

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-521722

(P2016-521722A)

(43) 公表日 平成28年7月25日(2016.7.25)

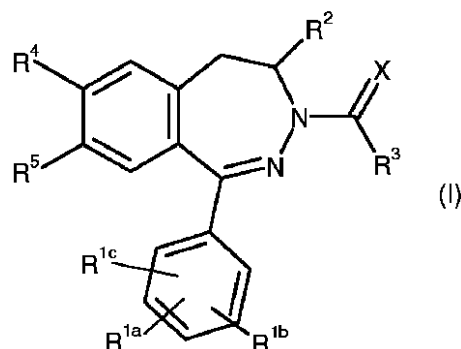
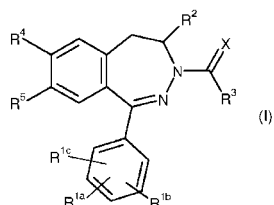
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 243/02 (2006.01)	C07D 243/02	4C063
A61P 29/00 (2006.01)	A61P 29/00	4C065
A61P 37/06 (2006.01)	A61P 37/06	4C084
A61P 31/04 (2006.01)	A61P 31/04	4C086
A61P 31/12 (2006.01)	A61P 31/12	4H045
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 186 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-518530 (P2016-518530)	(71) 出願人	300049958
(86) (22) 出願日	平成26年6月17日 (2014. 6. 17)		バイエル ファーマ アクチエンゲゼルシャフト
(85) 翻訳文提出日	平成28年2月10日 (2016. 2. 10)		ドイツ連邦共和国 デー-13353 ベルリン ミューラーシュトラッセ 178
(86) 国際出願番号	PCT/EP2014/062674	(74) 代理人	100114188
(87) 国際公開番号	W02014/202578		弁理士 小野 誠
(87) 国際公開日	平成26年12月24日 (2014. 12. 24)	(74) 代理人	100119253
(31) 優先権主張番号	13172351.2		弁理士 金山 賢教
(32) 優先日	平成25年6月17日 (2013. 6. 17)	(74) 代理人	100124855
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 坪倉 道明
		(74) 代理人	100129713
			弁理士 重森 一輝
		(74) 代理人	100137213
			弁理士 安藤 健司
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 置換フェニル-2, 3-ベンゾジアゼピン

(57) 【要約】

BETタンパク質阻害性の、特に、BRD4阻害性の一般式(I)



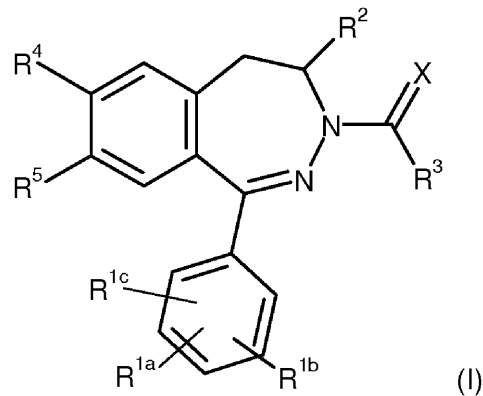
(式中、X、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R²、R³、R⁴およびR⁵は各々、本記載に規定のとおりである)の置換フェニル-2, 3-ベンゾジアゼピンを記載し、本発明による化合物を含む医薬組成物、ならびに過剰増殖性障害の場合における、特に、新生物性障害の場合におけるその予防的および治療的使用も記載する。また、良性過形成、アテローム硬化性障害、敗血症、自己免疫障害、血管障害、ウイルス感染、神経変性障害、炎症性障害、アテローム硬化性障害および男性の避妊におけるBETタンパク質阻害薬の使用も記載する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I)

【化 1】



10

(式中)

Xは、酸素またはイオウ原子を表し、

R^{1a}は、-OR⁶または-NR⁷R⁸を表し、

R^{1b}およびR^{1c}が互いに独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロを表すか、またはC₁~C₆-アルキル-、C₁~C₆-アルコキシ-、C₁~C₆-アルコキシ-C₁~C₆-アルキル-、ハロ-C₁~C₆-アルキル-、ハロ-C₁~C₆-アルコキシ-、C₃~C₁₀-シクロアルキル原子団もしくは3~8個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団を表し、

20

R²は、C₁~C₃-アルキルもしくはトリフルオロメチルまたはC₃-もしくはC₄-シクロアルキル原子団を表し、

R³は、C₁~C₃-アルキル-、C₁~C₃-アルコキシ-、アミノ-またはC₁~C₃-アルキルアミノ-を表し、

R⁴およびR⁵は互いに独立して、水素、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノカルボニル-、フッ素、塩素、臭素を表すか、

または

C₁~C₆-アルキル-、C₁~C₆-アルコキシ-、C₁~C₆-アルキルアミノ-、C₁~C₆-アルキルカルボニルアミノ-、C₁~C₆-アルキルアミノカルボニル-もしくはC₁~C₆-アルキルアミノスルホニル-（これらは、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ヒドロキシ-C₁~C₆-アルキル-、C₁~C₆-アルコキシ-、C₁~C₆-アルコキシ-C₁~C₆-アルキル-、C₁~C₆-アルキルアミノ-、アミノ-C₁~C₆-アルキル-、3~8個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団および5個もしくは6個の環内原子を有する単環式ヘテロアリール原子団（ここで、記載の前記単環式のヘテロシクリルおよび該ヘテロアリール原子団はその一部分がC₁~C₃-アルキルによる一置換のものであってもよい）からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい）を表すか、

30

40

または

C₃~C₁₀-シクロアルキル-（該シクロアルキルは、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、C₁~C₆-アルキル-、C₁~C₆-アルコキシ-、C₁~C₆-アルコキシ-C₁~C₆-アルキル-、C₁~C₆-アルキルアミノ-、アミノ-C₁~C₆-アルキル-、C₁~C₆-アルキルアミノ-C₁~C₆-アルキル、ハロ-C₁~C₆-アルキル-、ハロ-C₁~C₆-アルコキシ-および3~8個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい）を表すか、

または

5個もしくは6個の環内原子を有する単環式ヘテロアリール-（該ヘテロアリールは、

50

ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ-、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、ヒドロキシ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ-、アミノ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ-、 $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキルおよび3~8個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい)を表すか、

または

3~8個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル- (該ヘテロシクリルは、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、カルボキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ-、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ-、アミノ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、ヒドロキシ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ-、 $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキル-および3~8個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい)を表すか、

または

フェニル- (該フェニルは、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ-、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ-、アミノ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノカルボニル-、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノスルホニル-、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、ヒドロキシ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ-、 $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキル-および3~8個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい)を表し、

R^6 は、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ-による一置換の $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル-もしくは $C_2 \sim C_6$ -アルキル-を表すか、

または

3~8個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団 (該原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニル-、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル-、フェニル- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-もしくは $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル-による一置換のものであってもよい)を表すか、

または

単環式もしくは二環式のアリール-もしくはヘテロアリール原子団 (ここで、記載の前記原子団は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、フルオロ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノ-、アミノ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノカルボニル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノスルホニル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニルアミノ-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルスルホニルアミノ-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルスルホニル-およびトリフルオロメトキシ-からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい)を表すか、

または

ベンジル原子団を表し、

ここで、含まれたフェニル原子団は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、フルオロ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノ-、アミノ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノカルボニル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノスルホニル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニルアミノ-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルスルホニルアミノ-

10

20

30

40

50

、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニル - 、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルスルホニル - およびトリフルオロメトキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよく、

含まれたメチレン基は、ヒドロキシ基または1つもしくは2つの $C_1 \sim C_3$ - アルキル基で置換されていてもよく、

R^7 は、 $-NR^9R^{10}$ による $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - もしくは $C_2 \sim C_6$ - アルキル - 一置換のものを表すか、

または

- $C(=O)R^{11}$ 基を表すか、

または

- $S(=O)_2R^{12}$ 基を表すか、

または

3 ~ 8 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団、橋状結合型 $C_6 \sim C_{12}$ - ヘテロシクロアルキル原子団、 $C_5 \sim C_{12}$ - ヘテロスピロシクロアルキル原子団もしくは $C_6 \sim C_{12}$ - ヘテロビシクロアルキル原子団（ここで、記載の前記原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニル - 、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル - 、フェニル - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - および $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい）を表すか、

または

単環式もしくは二環式のアリール - もしくはヘテロアリール原子団（ここで、記載の前記原子団は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル、フルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - 、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノ - 、アミノ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノカルボニル - 、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノスルホニル - 、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニルアミノ - 、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルスルホニルアミノ - 、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニル - 、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルスルホニル - およびトリフルオロメトキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい）を表すか、

または

フェニルもしくは単環式ヘテロアリール原子団による一置換のフルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキルもしくは $C_1 \sim C_3$ - アルキル（ここで、記載の前記フェニルおよび該ヘテロアリール原子団は、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、ハロゲンおよび $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであり得る）を表し、

R^8 は、水素または $C_1 \sim C_6$ - アルキルを表し、

R^9 および R^{10} は互いに独立して、水素もしくは $C_1 \sim C_6$ - アルキル - を表すか、

または

これらが結合している窒素原子と一体になって、3 ~ 8 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団（該原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニル - 、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル - 、フェニル - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - または

$C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - による一置換のものであってもよい）を表し、

R^{11} は、 $-NR^9R^{10}$ による一置換の $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - もしくは $C_1 \sim C_6$ - アルキル - を表すか、

または

3 ~ 8 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団、橋状結合型 $C_6 \sim C_{12}$ - ヘテロシクロアルキル原子団、 $C_5 \sim C_{12}$ - ヘテロスピロシクロアルキル原子団もしくは $C_6 \sim C_{12}$ - ヘテロビシクロアルキル原子団（ここで、記載の前記原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニル - 、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ

10

20

30

40

50

シカルボニル -、フェニル - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - および $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい)を表すか、

または

単環式もしくは二環式のアリールもしくはヘテロアリール原子団(ここで、記載の前記原子団は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル、フルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノ -、アミノ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノカルボニル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノスルホニル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニルアミノ -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルスルホニルアミノ -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルスルホニル - およびトリフルオロメトキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい)を表し、

$R^{1,2}$ は、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル - (該アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ -、 $-NR^9R^{10}$ 、フェニル、5個もしくは6個の環内原子を有する単環式ヘテロアリール原子団もしくは3~8個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい、ここで、該フェニルおよび5個もしくは6個の環内原子を有する該単環式ヘテロアリール原子団はその一部分が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル、トリフルオロメチル、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - およびトリフルオロメトキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換~三置換のものであり得

、該単環式ヘテロシクリル原子団はその一部分が、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニル -、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル -、フェニル - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - および $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい)

を表すか、

または

フルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - を表すか、

または

$C_3 \sim C_{10}$ - シクロアルキル - (該シクロアルキルは、フッ素、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - および $-NR^9R^{10}$ からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい)を表すか、

または

3~8個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団、橋状結合型 $C_6 \sim C_{12}$ - ヘテロシクロアルキル原子団、 $C_5 \sim C_{12}$ - ヘテロスピロシクロアルキル原子団もしくは $C_6 \sim C_{12}$ - ヘテロビシクロアルキル原子団(ここで、記載の前記原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニル -、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル -、フェニル - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - および $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい)を表すか、

または

アリールもしくはヘテロアリール原子団(ここで、記載の前記原子団は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル、フルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノ -、アミノ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノカルボニル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノスルホニル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニルアミノ -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルスルホニルアミノ -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルスルホニル - およびトリフルオロメトキシ - からなる群からの同一もしくは異なる

10

20

30

40

50

る置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい)
を表す)

の化合物ならびにその多形体、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、互変異性体、溶媒和物、生理学的に許容され得る塩および該塩の溶媒和物。

【請求項 2】

X が酸素原子を表し、

R^{1a} が $-OR^6$ または $-NR^7R^8$ を表し、

R^{1b} および R^{1c} が互いに独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノを表すか、
または $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ -、フルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - もしくはフルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - 原子団を表し、

10

R^2 がメチル - またはエチル - を表し、

R^3 が、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ -、アミノ - または $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノ - を表し、

R^4 および R^5 が互いに独立して、水素、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノカルボニル -、フッ素、塩素、臭素を表すか、

