

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4855576号  
(P4855576)

(45) 発行日 平成24年1月18日 (2012. 1. 18)

(24) 登録日 平成23年11月4日 (2011. 11. 4)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 213/56 (2006. 01)

C O 7 D 213/56 C S P

C O 7 F 9/6509 (2006. 01)

C O 7 F 9/6509 Z

A 6 1 K 31/444 (2006. 01)

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/675 (2006. 01)

A 6 1 K 31/675

A 6 1 K 9/02 (2006. 01)

A 6 1 K 9/02

請求項の数 13 (全 123 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-538990 (P2000-538990)  
 (86) (22) 出願日 平成10年12月16日 (1998. 12. 16)  
 (65) 公表番号 特表2002-508356 (P2002-508356A)  
 (43) 公表日 平成14年3月19日 (2002. 3. 19)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP1998/008268  
 (87) 国際公開番号 W01999/031063  
 (87) 国際公開日 平成11年6月24日 (1999. 6. 24)  
 審査請求日 平成17年12月16日 (2005. 12. 16)  
 (31) 優先権主張番号 197 56 236.1  
 (32) 優先日 平成9年12月17日 (1997. 12. 17)  
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

前置審査

(73) 特許権者 507185565  
 アステラス ドイッチランド ジーエムビ  
 ーエイチ  
 Astellas Deutschlan  
 d GmbH  
 ドイツ、80992 ミュンヘン、ジョー  
 ジーブラーヘルリング 64-66  
 Georg-Brauchle-Ring  
 64-66, 80992 Munch  
 en, Germany  
 (74) 代理人 100065248  
 弁理士 野河 信太郎

最終頁に続く

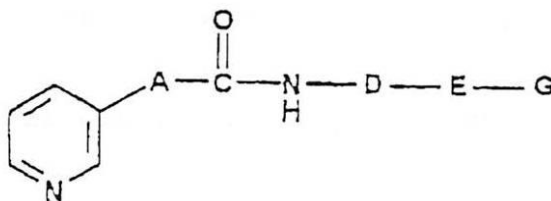
(54) 【発明の名称】 ピペラジニル置換ピリジルアルカン、アルケンおよびアルキンカルボキサミド類

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 4 2】



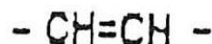
10

(I)

[ 式中、

A は、次の：

【化 6 5】

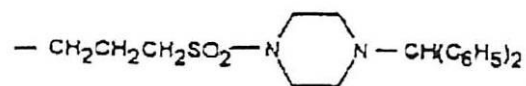
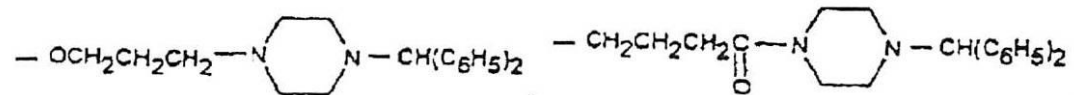
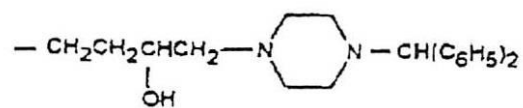


であり、

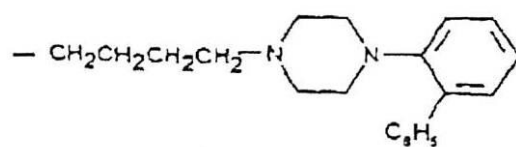
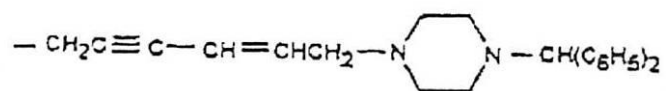
D - E G は、次の：

20

【化 6 6】

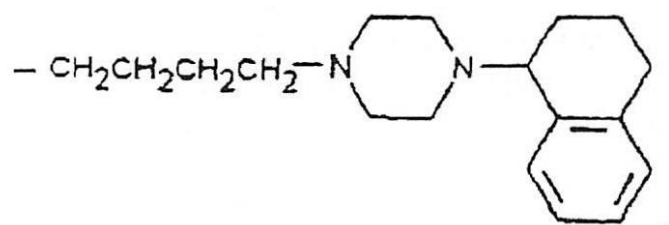


10

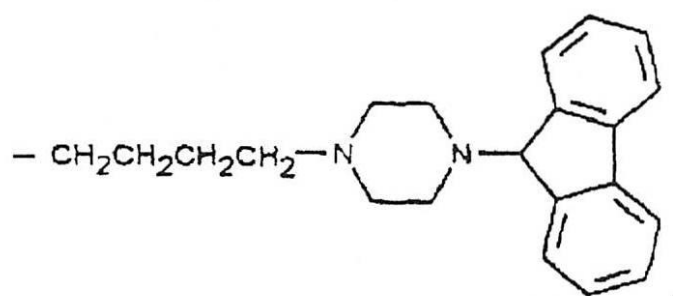
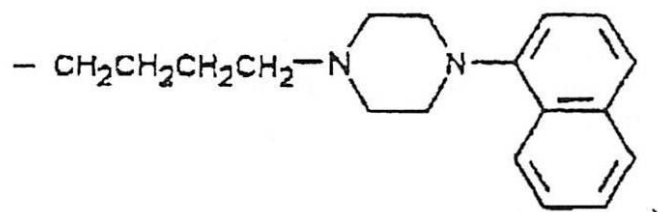


20

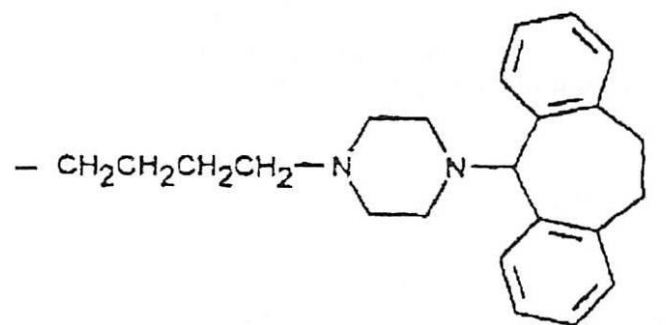
【化 6 7】



10

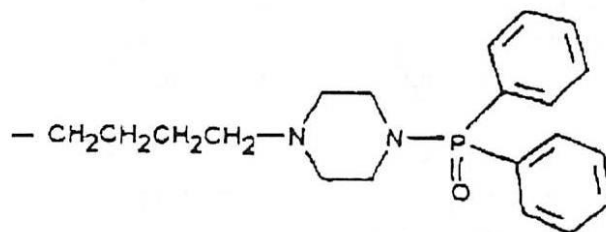
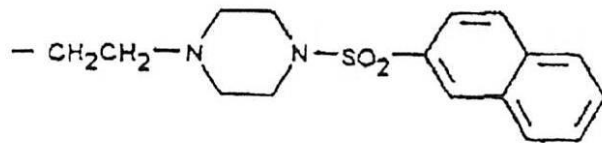
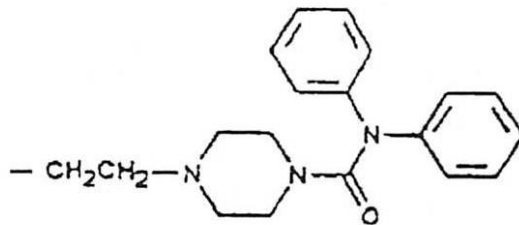
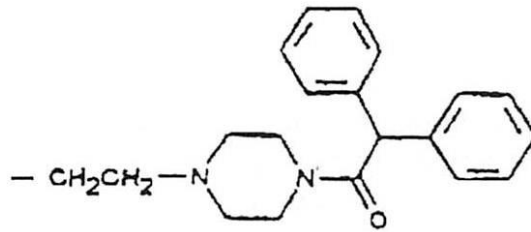


20



30

【化 6 8】



および

からなる群から選択される]

で表されるピリジリアルケン カルボキサミド。

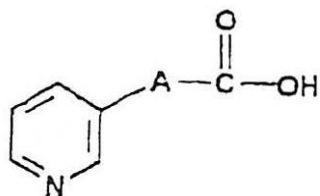
【請求項 2】

シス - および/またはトランス異性体、E - および/またはZ - 異性体、純粋な異性体および/または異性体の混合物として、鏡像体および/またはジアステレオマーとして、ラセミもしくは非ラセミ混合物として、エンド/エキソ異性体としてまたは互変異性体として、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、乳酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩およびトシル酸塩から選ばれる医薬的に許容な無機もしくは有機酸との酸付加塩として、および/または水和物もしくは他の溶媒和物として存在する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

以下の、式 ( I I )

【化 4 8】

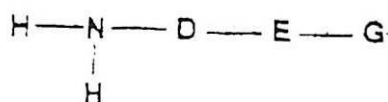


(II)

10

[ 式中、A は、請求項 1 で定義した意味を有する ]  
 のカルボン酸、またはそれらの反応性誘導体を、任意に縮合剤の存在下、それぞれの遊離塩基または酸付加塩の形態にある、式 ( I I I )

【化 4 9】



(III)

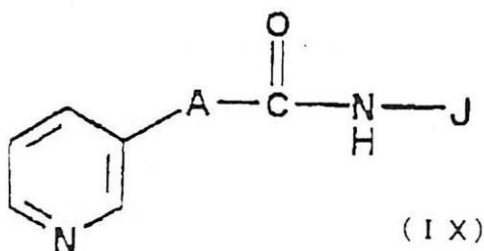
[ 式中、D - E - G は、請求項 1 で定義したとおりである ]  
 の化合物と、1 以上の不活性な溶媒中、- 4 0 ~ 1 8 0 の間の温度で、任意に補助的な塩基の存在下に反応させる、請求項 1 または 2 に記載の化合物の製造方法。

20

【請求項 4】

次の、式 ( I X )

【化 7 3】

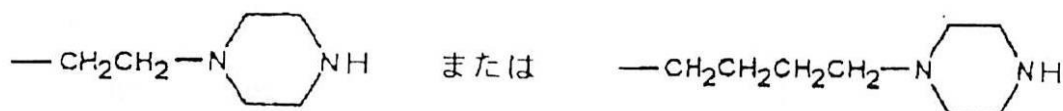


(IX)

30

[ 式中、A は請求項 1 で定義した意味を有し、  
 J は次の

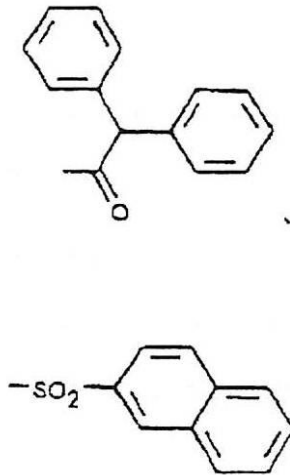
【化 7 4】



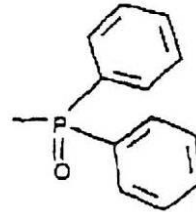
40

である ]  
 の化合物を、式 ( V )  
 H O - G ( V )  
 [ 式中、G は以下の基

## 【化 7 5】



および



10

からなる群から選択される基である]

の化合物と、溶媒中、補助的塩基の存在下に、任意に縮合剤の存在下、 $-40 \sim 180$ の間の温度で反応させる、請求項 1 または 2 に記載の化合物の製造方法。

## 【請求項 5】

請求項 1 または 2 に記載の 1 以上の化合物を、任意の医薬的に許容される担体、毒性的に安全な補助剤と共におよび/またはその他の活性成分との組合せ中に含む医薬組成物。

20

## 【請求項 6】

固形の経口投与できる形態、あるいは液状の経口投与できる溶液、懸濁液、沸騰錠として、タブまたはサシェットの形態で、任意に持続性の形態および/または胃液抵抗性な形態、適当な医薬的に許容される担体および補助剤とともに、任意に持続性の形態にある適当な注射または注入製剤の形態、および/または非経口のデポット医薬形態またはインプラントの形態で存在するか、あるいは濃縮液、粉末もしくは凍結乾燥製剤の形態、全身治療のための経皮治療システムの形態、全身治療のための胃腸治療システム (GITS) の形態、サルヴ、懸濁液、乳剤、パルムもしくはプラスターの形態、または外用で適用できる溶液の形態、直腸、生殖器または尿道に適用できる乳剤、溶液、リボソーム溶液、インプラント、坐剤またはカプセル剤の形態、経鼻的、耳鼻科学的または眼科学的に適用できる組成物の形態、頬側に適用できる形態で存在する、請求項 5 に記載の医薬組成物。

30

## 【請求項 7】

任意に医薬的に許容される噴射剤、担体および補助剤とともにスプレーの形態または吸入治療剤の形態にある、請求項 5 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 8】

制御投与エアゾルの手段によるか、または乾燥粉末投与製剤の形態による投与用の、請求項 7 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 9】

単一投与用の投与単位が、請求項 1 または 2 に記載の 1 以上の化合物を  $0.01 \sim 2.0$  mg 含有する、請求項 5 ~ 8 のいずれか一つに記載の医薬組成物。

40

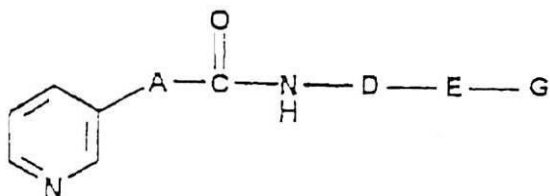
## 【請求項 10】

単一投与用の投与単位が、請求項 1 または 2 に記載の 1 以上の化合物を  $0.1$ 、 $1$ 、 $2$ 、 $5$ 、 $10$ 、 $20$ 、 $25$ 、 $30$ 、 $50$ 、 $100$ 、 $200$ 、 $300$ 、 $500$ 、 $600$ 、 $800$ 、 $1000$ 、 $2000$ 、 $3000$ 、 $4000$  または  $5000$  mg 含有する請求項 5 ~ 8 のいずれか一つに記載の医薬組成物。

## 【請求項 11】

ヒトまたは動物の癌および/または異常細胞成長の治療および/または増殖および/または転移の形成の予防用の医薬組成物の製造のための、式 (I)

【化 5 3】



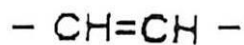
(I)

10

〔式中、

Aは、次の：

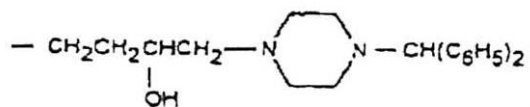
【化 7 6】



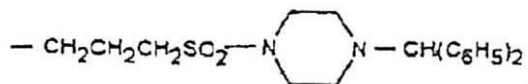
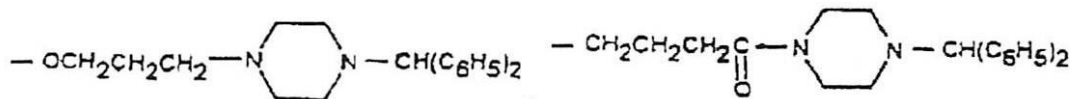
であり、

D - E Gは、次の：

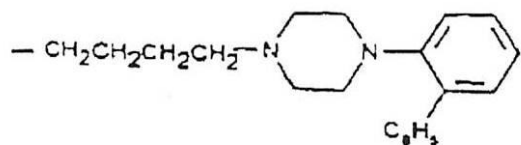
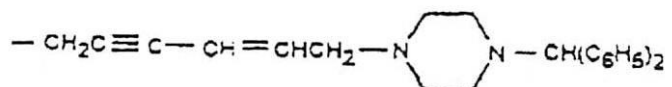
【化 7 7】



20

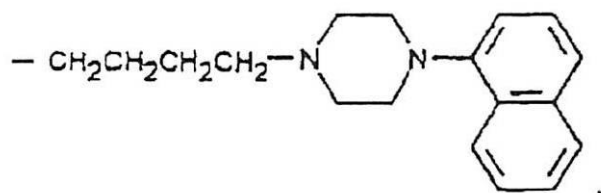
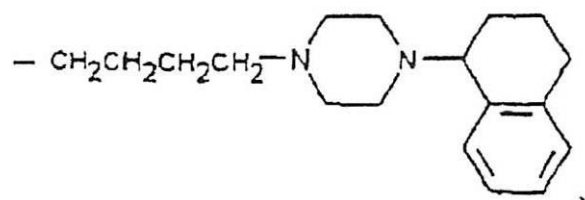


30

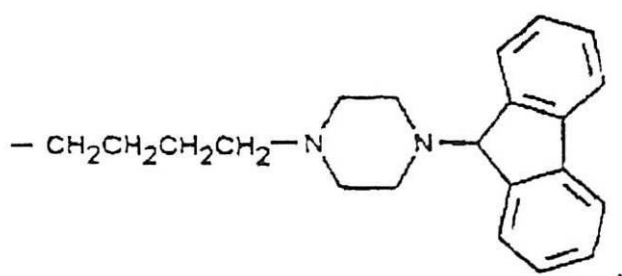


40

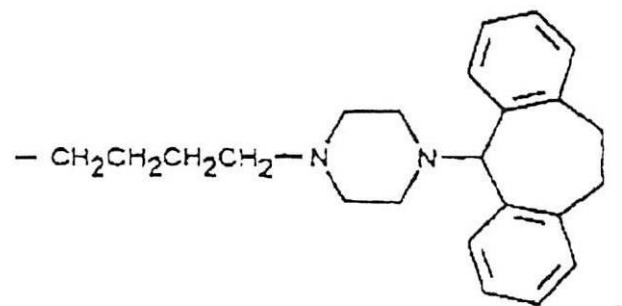
【化 7 8】



10



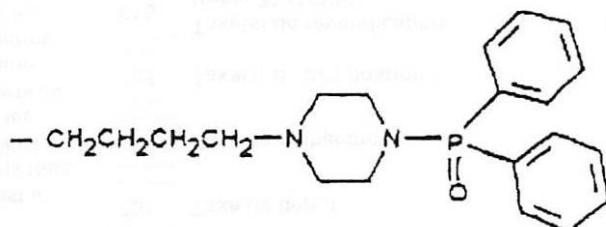
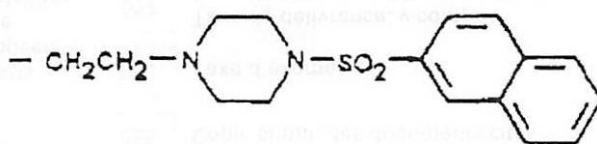
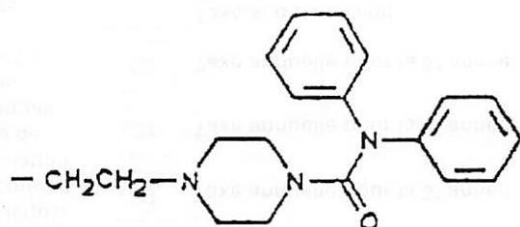
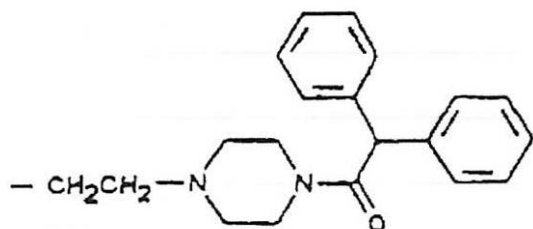
20



30



【化 7 9】



および

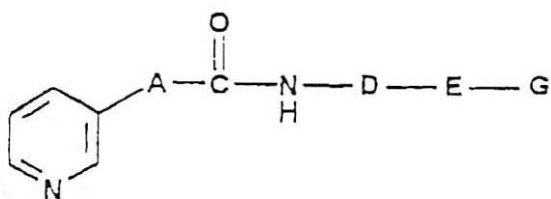
からなる群から選択される]

の化合物、それらのシス - もしくはトランス - 異性体、E - もしくはZ - 異性体、鏡像異性体、ジアステレオマーまたは、それらのラセミもしくは非ラセミ混合物；それらの互変異性体；またはそれらの水和物もしくは溶媒和物を含む化合物、あるいはそれらの酸付加塩の、さらなる細胞増殖抑制剤または免疫抑制剤との任意の組合せにおける使用。

【請求項 1 2】

ヒトまたは動物の体における臓器移植後の拒絶反応の抑制用の医薬組成物の製造のための、式 (I)

【化 5 9】

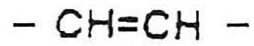


(I)

[ 式中、

A は、次の：

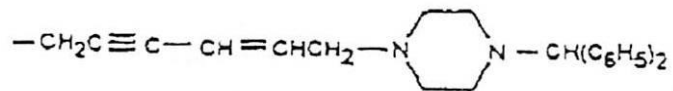
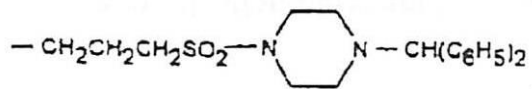
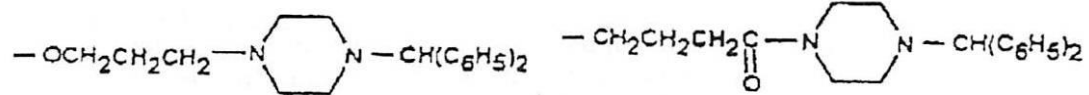
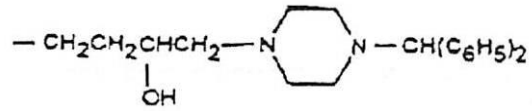
【化 8 0】



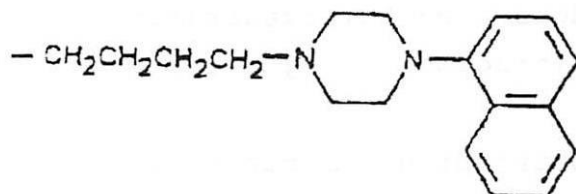
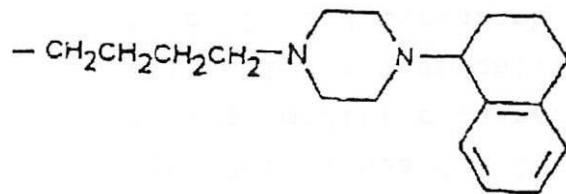
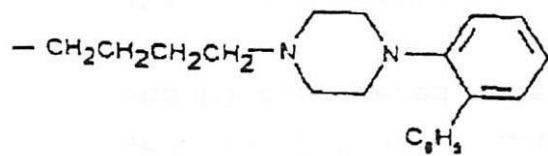
であり、

D - E G は、次の：

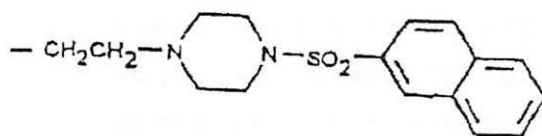
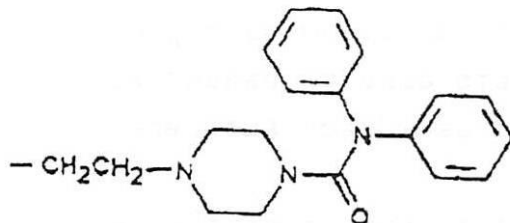
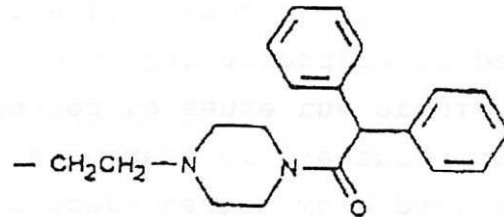
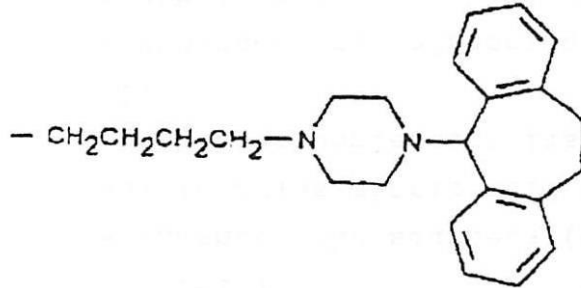
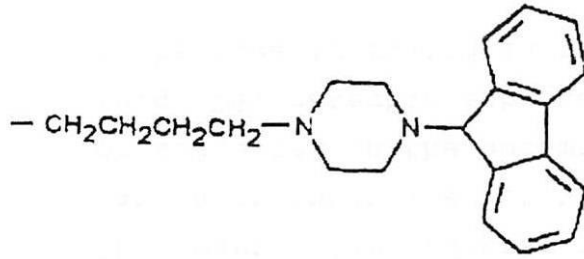
【化 8 1】



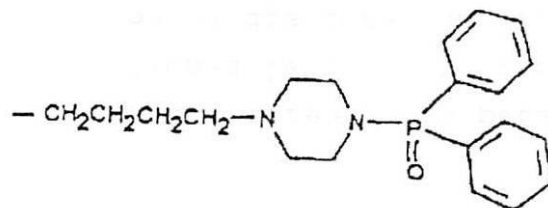
【化 8 2】



【化 8 3】



および



からなる群から選択される]

の化合物、それらのシス - もしくはトランス - 異性体、E - もしくはZ - 異性体、鏡像異性体、ジアステレオマーまたは、それらのラセミもしくは非ラセミ混合物；それらの互変異性体；またはそれらの水和物もしくは溶媒和物を含む化合物、あるいはそれらの酸付加塩の、さらなる細胞増殖抑制剤または免疫抑制剤および/または上記の適応に好適なさらなる医薬組成物との任意の組合せにおける使用。

10

20

30

40

50

## 【請求項 13】

細胞増殖抑制剤または免疫抑制剤および/または免疫抑制に好適なさらなる医薬組成物との任意の組合せにおける、ヒトまたは動物における免疫抑制用医薬組成物の製造のための、請求項 1 または 2 に記載の 1 以上の化合物の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

この発明は、カルボン酸基に飽和 1 もしくは数個の不飽和炭化水素残基を有する新規なピペラジニル - 置換ピリジルアルカン、アルケンおよびアルキンカルボキサミド類、これらの化合物の合成方法、これらを含む医薬およびそれらの製造、ならびに例えば種々のタイプの腫瘍の治療および予防、異常な細胞成長の抑制および免疫反応、例えば自己免疫疾患の抑制における、特に細胞増殖抑制剤および免疫抑制剤としてのそれらの使用に関するものである。

10

## 【0002】

強い活性を有するだけでなく、多くの古典的な制癌剤に比べて軽減された副作用を示し、それによってできるだけ広い範囲の腫瘍の治療が可能となるような、細胞増殖抑制治療のための新規な医薬および/または薬物に対する切なる必要性が存在している。さらに、効果的な治療のために有効な細胞増殖抑制剤が入手できるようにならなければならない。このタイプの活性成分は、他の細胞増殖抑制剤または（例えば X 線、コバルトのような放射性元素、またはリニア・アクセリレータ、などの）照射、手術法、温熱療法などに関連して、記述された症候において、組み合わせ治療用に際立って適していなければならない。さらに、他の観点から、腫瘍の治療分野で、たとえば耐性を克服または回避するために、理想的なケースで新規な作用モードに基づいて制癌のスペクトルを強化する新規な化合物に対する強い必要性がある。

20

## 【0003】

この目的は、特許請求の範囲で詳細に定義されたピペラジニル置換されたピリジルアルカン、-アルケンおよび-アルキンカルボキサミド誘導体、およびそれらを含む医薬の創製、ならびに特に細胞増殖抑制性および免疫抑制性治療もしくは予防用の、他の活性成分および補助剤と任意に組み合わせるこれらの化合物の使用により、成功裡に解決された。

## 【0004】

30

特定の方法で置換された種々のピリジン化合物またはピペリジン誘導体が薬理学的に有用な性質を有していることが知られているが、それらの性質は、本発明による化合物の作用とは対照的に、全く異なった分野の適応のものである。

かくして、5 - リボキシゲナーゼ - 阻害および抗ヒスタミン作用を有するといわれる、抗アレルギー活性を有する - ピリジルアルカンおよび/またはアルケンアミド類が、EP 0 2 1 0 7 8 2 に記載されている。ここにおいて、これらの化合物のアミド成分はピペリジンまたはホモピペリジン環を含んでおり、ピリジン環は 2 -、3 - または 4 - 位において結合することができる。しかし、対応する重複化合物群は、この発明の現在請求されている保護範囲から除外される。

さらに、JP 6 3 - 1 7 9 , 8 6 9 は、アミン部分に置換されたピペリジン環を含む、抗アレルギー性有効物質としてのピリジルアミド類、-ピリジルアルカンおよびアルケンアミド類を記載している。また、同じ性質をもった類似構造の化合物が、Chem. Pharm. Bull. 37, 100-105 (1989) および J. Med. Chem. 1989, 583-593 に述べられている。

40

## 【0005】

分子の末端において、チオフェン、キノリン、インドール、ベンズイミダゾールまたはインダゾールおよびピリジンのような完全に異なるヘテロ環で置換されてもよいヘテロ環カルボキサミド類の合成および薬理学的評価が、J. Med. Chem., 1996, 4692 - 4706 頁に記載されている。この発明の化合物とは逆に、これらの開示されたカルボキサミド類は精神病に指向した活性を有している。ピペラジン - 置換ピリジルカルボキサミドおよび/またはそれらの式の群に特に挙げられた 2 , 3 のものは、現在の請求項中の意味に従ったこの

50

発明の化合物の現在の保護範囲には含まれない。というのは、それらは、構造的成分 A の代わりに、直接結合であるからである。この発明の適用症と比べて精神医学の分野において公知の化合物の完全に異なる治療的可能性をベースにすると、この発明の化合物がいわゆる制癌および免疫抑制効果を有することは予期できないことである。

#### 【0006】

アミド部分がアリール - 置換アルキル鎖を介してピペリジン環またはピペリジン環またはピペラジン環に結合しているピリジル尿素、ピリジルチオ尿素およびピリジルカルボンアミドが、例えば E P - A - 0 4 2 8 4 3 4 または E P - A - 0 5 1 2 9 0 2 に、ニューロキニンレセプターおよびサブスタンス P 拮抗剤として記載されている。さらに、アミド部分がアルキル鎖を介してピペリジン環に結合しているピリジル (アルキル) カルボンアミド、ピリジル (アルキル) スルホンアミドおよび類似の尿素類が、E P - A - 0 4 7 9 6 0 1 に、抗不整脈作用をもった活性成分として開示されている。

さらに、構造的に近い関係にある化合物は、E P - A - 0 3 3 0 0 2 6 に記載されたピペリジン化合物に代表される。しかし、3 - ピリジル誘導体は、以下に記載する一つの化合物を除いて、この公報には具体的には一つも記載されておらず、具体的な実施例も記載されていない。これらの公知化合物は、抗コリンエステラーゼ活性、抗健忘症活性ならびに運動亢進症、老人性痴呆、躁病およびアルツハイマー病に対する活性により区別される。

#### 【0007】

W O 9 1 / 1 5 4 8 5 には、ピリジン - 3, 5 - ジカルボン酸エステルおよびアミドの製造ならびに腫瘍の治療のためのそれらの使用が記載されている。これらの化合物は、以下に記載された本発明による化合物とは、極めて重要な構造的特徴において、例えばそれらのピリジン環上のジカルボキシ基により、あるいはピリジン環とアミド基との間の炭化水素鎖の欠落により、異なっている。W O 8 9 / 0 7 4 4 3 に記載された、光学的に純粋な R ( - ) - ニグルジピンおよび細胞毒活性をもったさらなる類似のジヒドロピリジン類の形態の化合物は、より大きな構造的相違を有している。しかしながら、本発明による化合物は、これらの公知化合物に比べて、予期しなかったことに、大きな構造的相違にもかかわらず、より優れた活性とより広い作用スペクトルを有している。

#### 【0008】

国際 P C T 特許出願 W O 9 5 / 1 0 5 1 6、W O 9 6 / 3 1 4 7 7、W O 9 6 / 3 1 4 7 8、または例えば W O 9 5 / 1 0 5 1 5 には、抗増殖活性を有する 3 環式アミド化合物が記載されている。ここに記載されている化合物はすべてそれらが少なくとも 1 つの窒素原子をもった縮合 3 環系、例えば 6, 11 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [ 5, 6 ] シクロヘプタ [ 1, 2 - b ] ピリジニル環系をファーマコフォリック (pharmacophoric) 基として有することが避けられないという点において区別され、それによってこの縮合 3 環系に対する分子部分は非常に変わることができ、所定のピリジル置換の多数の置換可能性の中で多数の変化可能性の一つを表している。本発明の化合物と比較して、これらの分子の置換におけるさらなる意味のある相違は、存在する構造的要素 D の欠落に見られる。すなわち、反対側にある両方のヘテロ環は、そこに見られるアルカリ鎖を介さないで、カルボキシ基を介して結合している。

#### 【0009】

これらの 3 環式化合物と比べて、本発明による化合物における不可欠の相違は、存在しなければならない末端の 3 - ピリジル - 置換の存在にあることが認識されるべきである。従来技術における前記の抗増殖活性化合物に比べて、本発明により要求されるヘテロ環式環の存在、および本発明の置換による 3 位における特定の結合は、この 3 - ピリジル基が抗腫瘍作用のための因子であり得ることを示している。

#### 【0010】

事実、本発明による化合物は、この必然的に存在する縮合 3 環系をもった P C T / W O 公報で述べられたそれらとは異なった腫瘍スペクトラムを示している。従来技術における上記の P C T / W O 公報では、腫瘍での治療可能性は単に、このメカニズムが活性化されたラソノコジン (rasoncogene) の発現に関係しているファーンシル (farnesyl) プロテ

10

20

30

40

50

ントランスフェラーゼの潜在的な阻害との関係において述べられているにすぎずない。これとは対照的に、本発明で要求される 3 - ピリジル - 置換をもった本発明による化合物は、ラソコジンの異常な生成を伴ったこのタイプの腫瘍細胞の治療に限定されない；むしろ、本発明の新規化合物による治療の可能性は、異なった原因メカニズムをもったその他多くのタイプの腫瘍に対する抵抗、および自己免疫疾患のような免疫抑制治療の可能性にまで及んでいる。

【 0 0 1 1 】

この技術分野から見れば、以下に定義された特定の置換をもった一般式 ( I ) の化合物が、広範な抗増殖スペクトラムによる腫瘍疾患のような異常細胞成長の治療のための優れて特に適している、卓越した薬理学的活性を具備していることを見出すということは、全く予期できなかったことである。特に異なった腫瘍スペクトラムをもった細胞増殖抑制効果のほかに、本発明の化合物が免疫抑制作用および有害な突然変異効果のないさらに好ましい墮胎作用をも有しているという薬理学的発見は、同等に驚くべきことであると考えられるべきである。

【 0 0 1 2 】

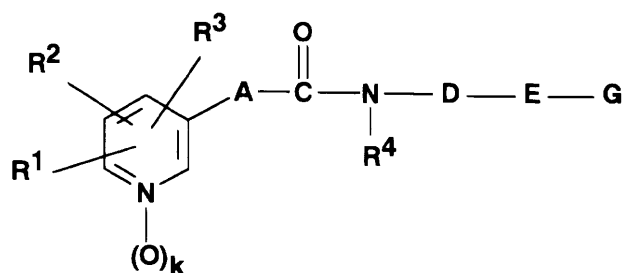
構造的に類似したピリジル化合物 [ 式中、ピペラジン環の代わりに、単一の環窒素原子および任意に更なる環酸素原子を有する環式非-芳香族ヘテロ環式環基、好ましくはピペリジニル残基、が組みこまれている ] ならびに特に細胞増殖抑制剤としてのそれらの使用が、より古い特許出願 P 196 24 704.7-44、P 196 24 668.7-41ならびに公開されていない P 196 24 659.8-44の主題である。

これら古い、前もって公開されていない化合物と比べて、この発明の新規な化合物のもっとも重要な相違する特徴は、従って、この発明において常にピペラジンまたはヘキサヒドロ-1,4-ジアゼピンを意味する構造的な特徴 E である。

これら新規ピペラジニル - 置換ピリジルカルボキサミドは、以下の一般式：

【 0 0 1 3 】

【 化 2 1 】

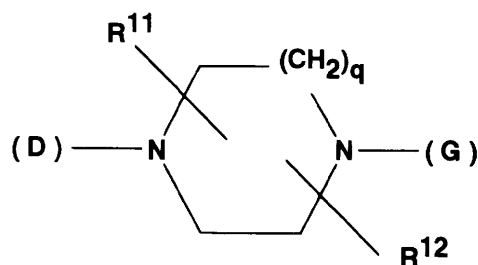


( I )

[ 式中、構造要素 E は、以下の意味を有する：

【 0 0 1 4 】

【 化 2 2 】



[ ここで、q は、1、2または3であり、それに加えて N - ヘテロ環式環ピペラジン、ヘキサヒドロ - 1 , 4 - ジアゼピンまたはオクタヒドロ - 1 , 4 - アゾシンを意味してもよい ]

に相当する。

## 【 0 0 1 5 】

この発明の化合物群の残りの置換基の意味および好ましい具体例は、一般式に入り、ならびに特に好ましい最終生成物は詳細には請求項 1 ~ 7 に定義されている。

## 【 0 0 1 6 】

最終生成物を表す式 ( I ) の化合物は、例えば A がシクロプロパン環であるか、または D が 1 もしくはそれ以上の二重結合を含むとき、シス - およびトランス - 異性体、E - および Z 異性体として任意に存在してもよい。この発明の主題は、純粋な異性体ならびにそれらの混合物である。さらに、式 ( I ) の化合物は、1 もしくはそれ以上の不斉炭素原子を有してもよく、その結果、異なる光学異性体 ( 鏡像異性体、ジアステレオマー ) の形態で存在してもよい。この発明には、全ての光学異性体およびそれらのラセミもしくは非ラセミ混合物を含む。最後に、式 ( I ) の化合物は、環系 E が 2 環式である場合、エンド / エキソ異性体として存在してもよい。純粋なエンド - およびエキソ - 異性体ならびにそれらの混合物は、またこの発明に含まれる。

10

式 ( I ) の化合物 [ 式中、G はヘテロ環式芳香環であるか、またはそのようなものを縮合環系中に含む ] は、このヘテロ環式環が、遊離のヒドロキシ - 、メルカプト - またはアミノ基で置換されているとき、互変異性体として任意に存在してもよい。この場合、この発明は全ての互変異性体の形態を含む。

## 【 0 0 1 7 】

本発明のさらなる主題は、式 ( I ) の化合物の無機もしくは有機酸との、医薬的に許容される酸付加塩である。適当な無機酸との付加塩の好ましい例は、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩および燐酸塩である。有機酸との付加塩は、好ましくは酢酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、乳酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩およびトルエンスルホン酸塩である。

20

式 ( I ) の化合物およびそれらの酸付加塩は、任意に水和物またはその他の溶媒和物として存在することもできる。本発明はそのような水和物および溶媒和物を含む。

式 ( I ) の化合物において、原子または基の定義は次の意味を有するのが好ましい。

## 【 0 0 1 8 】

ハロゲンはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。

アルキルは、直鎖または分枝鎖状であってもよく、好ましくは  $C_1 - C_6$  のアルキル基、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec* - ブチル、*tert* - ブチル、シクロプロピルメチル、ペンチル、イソペンチル、*tert* - ペンチル、ネオペンチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチルまたはヘキシル基を意味する。

30

アルキレンは、例えばメチレン、エチレン、プロピレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、ノナメチレンまたはデカメチレンを意味する。

