合である一般式(8b)：

【化37】



(式中、W、X、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、n、m、Z、Z<sub>1</sub>およびAは、前述のとおりである)の化合物を得ることからなることを特徴とする、一般式(I)

【化38】

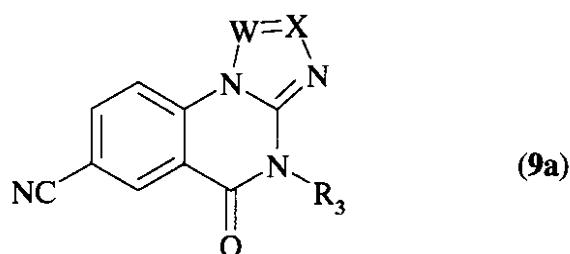


(式中、W、X、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、n、m、Z、Z<sub>1</sub>およびAは、前述のとおりであり、YはSである)の化合物を製造する方法。

【請求項27】

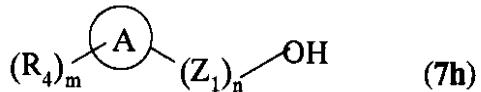
化合物(9a)：

【化39】



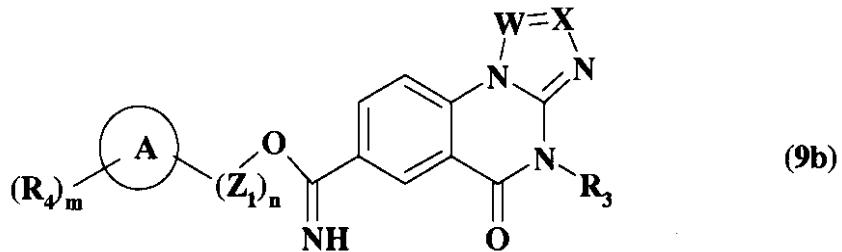
[式中、W、X、およびR<sub>3</sub>は、請求項1に記載の式(I)の化合物において定義するとおりである]を一般式(7h)：

【化40】



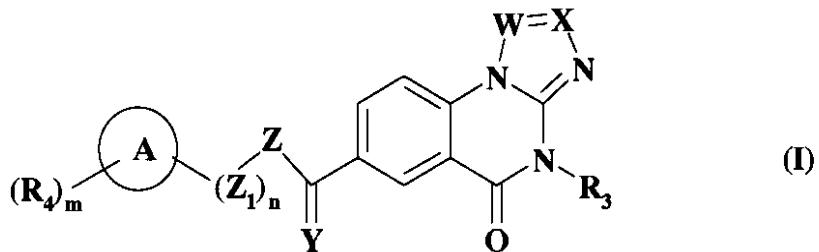
[式中、 $R_4$ 、 $n$ 、 $m$ 、 $Z_1$ およびAは、請求項1に記載の式(I)の化合物において定義するにありである]の化合物と反応させて、式(I)の化合物の特定の場合である一般式(9b)：

【化41】



(式中、W、X、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $n$ 、 $m$ 、 $Z_1$ およびAは、前述のとおりである)の化合物を得ることからなることを特徴とする、一般式(I)

【化42】

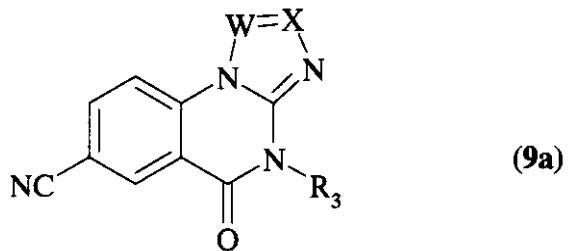


(式中、W、X、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $n$ 、 $m$ 、 $Z_1$ およびAは、前述のとおりであり、YはNHであり、そしてZはOである)の化合物を製造する方法。

【請求項28】

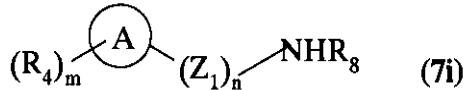
化合物(9a)：

【化43】



[式中、W、X、および $R_3$ は、請求項1に記載の式(I)の化合物において定義するにありである]を一般式(7i)：

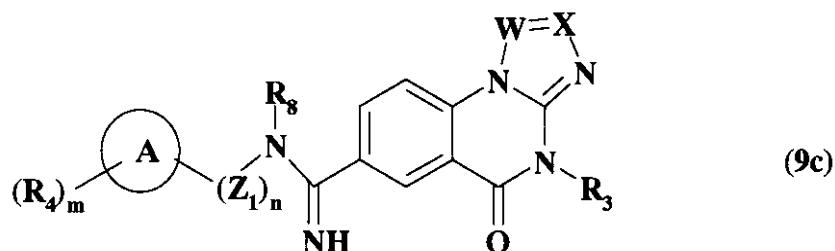
【化44】



[式中、 $R_4$ 、 $R_8$ 、 $n$ 、 $m$ 、 $Z_1$ およびAは、請求項1に記載の式(I)の化合物において定義するにありである]の化合物と反応させて、式(I)の化合物の特定の場合である