または

$C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ -、 $C_1 \sim C_6$ - アルキルアミノ -、 $C_1 \sim C_6$ - アルキルカルボニルアミノ -、 $C_1 \sim C_6$ - アルキルアミノカルボニル - もしくは $C_1 \sim C_6$ - アルキルアミノスルホニル - (これらは、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ -、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ - アルキルアミノ - もしくはアミノ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、3 ~ 8 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団および 5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団 (ここで、記載の前記単環式のヘテロシクリルおよび該ヘテロアリアル原子団はその一部分が $C_1 \sim C_3$ - アルキル - による一置換のものであってもよい) からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい) を表すか、

20

または

5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル - (該ヘテロアリアルは、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ -、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ - アルキルアミノ -、アミノ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ - アルキルアミノ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ -、 $C_3 \sim C_{10}$ - シクロアルキルおよび 3 ~ 8 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい) を表すか、

30

または

3 ~ 8 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル - (該ヘテロシクリルは、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、カルボキシ、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ -、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ - アルキルアミノ -、アミノ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ - アルキルアミノ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ -、 $C_3 \sim C_{10}$ - シクロアルキル - および 3 ~ 8 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい) を表し、

40

R^6 が、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノ - による一置換の $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - もしくは $C_2 \sim C_6$ - アルキル - を表すか、

または

4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団 (該原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニル -、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル -、ベンジル - または $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - による一置換のものであつて

50

もよい)を表すか、
または

フェニルあるいは5個もしくは6個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団(ここで、記載の前記原子団は、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、ハロゲンおよび $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい)を表すか、

または

ベンジル原子団を表し、ここで、含まれたフェニル原子団は、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、ハロゲンおよび $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよく、

R^7 が、 $-NR^9R^{10}$ による一置換の $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル-もしくは $C_2 \sim C_6$ -アルキル-を表すか、

または

-C(=O) R^{11} 基を表すか、

または

-S(=O) $_2R^{12}$ 基を表すか、

または

4~7個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団もしくは橋状結合型 $C_6 \sim C_{12}$ -ヘテロシクロアルキル原子団(ここで、記載の前記原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニル-、ベンジル-または $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル-による一置換のものであってもよい)を表すか、

または

フェニルあるいは5個もしくは6個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団(ここで、記載の前記原子団は、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、ハロゲンおよび $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい)を表すか、

または

フェニルもしくは単環式ヘテロアリアル原子団による一置換のフルオロ- $C_1 \sim C_3$ -アルキルもしくは $C_1 \sim C_3$ -アルキル(ここで、記載の前記フェニルおよび該ヘテロアリアル原子団は、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、ハロゲンおよび $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであり得る)を表し、

R^8 が水素または $C_1 \sim C_3$ -アルキルを表し、

R^9 および R^{10} が互いに独立して、水素もしくは $C_1 \sim C_3$ -アルキル-を表すか、

または

これらが結合している窒素原子と一体になって、4~7個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団(該原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニル-、ベンジル-または $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル-による一置換のものであってもよい)を表し、

R^{11} が、 $-NR^9R^{10}$ による一置換の $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル-もしくは $C_1 \sim C_6$ -アルキル-を表すか、

または

4~7個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団もしくは橋状結合型 $C_6 \sim C_{12}$ -ヘテロシクロアルキル原子団(ここで、記載の前記原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニル-、フェニル- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-もしくは $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル-による一置換のものであってもよい)を表すか、

または

フェニルあるいは5個もしくは6個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団(ここで、記載の前記原子団は、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、ハロゲンおよび $C_1 \sim C_3$ -ア

10

20

30

40

50

ルコキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい)を表し、

R^{12} が、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル - (該アルキルは、フッ素、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - および - NR^9R^{10} からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい)を表すか、

または

フルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - を表すか、

または

$C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - (該シクロアルキルは、フッ素、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - および - NR^9R^{10} からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい)を表すか、

10

または

4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団もしくは橋状結合型 $C_6 \sim C_{12}$ - ヘテロシクロアルキル原子団 (ここで、記載の前記原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニル - 、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシカルボニル - およびフェニル - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - による一置換のものであってもよい)を表すか、

または

フェニルあるいは5個もしくは6個の環内原子を有する単環式ヘテロアリール原子団 (ここで、記載の前記原子団は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - および $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい)

20

を表す、

請求項1に記載の一般式Iの化合物ならびにその多形体、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、互変異性体、溶媒和物、生理学的に許容され得る塩および該塩の溶媒和物。

【請求項3】

Xが酸素原子を表し、

R^{1a} が、-OR⁶または-NR⁷R⁸を表し、ベンゾジアゼピンに対してメタ位またはパラ位に存在し、

30

R^{1b} が、水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、メチル - 、メトキシ - またはトリフルオロメチル - を表し、

R^{1c} が水素を表し、

R^2 がメチル - を表し、

R^3 が $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノ - を表し、

R^4 および R^5 が互いに独立して、水素、ヒドロキシ、シアノ、フッ素、塩素、臭素、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - 、フルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - を表し、

R^6 が、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノ - による一置換の $C_2 \sim C_4$ - アルキル - を表すか、

40

または

4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団 (該原子団は、メチル - 、エチル - 、アセチル - もしくは tert - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい)を表すか、

または

フェニル原子団 (該原子団は、メチル - 、エチル - 、フッ素、塩素、臭素、メトキシ - およびエトキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい)を表すか、

または

ベンジル原子団を表し、ここで、含まれたフェニル原子団は、メチル - 、エチル - 、フ

50

フッ素、塩素、臭素、メトキシ - およびエトキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよく、

R^7 が、 $-NR^9R^{10}$ による一置換の $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - もしくは $C_2 \sim C_4$ - アルキル - を表すか、

または

$-C(=O)R^{11}$ 基を表すか、

または

$-S(=O)_2R^{12}$ 基を表すか、

または

4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団もしくは橋状結合型 $C_6 \sim C_{10}$ - ヘテロシクロアルキル原子団 (ここで、記載の前記原子団は、メチル -、エチル -、アセチル - もしくは *tert* - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表すか、

または

フェニルあるいは 5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団 (ここで、記載の前記原子団は、メチル -、エチル -、フッ素、塩素、臭素、メトキシおよびエトキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表すか、

または

フェニルもしくは単環式ヘテロアリアル原子団による一置換のフルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキルもしくは $C_1 \sim C_3$ - アルキル (ここで、記載の前記フェニルおよび該ヘテロアリアル原子団は、メチル -、エチル -、フッ素、塩素および臭素からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであり得る) を表し、

R^8 が水素または $C_1 \sim C_3$ - アルキルを表し、

R^9 および R^{10} が互いに独立して、水素もしくは $C_1 \sim C_3$ - アルキル - を表すか、

または
これらが結合している窒素原子と一体になって、4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団 (該原子団は、メチル -、エチル -、アセチル - もしくは *tert* - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表し、

R^{11} が、 $-NR^9R^{10}$ による一置換の $C_1 \sim C_4$ - アルキルを表すか、

または

4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団もしくは橋状結合型 $C_6 \sim C_{10}$ - ヘテロシクロアルキル原子団 (ここで、記載の前記原子団は、メチル -、エチル -、アセチル -、ベンジル - もしくは *tert* - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表すか、

または

フェニルあるいは 5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団 (ここで、記載の前記原子団は、メチル -、エチル -、フッ素、塩素もしくは臭素からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表し、

R^{12} が $C_1 \sim C_3$ - アルキル - を表すか、

または

フルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - を表すか、

または

$C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル (該シクロアルキルは、フッ素、ヒドロキシ、オキシ、メチル -、エチル -、メトキシ -、エトキシ - および N , N - ジメチルアミノ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい) を表すか、

または

4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団もしくは橋状結合型 $C_6 \sim C$

10

20

30

40

50

1_0 - ヘテロシクロアルキル原子団（ここで、記載の前記原子団は、メチル -、エチル -、アセチル -、ベンジル - もしくは *tert* - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい）を表すか、
または

フェニル - あるいは 5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団（ここで、記載の前記原子団は、メチル -、エチル -、フッ素、塩素もしくは臭素からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい）を表す、

請求項 1 および 2 に記載の一般式 (I) の化合物ならびにその多形体、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、互変異性体、溶媒和物、生理学的に許容され得る塩および該塩の溶媒和物。

【請求項 4】

X が酸素原子を表し、

R^{1a} が、 $-NR^7R^8$ を表し、ベンゾジアゼピンに対してメタ位またはパラ位に存在し、

R^{1b} が、水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、メチル -、メトキシ - またはトリフルオロメチル - を表し、

R^{1c} が水素を表し、

R^2 がメチル - を表し、

R^3 が $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノ - を表し、

R^4 および R^5 が互いに独立して、水素、ヒドロキシ、シアノ、フッ素、塩素、臭素、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ -、フルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - を表し、

R^7 が $-C(=O)R^{11}$ 基を表し、

R^8 が水素または $C_1 \sim C_3$ - アルキルを表し、

R^9 および R^{10} が互いに独立して、水素もしくは $C_1 \sim C_3$ - アルキル - を表すか、
または

これらが結合している窒素原子と一体になって、4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団（該原子団は、メチル -、エチル -、アセチル - もしくは *tert* - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい）を表し、

R^{11} が、 $-NR^9R^{10}$ による一置換の $C_1 \sim C_4$ - アルキルを表すか、

または

4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団もしくは橋状結句型 $C_6 \sim C_{10}$ - ヘテロシクロアルキル原子団（ここで、記載の前記原子団は、メチル -、エチル -、アセチル -、ベンジル - もしくは *tert* - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい）を表すか、

または

フェニルあるいは 5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団（ここで、記載の前記原子団は、メチル -、エチル -、フッ素、塩素もしくは臭素からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい）を表す、

請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の一般式 (I) の化合物ならびにその多形体、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、互変異性体、溶媒和物、生理学的に許容され得る塩および該塩の溶媒和物。

【請求項 5】

X が酸素原子を表し、

R^{1a} が、 $-NR^7R^8$ を表し、ベンゾジアゼピンに対してメタ位またはパラ位に存在し、

R^{1b} が、水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、メチル -、メトキシ - またはトリフルオロメチル - を表し、

10

20

30

40

50

R^{1c} が水素を表し、
 R^2 がメチル - を表し、
 R^3 が $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノ - を表し、
 R^4 および R^5 が互いに独立して、水素、ヒドロキシ、シアノ、フッ素、塩素、臭素、
 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - 、フルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - を表し、
 R^7 が $-S(=O)_2 R^{12}$ 基を表し、
 R^8 が水素または $C_1 \sim C_3$ - アルキル - を表し、
 R^{12} が、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - を表すか、

または

フルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - を表すか、

または

$C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル (該シクロアルキルは、フッ素、ヒドロキシ、オキソ、メチル - 、エチル - 、メトキシ - 、エトキシ - および N, N - ジメチルアミノ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい) を表すか、

または

4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団もしくは橋状結合型 C_{6-10} - ヘテロシクロアルキル原子団 (ここで、記載の前記原子団は、メチル - 、エチル - 、アセチル - 、ベンジル - もしくは *tert* - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表すか、

または

フェニルあるいは 5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団 (ここで、記載の前記原子団は、メチル - 、エチル - 、フッ素、塩素もしくは臭素からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表す、

請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の一般式 (I) の化合物ならびにその多形体、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、互変異性体、溶媒和物、生理学的に許容され得る塩および該塩の溶媒和物。

【請求項 6】

X が酸素原子を表し、

R^{1a} が、 $-NR^7R^8$ を表し、ベンゾジアゼピンに対してメタ位またはパラ位に存在し、

R^{1b} が、水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、メチル - 、メトキシ - またはトリフルオロメチル - を表し、

R^{1c} が水素を表し、

R^2 がメチル - を表し、

R^3 が $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノ - を表し、

R^4 および R^5 が互いに独立して、水素、ヒドロキシ、シアノ、フッ素、塩素、臭素、
 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - 、フルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - を表し、

R^7 が $-S(=O)_2 R^{12}$ 基を表し、

R^8 が水素または $C_1 \sim C_3$ - アルキル - を表し、

R^{12} が、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - を表すか、

または

フルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - を表すか、

または

$C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル (該シクロアルキルは、フッ素、ヒドロキシ、オキソ、メチル - 、エチル - 、メトキシ - 、エトキシ - および N, N - ジメチルアミノ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい) を表すか、