## 【 0 0 1 9 】

アルケニルは、好ましくは  $C_3 - C_6$  のアルケニルを意味し、直鎖または分枝鎖状であることができ、好ましくはアリル、2 - ブテニル、3 - ブテニル、2 - メチル - 2 - プロペニル、2 - ペンテニル、4 - ペンテニル、2 - メチル - 2 - ブテニル、3 - メチル - 2 - ブテニル、2 - ヘキセニル、5 - ヘキセニル、4 - メチル - 3 - ペンテニルまたは 2, 2 - ジメチル - 3 - ブテニル基を意味する。

40

アルケニレンは、例えばエテニレン、プロベニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン、ヘキサジエニレン、ヘプテニレン、オクテニレン、ノネニレンまたはデセニレンを意味する。

アルキニルは、好ましくは直鎖または分枝鎖状の  $C_2 - C_6$  のアルキニルを意味し、好ましくはエチニル、プロパルギル、2 - ブチニル、3 - ブチニル、4 - ペンチニル、5 - ヘキシニルまたは 4 - メチル - 2 - ペンチニル基を意味する。

## 【 0 0 2 0 】

アルキニレンは、例えばプロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン、ヘキ

50

セニニレン、ヘプチニレン、オクチニレン、ノニニレンまたはデシニレンを意味する。シクロアルキルは、好ましくは $C_3 - C_8$ のシクロアルキル基、特にシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはシクロオクチル基である。

ヒドロキシアルキルは、上記のアルキル基、特に $C_1 - C_6$ のアルキル基の一つにヒドロキシ基を含んでおり、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル基のうちヒドロキシメチルおよびヒドロキシエチル基が好ましい。

アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシは、酸素原子のほかに、上記の好ましい $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ -アルケニルおよび/または $C_3 - C_6$ -アルキニル基の一つを含んでいる。このために特に好ましい基は、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、*tert*-ブトキシ、アリルオキシおよびプロパラギルオキシ基である。

10

#### 【0021】

全体的にまたは部分的にフッ素で置換されたアルコキシ、特に $C_1 - C_6$ アルコキシは、例えばジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシまたは2, 2, 2-トリフルオロエトキシである。

硫黄原子のほかに、アルキルチオ、アルケニルチオ、アルキニル-チオは、上記の好ましい $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_3 - C_6$ -アルケニル-または $C_3 - C_6$ -アルキニル基の一つを含んでもよい。これらのうち好ましい基は、メチルチオ-、エチルチオ-、イソプロピルチオ-および*tert*-ブチルチオ基である。

シクロペンチルオキシ-およびシクロペンチルチオ-および/またはシクロヘキシルオキシおよびシクロヘキシルチオ残基は、 $C_3 - C_8$ -シクロ-アルキルオキシおよび $C_3 - C_8$ -シクロアルキルチオを意味するのが好ましい。

20

#### 【0022】

酸素原子のほかに、アルカノイルオキシ基は1~7の炭素原子を有する脂肪族アシル基を含むのが好ましい。

アルカノイルオキシ基のうち、アセトキシ、プロピオニルオキシおよびピバロイルオキシ基が好ましい。

アルコキシカルボニル基、好ましくは $C_2 - C_7$ アルコキシカルボニル基は、カルボニル基のほかに、上基のアルコキシ基、特に $C_1 - C_6$ アルコキシ基の一つを含んでいる。好ましいアルコキシカルボニル基は、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、イソブトキシカルボニルおよび*tert*-ブトキシカルボニル基である。

30

#### 【0023】

酸素原子のほかに、アルコキシカルボニルオキシ基は上記 $C_2 - C_7$ -アルコキシ-カルボニル残基の一つを含むのが好ましい。アルコキシカルボニル基のうち、メトキシカルボニルオキシ-、エトキシカルボニルオキシ-、イソプロポキシカルボニルオキシ-、イソブトキシカルボニルオキシ-および*tert*-ブトキシカルボニル基ならびにアリルオキシカルボニルオキシ基が好ましい。

アルキルアミノカルボニル、特に $C_2 - C_7$ アルキルアミノカルボニル、およびジアルキルアミノカルボニル基、好ましくは $C_3 - C_{13}$ ジアルキルアミノカルボニル基は、カルボニル基のほかに、アルキルアミノおよび/またはジアルキルアミノ基を含んでおり、そのアルキル基は特に上記の $C_1 - C_6$ アルキル基に相当する。好ましい基はジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニルおよびジイソプロピルアミノカルボニル基である。

40

非置換のアミノ基のほかに、式 $NR^5R^6$ のアミノ基は、後記のアルキルアミノ基、特に $C_1 - C_6$ アルキルアミノ基および/またはジアルキルアミノ基、特にジ-( $C_1 - C_6$ アルキル)アミノ基の一つである。

#### 【0024】

アルキルアミノは特に上記の $C_1 - C_6$ アルキル基の一つを含んでいる。好ましい基はメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノおよび*tert*-ブチルアミノ基である。

好ましいジ-( $C_1 - C_6$ -アルキル)アミノ基は、窒素原子上に2つの同一または異なっ

50



た上記の  $C_1 - C_6$  - アルキル基を有している。好ましい基は、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、イソプロピル、メチルアミノ、ジブチルアミノまたは *tert* - ブチルメチルアミノ基である。

【0025】

アシル、特に  $C_1 - C_6$  - アシルは、脂肪族の、飽和または不飽和の、直鎖状、分枝鎖状または環状のカルボン酸の残基を意味する。好ましいアシル基は、ホルミル、アセチル、プロピオニル、アクリロイル、ブチリル、イソブチリル、メタクリロイル、シクロプロピルカルボニル、ペンタノイル、ピバロイル、シクロブチルカルボニル、ヘキサノイルおよびジメチルアクリロイル基である。

アルカンスルホニル、特に  $C_1 - C_6$  - アルカンスルホニルは、好ましくはメタンスルホニル、エタンスルホニル、プロパンスルホニル、ブタンスルホニル、ペンタンスルホニルまたはヘキサンスルホニル基である。

【0026】

飽和または不飽和の、1または2のヘテロ原子を有する、好ましくは4～8員のヘテロ環は、例えばアゼチジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピロリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、テトラヒドロアゼピン、ヘキサヒドロアゼピン、オクタヒドロアゾシン、ピラゾリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン - 1, 1 - ジオキシド、ヘキサヒドロジアゼピンまたはヘキサヒドロオキサゼピンである。

1～3のヘテロ原子を有する5または6員の好ましい単環式芳香ヘテロ環は、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、ビリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニルまたはトリアジニルである。

【0027】

8～16の環原子および少なくとも1の芳香環を有する縮合2および3環式の芳香族または部分的に水素化された炭素環式環系は、好ましくはベンゾシクロブチル、インダニル、インデニル、ナフチル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ビフェニレニル、フルオレニル、アントリル、ジヒドロアントリル、フェナントリル、ジヒドロフェナントリル、ジベンゾシクロヘプテニル、ジヒドロジベンゾシクロヘプテニル、ジヒドロジベンゾシクロオクテニルまたはテトラヒドロジベンゾシクロオクテニルである。それらのモノ - またはジオキソ誘導体、すなわち、例えばインダノン、テトラロン、アントロン、アントラキノン、フルオロエノン、フェナントロン、ジベンゾシクロヘプテノン、ジヒドロジベンゾ - シクロヘプタノンまたはテトラヒドロジベンゾシクロオクテノンの残基も、部分的に水素化された炭素環式環系として考えられる。

【0028】

8～16の環原子および少なくとも1の芳香環を有する縮合2および3環式の芳香族または部分的に水素化されたヘテロ環系は、例えばイミダゾチアゾリル、ベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリル、ベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、イソインドリニル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾフラザニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、オキサゾロピリジル、チアゾロピリジル、イソチアゾロピリジル、イミダゾピリジル、ピラゾロピリジル、チエノピリミジニル、クロマニル、ベンゾピラニル、キノリル、イソキノリル、ジヒドロキノリル、テトラヒドロキノリル、ベンゾジオキサニル、キノキサリニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、カルバゾリル、テトラヒドロカルバゾリル、ピリドインドリル、アクリジニル、フェナントリジニル、ジヒドロフェナントリジニル、ジベンゾイソキノリニル、ジヒドロジベンゾイソキノリニル、フェノチアジニル、ジヒドロジベンゾオキセピニル、ベンゾシクロヘプタチエニル、ジヒドロチエノベンゾチエピニル、ジヒドロジベンゾチエピニル、オクタヒドロジベンゾチエピニル、ジベンゾアゼピニル、ジヒドロジベンゾアゼピニル、オクタヒドロジベンゾアゼピニル、ベンゾシクロヘプタピリジル、ジヒドロベンゾシクロヘプタピリジル

、ピリドベンゾアゼピニル、ジヒドロピリドベンゾアゼピニル、ジヒドロピリドベンゾアゼピニル、ジヒドロジベンゾオキサアゼピニル、ジヒドロピリドベンゾオキセピニル、ジヒドロピリドベンゾオキサアゼピニル、ジヒドロジベンゾチアアゼピニル またはジヒドロピリドベンゾチアアゼピニルである。

#### 【 0 0 2 9 】

さらに、それらのモノ - またはジオキソ誘導体および / または任意にそれらの互変異性体もまた、部分的に水素化されたヘテロ環式環系と考えられる。すなわち、例えば、インドリノンの、イサチン、ベンゾオキサゾロンおよび / またはその互変異性のヒドロキシベンゾオキサゾールの、ベンゾイソオキサゾロンの、ベンゾチアゾロン、ベンゾイソチアゾロンおよびベンゾイミダゾロンおよび / またはそれらの相当する互変異性体、ヒドロキシベンゾイソキサゾール、ヒドロキシベンゾチアゾール、ヒドロキシベンゾイソチアゾールおよびヒドロキシベンゾイミダゾール、ならびにインダゾリノン、オキサゾロピリジノンの、チアゾロピリジノン、ピラゾロピリジノンおよびイミダゾピリジノンおよび / またはそれらの相当する互変異性体ヒドロキシオキサゾロピリジン、ヒドロキシチアゾロピリジン、ヒドロキシピラゾロピリジンおよびヒドロキシイミダゾピリジンの残基、

クロマノン、クロモン、キノリノン、ジヒドロキノリノン、テトラヒドロカルバゾロン、アクリドン、フェナントリゾン、ベンゾイソキノリノン、ジヒドロジベンゾオキセピノン、ベンゾシクロヘプタチオフエノン、ジヒドロチエノベンゾチエピノン、ジヒドロジベンゾチエピノン、ジヒドロジベンゾアゼピノン、ベンゾシクロヘプタピリジノン、ジヒドロピリドベンゾアゼピノン、ジヒドロピリドベンゾジアゼピノン、ジヒドロピリドベンゾオキサアゼピノン、ジヒドロジベンゾチアアゼピノンおよびジヒドロピリドベンゾチアアゼピノンの一連からの残基。

#### 【 0 0 3 0 】

必須の窒素原子のほかに、Nおよび / またはSおよび / またはOから選択される更なるヘテロ原子の1または2を任意に含んでもよい、飽和および不飽和単環式、4 ~ 8 員のヘテロ環(基 -  $\text{NR}^{13}\text{R}^{15}$ として)は、例えばアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、(1H) - テトラヒドロピリジン、ヘキサヒドロアゼピン、(1H) - テトラヒドロアゼピン、オクタヒドロアゾシン、ピラゾリジン、ピペラジン、ヘキサヒドロジアゼピン、モルホリン、ヘキサヒドロオキサアゼピン、チオモルホリンまたはチオモルホリン - 1, 1 - ジオキシドである。

#### 【 0 0 3 1 】

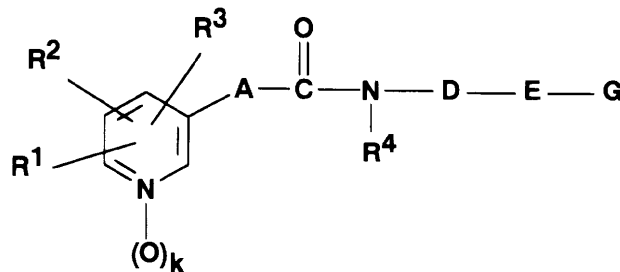
必須の窒素原子のほかに、Nおよび / またはSおよび / またはOから選択される更なるヘテロ原子の1または2を任意に含んでもよい、8 ~ 16 の環原子を有する飽和もしくは不飽和2もしくは3環式、縮合もしくは橋かけられたヘテロ環(基 -  $\text{NR}^{13}\text{R}^{15}$ として)は、例えば、5 - アザ - ビシクロ[2.1.1]ヘキサン、2 - アザ - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、7 - アザ - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、2, 5 - ジアザ - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、2 - アザ - ビシクロ[2.2.2]オクタン、8 - アザ - ビシクロ[3.2.1]オクタン、2, 5 - ジアザ - ビシクロ[2.2.2]オクタン、9 - アザ - ビシクロ[3.3.1]ノナン、インドリン、イソインドリン、(1H) - ジヒドロキノリン、(1H) - テトラヒドロキノリン、(2H) - テトラヒドロイソキノリン、(1H) - テトラヒドロキノキサリン、(4H) - ジヒドロベンゾオキサジン、(4H) - ジヒドロベンゾチアジン、(1H) - テトラヒドロベンゾ[b]アゼピン、(1H) - テトラヒドロベンゾ[c]アゼピン、(1H) - テトラヒドロベンゾ[d]アゼピン、(5H) - テトラヒドロベンゾ[b]オキサアゼピン、(5H) - テトラヒドロベンゾ[b]チアアゼピン、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 9H - ピリド[3, 4 - b]インドール、(10H) - ジヒドロアクリジン、(10H) - ジヒドロフェナントリジン、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロアクリダノン、(10H) - フェノキサジン、(10H) - フェノチアジン、(5H) - ジベンゾアゼピン、(5H) - ジヒドロジベンゾアゼピン、(5H) - オクタヒドロジベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾ[d, e]イソキノリン、(5H) - ジヒドロジベンゾジアゼピン、(5H) - ベンゾ[b]ピリド[f]アゼピン、(5H)

) - ジヒドロベンゾ[ b ]ピリド[ f ]アゼピン ( 1 1 H ) - ジヒドロジベンゾ[ b , e ]オキサアゼピン、( 1 1 H ) - ジヒドロジベンゾ[ b , e ]チアアゼピン、( 1 0 H ) - ジヒドロジベンゾ[ b , f ]オキサアゼピン、( 1 0 H ) - ジヒドロジベンゾ[ b , f ]チアアゼピン、( 5 H ) - テトラヒドロジベンゾアゾシン、( 1 1 H ) - ジヒドロベンゾ[ e ]ピリド[ b ] - 1 , 4 - ジアゼピン - 6 - オン、( 1 1 H ) - ジヒドロベンゾ[ b ]ピリド[ e ] - 1 , 4 - ジアゼピン - 5 - オンである。

【 0 0 3 2 】

具体的には、本発明は一般式 ( I )

【 化 2 3 】



( I )

【 0 0 3 3 】

[ 式中、

R<sup>1</sup>は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノカルボニル、カルボキシ、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはシクロアルキルのような、飽和、1 ~ 数個の不飽和、分岐状もしくは直鎖状もしくは環式炭化水素残基、

フェニルのようなアリールまたはピリジルのようなヘテロアリール、

アルコキシ、シクロアルキルオキシ、アルケニルオキシ、またはアルキニルオキシ、またはベンジルオキシ基のようなアラルキルオキシ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルカノイルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アルキルチオ、シクロアルキルチオ、アルケニルチオ、アルキニルチオ、フェノキシのようなアリールオキシ、ピリジルオキシのようなヘテロアリールオキシ、フェニルチオのようなアリールチオ、ピリジルチオのようなヘテロアリールチオ、

トリフルオロメチル、

ヒドロキシアルキル、

N R<sup>5</sup> R<sup>6</sup> [ 式中、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニルのような飽和もしくは不飽和炭化水素残基またはフェニルのようなアリールおよびベンジルのようなアラルキルから互いに独立して選択される ]

から選択され、

R<sup>2</sup>は、水素、ハロゲン、シアノ、アルキルのような飽和炭化水素残基、またはトリフルオロメチルのようなハロゲン化炭化水素残基、ヒドロキシ、アルコキシ、ベンジルオキシのようなアラルキルオキシ残基ならびにアルカノイルオキシから選択され、

ここで、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が、互いに隣接している場合には、- ( C H<sub>2</sub> )<sub>4</sub> - および - ( C H = C H )<sub>2</sub> - および - C H<sub>2</sub> O - C R<sup>7</sup> R<sup>8</sup> - O - [ 式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は互いに独立して水素およびアルキル残基から選択される ] から選択される橋かけを任意に形成し、

R<sup>3</sup>は、水素、ハロゲン、アルキルのような飽和炭化水素残基、またはトリフルオロメチルのようなハロゲン化炭化水素残基、またはヒドロキシアルキルから選択され、

R<sup>4</sup>は、水素、ヒドロキシ、またはアルキル、アルケニル、アルキニルもしくはシクロアルキルのような1 ~ 数個の不飽和、分岐状もしくは直鎖状もしくは環式炭化水素残基、アルコキシおよびベンジルオキシのようなアラルキルオキシから選択され、

k は、0 または1 であり、

A は、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、フッ素のようなハロゲン、またはフェニルのようなアリールのような直鎖状もしくは分岐状炭化水素残基で、1 ~ 3 個任意に置換され

10

20

30

40

50

ているアルキレン、

アルキレン〔式中、メチレン単位が、等配電子的にO、S、NR<sup>9</sup>、CO、SOまたはSO<sub>2</sub>で置きかえられており、COを除いて、等配電子的な置換はアミド基に隣接することができず、NR<sup>9</sup>において、残基R<sup>9</sup>は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシルまたはアルカンスルホニルから選択される〕；

1, 2 - シクロプロピレンのようなシクロアルキレン；

アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、フッ素、シアノまたはフェニルのようなアリールで1 ~ 3個任意に置換されているアルケニレン；

アルキル、フッ素、シアノまたはフェニルのようなアリールで1または2個任意に置換されたアルカジエニレン、

アルキル、フッ素、シアノまたはフェニルのようなアリールで任意に置換された1, 3, 5 - ヘキサトリエニレンならびに

エチニレンから選択され；

Dは、アルキル、ヒドロキシまたはアルコキシで1または2個任意に置換されたアルキレン；

アルキル、ヒドロキシまたはアルコキシで1または2個任意に置換されたアルケニレン；

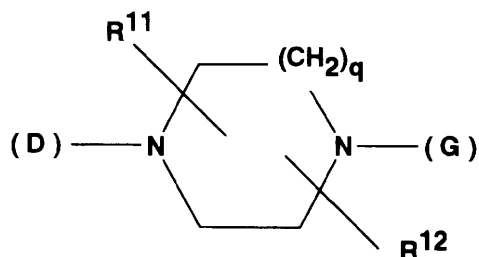
アルキル、ヒドロキシまたはアルコキシで1または2個任意に置換されたアルキニレンならびに、

アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン〔式中、1 ~ 3のメチレン単位が各々等配電子的に、O、S、NR<sup>10</sup>、CO、SOまたはSO<sub>2</sub>で置きかえられている〔式中、R<sup>10</sup>は、R<sup>9</sup>と同じ意味を有するが、そこから独立して選択される〕〕から選択され；

Eは、

【0034】

【化24】



【0035】

〔ここで、

qは、1、2または3であり；

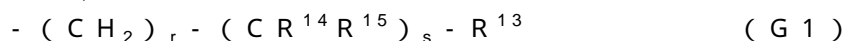
R<sup>11</sup>は、水素、アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、カルボキシもしくはアルコキシカルボニルから選択され、

R<sup>12</sup>は水素、アルキルもしくは窒素原子に隣接したオキソ基から選択されるか、または、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は一緒になって、2環式環系を形成するアルキレン橋かけを任意に形成する〕であり；

Gは、G1、G2、G3、G4またはG5から選択され

ここで、

G<sup>1</sup>は、



〔ここで、

rは、意味0 ~ 3を有し、

sは、0または1であり；

R<sup>13</sup>は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル；

Nおよび/またはSおよび/またはOから選択される1または2のヘテロ原子を含んでもよい飽和もしくは不飽和、4 ~ 8員のヘテロ環；

ベンジル、フェニル；

Nおよび/またはSおよび/またはOから選択された1～3のヘテロ-原子を含んでもよく、直接結合するか、またはメチレン基を介して結合した、単環式芳香族5-または6-員のヘテロ環；

8～16の環原子および少なくとも1つの芳香環を有し、縮合2および3環式芳香族または部分的に水素化された炭化水素環系[ここで、その結合は芳香環もしくは水素化された環を介して起こるか、または直接もしくはメチレン基を介して起きてもよい]；

8～16の環原子および少なくとも1つの芳香環を有する、縮合2および3環式芳香族または部分的に水素化されたヘテロ環式環系[ここで、1～3の環原子はNおよび/またはSおよび/またはOから選択されてもよく、結合は芳香環もしくは水素化された環を介して起こるか、または直接もしくはメチレン基を介して起きてもよい]

10

から選択され；

R<sup>14</sup>は、R<sup>13</sup>と同じ意味を有するが、そこから独立して選択され；

R<sup>15</sup>は、水素、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキル、ベンジルのようなアラルキルまたはフェニルのようなアリアル、

群Nおよび/またはSおよび/またはOから選択される1～3のヘテロ原子を含んでもよく、直接結合するかまたはメチレン基を介して結合した単環式芳香族5もしくは6員のヘテロ環、

8～16の環原子および少なくとも1つの芳香環を有する、縮合2および3環式芳香族もしくは部分的に水素化された炭化水素環系[式中、連結は芳香環または水素化された環を介して起こるか、または直接もしくはメチレン基を介して起こる]、

20

8～16の環原子および少なくとも1つの芳香環を有する、縮合2および3環式芳香族もしくは部分的に水素化されたヘテロ環式環系[式中、1～3の環原子は、Nおよび/またはSおよび/またはOから選択されてもよく、連結は、芳香環もしくは水素化された環を介して起きるか、または直接もしくはメチレン基を介して起きてもよい]

から選択される]であり、

ただし、

Gが以下の意味



[以下の置換基が同時に意味する場合、

30

R<sup>13</sup>が、ピリジルまたは(任意にハロゲン-、アルキル-、アルコキシ-もしくはトリフルオロメチル-置換された)フェニル、

R<sup>14</sup>が、水素またはハロゲン-、アルキル-、アルコキシ-もしくはトリフルオロメチルで任意に置換されたフェニル、

R<sup>15</sup>が、水素であり、

Aが、アルキレン、任意に置換されたエテニレンまたはブタジエニレンを意味し、

Dが、アルキレンまたはアルケニレン、ならびに

Eが、ピペラジンまたはホモピペラジンおよび

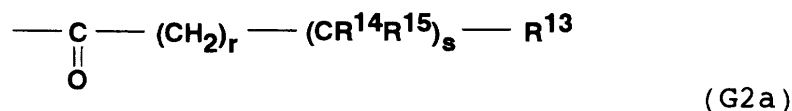
s = 1]を有する化合物を除く；

G<sup>2</sup>は、

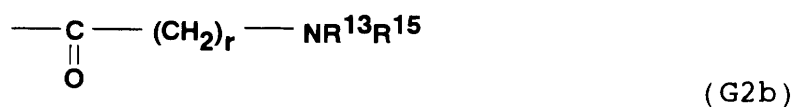
40

【0036】

【化25】



または



50

## 【 0 0 3 7 】

[ ここで、 $r$  および  $s$  ならびに置換基  $R^{13} \sim R^{15}$  は、上記の意味を有するか、または基  $-NR^{13}R^{15}$

は、必須の窒素原子のほかに、さらに  $N$  および / または  $S$  および / または  $O$  から選択されるヘテロ原子をさらに 1 または 2 を任意に含んでもよい飽和もしくは不飽和単環式、4 ~ 8 員のヘテロ環、または

必須の窒素原子のほかに、さらに  $N$  および / または  $S$  および / または  $O$  から選択されるヘテロ原子の 1 または 2 を任意に含んでもよい 8 ~ 16 の環原子を有する、飽和もしくは不飽和、2 もしくは 3 環式、縮合もしくは橋かけヘテロ環、

から選択される、窒素原子を介して結合した窒素ヘテロ環であってもよい ] から選択され ;

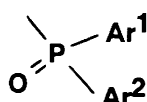
$G^3$  は、意味  $-SO_2-(CH_2)_r-R^{13}$  ( G 3 )

[ 式中、 $r$  および  $R^{13}$  は上記の定義を有する ] を有し、

$G^4$  は、意味

## 【 0 0 3 8 】

## 【 化 2 6 】



( G 4 )

## 【 0 0 3 9 】

[ ここで、 $Ar^1$  および  $Ar^2$  は、フェニル、ピリジルまたはナフチルから互いに独立して選択される ] を有し ;

$G^5$  は、意味

$-COR^{16}$  ( G 5 )

[ ここで、

$R^{16}$  は、トリフルオロメチル、アルコキシ、アルケニルオキシおよびベンジルオキシのようなアラルキルオキシから選択される ] を有し、

ここで、置換基  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $Ar^1$  および  $Ar^2$  ならびに / または環系  $-NR^{13}R^{15}$  中の芳香族環系は、

ハロゲン、シアノ、アルキル、トリフルオロメチルのようなハロゲン化アルキル、シクロアルキル、フェニルのようなアリール、ベンジルのようなアリールアルキル ; ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、フッ素で全体にもしくは部分的に置換されたアルコキシ、ベンジルオキシのようなアラルキルオキシ、フェノキシのようなアリールオキシ ; メルカプト、アルキルチオ、カルボキシ、カルボキシアルキル、カルボキシアルケニル、アルコキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルのようなアラルキルオキシカルボニル、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ならびに芳香環上の 2 つの隣接する残基の場合、メチレンジオキシも、

から選択される 1 ~ 3 の同一もしくは異なる置換基で互いに独立に置換されてもよく、

ここで、基  $G^1$ 、 $G^2$  および  $G^3$  中のアルキル - 、アルケニル - およびシクロアルキル残基は、ヒドロキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルのようなアラルキルオキシカルボニル、アミノ、モノアルキルアミノおよびジアルキルアミノから選択される 1 もしくは 2 の同一もしくは異なる基で置換されていてもよい ]

の新規ピペラジニル - 置換化合物、

それらのシス - およびトランス - 異性体、E - および Z - 異性体、特に A がシクロプロパン環であるか、もしくは D が 1 つもしくはそれ以上の 2 重結合を含む場合には、鏡像異性体、ジアステレオマーおよびその他の異性体を含み、さらにそれらのラセミもしくは非ラセミ混合物、ならびに環系 E が 2 環式である場合、相当するエンド - およびエキソ異性体 ;

それらの互変異性化合物 ;

10

20

30

40

50

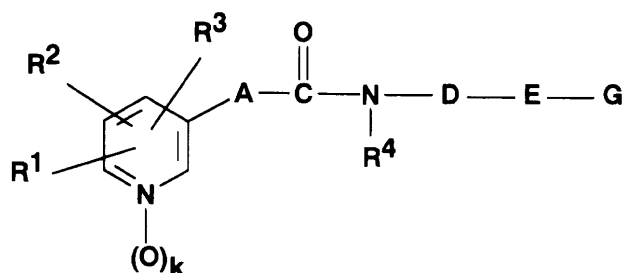
ならびにそれらの水和物および溶媒和物を含むそれらの酸付加塩に関する。

さらに、この発明は、

式(I)

【 0 0 4 0 】

【 化 2 7 】



(I)

【 0 0 4 1 】

[ 式中、置換基は以下の意味を有する：

$R^1$ は、水素、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_3 - C_6$ -アルケニル、 $C_2 - C_6$ -アルキニル、トリフルオロメチル、 $C_3 - C_8$ -シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ -ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、 $C_3 - C_6$ -アルケニルオキシ、 $C_3 - C_6$ -アルキニルオキシ、ベンジルオキシ、 $C_1 - C_7$ -アルカノイルオキシ、 $C_2 - C_7$ -アルコキシカルボニルオキシ、 $C_1 - C_6$ -アルキルチオ、 $C_3 - C_6$ -アルケニルチオ、 $C_3 - C_6$ -アルキニルチオ、 $C_3 - C_8$ -シクロアルキルオキシ、 $C_3 - C_8$ -シクロアルキルチオ、 $C_2 - C_7$ -アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_2 - C_7$ -アルキルアミノカルボニル、 $C_3 - C_{13}$ -ジアルキルアミノカルボニル、カルボキシ、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、ピリジルオキシ、ピリジルチオおよび $NR^5R^6$  [ 式中、 $R^5$ および $R^6$ は、水素、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_3 - C_6$ -アルケニル、 $C_3 - C_6$ -アルキニル、ベンジルおよびフェニルから互いに独立して選択される ] から選択され；

$R^2$ は、水素、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_6$ -アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、ベンジルオキシおよび $C_1 - C_7$ -アルカノイルオキシから選択され；

$R^1$ および $R^2$ は、もし隣接するならば、 $-(CH_2)_4-$ および $-(CH=CH)_2-$ または $-CH_2O-CR^7R^8-O-$  [ 式中、 $R^7$ および $R^8$ は水素および $C_1 - C_6$ -アルキルから互いに独立して選択される ] から選択される橋かけを任意に形成し；

$R^3$ は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ -アルキル、トリフルオロメチルおよび $C_1 - C_6$ -ヒドロキシアルキルから選択され；

$R^4$ は、水素、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_3 - C_6$ -アルケニル、 $C_3 - C_6$ -アルキニル、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ -アルコキシおよびベンジルオキシから選択され；

$k$ は、0または1であり、

$A$ は、 $C_1 - C_3$ -アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_3$ -アルコキシ、フッ素またはフェニルで1～3個任意に置換されている $C_1 - C_6$ -アルキレン、

$C_2 - C_6$ -アルキレン [ 式中、メチレン単位は等配電子的にO、S、 $NR^9$ 、CO、SOまたは $SO_2$ で置き換えられ、ここで、COを除いて、等配電子的な置換はアミド基に隣接することができず、 $NR^9$ においては、残基 $R^9$ は水素、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_3 - C_6$ -アルケニル、 $C_3 - C_6$ -アルキニル、 $C_1 - C_6$ -アシルまたは $C_1 - C_6$ -アルカンスルホニルから選択される ]

1, 2-シクロプロピレン、

$C_1 - C_3$ -アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_3$ -アルコキシ、フッ素、シアノまたはフェニルで1～3個任意に置換された $C_2 - C_6$ -アルケニレン、

$C_1 - C_3$ -アルキル、フッ素、シアノまたはフェニルで1～2個任意に置換された $C_4 -$

10

20

30

40

50

C<sub>6</sub> - アルカジエニレン ;

C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルキル、フッ素、シアノまたはフェニルで任意に置換された 1, 3, 5 - ヘキサトリエニレンならびに

エチニレン

から選択され、

D は、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、ヒドロキシまたは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシで 1 または 2 個任意に置換された C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> - アルキレン ;

C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、ヒドロキシまたは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシで 1 または 2 個任意に置換された C<sub>4</sub> - C<sub>10</sub> - アルケニレン ;

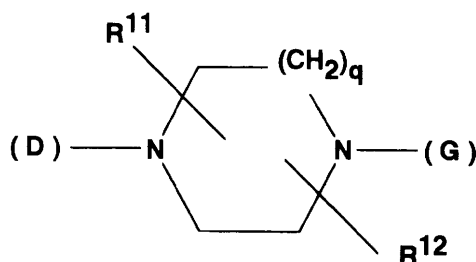
C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、ヒドロキシまたは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシで 1 または 2 個任意に置換された C<sub>4</sub> - C<sub>10</sub> - アルキニレン ; ならびに

C<sub>2</sub> - C<sub>10</sub> - アルキレン、C<sub>4</sub> - C<sub>10</sub> - アルケニレンまたは C<sub>4</sub> - C<sub>10</sub> - アルキニレン [ 式中、1 ~ 3 のメチレン単位は等配電子的に O、S、NR<sup>10</sup>、CO、SO または SO<sub>2</sub> で置き換えられ、ここで R<sup>10</sup> は R<sup>9</sup> と同じ意味を有し、しかしそこから独立して選択される ] から選択され ;

E は、

【 0 0 4 2 】

【 化 2 8 】



【 0 0 4 3 】

[ ここで、

q は、意味 1、2 または 3 を有し ;

R<sup>11</sup> は、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、カルボキシまたは C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシカルボニルから選択され、

R<sup>12</sup> は、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルまたは窒素原子に隣接するオキシ基から選択されるか、または R<sup>11</sup> および R<sup>12</sup> は一緒になって、2 環式環系を形成する C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルキレン橋かけを任意に形成する ] を意味し ;

G は、G<sub>1</sub>、G<sub>2</sub>、G<sub>3</sub>、G<sub>4</sub> または G<sub>5</sub> から選択され、

ここで、

G<sup>1</sup> は、- (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> - (CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>)<sub>s</sub> - R<sup>13</sup> ( G<sub>1</sub> )

[ r は、意味 0 ~ 3 を有し、

s は、0 または 1 であり、

R<sup>13</sup> は、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> - アルケニル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> - アルキニル、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> - シクロアルキル ;

N および / または S および / または O から選択される 1 または 2 のヘテロ原子を含んでもよい飽和もしくは不飽和、4 ~ 8 員のヘテロ環 ;

ベンジル、フェニル ;

群 N および / または S および / または O から選択される 1 ~ 3 のヘテロ原子を含んでもよく、直接もしくはメチレン基を介して結合した単環式芳香族 5 もしくは 6 員のヘテロ環、8 ~ 16 の環原子および少なくとも 1 つの芳香環を有する縮合 2 および 3 環式芳香族または部分的に水素化された炭化水素環系 [ 式中、連結は芳香環もしくは水素化された環を介して起こるか、または直接もしくはメチレン基を介して結合してもよい ]、

8 ~ 16 の環原子および少なくとも 1 つの芳香環を有する縮合 2 および 3 環式芳香族また

10

20

30

40

50



は部分的に水素化されたヘテロ環式環系〔式中、1～3の環原子はNおよび/またはSおよび/またはOから選択されてもよく、連結は芳香環もしくは水素化された環を介して起こるか、または直接もしくはメチレン基を介して起こってもよい〕、  
から選択され、

R<sup>14</sup>は、R<sup>13</sup>と同じ意味を有するが、そこから独立して選択され；

R<sup>15</sup>は、水素、ヒドロキシ、メチル、ベンジル、フェニル、

群Nおよび/またはSおよび/またはOから選択された1～3のヘテロ-原子を含んでもよく、直接またはメチレン基を介して結合した、単環式芳香族5もしくは6員のヘテロ環、

8～16の環原子および少なくとも1つの芳香環を有する縮合2および3環式芳香族もしくは部分的に水素化された炭化水素環系〔式中、連結は芳香環もしくは水素化された環を介して起こるか、または直接もしくはメチレン基を介して起こってもよい〕、

8～16の環原子および少なくとも1つの芳香環を有する縮合2および3環式芳香族もしくは部分的に水素化されたヘテロ環式環系〔式中、1～3の環原子は、Nおよび/またはSおよび/またはOから選択されてもよく、連結は芳香環もしくは水素化された環を介して起こるか、または直接もしくはメチレン基を介して起こってもよい〕から選択される〕を意味し、

ここで、G<sup>1</sup>の形態のGは、意味



〔以下の置換基の意味を、

R<sup>13</sup>が、ピリジルまたは(任意にハロゲン-、アルキル-、アルコキシ-またはトリフルオロメチル-置換された)フェニル、

R<sup>14</sup>が、水素または(ハロゲン-、アルキル-、アルコキシ-またはトリフルオロメチルで任意に置換された)フェニル、

R<sup>15</sup>が、水素であり、

Aが、アルキレン、任意に置換されたエテニレンまたはブタジエニレンを意味し、

Dが、アルキレンまたはアルケニレンならびに

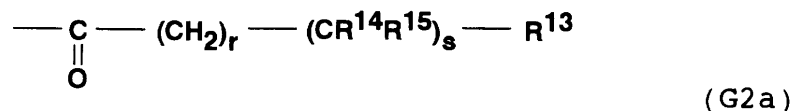
Eが、ピペラジンまたはホモピペラジンおよび

s = 1〕同時に持たない；

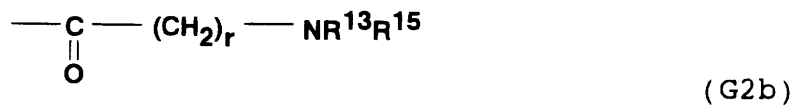
G<sup>2</sup>は、

【0044】

【化29】



または



【0045】

〔ここで、rおよびsならびに置換基R<sup>13</sup>～R<sup>15</sup>は、上記の意味を有してもよく、

または基-NR<sup>13</sup>R<sup>15</sup>は、

必須の窒素原子のほかに、さらにNおよび/またはSおよび/またはOから選択されるヘテロ原子の1または2を更に任意に含んでもよい飽和もしくは不飽和単環式、4～8員のヘテロ環または

必須の窒素原子のほかに、さらにNおよび/またはSおよび/またはOから選択されるヘテロ原子の1または2を更に任意に含んでもよい8～16の環原子を有する飽和もしくは不飽和2もしくは3環式、縮合もしくは橋かけされたヘテロ環から選択される窒素原子を介して結合した窒素ヘテロ環であってもよい〕から選択され；

10

20

30

40

50

G<sup>3</sup>は、意味

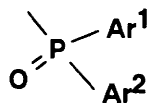
- SO<sub>2</sub> - (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> - R<sup>13</sup> (G3)

[式中、r および R<sup>13</sup>は上記の定義を有する]を有し、

G<sup>4</sup>は、意味

【0046】

【化30】



(G4)

10

【0047】

[ここで、

Ar<sup>1</sup>およびAr<sup>2</sup>はフェニル、ピリジルまたはナフチルから互いに独立して選択される]を有し、

G<sup>5</sup>は、意味

- COR<sup>16</sup> (G5)

[R<sup>16</sup>は、トリフルオロメチル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニルオキシおよびベンジルオキシから選択される]を有し、

ここで、置換基R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、Ar<sup>1</sup>およびAr<sup>2</sup>ならびに/または環系-NR<sup>13</sup>R<sup>15</sup>中の芳香族環系は、ハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、トリフルオロメチル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル、フェニル、ベンジル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ、フッ素で全体にもしくは部分的に置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ、ベンジルオキシ、フェノキシ、メルカプト、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルチオ、カルボキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-カルボキシアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-カルボキシアルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ニトロ、アミノ、モノ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルアミノ、ジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル)-アミノおよび芳香環上の2つの隣接残基にはメチレンジオキシドから選択される同一または異なる1~3の基で互いに独立して置換されてもよい、

20

ここで、基G<sup>1</sup>、G<sup>2</sup>およびG<sup>3</sup>中のアルキル-、アルケニル-およびシクロアルキル残基は、ヒドロキシ、カルボキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、アミノ、モノ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルアミノおよびジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-アミノ)から選択された同一または異なった基の1または2で置換されていてもよい]の好ましいピリジルアルカン、ピリジルアルケンおよびピリジルアルキン カルボキサミド、

30

それらのシス-およびトランス-異性体、E-およびZ-異性体、特にAがシクロプロパン環であるか、もしくはDが1つもしくはそれ以上の2重結合を含む場合には、鏡像異性体、ジアステレオマーおよびその他の異性体を含み、さらにそれらのラセミもしくは非ラセミ混合物、ならびに環系Eが2環式である場合、相当するエンド-およびエキソ異性体；