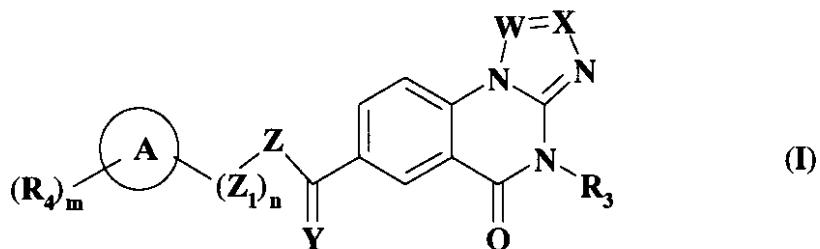
一般式(9c) :

【化45】



(式中、W、X、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>8</sub>、n、m、Z<sub>1</sub>およびAは、前述のとおりである)の化合物を得ることからなることを特徴とする、一般式(I)

【化46】

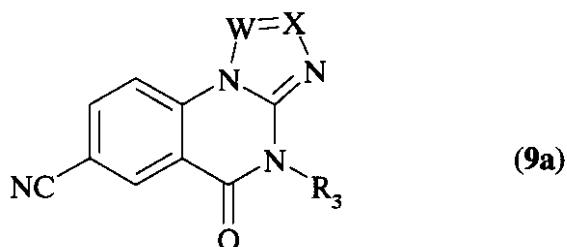


(式中、W、X、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、n、m、Z<sub>1</sub>およびAは、請求項1で定義したとおりであり、Zは-NR<sub>8</sub>であり、ここでR<sub>8</sub>は前述のとおりであり、そしてYはNHである)の化合物を製造する方法。

【請求項29】

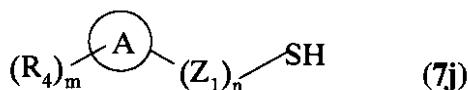
化合物(9a) :

【化47】



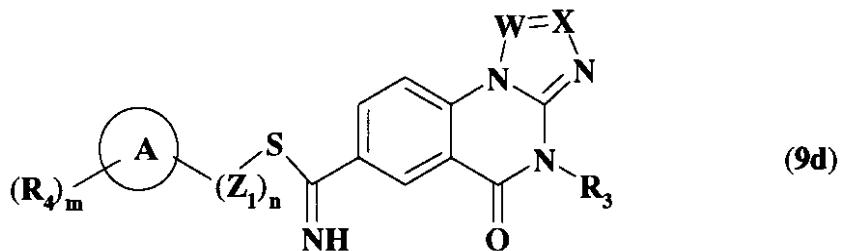
[式中、W、X、およびR<sub>3</sub>は、請求項1に記載の式(I)の化合物において定義するとおりである]を一般式(7j) :

【化48】



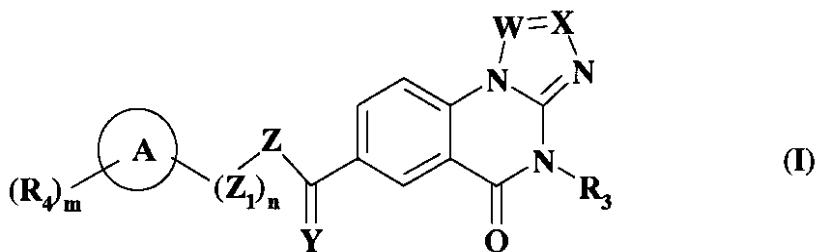
[式中、R<sub>4</sub>、n、m、Z<sub>1</sub>およびAは、請求項1に記載の式(I)の化合物において定義するとおりである]の化合物と反応させて、式(I)の化合物の特定の場合である一般式(9d) :

【化49】



(式中、W、X、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、n、m、Z<sub>1</sub>およびAは、前述のとおりである)の化合物を得ることからなることを特徴とする、一般式(I)

【化50】

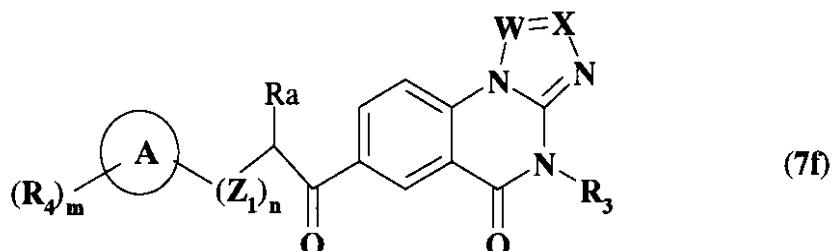


(式中、W、X、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、n、m、Z<sub>1</sub>およびAは、前述のとおりであり、ZはSであり、そしてYはNHである)の化合物を製造する方法。