または

10

20

30

40

50

4～7個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団もしくは橋状結合理型 $C_6 \sim C_{10}$ -ヘテロシクロアルキル原子団(ここで、記載の前記原子団は、メチル-、エチル-、アセチル-、ベンジル-もしくはtert-ブトキシカルボニル-による一置換のものであってもよい)を表すか、

または

フェニルあるいは5個もしくは6個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団(ここで、記載の前記原子団は、メチル-、エチル-、フッ素、塩素もしくは臭素からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい)を表す、

請求項1～3のいずれかに記載の一般式(I)の化合物ならびにその多形体、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、互変異性体、溶媒和物、生理学的に許容され得る塩および該塩の溶媒和物。

【請求項7】

Xが酸素原子を表し、

R^{1a} が、 $-NR^7R^8$ を表し、ベンゾジアゼピンに対してメタ位またはパラ位に存在し、

R^{1b} が、水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、メチル-、メトキシ-またはトリフルオロメチル-を表し、

R^{1c} が水素を表し、

R^2 がメチル-を表し、

R^3 が、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノ-を表し、

R^4 および R^5 が互いに独立して、水素、ヒドロキシ、シアノ、フッ素、塩素、臭素、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-、フルオロ- $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-を表し、

R^7 が、 $-NR^9R^{10}$ による一置換の $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル-もしくは $C_2 \sim C_4$ -アルキル-を表すか、

または

4～7個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団もしくは橋状結合理型 $C_6 \sim C_{10}$ -ヘテロシクロアルキル原子団(ここで、記載の前記原子団は、メチル-、エチル-、アセチル-もしくはtert-ブトキシカルボニル-による一置換のものであってもよい)を表すか、

または

フェニル-あるいは5個もしくは6個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団(ここで、記載の前記原子団は、メチル-、エチル-、フッ素、塩素、臭素、メトキシおよびエトキシ-からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい)を表すか、

または

フルオロ- $C_1 \sim C_3$ -アルキルもしくは $C_1 \sim C_3$ -アルキルフェニルもしくは単環式ヘテロアリアル原子団による一置換の(ここで、記載の前記フェニルおよび該ヘテロアリアル原子団は、メチル-、エチル-、フッ素、塩素および臭素からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであり得る)を表し、

R^8 が水素または $C_1 \sim C_3$ -アルキル-を表し、

R^9 および R^{10} が互いに独立して、水素もしくは $C_1 \sim C_3$ -アルキル-を表すか、

または

これらが結合している窒素原子と一体になって、4～7個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団(該原子団は、メチル-、エチル-、アセチル-もしくはtert-ブトキシカルボニル-による一置換のものであってもよい)を表す、

請求項1～3のいずれかに記載の一般式(I)の化合物ならびにその多形体、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、互変異性体、溶媒和物、生理学的に許容され得る塩および該塩の溶媒和物。

【請求項8】

10

20

30

40

50

X が酸素原子を表し、

R^{1a} が、 $-OR^6$ または $-NR^7R^8$ を表し、ベンゾジアゼピンに対してメタ位またはパラ位に存在し、

R^{1b} が水素またはフッ素を表し、

R^{1c} が水素を表し、

R^2 がメチル - を表し、

R^3 がメチルアミノ - を表し、

R^4 および R^5 が互いに独立して、水素、塩素、メトキシまたはトリフルオロメトキシを表し、

R^6 が、N, N - ジメチルアミノエチル - を表すか、

または

【化 2】



から選択される一置換の単環式ヘテロシクリル原子団を表すか、

またはフッ素原子で置換されていてもよいフェニル原子団を表すか、

またはベンジル原子団を表し、

R^7 が、N, N - ジメチルアミノエチル - もしくは N, N - ジメチルアミノプロピル - を表すか、

または

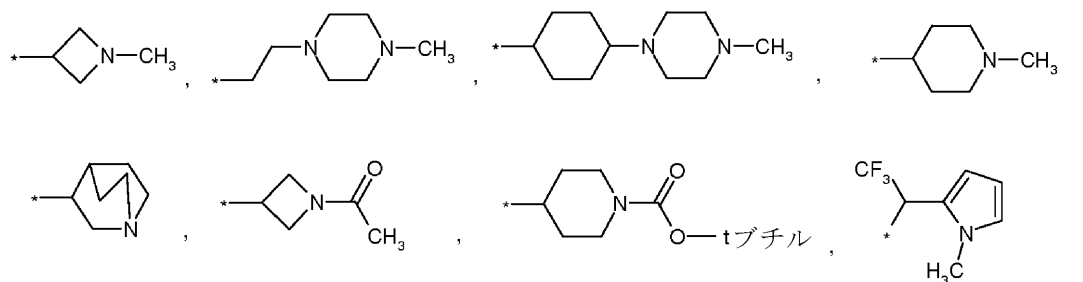
$-C(=O)R^{11}$ 基を表すか、

または

$-S(=O)_2R^{12}$ 基を表すか、

または

【化 3】



から選択される原子団を表すか、

または

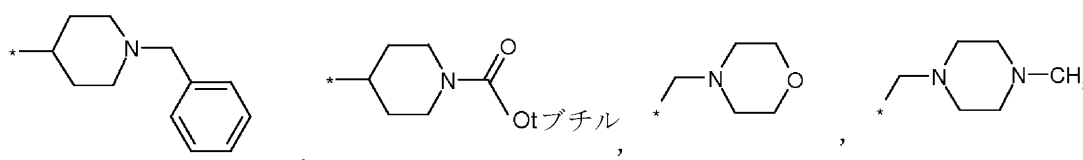
フルオロフェニル -、ピリジル -、フルオロピリジル -、ジメチルオキサゾリル -、メチルピラゾリル -、メトキシオキサジアゾリル -、ピリダジニル - もしくはメチルイミダゾリル - を表し、

R^8 が水素またはメチルを表し、

R^{11} が、 $-CH_2-NH(CH_3)$ 、 $-CH_2-N(CH_3)_2$ 、メチルピペリジニル -、メチルピロリル -、チアジアゾリル - を表すか、

または

【化 4】



(式中、各場合の「*」は分子の残部との結合点を示す)

10

20

30

40

50

から選択される原子団を表し、

R^{1 2}が、メチル -、トリフルオロメチル -、フェニル -、ベンジル -、シクロプロピル -、テトラヒドロピラン - 4 - イルまたはピリド - 3 - イル - を表す、

請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の一般式 (I) の化合物ならびにその多形体、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、互変異性体、溶媒和物、生理学的に許容され得る塩および該塩の溶媒和物。

【請求項 9】

- (±) - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ] フェニル } - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (4 S) - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ] フェニル } - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (4 R) - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ] フェニル } - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [メチル (ピリジン - 3 - イル) アミノ] フェニル } - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 1 - { 4 - [(2 - フルオロフェニル) アミノ] フェニル } - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (4 R) - 1 - { 4 - [(2 - フルオロフェニル) アミノ] フェニル } - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (4 S) - 1 - { 4 - [(2 - フルオロフェニル) アミノ] フェニル } - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 1 - { 4 - [(3 , 5 - ジメチルイソオキサゾル - 4 - イル) アミノ] フェニル } - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (4 R) - 1 - { 4 - [(3 , 5 - ジメチルイソオキサゾル - 4 - イル) アミノ] フェニル } - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (4 S) - 1 - { 4 - [(3 , 5 - ジメチルイソオキサゾル - 4 - イル) アミノ] フェニル } - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 1 - (4 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } フェニル) - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (4 S) - 1 - (4 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } フェニル) - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 1 - { 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチルアミノ] フェニル } - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [(1 - メチル - 1 H - ピラゾル - 5 - イル) アミノ] フェニル } - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (4 R) - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [(1 - メチル - 1 H

10

20

30

40

50

- ピラゾル - 5 - イル) アミノ] フェニル} - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾ
ジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (4 S) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [(1 - メチル - 1 H
- ピラゾル - 5 - イル) アミノ] フェニル} - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾ
ジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (±) - 1 - [4 - (1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イルアミノ) フェ
ニル] - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベ
ンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (4 S) - 1 - [4 - (1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イルアミノ) フェ
ニル] - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 -
ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (±) - 7, 8 - ジメトキシ - 1 - { 4 - [(4 - メトキシ - 1, 2, 5 - オキサジ
アゾル - 3 - イル) アミノ] フェニル} - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2
, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (4 R) - 7, 8 - ジメトキシ - 1 - { 4 - [(4 - メトキシ - 1, 2, 5 - オキサジ
アゾル - 3 - イル) アミノ] フェニル} - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H -
2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (4 S) - 7, 8 - ジメトキシ - 1 - { 4 - [(4 - メトキシ - 1, 2, 5 - オキサジ
アゾル - 3 - イル) アミノ] フェニル} - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H -
2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (±) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - [4 - (ピリダジン - 4 - イル
アミノ) フェニル] - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボ
キサミド、
- (±) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - [4 - (ピリダジン - 3 - イル
アミノ) フェニル] - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボ
キサミド、
- (±) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [メチル (1 - メチル -
1 H - イミダゾル - 2 - イル) アミノ] フェニル} - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 -
ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (4 R) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [メチル (1 - メチル
- 1 H - イミダゾル - 2 - イル) アミノ] フェニル} - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3
- ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (4 S) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [メチル (1 - メチル
- 1 H - イミダゾル - 2 - イル) アミノ] フェニル} - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3
- ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (±) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [(1 - メチル - 1 H -
ピラゾル - 3 - イル) アミノ] フェニル} - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジ
アゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (4 S) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [(1 - メチル - 1 H
- ピラゾル - 3 - イル) アミノ] フェニル} - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾ
ジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (±) - 1 - { 4 - [(2 - フルオロピリジン - 3 - イル) アミノ] フェニル} - 7,
8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピ
ン - 3 - カルボキサミド、
- (4 R) - 1 - { 4 - [(2 - フルオロピリジン - 3 - イル) アミノ] フェニル} - 7
, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼ
ピン - 3 - カルボキサミド、
- (4 S) - 1 - { 4 - [(2 - フルオロピリジン - 3 - イル) アミノ] フェニル} - 7
, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼ
ピン - 3 - カルボキサミド、

10

20

30

40

50

- (±) - 1 - { 4 - [(3 - フルオロピリジン - 4 - イル) アミノ] フェニル } - 7 ,
8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (±) - 1 - { 4 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) アミノ] フェニル } - 7 ,
8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (4 R) - 1 - { 4 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) アミノ] フェニル } - 7 ,
8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (4 S) - 1 - { 4 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル) アミノ] フェニル } - 7 10
, 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (±) - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 1 - (4 - { [2 , 2 , 2 - トリフル
ルオル - 1 - (1 - メチル - 1 H - ピロル - 2 - イル) エチル] アミノ } フェニル) - 4
, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (±) - 1 - (4 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] メチルアミノ } フェニル) -
7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジア
ゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (4 S) - 1 - (4 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] メチルアミノ } フェニル)
- 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジ 20
アゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (±) - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 1 - (4 - { [2 - (4 - メチルピ
ペラジン - 1 - イル) エチル] アミノ } フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 -
ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (4 S) - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 1 - (4 - { [2 - (4 - メチル
ピペラジン - 1 - イル) エチル] アミノ } フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3
- ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (±) - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [メチル (1 - メチルピ
ペリジン - 4 - イル) アミノ] フェニル } - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジ 30
アゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (4 R) - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [メチル (1 - メチル
ピペリジン - 4 - イル) アミノ] フェニル } - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾ
ジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (4 S) - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [メチル (1 - メチル
ピペリジン - 4 - イル) アミノ] フェニル } - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾ
ジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (±) - 4 - [{ 4 - [7 , 8 - ジメトキシ - 4 - メチル - 3 - (メチルカルバモイル)
- 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル] フェニル } メチル
アミノ] ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル、
- (±) - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [(1 - メチルアゼチジ 40
ン - 3 - イル) アミノ] フェニル } - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (±) - 1 - { 4 - [(1 - アセチルアゼチジン - 3 - イル) アミノ] フェニル } - 7
, 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼ
ピン - 3 - カルボキサミド、
- (±) - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 1 - (4 - { [トランス - 4 - (4
- メチルピペラジン - 1 - イル) シクロヘキシル] アミノ } フェニル) - 4 , 5 - ジヒド
ロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (±) - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 1 - { 3 - [メチル (ピリジン - 3
- イル) アミノ] フェニル } - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 50