それらの互変異性化合物；

40

ならびにそれらの水和物および溶媒和物を含むそれらの酸付加塩に関する。

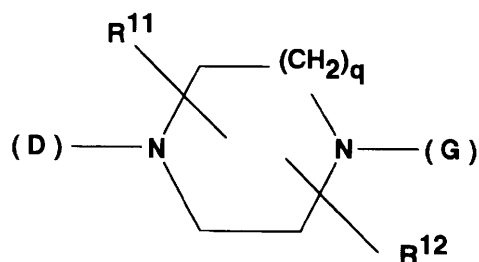
【0048】

さらなる好ましい具体例に従えば、この発明は一般式(I)

[R<sup>1</sup>が、水素、ハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、トリフルオロメチル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ、ベンジルオキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルチオ、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-アルカノイルオキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルチオ、C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-アルキルアミノカルボニル、C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>-ジアルキルアミノカルボニル、カルボキシ、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、ピリジルオキシおよびNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> [ここで、R<sup>5</sup>および

50

$R^6$ は水素および $C_1 - C_6$ -アルキルから互いに独立して選択される]から選択され;  
 $R^2$ は水素、ハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_6$ -アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ -アルコキシから選択され;  
 $R^3$ は、水素、ハロゲンおよび $C_1 - C_6$ -アルキルから選択され;  
 $R^4$ は、水素、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_3 - C_6$ -アルケニル、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ -アルコキシおよびベンジルオキシから選択され;  
 $k$ は、意味0または1を有し、  
 $A$ は、 $C_1 - C_3$ -アルキル、ヒドロキシ、フッ素またはフェニルで1~3個任意に置換されている $C_1 - C_6$ -アルキレン、  
 $C_2 - C_6$ -アルキレン[式中、メチレン単位が等配電子的にO、S、 $NR^9$ 、CO、SO  
 10  
 または $SO_2$ で置き換えられ、ここでCOを除いて、等配電子的な置換はアミド基に隣接することができず、 $NR^9$ において、残基 $R^9$ は水素、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アシルまたはメタンスルホニルから選択される];  
 1, 2-シクロプロピレン、  
 $C_1 - C_3$ -アルキル、ヒドロキシ、フッ素、シアノまたはフェニルで1~3個任意に置換された $C_2 - C_6$ -アルケニレン、  
 $C_1 - C_3$ -アルキル、フッ素、シアノまたはフェニルで1~2個任意に置換された $C_4 - C_6$ -アルカジエニレン;  
 $C_1 - C_3$ -アルキル、フッ素、シアノで任意に置換された1, 3, 5-ヘキサトリエニレンおよび  
 20  
 エチニレン  
 から選択され、  
 $D$ は、 $C_1 - C_3$ -アルキルまたはヒドロキシで1または2個任意に置換された $C_2 - C_{10}$ -アルキレン;  
 $C_1 - C_3$ -アルキルまたはヒドロキシで1または2個任意に置換された $C_4 - C_{10}$ -アルケニレン;  
 $C_1 - C_3$ -アルキルまたはヒドロキシで1または2個任意に置換された $C_4 - C_{10}$ -アルキニレン;ならびに  
 $C_2 - C_{10}$ -アルキレン、 $C_4 - C_{10}$ -アルケニレンまたは $C_4 - C_{10}$ -アルキニレン[式中、1~3のメチレン単位は各々等配電子的にO、S、 $NR^{10}$ 、CO、SOまたは $SO_2$   
 30  
 で置き換えられ、ここで、 $R^{10}$ は $R^9$ と同じ意味を有するが、そこから独立して選択される]  
 から選択され;  
 $E$ は、  
 【0049】  
 【化31】



【0050】

[式中、  
 $q$ は、意味1、2または3を有し;  
 $R^{11}$ は、水素、 $C_1 - C_3$ -アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、カルボキシもしくは  
 $C_2 - C_7$ -アルコキシカルボニルから選択され、  
 $R^{12}$ は、水素もしくは窒素原子に隣接するオキシ基から選択され、または

10

20

30

40

50

$R^{11}$ および $R^{12}$ は、一緒になって、2環式環系を形成する $C_1 - C_3$ -アルキレン橋かけを任意に形成してもよい]を意味し；

Gは、G 1、G 2、G 3、G 4またはG 5から選択され、ここで、

$G^1$ は、 $-(CH_2)_r - (CR^{14}R^{15})_s - R^{13}$  (G 1)

[rは、意味0~2を有し、

sは、0または1であり、ならびに

$R^{13}$ は、

水素、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_3 - C_6$ -アルケニル、 $C_3 - C_6$ -アルキニル、 $C_3 - C_8$ -シクロアルキル；ベンジル、フェニル；

群Nおよび/またはSおよび/またはOから選択される1~3のヘテロ原子を有してもよく、直接またはメチレン基を介して結合した単環式芳香族5または6員のヘテロ環、

8~16の環原子および少なくとも1つの芳香環を有する縮合2および3環式芳香族もしくは部分的に水素化された炭化水素環系[式中、連結は芳香環もしくは水素化された環を介して起こるか、または直接もしくはメチレン基を介して起こってもよい]、

8~16の環原子および少なくとも1つの芳香環を有する縮合2および3環式芳香族もしくは部分的に水素化されたヘテロ環式環系[式中、1~3の環原子がNおよび/またはSおよび/またはOから選択され、ならびに連結が、芳香環もしくは水素化された環を介して起こるかまたは、直接もしくはメチレン基を介して起こってもよい]

から選択され、

$R^{14}$ は、 $R^{13}$ と同じ意味を有するが、そこから独立して選択され；

$R^{15}$ は、

水素、ヒドロキシ、メチル、ベンジル、フェニル；

群Nおよび/またはSおよび/またはOから選択される1~3のヘテロ原子を含有してもよく、直接またはメチレン基を介して結合している単環式芳香族5または6員のヘテロ環、

8~16の環原子および少なくとも1つの芳香環を有する縮合2および3環式芳香族もしくは部分的に水素化された炭化水素環系[式中、連結は芳香環もしくは水素化された環を介して起こるか、直接もしくはメチレン基を介して起こってもよい]、

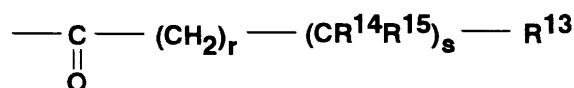
8~16の環原子および少なくとも1つの芳香環を有する縮合2および3環式芳香族もしくは部分的に水素化されたヘテロ環式環系[式中、1~3の環原子はNおよび/またはSおよび/またはOから選択されてもよく、連結は芳香環もしくは水素化された環を介して起こるかまたは、直接もしくはメチレン基を介して起こってもよい]から選択される]を意味する]

を意味し；

$G^2$ は、

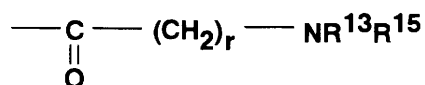
【0051】

【化32】



(G2a)

または



(G2b)

【0052】

[ここで、rおよびsならびに置換基 $R^{13} \sim R^{15}$ は、上記の意味を有するか、または基- $NR^{13}R^{15}$ は、

必須の窒素原子のほかに、Nおよび/またはSおよび/またはOから選択されるヘテロ原

10

20

30

40

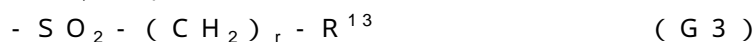
50

子をさらに 1 または 2 さらに任意に含有してもよい飽和もしくは不飽和単環式、4 ~ 8 員のヘテロ環または

必須の窒素原子のほかに、N および / または S および / または O から選択されるヘテロ原子をさらに 1 または 2 さらに任意に含有してもよい 8 ~ 16 の環原子を有する飽和もしくは不飽和 2 もしくは 3 環式、縮合もしくは橋かけされたヘテロ環

から選択される窒素原子を介して結合する窒素ヘテロ環であってもよい] から選択され;

G<sup>3</sup>は、意味

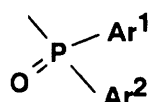


[式中、r および R<sup>13</sup>は、上記の定義を有する]を有し、

G<sup>4</sup>は、意味

【0053】

【化33】



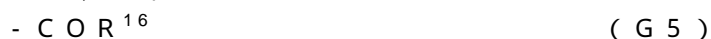
(G4)

【0054】

[ここで、

Ar<sup>1</sup>および Ar<sup>2</sup>は、フェニル、ピリジルまたはナフチルから互いに独立して選択される]を有し;

G<sup>5</sup>は、意味



[R<sup>16</sup>は、トリフルオロメチル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニルオキシおよびベンジルオキシから選択される]

を有し、

ここで、置換基 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、Ar<sup>1</sup>および Ar<sup>2</sup>ならびに / または環系 -NR<sup>13</sup>R<sup>15</sup>中の芳香族環系は、

ハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、トリフルオロメチル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-シクロアルキル、フェニル、ベンジル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ、フッ素で全体にもしくは部分的に置換された C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ、ベンジルオキシ、フェノキシ、メルカプト、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルチオ、カルボキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-カルボキシアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-カルボキシアルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ニトロ、アミノ、モノ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルアミノ、ジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル)-アミノおよび芳香環上の 2 つの隣接する残基の場合メチレンジオキシドから選択された同一または異なる 1 ~ 3 の基で互いに独立して置換されていてもよい、

ここで、基 G<sup>1</sup>、G<sup>2</sup>および G<sup>3</sup>中のアルキル-、アルケニル-およびシクロアルキル残基は、ヒドロキシ、カルボキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-アルコキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、アミノ、モノ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルアミノおよびジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-アミノ)から選択される同一または異なる基の 1 または 2 で置換されていてもよい]

化合物に関する。

【0055】

さらなる具体例に従えば、この発明は特に式 (I)

[式中、

R<sup>1</sup>は、水素、ハロゲン、シアノ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ、ベンジルオキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-アルカノイルオキシ、メチルチオ、エチルチオ、メトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、アミノカルボニル、カルボキシ、フェノキシおよびフェニルチオから選択され、

R<sup>2</sup>は、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシから選択され;

R<sup>3</sup>は、水素、ハロゲンから選択され;

10

20

30

40

50

$R^4$ は、水素、 $C_1 - C_3$ -アルキル、アリル、ヒドロキシおよび $C_1 - C_3$ -アルコキシから選択され；

$k$ は、0または1であり、

$A$ は、 $C_1 - C_3$ -アルキル、ヒドロキシまたはフッ素で1または2個任意に置換された $C_1 - C_6$ -アルキレン；

$C_2 - C_6$ -アルキレン [ 式中、メチレン単位は等配電子的にO、S、 $NR^9$ 、CO、SOもしくは $SO_2$ で置き換えられ、ここでCOを除き、等配電子的な置換はアミド基に隣接することができない ]、

$C_1 - C_3$ -アルキル、ヒドロキシおよび/またはフッ素で1または2個任意に置換された $C_2 - C_6$ -アルキレン；

$C_1 - C_3$ -アルキルまたは1もしくは2のフッ素原子で任意に置換された $C_4 - C_6$ -アルカジェニレン；

フッ素で任意に置換された1, 3, 5-ヘキサトリエニレンから選択され；

$D$ は、メチルまたはヒドロキシで1または2個任意に置換された $C_2 - C_8$ -アルキレン；

メチルまたはヒドロキシで1または2個任意に置換された $C_4 - C_8$ -アルケニレン；

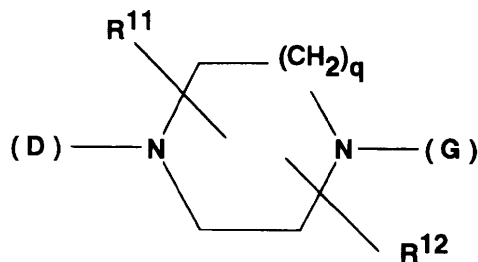
メチルまたはヒドロキシで1または2個任意に置換された $C_4 - C_8$ -アルキニレン；ならびに

$C_2 - C_8$ -アルキレン、 $C_4 - C_8$ -アルケニレンまたは $C_4 - C_8$ -アルキニレン [ 式中、1~3のメチレン単位は各々等配電子的にO、S、NH、 $N(CH_3)$ 、 $N(COCH_3)$ 、 $N(SO_2CH_3)$ 、CO、SOまたは $SO_2$ で置き換えられる ] から選択され、ここで、

$E$ は、意味

【0056】

【化34】



【0057】

[ ここで

$q$ は、1または2であり；

$R^{11}$ は、水素、 $C_1 - C_3$ -アルキル、ヒドロキシメチルまたはカルボキシから選択され、

$R^{12}$ は、水素または窒素原子に隣接するオキシ基から選択される ] を有し、

$G$ は、 $G_1$ 、 $G_2$ 、 $G_3$ 、 $G_4$ または $G_5$ から選択され、

ここで、

$G^1$ は、 $-(CH_2)_r - (CR^{14}R^{15})_s - R^{13}$  (  $G_1$  )

[  $r$ は0~2であり、

$s$ は0または1であり；

$R^{13}$ は、水素、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_3 - C_8$ -シクロアルキル；

ベンジル、フェニル；

直接もしくはメチレン基を介して結合した、ベンゾシクロブチル、インダニル、インデニル、オキシインダニル、ナフチル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、オキソテトラヒドロナフチル、ピフェニレニル、フルオレニル、オキソフルオレニル、アントリル、ジヒドロアントリル、オキソジヒドロアントリル、ジオキソジヒドロアントリル、フェナントリル、ジヒドロフェナントリル、オキソジヒドロフェナントリル、ジベンゾシクロ

ヘプテニル、オキシジベンゾシクロヘプテニル、ジヒドロジベンゾシクロヘプテニル、オ  
 キソジヒドロジベンゾシクロヘプテニル、ジヒドロジベンゾシクロオクテニル、テトラヒ  
 ドロジベンゾシクロオクテニルもしくはオキソテトラヒドロジベンゾシクロオクテニル；  
 直接もしくはメチレン基を介して結合した、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル  
 、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソ-チアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキ  
 サジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、  
 ピリミジニル、トリアジニル、イミダゾチアゾリル、ベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリ  
 ル、ベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、イソインド  
 リニル、オキシインドリニル、ジオキシインドリニル、ベンゾオキサゾリル、オキシベン  
 ゾオキサゾリニル、ベンゾイソオキサゾリル、オキシベンゾイソオキサゾリニル、ベンゾ  
 チアゾリル、オキシベンゾチアゾリニル、ベンゾイソチアゾリル、オキシベンゾイソチア  
 ザリニル、ベンゾイミダゾリル、オキシベンゾイミダゾリニル、インダゾリル、オキシイ  
 ンダゾリニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、オキサ  
 ザロピリジル、オキシジヒドロオキサザロピリジル、チアザロピリジル、オキシジヒドロ  
 チアザロピリジル、イソチアザロピリジル、イミダゾピリジル、オキシジヒドロイミダゾ  
 ピリジル、ピラゾロピリジル、オキシジヒドロピラゾロピリジル、チエノピリミジニル、  
 クロマニル、クロマノニル、ベンゾピラニル、クロモニル、キノロイル、イソキノロイル  
 、ジヒドロキノリル、オキシジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリル、オキソテトラ  
 ヒドロキノリニル、ベンゾジオキサニル、キノキサリニル、キナゾリニル、ナフチリジニ  
 ル、カルバゾリル、テトラヒドロカルバゾリル、オキソテトラヒドロカルバゾリル、ピリ  
 ドインドリル、アクリジニル、オキシジヒドロアクリジニル、フェナントリジニル、ジヒ  
 ドロフェナントリジニル、オキシジヒドロフェナントリジニル、ジベンゾイソキノリニル  
 、ジヒドロジベンゾイソキノリニル、オキシジヒドロジベンゾイソキノリニル、フェノチ  
 アジニル、ジヒドロジベンゾオキセピニル、オキシジヒドロジベンゾオキセピニル、ベン  
 ゾシクロヘプタチエニル、オキシベンゾシクロヘプタチエニル、ジヒドロチエノベンゾチ  
 エピニル、オキシジヒドロチエノベンゾチエピニル、ジヒドロジベンゾチエピニル、オキ  
 ソジヒドロジベンゾチエピニル、オクタヒドロジベンゾチエピニル、ジベンゾアゼピニル  
 、ジヒドロジベンゾアゼピニル、オキシジヒドロジベンゾアゼピニル、オクタヒドロジベ  
 ンゾアゼピニル、ベンゾシクロヘプタピリジル、オキシベンゾシクロヘプタピリジル、ピ  
 リドベンゾアゼピニル、ジヒドロピリドベンゾアゼピニル、オキシジヒドロピリドベンゾ  
 アゼピニル、ジヒドロピリドベンゾジアゼピニル、ジヒドロジベンゾオキサアゼピニル、  
 ジヒドロピリドベンゾオキセピニル、ジヒドロピリドベンゾオキサアゼピニル、オキシジ  
 ヒドロピリドベンゾオキサアゼピニル、ジヒドロジベンゾチアアゼピニル、オキシジヒド  
 ロジベンゾチアアゼピニル、ジヒドロピリドベンゾチアアゼピニルもしくはオキシジヒド  
 ロピリドベンゾチアアゼピニル

10

20

30

から選択され；

R<sup>14</sup>は、R<sup>13</sup>と同義であるが、そこから独立して選択され；

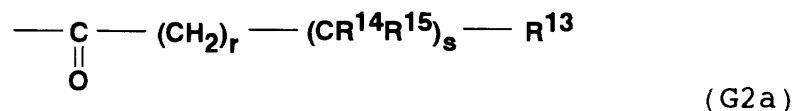
R<sup>15</sup>は、直接もしくはメチレン基を介して結合した、ヒドロキシ、メチル、ベンジル、フ  
 ェニル、インダニル、インデニル、ナフチル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル  
 、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチ  
 アゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリ  
 ル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、ベンゾフリル  
 、ベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル  
 、ベンゾイミダゾリル、クロマニル、キノリルまたはテトラヒドロキノリルから選択され  
 る]を意味し；

40

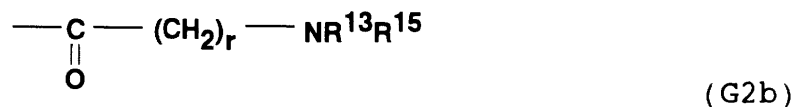
G<sup>2</sup>は、

【 0 0 5 8 】

【 化 3 5 】



または



【 0 0 5 9 】

[ ここで、 $r$  および  $s$  ならびに置換基  $\text{R}^{13} \sim \text{R}^{15}$  は、上記の意味を有するか、または基 -  $\text{NR}^{13}\text{R}^{15}$  は、窒素または以下の残基の一つを介して結合するアゼチジン環を意味する：

ピロリジン、ピペリジン、(1H) - テトラヒドロピリジン、ヘキサヒドロアゼピン、  
(1H) - テトラヒドロアゼピン、オクタヒドロアゾシン、ピラゾリジン、ピペラジン、  
ヘキサヒドロジアゼピン、モルホリン、ヘキサヒドロオキサアゼピン、チオモルホリン、  
チオモルホリン - 1, 1 - ジオキシド、5 - アザ - ビシクロ - [ 2 . 1 . 1 ] ヘキサン、  
2 - アザ - ビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン、7 - アザ - ビシクロ - [ 2 . 2 . 1 ] ヘ  
プタン、2, 5 - ジアザ - ビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン、2 - アザ - ビシクロ [ 2 .  
2 . 2 ] オクタン、8 - アザ - ビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン、2, 5 - ジアザ - ビシ  
クロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン、9 - アザ - ビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン、インドリン、  
イソインドリン、(1H) - ジヒドロキノリン、(1H) - テトラヒドロキノリン、(2  
H) - テトラヒドロイソキノリン、(1H) - テトラヒドロキノキサリン、(4H) - ジ  
ヒドロベンゾオキサジン、(4H) - ジヒドロベンゾチアジン、(1H) - テトラヒドロ  
ベンゾ [ b ] アゼピン、(1H) - テトラヒドロベンゾ [ c ] アゼピン、(1H) - テト  
ラヒドロ - ベンゾ [ d ] アゼピン、(5H) - テトラヒドロベンゾ [ b ] オキサアゼピン  
、(5H) - テトラヒドロベンゾ [ b ] チアゼピン、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 9  
H - ピリド [ 3, 4 - b ] インドール、(10H) - ジヒドロアクリジン、(10H) -  
ジヒドロフェナントリジン、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロアクリダノン、(10H) -  
フェノキサジン、(10H) - フェノチアジン、(5H) - ジベンゾアゼピン、(5H)  
- ジヒドロジベンゾアゼピン、(5H) - オクタヒドロジベンゾアゼピン、ジヒドロベン  
ゾ [ d, e ] イソキノリン、(5H) - ジヒドロジベンゾジアゼピン、(5H) - ベンゾ  
[ b ] ピリド - [ f ] アゼピン、(5H) - ジヒドロベンゾ [ b ] ピリド [ f ] アゼピン  
、(11H) - ジヒドロジベンゾ [ b, e ] オキサアゼピン、(11H) - ジヒドロジベ  
ンゾ [ b, e ] チアゼピン、(10H) - ジヒドロジベンゾ [ b, f ] - オキサアゼピン  
、(10H) - ジヒドロジベンゾ [ b, f ] チアゼピン、(5H) - テトラヒドロジベン  
ゾアゾシン、(11H) - ジヒドロベンゾ [ e ] ピリド [ b ] - 1, 4 - ジアゼピン - 6  
- オンまたは (11H) - ジヒドロベンゾ [ b ] ピリド [ e ] - 1, 4 - ジアゼピン - 5  
- オン ] から選択され、

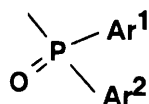
$\text{G}^3$  は、 $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_r-\text{R}^{13}$  (G3)

[ 式中、 $r$  および  $\text{R}^{13}$  は、上記の定義を有する ] であり、

$\text{G}^4$  は、意味

【 0 0 6 0 】

【 化 3 6 】



【 0 0 6 1 】

[ ここで、 $\text{Ar}^1$  および  $\text{Ar}^2$  は、フェニル、ピリジルまたはナフチルから互いに独立して  
選択される ] を有し；



G<sup>5</sup>は、意味

- C O R<sup>16</sup>

( G 5 )

[ R<sup>16</sup>は、トリフルオロメチル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシ、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> - アルケニルオキシおよびベンジルオキシから選択される ] を有し、

ここで、置換基中の芳香族環系は、

ハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、トリフルオロメチル、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> - シクロアルキル、フェニル、ベンジル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシ、フッ素で全体にもしくは部分的に置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシ、ベンジルオキシ、フェノキシ、メルカプト、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルチオ、カルボキシ、C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub> - カルボキシアルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub> - カルボキシアルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ニトロ、アミノ、モノ - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノ、ジ - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル ) - アミノおよび芳香環上の2つの隣接する残基の場合メチレンジオキシドから選択される同一または異なる1 ~ 3の基で互いに独立して置換されていてもよい、

ここで、基G<sup>1</sup>、G<sup>2</sup>およびG<sup>3</sup>中のアルキル - 、アルケニル - およびシクロアルキル残基は、ヒドロキシ、カルボキシ、C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、アミノ、モノ - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノおよびジ - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル - アミノ ) から選択される同一または異なる基の1または2で置換されていてもよい]

の化合物に関する。

【 0 0 6 2 】

さらに、特に好ましい具体例に従えば、この発明は、式 ( I )

[ 式中、R<sup>1</sup>は、水素、フッ素、塩素、臭素、メチル、エチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシ、メチルチオ、エチルチオ、カルボキシおよびフェノキシから選択され；

R<sup>2</sup>は、水素、塩素およびメチルから選択され；

R<sup>3</sup>は、水素であり；

R<sup>4</sup>は、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルキルおよびヒドロキシから選択され、

kは、0であり、

Aは、ヒドロキシまたはフッ素で1または2個任意に置換されたC<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> - アルキレン；

C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> - アルキレン [ 式中、メチレン単位は、等配電子的にO、SまたはCOで置きかえられ、ここでCOを除いて、等配電子的な置換アミド基に隣接することができない ] ；

C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルキルおよび/またはフッ素で任意に置換されたC<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> - アルケニレン；

C<sub>4</sub> - C<sub>6</sub> - アルカジエニレン

から選択され；

Dは、

メチルまたはヒドロキシで任意に置換されたC<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> - アルキレン；

ヒドロキシで任意に置換されたC<sub>4</sub> - C<sub>8</sub> - アルケニレン；

ヒドロキシで任意に置換されたC<sub>4</sub> - C<sub>8</sub> - アルキニレン；

C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> - アルキレン、C<sub>4</sub> - C<sub>8</sub> - アルケニレン、C<sub>4</sub> - C<sub>8</sub> - アルキニレン [ 式中、メチレン単位はそれぞれ等配電子的にO、NH、N ( CH<sub>3</sub> )、COもしくはSO<sub>2</sub>で置きかえられるか、またはエチレン基は等配電子的に基NH - COおよび/もしくはCO - NHで置きかえられるか、またはプロピレン基は等配電子的に基NH - CO - Oおよび/もしくはO - CO - NHで置きかえられる ]

から選択され；

Eは、

ピペラジンまたはヘキサヒドロ-1,4-ジアゼピン(ホモピペラジン) [ 式中、環は1または2のメチレン基で、および/または窒素原子に隣接するオキソ基で任意に置換されてもよい ] から選択され；

Gは、水素、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> - シクロアルキル、メトキシ - カルボニル、tert - ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、トリフルオロアセチル、ジフェニルホスフィニルまたは基

10

20

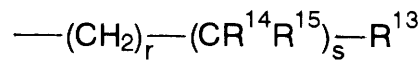
30

40

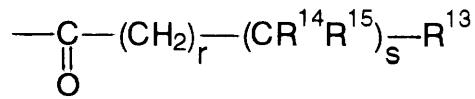
50

【 0 0 6 3 】

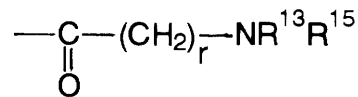
【 化 3 7 】



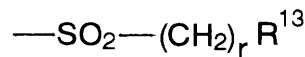
および



および



および



10

20

【 0 0 6 4 】

[ 式中、

r は、意味 0 または 1 を有し、

s は、0 または 1 であり、

R<sup>13</sup> は、水素、メチル、ベンジル、フェニル、

直接もしくはメチレン基を介して結合した、インダニル、インデニル、オキシインダニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、フルオレニル、オキソフルオレニル、アントリル、ジヒドロアントリル、オキシジヒドロアントリル、ジオキシジヒドロアントリル、フェナントリル、ジヒドロフェナントリル、オキシジヒドロフェナントリル、ジベンゾシクロヘプテニル、ジヒドロジベンゾシクロヘプテニル、オキシジヒドロジベンゾシクロヘプチル

30

直接もしくはメチレン基を介して結合した、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、イミダゾチアゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、オキシインドリニル、ジオキシインドリニル、ベンゾオキサゾリル、オキシベンゾオキサゾリニル、ベンゾチアゾリル、オキシベンゾチアゾリニル、ベンゾイミダゾリル、オキシベンゾイミダゾリニル、インダゾリル、ベンゾフラザニル、ベンゾトリアゾリル、オキサゾロピリジル、オキシジヒドロオキサゾロピリジル、チアゾロピリジル、オキシジヒドロチアゾロピリジル、イミダゾピリジル、オキシジヒドロイミダゾピリジル、クロマニル、クロマノニル、ベンゾピラニル、クロモニル、キノリル、イソキノリル、オキシジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリル、オキシテトラヒドロキノリニル、ベンゾジオキサニル、キナゾリニル、カルバゾリル、アクリジニル、ジヒドロアクリジニル、オキシジヒドロ-アクリジニル、ジヒドロフェナントリジニル ジヒドロベンゾ イソキノリニル、フェノチアジニル、ジヒドロジベンゾオキセピニル、ベンゾシクロヘプタチエニル、ジヒドロチエノベンゾチエピニル、ジヒドロジベンゾチエピニル、オキシジヒドロジベンゾチエピニル、ジヒドロジベンゾアゼピニル、オキシジヒドロジベンゾアゼピニル、オクタヒドロジベンゾアゼピニル、ベンゾシクロヘプタピリジル、ジヒドロピリドベンゾジアゼピニル、ジヒドロジベンゾチアアゼピニルから選択され、

40

R<sup>14</sup> は、水素、メチル、ベンジル、フェニルから選択され；R<sup>15</sup> は、水素、ヒドロキシ、メチル、ベンジル、フェニル；

直接もしくはメチレン基を介して結合した、ナフチル、テトラヒドロナフチル、フリル、

50

チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、クロマニル、キノリルまたはテトラヒドロキノリルから選択され；

ここで、基 - NR<sup>13</sup>R<sup>15</sup>は、

ピロリジン、ピペリジン、ヘキサヒドロアゼピン、ピペラジン、ヘキサヒドロジアゼピン、モルホリン、ヘキサヒドロオキサゼピン、チオモルホリン、7 - アザ - ビシクロ[2, 2. 1]ヘプタン、2, 5 - ジアザ - ビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、インドリン、イソインドリン、(1 H) - ジヒドロキノリン、(1 H) - テトラヒドロキノリン、(2 H) - テトラヒドロイソキノリン、(4 H) - ジヒドロベンゾオキサジン、(4 H) - ジヒドロベンゾチアジン、(1 H) - テトラヒドロベンゾ[ b ]アゼピン、(1 H) - テトラヒドロベンゾ[ d ]アゼピン、(5 H) - テトラヒドロベンゾ[ b ]オキサアゼピン、(5 H) - テトラヒドロベンゾ[ b ]チアアゼピン、(10 H) - ジヒドロアクリジン、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロアクリダノン、(10 H) - ジヒドロフェナントリジン、(1 H) - ジヒドロベンゾ[ d, e ]イソキノリン、(10 H) - フェノチアジン、(5 H) - ジベンゾ[ b, f ]アゼピン、(5 H) - ジヒドロジベンゾ[ b, f ]アゼピン、(5 H) - ジヒドロジベンゾ[ c, e ]アゼピン、(5 H) - ジヒドロジベンゾジアゼピン、(11 H) - ジヒドロジベンゾ[ b, e ]オキサアゼピン (11 H) - ジヒドロジベンゾ[ b, e ]チアアゼピン、(5 H) - ジヒドロベンゾ[ b ]ピリド[3, 2 - f]アゼピンおよび(11 H) - 6 - オキソジヒドロベンゾ[ e ]ピリド[3, 2 - b][1, 4]ジアゼピンの

10

20

シリーズからの残基の窒素原子を介して結合した環を意味する]

から選択され、

ここで、

置換基中の芳香族環系は、ハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、トリフルオロメチル、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> - シクロアルキル、フェニル、ベンジル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシ、フッ素で全体にもしくは部分的に置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシ、ベンジルオキシ、フェノキシ、メルカプト、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルチオ、カルボキシ、C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub> - カルボキシアルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub> - カルボキシアルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ニトロ、アミノ、モノ - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノまたはジ - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) - アミノ、および芳香環上の2つの隣接する残基の場合、メチレンジオキシから選択された同一もしくは異なる基の1 ~ 3で、互いに独立して置換されてもよく、

30

ここで、基 G 中のアルキル、アルケニルおよびシクロアルキル残基は、ヒドロキシ、カルボキシ、C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、アミノ、モノ - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノおよびジ - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) アミノから選択される同一または異なる基の1または2で置換されていてもよい]

化合物に関する。

【0065】

さらに、特に好ましい具体例に従えば、この発明は、式(I)

[式中、R<sup>1</sup>は、水素、フッ素、メチル、トリフルオロメチル エチルチオから選択され

40

；

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それぞれ水素であり；

kは、意味0を有し、

Aは、ヒドロキシまたは1もしくは2のフッ素原子でそれぞれ任意に置換された、エチレン、プロピレンもしくはブチレン；または

OCH<sub>2</sub>、SCH<sub>2</sub>；

エチレンもしくは1, 3 - ブタジエニレン；

から選択され；

Dは、ヒドロキシで任意に置換されたC<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> - アルキレン；

C<sub>4</sub> - C<sub>6</sub>アルケニレン；

50

C<sub>4</sub> - C<sub>6</sub>アルキニレン ; または

C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>4</sub> - C<sub>6</sub>アルケニレンもしくはC<sub>4</sub> - C<sub>6</sub>アルキニレン [ 式中、1 または2のメチレン単位は、等配電子的にO、NH、COもしくはSO<sub>2</sub>で置き換えられる ]

から選択され;

Eは、ピペラジンまたはヘキサヒドロ - 1, 4 - ジアゼアゼピンから選択され; Gは、フェニル、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、ナフチルメチル、フルオレニル、フルオレニルメチル、アントリルメチル、ジヒドロジベンゾシクロヘプテニル;

フリルメチル、チエニルメチル、チアゾリルメチル、ピリジルメチル、ベンゾチエニルメチル、キノリルメチル、フェニルチエニルメチル、フェニルピリジルメチル、ベンゾシクロヘプタピリジニル、ジヒドロベンゾシクロヘプタピリジニル、ジヒドロジベンゾオキセピニル、ジヒドロジベンゾチエピニル、ジヒドロジベンゾアゼピニル、ジヒドロベンゾピリドジアゼピニル;

ホルミル、アセチル、ピバロイル、フェニルアセチル、ジフェニルアセチル、ジフェニルプロピオニル、ナフチルアセチル、ベンゾイル、ナフトイル、オキシフルオレニルカルボニル、オキシジヒドロアントリルカルボニル、ジオキシジヒドロアントリルカルボニル、フロイル、ピリジルアセチル、ピリジルカルボニル、クロモニルカルボニル、キノリルカルボニル、

フェニルリルアミノカルボニル、ナフチルアミノカルボニル、テトラヒドロナフチルアミノカルボニル、ジベンジルアミノカルボニル、ベンジルフェニルアミノカルボニル、ジフェニルアミノカルボニル、インドリニル - N - カルボニル、イソインゾリン - N - カルボニル、テトラヒドロキノリニル - N - カルボニル、カルバゾリル - N - カルボニル、テトラヒドロベンゾアゼピニル - N - カルボニル、ジヒドロジベンゾアゼピン - N - カルボニル、ジヒドロベンゾピリドアゼピニル - N - カルボニル、オキシジヒドロベンゾピリドアゼピニル - N - カルボニル;

メタンスルホニル、トルエンスルホニル、ナフチルスルホニル、キノリンスルホニルおよび

ジフェニルホスフィノイル

から選択され、

式中、芳香族環系は、ハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、トリフルオロメチル、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> - シクロアルキル、フェニル、ベンジル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシ、フッ素で全体にもしくは部分的に置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルコキシ、ベンジルオキシ、フェノキシ、メルカプト、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルチオ、カルボキシ、C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub> - カルボキシアルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub> - カルボキシアルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ニトロ、アミノ、モノ - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノまたはジ - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) - アミノ、および芳香環上の2つの隣接する残基の場合、メチレンジオキシから選択された同一もしくは異なる1 ~ 3の基で、互いに独立して置換されてもよい、

そこで、

基G中のアルキル、アルケニルおよびシクロアルキル残基は、

ヒドロキシ、カルボキシ、C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub> - アルコキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、アミノ、モノ - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルアミノまたはジ - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル) - アミノから選択される同一または異なる基の1または2で置換されていてもよい]

の化合物に関する。

【0066】

以下の最終生成物は、この発明の非常に好ましい具体例を表す:

a) N - [ 4 - ( 4 - ジフェニルメチルピペラジン - 1 - イル ) - 3 - ヒドロキシブチル ] - 3 - ピリジン - 3 - イル - アクリルアミド;

N - [ 3 - ( 4 - ジフェニルメチルピペラジン - 1 - イル ) - プロポキシ ] - 3 - ピリジ

10

20

30

40

50

- ン - 3 - イル - アクリルアミド ;
- N - [ 4 - ( 4 - ジフェニルメチルピペラジン - 1 - イル ) - 4 - オキソ - ブチル ] - 3 -  
- ピリジン - 3 - イル - アクリルアミド ;
- N - [ 3 - ( 4 - ジフェニルメチルピペラジン - 1 - スルホニル ) - プロピル ] - 3 - ピ  
リジン - 3 - イル - アクリルアミド ;
- N - { 2 - [ 2 - ( 4 - ジフェニルメチルピペラジン - 1 - イル ) - エトキシ ] - エチル  
} - 3 - ピリジン - 3 - イル - アクリルアミド ;
- N - ( 4 - { 4 - [ ビス - ( 4 - フルオロフェニル ) - メチル ] - ピペラジン - 1 - イル  
} - ブチ - 2 - イン - イル ) - 3 - ピリジン - 3 - イル - アクリルアミド ;
- N - { 4 - [ 4 - ( 4 - カルボキシフェニル - フェニルメチル ) - ピペラジン - 1 - イル  
] - ブチル } - 3 - ピリジン - 3 - イル - アクリルアミドおよび 10
- N - ( 4 - { 4 - [ ( 4 - アミノフェニル ) - フェニルメチル ] - ピペラジン - 1 - イル  
} - ブチル ) - 3 - ピリジン - 3 - イル - アクリルアミド ;
- b ) N - { 4 - [ 4 - ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ブチ  
ル } - 2 - ( ピリジン - 3 - イルオキシ ) - アセトアミド ;
- N - { 5 - [ 4 - ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ペンチル  
} - 3 - ピリジン - 3 - イル - アクリルアミド ;
- N - { 6 - [ 4 - ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ヘキシル  
} - 3 - ピリジン - 3 - イル - アクリルアミド ;
- 3 - ピリジン - 3 - イル - N - { 4 - [ 4 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタリン  
- 1 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ブチル } - アクリルアミド ; 20
- 3 - ピリジン - 3 - イル - N - { 4 - [ 4 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタリン  
- 1 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ブチル } - アクリルアミドおよび
- N - { 4 - [ 4 - ( ナフタリン - 1 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ブチル } - 3 -  
ピリジン - 3 - イル - アクリルアミド ;
- c ) N - [ 4 - ( 4 - ビフェニル - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - ブチル ] - 3 -  
ピリジン - 3 - イル - プロピオンアミド ;
- N - [ 5 - ( 4 - ビフェニル - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - ペンチル ] - 3 -  
ピリジン - 3 - イル - アクリルアミド ;
- N - [ 6 - ( 4 - ビフェニル - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - ヘキシル ] - 3 - ピ  
リジン - 3 - イル - アクリルアミド ; 30
- N - [ 4 - ( 4 - ビフェニル - 2 - イル - ピペラジン - 1 - l y ) - ブチル ] - 2 - ( ピ  
リジン - 3 - イルオキシ ) - アセトアミドならびに
- N - [ 4 - ( 4 - ビフェニル - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - ブチル ] - 5 - ( ピ  
リジン - 3 - イル ) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン酸アミド ;
- d ) N - { 4 - [ 4 - ( 10 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [ a , d ] シクロヘプテ  
ン - 5 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ブチル } - 3 - ピリジン - 3 - イル - プロピ  
オンアミド ;
- N - { 5 - [ 4 - ( 10 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [ a , d ] シクロヘプテン -  
5 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ペンチル } - 3 - ピリジン - 3 - イル - アクリル  
アミド ; 40
- N - { 6 - [ 4 - ( 10 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [ a , d ] シクロヘプテン -  
5 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ヘキシル } - 3 - ピリジン - 3 - イル - アクリル  
アミド ;
- N - { 4 - [ 4 - ( 10 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [ a , d ] シクロヘプテン -  
5 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ブチル } - 5 - ( ピリジン - 3 - イル ) - ペンタ  
- 2 , 4 - ジエン酸アミド ;
- N - { 4 - [ 4 - ( 6 , 11 - ジヒドロ - ジベンゾ [ b , e ] オキセピン - 11 - イル )  
- ピペラジン - 1 - イル ] - ブチル - 3 - ピリジン - 3 - イル - プロピオンアミドおよび
- N - { 2 - [ 4 - ( 6 , 11 - ジヒドロジベンゾ [ b , e ] チエピン - 11 - イル ) - ピ 50