【請求項30】

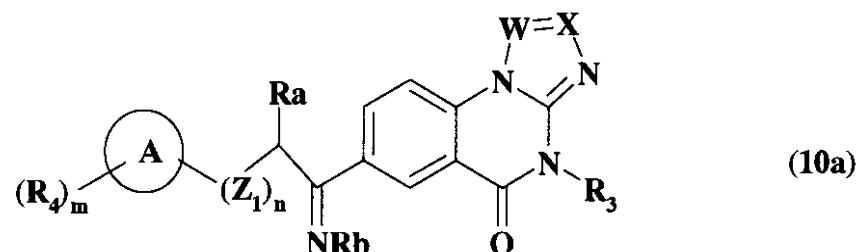
化合物(7f)：

【化51】



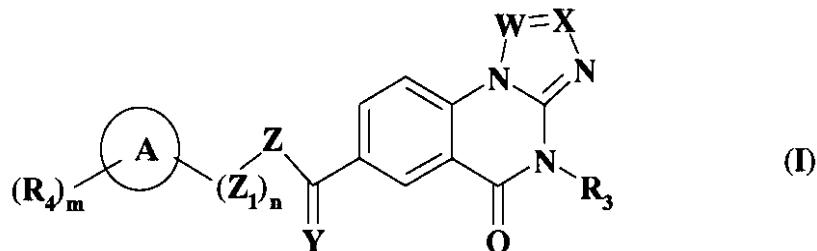
[式中、W、X、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、n、m、Z<sub>1</sub>およびAは、後記式(I)の化合物において定義するとおりであり、そして式中、Raは、後述のとおりである]を脱水剤の存在においてRb-NH<sub>2</sub> [ここでRbは、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル基を表す]と反応させて、式(I)の化合物の特定の場合である一般式(10a)：

【化52】



(式中、W、X、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、n、m、Z<sub>1</sub>、Ra、RbおよびAは、前述のとおりである)の化合物を得ることからなることを特徴とする、一般式(I)

## 【化53】



[式中、W、X、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、n、m、Z<sub>1</sub>およびAは、請求項1で定義したとおりであり、Zは-C H R aであり、ここでR aは水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、アリール、アリール(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、芳香族複素環、非芳香族複素環、およびシクロアルキルから選択される基を表し、そしてYはN-R bであり、ここでR bは(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルである]の化合物を製造する方法。

## 【請求項31】

請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物および薬学的に受容できる賦形剤を含む医薬組成物。

## 【請求項32】

13型マトリックスメタロプロテアーゼの阻害による治療を必要とする疾患または病訴を治療することを目的とする医薬品の製造のための、請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物の使用。

## 【請求項33】

関節炎、慢性関節リウマチ、変形性関節症、骨粗鬆症、歯周病、炎症性腸疾患、乾癬、多発性硬化症、心不全、アテローム性動脈硬化症、喘息、慢性閉塞性肺疾患、加齢随伴黄斑変性および癌を治療することを目的とする医薬品の製造のための、請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物の使用。

## 【請求項34】

疾患が関節炎であることを特徴とする、請求項33に記載の使用。

## 【請求項35】

疾患が変形性関節症であることを特徴とする、請求項33に記載の使用。

## 【請求項36】

疾患が慢性関節リウマチであることを特徴とする、請求項33に記載の使用。

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0164

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0164】

N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-4-(4-シアノベンジル)-5-オキソ-4H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キナゾール-7-イルカルボキサミド20mlのジメチルホルムアミド中の懸濁液中の0.7g(1.9ミリモル)のN-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-4H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]-5-オキソ-キナゾール-7-イルカルボキサミドおよび0.62g(1.9ミリモル)の炭酸セシウムを、攪拌システムを取り付けた反応器内に入れた。混合物を室温で15分間攪拌し、そして0.372g(1.9ミリモル)の臭化4-シアノベンジルを加えた。反応混合物を90℃で12時間攪拌し、真空下で濃縮した。得られた残留物を水とジクロロメタンとの混合物中に取り込んだ。有機相を分離して、ブラインで洗浄し、真空下で蒸発させた。シリカゲル上(ジクロロメタン/メタノール:95/5)の残留物のクロマトグラフィーによって、TLCによって純粋な所望の化合物0.55g(60%)を得た。アセトニトリルからの再結晶によって、0.32gの無色ではない結晶を得た。

m. p. (装置) = 215

<sup>1</sup>H NMR (ppm) [DMSO]: 4.4 (d, 2H); 5.45 (s, 2H); 6.0 (s, 2H); 6.8-6.9 (m, 2H); 6.95 (s, 1H); 7.6 (m, 2H); 7.8 (m, 2H); 8.3 (m, 2H); 8.4 (m, 1H); 8.8 (s, 1H); 9.3 (t, 1H); 9.6 (s, 1H)。

実施例 9 の化合物について記載したものと同様の方法を用いて下記の化合物を得た：

【実施例 10】