- カルボキサミド、
- (±) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - { 3 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ] フェニル } - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (±) - 1 - (3 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] メチルアミノ } - 4 - フルオロフェニル) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (±) - 1 - (3 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] メチルアミノ } - 4 - フルオロフェニル) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (±) - 1 - (4 - { [(ジメチルアミノ) アセチル] アミノ } フェニル) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (4 R) - 1 - (4 - { [(ジメチルアミノ) アセチル] アミノ } フェニル) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (4 S) - 1 - (4 - { [(ジメチルアミノ) アセチル] アミノ } フェニル) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (±) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - (4 - { [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) カルボニル] アミノ } フェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (4 S) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - (4 - { [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) カルボニル] アミノ } フェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (4 R) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - (4 - { [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) カルボニル] アミノ } フェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (±) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [(ピペリジン - 4 - イルカルボニル) アミノ] フェニル } - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (±) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [(モルホリン - 4 - イルアセチル) アミノ] フェニル } - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (±) - 1 - (4 - { [(1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) カルボニル] アミノ } フェニル) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (4 S) - 1 - (4 - { [(1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) カルボニル] アミノ } フェニル) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (4 R) - 1 - (4 - { [(1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) カルボニル] アミノ } フェニル) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (±) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - (4 - { メチル [(メチルアミノ) アセチル] アミノ } フェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (±) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - (4 - { [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) アセチル] アミノ } フェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (4 R) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - (4 - { [(4 - メチルピペ

- ラジン - 1 - イル) アセチル] アミノ} フェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 -
 ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (4 S) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - (4 - { [(4 - メチルピペ
 ラジン - 1 - イル) アセチル] アミノ} フェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 -
 ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (±) - 4 - ({ 4 - [7, 8 - ジメトキシ - 4 - メチル - 3 - (メチルカルバモイル
) - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル] フェニル} カルバ
 モイル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル、
- (4 S) - 4 - ({ 4 - [7, 8 - ジメトキシ - 4 - メチル - 3 - (メチルカルバモイ
 ル) - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル] フェニル} カル
 バモイル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル、
- (4 R) - 4 - ({ 4 - [7, 8 - ジメトキシ - 4 - メチル - 3 - (メチルカルバモイ
 ル) - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル] フェニル} カル
 バモイル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル、
- (±) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [(1 - メチルピペリジ
 ン - 4 - イル) オキシ] フェニル} - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピ
 ン - 3 - カルボキサミド、
- (4 S) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [(1 - メチルピペリ
 ジン - 4 - イル) オキシ] フェニル} - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼ
 ピン - 3 - カルボキサミド、
- (±) - 1 - { 4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル} - 7, 8 - ジメト
 キシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カ
 ルボキサミド、
- (4 R) - 1 - { 4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル} - 7, 8 - ジメ
 トキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 -
 カルボキサミド、
- (4 S) - 1 - { 4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル} - 7, 8 - ジメ
 トキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 -
 カルボキサミド、
- (±) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [(1 - メチルアゼチジ
 ン - 3 - イル) オキシ] フェニル} - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピ
 ン - 3 - カルボキサミド、
- (±) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - (4 - フェノキシフェニル) -
 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (±) - 1 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) フェニル] - 7, 8 - ジメトキシ - N
 , 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサ
 ミド、
- (±) - 8 - クロロ - 1 - { 4 - [(2 - フルオロピリジン - 3 - イル) アミノ] フェ
 ニル} - N, 4 - ジメチル - 7 - (トリフルオロメトキシ) - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H -
 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (±) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [メチル(1 - メチルピ
 ペリジン - 4 - イル) アミノ] フェニル} - 8 - (トリフルオロメトキシ) - 4, 5 - ジ
 ヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (4 S) - 8 - メトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - (4 - { [(1 - メチル - 1 H - ピ
 ロル - 2 - イル) カルボニル] アミノ} フェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 -
 ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (4 S) - 8 - メトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [(1, 2, 3 - チアジアゾ
 ル - 4 - イルカルボニル) アミノ] フェニル} - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベン
 ゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (±) - 1 - (4 - { [(ジメチルアミノ) アセチル] アミノ} フェニル) - 8 - メト

キシ - N , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル } - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (4 S) - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [(ピリジン - 3 - イルスルホニル) アミノ] フェニル } - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (4 S) - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルスルホニル) アミノ] フェニル } - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [メチル (メチルスルホニル) アミノ] フェニル } - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [(フェニルスルホニル) アミノ] フェニル } - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 1 - { 4 - [(ベンジルスルホニル) アミノ] フェニル } - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 1 - (4 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] アミノ } フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 1 - { 4 - [(シクロプロピルスルホニル) アミノ] フェニル } - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 1 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 1 - { 4 - [(N , N - ジメチルグリシル) (メチル) アミノ] フェニル } - 4 - エチル - 7 , 8 - ジメトキシ - N - メチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド

および

- (±) - 4 - イソプロピル - 7 , 8 - ジメトキシ - N - メチル - 1 - { 4 - [メチル (1 - メチル - 1 H - イミダゾル - 2 - イル) アミノ] フェニル } - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド

である、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の一般式 (I) の化合物ならびにその多形体、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、互変異性体、溶媒和物、生理学的に許容され得る塩および該塩の溶媒和物。

【請求項 10】

過剰増殖性障害、良性過形成、炎症性障害、自己免疫障害、敗血症、ウイルス感染、血管障害、アテローム硬化性障害および神経変性障害の予防および/または処置のための請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 11】

新生物性障害の予防および/または処置のための請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 12】

男性の避妊における請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 13】

白血病、前立腺癌、乳癌、黒色腫または多発性骨髄腫の予防および/または処置のための請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項14】

医薬を調製するための請求項1～9のいずれかに記載の一般式(I)の化合物の使用。

【請求項15】

ヒトまたは他の哺乳動物の障害の予防および/または処置のための請求項1～9のいずれかに記載の式(I)の化合物の使用。

【請求項16】

さらなる活性成分との組合せでの請求項1～9のいずれかに記載の式(I)の化合物。

【請求項17】

請求項1～9のいずれかに記載の式(I)の化合物を含む医薬製剤。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、BETタンパク質阻害性の、特にBRD4阻害性の置換フェニル-2,3-ベンゾジアゼピン、本発明による化合物を含む医薬組成物、ならびに過剰増殖性障害、特に新生物性障害に対するその予防的および治療的使用に関する。さらに、本発明は、良性過形成、アテローム硬化性障害、敗血症、自己免疫障害、血管障害、ウイルス感染、神経変性障害、炎症性障害、アテローム硬化性障害および男性の避妊におけるBETタンパク質阻害薬の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

20

ヒトBETファミリー(bromo domain and extra C-terminal domainファミリー)は、2つの関連するプロモドメインと1つの特異的末端配列(extraterminal domain)を含む4つの構成員(BRD2、BRD3、BRD4およびBRDT)を有する(Wu and Chiang, J. Biol. Chem., 2007, 282:13141-13145)。プロモドメインは、アセチル化リシン残基を認識するタンパク質領域である。かかるアセチル化リシンは多くの場合、ヒストン(例えば、ヒストン3またはヒストン4)のN末端に見られ、オープンクロマチン構造および活発な遺伝子転写の特徴である(Kuo and Allis, Bioessays, 1998, 20:615-626)。BETタンパク質によって認識されるヒストンの異なるアセチル化パターンは徹底的に研究された(Umehara et al., J. Biol. Chem., 2010, 285:7610-7618; Philippakopoulos et al., Cell, 2012, 149:214-231)。また、プロモドメインはさらなるアセチル化タンパク質を認識し得る。例えば、BRD4はRelAに結合し、これによりNF- κ Bの刺激および炎症遺伝子の転写活性がもたらされる(Huang et al., Mol. Cell. Biol., 2009, 29:1375-1387; Zhang et al., J. Biol. Chem., 2012, 287:28840-28851; Zou et al., Oncogene, 2013, doi:10.1038/onc.2013.179)。BRD2、BRD3およびBRD4の特異的末端配列は、クロマチンのモジュレーションおよび遺伝子発現の調節に関与しているいくつかのタンパク質と相互作用する(Rahman et al., Mol. Cell. Biol., 2011, 31:2641-2652)。機構的観点において、BETタンパク質は細胞増殖および細胞周期に重要な役割を果たしている。該タンパク質は有糸分裂染色体と関連しており、エプジェニックな記憶における機能が示唆される(Dey et al., Mol. Biol. Cell, 2009, 20:4899-4909; Yang et al., Mol. Cell. Biol., 2008, 28:967-976)。BRD4は遺伝子転写の有糸分裂後再活性化に重要である(Zhao et al., Nat. Cell. Biol., 2011, 13:1295-1304)。BRD4は、転写伸長に、およびCDK9とサイクリンT1からなる伸長複合体P-TEFbの動員(これによりRNAポリメラーゼIIの活性化がもたらされる)に必須であることが示されている(Yang et al., Mol. Cell, 20

30

40

50

05, 19: 535 - 545; Schroeder et al., *J. Biol. Chem.*, 2012, 287: 1090 - 1099)。その結果、細胞増殖に關与している遺伝子の発現、例えばc - MycおよびオーロラBの発現が刺激される (You et al., *Mol. Cell. Biol.*, 2009, 29: 5094 - 5103; Zuber et al., *Nature*, 2011, 478: 524 - 528)。BRD2およびBRD3は転写された遺伝子の超アセチル化クロマチン領域に結合し、RNAポリメラーゼIIによる転写を促進させる (LeRoy et al., *Mol. Cell*, 2008, 30: 51 - 60)。

【0003】

BRD4のノックダウンまたは種々の細胞株におけるアセチル化ヒストンとの相互作用の阻害によりG1停止および細胞死アポトーシスがもたらされる (Mochizuki et al., *J. Biol. Chem.*, 2008, 283: 9040 - 9048; Mertz et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, 108: 16669 - 16674)。また、BRD4は、G1期で活性化されるいくつかの遺伝子、例えばサイクリンD1およびD2のプロモーター領域に結合することが示されている (Mochizuki et al., *J. Biol. Chem.*, 2008, 283: 9040 - 9048)。また、BRD4阻害後、細胞増殖における必須因子であるc - Mycの発現の阻害が示されている (Dawson et al., *Nature*, 2011, 478: 529 - 533; Delmore et al., *Cell*, 2011, 146: 1 - 14; Mertz et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, 108: 16669 - 16674)。

【0004】

BRD2およびBRD4ノックアウトマウスは胚形成時に早期に死亡する (Gyuris et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 2009, 1789: 413 - 421; Houzelstein et al., *Mol. Cell. Biol.*, 2002, 22: 3794 - 3802)。ヘテロ接合体型BRD4マウスは、細胞増殖の低減に起因する種々の成長における欠陥を有する (Houzelstein et al., *Mol. Cell. Biol.*, 2002, 22: 3794 - 3802)。

【0005】

BETタンパク質は種々の腫瘍型において重要な役割を果たしている。BETタンパク質BRD3またはBRD4と、通常精巢のみで発現されるタンパク質であるNUTとの融合により、ナットのmidlineの癌腫 (NUT midline carcinoma) と称される侵攻型形態の扁平上皮癌がもたらされる (French, *Cancer Genet. Cytogenet.*, 2010, 203: 16 - 20)。この融合タンパク質は細胞分化を妨げ、増殖を促進させる (Yan et al., *J. Biol. Chem.*, 2011, 286: 27663 - 27675; Grayson et al., 2013, doi: 10 - 1038 / onc. 2013. 126)。これから誘導したインビボモデルの増殖はBRD4阻害薬によって阻害される (Filippakopoulos et al., *Nature*, 2010, 468: 1067 - 1073)。急性骨髄性白血病細胞株 (AML) での治療標的のスクリーニングにより、BRD4がこの腫瘍において重要な役割を果たしていることが示された (Zuber et al., *Nature*, 2011, doi: 10. 1038)。BRD4発現の低減により、細胞周期の選択的停止およびアポトーシスがもたらされる。BRD4阻害薬での処置により、インビボでのAML異種移植片の増殖が抑制される。BRD4遺伝子を含むDNA領域の増幅が原発性乳房腫瘍において検出された (Kadota et al., *Cancer Res*, 2009, 69: 7357 - 7365)。BRD2についても、腫瘍における役割に關するデータが存在している。B細胞において選択的にBRD2が過剰発現されるトランスジェニックマウスはB細胞リンパ腫および白血病を発症する (Greenwall et al., *Blood*, 2005, 103: 1475 - 1484)。