- ペラジン - 1 - イル ] - エチル } - 3 - ピリジン - 3 - イル - アクリルアミド ;
- e ) N - [ 4 - ( 4 - ジフェニルアセチル - ピペラジン - 1 - イル ) - ブチル ] - 3 - ピリジン - 3 - イル - アクリルアミド ;
- N - [ 4 - ( 4 - ベンゾイルピペラジン - 1 - イル ) - ブチル ] - 3 - ピリジン - 3 - イル - アクリルアミド ;
- N - { 4 - [ 4 - ( 2 - アミノベンゾイル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ブチル } - 3 - ピリジン - 3 - イル - アクリルアミド ;
- N - { 4 - [ 4 - ( 4 - カルボキシベンゾイル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ブチル } - 3 - ピリジン - 3 - イル - アクリルアミド ;
- N - { 4 - [ 4 - ( ビフェニル - 2 - カルボニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ブチル } - 3 - ピリジン - 3 - イル - アクリルアミド ; 10
- N - { 4 - [ 4 - ( 9 - オキソ - 9 H - フルオレン - 4 - カルボニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ブチル } - 3 - ピリジン - 3 - イル - アクリルアミドおよび N - { 4 - [ 4 - ( フラン - 2 - カルボニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ブチル } - 3 - ピリジン - 3 - イル - アクリルアミド ;
- f ) N - { 4 - [ 4 - ( ナフタリン - 1 - イル - アミノカルボニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ブチル } - 3 - ピリジン - 3 - イル - プロピオンアミド ;
- N - { 4 - [ 4 - ( ジフェニルアミノカルボニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ブチル } - 3 - ピリジン - 3 - イル - アクリルアミド ;
- N - { 4 - [ 4 - ( ナフタリン - 2 - スルホニル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ブチル } - 3 - ピリジン - 3 - イル - アクリルアミドならびに 20
- N - [ 4 - ( 4 - ジフェニルホスフィノイル - ピペラジン - 1 - イル ) - ブチル ] - 3 - ピリジン - 3 - イル - アクリルアミド ;
- g ) N - [ 4 - ( 4 - ビフェニル - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - ブチル ] - 3 - ピリジン - 3 - イル - アクリルアミド ;
- N - { 4 - [ 4 - ( 9 H - フルオレン - 9 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ブチル } - 3 - ピリジン - 3 - イル - アクリルアミドおよび
- N - { 4 - [ 4 - ( 10 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [ a , d ] シクロヘプテン - 5 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - ブチル } - 3 - ピリジン - 3 - イル - アクリルアミド。 30

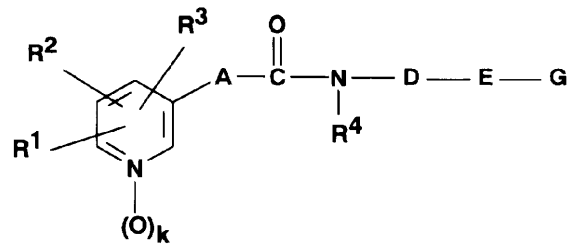
以下に、それぞれの特定の置換基の定義を有する一連の化合物を表 1 に示すが、この発明の化合物を説明するためのもので、限定するものではない。

【 0 0 6 7 】

【 表 1 】

表 1:

本発明に従った式 (I) の化合物  
物の例示



10


Nr	$R^1 - R^3$	k	A	$R^4$	D-E-G
1	H	0	$CH_2CH_2$	H	$CH_2CH_2CH_2CH_2-N$
2	H	0	$CH=CH$	H	$CH_2CH_2CH_2CH_2-N$
3	H	0	$CH=CH$	H	$CH_2CH_2CH_2CH_2-N$
4	H	0	$CH=CH$	H	$CH_2CH_2CH_2CH_2-N$
5	H	0	$CH_2CH_2$	H	$CH_2CH_2CH_2CH_2-N$
6	H	0	$CH=CH$	H	$CH_2CH_2CH_2CH_2-N$
7	H	0	$CH=CH$	H	$CH_2CH_2CH_2CH_2-N$
8	H	0	$CH_2CH_2$	H	$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-N$

20

30

【 0 0 6 8 】

【 表 1 ( つ づ き ) 】

Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	k	A	R <sup>4</sup>	D-E-G
9	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	<chem>CCCCN1CCN(CC2CCOCC2)CC1</chem>
10	H	0	CH=CH	H	<chem>C#CCN1CCN(Cc2ccccc2)CC1</chem>
11	H	0	OCH <sub>2</sub>	H	<chem>CCCCN1CC(C)N(Cc2ccccc2)CC1</chem>
12	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	<chem>CCOCCN1CCN(Cc2ccccc2)CC1</chem>
13	H	0		H	<chem>CCCCN1CCN(CCc2ccccc2)CC1</chem>
14	H	0	CH=CH	H	<chem>CCN1CCN(CCc2ccccc2O)CC1</chem>
15	H	0	CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCN(Cc2ccc(cc2)C(=O)O)CC1</chem>
16	H	0	CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCN(Cc2ccccc2-c3ccccc3)CC1</chem>
17	H	0	CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCN(Cc2ccccc2C(=O)O)CC1</chem>
18	H	0	CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCN(Cc2ccc3ccccc32)CC1</chem>

10

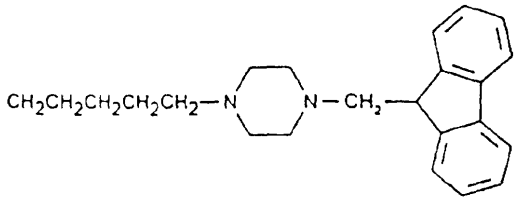
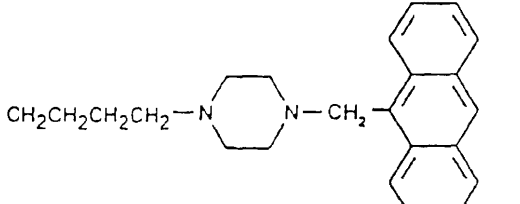
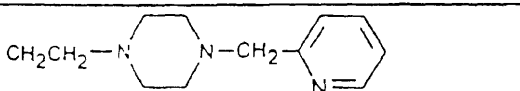
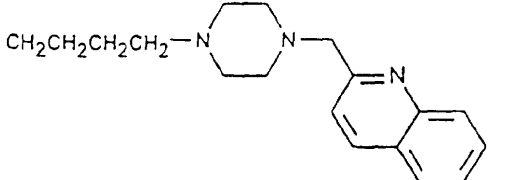
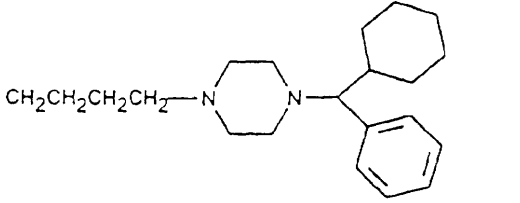
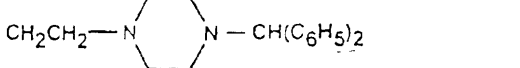
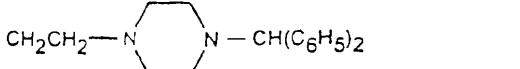
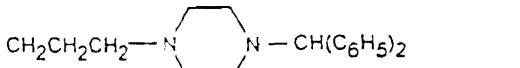
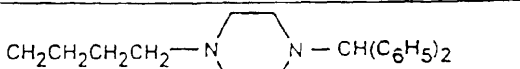
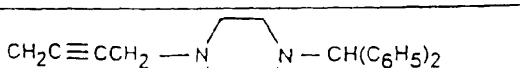
20

30

【 0 0 6 9 】

【 表 1 ( つ づ き ) 】



Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	k	A	R <sup>4</sup>	D-E-G
19	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	
20	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	
21	H	0	OCH <sub>2</sub>	H	
22	H	0	CH=CH	H	
23	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
24	H	0	OCH <sub>2</sub>	H	
25	H	0	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	
26	H	0	C≡C	H	
27	H	0	OCH <sub>2</sub>	H	
28	H	0	CH=CH	H	

【 0 0 7 0 】

【 表 1 ( つ づ き ) 】

10

20

30

40

Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	k	A	R <sup>4</sup>	D-E-G
29	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{---N---CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$
30	H	0	CH=CH	H	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---N---CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$
31	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{---N---CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$
32	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{---N---CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$
33	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH---C}(=\text{O})\text{---N---CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$
34	H	0	SCH <sub>2</sub>	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---N---CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$
35	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{---N---CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$
36	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{---N---CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$
37	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C---CH=CHCH}_2\text{---N---CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$
38	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---N---CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ with methyl groups at the 2 and 6 positions of the piperidine ring
39	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---N---CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ with a hydroxymethyl group at the 2 position of the piperidine ring
40	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---N---CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ with a methoxycarbonyl group at the 2 position of the piperidine ring
41	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---N---CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ with a carbonyl group at the 2 position of the piperidine ring

【 0 0 7 1 】

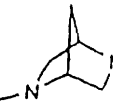




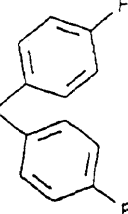

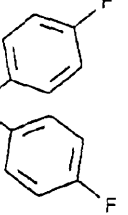

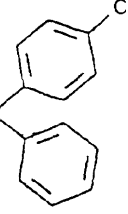


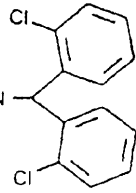
【 表 1 ( つづき ) 】

10

20

30

40

Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	k	A	R <sup>4</sup>	D-E-G
42	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$  $\text{NCH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$
43	H	0	OCH <sub>2</sub>	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$  $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$
44	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$
45	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ $\text{OH}$
46	5-F	0	$\text{CH}_2\text{CH}$ $\text{OH}$	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$  $\text{N}$ 
47	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}$  $\text{N}$ 
48	H	0	OCH <sub>2</sub>	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$  $\text{N}$ 
49	H	0		H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$  $\text{N}$ 

【 0 0 7 2 】

【 表 1 ( つ づ き ) 】

Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	k	A	R <sup>4</sup>	D-E-G
50	H	0	CH=CH	H	<chem>Clc1ccccc1N2CCN(CC2)CCCCO</chem>
51	H	0	CH=CH	H	<chem>Clc1ccccc1N2CCN(CC2)C(=O)CCNC</chem>
52	H	0	CH=CH	H	<chem>Clc1ccccc1N2CCN(CC2)CC#CC</chem>
53	H	0	CH=CH	H	<chem>Clc1ccccc1N2CCN(CC2)CCCCO</chem>
54	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	<chem>Clc1ccccc1N2CCN(CC2)CCCCO</chem>
55	H	0	CH=CH	H	<chem>Clc1ccccc1N2CCN(CC2)CCCCO</chem>

【 0 0 7 3 】

【表 1 ( つづき ) 】

10

20

30

40

Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	k	A	R <sup>4</sup>	D-E-G
56	H	0	CH=CH	H	
57	H	0	CH=CH	H	
58	6-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> S	0	CH=CH	H	
59	H	0		H	
60	H	0	OCH <sub>2</sub>	H	
61	6-CH <sub>3</sub>	0	CH=CH	H	
62	H	0	CH=CH	H	

10

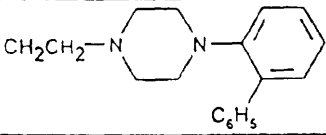
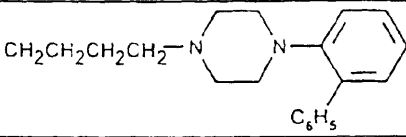
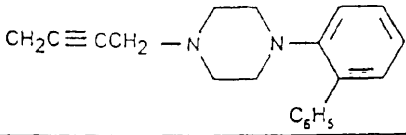
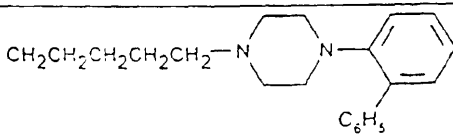
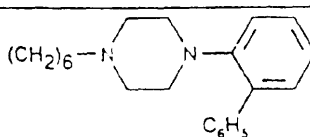
20

30

40

【 0 0 7 4 】

【 表 1 ( つ づ き ) 】

Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	k	A	R <sup>4</sup>	D-E-G
63	H	0	CH=CH	H	
64	H	0	CH2CH2	H	
65	H	0	CH2CH2	OH	"
66	H	0	CH2CH2	CH3	"
67	H	0	CH2CH2	$\begin{array}{c} \text{C}=\text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}=\text{CH}_2 \end{array}$	"
68	H	0	CH=CH	H	"
69	H	1	CH=CH	H	"
70	5-F	0	CH=CH	H	"
71	6-CH <sub>3</sub>	0	CH=CH	H	"
72	6-CF <sub>3</sub>	0	CH=CH	H	"
73	H	0	OCH <sub>2</sub>	H	"
74	H	0	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH} \\   \\ \text{OH} \end{array}$	H	"
75	H	0	$\begin{array}{c} \text{CH}=\text{C} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	"
76	H	0	CH=CH·CH=CH	H	"
77	H	0	$\begin{array}{c} \text{C}=\text{CH} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	
78	H	0	CH=CH·CH=CH	H	"
79	H	0	CH=CH	H	
80	H	0	CH2CH2	H	
81	H	0	CH=CH	H	"

【 0 0 7 5 】

【 表 1 ( つづき ) 】

Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	k	A	R <sup>4</sup>	D-E-G
82	2-CH <sub>3</sub> O	0	CH=CH	H	"
83	H	0	CH=CH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N<img alt="piperazine ring" data-bbox="680 135 715 165"/>-N<img alt="phenyl ring" data-bbox="715 135 765 165"/>-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
84	6-CF <sub>3</sub>	0	CH=CH	H	"
85	H	0	CH=CH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N<img alt="piperazine ring" data-bbox="680 195 715 225"/>-N<img alt="fluorene system" data-bbox="715 195 765 265"/>
86	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N<img alt="piperazine ring" data-bbox="680 275 715 305"/>-N<img alt="fluorene system" data-bbox="715 275 765 345"/>
87	H	0	CH=CH	H	"
88	H	1	CH=CH	H	"
89	6-CH <sub>3</sub> O	0	CH=CH	H	"
90	H	0	CH=CH	CH <sub>3</sub>	"
91	H	0	CH=CH-CH=CH	H	"
92	H	0	CH=CH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N<img alt="piperazine ring" data-bbox="680 455 715 485"/>-N<img alt="fluorene system" data-bbox="715 455 765 525"/>
93	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N<img alt="piperazine ring" data-bbox="680 535 715 565"/>-N<img alt="fluorene system" data-bbox="715 535 765 605"/>
94	H	0	CH=CH	H	"
95	5-F	0	CH=CH	H	CH <sub>2</sub> CH=CHCH <sub>2</sub> -N<img alt="piperazine ring" data-bbox="680 625 715 655"/>-N<img alt="fluorene system" data-bbox="715 625 765 695"/>
96	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N<img alt="piperazine ring" data-bbox="680 705 715 735"/>-N<img alt="fluorene system" data-bbox="715 705 765 775"/>

10

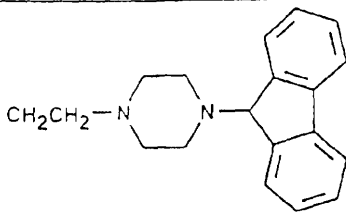
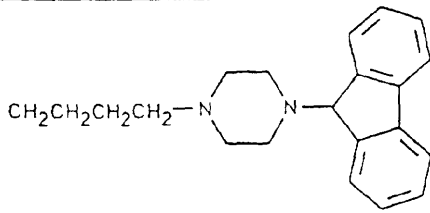
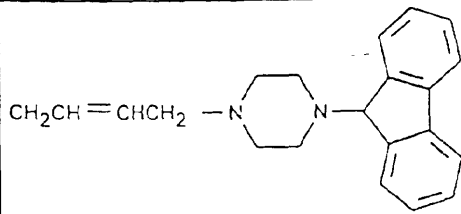
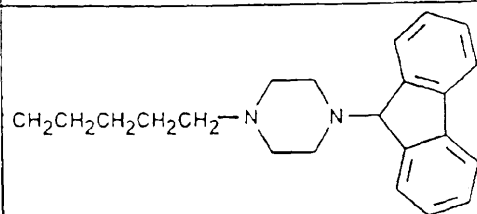
20

30

40

【 0 0 7 6 】

【表 1 ( つづき ) 】

Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	k	A	R <sup>4</sup>	D-E-G
97	H	0	CH=CH	H	"
98	H	0	CH=CH	H	
99	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	
100	H	0	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH} \\   \\ \text{OH} \end{array}$	H	"
101	H	0	CH=CH	H	"
102	6-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> S	0	CH=CH	H	"
103	5-F	0	CH=CH	H	"
104	H	1	CH=CH	H	"
105	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"
106	H	0	OCH <sub>2</sub>	H	"
107	H	0	$\begin{array}{c} \text{CH}=\text{C} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	"
108	6-CH <sub>3</sub>	0	CH=CH	H	
109	H	0	CH=CH-CH=CH	H	"
110	H	0	CH=CH	H	

【 0 0 7 7 】

【表 1 ( つづき ) 】

10

20

30

40



Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	k	A	R <sup>4</sup>	D-E-G
111	H	0	CH=CH	H	
112	6-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O	0	CH=CH	H	"
113	H	0	CH=CH	H	
114	H	0	CH=CH	H	
115	H	0	CH=CH	H	
116	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	
117	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OH	"
118	H	0	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH} \\   \\ \text{OH} \end{array}$	H	"
119	H	0	CH=CH	H	"
120	H	1	CH=CH	H	"

【 0 0 7 8 】

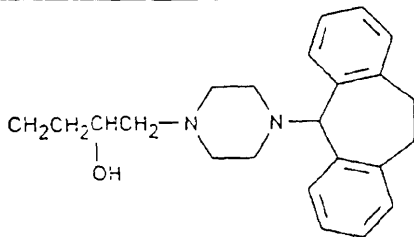
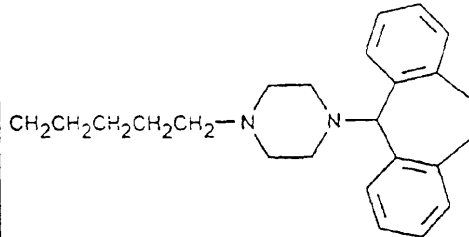
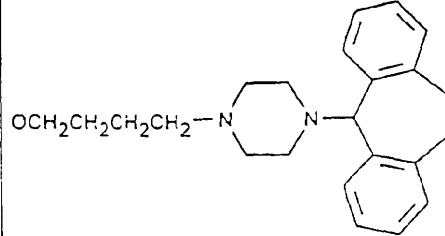
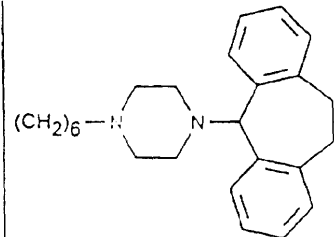
【表 1（つづき）】

10

20

30

40

Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	k	A	R <sup>4</sup>	D-E-G
121	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0	CH=CH	H	"
122	H	0	CH=C   C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	"
123	H	0	CH=CH-CH=CH	H	"
124	H	0	OCH <sub>2</sub>	H	
125	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	"
126	H	0	CH=CH	H	
127	H	0	CHCH <sub>2</sub>   CH <sub>3</sub>	H	
128	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	"
129	H	0	CH=CH	H	

10

20

30

【 0 0 7 9 】

【 表 1 ( つ づ き ) 】

Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	k	A	R <sup>4</sup>	D-E-G
130	H	0	CH=CH	H	
131	H	0	CH=CH	H	
132	H	0	CH=CH	H	
133	H	0	CH=CH	H	
134	H	0	CH2CH2	H	
135	H	0	CH=CH	H	"
136	H	0	CH=CH	H	

10

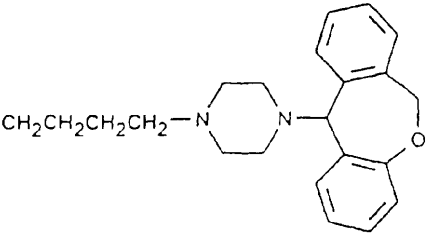
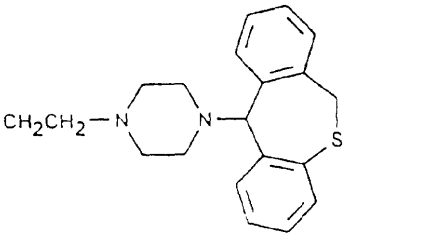
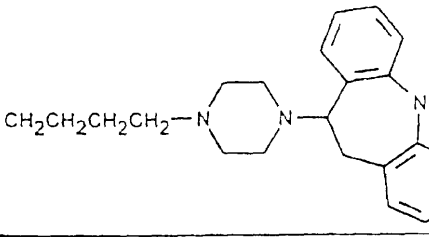
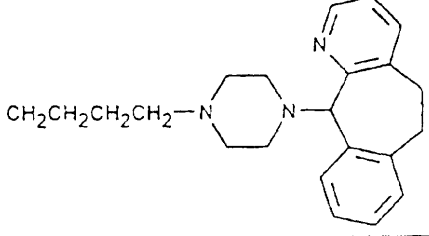
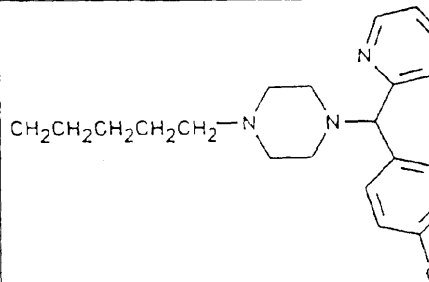
20

30

40

【 0 0 8 0 】

【表 1 ( つづき ) 】

Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	k	A	R <sup>4</sup>	D-E-G
137	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	
138	H	0	CH=CH	H	
139	H	0	CH=CH	H	
140	H	0	OCH <sub>2</sub>	H	
141	H	0	CH=CH	H	"
142	H	0	CH=CH-CH=CH	H	"
143	H	0	CH=CH	H	

【 0 0 8 1 】

【表 1 ( つづき ) 】

10

20

30

40

Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	k	A	R <sup>4</sup>	D-E-G
144	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	
145	H	0	CH=CH	H	
146	H	0	CH=CH	H	
147	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	
148	H	0	CH=CH	H	
149	H	0	CH=CH	H	

【 0 0 8 2 】

【表 1 ( つづき ) 】

Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	k	A	R <sup>4</sup>	D-E-G
150	H	0	CH=CH	H	
151	H	0	CH=CH	H	
152	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	
153	H	0	CH=CH	H	
154	H	0	CH=CH	H	
155	H	0	CH=CH	H	
156	H	0	OCH <sub>2</sub>	H	
157	H	0	CH=CH	H	
158	H	0	CH=CH	H	
159	H	0	CH=CH	H	

10

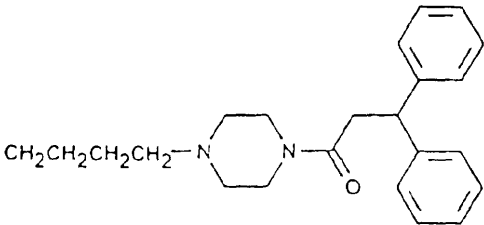
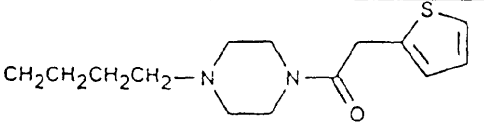
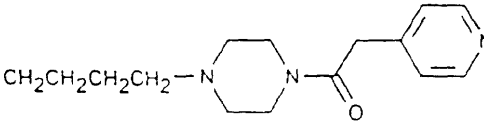
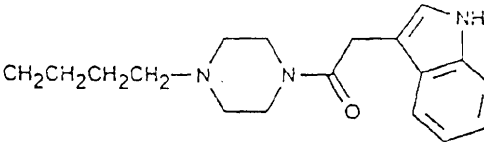
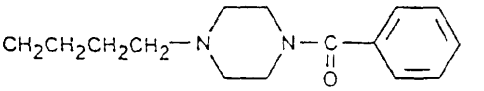
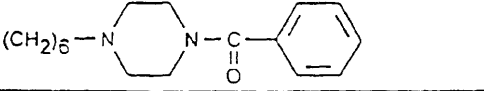
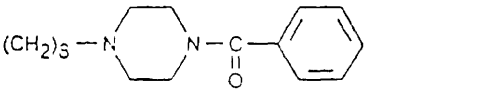
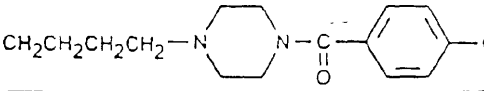
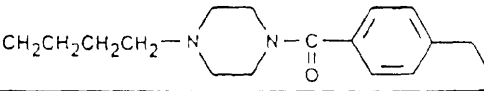

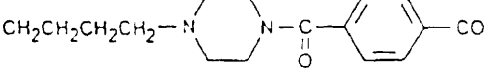
20

30

40

【 0 0 8 3 】

【 表 1 ( つ づ き ) 】

Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	k	A	R <sup>4</sup>	D-E-G
160	H	0	CH=CH	H	
161	H	0	CH=CH	H	
162	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	
163	H	0	CH=CH	H	
164	H	0	CH=CH	H	
165	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	
166	H	0	CH=CH	H	"
167	H	0	CH=CH	H	
168	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	
169	H	0	CH=CH	H	"
170	H	0	CH=CH	H	
171	H	0	CH=CH	H	
172	H	0	CH=CH	H	

【 0 0 8 4 】

【 表 1 ( つ づ き ) 】

10

20

30

40

Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	k	A	R <sup>4</sup>	D-E-G
173	H	0	CH=CH	H	
174	H	0	CH=CH	H	
175	H	0	CH2CH2	H	
176	H	0	CH=CH	H	
177	H	0	CH=CH	H	
178	H	0	CH2CH2	H	
179	H	0	CH=CH	H	
180	H	0	CH=CH	H	
181	H	0	CH=CH	H	
182	H	0	CH2CH2		
183	H	0	CH=CH	H	"

【 0 0 8 5 】

【表 1 ( つづき ) 】

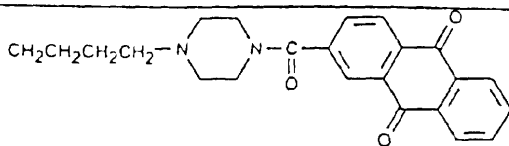
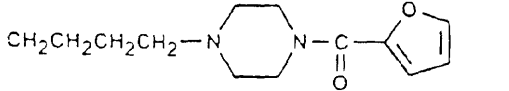
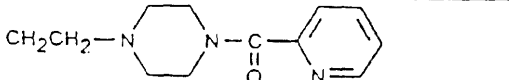
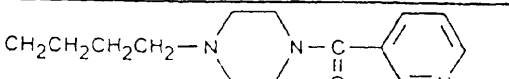
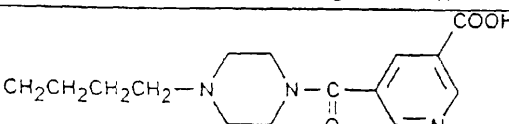
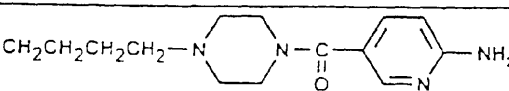
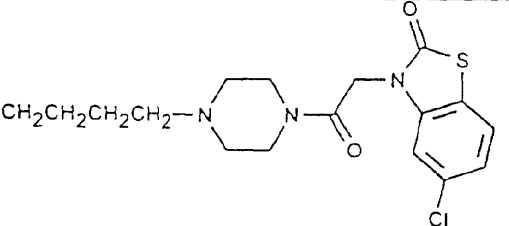
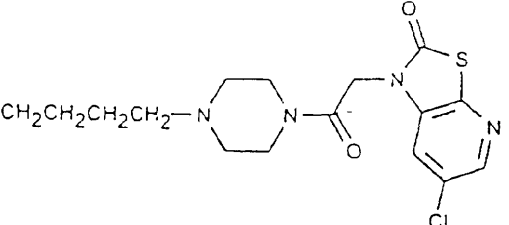
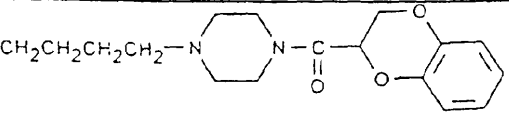
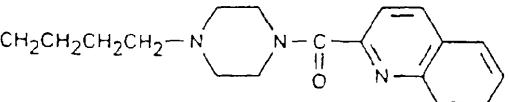
10

20

30

40



Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	k	A	R <sup>4</sup>	D-E-G
184	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	
185	5-CF <sub>3</sub>	0	CH=CH	H	
186	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	
187	H	0	CH=CH-CH=CH	H	
188	H	0	CH=CH	H	
189	H	0	CH=CH	H	
190	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	
191	H	0	CH=CH	H	
192	H	0	CH=CH	H	
193	H	0	CH=CH	H	

【 0 0 8 6 】

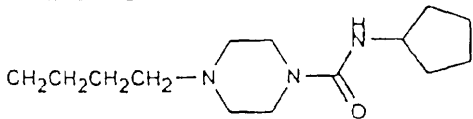
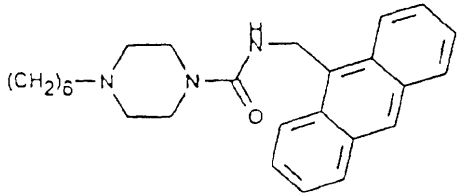
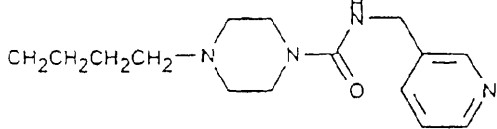
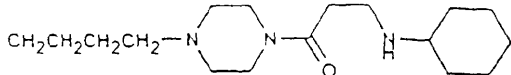
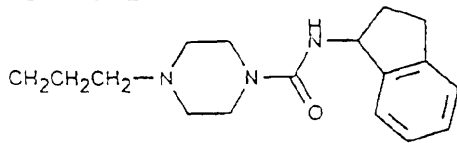
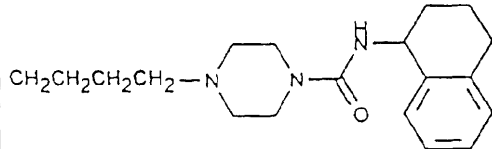
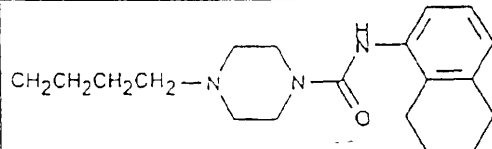
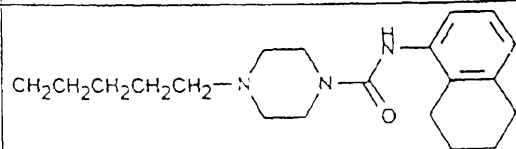
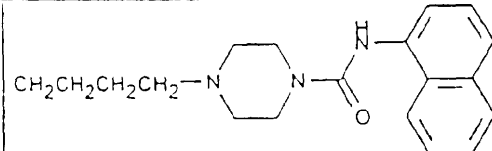
【 表 1 ( つづき ) 】

10

20

30

40

Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	k	A	R <sup>4</sup>	D-E-G
194	H	0	CH=CH	H	
195	H	0	CH=CH	H	
196	H	0	CH=CH·CH=CH	H	
197	H	0	CH=CH	H	
198	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	
199	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	
200	H	0	OCH <sub>2</sub>	H	
201	H	0	CH=CH	H	
202	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	

【 0 0 8 7 】

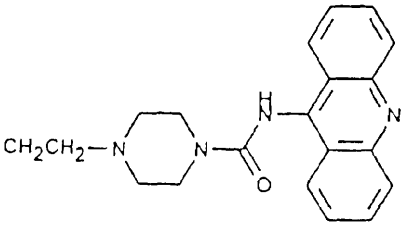
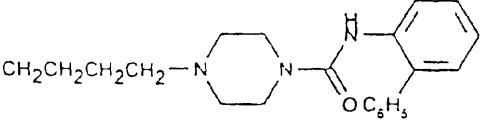
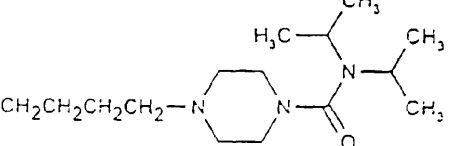
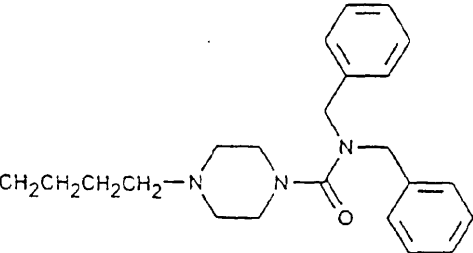
【表 1 ( つづき ) 】

10

20

30

40

Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	k	A	R <sup>4</sup>	D-E-G
203	H	0	CH=CH	H	
204	H	0	CH=CH	H	
205	6-CH <sub>3</sub>	0	CH=CH	H	
206	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	

【 0 0 8 8 】

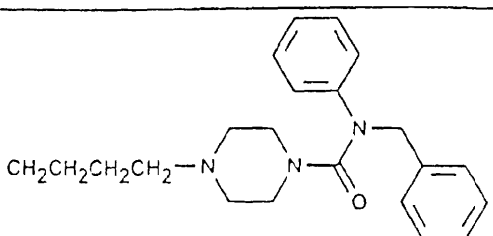
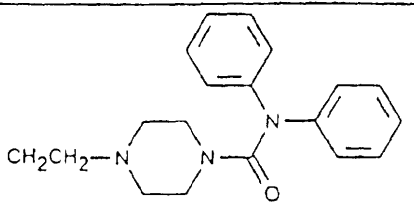
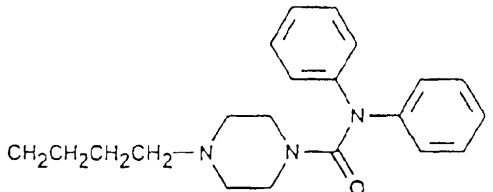
【 表 1 ( つ づ き ) 】

10

20

30

40

Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	k	A	R <sup>4</sup>	D-E-G
207	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	
208	H	0	CH=CH	H	
209	H	0	CH=CH	H	

10

20

【 0 0 8 9 】

【 表 1 ( つ づ き ) 】

Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	k	A	R <sup>4</sup>	D-E-G
210	H	0	CH=CH	H	
211	H	0	CH=CH	H	
212	H	0	CH=CH	H	
213	H	0	CH=CH	H	
214	H	0	CH=CH	H	
215	H	0	CH2CH2	H	
216	H	0	CH=CH	H	
217	H	0	CH2CH2	H	

【 0 0 9 0 】

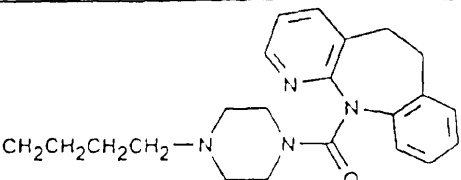
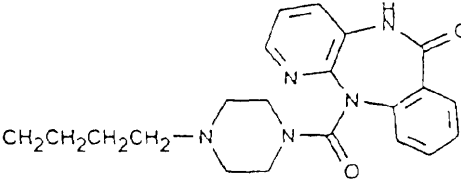
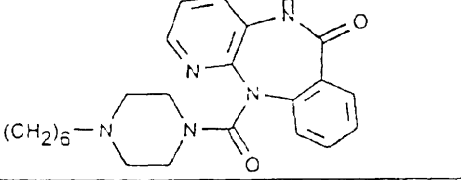


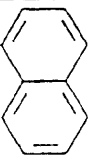
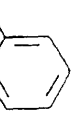
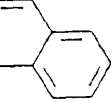
【 表 1 ( つづき ) 】

10

20

30

40

Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	k	A	R <sup>4</sup>	D-E-G
218	H	0	CH=CH	H	
219	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	
220	H	0	CH=CH	H	
221	H	0	CH=CH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N-SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
222	H	0	CH=CH-CH=CH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N-SO <sub>2</sub> - 
223	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -N-SO <sub>2</sub> - 
224	H	0	CH=CH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N-SO <sub>2</sub> - 
225	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	"
226	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N-SO <sub>2</sub> - 
227	H	0	CH=CH	H	"
228	H	0	CH=CH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N-SO <sub>2</sub> - 

【 0 0 9 1 】

【表 1 ( つづき ) 】

10

20

30

40

Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	k	A	R <sup>4</sup>	D-E-G
229	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	
230	5-F	0	CH=CH	H	
231	H	0	CH=CH	H	
232	H	0	CH=CH	H	
233	H	0	OCH <sub>2</sub>	H	"
234	H	0	CH=CH	H	
235	H	0	CH=CH-CH=CH	H	"
236	6-CH <sub>3</sub>	0	CH=CH	H	
237	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	

10

20

30

【 0 0 9 2 】

【 表 1 ( つ づ き ) 】

Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	k	A	R <sup>4</sup>	D-E-G
238	H	0	CH=CH	H	
239	H	0	CH=CH	H	
240	H	0	CH=CH	H	
241	H	0	CH=CH·CH=CH	H	
242	H	0	CH2CH2	H	
243	H	0	CH=CH	H	"
244	H	0	CH=CH	H	
245	H	0		H	
246	H	0	C≡C	H	
247	H	0	CH=CH	H	
248	H	0	CH2CH2	H	

【 0 0 9 3 】

【表 1 ( つづき ) 】



Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	k	A	R <sup>4</sup>	D-E-G
249	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	<chem>CH2CH2CH2CH2CH2N1CCN(C1)C(=O)OC2=CC=CC=C2</chem>
250	H	0	CH=CH	H	<chem>CH2CH2N1CCNCC1</chem>
251	H	0	CH=CH	H	<chem>CH2CH2CH2CH2N1CCNCC1</chem>
252	H	0	CH=CH	H	<chem>CH2CH2CH2N1CCN(C1)C2=CC=CC=C2</chem>
253	H	0	OCH <sub>2</sub>	H	<chem>CH2CH2CH2CH2N1CCN(C1)CC2=CC=CC=C2</chem>
254	H	0	CH=CH-CH=CH	H	<chem>CH2CH2N1CCN(C1)CC2=CC=CC=C2</chem>
255	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	<chem>CH2CH2CH2CH2N1CCN(C1)C(C)C2=CC=CC=C2</chem>
256	H	0	CH=CH	H	<chem>CH2CH2CH2CH2N1CCN(C1)CC2=CC=CC=C2</chem>
257	H	0	OCH <sub>2</sub>	H	<chem>CH2CH2CH2CH2N1CCN(C1)CC(C2=CC=CC=C2)C3=CC=CC=C3</chem>
258	H	0	CH=CH	H	<chem>CH2C#CCN1CCN(C1)CC(C2=CC=CC=C2)C3=CC=CC=C3</chem>
259	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	<chem>CH2CH2OCH2CH2N1CCN(C1)CC(C2=CC=CC=C2)C3=CC=CC=C3</chem>

10

20

30

40

【 0 0 9 4 】

【 表 1 ( つづき ) 】

Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	k	A	R <sup>4</sup>	D-E-G
250	H	0	CH <sub>2</sub> CHF	H	
261	H	0	C≡C	H	
262	H	0	CH=CH	H	
263	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	
264	H	0	CH=CH	H	
265	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	
266	H	0	CH=CH	H	"
267	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	
268	H	0	CH=CH	H	"

【 0 0 9 5 】

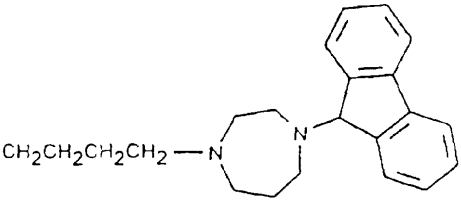
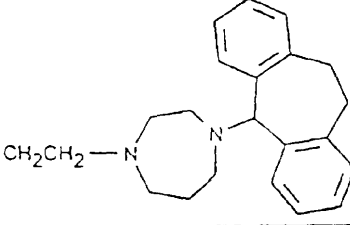
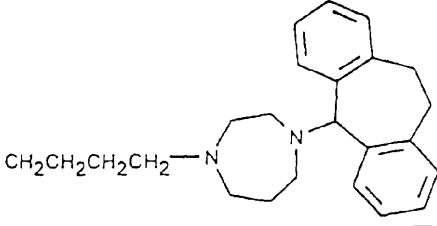
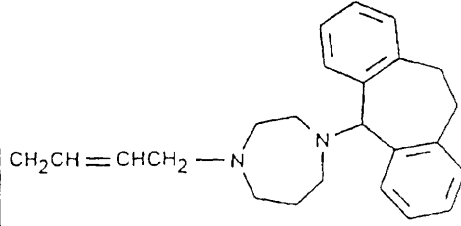
【 表 1 ( つ づ き ) 】

10

20

30

40

Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	k	A	R <sup>4</sup>	D-E-G
269	H	0	$\begin{array}{c} \text{CH}=\text{C} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	"
270	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	
271	H	0	CH=CH	H	"
272	H	0	CH=CH	H	
273	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	
274	H	0	OCH <sub>2</sub>	H	"
275	H	0	CH=CH	H	"
276	6-CF <sub>3</sub>	0	CH=CH	H	"
277	H	1	CH=CH	H	"
278	H	0	CH=CH	CH <sub>3</sub>	"
279	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	

10

20

30

【 0 0 9 6 】

【表 1 ( つづき ) 】

Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	k	A	R <sup>4</sup>	D-E-G
280	H	0	CH=CH	H	<chem>CH2CH2OCH2CH2N1CCN(CC1)c2c3ccccc3cc2</chem>
281	H	0	CH=CH	H	<chem>(CH2)5N1CCN(CC1)c2c3ccccc3cc2</chem>
282	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	<chem>CH2CH2N1CCN(CC1)c2c3ccccc3cc2</chem>
283	H	0	CH=CH	H	<chem>CH2CH2CH2CH2N1CCN(CC1)c2c3ccccc3cc2</chem>
284	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	<chem>CH2CH2N1CCN(CC1)C(=O)Cc2ccccc2</chem>
285	H	0	CH=CH	H	<chem>CH2CH=CHCH2N1CCN(CC1)C(=O)C(c2ccccc2)c3ccccc3</chem>

10

20

30

【 0 0 9 7 】

【 表 1 ( つ づ き ) 】

Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	k	A	R <sup>4</sup>	D-E-G
286	H	0	CH <sub>2</sub>	H	
287	H	0	CH=CH	H	
288	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	
289	H	0	CH=CH	H	
290	H	0	CH=CH	H	
291	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	
292	H	0	CH=CH	H	
293	H	0	CH=CH	H	
294	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	

10

20

30

40

【 0 0 9 8 】

【 表 1 ( つづき ) 】

Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	k	A	R <sup>4</sup>	D-E-G
295	H	0	CH=CH	H	
296	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	
297	H	0	CH=CH	H	
298	H	0	CH=CH	H	
299	H	0	CH=CH	H	
300	H	0	OCH <sub>2</sub>	H	
301	H	0	CH=CH	H	
302	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	

【 0 0 9 9 】

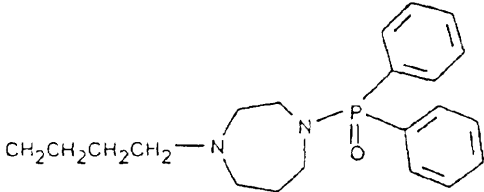
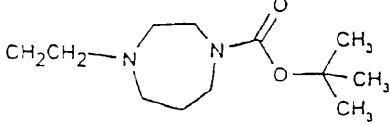
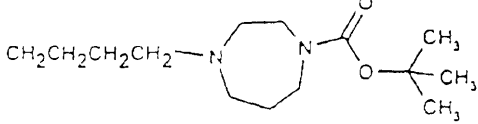
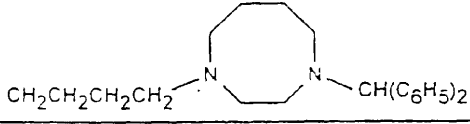
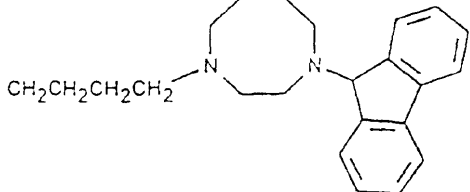
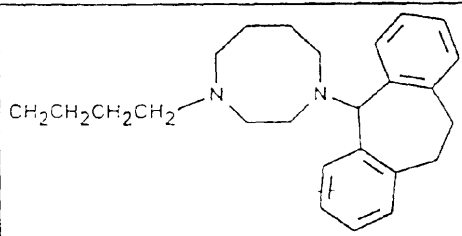
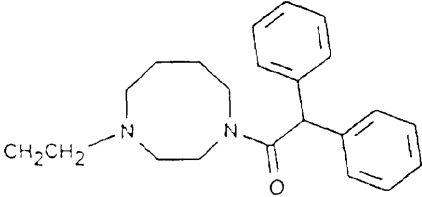
【 表 1 ( つづき ) 】

10

20

30

40

Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	k	A	R <sup>4</sup>	D-E-G
303	H	0	CH=CH	H	
304	H	0	CH=CH	H	
305	H	0	CH=CH	H	
306	H	0	CH=CH	H	
307	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	
308	H	0	CH=CH	H	
309	H	0	CH=CH-CH=CH	H	"
310	H	0	CH=CH	H	

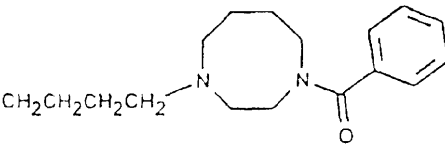
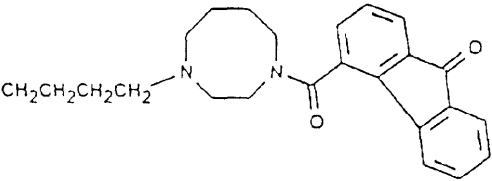
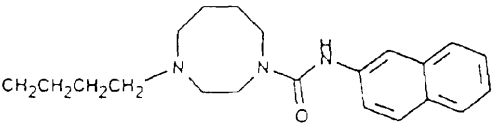
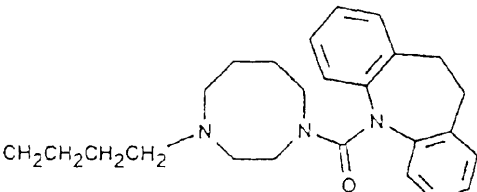
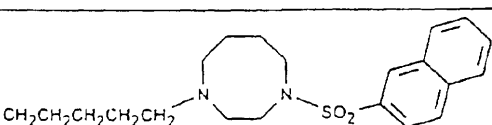
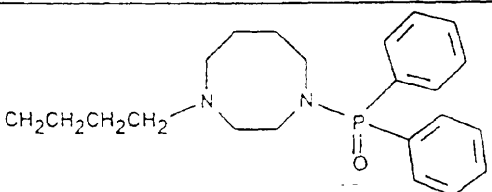
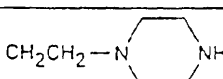
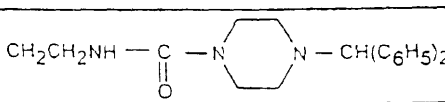
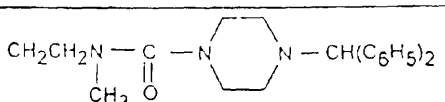
10

20

30

【 0 1 0 0 】

【 表 1 ( つ づ き ) 】

Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	k	A	R <sup>4</sup>	D-E-G
311	H	0	CH=CH	H	
312	H	0	CH=CH	H	
313	H	0	OCH <sub>2</sub>	H	
314	H	0	CH=CH	H	
315	H	0	CH=CH	H	
316	H	0	CH=CH	H	
317	H	0	CH=CH	H	
318	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	
319	H	0	CH=CH-CH=CH	H	"
320	H	0	CH=CH	CH <sub>3</sub>	

10

20

30

【 0 1 0 1 】

【 表 1 ( つ づ き ) 】

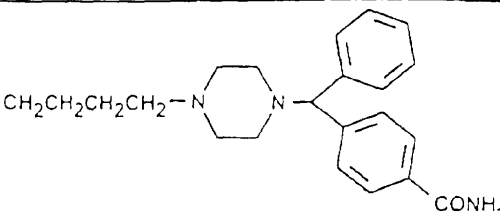
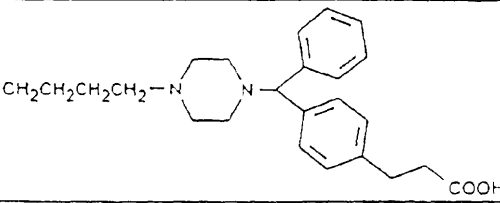
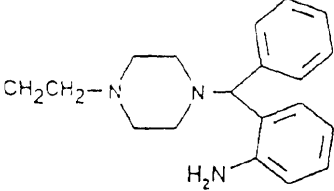
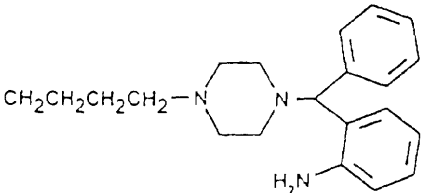
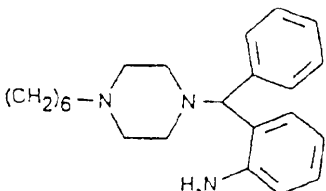
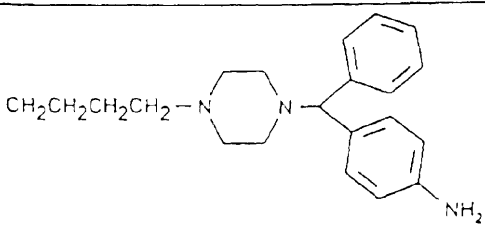
40



Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	k	A	R <sup>4</sup>	D-E-G
321	H	0	CH=CH	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{---} \text{---} \end{array} \text{N}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$
322	H	0	CH=CH	H	
323	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	
324	H	0	CH=CH	H	"
325	H	0	CH=CH	H	
326	H	0	CH=CH	H	
327	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	
328	H	0	CH=CH	H	

【 0 1 0 2 】

【表 1（つづき）】

Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	k	A	R <sup>4</sup>	D-E-G
329	H	0	CH=CH	H	 <chem>NC(=O)c1ccc(cc1)CN2CCN(CC2)CCCC3=CC=CC=C3N</chem>
330	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	 <chem>NC(=O)CCc1ccc(cc1)CN2CCN(CC2)CCCC3=CC=CC=C3N</chem>
331	H	0	CH=CH	H	 <chem>Nc1ccc(cc1)CN2CCN(CC2)CCCC3=CC=CC=C3N</chem>
332	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	 <chem>Nc1ccc(cc1)CN2CCN(CC2)CCCC3=CC=CC=C3N</chem>
333	H	0	CH=CH	H	"
334	H	0	CH=CH-CH=CH	H	"
335	H	0	CH=CH	H	 <chem>Nc1ccc(cc1)CN2CCN(CC2)CCCC3=CC=CC=C3N</chem>
336	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	 <chem>Nc1ccc(cc1)CN2CCN(CC2)CCCC3=CC=CC=C3N</chem>
337	H	0	CH=CH	H	"

【 0 1 0 3 】

【表 1 ( つづき ) 】

10

20

30

40

Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	k	A	R <sup>4</sup>	D-E-G
338	H	0	SCH <sub>2</sub>	H	
339	H	0	SCH <sub>2</sub>	H	
340	H	0	CH=CH	H	
341	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	
342	H	0	CH=CH	H	
343	H	0	SCH <sub>2</sub>	H	
344	H	0	CH=CH	CH <sub>3</sub>	
345	H	0	SCH <sub>2</sub>	H	

【 0 1 0 4 】

【 表 1 ( つづき ) 】

10

20

30

40

Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	k	A	R <sup>4</sup>	D-E-G
346	H	0	CH=CH	H	<chem>CCCCNC(=O)N1CCN(CC1)c2c3ccccc3cc2</chem>
347	H	0	CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCN(CC1)C(=O)c2cc(O)ccc2</chem>
348	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	<chem>CCCCN1CCN(CC1)C(=O)c2cc(N)ccc2</chem>
349	H	0	CH=CH	H	"
350	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	<chem>CCCCN1CCN(CC1)C(=O)c2cc(C(=O)O)ccc2</chem>
351	H	0	CH=CH	H	"
352	H	0	CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCN(CC1)C(=O)c2cc(N=O)ccc2</chem>
353	H	0	CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCN(CC1)C(=O)c2cc(CS)ccc2</chem>
354	H	0	CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCN(CC1)C(=O)c2ccc(CC(=O)O)cc2</chem>
355	H	0	CH=CH	H	<chem>CCCCN1CCN(CC1)C(=O)c2cc(O)c(N)cc2</chem>
356	H	0	CH=CH	H	<chem>CCN1CCN(CC1)C(=O)c2c3ccccc3c2c4c5ccccc5n4</chem>

10

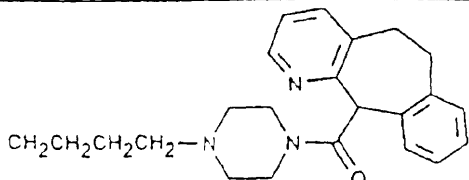
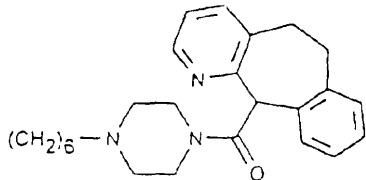
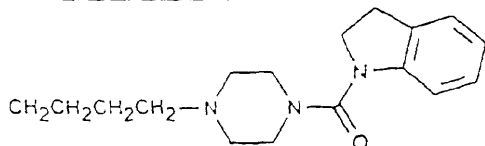
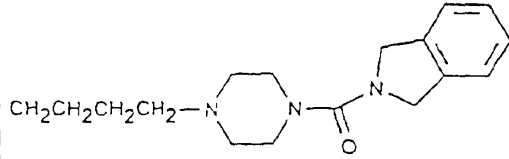
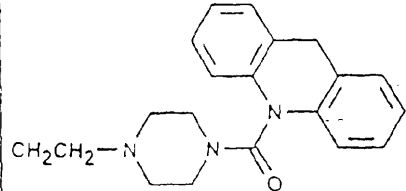
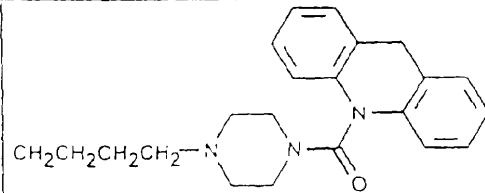
20

30

40

【 0 1 0 5 】

【表 1 ( つづき ) 】

Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	k	A	R <sup>4</sup>	D-E-G
357	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	
358	H	0	CH=CH	H	"
359	H	0	CH=CH	H	
360	H	0	CH=CH	H	
361	H	0	CH=CH-CH=CH	H	"
362	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	
363	H	0	CH=CH	H	"
364	H	0	CH=CH	H	
365	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	

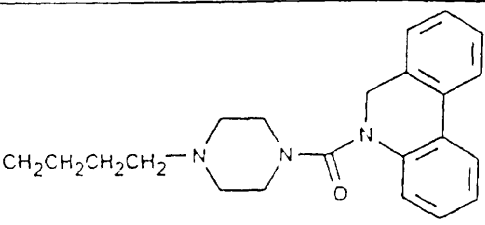
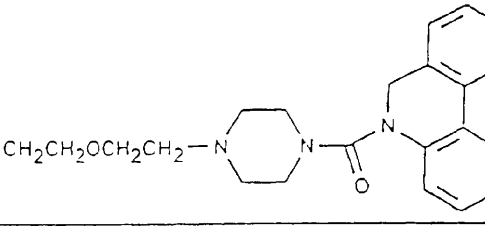
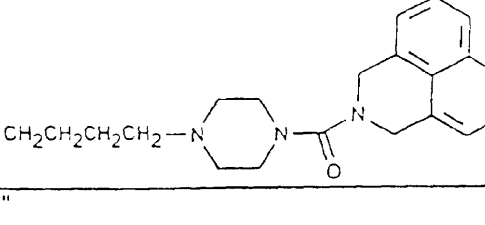
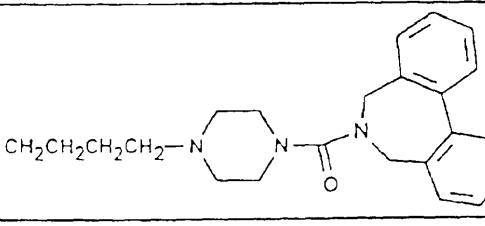
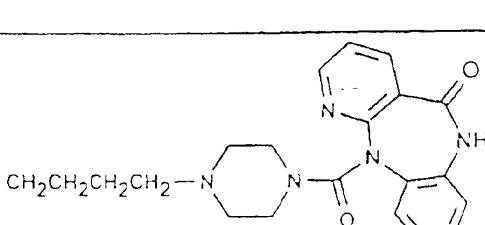
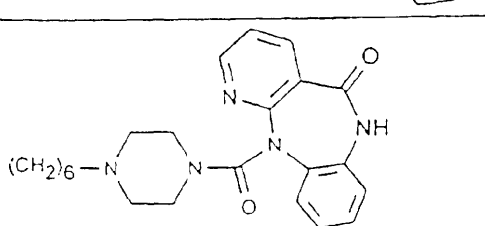
10

20

30

【 0 1 0 6 】

【 表 1 ( つ づ き ) 】

Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	k	A	R <sup>4</sup>	D-E-G
356	H	0	CH=CH	H	 <chem>CCCCN1CCN(C(=O)N2Cc3ccccc3c2c1)c3ccccc3</chem>
367	H	0	CH=CH	H	 <chem>COCCOCCN1CCN(C(=O)N2Cc3ccccc3c2c1)CCCC1</chem>
358	H	0	CH=CH	H	 <chem>CCCCN1CCN(C(=O)N2Cc3ccccc3c2c1)c3ccccc3</chem>
369	H	0	OCH <sub>2</sub>	H	"
370	H	0	CH=CH	H	 <chem>CCCCN1CCN(C(=O)N2Cc3ccccc3c2c1)c3ccccc3</chem>
371	H	0	SCH <sub>2</sub>	H	"
372	H	0	CH=CH	H	 <chem>CCCCN1CCN(C(=O)N2Cc3ccccc3c2c1)c3ccccc3</chem>
373	H	0	CH=CH	H	 <chem>CCCCCCN1CCN(C(=O)N2Cc3ccccc3c2c1)c3ccccc3</chem>

【 0 1 0 7 】

【表 1 ( つづき ) 】

10

20

30

40

Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	k	A	R <sup>4</sup>	D-E-G
374	H	0	CH=CH	H	
375	H	0	SCH <sub>2</sub>	H	
376	H	0	CH=CH	CH <sub>3</sub>	
377	H	0	CH=CH	H	
378	H	0	CH=CH	H	
379	H	0	CH=CH	H	
380	H	0	CH=CH	H	

**【 0 1 0 8 】**

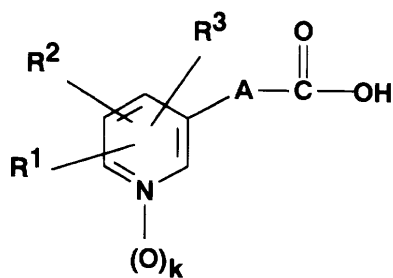
さらに、請求項の主題は、本発明の式(1)の化合物の製造のための公知の類似の方法である。

改变法 (A) によって、式 (I) の化合物は、

( a ) 式 ( 11 )

【 0 1 0 9 】

【化 3 8】



(II)

[ 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、A および k は上記の意味を有する ]

10

20

30

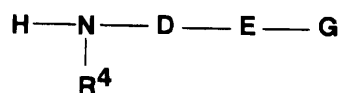
40

50

のカルボン酸、またはそれらの反応性誘導体を、式 (III)

【0110】

【化39】



(III)

[ 式中、D、E、GおよびR<sup>4</sup>は、上記の定義及び請求項で定義したとおり ]  
の化合物と反応させることによって得られる。

【0111】

化合物(II)の反応性誘導体は、例えば、それらの活性化されたエステル、無水物、酸ハライド(特に酸クロライド)もしくは単純な低級アルキルエステルであることができる。適当な活性化されたエステルは、例えば、p-ニトロフェニルエステル、2,4,6-トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、シアノメチルエステル、N-ヒドロキサシニミド、N-ヒドロキシフタルイミド類、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシピペリジン、2-ヒドロキシピリジン、2-メルカプトピリジン等のエステル類である。無水物は、対称の無水物又は混合物であることができ、それらは、例えば、ピバロイルクロライドもしくはクロロホルメートを用いて得られる。芳香族(例えば、クロロ蟻酸フェニルエステル)、芳香脂肪族(例えば、クロロ蟻酸ベンジルエステル)又は脂肪族クロロ蟻酸エステル(例えば、クロロ蟻酸メチルエステル、エチルエステル又はイソブチルエステル)がこのために使用することができる。

【0112】

化合物(II)と化合物(III)との反応は、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、N,N'-カルボニルジイミダゾール、1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン等のような縮合剤の存在下に行なうこともできる。カルボジイミドを縮合剤として使用するときは、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシピペリジン等のような試剤を添加すると都合がよい。

式(III)の化合物は、遊離の塩基として、またそれらの酸付加塩の形で反応に使用することができる。このためには、無機酸の塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩又は硫酸塩が好ましい。

【0113】

化合物(II)又はそれらの反応性誘導体と化合物(III)との反応は、通常、適当な、好ましくは不活性な溶媒中で行なわれる。例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素、ハロゲン化炭化水素(例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トリクロロエチレン)、エーテル(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、グリコールジメチルエーテル)、酢酸エチル、アセトニトリル又は、例えば、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド又はN-メチルピロリドンのような極性の非プロトン性溶媒が挙げられる。純粋な溶媒及び2又はそれ以上の混合物を使用することができる。

【0114】

この反応は、任意に補助的な塩基の存在下に行なってもよい。このために適当な例は、アルカリ金属炭酸塩(炭酸ナトリウム、炭酸カリウム)、炭酸水素アルカリ金属塩(炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム)又は、例えば、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、トリブチルアミン、N-メチルモルホリン又はピリジンのような有機塩基である。適当に過剰な化合物(III)を塩基として使用することもできる。化合物(III)がそれらの酸付加塩の形で使用されるときには、同等なものとして使用される補助的な塩基の量を考慮するのが適切である。

【0115】

10

20

30

40

50



反応温度は、原料の反応性により、広範囲にわたることができる。一般には、反応は - 40 ~ 180 の間、好ましくは - 10 ~ 130 の間の温度で、特に使用する溶媒の沸点で行なわれる。

原料化合物及び / 又は中間体 (II) と (III) は公知であり、及び / 又は公知の方法にしたがって類似の方法で製造することができる。さらに、代表的な製造例を後で記載する。

#### 【0116】

式 (I) の化合物は、G が水素である式 (I) の化合物の反応によって方法 B に準じた改変法により製造することができ、後者は、それ自体が、本発明の抗細胞増殖抑制活性成分である (一般式の定義から理解できるように)。よって、式 (I) の化合物の反応は、式 (IV)



[ 式中、G は、上記と同義であり、ただし水素を除く、L は適当なヌクレオフュージまたは反応性基である ]

とで起こる。ヌクレオフュージ又は反応性基 L の種類及び反応の条件は基 G の性質による。式 (I) の化合物 [ 式中、G が水素を除き、上記の定義に従った G<sup>1</sup> の意味を有する ] は、式 (I) の化合物 [ 式中、G は水素である ] を式 (IV) の適当なアルキル化剤および / またはアリール化剤 [ 式中、G は、定義に従ったアルキル - 、アルケニル - 、アルキニル - 、シクロアルキル - 、アリール - 、アラルキル - 、ヘテロアリール - もしくはヘテロアラルキル残基であり、脱離基 L は、例えば、塩素、臭素もしくはヨウ素のようなハロゲン原子、またはスルホン酸エステル、つまり、例えば、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 、エタンスルホニルオキシ - 、ベンゼンスルホニルオキシ - 、p - トルエンスルホニルオキシ - 、p - プロモベンゼンスルホニルオキシ - 、m - ニトロベンゼンスルホニルオキシ基等のようなアルコールの反応性誘導体であってもよい ] と反応させることにより、方法 (B1) に準じたさらなる改変法によって合成することができる。反応性基 L は、末端エポキシド基であってもよい。

#### 【0117】

式 (I) [ 式中、G は水素である ] と (IV) の化合物との反応は、通常、適当な不活性溶媒中で行なわれる。そのような溶媒としては、例えば、芳香族炭化水素 (ベンゼン、トルエン、キシレン)、エーテル (例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、グリコールジメチルエーテル)、酢酸エチル、アセトニトリル、ケトン (アセトン、エチルメチルケトン)、アルコールのような極性のプロトン性溶媒 (エタノール、イソプロパノール、ブタノール、グリコールモノメチルエーテル) 又は、例えば、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド又は N - メチルピロリドンのような極性の非プロトン性溶媒であってもよい。純粋な溶媒、ならびに 2 又はそれ以上の混合物も使用することができる。好ましくは、この反応は塩基の存在下に行なわれ、それにより上記の方法 (a) におけるのと同じ塩基を使用することができる。塩化物又は臭化物を化合物 (IV) として使用するとき、この反応はヨウ化アルカリ金属 (例えば、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム) の添加により促進することができる。反応温度は、遊離体の反応性により、0 ~ 180 の間で変動することができるが、20 ~ 130 の間が好ましい。

#### 【0118】

最後に、式 (I) の化合物 [ G は上の定義によるアシル基、カルバモイル基、スルホニル基又はホスフィノイル基を示す ] は、式 (I) の化合物 [ G は水素である ] と式 (V)



( 式中、G は上の定義によるアシル基、カルバモイル基、スルホニル基又はホスフィノイル基を示す )

のカルボン酸、カルバミン酸、スルホン酸及び / 又はホスフィン酸、又はこれらの反応することができる誘導体とを反応させることにより方法 (B2) に準じた改変法によって製造することができる。

#### 【0119】

反応可能なカルボン酸及び / 又はスルホン酸 (V) の好ましい誘導体は、対称型又は非対

10

20

30

40

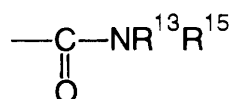
50

称型のカルボン酸無水物及び／又はスルホン酸無水物又はアシル - 及び／又はスルホニルハライド、特にアシル - 及び／又はスルホニルクロライドである。好ましくは、反応可能なカルバミン酸及び／又はホスフィン酸の誘導体は、カルバモイルハライド及び／又はホスフィニルハライド、特にカルバミル及び／又はホスフィニルクロライドである。酸（Ⅴ）及び／又はそれらの反応性誘導体と化合物（Ⅰ）〔式中、Gは水素である〕との反応は、溶媒中、補助的な塩基の存在下、方法（A）に記載のような条件下に行なうことが好ましい。

【0120】

式（Ⅰ）〔Gは、（G2b）の定義で  $r = 0$  であるカルバモイル基であり、すなわち、基【化40】

10



である〕の化合物は、式（Ⅰ）の化合物〔式中、Gは水素である〕を、カルボニル基トランスミッターと反応させて中間生成物とし、次いで中間生成物を精製又は単離することなく式（ⅤⅠ）



20

〔式中、 $\text{R}^{13}$ 及び $\text{R}^{15}$ 及び／又は基 -  $\text{NR}^{13}\text{R}^{15}$ は上記による意味を有する〕の1級又は2級アミンと直接反応させることにより、方法（B3）にしたがった改変法に準じて製造することもできる。

【0121】

ビス - トリクロロメチルカーボネート（トリホスゲン）及びカルボニルジイミダゾールは、特に反応性のカルボニル基トランスミッターとして知られている。式（Ⅰ）の化合物〔式中、Gは水素である〕とトリホスゲン及び／又はカルボニルジイミダゾールとの反応は、補助的な塩基としての3級有機アミンの存在下に無水不活性溶媒中で、化合物（Ⅰ）と補助的な塩基の溶液を当量のカルボニル基トランスミッターの溶液にゆっくり注ぐような方法で、典型的に行なわれる。これにより、この反応では化合物（Ⅰ）とカルボニルジイミダゾールとの反応に1：1のモル比が必要であり、対照的にトリホスゲンの使用には1：0.35の比が必要である。これらの成分から中間生成物への反応が完了した後、化合物（ⅤⅠ）を溶液又は固体として化学量論量又は過剰量加え、典型的には上昇した温度で反応が完了する。適当な不活性溶媒は、例えば、ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエン、キシレンのような炭化水素、クロル化された炭化水素（例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2 - ジクロロエタン、トリクロロエチレン）、エーテル（例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン）、酢酸エチル、酢酸ブチルのようなエステル、アセトニトリル又はホルムアミド又はジメチルホルムアミドのような極性の非プロトン性溶媒である。純粋な溶媒ならびに種々の混合物を使用することができる。第一の部分的な反応を低温で低粘性、高揮発性溶媒中に行ない、中間体が生成した後、溶媒を除去し、

30

40

より高沸点の溶媒に置き換えると有利な場合がある。例えば、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、トリブチルアミン、N - メチルモルホリン又はピリジンのようなアミンは、補助的な塩基として適切である。

【0122】

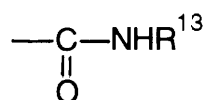
化合物（Ⅰ）又は（ⅤⅠ）を塩として使用するときには、補助的な塩基の量はそれに従って増加させる。反応温度は、第一の部分的な反応においては - 40 ~ 50 の間、好ましくは 0 ~ 30 であり、第2の部分的な反応においては 0 ~ 150 の間、好ましくは 20 ~ 120 である。

最後に、式（Ⅰ）の化合物〔式中、Gは、 $r = 0$  および  $\text{R}^{15} = \text{水素}$  である（G2b）の定義に従ったカルバモイル残基であり、すなわち、その基は、

50

【 0 1 2 3 】

【 化 4 1 】



を意味する] が、G が水素である式 ( I ) の化合物を式 ( V I I )

$\text{O} = \text{C} = \text{N} - \text{R}^{13}$  ( V I I )

[ 式中、 $\text{R}^{13}$  は定義と同じ意味を有する ] のイソシアネートと反応させることにより、方法 ( B 4 ) に準じた改変法によって製造することができる。

【 0 1 2 4 】

式 ( I ) の化合物 [ 式中、G は水素である ] と式 ( V I I ) のイソシアネートとの反応は、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエン又はキシレンのような炭化水素、クロロ化された炭化水素 (例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2 - ジクロロエタン、トリクロロエチレン)、エーテル (例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン)、酢酸エチル、酢酸ブチルのようなエステル、もしくはホルムアミド又はジメチルホルムアミドのような極性の非プロトン性溶媒であることができる無水不活性溶媒中で行われる。種々の溶媒の混合物を使用することができる。反応温度は、 $-20 \sim 150$  の温度範囲で変化させることができるが、好ましくは  $20 \sim 100$  である。

【 0 1 2 5 】

すでに述べたように、式 ( I ) の化合物 [ 式中、G は水素である ] は、それら自体、腫瘍成長阻害活性を有する本発明の活性成分である。しかし、それらの治療適用によって、それらはまた、改変法 ( B 1 ) から ( B 4 ) に対応する本発明の他の化合物の多数の製造用の有用な中間化合物を意味する。

原則として、式 ( I ) [ 式中、G は水素である ] の化合物は、式 ( I I ) のカルボン酸と式 ( I I I ) のアミン [ 式中、G は上記したように水素である ] との反応により、方法 A によって製造することができる。しかし、G が水素の式 ( I I I ) の化合物は、 $\text{H}_2\text{N}-$  ジアミンを意味するため、生成混合物の形成は、常にカルボン酸 ( I I ) 又はそれらの反応性誘導体とのそれらの反応において、その後に分離を必要とすると予期される。

対称的に、式 ( I ) の化合物 [ 式中、G は水素である ] は、他の式 ( I ) の化合物 [ 式中、G は、緩和な条件下で選択的に開裂可能な基、つまり窒素保護基である ] から、本質的に有利に製造される。

【 0 1 2 6 】

この点について、腫瘍成長阻害特性を有する式 ( I ) の化合物のうち、G がベンジル基、4 - メトキシベンジル基、ジフェニルメチル基、トリフェニルメチル基、ベンジルオキシカルボニル基、メトキシ - および / またはエトキシカルボニル基、tert - ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基又はトリフルオロアセチル基を示す化合物が特に適当である。このように、G としてベンジル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル又はベンジルオキシカルボニル基を有する式 ( I ) の化合物は、すでに G として水素を有する式 ( I ) の化合物に、室温にて、水素元素での緩和な条件下で、又はトランスファー水和による緩和な条件下で、触媒的に変換することができる。4 - メトキシベンジル基を有する式 ( I ) の化合物は、G として水素を有する式 ( I ) の化合物に、硝酸アンモニウム - セル ( I V ) による選択的酸化によって、変換される。G がメトキシ - 又はエトキシカルボニル基のような単純なアルコキシカルボニル基ならびにトリフルオロアセチル基である式 ( I ) の化合物の開裂は、アミド基が結合した A および D が開裂することなく、緩和な条件下でのアルカリ加水分解によって起こる。これは、酸性媒体中、緩和な条件下で起こる、式 ( I ) の化合物中、G の形態中のトリフェニルメチル基および tert - ブトキシカルボ

10

20

30

40

50

ニル基の開裂にとって、適当に効果的である。最後に、Gがアリルオキシカルボニル基を有する式(I)の化合物は、中性媒体中、パラジウム触媒で、Gが水素である化合物に変換することができる。これらの全ての方法は、十分に当該分野の当業者によく知られており、さらに、種々の研究論文(例えば、Greene, Wurs: Protective Groups in Organic Synthesis, New York, 1991)においても報告されている。

#### 【0127】

方法(A)から(B)によって製造される式(I)の化合物は、例えば、溶媒の蒸留後の残渣を分配、抽出、再析出又は再結晶もしくは他の精製方法に付すことによる公知の方法により単離及び精製することができる。このために、適当な担体でのカラムクロマトグラフィー又は分離用中又は高速液体クロマトグラフィー(HPLC)が好ましい。

10

化合物(I)は、通常、単離及び精製のタイプによって、それらの遊離塩基又はそれらの水和物もしくは溶媒和物の形でまず得られる。それらの医薬的に適した酸との付加塩は、塩基を適当な溶媒中、所望の酸で変換させることによる典型的な方法で得られる。化合物(I)の塩基中心の数により、塩基のモルあたり1又はそれ以上の当量の酸が結合することができる。

#### 【0128】

適当な溶媒は、例えば、ジクロロメタンもしくはクロロホルムのようなクロロ化された炭化水素；ジエチルエーテル、ジオキサンもしくはテトラヒドロフランのようなエーテル；アセトニトリル；アセトンもしくはエチルメチルケトンのようなケトン；酢酸メチルもしくは酢酸エチルのようなエステル又はメタノール、エタノールもしくはイソプロパノールのような低分子量のアルコール；及び水である。純粋な溶媒ならびに2又は3の溶媒の混合物も使用することができる。塩は、結晶化、沈殿又は溶媒の蒸発により単離することができる。それにより、それらは、水和物又は溶媒和物として任意に集積する。

20

塩基は、例えばアンモニア水溶液、アルカリ炭酸塩又は希水酸化ナトリウム溶液でのアルカリ化により、塩から回収することができる。

#### 【0129】

以下に、最終生成物、そのための出発原料および/または中間体の製造実施例は、上記改変方法および請求した化合物を説明するためのものである。

式(I)のこの発明の最終生成物の合成実施例

最終生成物の製造実施例において、略語は、以下の用語を示す。

30

MP = 融点、

RT = 室温、

MP LC = 中圧液体クロマトグラフィー、

THF = テトラヒドロフラン、

DMF = ジメチルホルムアミド、

abs. = 無水、

CDI = カルボニルジイミダゾール、

EDC = N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチル - カルボジイ

ミド塩酸塩、

HOBt = 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール、

40

TEA = トリエチルアミン、

<sup>1</sup>H - NMR - スペクトルは、100 MHzでとったプロトン共鳴スペクトルである。化学シフトは、TMSを基準( = 0.0)にppm単位で表わされる。ここで、

s = シングレット、

d = ダブルレット、

t = トリプレット、

dt = ダブルレット - トリプレット、

m = マルチプレット、

ar = 芳香族、

py = ピリジン。

50

## 【 0 1 3 0 】

## 実施例 1

N-[3-(4-ジフェニルメチルピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-3-ピリジン-3-イル-アクリルアミド (物質30)

3.8 g (22.9 mmol) の3-(3-ピリジル)-アクリル酸を、40 mlの無水ジクロロメタンに懸濁させ、2滴のピリジンを加えた後、湿分排除下、氷浴で約0℃まで冷却する。5 ml (58.5 mmol) の塩化オキサリルをゆっくり加え、この混合物をまず氷冷下で30分間攪拌し、次いでRTで一晩攪拌する。次いで、溶媒と過剰の塩化オキサリルをロータリーエバポレーターで蒸留する。塩化オキサリルを完全に除去するために、無色の残渣を高減圧下で2時間さらに乾燥させる。こうして得られた酸塩化物を、さらに精製することなく、30 mlの無水ジクロロメタンに懸濁させ、湿分排除下、氷浴で約0℃まで冷却する。7.45 g (22.9 mmol) の3-(4-ジフェニルメチル-ピペラジニル)-プロピル-ヒドロキシルアミンを40 mlの無水ジクロロメタンに溶解させ、この懸濁液に滴下する。完全に添加した後、氷浴を取り除き、反応液をRTでさらに2時間攪拌する。次いで、この混合物を濃縮し、10%の水酸化ナトリウム溶液中加入し、酢酸エチルエステルで3回抽出する。混合有機相を飽和NaCl溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する。残渣を、CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH (99/1~85/15)を用いたシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製し、溶媒を蒸発させた後、酢酸エチルエステルで2回、結晶化させる。MP. 115 - 117℃の無色結晶;収量3.66 g (35%)。