【0006】

BETタンパク質はまた、ウイルス感染にも関与している。BRD4は、種々のパピローマウイルスのE2タンパク質に結合し、潜在的感染細胞内での該ウイルスの生存に重要である(Wu et al., *Genes Dev.*, 2006, 20:2383-2396; Vosa et al., *J. Virol.*, 2012, 86:348-357; McBride und Jang, *Viruses*, 2013, 5:1374-1394)。また、カポジ肉腫の一因であるヘルペスウイルスも種々のBETタンパク質と相互作用し、これは疾患生存率に重要である(Viejo-Borbolla et al., *J. Virol.*, 2005, 79:13618-13629; You et al., *J. Virol.*, 2006, 80:8909-8919)。P-TEFbに対する結合により、BRD4はまた、HIVの複製にも重要な役割を果たしている(Bisgrove et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007, 104:13690-13695)。

10

【0007】

BETタンパク質はさらに、炎症過程にも関与している。BRD2低形質マウスは脂肪組織の炎症の低減を示す(Wang et al., *Biochem. J.*, 2009, 425:71-83)。また、白色脂肪組織内へのマクロファージの浸潤もBRD2欠損マウス低減される(Wang et al., *Biochem. J.*, 2009, 425:71-83)。また、BRD4は、炎症に関与しているいくつかの遺伝子を調節することが示されている。LPS刺激マクロファージにおいて、BRD4阻害薬は、炎症遺伝子、例えばIL-1またはIL-6の発現を抑制する(Nicodeme et al., *Nature*, 2010, 468:1119-1123)。BETタンパク質はまた、アテローム性動脈硬化および炎症過程において重要な役割を果たすApoA1遺伝子の発現も調節する(Chung et al., *J. Med. Chem.*, 2011, 54:3827-3838)。アポリポタンパク質A1(ApoA1)は、高密度リポタンパク質(HDL)の主要成分であり、ApoA1の高発現により血中コレステロール値の上昇がもたらされる(Degoma and Rader, *Nat. Rev. Cardiol.*, 2011, 8:266-277)。高HDL値は、低いアテローム性動脈硬化リスクと関連している(Chapman et al., *Eur. Heart J.*, 2011, 32:1345-1361)。

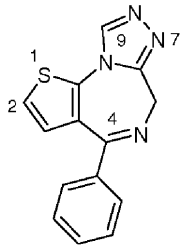
20

【0008】

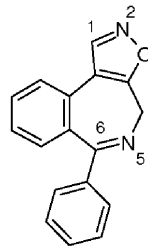
先行技術の構造の評価に使用している命名法を以下の図によって例示する：

30

【化1】

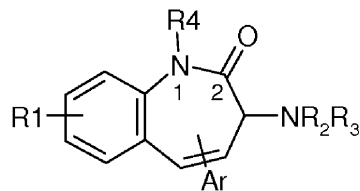


4-フェニル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン

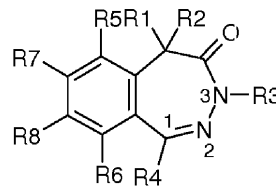


6-フェニル-4H-イソオキサゾロ[5,4-d][2]ベンゾジアゼピン

10



置換3-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾジアゼピノン-2-オン



置換3,5-ジヒドロ-4H-2,3-ベンゾジアゼピノン-4-オン

20

【0009】

化学構造に基づき、これまで非常に少数の型のBRD4阻害薬しか報告されていない(Chun-Wa Chung et al., Progress in Medicinal Chemistry 2012, 51, 1-55)。

【0010】

最初に公表されたBRD4阻害薬は、国際公開第2009/084693号(田辺三菱製薬)に記載のフェニルチエノトリアゾロ-1,4-ジアゼピン(4-フェニル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン)および国際公開第2011/143669号(Dana Farber Cancer Institute)の化合物JQ1である。また、チエノ部分のベンゾ部分での置き換えにより活性な阻害薬がもたらされる(J. Med. Chem. 2011, 54, 3827-3838; E. Nicodeme et al., Nature 2010, 468, 1119)。これらおよび1つのさらなる刊行物は、1,4-ベンゾジアゼピンまたはチエノ-1,4-ジアゼピン環系に縮合しているピラゾル単位が標的タンパク質BRD4の結合に活発に関与していることを示す(P. Filippakopoulos et al., Nature 2010, 468, 1067)。さらに、縮合パートナーとしてベンゾ単位ではなく別の環を有する4-フェニル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピンおよび関連化合物は、一般的な様式および一部の場合では実施例としての両方で国際公開第2012/075456号(Constellation Pharmaceuticals)に報告されている。国際公開第2012/075383号(Constellation Pharmaceuticals)には、6-置換4H-イソオキサゾロ[5,4-d][2]ベンゾジアゼピンおよび4H-イソオキサゾロ[3,4-d][2]ベンゾジアゼピン(6位に置換されていてもよいフェニルを有する化合物を含む)、またベンゾ単位ではない別の複素環式縮合パートナーを有する類似体、例えばチエノ-またはピリドアゼピンがBRD4阻害薬として記載されている。

30

40

【0011】

記載された別の種類の構造BRD4阻害薬は7-イソオキサゾロキノリンおよび関連キノロン誘導体のものである(国際公開第2011/054843号, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 22(2012))

50

2963 - 2967, GlaxoSmithKline)。

【0012】

本発明による化合物は、とりわけ、ベンゾジアゼピン骨格において第2の複素環式部分に、具体的にはイソキサゾールまたはトリアゾールに縮合していないが、驚くべきことにそれでもなおBET阻害薬、特にBRD4阻害薬である新規な置換フェニル-2,3-ベンゾジアゼピン(1-フェニル-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン)である。

【0013】

本発明による化合物は、AMPA受容体拮抗薬として報告されている既知の2,3-ベンゾジアゼピンとは異なる。したがって、米国特許第5,536,832号明細書/欧州特許第0492485号明細書、米国特許第5,639,751号明細書、米国特許第5,459,137号明細書(Gyogyszerkutató Intézet Kft)に開示されているのは、ベンゾジアゼピンのベンゾ部分に架橋縮合している不可欠なメチレンジオキシを有する置換1-フェニル-2,3-ベンゾジアゼピンである。

10

【0014】

米国特許出願公開第2004/0152693号明細書/国際公開第2004/069197号、米国特許出願公開第2007/0027143号明細書およびハンガリー国特許第2004000338号明細書(Sandor Solym et al.)には、3位の窒素に置換基として不可欠な複素環式基を有する置換1-フェニル-2,3-ベンゾジアゼピンが開示されている。開示された例示化合物およびN-3に上記の複素環式基有していない中間体は、1-フェニル基においてとりわけ、-NH₂基、アセトアミド基またはニトロ基で置換されたものであって、本発明による化合物に存在するエーテル基、アミド基または置換アミノ基で置換されたものではない。

20

【0015】

ハンガリー国特許第199700688のみに、2,3-ベンゾジアゼピンが非常に一般的な様式でAMPA拮抗薬として報告されているが、具体的な例示化合物はまったく開示されていない。

【0016】

国際公開第1997/028135号(Schering AG)、国際公開第2001/098280号(Annovis, Inc.)および欧州特許第0802195号明細書/米国特許第5,807,851号明細書(EGIS Gyogysergyar, Rt)に開示された例示化合物は、1-フェニル基にニトロ基または-NH₂基を有しているが、置換アミノ基またはアシルアミンを有するものではなく;特許請求の範囲に一般的な様式で記載されたエーテル置換基、アミノ置換基およびアミド置換基も同様に本発明による化合物の対応する置換基と異なる。

30

【0017】

本発明による化合物はさらに、アデノシン輸送体およびMT2受容体の阻害薬である既知の精神薬理学的1-フェニル-2,3-ベンゾジアゼピン誘導体と異なる(国際公開第2008/124075号, Teva Pharmaceutical Industries, Inc)。これに開示された例示化合物は、1-フェニル基においてとりわけ、NH₂-アセトアミド基、メトキシ基またはニトロ基で置換されたものであって、本発明による化合物に存在するエーテル基、アミド基または置換アミノ基で置換されたものではない。特許請求の範囲に一般的な様式で記載されたアミノ置換基およびアミド置換基もまた、本発明による化合物の対応する置換基と異なる。

40

【0018】

国際公開第94/26718号/欧州特許出願公開第0703222号明細書(吉富製薬株式会社)には、置換3-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-2-オンまたは対応する2-チオンならびにベンゾ単位が別の単環式の系で置き換えられており、2-ケトンまたは2-チオンがアゼピン環の置換窒素原子と一体となって複素環を形成していてもよい類似体が、CNS障害(不安および鬱の状態など)ならびに臓器障害

50

ならびに胃腸の潰瘍の処置のためのCCKおよびガストリン拮抗薬として記載されている。

【0019】

ガストリンおよびコレシストキニン受容体のリガンドが国際公開第2006/051312号(James Black Foundation)に記載されている。該リガンドには、主として4位の不可欠なオキソ基および5位の不可欠なカルボニル基含有アルキル鎖が本発明による化合物と異なる置換3,5-ジヒドロ-4H-2,3-ベンゾジアゼピン-4-オンも包含される。

【0020】

最後に、置換3,5-ジヒドロ-4H-2,3-ベンゾジアゼピン-4-オンもAMP A拮抗薬として国際公開第97/34878号(Cocensys Inc.)に報告されている。その属クレームは、ベンゾジアゼピン骨格において考えられ得る置換パターンに関して非常に広範である；しかしながら、実際の実施例は実に狭い範囲に限定されている。

10

【0021】

先行技術の多種多様な化合物にもかかわらず依然として、さらに高度に有効な化合物の必要性が存在しており、したがって、予防特性および治療特性を有する新規な化合物が提供されることが望ましい。

【先行技術文献】

【特許文献】

20

【0022】

【特許文献1】国際公開第2009/084693号

【特許文献2】国際公開第2011/143669号

【特許文献3】国際公開第2012/075383号

【特許文献4】国際公開第2012/075456号

【特許文献5】国際公開第2011/054843号

【特許文献6】米国特許第5,536,832号明細書

【特許文献7】欧州特許第0492485号明細書

【特許文献8】米国特許第5,639,751号明細書

【特許文献9】米国特許第5,459,137号明細書

30

【特許文献10】米国特許出願公開第2004/0152693号明細書

【特許文献11】国際公開出願公開第2004/069197号

【特許文献12】米国特許出願公開第2007/0027143号明細書

【特許文献13】ハンガリー国特許第2004000338号明細書

【特許文献14】ハンガリー国特許第199700688号明細書

【特許文献15】国際公開第1997/028135号

【特許文献16】国際公開第2001/098280号

【特許文献17】欧州特許第0802195号明細書

【特許文献18】米国特許第5,807,851号明細書

【特許文献19】国際公開第2008/124075号

40

【特許文献20】国際公開第94/26718号

【特許文献21】欧州特許出願公開第0703222号明細書

【特許文献22】国際公開第2006/051312号

【特許文献23】国際公開第97/34878号

【非特許文献】

【0023】

【非特許文献1】Wu and Chiang, J. Biol. Chem., 2007, 282: 13141-13145

【非特許文献2】Kuo and Allis, Bioessays, 1998, 20: 615-626

50

- 【非特許文献3】Umehara et al., J. Biol. Chem., 2010, 285: 7610 - 7618
- 【非特許文献4】Filippakopoulos et al., Cell, 2012, 149: 214 - 231
- 【非特許文献5】Huang et al., Mol. Cell. Biol., 2009, 29: 1375 - 1387
- 【非特許文献6】Zhang et al., J. Biol. Chem., 2012, 287: 28840 - 28851
- 【非特許文献7】Zou et al., Oncogene, 2013, doi: 10.1038/onc.2013.179 10
- 【非特許文献8】Rahman et al., Mol. Cell. Biol., 2011, 31: 2641 - 2652
- 【非特許文献9】Dey et al., Mol. Biol. Cell, 2009, 20: 4899 - 4909
- 【非特許文献10】Yang et al., Mol. Cell. Biol., 2008, 28: 967 - 976
- 【非特許文献11】Zhao et al., Nat. Cell. Biol., 2011, 13: 1295 - 1304
- 【非特許文献12】Yang et al., Mol. Cell, 2005, 19: 535 - 545 20
- 【非特許文献13】Schroeder et al., J. Biol. Chem., 2012, 287: 1090 - 1099
- 【非特許文献14】You et al., Mol. Cell. Biol., 2009, 29: 5094 - 5103
- 【非特許文献15】Zuber et al., Nature, 2011, 478: 524 - 528
- 【非特許文献16】LeRoy et al., Mol. Cell, 2008, 30: 51 - 60
- 【非特許文献17】Mochizuki et al., J. Biol. Chem., 2008, 283: 9040 - 9048 30
- 【非特許文献18】Mertz et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2011, 108: 16669 - 16674
- 【非特許文献19】Dawson et al., Nature, 2011, 478: 529 - 533
- 【非特許文献20】Delmore et al., Cell, 2011, 146: 1 - 14
- 【非特許文献21】Gyuris et al., Biochim. Biophys. Acta, 2009, 1789: 413 - 421
- 【非特許文献22】Houzelstein et al., Mol. Cell. Biol., 2002, 22: 3794 - 3802 40
- 【非特許文献23】French, Cancer Genet. Cytogenet., 2010, 203: 16 - 20
- 【非特許文献24】Yan et al., J. Biol. Chem., 2011, 286: 27663 - 27675
- 【非特許文献25】Grayson et al., 2013, doi: 10.1038/onc.2013.126
- 【非特許文献26】Filippakopoulos et al., Nature, 2010, 468: 1067 - 1073
- 【非特許文献27】Zuber et al., Nature, 2011, doi: 10.1038 50

【非特許文献28】Kadota et al., Cancer Res, 2009, 69: 7357 - 7365

【非特許文献29】Greenwall et al., Blood, 2005, 103: 1475 - 1484

【非特許文献30】Wu et al., Genes Dev., 2006, 20: 2383 - 2396

【非特許文献31】Vosa et al., J. Virol., 2012, 86: 3488 - 357

【非特許文献32】McBride und Jang, Viruses, 2013, 5: 1374 - 1394

【非特許文献33】Viejo-Borbolla et al., J. Virol., 2005, 79: 13618 - 13629

【非特許文献34】You et al., J. Virol., 2006, 80: 8909 - 8919

【非特許文献35】Bisgrove et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2007, 104: 13690 - 13695

【非特許文献36】Wang et al., Biochem. J., 2009, 425: 71 - 83

【非特許文献37】Nicodeme et al., Nature, 2010, 468: 1119 - 1123

【非特許文献38】Chung et al., J. Med. Chem, 2011, 54: 3827 - 3838

【非特許文献39】Degoma and Rader, Nat. Rev. Cardio l., 2011, 8: 266 - 277

【非特許文献40】Chapman et al., Eur. Heart J., 2011, 32: 1345 - 1361

【非特許文献41】Chun-Wa Chung et al., Progress in Medicinal Chemistry 2012, 51, 1 - 55

【非特許文献42】J. Med. Chem. 2011, 54, 3827 - 3838

【非特許文献43】E. Nicodeme et al., Nature 2010, 468, 1119

【非特許文献44】P. Filippakopoulos et al., Nature 2010, 468, 1067

【非特許文献45】Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 22 (2012) 2963 - 2967

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0024】

したがって、本発明の目的は、過剰増殖性障害、特に腫瘍障害のため、ならびにウイルス感染、神経変性障害、炎症性障害、アテローム硬化性障害および男性の避妊のためのBETタンパク質阻害薬として予防的および治療的用途に使用される化合物およびこのような化合物を含む医薬組成物を提供することである。

【0025】

構造的に最も類似している先行技術の化合物は、腫瘍障害の予防および治療との関連において開示されていない。

【0026】

上記の先行技術から、先行技術の構造を新生物性障害の予防および治療に適した構造が得られるように修飾する理由はなかった。

【0027】

驚くべきことに、本発明による化合物は、BETタンパク質、特にBRD4とアセチル

10

20

30

40

50

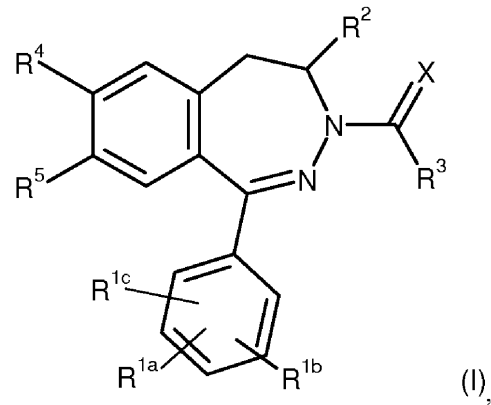
化ヒストン4ペプチド間の相互作用を阻害し、がん細胞の増殖を抑止する。したがって、該化合物により、ヒトおよび動物の障害、特にがんの処置のための新規な有用で有効な化合物がもたらされる。

【課題を解決するための手段】

【0028】

ここに、一般式(I)

【化2】



10

【0029】

(式中

20

Xは、酸素またはイオウ原子を表し、

R^{1a}は、-OR⁶または-NR⁷R⁸を表し、

R^{1b}およびR^{1c}は互いに独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロを表すか、またはC₁~C₆-アルキル、C₁~C₆-アルコキシ、C₁~C₆-アルコキシ-C₁~C₆-アルキル、ハロ-C₁~C₆-アルキル、ハロ-C₁~C₆-アルコキシ、C₃~C₁₀-シクロアルキル原子団もしくは3~8個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団を表し、

R²は、C₁~C₃-アルキルもしくはトリフルオロメチルまたはC₃-もしくはC₄-シクロアルキル原子団を表し、

R³は、C₁~C₃-アルキル-、C₁~C₃-アルコキシ-、アミノ-またはC₁~C₃-アルキルアミノ-を表し、

30

R⁴およびR⁵は互いに独立して、水素、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノカルボニル-、フッ素、塩素、臭素を表すか、

または

C₁~C₆-アルキル-、C₁~C₆-アルコキシ-、C₁~C₆-アルキルアミノ-、C₁~C₆-アルキルカルボニルアミノ-、C₁~C₆-アルキルアミノカルボニル-もしくはC₁~C₆-アルキルアミノスルホニル-（これらは、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ヒドロキシ-C₁~C₆-アルキル-、C₁~C₆-アルコキシ-、C₁~C₆-アルコキシ-C₁~C₆-アルキル-、C₁~C₆-アルキルアミノ-、アミノ-C₁~C₆-アルキル-、3~8個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団および5個もしくは6個の環内原子を有する単環式ヘテロアリール原子団（ここで、記載の該単環式のヘテロシクリルおよび該ヘテロアリール原子団はその一部分が、C₁~C₃-アルキル-による一置換のものであってもよい）からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい）を表すか、

40

または

C₃~C₁₀-シクロアルキル-（該シクロアルキルは、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、C₁~C₆-アルキル-、C₁~C₆-アルコキシ-、C₁~C₆-アルコキシ-C₁~C₆-アルキル-、C₁~C₆-アルキルアミノ-、アミノ-C₁~C₆-アルキル-、C₁~C₆-アルキルアミノ-C₁~C₆-アルキル、ハロ-C₁~C₆-アルキル-、ハロ-C₁~C₆-アルコキシ-および3~8個の環内原子を有する単環式ヘテロシ

50

クリル原子団からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい)を表すか、

または

5個もしくは6個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル - (該ヘテロアリアルは、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ -、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ - $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ -、アミノ - $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ - $C_1 \sim C_6$ -アルキル、ハロ - $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ -、 $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキルおよび3 ~ 8個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい)を表すか、

または

3 ~ 8個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル - (該ヘテロシクリルは、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、カルボキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ -、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ - $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ -、アミノ - $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ - $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ -、 $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキル - および3 ~ 8個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい)を表すか、

または

フェニル - (該フェニルは、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ -、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ - $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ -、アミノ - $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノカルボニル -、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノスルホニル -、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ - $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ -、 $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキル - および3 ~ 8個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい)を表し、

R^6 は、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ - による一置換の $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル - もしくは $C_2 \sim C_6$ -アルキル - を表すか、

または

3 ~ 8個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団 (該原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニル -、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル -、フェニル - $C_1 \sim C_3$ -アルキル - または $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル - による一置換のものであってもよい)を表すか、

または

単環式もしくは二環式のアリアルもしくはヘテロアリアル原子団 (ここで、記載の該原子団は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、フルオロ - $C_1 \sim C_3$ -アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ -、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノ -、アミノ - $C_1 \sim C_3$ -アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノカルボニル -、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノスルホニル -、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニルアミノ -、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルスルホニルアミノ -、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニル -、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルスルホニル - およびトリフルオロメトキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい)を表すか、

または

ベンジル原子団
を表し、

10

20

30

40

50

ここで、含まれたフェニル原子団は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、フルオロ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノ-、アミノ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノカルボニル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノスルホニル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニルアミノ-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルスルホニルアミノ-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルスルホニル-およびトリフルオロメトキシ-からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよく、

含まれたメチレン基は、ヒドロキシ基または1つもしくは2つの $C_1 \sim C_3$ -アルキル基で置換されていてもよく、

R^7 は、 $-NR^9R^{10}$ による一置換の $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル-もしくは $C_2 \sim C_6$ -アルキル-を表すか、

または

$-C(=O)R^{11}$ 基を表すか、

または

$-S(=O)_2R^{12}$ 基を表すか、

または

3~8個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団、橋状結合型 $C_6 \sim C_{12}$ -ヘテロシクロアルキル原子団、 $C_5 \sim C_{12}$ -ヘテロスピロシクロアルキル原子団もしくは $C_6 \sim C_{12}$ -ヘテロピシクロアルキル原子団(ここで、記載の該原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニル-、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル-、フェニル- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-および $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル-からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい)を表すか、

または

単環式もしくは二環式のアリール-もしくはヘテロアリール原子団(ここで、記載の該原子団は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、フルオロ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノ-、アミノ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノカルボニル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノスルホニル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニルアミノ-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルスルホニルアミノ-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルスルホニル-およびトリフルオロメトキシ-からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい)を表すか、

または

フェニルもしくは単環式ヘテロアリール原子団による一置換のフルオロ- $C_1 \sim C_3$ -アルキルもしくは $C_1 \sim C_3$ -アルキル(ここで、記載の該フェニルおよび該ヘテロアリール原子団は、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、ハロゲンおよび $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであり得る)を表し、

R^8 は、水素または $C_1 \sim C_6$ -アルキルを表し、

R^9 および R^{10} は互いに独立して、水素もしくは $C_1 \sim C_6$ -アルキル-を表すか、または

これらが結合している窒素原子と一体になって、3~8個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団(該原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニル-、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル-、フェニル- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-または $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル-による一置換のものであってもよい)を表し、

、

R^{11} は、 $-NR^9R^{10}$ による一置換の $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル-もしくは $C_1 \sim C_6$ -アルキル-を表すか、

10

20

30

40

50

または

3 ~ 8 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団、橋状結合型 $C_6 \sim C_{12}$ - ヘテロシクロアルキル原子団、 $C_5 \sim C_{12}$ - ヘテロスピロシクロアルキル原子団もしくは $C_6 \sim C_{12}$ - ヘテロビシクロアルキル原子団（ここで、記載の該原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニル -、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル -、フェニル - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - および $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい）を表すか、

または

単環式もしくは二環式のアリールもしくはヘテロアリール原子団（ここで、記載の該原子団は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル、フルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノ -、アミノ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノカルボニル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノスルホニル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニルアミノ -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルスルホニルアミノ -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルスルホニル - およびトリフルオロメトキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい）を表し、

$R^{1,2}$ は、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル - （該アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ -、 $-NR^9R^{10}$ 、フェニル、5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリール原子団および 3 ~ 8 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい、

ここで、

該フェニルおよび 5 個もしくは 6 個の環内原子を有する該単環式ヘテロアリール原子団はその一部分が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル、トリフルオロメチル、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - およびトリフルオロメトキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換 ~ 三置換のものであり得、