10

## 【 0 1 3 1 】

C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (456.6)

IR-スペクトル (KBr):

n(NH) 3200 cm<sup>-1</sup>

n(C=O) 1660 cm<sup>-1</sup>

n(C=C) 1630 cm<sup>-1</sup> <sup>1</sup>H-NMR-スペクトル (DMSO-D6):

1.50 - 1.90 (2H, m, C-CH<sub>2</sub>-C)

2.05 - 2.65 (10H, m, ピペラジン, N-CH<sub>2</sub>)

3.86 (2H, t, OCH<sub>2</sub>, J=6.1 Hz)

4.24 (1H, s, Ar<sub>2</sub>CH)

6.54 (1H, d, CH=CHCO, J=16.0 Hz)

7.05 - 7.70 (13H, m, Ar, Py, NH, CH=CHCO)

7.90 - 8.15 (1H, m, Py)

8.50 - 8.70 (1H, m, Py)

8.70 - 8.90 (1H, m, Py)

30

## 【 0 1 3 2 】

## 実施例 2

N-[4-(4-ジフェニルホスフィノイル-ピペラジン-1-イル)-ブチル]-3-ピリジン-3-イル-アクリルアミド (物質 234)

2.7 g (18 mmol) の3-(3-ピリジル)-アクリル酸および 3.1 g (19 mmol) のCDIを湿分排除下、100 mlの無水THF中で還流下、加熱する。1時間後、これをRTまで冷却し、7.0 g (19 mmol) の4-(4-ジフェニルホスフィノイル-ピペラジン-1-イル)-ブチルアミンを30 mlの無水THFに溶解させ、滴下する。添加後、これをRTでさらに3時間攪拌し、一晩放置する。この混合物を150 mlの水に注入し、振盪しながら、酢酸エチルエステルで3回、抽出する。合わせた有機相を飽和NaCl溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、この溶液を減圧下で除去する。残渣を、CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH (85/15)を用いたシリカゲルでのクロマトグラフィーにより予備精製する。溶媒を除去した後、無色の油状残渣を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH (93/7)を用い、分取中圧クロマトグラフィーでさらに精製する。非晶質固体として収量3.5 g (40%)。

40

## 【 0 1 3 3 】

C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>P (488.5)

50

<sup>1</sup>H-NMR-スペクトル (CDCl<sub>3</sub>):

1.40 - 1.80 (4H, m, C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C)  
 2.20 - 2.60 (6H, m, ピペラジン, N-CH<sub>2</sub>)  
 2.90 - 3.25 (4H, m, ピペラジン)  
 3.25 - 3.55 (2H, m, CONHCH<sub>2</sub>)  
 6.53 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)  
 6.70 - 6.95 (1H, m, NH)  
 7.00 - 8.00 (13H, m, Ar, Py, CH=CHCO)  
 8.54 (1H, dd, Py, J=1.4Hz, J=4.8Hz)  
 8.70 (1H, d, Py, J=1.8Hz)

10

【 0 1 3 4 】

#### 実施例 3

N-[4-(4-ジフェニルメチル-ピペラジン-1-イル)-3-ヒドロキシ-ブチル]-3-ピリジン-3-イル-アクリルアミド (物質 29)

実施例 2と同様にして製造。

バッチサイズ: 2.0 g (13.3 mmol)の3-(3-ピリジル)-アクリル酸、2.4 g (14.6 mmol)のCDIおよび4.5 g (13.3 mmol)の4-(4-ジフェニルメチル-ピペラジン-1-イル)-3-ヒドロキシ-ブチルアミン。アミンを-10℃で添加する。次いで、これをさらに、0 で1時間攪拌する。

精製において、まず、CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH (95/5)を用いたクロマトグラフィーを行い、次いで、まず20 mlのエタノールから1回、各50 mlの酢酸エチルエステルから2回、結晶化を行う。MP. 168 - 171 の無色結晶; 収量0.4 g (6%)。

20

【 0 1 3 5 】

C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (470.6)

IR-スペクトル (KBr):

n(NH) 3270 cm<sup>-1</sup>

n(C=O) 1660, 1565 cm<sup>-1</sup>

n(C=C) 1615 cm<sup>-1</sup> <sup>1</sup>H-NMR-スペクトル (CDCl<sub>3</sub>):

1.25 - 2.00 (2H, m, C-CH<sub>2</sub>-C)  
 2.05 - 2.85 (10H, m, ピペラジン, N-CH<sub>2</sub>)  
 3.00 - 3.60 (2H, m, CH-OH)  
 3.60 - 4.00 (2H, m, CONHCH<sub>2</sub>)  
 4.22 (1H, s, Ar<sub>2</sub>CH)  
 6.44 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)  
 6.60 - 8.85 (1H, m, NH)  
 6.95 - 7.60 (11H, m, Ar, Py)  
 7.58 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)  
 7.65 - 7.90 (1H, m, Py)  
 8.45 - 8.65 (1H, m, Py)  
 8.65 - 8.85 (1H, m, Py)

30

【 0 1 3 6 】

#### 実施例 4

N-[4-(4-ジフェニルメチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-ブチル]-3-ピリジン-3-イル-アクリルアミド (物質 31)

実施例 1と同様にして製造。

バッチサイズ: 2.3 g (15.4 mmol)の3-(3-ピリジル)-アクリル酸、4 ml (46.8 mmol)の塩化オキサリルおよび5.2 g (15.4 mmol)の4-(4-ジフェニルメチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-ブチルアミン。

精製において、まず、CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH (90/10)を用いたクロマトグラフィーを行い、次いで、400 mlの酢酸エチルエステルおよび300 mlのエチルメチルケトンから2回、結晶化を行

50

う。MP. 179 - 180 の無色結晶；収量3.2 g (45%)。

【 0 1 3 7 】

$C_{29}H_{32}N_4O_2$  (468.6)

IR-スペクトル (KBr):

n(NH) 3240  $cm^{-1}$

n(C=O) 1665, 1550  $cm^{-1}$

n(C=C) 1630  $cm^{-1}$

$^1H$ -NMR-スペクトル ( $CDCl_3$ ):

1.70 - 2.10 (2H, m, C-CH<sub>2</sub>-C)

2.15 - 2.65 (6H, m, ピペラジン, CO-CH<sub>2</sub>)

3.20 - 3.80 (6H, m, CONHCH<sub>2</sub>, ピペラジン)

4.20 (1H, s, Ar<sub>2</sub>CH)

6.45 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)

6.75 - 7.00 (1H, m, NH)

7.05 - 7.55 (11H, m, Ar, Py)

7.58 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)

7.70 - 7.90 (1H, m, Py)

8.45 - 8.65 (1H, m, Py)

8.65 - 8.85 (1H, m, Py)

【 0 1 3 8 】

実施例 5

N-[3-(4-ジフェニルメチル-ピペラジン-1-イル-スルホニル)-プロピル]-3-ピリジン-3-イル-アクリルアミド (物質 32)

実施例 1と同様にして製造。

バッチサイズ: 0.5 g (3.3 mmol)の3-(3-ピリジル)-アクリル酸、2 ml (23.4 mmol)の塩化オキサリルおよび1.24 g (3.3 mmol)の3-(4-ジフェニルメチル-ピペラジン-1-イル-スルホニル)-プロピルアミン。

精製において、まず、 $CHCl_3/CH_3OH$  (95/5)を用いたクロマトグラフィーを行い、次いで、75 mlの酢酸エチルエステルから、結晶化を行う。MP. 167 - 168 の無色結晶；収量0.7 g (84%)。

【 0 1 3 9 】

$C_{28}H_{32}N_4O_3S$  (504.6)

IR-スペクトル (KBr):

n(NH) 3360  $cm^{-1}$

n(C=O) 1660, 1540  $cm^{-1}$

n(C=C) 1630  $cm^{-1}$

$^1H$ -NMR-スペクトル ( $CDCl_3$ ):

2.00 - 2.35 (2H, m, C-CH<sub>2</sub>-C)

2.35 - 2.65 (4H, m, ピペラジン)

3.00 (2H, t, SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, J=7.1 Hz)

3.20 - 3.40 (4H, m, ピペラジン)

3.57 (2H, dt, CONHCH<sub>2</sub>, J=6.4 Hz, J=12.8 Hz)

4.27 (1H, s, Ar<sub>2</sub>CH)

6.10 - 6.35 (1H, m, NH)

6.47 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)

7.05 - 7.55 (11H, m, Ar, Py)

7.63 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)

7.70 - 7.95 (1H, m, Py)

8.50 - 8.65 (1H, m, Py)

8.70 - 8.85 (1H, m, Py)

## 【 0 1 4 0 】

## 実施例 6

N-[2-[2-(4-ジフェニルメチル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-エチル]-3-ピリジン-3-イル-アクリルアミド 3 塩酸塩 (3 塩酸塩としての物質35)

実施例 1と同様にして製造。

バッチサイズ: 6.0 g (40 mmol)の3-(3-ピリジル)-アクリル酸、9.4 ml (110 mmol)の塩化オキサリルおよび12.4 g (36.5 mmol)の2-[2-(4-ジフェニルメチル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-エチルアミン。

この粗生成物を $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  (98/2 ~ 95/5)を用いたシリカゲルでのクロマトグラフィーにより予備精製する。溶媒を除去した後、残渣をイソプロパノールに溶解させ、イソプロパノール性塩酸溶液と混合する。この混合物を回転させ、HCl塩を50 mlのメタノール/6滴のジイソプロピルエーテルから結晶化させる。MP. 157 - 159 の無色結晶;収量0.6 g (3%)。

10

## 【 0 1 4 1 】

$\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 3\text{HCl}$  (580.0)

IR-スペクトル (KBr):

$n(\text{NH})$  3240  $\text{cm}^{-1}$

$n(\text{C=O})$  1670, 1550  $\text{cm}^{-1}$

$n(\text{C=C})$  1630  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$ -スペクトル ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):

20

3.40 - 4.00 (16H, m, ピペラジン,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2$ )

5.58 (1H, s,  $\text{Ar}_2\text{CH}$ )

7.14 (1H, d,  $\text{CH=CHCO}$ ,  $J=15.8$  Hz)

7.30 - 7.95 (10H, m, Ar)

7.67 (1H, d,  $\text{CH=CHCO}$ ,  $J=15.8$  Hz)

8.10 - 8.25 (1H, m, Py)

8.80 - 9.00 (2H, m, Py)

9.15 - 9.20 (1H, m, Py)

## 【 0 1 4 2 】

## 実施例 7

30

N-[4-[4-(ビス-(4-フルオロフェニル)-メチル)-ピペラジン-1-イル]-ブト-2-ニ-イル]-3-ピリジン-3-イル-アクリルアミド・3 塩酸塩 (3 塩酸塩としての物質47)

実施例 1と同様にして製造。

バッチサイズ: 2.5 g (16.9 mmol)の3-(3-ピリジル)-アクリル酸、2 ml (23 mmol)の塩化オキサリルおよび6.0 g (16.9 mmol)の4-[4-[ビス-(4-フルオロフェニル)-メチル]-ピペラジン-1-イル]-ブト-2-ニールアミン。

この粗生成物を、 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  (95/5)を用いたシリカゲルでのクロマトグラフィーにより予備精製する。溶媒を除去した後、残渣をメタノールに溶解させ、メタノール性塩酸溶液と混合する。取り出したHCl塩を、まずイソプロパノールから、次いでエタノール/ジイソプロピルエーテルから結晶化させる。MP. 160 - 163 の無色結晶;収量3.5 g (35%)。

40

## 【 0 1 4 3 】

$\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_4\text{O} \cdot 3\text{HCl}$  (595.9)

IR-スペクトル (KBr):

$n(\text{NH})$  3240  $\text{cm}^{-1}$

$n(\text{C=O})$  1670, 1550  $\text{cm}^{-1}$

$n(\text{C=C})$  1630  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$ -スペクトル ( $\text{D}_2\text{O}$ ):

2.95 - 3.55 (8H, m, ピペラジン)

3.80 - 4.10 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{-CC-CH}_2$ )

5.04 (1H, s,  $\text{Ar}_2\text{CH}$ )

50



6.72 (1H, d, CH=CHCO, J=15.9 Hz)  
 6.85 - 7.60 (9H, m, Ar, CH=CHCO)  
 7.80 - 8.00 (1H, m, Py)  
 8.50 - 8.70 (2H, m, Py)  
 8.70 - 8.85 (1H, m, Py)

【 0 1 4 4 】

#### 実施例 8

3-ピリジン-3-イル-N-[4-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル)-ピペラジン-1-イル]-ブチル]-アクリルアミド (物質 87)

実施例 2と同様にして製造。

バッチサイズ: 2.7 g (18 mmol)の3-(3-ピリジル)-アクリル酸、3.15 g (19 mmol)のCDI  
 および5.0 g (17.4 mmol)の4-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタリン-1-イル)-ピペラジ  
 ン-1-イル]-ブチルアミン。

精製において、まず、CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH (95/5 ~ 90/10)を用いたクロマトグラフィーを行い、  
 次いで、各40 mlの1-クロロブタンから2回、結晶化を行う。MP. 110 - 114 の無色結  
 晶; 収量3.7 g (50%)。

【 0 1 4 5 】

C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O (418,6)

IR-スペクトル (KBr):

n(NH) 3300 cm<sup>-1</sup>

n(C=O) 1650, 1530 cm<sup>-1</sup>

n(C=C) 1620 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR-スペクトル (CDCl<sub>3</sub>):

1.40 - 2.10 (8H, m, C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C, シクロヘキシル)

2.25 - 3.10 (12H, m, ピペラジン, N-CH<sub>2</sub>, シクロヘキシル)

3.30 - 3.60 (2H, m, CONHCH<sub>2</sub>)

3.70 - 4.00 (1H, m, シクロヘキシル)

6.50 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)

6.90 - 7.45 (5H, m, Ar, Py, NH)

7.62 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)

7.50 - 7.90 (2H, m, Py, Ar)

8.50 - 8.65 (1H, m, Py)

8.70 - 8.80 (1H, m, Py)

【 0 1 4 6 】

#### 実施例 9

3-ピリジン-3-イル-N-[4-(4-[5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタリン-1-イル]-ピペラジン-1-イル)-ブチル]-アクリルアミド (物質 94)

1.6 g (11.1 mmol)の3-(3-ピリジル)-アクリル酸および 6.2 ml (44.3 mmol) のTEAを80  
 mlの無水ジクロロメタンに懸濁させ、湿分排除下で 約0 °Cまで冷却する。2.0 g (12.1 mm  
 ol)の81% HOBTおよび2.3 g (12.1 mmol)のEDCを加え、この混合物を氷冷下で30分間攪拌  
 する。4.0 g (10.1 mmol)の4-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタリン-1-イル)-ピペラジ  
 ン-1-イル]-ブチルアミンを加え、この混合物を、冷却することなく、RTで一晩攪拌する  
 。次いで、バッチを、25 mlの2M 水酸化ナトリウム溶液および 25 mlの水で2回洗浄する  
 。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する。残渣を、CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH  
 (95/5)を用いたシリカゲルでのクロマトグラフィーにより予備精製し、アセトニトリル (25 ml  
 および15 ml)から2回、結晶化させる。: MP. 108-109 °Cの無色結晶; 収量2.7 g (64  
 %)。

【 0 1 4 7 】

C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O (418.6)

IR-スペクトル (KBr):

10

20

30

40

50

n(NH) 3260  $\text{cm}^{-1}$

n(C=O) 1650, 1555  $\text{cm}^{-1}$

n(C=C) 1620  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$ -スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ):

1.40 - 2.10 (8H, m, C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C, シクロヘキシル)

2.25 - 3.30 (14H, m, ピペラジン, N-CH<sub>2</sub>, シクロヘキシル)

3.30 - 3.70 (2H, m, CONHCH<sub>2</sub>)

6.51 (1H, d, CH=CHCO, J=15.6 Hz)

6.70 - 7.45 (5H, m, Ar, Py, NH)

7.63 (1H, d, CH=CHCO, J=15.6 Hz)

7.70 - 7.95 (1H, m, Py)

8.45 - 8.65 (1H, m, Py)

8.65 - 8.85 (1H, m, Py)

【 0 1 4 8 】

実施例 10

N-[4-[(ナフタリン-1-イル)-ピペラジン-1-イル]-ブチル]-3-ピリジン-3-イル-アクリル  
アミド (物質 97)

実施例 1と同様にして製造。

バッチサイズ: 3.38 g (22.7 mmol)の3-(3-ピリジル)-アクリル酸、7.85 g (61.8 mmol)  
の塩化オキサリルおよび8.55 g (20.6 mmol)の4-[(ナフタリン-1-イル)-ピペラジン-1-イ  
ル]-ブチルアミン。

回収において、40 mlの10%水酸化ナトリウム溶液を反応溶液に加える。水相をジクロロメ  
タンで抽出する。合わせた有機相を15 mlの水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶  
媒を減圧下で除去する。残渣を、 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  (98/2 ~ 96/4)を用いたシリカゲルでのクロ  
マトグラフィーにより精製する。溶媒を除去した後、それぞれ5滴のジイソプロピルエー  
テル添加して、各40 mlの酢酸エチルエステルで3回、これを結晶化させる。MP. 124-125  
の固体;収量1.5 g (18%)。

【 0 1 4 9 】

$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}$  (414.6)

IR-スペクトル (KBr):

n(NH) 3280  $\text{cm}^{-1}$

n(C=O) 1650, 1545  $\text{cm}^{-1}$

n(C=C) 1620  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$ -スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ):

1.45 - 1.95 (4H, m, C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C)

2.30 - 3.40 (10H, m, ピペラジン, N-CH<sub>2</sub>)

3.30 - 3.60 (2H, m, CONHCH<sub>2</sub>)

6.50 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)

6.55 - 6.85 (1H, m, NH)

6.95 - 7.95 (8H, m, Ar, Py)

7.63 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)

8.05 - 8.35 (1H, m, Py)

8.50 - 8.70 (1H, m, Py)

8.70 - 8.85 (1H, m, Py)

【 0 1 5 0 】

実施例 11

N-[2-[4-(6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]チエピン-11-イル)-ピペラジン-1-イル]-エチル]-  
3-ピリジン-3-イル-アクリルアミド (物質 138)

5.0 g (14.1 mmol)の N-[2-(ピペラジン-1-イル)-エチル]-3-ピリジン-3-イル-アクリル  
アミド 3 塩酸塩 (3 塩酸塩としての物質317)および5.8 ml (42.3 mmol) のTEA を、65 ml

10

20

30

40

50

の無水ジクロロメタンに懸濁させる。4.7 g (15.5 mmol)の11-メタンスルホニルオキシ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]チエピンを60 mlの無水ジクロロメタンに溶解させ、湿分排除下で滴下する。この混合物をRTで一晩攪拌する。次いで、バッチを各50 mlの水で3回、洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する。残渣を、 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  (95/5)を用いたシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製する。次いで、 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  (95/5)を用いたMPLCによりさらに精製する。非晶質固体として収量4.3 g (4%)。

【 0 1 5 1 】

$\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{OS}$  (470,6)

IR-スペクトル (KBr):

$\text{n}(\text{NH})$  3270  $\text{cm}^{-1}$

$\text{n}(\text{C}=\text{O})$  1655, 1535  $\text{cm}^{-1}$

$\text{n}(\text{C}=\text{C})$  1620  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -NMR-スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ):

2.00 - 2.90 (10H, m, ピペラジン, ピペラジン- $\text{CH}_2$ )

3.20 - 3.70 (3H, m,  $\text{CONHCH}_2$ ,  $\text{SCH}_2$ )

4.10 (1H, s,  $\text{Ar}_2\text{CH}$ )

5.90 - 6.50 (2H, m, NH,  $\text{SCH}_2$ )

6.49 (1H, d,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ ,  $J=15.7$  Hz)

6.90 - 7.50 (9H, m, Ar, Py)

7.62 (1H, d,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ ,  $J=15.7$  Hz)

7.75 - 7.95 (1H, m, Py)

8.50 - 8.70 (1H, m, Py)

8.70 - 8.90 (1H, m, Py)

【 0 1 5 2 】

実施例 12

N-[4-(4-ピフェニル-2-イル-ピペラジン-1-イル)-ブチル]-3-ピリジン-3-イル-アクリルアミド (物質 68)

実施例 1と同様にして製造。

バッチサイズ: 5.8 g (39.1 mmol)の3-(3-ピリジル)-アクリル酸、9.1 ml (106 mmol)の塩化オキサリルおよび 5.0 g (16.1 mmol) 4-(4-ピフェニル-2-イル-ピペラジン-1-イル)-ブチルアミン。

回収において、60 mlの10%水酸化ナトリウム溶液を反応溶液に加える。水相を15 mlのジクロロメタンで抽出する。合わせた有機相を各15 mlの水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する。残渣を、 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  (85/15/2)を用いたシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製する。溶媒を除去した後、1-クロロブタンで2回、これを結晶化させる。MP. 115 の固体;収量3.3 g (46%)。

【 0 1 5 3 】

$\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}$  (440.6)

IR-スペクトル (KBr):

$\text{n}(\text{NH})$  3280  $\text{cm}^{-1}$

$\text{n}(\text{C}=\text{O})$  1650, 1545  $\text{cm}^{-1}$

$\text{n}(\text{C}=\text{C})$  1620  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -NMR-スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ):

1.35 - 1.85 (4H, m, C- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -C)

2.10 - 2.55 (6H, m, ピペラジン, N- $\text{CH}_2$ )

2.75 - 3.00 (4H, m, ピペラジン)

3.20 - 3.50 (2H, m,  $\text{CONHCH}_2$ )

6.44 (1H, d,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ ,  $J=15.6$  Hz)

6.45 - 6.70 (1H, m, NH)

6.95 - 7.85 (12H, m, Ar,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ , Py)

8.45 - 8.65 (1H, m, Py)

8.65 - 8.80 (1H, m, Py)

【 0 1 5 4 】

#### 実施例 13

N-[4-[4-(9H-フルオレン-9-イル)-ピペラジン-1-イル]-ブチル]-3-ピリジン-3-イル-アクリルアミド (物質 101)

実施例 1と同様にして製造。

バッチサイズ: 19.2 g (129 mmol)の3-(3-ピリジル)-アクリル酸、15.1 ml (176 mmol)の塩化オキサリルおよび 37.6 g (117 mmol)の4-(9-フルオロレニル-ピペラジン-1-イル)-ブチルアミン。

10

回収において、150 mlの10% 水酸化ナトリウム溶液を反応溶液に加える。混合有機相を各 60 mlの水で3回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する。残渣を、 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  (90/10)を用いたシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製する。溶媒を除去した後、これを1700 mlの酢酸エチルエステルから結晶化させる。145-147 の固体;収量39.0 g (73%)。

【 0 1 5 5 】

$\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}$  (452.6)

IR-スペクトル (KBr):

$\text{n}(\text{NH})$  3300  $\text{cm}^{-1}$

$\text{n}(\text{C}=\text{O})$  1655, 1530  $\text{cm}^{-1}$

$\text{n}(\text{C}=\text{C})$  1620  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$ -スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ):

1.35 - 1.80 (4H, m,  $\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}$ )

2.10 - 2.80 (10H, m, ピペラジン,  $\text{N-CH}_2$ )

3.20 - 3.50 (2H, m,  $\text{CONHCH}_2$ )

4.81 (1H, s,  $\text{Ar}_2\text{CH}$ )

6.34 (1H, d,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ ,  $J=15.7$  Hz)

6.75 - 7.05 (1H, m, NH)

7.00 - 7.80 (11H, m, Ar,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ , Py)

8.40 - 8.60 (1H, m, Py)

8.60 - 8.70 (1H, m, Py)

【 0 1 5 6 】

#### 実施例 14

N-[4-[4-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イル)-ピペラジン-1-イル]-ブチル]-3-ピリジン-3-イル-アクリルアミド (物質 119)

実施例 1と同様にして製造。

バッチサイズ: 4.16 g (27.9 mmol)の3-(3-ピリジル)-アクリル酸、6.5 ml (76.2 mmol)の塩化オキサリルおよび12.2 g (25.4 mmol)の4-[4-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イル)-ピペラジン-1-イル]-ブチルアミン。

40

回収において、50 mlの10%水酸化ナトリウム溶液を反応溶液に加える。水相をジクロロメタンで抽出する。合わせた有機相を50 mlの水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する。残渣を、 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  (98/2 ~ 90/10)を用いたシリカゲルでのクロマトグラフィーにより予備精製する。溶媒を除去した後、これを50 mlの酢酸エチルエステルから4回結晶化させる。MP. 119-120 の無色固体;収量4.9 g (40%)。

【 0 1 5 7 】

$\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}$  (480.7)

IR-スペクトル (KBr):

$\text{n}(\text{NH})$  3280  $\text{cm}^{-1}$

$\text{n}(\text{C}=\text{O})$  1670, 1540  $\text{cm}^{-1}$

50

$n(\text{C}=\text{C})$  1625  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -NMR-スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ):

1.40 - 1.80 (4H, m,  $\text{C}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}$ )  
 2.10 - 2.55 (10H, m, ピペラジン,  $\text{N}-\text{CH}_2$ )  
 2.55 - 3.00 (2H, m,  $\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ar}$ )  
 3.20 - 3.50 (2H, m,  $\text{CONHCH}_2$ )  
 4.75 - 4.20 (3H, m,  $\text{Ar}_2\text{CH}$ ,  $\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ar}$ )  
 6.50 (1H, d,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ ,  $J=15.7$  Hz)  
 6.90 - 7.40 (10H, m, Ar, Py, NH)  
 7.61 (1H, d,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ ,  $J=15.7$  Hz)  
 7.70 - 7.85 (1H, m, Py)  
 8.50 - 8.65 (1H, m, Py)  
 8.70 - 8.80 (1H, m, Py)

【 0 1 5 8 】

実施例 15

N-[2-(4-ジフェニルアセチル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-3-ピリジン-3-イル-アクリルアミド (物質 158)

8.0 g (22.6 mmol)のN-[2-(ピペラジン-1-イル)-エチル]-3-ピリジン-3-イル-アクリル酸アミド3塩酸塩(3塩酸塩としての物質317)および13 ml (92.7 mmol)のTEAを、100 mlの無水ジクロロメタンに存在させ、湿分排除下で約0℃まで冷却する。6.3 g (24.9 mmol)のジフェニルアセチルクロリド(90%)を70 mlの無水ジクロロメタンに溶解させ、滴下する。この混合物を、さらに冷却することなくRTで一晩攪拌する。次いで、200 mlのジクロロメタンを加え、バッチを各100 mlの水で3回洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する。残渣を、40 mlおよび30 mlのアセトニトリルから2回結晶化させる。MP. 174℃のベージュ色の結晶。収量4.6 g (44%)。

【 0 1 5 9 】

$\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$  (454.6)

IR-スペクトル (KBr):

$n(\text{NH})$  3320  $\text{cm}^{-1}$

$n(\text{C}=\text{O})$  1675, 1550  $\text{cm}^{-1}$

$n(\text{C}=\text{C})$  1610  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -NMR-スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ):

2.10 - 2.60 (6H, m, ピペラジン,  $\text{N}-\text{CH}_2$ )  
 3.30 - 3.85 (6H, m, ピペラジン,  $\text{CONHCH}_2$ )  
 5.20 (1H, s,  $\text{Ar}_2\text{CH}$ )  
 6.20 - 6.40 (1H, m, NH)  
 6.46 (1H, d,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ ,  $J=15.7$  Hz)  
 7.10 - 7.40 (11H, m, Ar, Py)  
 7.61 (1H, d,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ ,  $J=15.7$  Hz)  
 7.70 - 7.90 (1H, m, Py)  
 8.50 - 8.65 (1H, m, Py)  
 8.70 - 8.80 (1H, m, Py)

【 0 1 6 0 】

実施例 16

N-[2-[4-(10,11-ジヒドロジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル-カルボニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル]-3-ピリジン-3-イル-プロピオンアミド (物質 215)

実施例 15と同様にして製造。

バッチサイズ: 8.0 g (21.5 mmol)の N-[2-(ピペラジン-1-イル)-エチル]-3-ピリジン-3-イル-プロピオンアミド・3塩酸塩、12.3 ml (88.1 mmol)のTEAおよび6.1 g (23.6 mmol)の10,11-ジヒドロジベンゾ[b,f]アゼピン-5-カルボニルクロリドの170 mlの無水ジクロロ

10

20

30

40

50

メタン溶液。

精製において、これを、まず $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  (100/0 ~ 90/10)を用いたシリカゲルでのクロマトグラフィーにより予備精製し、溶媒を除去した後、10 mlのアセトニトリルから結晶化させる。MP. 146 - 147 の無色結晶；収量0.7 g (6%)。

【 0 1 6 1 】

$\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_2$  (483.6)

IR-スペクトル (KBr):

$\text{n}(\text{NH})$  3330  $\text{cm}^{-1}$

$\text{n}(\text{C}=\text{O})$  1660, 1535  $\text{cm}^{-1}$

$\text{n}(\text{C}=\text{C})$  1630  $\text{cm}^{-1}$

10

$^1\text{H}$ -NMR-スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ):

2.10 - 2.60 (8H, m, ピペラジン,  $\text{CO}-\text{CH}_2$ ,  $\text{N}-\text{CH}_2$ )

2.96 (2H, t,  $\text{Py}-\text{CH}_2$ ,  $J=7.4$  Hz)

3.10 - 3.45 (10H, m,  $\text{CONHCH}_2$ , ピペラジン,  $\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ar}$ )

5.80 - 6.00 (1H, m, NH)

7.00 - 7.60 (10H, m, Ar, Py)

8.35 - 8.55 (2H, m, Py)

【 0 1 6 2 】

実施例 17

N-[2-[4-(ナフタリン-2-イル-スルホニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル]-3-ピリジン-3-イル-アクリルアミド (物質 227)

20

実施例 15と同様にして製造。

バッチサイズ: 8.0 g (22.6 mmol)のN-[2-(ピペラジン-1-イル)-エチル]-3-ピリジン-3-イル-アクリルアミド・3塩酸塩(3塩酸塩としての物質 317)、13 ml (92.7 mmol)のTEAおよび5.6 g (24.9 mmol)のナフタリン-2-スルホン酸クロリドの180 mlの無水ジクロロメタン溶液。

精製において、これを150 mlおよび100 mlのアセトニトリルから2回結晶化させる。MP. 183 - 184 のベージュ色の結晶；収量4.0 g (39%)。

【 0 1 6 3 】

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  (450.6)

30

IR-スペクトル (KBr):

$\text{n}(\text{NH})$  3250  $\text{cm}^{-1}$

$\text{n}(\text{C}=\text{O})$  1665, 1555  $\text{cm}^{-1}$

$\text{n}(\text{C}=\text{C})$  1625  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$ -NMR-スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ):

2.35 - 2.80 (6H, m, ピペラジン,  $\text{N}-\text{CH}_2$ )

3.00 - 3.35 (4H, m, ピペラジン)

3.44 (2H, dd,  $\text{CONHCH}_2$ ,  $J=5.5$  Hz,  $J=11.2$  Hz)

5.90 - 6.15 (1H, m, NH)

6.35 (1H, d,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ ,  $J=15.6$  Hz)

40

7.15 - 8.15 (9H, m, Ar,  $\text{CH}=\text{CHCO}$ , Py)

8.35 (1H, bs, Ar)

8.45 - 8.60 (1H, m, Py)

8.60 - 8.75 (1H, m, Py)

【 0 1 6 4 】

実施例 18

N-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル]-3-ピリジン-3-イル-アクリルアミド (物質374)

実施例 1と同様にして製造。

バッチサイズ: 36.1 g (242 mmol)の3-(3-ピリジル)-アクリル酸、23.1 ml (264 mmol)の

50

塩化オキサリル、50 g (15.4 mmol)の2-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-ピペラジン-1-イル]-エチルアミンおよび30.4 ml (220 mmol)のTEAの400 mlの無水ジクロロメタン溶液。精製において、これを、100 mlの酢酸エチルエステルおよび150 mlの1-クロロブタンから2回結晶化させる。MP. 92 - 93 の無色結晶；収量38.4 g (48%)。

【 0 1 6 5 】

$C_{19}H_{28}N_4O_3$  (360.5)

IR-スペクトル (Kbr):

n(NH) 3320  $cm^{-1}$

n(C=O) 1670, 1530  $cm^{-1}$

n(C=C) 1620  $cm^{-1}$

10

$^1H$ -NMR-スペクトル ( $CDCl_3$ ):

1.47 (9H, s, tert. ブチル )

2.30 - 2.80 (6H, m, ピペラジン, N-CH<sub>2</sub>)

3.30 - 3.70 (6H, m, ピペラジン CONHCH<sub>2</sub>)

6.30 - 6.55 (1H, m, NH)

6.52 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)

7.20 - 7.40 (1H, m, Py)

7.63 (1H, d, CH=CHCO, J=15.7 Hz)

7.70 - 7.90 (1H, m, Py)

8.45 - 8.65 (1H, m, Py)

20

8.65 - 8.85 (1H, m, Py)

【 0 1 6 6 】

実施例 19

N-[2-(ピペラジン-1-イル)-エチル]-3-ピリジン-3-イル-アクリルアミド・3塩酸塩(3塩酸塩としての物質 317)

38 g (105 mmol)のN-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル]-3-ピリジン-3-イル-アクリルアミド (物質374)を380 mlのメタノールに溶解させ、42 mlの濃塩酸を加える。この混合物を還流下4時間攪拌する。この溶液を冷却した後、溶媒を減圧下で除去する。残渣を185 mlのメタノールから結晶化させる。MP. 216 - 226 の無色結晶(分解下)；収量34.8 g (93%)。

30

【 0 1 6 7 】

$C_{14}H_{20}N_4O \cdot 3HCl$  (369,7)

IR-スペクトル (Kbr):

n(NH) 3150  $cm^{-1}$

n(C=O) 1670, 1540  $cm^{-1}$

n(C=C) 1610  $cm^{-1}$

$^1H$ -NMR-スペクトル ( $D_2O$ ):

3.20 - 3.75 (12H, m, ピペラジン, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)

6.74 (1H, d, CH=CHCO, J=15.9 Hz)

7.44 (1H, d, CH=CHCO, J=15.9 Hz)

40

7.80 - 8.00 (1H, m, Py)

8.50 - 8.70 (2H, m, Py)

8.80 - 8.90 (1H, m, Py)

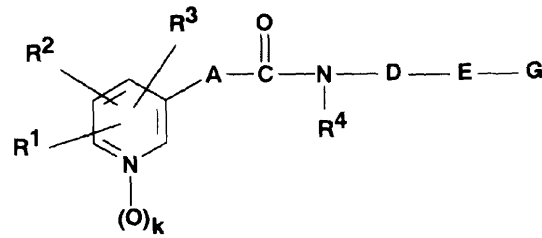
以下の表2において、さらに合成された式(I)の最終生成物を挙げる:

【 0 1 6 8 】

【表 2】

表 2:

式 (I) の合成された化合物

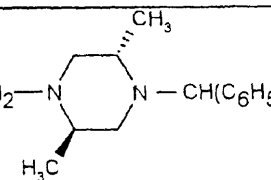
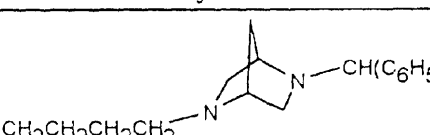
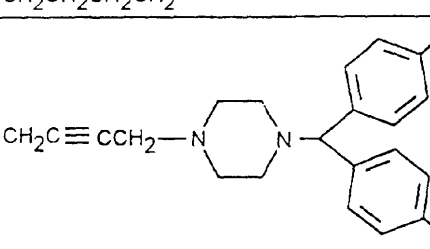
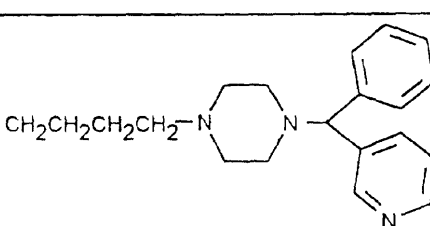
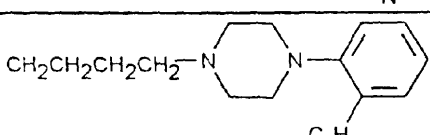
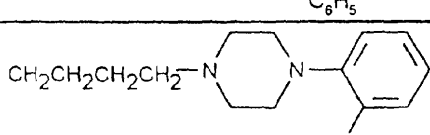
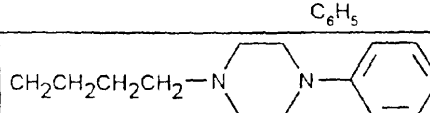
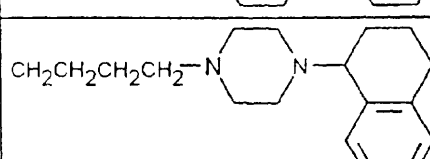


Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	A	D-E-G	mp.[°C] (溶媒) <sup>i</sup>
1	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N<img alt="piperidine ring" data-bbox="480 275 580 315"/>NH	油 <sup>ii</sup>
2	H	CH=CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N<img alt="piperidine ring" data-bbox="480 320 580 360"/>NH	240-242 <sup>iii</sup> (EtOH)
25	H	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N<img alt="piperidine ring" data-bbox="480 365 580 405"/>N-CH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	非晶質 <sup>2,iv</sup> (CHCl <sub>3</sub> /MeOH/ NH <sub>3</sub> 90/9/1)
27	H	OCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N<img alt="piperidine ring" data-bbox="480 415 580 455"/>N-CH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	91-93 (PE)
29	H	CH=CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH<img alt="CH(OH) group" data-bbox="480 465 580 505"/>CH <sub>2</sub> -N<img alt="piperidine ring" data-bbox="480 510 580 550"/>N-CH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	168-171 (EE)
30	H	CH=CH	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N<img alt="piperidine ring" data-bbox="480 555 580 595"/>N-CH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	105-107 (EE)
31	H	CH=CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C<img alt="C(=O) group" data-bbox="480 605 580 645"/>-N<img alt="piperidine ring" data-bbox="480 650 580 690"/>N-CH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	179-180 (MEK)
32	H	CH=CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> -N<img alt="piperidine ring" data-bbox="480 695 580 735"/>N-CH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	167-168 (EE)
33	H	CH=CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH-C<img alt="C(=O) group" data-bbox="480 745 580 785"/>-N<img alt="piperidine ring" data-bbox="480 790 580 830"/>N-CH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	187-188 (iPrOH)
35	H	CH=CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N<img alt="piperidine ring" data-bbox="480 835 580 875"/>N-CH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	157-159 <sup>3</sup> (MeOH/iPr <sub>2</sub> O)