該単環式ヘテロシクリル原子団はその一部分が、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニル -、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル -、フェニル - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - および $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい）を表すか、

または

フルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - を表すか、

または

$C_3 \sim C_{10}$ - シクロアルキル - （該シクロアルキルは、フッ素、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - および $-NR^9R^{10}$ からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい）を表すか、

または

3 ~ 8 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団、橋状結合型 $C_6 \sim C_{12}$ - ヘテロシクロアルキル原子団、 $C_5 \sim C_{12}$ - ヘテロスピロシクロアルキル原子団もしくは $C_6 \sim C_{12}$ - ヘテロビシクロアルキル原子団（ここで、記載の該原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニル -、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル -、フェニル - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - および $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい）を表すか、

または

アリール - もしくはヘテロアリール原子団（ここで、記載の該原子団は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル、フルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル、ヒドロキ

10

20

30

40

50

シ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノ -、アミノ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノカルボニル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノスルホニル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニルアミノ -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルスルホニルアミノ -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルスルホニル - およびトリフルオロメトキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい)を表す)

の化合物ならびにその多形体、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、互変異性体、溶媒和物、生理学的に許容され得る塩および該塩の溶媒和物が、数多くの予防的および治療的用途のため、特に、過剰増殖性障害、新生物性障害のため、ならびに B E T タンパク質阻害薬としてウイルス感染のため、神経変性障害、炎症性障害、アテローム硬化性障害および男性の避妊のために特に好適であることがわかった。

10

【発明を実施するための形態】

【0030】

本発明は、以下の定義に基づいている：

アルキル：

アルキルは、一般的に 1 ~ 6 個の炭素原子 ($C_1 \sim C_6$ - アルキル)、好ましくは、1 ~ 4 ($C_1 \sim C_4$ - アルキル)、2 ~ 4 ($C_2 \sim C_4$ - アルキル) または 1 ~ 3 個の炭素原子 ($C_1 \sim C_3$ - アルキル) を有する直鎖または分枝鎖の一価の飽和炭化水素原子団を表す。

【0031】

20

好ましい例としては：

メチル -、エチル -、プロピル -、ブチル -、ペンチル -、ヘキシル -、イソプロピル -、イソブチル -、*sec* - ブチル、*tert* - ブチル -、イソペンチル -、2 - メチルブチル -、1 - メチルブチル -、1 - エチルプロピル -、1, 2 - ジメチルプロピル、ネオペンチル -、1, 1 - ジメチルプロピル、4 - メチルペンチル、3 - メチルペンチル、2 - メチルペンチル、1 - メチルペンチル、2 - エチルブチル、1 - エチルブチル、3, 3 - ジメチルブチル、2, 2 - ジメチルブチル、1, 1 - ジメチルブチル、2, 3 - ジメチルブチル -、1, 3 - ジメチルブチル -、1, 2 - ジメチルブチル -

が挙げられる。

【0032】

30

特に好ましいのはメチル、エチル、プロピル、イソプロピルまたは *tert* - ブチル原子団である。

【0033】

非常に特に好ましいのはメチル原子団である。

【0034】

シクロアルキル：

シクロアルキルは、一般的に 3 ~ 10 ($C_3 \sim C_{10}$ - シクロアルキル)、好ましくは 3 ~ 8 ($C_3 \sim C_8$ - シクロアルキル)、特に好ましくは 3 ~ 7 ($C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル) 個の炭素原子を有する単環式もしくは二環式の一価の飽和炭化水素原子団を表す。

40

【0035】

単環式のシクロアルキル原子団の好ましい例としては：

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 - およびシクロヘプチル - が挙げられる。

【0036】

特に好ましいのはシクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル原子団である。

【0037】

二環式のシクロアルキル原子団の例としては：

50

ペルヒドロペンタレニル - 、デカリニル -
が挙げられる。

【0038】

フェニルアルキル：

フェニル - $C_1 \sim C_3$ - アルキルは、置換されていてもよいフェニル原子団と $C_1 \sim C_3$ - アルキル基で構成されており、分子の残部に該 $C_1 \sim C_3$ - アルキル基を介して結合している基を意味していると理解されたい。ここでのアルキル原子団は上記のアルキルで定義したとおりである。

【0039】

例としては、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピルが挙げられ、特に好ましいのはベンジルである。

10

【0040】

アルコキシ：

アルコキシは、一般的に 1 ~ 6 ($C_1 \sim C_6$ - アルコキシ -)、好ましくは 1 ~ 3 ($C_1 \sim C_3$ - アルコキシ -) 個の炭素原子を有する式 - O - アルキルの直鎖または分枝鎖の飽和アルキルエーテル原子団を表す。

【0041】

好ましい例としては：

メトキシ - 、エトキシ - 、n - プロポキシ、イソプロポキシ - 、tert - ブトキシ - 、n - ペンチルオキシ - および n - ヘキシルオキシ - が挙げられる。

20

【0042】

アルコキシアルキル：

アルコキシアルキルは、アルコキシで置換されているアルキル原子団を表す。

【0043】

ここで、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル - は、分子の残部との結合がアルキル部分を介していることを意味する。

【0044】

オキソ：

オキソ、オキソ基またはオキソ置換基は二重結合酸素原子 = O を意味していると理解されたい。オキソは適当な原子価の原子に、例えば、飽和炭素原子またはイオウに結合され得る。

30

【0045】

好ましいのは、カルボニル基 - C (= O) - の形成を伴う炭素との結合、およびスルホニル基 - (S = O)₂ - の形成を伴う 2 つの二重結合酸素原子のイオウとの結合である。

【0046】

アルキルアミノ：

アルキルアミノは、一般的に 1 ~ 6 ($C_1 \sim C_6$ - アルキルアミノ)、好ましくは 1 ~ 3 ($C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノ) 個の炭素原子を有する 1 つまたは 2 つ (独立して選択される) のアルキル置換基を有するアミノ原子団を表す。

【0047】

($C_1 \sim C_3$) - アルキルアミノは、例えば、1 ~ 3 個の炭素原子を有するモノアルキルアミノ原子団またはアルキル置換基ごとに 1 ~ 3 個の炭素原子を有するジアルキルアミノ原子団を表す。

40

【0048】

例としては：

メチルアミノ - 、エチルアミノ - 、n - プロピルアミノ - 、イソプロピルアミノ - 、tert - ブチルアミノ - 、n - ペンチルアミノ - 、n - ヘキシルアミノ - 、N, N - ジメチルアミノ - 、N, N - ジエチルアミノ - 、N - エチル - N - メチルアミノ - 、N - メチル - N - n - プロピルアミノ - 、N - イソプロピル - N - n - プロピルアミノ - 、N - tert - ブチル - N - メチルアミノ - 、N - エチル - N - n - ペンチルアミノ - および N

50

- n - ヘキシル - N - メチルアミノ -
が挙げられる。

【0049】

特に好ましいのはメチルアミノおよび N , N - ジメチルアミノ - である。

【0050】

アルキルアミノカルボニル :

アルキルアミノカルボニルは、一般的に 1 ~ 6 (C₁ ~ C₆ - アルキルアミノカルボニル -)、好ましくは 1 ~ 3 (C₁ ~ C₃ - アルキルアミノカルボニル -) 個の炭素原子を有する 1 つまたは 2 つ (独立して選択される) のアルキル置換基を有するアルキルアミノ - C (= O) - 基を表す。

【0051】

アミノカルボニル :

アミノカルボニルは基 H₂N - C (= O) - を表す。

【0052】

アルキルカルボニル :

アルキルカルボニルは、アルキル部分に一般的に 1 ~ 3 個の炭素原子を有する - C (= O) - アルキル基を表す。

【0053】

例としては、アセチル - およびプロパノイル - が挙げられる。好ましいのはアセチル - である。

【0054】

アルキルカルボニルアミノ :

アルキルカルボニルアミノは、アルキル部分に一般的に 1 ~ 6 (C₁ ~ C₆ - アルキルカルボニルアミノ -)、好ましくは 1 ~ 3 個の炭素原子を有するアルキル - C (= O) - NH - 基を表す。

【0055】

アルコキシカルボニル :

アルコキシカルボニルは、アルキル部分に一般的に 1 ~ 6、好ましくは 1 ~ 4 個の炭素原子を有する - C (= O) - O - アルキル基を表す。

【0056】

例としては :

メトキシカルボニル -、エトキシカルボニル -、プロポキシカルボニル -、イソプロポキシカルボニル -、tert - ブトキシカルボニル、n - ペンチルオキシカルボニル - および n - ヘキシルオキシカルボニル - が挙げられる。

【0057】

特に好ましいのは tert - ブトキシカルボニル - である。

【0058】

アルキルスルホニル :

アルキルスルホニルは、一般的に 1 ~ 3 (C₁ ~ C₃ - アルキルスルホニル -) 個の炭素原子を有する式 - S (= O)₂ - アルキルの直鎖または分枝鎖の飽和原子団を表す。

【0059】

好ましい例としては :

メチルスルホニル -、エチルスルホニル -、プロピルスルホニル - が挙げられる。

【0060】

好ましいのはメチルスルホニル - である。

【0061】

アルキルスルホニルアミノ :

アルキルスルホニルアミノは、アルキル基に一般的に 1 ~ 3 (C₁ ~ C₃ - アルキルス

10

20

30

40

50

ルホニルアミノ -) 個の炭素原子を有する式 - NH - S (= O)₂ - アルキルの直鎖または分枝鎖の飽和原子団を表す。

【 0 0 6 2 】

好ましい例としては：

メチルスルホニルアミノ - 、エチルスルホニルアミノ - 、プロピルスルホニルアミノ - が挙げられる。

【 0 0 6 3 】

アルキルアミノスルホニル：

アルキルアミノスルホニルは、一般的に 1 ~ 6 (C₁ ~ C₆ - アルキルアミノスルホニル)、好ましくは 1 ~ 3 個の炭素原子を有する 1 つまたは 2 つ (独立して選択される) のアルキル置換基を有するアルキルアミノ - S (= O)₂ - 基を表す。

10

【 0 0 6 4 】

好ましい例としては：

メチルアミノスルホニル - 、エチルアミノスルホニル - 、N , N - ジメチルアミノスルホニル - が挙げられる。

【 0 0 6 5 】

ヘテロ原子：

ヘテロ原子は酸素、窒素またはイオウ原子を意味していると理解されたい。

【 0 0 6 6 】

アリール：

アリール原子団またはアリール - は、炭素原子からなる一価の単環式または二環式の芳香族環系を意味する。例はナフチル - 、ピフェニル - およびフェニル - である。

20

【 0 0 6 7 】

好ましいのはフェニル - である。

【 0 0 6 8 】

ヘテロアリール：

ヘテロアリール原子団またはヘテロアリール - は、少なくとも 1 個のヘテロ原子を有する一価の単環式または二環式の芳香族環系を意味する。ヘテロ原子は窒素原子、酸素原子および / またはイオウ原子であり得る。結合価は任意の芳香族炭素原子または窒素原子に存在し得る。

30

【 0 0 6 9 】

本発明による単環式ヘテロアリール原子団は 5 個または 6 個の環内原子を有するものである。

【 0 0 7 0 】

5 個の環内原子を有するヘテロアリール原子団としては、例えば、以下の環：

チエニル - 、チアゾリル - 、フリル - 、ピロリル - 、オキサゾリル - 、イミダゾリル - 、ピラゾリル - 、イソオキサゾリル - 、イソチアゾリル - 、オキサジアゾリル - 、トリアリル - 、テトラゾリル - およびチアジアゾリル -

40

が挙げられる。

【 0 0 7 1 】

6 個の環内原子を有するヘテロアリール原子団としては、例えば、以下の環：

ピリジル - 、ピリダジニル - 、ピリミジニル - 、ピラジニル - およびトリアジニル - が挙げられる。

【 0 0 7 2 】

本発明による二環式ヘテロアリール原子団は 9 個または 10 個の環内原子を有するものである。

【 0 0 7 3 】

9 個の環内原子を有するヘテロアリール原子団としては、例えば、以下の環：

フタリジニル - 、チオフタリジニル - 、インドリル - 、イソインドリル - 、インダゾリル -

50

、ベンゾチアゾリル - 、ベンゾフリル - 、ベンゾチエニル - 、ベンゾイミダゾリル - 、ベンゾオキサゾリル - 、アゾシニル - 、インドリジニル - 、プリニル - が挙げられる。