【 0 1 6 9 】


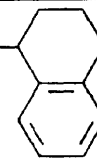

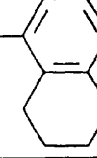

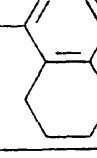

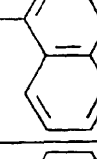

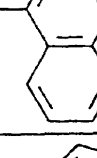

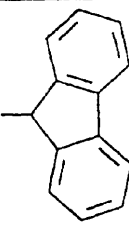

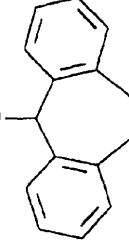
【 表 2 ( つづき ) 】



Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	A	D-E-G	mp.[°C] (溶媒) <sup>i</sup>
36	H	CH=CH	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{---N---CH(C}_6\text{H}_5)_2$	162-164 <sup>v</sup> (90% iPrOH)
37	H	CH=CH	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C---CH=CHCH}_2\text{---N---CH(C}_6\text{H}_5)_2$	非晶質 <sup>2</sup> (CHCl <sub>3</sub> /MeOH)
38	H	CH=CH	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---N---CH(C}_6\text{H}_5)_2$ 	141-145 <sup>3</sup> (EtOH)
42	H	CH=CH	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---N---CH(C}_6\text{H}_5)_2$ 	125-127 (MeCN)
47	H	CH=CH	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{---N---N---C}_6\text{H}_4\text{---C}_6\text{H}_4\text{---F}$ 	160-163 <sup>3</sup> (EtOH/iPr <sub>2</sub> O)
60	H	OCH <sub>2</sub>	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---N---N---C}_6\text{H}_4\text{---C}_6\text{H}_4\text{---N}$ 	樹脂 <sup>2</sup> (CHCl <sub>3</sub> /MeOH/ NH <sub>3</sub> 90/9/1)
68	H	CH=CH	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---N---N---C}_6\text{H}_4\text{---C}_6\text{H}_5$ 	115 (BuCl)
75	H	$\text{CH}=\text{C}$   CH <sub>3</sub>	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---N---N---C}_6\text{H}_4\text{---C}_6\text{H}_5$ 	186-188 <sup>vi</sup> (EtOH)
83	H	CH=CH	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---N---N---C}_6\text{H}_4\text{---C}_6\text{H}_5$ 	178-180 (iPrOH)
86	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---N---N---C}_6\text{H}_4\text{---C}_6\text{H}_5$ 	93 (BuCl)

【 0 1 7 0 】

【表 2 ( つづき ) 】

Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	A	D-E-G	mp.[°C] (溶媒) <sup>i</sup>
87	H	CH=CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N  N 	110-114 (BuCl)
93	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N  N 	81-82 (MeCN)
94	H	CH=CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N  N 	108-109 (MeCN)
96	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N  N 	104-105 (EE)
97	H	CH=CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N  N 	124-125 (EE/ <i>i</i> Pr <sub>2</sub> O)
101	H	CH=CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N  N 	145-147 (EE)
119	H	CH=CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N  N 	119-120 (EE)

【 0 1 7 1 】

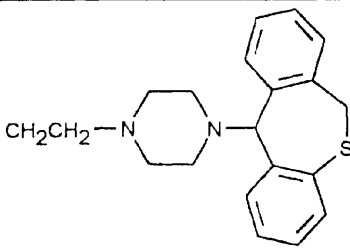
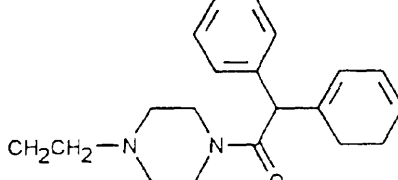
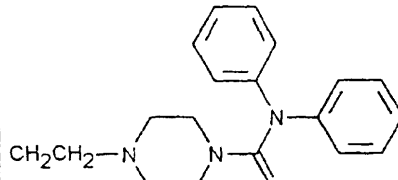
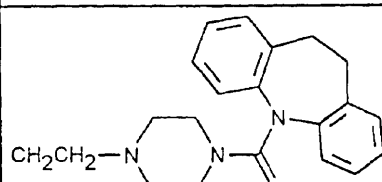
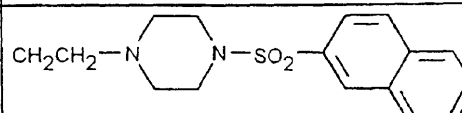
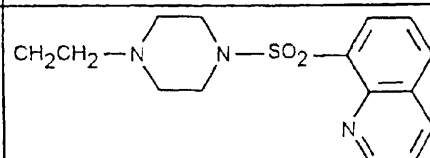
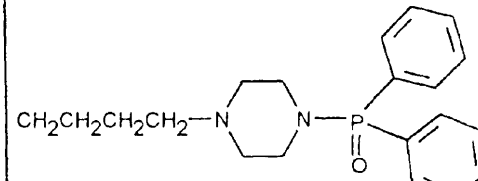
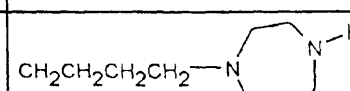
【 表 2 ( つ づ き ) 】

10

20

30

40

Nr	R <sup>1</sup> - R <sup>3</sup>	A	D-E-G	mp.[°C] (溶媒) <sup>1</sup>
138	H	CH=CH		非晶質 <sup>2</sup> (CHCl <sub>3</sub> /MeOH)
158	H	CH=CH		174 (MeCN)
208	H	CH=CH		150 (アセトン)
215	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		146-147 (MeCN)
227	H	CH=CH		183-184 (MeCN)
231	H	CH=CH		非晶質 <sup>2</sup> (CHCl <sub>3</sub> /MeOH)
234	H	CH=CH		非晶質 <sup>2</sup>
251	H	CH=CH		油 <sup>1</sup>

【 0 1 7 2 】

【表 2 ( つづき ) 】



## 【0174】

b) 2-[4-(4-ジフェニルホスフィノイル)-ブチル]-イソインドリン-1,3-ジオン:

12 g (41.9 mmol)のN-ジフェニルホスフィノイル-ピペラジン、11.8 g (42 mmol)のN-(4-プロモブチル)-フタルイミド、5.8 g (42 mmol)の炭酸カリウムおよび1.4 g (8 mmol)のヨウ化カリウムを、エチルメチルケトン中で還流下、6時間加熱する。冷却後、反応混合物を減圧下で濃縮する。残渣を酢酸エチルエステル中に入れ、振盪しながら、水で抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する: 収量20 g (100%)。

## 【0175】

c) 4-(4-ジフェニルホスフィノイル-ピペラジン-1-イル)-ブチルアミン:

20 g (40 mmol)の2-[4-(4-ジフェニルホスフィノイル)-ブチル]-イソインドリン-1,3-ジオンおよび4 ml (80 mmol)のヒドラジン・一水和物を、400 mlのエタノール中で還流下、3時間加熱する。この冷却した溶液を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチルエステルに入れる。懸濁液を濾過し、残渣をトルエンで洗浄する。濾液と洗浄液を、乾燥するまで減圧下で濃縮する。次いで、残渣をクロロホルムに入れ、10% 硫酸ナトリウムとともに振盪する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する。集積した粗生成物を、これ以上精製することなく、さらに加工する: 収量13.3 g (95%)。

## 【0176】

## 実施例 B

4-(4-ジフェニルメチル-ピペラジン-1-イル)-3-ヒドロキシ-ブチルアミン

a) 2-(ブト-3-エニル)-イソインドリン-1,3-ジオン:

50 g (370 mmol)の4-プロモ-1-ブテンおよび68.5 g (370 mmol)のフタルイミドカリウム塩を800 mlのエチルメチルケトンに懸濁させ、還流下で14時間加熱する。冷却後、この混合物を濾過し、濾液を減圧下で除去する。残渣を酢酸エチルエステルに入れ、水で洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する: 収量50 g (67%)。

## 【0177】

b) 2-(3,4-エポキシブチル)-イソインドリン-1,3-ジオン:

70 g (350 mmol)の2-(ブト-3-エニル)-イソインドリン-1,3-ジオンをジクロロメタンに溶解させる。この溶液を約0℃まで冷却し、50% 3-クロロペルオキシ-安息香酸とジクロロメタンとの120.8 g (350 mmol)の懸濁液を冷却下に加える。この混合物を、さらに冷却することなく、室温で2日間放冷する。250 mlの飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液を添加した後、有機相を分離し、各200 mlの飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液で3回、水で1回洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する: 収量80 g。

## 【0178】

c) 2-[4-(4-ジフェニルメチル-ピペラジン-1-イル)-3-ヒドロキシ-ブチル]-イソインドリン-1,3-ジオン:

5 g (~25 mmol)の2-(3,4-エポキシブチル)-イソインドリン-1,3-ジオン、7.5 g (30 mmol)のベンズヒドリルピペラジンおよび3.5 g (25 mmol)の炭酸カリウムを、DMF中で、80℃で6時間攪拌する。冷却後、この反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮する。残渣を300 mlの酢酸エチルエステルに入れ、各20 mlの水で3回洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する。残渣を、CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH (98/2)を用いたシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製する: 収量5.3 g (95%)。

## 【0179】

d) 4-(4-ジフェニルメチル-ピペラジン-1-イル)-3-ヒドロキシ-ブチルアミン:

15 g (30 mmol)の2-[4-(4-ジフェニルメチル-ピペラジン-1-イル)-3-ヒドロキシ-ブチル]-イソインドリン-1,3-ジオンおよび3.9 ml (60 mmol)のヒドラジン・一水和物 (80%)を、100 mlのエタノール中で、還流下で3時間加熱する。冷却したこの溶液を減圧下で濃縮する。残渣を酢酸エチルエステルに入れる。この懸濁液を濾過し、残渣を、酢酸エチルエステルと10%水酸化ナトリウム溶液とで分配する。混合有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮する。この樹脂を、これ以上精製することなく、さらに加工する: 収量4.8 g (47%)。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 8 0 】

## 実施例 C

1-(4-アミノブチリル)-4-ジフェニルメチル-ピペラジン

a) 1-(4-クロロブチリル)-4-ジフェニルメチル-ピペラジン:

25 g (99 mmol)のベンズヒドリルピペラジンおよび15.2 ml (109 mmol)のTEAを、200 mlの無水THFに存在させ、湿分排除下で約0℃まで冷却する。14 g (99 mmol)の4-クロロ酪酸クロリドを40 mlの無水THFに溶解させ、滴下する。この混合物を、RTでさらに3時間攪拌し、次いで濾過する。濾液を減圧下で濃縮する。残渣を酢酸エチルエステルに入れ、飽和NaCl溶液で洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮する。この樹脂を、これ以上精製することなく、さらに加工する：収量35.1 g (99%)。

10

## 【 0 1 8 1 】

b) 1-(4-アミノブチリル)-4-ジフェニルメチル-ピペラジン:

8.9 g (24.9 mmol)の1-(4-クロロブチリル)-4-ジフェニルメチルピペラジン、4.8 g (73.8 mmol)のアジ化ナトリウム、1 gのヨウ化カリウムおよび1 gのモレキュラーシーブ4Aを、70 mlのDMF中で70℃で5時間攪拌する。冷却後、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮する。集積した粗生成物をメタノールに溶解させ、パラジウム-炭(10%)のスパチュラの先で混合する。この混合物を、水素雰囲気中、RTで2日間攪拌する。この混合物を触媒から濾過し、溶媒を減圧下で除去する。残渣を、CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH/TEA (90/10/5)を用いたシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製する：無色非晶質固体として、収量 5.2 g (62%)。

20

## 【 0 1 8 2 】

## 実施例 D

3-(4-ジフェニルメチル-ピペラジン-1-イル-スルホニル)-プロピルアミン

a) 1-ジフェニルメチル-4-(3-クロロプロパンスルホニル)-ピペラジン:

39.2 g (155 mmol)のベンズヒドリルピペラジンおよび 19.7 ml (141 mmol)のTEA を、100 mlの無水ジクロロメタンに存在させ、湿分排除下で約0℃まで冷却する。25 g (141 mmol)の3-クロロプロパンスルホニルクロリドを、70 mlの無水ジクロロメタンに溶解させ、滴下する。この混合物を冷却下、2時間攪拌し、次いでクロロホルムと混合し、飽和NaCl溶液で洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮する。この固体を、これ以上精製することなく、さらに加工する：収量59.2 g。

30

## 【 0 1 8 3 】

b) 2-[3-(4-ジフェニルメチル-ピペラジン-1-イル-スルホニル)-プロピル]-イソインドリン-1,3-ジオン:

ハロゲン化物とフタルイミドとを、実施例 B)a)と同様にして反応させる。

バッチサイズ: 15 g (38 mmol)の 1-ジフェニルメチル-4-(3-クロロプロパンスルホニル)-ピペラジンおよび7.2 g (39 mmol)のフタルイミド・カリウム塩のDMF溶液 (80℃)。

石油エーテル/酢酸エチルエステル (4/1)を用いたシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製する：収量14 g (71%)。

## 【 0 1 8 4 】

c) 3-(4-ジフェニルメチル-ピペラジン-1-イル-スルホニル)-プロピルアミン:

40

フタルイミドとアミンとを、実施例 B)d)と同様にして反応させる。

バッチサイズ: 14g (27.8 mmol)の2-[3-(4-ジフェニルメチル-ピペラジン-1-イル-スルホニル)-プロピル]-イソインドリン-1,3-ジオンおよび2.8 ml (55.6 mmol)のヒドラジン・一水和物。

得られた樹脂を、これ以上精製することなく、さらに加工する：収量1.5 g (15%)。

## 【 0 1 8 5 】

## 実施例 E

2-[2-(4-ジフェニルメチル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-エチルアミン

a) 2-[2-(4-ジフェニルメチル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-エタノール:

71.7 g (284 mmol)のベンズヒドリルピペラジン、45 g (361 mmol)の2-(2-クロロエトキ

50

シ)-エタノール, 43.2 g (312 mmol)の炭酸カリウムおよび9.4 g (57 mmol)のヨウ化カリウムを、400 mlの無水DMF中で75°Cで8時間攪拌する。冷却後、溶液を減圧下で濃縮する。残渣を酢酸エチルエステルと水とで分配する。水相を酢酸エチルエステルで2回抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で3回洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する。残渣を、 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  (90/10) を用いたシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製する：収量104g。

【0186】

b) 2-[2-[2-(4-ジフェニルメチル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-エチル]-イソインドリン-1,3-ジオン:

40 g (~118 mmol)の2-[2-(4-ジフェニルメチル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-エタノール、31.1 g (119 mmol)のトリフェニルホスフィンおよび17.3 g (118 mmol)のフタルイミドを200 mlのTHFに懸濁させ、24.2 ml (119 mmol)のアゾジ炭酸ジエチルエーテルを、保護雰囲気下で少し冷却して(約15℃まで)滴下する。この混合物を、さらに冷却することなく3時間攪拌し、次いで溶媒を減圧下で除去する。残渣を1N HClに入れ、各50 mlの酢酸エチルエステルで2回洗浄する。水相を約50 gの炭酸水素ナトリウムで中和し、各125 mlのクロロホルムで4回抽出する。合わせたクロロホルム相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する。残渣を、 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  (99/1 ~ 90/10) を用いたシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製する：収量11 g (19%)。

【0187】

c) 2-[2-(4-ジフェニルメチル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-エチルアミン:

フタルイミドとアミンとを、実施例 B)d)と同様にして反応させる。

バッチサイズ: 27g (55.6 mmol)の2-[2-[2-(4-ジフェニルメチル-ピペラジニル)-エトキシ]-エチル]-イソインドール-1,3-ジオンおよび5.4 ml (110 mmol)のヒドラジン・一水和物。

$\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{TEA}$  (9/1/0 ~ 9/1/1)を用いたシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製する：収量12.4 g (66%)。

【0188】

実施例 F

4-[4-[ビス-(4-フルオロフェニル)-メチル]-ピペラジン-1-イル]-ブト-2-イン-イルアミン

a) 2-プロピニル-イソインドリン-1,3-ジオン:

32.3 g (271 mmol)の3-ブロモプロピン(bromopropine)を150 mlのDMFに溶解させ、50.3 g (271 mmol)のフタルイミドカリウム塩を氷冷下に加える。この懸濁液を70°Cで8時間保温する。この混合物を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチルエステルおよび水とで分配する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する。残渣を酢酸エチルエステルから結晶化させる：無色結晶。収量36.4 g (72%)。

【0189】

b) 2-(4-[4-[ビス-(4-フルオロフェニル)-メチル]-ピペラジン-1-イル]-ブト-2-イニル)-イソインドリン-1,3-ジオン:

15 g (81 mmol)の2-プロピニル-イソインドリン-1,3-ジオン、15 g (52 mmol)の[ビス-(4-フルオロフェニル)-メチル]-ピペラジン、2.5 g (81 mmol)のパラホルムアルデヒドおよび0.2 gの硫酸銅を、200 mlのジオキサン中で100℃で攪拌する。冷却したこの溶液を減圧下で濃縮する。残渣を、酢酸エチルエステルと飽和NaCl溶液とで分配する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮する。残渣を酢酸エチルエステル/石油エーテル(1/1)を用いたシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製する：黄色非晶質固体。収量23.4 g (93%)。

【0190】

c) 4-[4-[ビス-(4-フルオロフェニル)-メチル]-ピペラジン-1-イル]-ブト-2-イニルアミン:

フタルイミドとアミンとを、実施例 21)d)と同様にして反応させる。23.3 g (48 mmol)の

2-[4-[4-[ビス-(4-フルオロフェニル)-メチル]-ピペラジン-1-イル]-ブト-2-イニル]-イソインドリン-1,3-ジオンおよび4.7 ml (96 mmol)のヒドラジン・一水和物。

$\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  (90/10 ~ 85/15) を用いたシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製する：収量 9.8 g (58%)。

【0191】

実施例 G

4-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル)-ピペラジン-1-イル]-ブチルアミン

a) 2-[4-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル)-ピペラジン-1-イル]-ブチル]-イソインドリン-1,3-ジオン・2塩酸塩：

30 g (138.6 mmol)の1-(1,2,3,4-テトラヒドロナフチル)-1-ピペラジン、40.3 g (140 mmol)のN-(4-ブロモブチル)-フタルイミドおよび27.6 g (200 mmol)の炭酸カリウムを、150 mlのDMF中でRTで3時間攪拌する。この混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、200 mlの酢酸エチルエステルと150 mlの水とで分配する。水相を50 mlの酢酸エチルエステルで抽出し、混合有機相を水で4回洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮する。残渣を400 mlのメタノールに溶解させ、70 mlの6.6Mイソプロパノール性塩酸と混合する。冷却下に沈殿した塩を取り出し、乾燥させる。MP.175-180 の無色結晶：収量 53.2 g (78%)。

【0192】

b) 4-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル)-ピペラジン-1-イル]-ブチルアミン：フタルイミドとアミンとを、実施例 B)d)と同様にして反応させる。

バッチサイズ：52 g (106 mmol)の2-[4-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-1-イル)-ピペラジン-1-イル]-ブチル]-イソインドリン-1,3-ジオン・2塩酸塩および14.6 ml (300 mmol)のヒドラジン・一水和物の500 mlのエタノール溶液。

集積した粗生成物を、これ以上精製することなく、さらに加工する：収量 27.4 g (89%)。

【0193】

実施例 H

4-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタリン-1-イル)-ピペラジン-1-イル]-ブチルアミン・3塩酸塩

a) 2-[4-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタリン-1-イル)-ピペラジン-1-イル]-ブチル]-イソインドリン-1,3-ジオン：

ピペラジンとフタルイミドとを、実施例 26aと同様にして反応させる。

バッチサイズ：24 g (110.9 mmol)の1-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタリン-1-イル)-ピペラジン、32.6 g (115.4 mmol)のN-(4-ブロモブチル)-フタルイミドおよび30.6 g (221.8 mmol)の炭酸カリウムの240 mlのDMF溶液。

$\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  (100/0 ~ 98/2) を用いたシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製する：収量 41.6 g (89%)。

【0194】

b) 4-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタリン-1-イル)-ピペラジン-1-イル]-ブチルアミン・3塩酸塩：

フタルイミドとアミンとを、実施例 21dと同様にして反応させる。

バッチサイズ：41.5 g (99.4 mmol)の2-[4-[4-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタリン-1-イル)-ピペラジン-1-イル]-ブチル]-イソインドリン-1,3-ジオンおよび9.5 ml (198.8 mmol)のヒドラジン・一水和物の400 mlのエタノール溶液。

$\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  (90/10/0 ~ 90/9/1) を用いたシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製する。溶媒を除去した後、残渣を300 mlのイソプロパノールに溶解させ、47 mlの6Mイソプロパノール性塩酸と混合する。冷却下に沈殿した塩を濾過し、乾燥させる：収量 23.5 g (59%)。

【0195】

実施例 I



## 4-[4-(ナフタリン-1-イル)-ピペラジン-1-イル]-ブチルアミン

a) 2-[4-(ナフタリン-1-イル)-ピペラジン-1-イル]-ブチル]-イソインドリン-1,3-ジオン: ピペラジンとフタルイミドとを、実施例 G)a)と同様にして反応させる。

バッチサイズ: 21 g (100 mmol)の1-(1-ナフチル)-ピペラジン[Glennon ら, J.Med.Chem. 29, 2375 (1986)に従って製造]、28.3 g (100 mmol)のN-(4-プロモブチル)-フタルイミドおよび20.8 g (150 mmol)の炭酸カリウムの250 mlのDMF溶液。

集積した粗生成物を、これ以上精製することなく、さらに加工する: 収量 30 g (68%)。

【0196】

b) 4-[4-(ナフタリン-1-イル)-ピペラジン-1-イル]-ブチルアミン:

フタルイミドとアミンとを、実施例 B)d)と同様にして反応させる。

バッチサイズ: 30 g (68 mmol)の2-[4-(ナフタリン-1-イル)-ピペラジン-1-イル]-ブチル]-イソインドリン-1,3-ジオンおよび6.9g (137 mmol)のヒドラジン・一水和物のエタノール溶液。

集積した粗生成物を、これ以上精製することなく、さらに加工する: 収量 14.6 g (75%)

。

【0197】

## 実施例 J

## 11-メタンスルホニルオキシ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]-チエピン

a) 6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]チエピン-11-オール:

48 g (212 mmol)の6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]チエピン-11-オンを、480 mlの無水メタノールに溶解させ、約-10℃まで冷却する。19.2 g (507 mmol)の水素化ホウ素ナトリウムを少しずつこの溶液に加える。この混合物を、さらに冷却することなく、RTで3時間攪拌する。30 mlの水を注意深く添加した後、この懸濁液を減圧下で濃縮する。残渣を500 mlのジクロロメタンに入れ、各150 mlの水で2回洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する。残渣を180 mlのトルエンから結晶化する。MP. 108℃の無色結晶: 収量 41.2 g (85%)。

【0198】

b) 11-メタンスルホニルオキシ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]-チエピン:

3.5 g (15.5 mmol)の6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]チエピン-11-オールおよび2.4 ml (17 mmol)のTEAを50 mlの無水ジクロロメタンに溶解させる。この混合物を約5℃まで冷却し、1.3 ml (16.3 mmol)のメタンスルホニルクロリドの10 mlの無水ジクロロメタン溶液を滴下する。この混合物をRTで2さらに攪拌し、実施例 11に直接に用いる。

【0199】

## 実施例 K

## 2-(4-tert-ブトキシカルボニル-ピペラジン-1-イル)-エチルアミン

a) 2-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル]-イソインドリン-1,3-ジオン:

44.7 g (240 mmol)のN-(tert-ブトキシカルボニル)-ピペラジン、60.9 g (240 mmol)のN-(2-プロモエチル)-フタルイミド、49.8 g (360 mmol)の炭酸カリウムおよび49.5 g (330 mmol)のヨウ化ナトリウムを、1000 mlのエチルメチルケトン中、還流下で5時間加熱する。冷却後、この反応混合物を減圧下で濃縮する。残渣を700 mlのクロロホルムに入れ、振盪しながら、各50 mlの水で2回抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を蒸留する。残渣を110 mlのメタノールから結晶化させる。MP. 136 - 138℃の無色結晶: 収量 47.6 g (55%)。

【0200】

b) 2-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-ピペラジン-1-イル]-エチルアミン:

フタルイミドとアミンとを、実施例 B)d)と同様にして反応させる。

バッチサイズ: 42.2 g (120 mmol)の2-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-ピペラジン-1-イル]-エチル]-イソインドリン-1,3-ジオンおよび11.6 ml (240 mmol)のヒドラジン・一水和物の450 mlのエタノール溶液。

集積した粗生成物を、これ以上精製することなく、さらに加工する：収量 24.8 g (90%)。

# 【 0 2 0 1 】

## 実施例 L

4-(4-ビフェニル-2-イル-ピペラジン-1-イル)-ブチルアミン

a) 2-[4-(4-ビフェニル-2-イル-ピペラジン-1-イル)-ブチル]-イソインドリン-1,3-ジオン：

ピペラジンとフタルイミドとを、実施例 G)a)と同様にして反応させる。

バッチサイズ：15.3 g (64.2 mmol)の1-(o-ビフェニルイル)-ピペラジン、18.5 g (64.2 mmol)のN-(4-ブロモブチル)-フタルイミド および13.3 g (96 mmol)の炭酸カリウムの270 mlのエチルメチルケトン溶液。

CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH (98/2)を用いたシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製する。収量 29 g (99%)。

# 【 0 2 0 2 】

b) 4-(4-ビフェニル-2-イル-ピペラジン-1-イル)-ブチルアミン：

フタルイミドとアミンとを、実施例 B)d)と同様にして反応させる。

バッチサイズ：20.8 g (47.3 mmol)の 2-[4-(4-ビフェニル-2-イル-ピペラジン-1-イル)-ブチル]-イソインドリン-1,3-ジオンおよび4.6 ml (94.6 mmol)のヒドラジン・一水和物の185 mlのエタノール溶液。

集積した粗生成物を、これ以上精製することなく、さらに加工する：収量 11.6 g (79%)

# 【 0 2 0 3 】

## 実施例 M

4-[4-(9H-フルオレン-9-イル)-ピペラジン-1-イル]-ブチルアミン

a) 2-[4-[4-(9H-フルオレン-9-イル)-ピペラジン-1-イル]-ブチル]-イソインドリン-1,3-ジオン：

ピペラジンとフタルイミドとを、実施例26aと同様にして反応させる。

バッチサイズ：25 g (77.3 mmol)の1-(9-フルオレニル)-ピペラジン・2塩酸塩、22.9 g (81 mmol)のN-(4-ブロモブチル)-フタルイミドおよび34 g (246 mmol)の炭酸カリウムの80 mlのDMF溶液。

CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH (99/1~90/10)を用いたシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製する：収量 30 g (86%)。

# 【 0 2 0 4 】

b) 4-[4-(9H-フルオレン-9-イル)-ピペラジン-1-イル]-ブチルアミン：

フタルイミドとアミンとを、実施例 21dと同様にして反応させる。

バッチサイズ：33 g (76.4 mmol)の2-[4-[4-(9H-フルオレン-9-イル)-ピペラジン-1-イル]-ブチル]-イソインドリン-1,3-ジオンおよび7.4 ml (153 mmol)のヒドラジン・一水和物のエタノール溶液。

集積した粗生成物を、これ以上精製することなく、さらに加工する：収量 11.5 g (46%)

# 【 0 2 0 5 】

## 実施例 N

4-[4-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イル)-1-ピペラジン-1-イル]-ブチルアミン

a) 1-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イル)-ピペラジン：

48 g (210 mmol)の5-クロロ-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]ジシクロヘプテンを、500 mlのジオキサソランに溶解させる。45 g (522 mmol)のピペラジンを添加した後、この混合物を、還流下で攪拌しながら7時間加熱する。冷却後、これを減圧下で濃縮し、残渣を500 mlのクロロホルムおよび300 mlの水で分配する。水相を各200 mlのクロロホルムでさらに3回洗浄する。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する

。残渣を、 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  (98/2 ~ 90/10)を用いたシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製する：収量34.5 g (58%)。

【0206】

b) 2-[4-[4-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イル)-ピペラジン-1-イル]-ブチル]-イソインドリン-1,3-ジオン：

ピペラジンとフタルイミドとを、実施例 G)a)と同様にして反応させる。

バッチサイズ：34.5 g (124 mmol)の1-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ-[a,d]シクロヘプテン-5-イル)-ピペラジン、35 g (124 mmol)の N-(4-ブロモブチル)-フタルイミドおよび3.7 g (24.8 mmol)のヨウ化ナトリウムの80 mlのDMF溶液。

$\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  (98/2)を用いたシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製する：収量55.3 g (93%)。

【0207】

c) 4-[4-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イル)-1-ピペラジン-1-イル]-ブチルアミン：

フタルイミドとアミンとを、実施例 B)d)と同様にして反応させる。

バッチサイズ：30 g (62.5 mmol)の2-[4-[4-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イル)-ピペラジン-1-イル]-ブチル]-イソインドリン-1,3-ジオンおよび6.2 ml (125 mmol)のヒドラジン・一水和物の250 mlのエタノール溶液。

集積した粗生成物を、これ以上精製することなく、さらに加工する：収量 12.8 g (58%)

。

【0208】

本発明による活性成分は、それらの酸付加塩、水和物又は溶媒和物を個別に、もしくは互いに組み合わせた形で任意に他の活性成分を加えて、所望の薬剤に製剤化することができる。他の医薬製剤と本発明による活性成分を組合せる場合、これらは、必要に応じて、例えばバイアルの後に錠剤というように、薬剤のパッケージ中で、任意に前後に分けて提供されるものであってもよい。

本発明のさらなる主題は、置換基が上記の意味を有する式(Ⅰ)による化合物又は化合物の混合物を、腫瘍の治療及び/又は細胞増殖抑制剤、異常細胞の成長を抑制するための癌抑制剤、抗増殖療法又は防止治療又は免疫抑制剤として、任意にさらなる細胞増殖抑制又は免疫抑制の活性成分又は名指した適応症に適した他の活性成分と組み合わせて投与する、ヒト又は動物の身体の治療方法である。

さらに、本発明は、治療方法に用いるための式(Ⅰ)による化合物又は化合物の混合物に関し、該治療的な使用は、挙げられた適応に適したさらなる医薬と最適に組み合わせて、腫瘍とともに1またはそれ以上の医学的な適応との関連で、又は免疫抑制のために実施される。

【0209】

ヒト又は動物の身体の治療、特に、腫瘍の治療または免疫抑制のために、1又はそれ以上の医学的な適応症に関連して、最適にはこれらの適応症に適したさらなる医薬と組み合わせて薬剤を製造するための、式(Ⅰ)による1以上の化合物の使用、又は相当する診断方法における式(Ⅰ)による化合物の使用は、本発明による具体例を示す。それにより、明示された医学的な適応症のための化合物[基G1の定義を考慮して、請求項1および2から除外された]が含まれる。化合物請求項の保護範囲から除外された化合物の本発明にかかる医学的適応症は、新規である。

個々の適切な腫瘍の適応症は、薬理試験の結果についての議論における記載の最後の項目に示す。

【0210】

最終的な薬剤形態のために個々に適切であって医薬的に許容される担体及びアジュバントとともに、活性成分の製剤化に適した式(Ⅰ)による所定量の1以上の化合物を用いた薬剤の製造方法もまた、本発明の保護範囲に属する。

考慮される医学的な適応症によって、各々に適切な医薬の形態は、適切な治療的適用のた

10

20

30

40

50

めに選択される。これに関連して、特に0.001または0.01～2mgおよび/または0.1、1、2、5、10、20、25、30、50、100、200、300、500、600、800、1000、2000、3000、4000または5000mgの、請求項1～7、9および10の活性成分が、1回投与量および/または1回投与用単位用量として適用される。

本発明はまた、上記の適応症の治療ならびに診断のための式(I)による化合物の使用にも関する。

各々の適切な薬剤の製造方法ならびに一連の医薬形態の実施例および薬理活性は、本発明をより良く理解するために、以下に記載する。

#### 【0211】

治療上の投与形態

10

本発明による1以上の化合物の所定量を有する薬剤の製造及び/又は本発明の適用におけるそれらの使用は、一般的な製薬技術方法による慣習的な手段で行なわれる。このため、活性成分は、それ自体又はそれらの塩の形態において適切な医薬的に許容されるアジュバント及び担体とともに、様々な適応症及び適用形態に適した医薬形態に製剤化される。それによって、薬剤は、個々の所望の放出速度が得られるような方法、例えば速効性及び/又は持効性又は遅効作用となるように製造することができる。

注射剤及び注入剤が属する非経口的な使用のための製剤は、腫瘍の治療ならびに他の適応症について、全身的に用いられる最も重要な薬剤の一つである。

#### 【0212】

腫瘍の治療には注射剤の投与が好ましい。これらはバイアル形態又はいわゆる即使用型注射製剤、例えば多取り出し用穿孔ボトルに加えて即使用型シリンジ又は使い捨て型シリンジとして製造される。注射製剤は、皮下(s.c.)、筋肉内(i.m.)、静脈内(i.v.)又は皮内(i.c.)の投与形態で投与することができる。個々に適切な注射製剤の形態は、特に溶液、結晶懸濁液、微小粒子又は例えばハイドロゾルのようなコロイド分散系として製造することができる。

20

注射可能な製剤は、水性の等張性希釈剤で所望の活性成分の投与量に調整できる濃縮物としても製造することができる。さらに、それらは、適切な希釈剤で使用の直前に溶解又は分散させることが好ましい粉末、例えば凍結乾燥物として製造することもできる。注入剤は、等張溶液、脂肪性エマルジョン、リポソーム製剤、マイクロエマルジョン、ならびに例えばリン脂質のような混合ミセルをベースとした液体の形態で製剤化することもできる。

30

注射製剤と同様に、注入製剤は希釈用の濃縮物の形態で製造することもできる。注射可能な製剤は、入院患者ならびに外来患者の治療で、例えばミニポンプの形で、連続的な注入剤の形態で使用することもできる。

#### 【0213】

アルブミン、血漿増量剤、界面活性化合物、有機溶媒、pH作用性化合物、錯体形成化合物又はポリマー化合物は、特にタンパク質又はポリマーへの活性成分の吸着に作用する物質として、又は例えばプラスチック又はガラスのような注射器具もしくはパッケージ材質への活性成分の吸着を減少させることも目的として、非経口の薬剤形態に加えることができる。

40

活性成分は、非経口的に使用する製剤中の微粒子、例えばポリ(メタ)アクリレート、ポリアセテート、ポリグリコレート、ポリアミノ酸又はポリエーテルウレタンをベースとした細かく分散した粒子に結合することができる。非経口製剤は、例えば、マルチプルユニット原理では、活性成分が、もっとも細かく分配及び/又は分散した懸濁形態中に、又は結晶懸濁液として混合されたデポ製剤として構造的に改変することができる。あるいはシングルユニット原理では、活性成分が例えば錠剤もしくはその後インプラントされるシード(seed)などの医薬形態に封入されたデポ製剤として構造的に改変することができる。シングルユニット及びマルチプルユニットの医薬形態での、これらの埋込又はデポ薬剤は、しばしば、いわゆる生物分解性ポリマー、例えば乳酸及びグリコール酸のポリエーテルウレタン、ポリエーテルウレタン、ポリアミノ酸、ポリ(メタ)アクリレート又はポリサッ

50

カライドからなる。

【0214】

滅菌水、例えば有機酸及び無機酸、又は塩基ならびにそれらの塩などのpH値作用性物質、pH値設定用緩衝物質、塩化ナトリウム、炭酸ナトリウム、グルコース及びフラクトースなどの等張化剤、界面活性剤及び/又は表面活性物質、ポリオキシエチレンソルビタンの部分脂肪酸エステル(Tween(登録商標))又はポリオキシエチレンの脂肪酸エステル(Cremophor(登録商標))などの乳化剤、落花生油、大豆油及びヒマシ油などの脂肪油、エチルオレート、イソプロピルミリスレート及び中性油(Myglyol(登録商標))のような合成脂肪酸エステル、ゼラチン、デキストラン、ポリビニルピロリドンのようなポリマーアジュバント、プロピレングリコール、エタノール、N,N-ジメチルアセトアミド、プロピレングリコールなどの溶解性を増大させる有機溶媒添加剤、クエン酸塩及び尿素などの錯体形成化合物、ヒドロキシプロピルベンゾエート及びヒドロキシメチルベンゾエート、ベンジルアルコールなどの保存剤、亜硫酸ナトリウムなどの抗酸化剤、及びEDTAなどの安定化剤は、非経口的に使用される製剤の製造におけるアジュバント及び担体として適切である。

10

【0215】

懸濁剤では、界面活性剤及び釈解剤(ペプタイザー)からの活性成分の沈降を防止し、振盪されるべき沈降物又はEDTAなどの錯体形成剤の能力を確保するために、シックニング剤が添加される。これは、様々な重合剤の複合物、例えばポリエチレングリコール、ポリスチロール、カルボキシメチルセルロース、プルロニックス(Pluronic(登録商標))、又はポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステルを用いても達成され得る。活性成分は、例えばシクロデキストリンを有する包接化合物の形態で液状製剤に組み込むこともできる。別のさらなるアジュバントとして、分散剤もまた適切である。凍結乾燥製剤の製造には、例えばマンニット、デキストラン、サッカロース、ヒトアルブミン、ラクトース、PVP又はゼラチンなどのビルダーも使用される。

20

【0216】

活性成分が、塩基の形態で液状の医薬製剤に用いられないかぎり、それらは非経口的に用いる製剤において、それらの酸付加塩、水和物又は溶媒和物の形態で使用される。さらに別の重要な全身的使用形態は、錠剤、硬ゼラチンカプセル又は軟ゼラチンカプセル、被覆錠剤、粉末剤、ペレット、マイクロカプセル、長楕円形圧縮剤、顆粒剤、チュアブル錠、ロゼンジ、ガム又は薬袋としての経口投与である。これら固形状の経口投与形態は、持続作用性及び/又は貯留系として製造することもできる。これらには例えば脂肪、ワックス様及び/又はポリマー化合物、又はいわゆる貯蔵系を用いて、マトリクスに基づいた1またはそれ以上の微小活性成分、拡散形態及び侵食形態の量を有する薬剤が含まれる。抑制剤及び/又は放出制御剤として、例えばエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリ(メタ)アクリレート誘導体(例えばオイドラギット(登録商標))、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどのフィルム又はマトリクス形成物質が、有機溶液ならびに水性分散剤の形態において適切である。これと関連して、体の粘膜に強く接触させることによって体内持続時間が増加する、いわゆる生物付着性製剤も挙げられる。生物付着性ポリマーとしては、カルボマー(Carbomers(登録商標))の群が挙げられる。

30

40

【0217】

舌下投与には、活性成分の放出が遅く、適切な大きさの長楕円形状の非崩壊錠剤などの圧縮剤が特に適切である。胃腸管の様々な部位で活性成分の標的放出を行うためには、様々な場所で放出されるペレットの混合物を使用することができる。その例として例えば胃液で可溶性ペレットと小腸で可溶性ペレットの混合物及び/又は胃液抵抗性のペレットと大腸で可溶性ペレットの混合物が挙げられる。胃腸管の様々な部位で放出させると同じ目的は、適切に生産されたコアを有する層状錠剤によってもなし得る。この場合、製剤のコーティングが胃液中で迅速に放出され、かつ製剤のコアが小腸の環境でゆっくりと放出される。胃腸管の様々な部位での放出を制御するという目的は、多層錠剤によっても達成することができる。別々に放出される薬剤を有するペレット混合物を硬ゼラチンカプセル

50

に充填することができる。

【0218】

抗固着剤、潤滑剤及び分離剤、フレイム(flame)分散シリコンジオキシドのような分散剤、様々な澱粉タイプのような崩壊剤、PVC、例えばオイドラギット(登録商標)、セルロース又はクレモホル(登録商標)をベースとしたワックス様及び/又はポリマー化合物のような顆粒剤又は抑制剤としてのセルロースエステルは、例えば錠剤又は硬ゼラチンカプセル及び軟ゼラチンカプセルならびに被覆錠剤及び顆粒剤のような圧縮剤の製造のためのさらなるアジュバントとして用いられる。

【0219】

抗酸化剤、例えばショ糖、キシリット又はマンニットなどの甘味剤、マスキング用の香料、芳香剤、保存剤、着色剤、緩衝物質、例えば微晶質セルロース、澱粉及び澱粉加水分解物(例えばセルタブ(Celutab(登録商標)))、ラクトース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン及びリン酸ニカルシウム塩のような直接打錠剤、潤滑剤、ラクトース又は澱粉などの充填剤、ラクトース、例えば小麦又はとうもろこし及び/又は米の澱粉のような澱粉等、例えばメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースのようなセルロース誘導体、又はシリカ、タルク粉末、例えばマグネシウムステアレート、アルミニウムステアレート、カルシウムステアレートのようなステアレート、タルク、シリコン化タルク、ステアリン酸、アセチルアルコール及び脂肪水和物の形態の結合剤が用いられる。

【0220】

これに関連し、例えばGIT(胃腸治療システム)又はOROS(経口浸透システム)のような浸透原理に基づいて特に構成される経口治療システムも、述べられるべきである。

水に迅速に溶解もしくは懸濁され、すぐに飲むことができるインスタントの医薬形態を代表する発泡性の錠剤又は錠剤tabsoftは、経口的に投与可能な圧縮剤である。

例えば滴剤、ジュース及び懸濁液などの溶液もまた、経口的に投与可能な形態である。これらは上記の所定の方法にしたがって製造することができ、安定性を増大させる保存剤及び服用をより容易にするための任意の芳香剤、及びより良く識別するための着色剤ならびに抗酸化剤及び/又はビタミン類及び砂糖又は人工甘味料のような甘味剤をさらに含むこともできる。これは、摂取前に水で製剤化される濃縮ジュースでもよい。1又はそれ以上の活性成分と組合わされたイオン交換樹脂もまた、液状の摂取可能な製剤の製造のために述べられるべきである。

【0221】

特別な放出形態は、例えば、体液との接触後に気体を生じ、それ故に胃液の表面で浮遊する錠剤又はペレットをベースとしたいわゆる浮遊(floating)の医薬形態の製剤である。さらに、いわゆる電氣的に制御された放出システムも製剤化することができ、活性成分の放出が個々の必要性に応じて選択的に調整できる。

全身投与及び任意に局所的にも有効な医薬形態のさらなる群は、直腸に適用可能な薬剤によって代表される。坐薬及び浣腸製剤が、これらに含まれる。浣腸製剤は、この投与形態を製造するための水性溶媒を用いて錠剤をベースとして製造することができる。直腸のカプセルは、ゼラチン又は他の担体をベースとして入手することができる。

例えばウィテプゾル(Witepsol(登録商標))、マッサ・エスタリナム(Massa Estarinum(登録商標))、ノバタ(Novata(登録商標))、ココナツ脂、グリセロール-ゼラチン塊、グリセロール-石鹸-ゲル及びポリエチレングリコールなどの硬化脂肪が、坐薬の基剤として適切である。

数週間にわたって全身的な活性成分の放出を伴う長期間の適用には、いわゆる生物分解性ポリマーを基剤として製剤化するのが好ましい圧縮埋込剤が適切である。

【0222】

全身的に活性な薬剤のさらに重要な群として、上記の直腸形態と同様、肝循環系及び/又は肝代謝を回避することの特徴とする経皮システムも強調されるべきである。これらのプラスターは、より長期間又はより短期間で制御する方法で活性成分を放出することができる経皮システムとして、種々の層及び/又は適切なアジュバント及び担体の混合物を基剤

10

20

30

40

50

に用いて特別に製造することができる。例えば溶媒及びオイドラギット（登録商標）をベースとしたポリマー成分などの適切なアジュバント及び担体のほかに、例えばオレイン酸、アゾン(Azone（登録商標）)、アジピン酸誘導体、エタノール、尿素、プロピルグリコールなどの膜浸潤促進物質及び／又は浸透促進剤が、浸透を改善及び／又は促進するためのこの種の経皮システムの製造に適している。

#### 【0223】

局所的、局部的あるいは部位的に投与される薬剤としては、以下のものが特別な製剤として適当である：膣又は性器に使用可能なエマルジョン、クリーム、発泡錠剤、貯留インプラント、卵子又は経尿道の滴下投与溶液。眼科学的使用には、高度に滅菌された眼軟膏、溶液及び／又は滴剤、あるいはクリーム及びエマルジョンが適している。

10

同様にして、対応する耳科学的滴剤、軟膏又はクリームは、耳に塗布することができる。上記適用のいずれにおいて、例えばカーボポール(Carbopols（登録商標）)又はポリビニルピロリドン及びセルロース誘導体などの他のポリマー化合物をベースとしたゲル等の半固形製剤の投与もまた可能である。

#### 【0224】

皮膚又は粘膜への慣例的な塗布形態としては、通常のエマルジョン、ゲル、軟膏、クリーム又は混合相及び／又は両親媒性エマルジョンシステム（油／水 - 水／油の混合相）ならびにリポソーム及びトランスファソーム(transfersomes)が挙げられる。適切な基礎又はセルロース誘導体を製造するためのゲルビルダーであるグアール又はキサントゲン等のナトリウムアルギネート(alginate)、水酸化アルミニウム又はベントナイト（いわゆるチキソトロピーのゲルビルダー）等の無機ゲルビルダー、カーボポール（登録商標）、ポリビニルピロリドン、微晶質セルロース又はカルボキシメチルセルロース等のポリアクリル酸誘導体が、アジュバント及び／又は担体として適切である。さらに、両親媒性の低分子化合物及び高分子化合物、ならびにリン脂質が適切である。ゲルは水をベースとしたヒドロゲル、又は例えば低分子及び高分子のパラフィン炭化水素とワセリンの混合物をベースとした疎水性有機ゲルのいずれかとして存在することができる。

20

#### 【0225】

陰イオン性、陽イオン性又は中性の界面活性剤を乳化剤として用いることができる。その例として、アルカリ性石鹸、メチル石鹸、アミン石鹸、スルホン化合物、陽イオン性石鹸、高脂肪アルコール、例えばラネット(lanette)タイプ、ウールワックス、ラノリン等のソルビタン及びポリオキシエチレンソルビタンの部分脂肪酸エステル又は油／水及び／又は水／油のエマルジョン製造用のその他の合成品が挙げられる。

30

#### 【0226】

親水性の有機ゲルは、例えば高分子ポリエチレングリコールをベースとして製剤化することができる。これらのゲル様製剤は洗浄可能である。ワセリン、天然ワックスまたは合成ワックス、脂肪酸、脂肪アルコール、モノグリセライド、ジグリセライド又はトリグリセライド等の脂肪酸エステル、パラフィン油又は植物油、硬化ヒマシ油又はココナツ油、豚の脂肪、アクリル酸、カプリン酸、ラウリン酸及びステアリン酸等をベースとする、例えばソフチザン(Softisan（登録商標）)等の合成油脂、又はミグリオール（登録商標）のようなトリグリセリド混合物が、脂肪及び／又は油及び／又はワックス様成分の形態で脂質として軟膏、クリーム又はエマルジョンの製造に使用される。

40

pH値を調節するために、塩酸、クエン酸、水酸化ナトリウム溶液、水酸化カリウム溶液、炭酸ナトリウム塩等の浸透性の有効な酸及び塩基、さらにクエン酸塩、ホスフェート、トリス緩衝液又はトリエタノールアミンのような緩衝系が用いられる。

#### 【0227】

安定性を増すために、メチル又はプロピルベンゾエート（パラベン）又はソルビン酸等の保存剤を加えることができる。

さらに局所的に塗布可能な形態としてペースト、粉末又は溶液が挙げられる。ペーストは、粘度を付与するためのベースとして非常に大量の脂肪物質を有する親油性及び親水性の補助剤をしばしば含むことがある。

50

粉末又は局所塗布可能な粉末は、浮遊性ならびに潤滑性を増大させ、塊状になるのを防ぐための希釈剤として、例えば小麦澱粉又は米澱粉等の種々の澱粉、フレイム分散シリコンジオキシド又はシリカを含むことができる。

#### 【0228】

点鼻薬又は鼻スプレーは、経鼻塗布形態に利用できる。

これに関連し、ネブライザー又は鼻用クリーム、あるいは軟膏を使用することができる。さらに、鼻スプレー又は乾燥粉末製剤ならびに調整投与量のエアロゾルもまた、活性成分の全身投与に適している。

圧力及び/又は投与量を調整したこれらのエアロゾル及び乾燥粉末製剤は、吸入及び/又は吹送することができる。この種の投与形態は、肺又は気管支及び喉頭への直接的、局所的な適用において重要であることは間違いない。そのため、乾燥粉末の組成物は、活性成分-軟質ペレットとして、例えばラクトース及び/又はグルコースのような適切な担体を有する活性成分-ペレット混合物として製剤化することができる。吸入又は吹送においては、鼻、口及び/又は咽頭の治療に適した一般的なアプリケーションが適当である。活性成分は超音波ネブライザー装置を用いて適用することもできる。エアロゾルスプレー製剤及び/又は調整投与量エアロゾル用の噴射ガスとしては、テトラフルオロエタンまたはHFC 134a 及び/又はヘプタフルオロプロパンまたはHFC 227が適当であり、例えばプロパン、ブタン又はジメチルエーテル等の常圧かつ室温で気体状の非フッ素化炭化水素又は他の噴射剤が好ましい。調整投与量のエアロゾルに代えて、噴射剤を使用しない手動のポンプ系を使用することもできる。

また、噴射ガスのエアロゾルは、例えばイソプロピルミリスレート、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ソルビタントリオレート、レシチン又は大豆レシチンなどの界面活性アジュバントを好適に含むことができる。

その場での局所的な適用には、例えば膀胱腫瘍又は性器腫瘍に対する経尿道投与用の点滴溶液、又は肝臓腫瘍もしくは他器官の癌腫瘍に対するプロフェュージョンの溶液が適切である。

#### 【0229】

各々の適切な医薬形態は、例えば以下のハンドブックに記載されているような製薬-物理学的な原則に基づく処方及び方法にしたがって製造することができ、これらの医薬形態は各々の適切な薬剤の製造に関する本発明の発明的主題に含まれる：

Physical Pharmacy [A.N.Martin, J.Swarbrick, A.Cammarata)、第2版、Philadelphia, Pennsylvania,(1970)、ドイツ語:Physikalische Pharmazie, (1987)、第3版、Stuttgart;

R.Voigt, M.Bornschein, Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, Verlag Chemie, Weinheim, (1984),第5版;

P.H.List, Arzneiformenlehre, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, (1985),第4版;

H.Sucker, P.Fuchs, P.Speiser, Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, (1991),第2版;

A.T.Florence, D.Attwood, Physicochemical Principles of Pharmacy, The Maximillia n Press Ltd. Hong-Kong, (1981);

L.A.Trissel, Handbook on Injectable Drugs, American Society of Hospital Pharmacists, (1984),第8版;

Y.W.Chien, Transdermal Controlled Systemic Medications, Marcel Dekker Inc., New York-Basel, (1987);

K.E.Avis, L.Lachmann, H.A.Liebermann, Pharmaceutical Dosage Forms:Parenteral Medications,第2巻、Marcel Dekker Inc., New York-Basel, (1986);

B.W.Muller, Controlled Drug Delivery, Paperback APV,第17巻、Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, (1987);

H.Asch, D.Essig, P.C.Schmidt, Technologie von Salben, Suspensionen und Emulsionen

10

20

30

40

50



n, Wissenschaftliche Verlagsge  
 sellschaft mbH, Stuttgart, (1984) ;  
 H.A.Liebermann, L.Lachman, J.B.Schwartz, Pharmaceutical Dosage Forms :Tablets,  
 第 1 巻、Marcel Dekker Inc., New York, 第 2 版(1989) ;  
 D.Chulin, M.Deleuil, Y.Pourcelot, Powder Technology an  
 d Pharamaceutical Processes, in J.C.Williams, T.Allen, H  
 andbook of Powder Technology, Elsevier Amsterdam-London-New York-Tokyo, (1994) ;  
 J.T.Carstensen, Pharamaceutical Principles of Solid Dosage Forms, Technomic Publ  
 ishing Co.,Inc.,Lancaster-Basel, (1993) 。

# 【 0 2 3 0 】

10

## 薬剤の製造実施例

### 1.注射治療剤

#### a)非経口液剤

本発明に基づいて使用した活性成分	5.000g
リン酸ナトリウム	5.000g
酒石酸ナトリウム塩	12.000g
ベンジルアルコール	7.500g
注射用の水	1000.000ml まで

慣例的方法で溶液を製造し、滅菌して10mlのバイアルに充填する。1個のバイアルには本発明の化合物50mgが含まれる。

20

#### b)非経口液剤

本発明に基づいて使用した活性成分	1.000g
希塩酸	5.000g
塩化ナトリウム	6.000g
注射用の水	1000.000ml まで

慣習的な方法に基づいて攪拌することにより、溶液を製造する。医薬製剤は酸を加えて適切なpH値に調整し、その後100mlのバイアルに充填して滅菌する。1個のバイアルには本発明の化合物 100mgが含まれる。

#### c)非経口分散剤

本発明に基づいて使用した活性成分	10.000g
大豆レシチン	20.000g
飽和トリグリセリド	100.000g
水酸化ナトリウム	7.650g
注射用の水	1000.000ml まで

30

# 【 0 2 3 1 】

本発明に基づいて使用した活性成分を飽和トリグリセライドに分散する。次いで大豆レシチンを攪拌しながら加え、その後水酸化ナトリウム水溶液を加えて均一化する。分散液を滅菌し、10mlのバイアルに充填する。1個のバイアルには本発明の化合物50mgが含まれる。

#### d)生物分解性非経口貯留型医薬製剤

40

本発明に基づいて使用した活性成分	10.000 g
ポリ乳酸 / ポリグリコール酸ポリマー	70.000 g
ポリビニルピロリドン	0.200 g
ゼラチン	2.000 g
大豆レシチン	2.000 g
等張塩化ナトリウム溶液	1000.000ml まで

# 【 0 2 3 2 】

まず、活性成分を適切な方法（噴霧乾燥、溶媒蒸発又は相分離）によってポリ乳酸及びポリグリコール酸からなる生物分解性ポリマーに取込み、次いで滅菌処理に付す。粒子を滅菌方法で製造されたアジュバント溶液が充填されている2室の既製のシリンジに導入する

50

。生物分解性微粒子を使用する直前に分散剤と混合して分散する。既製のシリンジは、本発明による活性化化合物 200mgを含む。

e)皮下点滴用非経口分散剤

本発明に基づいて使用した活性成分	25,000g
大豆レシチン	25,000g
落花生油	400,000g
ベンジルアルコール	50,000g
ミグリオール（登録商標）	1000,000g

活性成分を、大豆レシチン及び落花生油とともに分散させる。ベンジルアルコールをミグリオール（登録商標）に溶解し、分散物に加える。分散物全体を滅菌し、次いで内容量 2 mlのバイアルに充填する。1個のバイアルは活性成分50mgを含む。

10

【0233】

f)非経口環流液剤

実施例b)で挙げられた溶液は、例えば肝臓の環流にも使用することができる。必要に応じ、注射溶液の入ったアンプルに代えて、任意に保存することもできるいわゆるパーフォレーションボトル（バイアル）を使用することもできる。また1以上の本発明による活性成分の所定量を有する注入溶液を、生理学的pH値及び／又は等張性及び／又は医薬形態（体水分正常）にもっとも適切と思われるpH値を調整するための緩衝物質、ならびにさらに要求される任意の栄養素、ビタミン、アミノ酸、安定化剤及びその他の必要なアジュバントを添加して慣例の方法によって入手することもできる。あるいは記述した適応症に適したさらなる薬剤と組合わせてもよい。

20

【0234】

2. 固体、経口投与薬剤

a)錠剤

本発明に基づいて使用した活性成分	10,000g
ラクトース	5,200g
可溶性澱粉	1,800g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	900g
ステアリン酸マグネシウム	100g

上記の成分を互いに混合し、従来法によって成形する。錠剤の重量は180mgに設定する。各錠剤は100mgの活性成分を含む。所望ならば、このようにして得られた錠剤をフィルムコート及び／又は腸溶性コートによって被覆する。

30

【0235】

b)被覆錠剤のコア

本発明に基づいて使用した活性成分	10,000g
フレーム分散シリコンジオキシド	500g
コーンスターチ	2,250g
ステアリン酸	350g
エタノール	3.0L
ゼラチン	900g
精製水	10.0L
タルク	300g
ステアリン酸マグネシウム	180g

40

これらの成分から顆粒を製造し、これを圧縮して所望の被覆錠剤のコアを得る。各コアは50mgの活性成分を含む。コアをさらに慣例の方法で被覆錠剤に加工することができる。所望ならば、胃液抵抗性又は抑制性のフィルムコートを公知の方法で適用することができる。

【0236】

c)飲用バイアル

本発明に基づいて使用した活性成分	0.050g
------------------	--------

50

グリセリン	0.500g
ソルバイト、70% 溶液	0.500g
糖ナトリウム	0.010g
メチル-p-ヒドロキシベンゾエート	0.040g
香料	適量
滅菌水	適量 ~ 5ml まで

上記の成分を慣例の方法で混合して懸濁液にし、内容量 5ml の適当な飲用バイアルに充填する。

## 【 0 2 3 7 】

## d) 低可溶性の舌下錠剤

10

本発明に基づいて使用した活性成分	0.030g
ラクトース	0.100g
ステアリン酸	0.004g
タルクプラム(purum)	0.015g
甘味料	適量
香料	適量
米澱粉	適量 ~ 0.500g まで

活性成分を高圧下でアジュバントとともに好ましくは長楕円形の舌下錠剤に成形する。

## 【 0 2 3 8 】

## e) 軟ゲルカプセル

20

本発明に基づいて使用した活性成分	0.050g
------------------	--------

脂肪酸グリセリド混合物（ミグリオール（登録商標）） 適量 ~ 0.500g まで

活性成分を液状の担体混合物とともに糊状にし、カプセル化に適したアジュバントとさらに混合し、弾性のソフトゼラチンカプセルに充填し、これを密封する。

## 【 0 2 3 9 】

## f) 硬ゼラチンカプセル

本発明に基づいて使用した活性成分	0.150g	
微晶質セルロース	0.100g	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.030g	
マンニット	0.100g	30
エチルセルロース	0.050g	
クエン酸トリエチル	0.010g	

活性成分をアジュバント、微晶質セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びマンニットと混合し、顆粒形成液で湿らせ、ペレットに成形する。次いでペレットを流動床装置中で有機溶媒中のエチルセルロース及びクエン酸トリエチル溶液を用いて被覆する。ゼラチン硬カプセルは150mgの活性成分を含む。

## 【 0 2 4 0 】

## 3. 局所投与可能な医薬製剤

## a) 親水性軟膏

本発明に基づいて使用した活性成分	0.500g	40
------------------	--------	----

ユーセリナム(Eucerinum (登録商標))

アンヒドリックム(anhydricum)	0.000g
微晶質ワックス	15.000g
ワセリン油	適量 ~ 100.000g まで

上記のアジュバントを溶融し、さらに活性成分とともに慣例の方法で軟膏に加工する。

## 【 0 2 4 1 】

## b) 親油性軟膏

本発明に基づいて使用した活性成分	10.000g	
プロピレングリコール	50.000g	
液状パラフィン	100.000g	50

パラフィンワックス

100.000g

ワセリン

1000.000ml まで

本発明に基づいて使用した活性成分を約60 でプロピレングリコールに溶解する。同時に親油性成分を60~70 で熔融し、次いで活性成分溶液と合わせる。軟膏はまず60~70 で乳化させ、次いで均質に乳化させながら35~40 まで冷却し、次いで10g のチューブに充填する。1 個のチューブには100mgの本発明による化合物が含まれる。

#### 【0242】

#### 4. 吸入治療

さらに別の主題は、本発明に基づいて使用した活性成分を塩基又は生理的に許容可能なその塩として、これに慣習的でありかつ吸入による投与に適切な担体及び/又は希釈剤とともに含むことを特徴とする医薬製剤である。

10

薬剤の製造に関連して、特に適切で生理的に許容な活性成分の塩は、すでに合成の項目で例示したように、特に塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、4-メトキシベンゾエート、2-又は4-ヒドロキシベンゾエート、4-クロロベンゾエート、p-トシレート、メタンスルホネート、アスコルベート、サリシレート、アセテート、ホルメート、サクシネート、ラクテート、グルタレート、グルコネート又はトリカルバリレートのなどの無機酸又は有機酸から誘導される酸付加塩である。

#### 【0243】

本発明の活性成分の吸入による投与は、例えば市販の投与量を調整したエアロゾルの形態又はスプレーと組み合わせた形態などの、この投与形態に慣例の従来法で本発明に基づいて行われる。投与量を調整したエアロゾルでは、測定バルブを用いて、組成物の1回の用量が投与される。スプレーする際は、この組成物を例えば水性溶液又は懸濁液として製剤化し、アトマイザーを用いて投与することができる。例えばテトラフルオロエタンまたはHFC 134a 及び/又はヘプタフルオロプロパンまたはHFC 227などの担体及び/又は希釈剤としての噴射剤中に活性成分が1つ又は2つの安定化剤とともに懸濁されたエアロゾルのスプレー製剤を同様に用いることができる。しかしながら非フッ素化炭化水素、あるいはプロパン、ブタン又はジメチルエーテル等の常圧かつ室温で気体状の他の噴射剤が好ましい。したがって噴射剤を使用しない手動ポンプ系、又は後述する乾燥粉末系を用いることもできる。

20

30

また、噴射剤エアロゾルは、例えばイソプロピルミリスレート、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ソルビタントリオレート、レシチン、オレイン酸等の界面活性アジュバントを含むのが適切である。

#### 【0244】

吸入及び/又は吹送による投与には、本発明の化合物を所定量有する薬剤を、乾燥粉末組成物、例えば活性成分-軟質ペレット、又はラクトース及び/又はグルコースなどの適当な担体を有する活性成分-粉末混合物の形態に製剤化することもできる。粉末組成物は1回服用又は複数回服用として製剤化し、投与することができる。

本発明の化合物は、投与量を調整したエアロゾルを用いて、又は乾燥粉末服用製剤の形態で投与することが好ましく、後者は担体物質としてグルコース及び/又はラクトースを含むことが好ましい。

40

#### 【0245】

本発明にしたがって用いられる1以上の活性成分を含有する医薬製剤の吸入用アプリケーションとしては、投与量を調整したエアロゾル及び/又は乾燥粉末投与製剤に適した全てのアプリケーションが一般的に適切であり、例えば鼻、口及び/又は咽頭用の通常のアプリケーター、あるいは鼻、口及び/又は咽頭への吸入にも使用されるスプレー(投与量を調整したエアロゾル又は乾燥粉末製剤のような)を放出するための噴射ガスを受ける装置がある。

さらなる具体例は、本発明で用いられる活性成分の水性溶液からなり、さらなる活性成分及び/又は添加剤を任意に含み、超音波アトマイザーを用いて適用される。

50

## 【 0 2 4 6 】

## a) 投与量を調整したエアロゾル

	ストロークあたりの 予定服用量	エアロゾルあたり あたりの重量%
本発明に基づいて 使用した活性成分	0.500mg	0.66
安定化剤	0.075mg	0.10
HFC 134a	75.500mg	99.24

## 【 0 2 4 7 】

## b) 投与量を調整したエアロゾル

	ストロークあたりの 予定服用量	エアロゾル あたりの重量%
本発明に基づいて 使用した活性成分	0.250mg	0.32
安定化剤	0.038mg	0.05
HFC 227	79.180mg	99.63

## 【 0 2 4 8 】

実施例a)及びb)では、微晶質活性成分を少量の安定化剤中にあらかじめ分散させた後、大量の噴射ガス溶液を入れた懸濁液容器に入れる。対応する懸濁液を適切な攪拌系（例えば高性能ミキサー又は超音波ミキサー）を用いて超微粉末の分散物が生じるまで分散させる。次いで懸濁液を冷噴射剤又は圧力充填剤に適した充填装置中で連続的に流動させる。あるいは懸濁液は適切なHFC 134a/227中の冷安定化溶液中で製造することもできる。

実施例c)～d)に用量乾燥粉末製剤の組成及び製造を記載する。

## 【 0 2 4 9 】

## c) 用量乾燥粉末製剤

	mg/服用量
本発明に基づいて使用した活性成分	0.500mg

## d) 用量乾燥粉末製剤

	mg/服用量
本発明に基づいて使用した活性成分	0.500mg
ラクトース Ph. Eur.	2.5mg 又は 5.0mgまで

## e) 用量乾燥粉末製剤

	mg/服用量
本発明に基づいて使用した活性成分	0.250mg
ラクトース Ph. Eur.	2.5mg 又は5.0mg

## 【 0 2 5 0 】

実施例c)では、活性成分は蒸気を加えながら微小化した後に直径 0.1～0.3mm のMMADを用いたペレットとして製剤化され、多数回服用型粉末アプリーターに入れて使用に供される。

実施例d)及びe)では、活性成分は微小化した後、大量の材料を所定量のラクトースと混合し、多数回服用型粉末吸入器に充填される。

上記の全ての実施例において、塩基が好ましくない場合には、活性成分又は薬剤はそれぞれ適切な医薬的に許容な塩及び/又は酸付加塩の形で提供される。

## 【 0 2 5 1 】

## 薬理実験項

## 1. ヒト腫瘍細胞の成長阻害

物質の腫瘍成長阻害活性は、標準化されたインビトロ試験系を用いてヒトの腫瘍細胞で測定した。スクリーニング試験では、物質は 0.1nM～10μM の濃度範囲でIC<sub>50</sub>値を生じた。

## 【 0 2 5 2 】

## 実施例 1

10

20

30

40

50

ヒトの肝臓癌腫から得たHepG2 細胞を20,000細胞/mlの密度で12ウェルのプラスチック皿に接種した。37 °Cの温度で 5%CO<sub>2</sub>及び95%空気の混合気体を用い、組織培養インキュベーター中でウシ胎児血清(FCS)5%を有するRichters IMEM-ZO普通培地で培養した。接種から1日後、培養培地を細胞から吸引し、各濃度の試験物質を含む新鮮な培地と取り替えた。個々の濃度及び試験物質を含まない対照標準に対し、3倍のバッチをそれぞれ行った。

【0253】

処理開始から3日後、再度培地を試験化合物と取り替えた。物質のインキュベートから6日後、試験を終了し、各ウェル中のタンパク質量をスルホロダミン-B-法 (P.Skehanら: New Colorimetric Cytotoxicity Assay for Anticancer-Drug Screening. J.Natl.Cancer Inst. 82: 1107-1112, 1990に従った) を用いて測定した。IC<sub>50</sub> 値 (細胞成長が50%阻害される濃度) は用量-応答曲線から得た。これを試験化合物の活性についての比較的な尺度として示した。

10

以下の表に示す結果を得た：

【0254】

【表3】

試験物質 No.	IC <sub>50</sub> 値 [μM]
29	0.6
31	0.8
32	0.5
37	0.5
47	1
158	0.2
208	0.3
227	0.6

20

30

【0255】

実施例 2

ヒトの肺癌種から得られたA549細胞を20,000細胞/mlの密度で12ウェルのプラスチック皿に接種した。37 °Cの温度で 5%CO<sub>2</sub>及び95%空気の混合気体を用い、組織培養インキュベーター中でウシ胎児血清(FCS)5%を有するRichters IMEM-ZO普通培地で培養した。接種から1日後、培養培地を細胞から吸引し、各濃度の試験物質を含む新鮮な培地と取り替えた。個々の濃度及び試験物質を含まない対照標準に対し、3倍のバッチをそれぞれ行った。処理開始から3日後、再度培地を試験化合物と取り替えた。

40

【0256】

物質のインキュベートから4日後、試験を終了し、各ウェル中のタンパク質量をスルホロダミン-B-法 (P.Skehanら: New Colorimetric Cytotoxicity Assay for Anticancer-Drug Screening. J.Natl.Cancer Inst. 82: 1107-1112, 1990に従った) を用いて測定した。IC<sub>50</sub> 値 (細胞成長が50%阻害される濃度) は用量-応答曲線から得た。これを試験化合物の活性についての比較的な尺度として示した。

以下の表に示す結果を得た：

【0257】

【表4】

試験物質 No.	IC <sub>50</sub> 値 [ $\mu$ M]
32	0.5
60	2
87	0.5
94	2
101	0.4
138	4
215	5
234	0.1

10

## 【0258】

## 実施例 3

ヒトの結腸癌種から得られたHT-29細胞を20,000細胞/mlの密度で12ウェルのプラスチック皿に接種した。37℃の温度で5%CO<sub>2</sub>及び95%空気の混合気体を用い、組織培養インキュベーター中でウシ胎児血清(FCS)5%を有するRichters IMEM-ZO普通培地で培養した。接種から1日後、培養培地を細胞から吸引し、各濃度の試験物質を含む新鮮な培地と取り替えた。個々の濃度及び試験物質を含まない対照標準に対し、3倍のバッチをそれぞれ行った。処理開始から3日後、再度培地を試験化合物と取り替えた。物質のインキュベートから4日後、試験を終了し、各ウェル中のタンパク質量をスルホロダミン-B-法(P.Skehanら: New Colorimetric Cytotoxicity Assay for Anticancer-Drug Screening. J. Natl. Cancer Inst. 82: 1107-1112, 1990に従った)を用いて測定した。IC<sub>50</sub>値(細胞成長が50%阻害される濃度)は用量-応答曲線から得た。これを試験化合物の活性についての比較的な尺度として示した。

20

30

以下の結果を得た。

## 【0259】

## 【表5】

試験物質 No.	IC <sub>50</sub> 値 [ $\mu$ M]
30	0.7
35	3
38	0.4
97	0.1
119	0.2

40

## 【0260】

## 実施例 4

ヒトの単球性白血病から得られたTHP-1細胞を200,000細胞/mlの密度で96ウェルのプラスチック皿に接種した。37℃の温度で5%CO<sub>2</sub>及び95%空気の混合気体を用い、組織培養インキュベーター中でウシ胎児血清(FCS)10%を有するRPMI 1640普通培地で培養した。個々

50

の濃度及び試験物質を含まない対照標準、ならびに細胞なしの普通培地のバックグラウンドに対し、3倍のパッチをそれぞれ行った。物質のインキュベートから4日後、20  $\mu$ lのWST-1試薬（Boehringer Mannheim）を各ウェルに慎重にピペットで加えた。37℃、5%CO<sub>2</sub>の組織培養インキュベーターで30分間または60分間インキュベートさせた後、波長450nmのELISAリーダーで吸光度を測定した。バックグラウンドはそれぞれ一般的標準に基づいた値から減算した。IC<sub>50</sub>値（細胞成長が50%阻害される濃度）は用量-応答曲線から得た。これを試験化合物の活性についての比較的な尺度として示した。

以下の結果を得た：

【0261】

【表6】

試験物質 No.	IC <sub>50</sub> 値 [ $\mu$ M]
68	0.01
87	0.02
101	0.3
119	0.02

【0262】

## 2. 適応症

式（I）の化合物及びそれらの塩は、その腫瘍細胞の成長に対する優れた阻害作用から、ヒト及び動物の悪性疾患に治療的に用いることができる。記載した物質の抗腫瘍活性は、充実性腫瘍、白血病性疾患及びリンパ腫の予防薬、補助剤、緩和剤及び治療剤として用いることができ、さらにヒト及び動物での転移形成を減衰もしくは防止するために用いることができる。治療的使用は、例えば以下の疾患に可能である：婦人科系の腫瘍、卵巣癌、精巣腫瘍、前立腺癌、皮膚癌、腎臓癌、膀胱腫瘍、食道癌、胃癌、直腸癌、脾臓癌、甲状腺癌、副腎腫瘍、白血病及びリンパ腫、ホジキン病、CNS腫瘍疾患、軟組織肉腫、骨肉腫、良性ならびに悪性の中皮腫、特に腸癌、肝臓癌、乳癌、気管支癌及び肺癌、メラノーマ、急性及び慢性白血病。また、良性の乳頭腫瘍の成長もここに挙げられた物質によって制限することが可能である。新規の化合物の広範囲にわたる有効性は、例えば項目1に記載した方法に基づき、生体外で全く異なるヒト腫瘍細胞において試験した。したがって、以下のIC<sub>50</sub>値が例えば化合物No.119から得られた。

【0263】

【表7】

細胞系の源		IC <sub>50</sub> -値 [ $\mu$ M]
HT-29	結腸癌	0.2
A549	肺癌	0.2
HepG2	肝細胞癌	0.08
THP-1	単球性白血病	0.02

【0264】

化合物の新規性は、様々な型の腫瘍に対する有効性において独自の活性プロファイルを有することが期待される。したがって、例えば従来の細胞増殖抑制剤に耐性の腫瘍が完全にこれらの物質に応答することができる。さらに、独自の特徴に基づいて、新規の化合物と化学療法に用いられる公知の医薬との組み合わせは、それらの特性が適切な方法で呈示され



る限りにおいて有望である。新規の構造を治療体系に組み込むことは、特定の構造を有する現在用いられている化合物を治療スキームに組み込むことは、例えば以下の群のうち1つ以上の物質を用いるのが好適である：代謝拮抗物質（例えばシタラビン、5-フルオロウラシル、6-メルカプトプリン、メトトレキサート）、アルキル化剤（例えばブスルファン、カルムスチン、シスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ダカーバジン、メルファラン、チオテパ）、DNA挿入物質及びトポイソメラーゼ阻害剤（例えばアクチノマイシン D、ダウノルビシン、ドキソルビシン、マイトマイシン C、ミトキサントロン、エトポシド、テニポシド、トポテカン、イリノテカン）、紡錘体阻害剤（例えばビンクリスチン、ナベルピン、タキソール、タキソテル）、ホルモン活性化剤（例えばタモキシフェン、フルタミド、ホルメスタン、ゴセレリン）又は複雑な作用モードを有する他の細胞増殖抑制剤（例えばL-アスパラギナーゼ、プレオマイシン、ヒドロキシウレア）。耐性腫瘍細胞は、新規の化合物と一般的な細胞増殖抑制剤（例えばP-糖タンパク質、MRP、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ、メタロチオネイン）に対する耐性のメカニズムとの相互作用によって感受性にすることが可能である。

【0265】

### 3. 免疫抑制活性

多くの抗腫瘍剤は、腫瘍細胞のみならず、血球系に対しても細胞毒性作用を有する。これは免疫的防御を弱めるため、例えば臓器移植後の拒絶反応を抑制するのに特に使用することができる。したがって、他の免疫疾患（例えば乾癬又は自己免疫疾患）と任意に組み合わせた主要化合物の使用もまた同様と思われる。この種の疾患に対する治療的使用の可能性を試験するため、物質活性を以下のように新たに単離したリンパ球について試験した。スイスマウスの脾臓をリンパ球源として用いた。リンパ球集団は、脾臓細胞懸濁液からフィコール勾配で単離し、0.1%デキストラン 70,000 及び2%のウシ胎児血清を含むIMEM-ZO培養培地中に入れた。細胞は、12ウェルのプレートに約 500,000細胞 / ウェル / mlの密度で接種し、2倍濃縮した試験物質溶液 1mlをウェルごとにピペットで加え、次いでこれを37℃、5%CO<sub>2</sub>の組織培養インキュベーターでインキュベートした。2日後、5µlのヨウ化プロピジウム (8mg/ml) 蛍光色素溶液及び 3,3'-ジヘキシルオキサカルボシアニンヨウダイド (40 µg/ml) 蛍光色素溶液 を有する 1mlのアリコート各々をウェル当たりそれぞれ加え、室温で3分間インキュベートした。その後、各サンプル当たり10,000細胞をフローサイトメーターで測定し、集団中の生細胞の量的割合を測定した。用量-応答曲線によりIC<sub>50</sub>値を算出し、各物質の特徴づけのために以下の表で用いた。

【0266】

【表 8】

試験物質 No.	IC <sub>50</sub> 値 [µM]
87	0.09
101	0.07
119	0.03

化合物の独立した構造群は、例えば、シクロスポリンA、タクロリムス、ラパマイシン、アザチオプリン及びグルココルチコイド等の公知の免疫抑制剤と有効に組み合わせることができる。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I	
A 6 1 K	9/08	(2006.01)	A 6 1 K	9/08
A 6 1 K	9/10	(2006.01)	A 6 1 K	9/10
A 6 1 K	9/127	(2006.01)	A 6 1 K	9/127
A 6 1 K	9/14	(2006.01)	A 6 1 K	9/14
A 6 1 K	9/19	(2006.01)	A 6 1 K	9/19
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K	9/48
A 6 1 K	9/72	(2006.01)	A 6 1 K	9/72
A 6 1 K	45/06	(2006.01)	A 6 1 K	45/06
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1

- (72)発明者 ビダーマン, エルフィ  
ドイツ、ディー - 8 5 5 9 1 ファターシュテテン、ツークシュピッツシュトラッセ 9 3
- (72)発明者 ハスマン, マクス  
ドイツ、ディー - 8 2 0 6 1 ノイリド、レルヒエンヴェーク 9
- (72)発明者 ローゼル, ローランド  
ドイツ、ディー - 8 2 3 4 0 フェルトアフィング、フィヒテンベーク 2
- (72)発明者 ラッテル, ベンノ  
ドイツ、ディー - 8 1 2 4 9 ミュンヘン、アイフェルヘーアーシュトラッセ 3
- (72)発明者 レイター, フレイドマン  
ドイツ、ディー - 8 5 6 4 0 ブッツブルン、ツークシュピッツシュトラッセ 3 6
- (72)発明者 シェイン, バーバラ  
ドイツ、ディー - 8 5 3 7 5 ノイファーン、ズーテンヴェーク 4
- (72)発明者 ザイベル, クラオス  
ドイツ、ディー - 8 2 1 6 6 グレフェルフィング、ハーベルシュトラッセ 9
- (72)発明者 フォーグ, クラオス  
ドイツ、ディー - 8 1 6 6 9 ミュンヘン、ザンクト. - カイエタン - シュトラッセ 3 2
- (72)発明者 ヴォジコウスキー, カッツィエ  
ドイツ、ディー - 8 5 5 8 6 ボエン、ゼローゼンシュトラッセ 3

審査官 岡山 太一郎

- (56)参考文献 特開昭 6 2 - 1 0 3 0 6 5 ( J P , A )  
国際公開第 9 5 / 0 2 4 8 9 4 ( W O , A 1 )  
特表平 0 6 - 5 0 3 0 8 1 ( J P , A )  
Mager, P. P et al , Drug Design and Discovery , 1 9 9 2 年 , Vol.9, No.2 , pages 107-118  
Nishikawa, Yoshinori 他 , Acrylamide derivatives as antiallergic agents. 2. Synthesis and structure activity relationships of N-[4-[4-(diphenylmethyl)-1-piperazinyl]butyl]-3-(3-pyridyl)acrylamides , Journal of Medicinal Chemistry , 1 9 8 9 年 , 32(3) , 583-93  
Nishikawa, Y et al , Chemical & Pharmaceutical Bulletin , 1 9 8 9 年 , Vol.37, No.1 , pages 100-105  
Ara, G et al , Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids , 1 9 9 6 年 , Vol.54 , pages 3-16

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 213/00

C07F 9/00

A61K 31/00

A61K 9/00

Caplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)