【0074】

10個の環内原子を有するヘテロアリアル原子団としては、例えば、以下の環：

イソキノリニル - 、キノリニル - 、キノリジニル - 、キナゾリニル - 、キノキサリニル - 、シンノリニル - 、フトラジニル - 、1,7 - および1,8 - ナフチリジニル - 、プテリジニル -

が挙げられる。

【0075】

単環式ヘテロシクリル：

単環式ヘテロシクリル - または単環式ヘテロシクリル原子団は、少なくとも1つのヘテロ原子またはヘテロ基を有する非芳香族の単環式の環系を意味する。ヘテロ原子は窒素原子、酸素原子および/またはイオウ原子であり得る。

【0076】

本発明による単環式ヘテロシクリル環は3 ~ 8個、好ましくは4 ~ 7個、特に好ましくは5個もしくは6個の環内原子を有するものであり得る。

【0077】

3個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団の好ましい例は以下のとおり：

アジリジニル -

である。

【0078】

4個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団の好ましい例は以下のとおり：

アゼチジニル - 、オキセタニル -

である。

【0079】

5個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団の好ましい例は以下のとおり：

ピロリジニル - 、イミダゾリジニル - 、ピラゾリジニル - 、ジオキサニル - およびトラヒドロフラニル -

である。

【0080】

6個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団の好ましい例は以下のとおり：

ペペリジニル - 、ペペラジニル - 、モルホリニル - 、ジオキサニル - 、テトラヒドロピラニル - およびチオモルホリニル -

である。

【0081】

7個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団の好ましい例は以下のとおり：

アゼパニル - 、オキセパニル - 、1,3 - ジアゼパニル - 、1,4 - ジアゼパニル -

である。

【0082】

8個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団の好ましい例は以下のとおり：

オキサカニル - 、アゾカニル -

である。

【0083】

単環式ヘテロシクリル原子団の中でも、好ましいのは、O、NおよびSからなる群からの2個までのヘテロ原子を有する4 ~ 7員の飽和ヘテロシクリル原子団である。

【0084】

特に好ましいのはモルホリニル - 、ペペリジニル - 、ペペラジニル - およびピロリジニル - である。

【0085】

10

20

30

40

50

ヘテロスピロシクロアルキル：

$C_5 \sim C_{12}$ - ヘテロスピロシクロアルキル - は、共通の原子を共有している2つの飽和環系の縮合体であって、 $C_5 \sim C_{12}$ が環構成員の数を表し、1～4個の炭素原子が任意の組合せの上記で定義したヘテロ原子で置き換えられている縮合体を意味していると理解されたい。例はアザスピロ[2.3]ヘキシル -、アザスピロ[3.3]ヘプチル -、オキサアザスピロ[3.3]ヘプチル -、チアアザスピロ[3.3]ヘプチル -、オキサスピロ[3.3]ヘプチル -、オキサアザスピロ[3.5]ノニル -、オキサアザスピロ[3.4]オクチル -、オキサアザスピロ[5.5]ウンデシル -、ジアザスピロ[3.3]ヘプチル -、チアアザスピロ[3.3]ヘプチル -、チアアザスピロ[3.4]オクチル -、アザスピロ[5.5]デシル - ならびに、1～4個の炭素原子がヘテロ原子で置き換えられているさらなる同族体のスピロ[3.4] -、スピロ[4.4] -、スピロ[5.5] -、スピロ[6.6] -、スピロ[2.4] -、スピロ[2.5] -、スピロ[2.6] -、スピロ[3.5] -、スピロ[3.6] -、スピロ[4.5] -、スピロ[4.6] - およびスピロ[5.6] - 系である。好ましいのは $C_6 \sim C_8$ - ヘテロスピロシクロアルキル - である。

【0086】

ビスシクロアルキルおよびヘテロビスシクロアルキル：

$C_6 \sim C_{12}$ - ヘテロビスシクロアルキル - は、直接隣接している2個の原子を一体に共有している2つの飽和環系の縮合体であって、 $C_6 \sim C_{12}$ が環構成員の数を表し、1～4個の炭素原子が任意の組合せの上記で定義したヘテロ原子で置き換えられている縮合体を意味していると理解されたい。例はビスシクロ[2.2.0]ヘキシル、ビスシクロ[3.3.0]オクチル、ビスシクロ[4.4.0]デシル、ビスシクロ[5.4.0]ウンデシル、ビスシクロ[3.2.0]ヘプチル、ビスシクロ[4.2.0]オクチル、ビスシクロ[5.2.0]ノニル、ビスシクロ[6.2.0]デシル、ビスシクロ[4.3.0]ノニル、ビスシクロ[5.3.0]デシル、ビスシクロ[6.3.0]ウンデシルおよびビスシクロ[5.4.0]ウンデシルから誘導される系であって、1～4個の炭素原子がヘテロ原子で置き換えられている系、例えば、アザビスシクロ[3.3.0]オクチル、アザビスシクロ[4.3.0]ノニル、ジアザビスシクロ[4.3.0]ノニル、オキサアザビスシクロ[4.3.0]ノニル、チアアザビスシクロ[4.3.0]ノニルまたはアザビスシクロ[4.4.0]デシル、および本定義に従う考えられ得るさらなる組合せである。好ましいのは $C_6 \sim C_{10}$ - ヘテロビスシクロアルキル である。

【0087】

橋状結合型ヘテロシクロアルキル：

橋状結合型 $C_6 \sim C_{12}$ - ヘテロシクロアルキル - は、互いに直接隣接していない2個の原子を共有している少なくとも2つの飽和環の縮合体であって、 $C_6 \sim C_{12}$ が環構成員の数を表し、1～4個の炭素原子が任意の組合せの上記で定義したヘテロ原子で置き換えられている縮合体を意味していると理解されたい。例はアザビスシクロ[2.2.1]ヘプチル -、オキサアザビスシクロ[2.2.1]ヘプチル -、チアアザビスシクロ[2.2.1]ヘプチル -、ジアザビスシクロ[2.2.1]ヘプチル -、アザビスシクロ[2.2.2]オクチル -、ジアザビスシクロ[2.2.2]オクチル -、オキサアザビスシクロ[2.2.2]オクチル -、チアアザビスシクロ[2.2.2]オクチル -、アザビスシクロ[3.2.1]オクチル -、ジアザビスシクロ[3.2.1]オクチル -、オキサアザビスシクロ[3.2.1]オクチル -、チアアザビスシクロ[3.2.1]オクチル -、アザビスシクロ[3.3.1]ノニル、ジアザビスシクロ[3.3.1]ノニル - オキサアザビスシクロ[3.3.1]ノニル -、チアアザビスシクロ[3.3.1]ノニル -、アザビスシクロ[4.2.1]ノニル -、ジアザビスシクロ[4.2.1]ノニル -、オキサアザビスシクロ[4.2.1]ノニル -、チアアザビスシクロ[4.2.1]ノニル -、アザビスシクロ[3.3.2]デシル -、ジアザビスシクロ[3.3.2]デシル -、オキサアザビスシクロ[3.3.2]デシル -、チアアザビスシクロ[3.3.2]デシル - またはアザビスシクロ[4.2.2]デシル - および本定義に従う考えられ得るさらなる組合せである。好ましいのは一例として橋状結合型 C

10

20

30

40

50

C_{10} - ヘテロシクロアルキル - であり、アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクチル - が特に好ましい。

【 0 0 8 8 】

ハロゲン

用語「ハロゲン」にはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素が包含される。

【 0 0 8 9 】

好ましいのはフッ素および塩素である。

【 0 0 9 0 】

ハロアルキル：

ハロアルキルは、少なくとも1つのハロゲン置換基を有するアルキル原子団を表す。

10

【 0 0 9 1 】

ハロ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル原子団は、1～6個の炭素原子および少なくとも1つのハロゲン置換基を有するアルキル原子団である。2つ以上のハロゲン置換基が存在する場合、これらはまた、互いに異なってもよい。好ましいのはフルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル原子団である。

【 0 0 9 2 】

好ましい例としては：

トリフルオロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、4, 4, 5, 5, 5 - ペンタフルオロペンチルまたは3, 3, 4, 4, 5, 5, 5 - ヘプタフルオロペンチル基

20

が挙げられる。

【 0 0 9 3 】

特に好ましいのはトリフルオロメチル - である。

【 0 0 9 4 】

ハロゲンアルコキシ：

ハロアルコキシは、少なくとも1つのハロゲン置換基を有するアルコキシ原子団を表す。

【 0 0 9 5 】

ハロ - $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ原子団は、1～6個の炭素原子および少なくとも1つのハロゲン置換基を有するアルコキシ原子団である。2つ以上のハロゲン置換基が存在する場合、これらはまた、互いに異なってもよい。好ましいのはフルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ原子団である。

30

【 0 0 9 6 】

特に好ましい例としては：

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 - が挙げられる。

【 0 0 9 7 】

ヒドロキシアルキル：

ヒドロキシアルキルは、少なくとも1つのヒドロキシル置換基を有するアルキル原子団を表す。

40

【 0 0 9 8 】

ヒドロキシ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル原子団は、1～6個の炭素原子および少なくとも1つのヒドロキシル置換基を有するアルキル原子団である。

【 0 0 9 9 】

アミノアルキル：

アミノアルキルは、少なくとも1つのアミノ置換基を有するアルキル原子団を表す。

【 0 1 0 0 】

アミノ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル原子団は、1～6個の炭素原子および少なくとも1つのアミノ置換基を有するアルキル原子団である。

【 0 1 0 1 】

50

アルキルアミノアルキル：

アルキルアミノアルキルは、少なくとも1つのアルキルアミノ置換基を有するアルキル原子団を表す。

【0102】

$C_1 \sim C_6$ - アルキルアミノ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル原子団は、1～6個の炭素原子および少なくとも1つの上記で定義した $C_1 \sim C_6$ - アルキルアミノ置換基を有するアルキル原子団である。

【0103】

好ましいのは、式中、

Xが酸素原子を表し、

R^{1a} が -OR⁶または -NR⁷R⁸を表し、

R^{1b} および R^{1c} が互いに独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノを表すか、または $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ -、フルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - もしくはフルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - 原子団を表し、

R^2 がメチル - またはエチル - を表し、

R^3 が、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ -、アミノ - または $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノ - を表し、

R^4 および R^5 が互いに独立して、水素、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノカルボニル -、フッ素、塩素、臭素を表すか、

または

$C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ -、 $C_1 \sim C_6$ - アルキルアミノ -、 $C_1 \sim C_6$ - アルキルカルボニルアミノ -、 $C_1 \sim C_6$ - アルキルアミノカルボニル - もしくは $C_1 \sim C_6$ - アルキルアミノスルホニル - (これらは、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ -、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ - アルキルアミノ - もしくはアミノ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、3～8個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団および5個もしくは6個の環内原子を有する単環式ヘテロアリール原子団(ここで、記載の該単環式ヘテロシクリルおよび該ヘテロアリール原子団はその一部分が、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - による一置換のものであってもよい)からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい)を表すか、

または

5個もしくは6個の環内原子を有する単環式ヘテロアリール - (該ヘテロアリールは、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ -、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ - アルキルアミノ -、アミノ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ - アルキルアミノ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ -、 $C_3 \sim C_{10}$ - シクロアルキルおよび3～8個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい)を表すか、

または

3～8個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル - (該ヘテロシクリルは、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、カルボキシ、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ -、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ - アルキルアミノ -、アミノ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ - アルキルアミノ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ -、 $C_3 \sim C_{10}$ - シクロアルキル - および3～8個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい)を表し、

R^6 が、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノ - による一置換の $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - もしくは $C_2 \sim C_6$ - アルキル - を表すか、

10

20

30

40

50

または

4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団（該原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニル-、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル-、ベンジル-または $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル-による一置換のものであってもよい）を表すか、

または

フェニル-あるいは5個もしくは6個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団（ここで、記載の該原子団は、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、ハロゲンおよび $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい）を表すか、

または

ベンジル原子団を表し、ここで、含まれたフェニル原子団は、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、ハロゲンおよび $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよく、

R^7 が、 $-NR^9R^{10}$ による一置換の $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル-もしくは $C_2 \sim C_6$ -アルキル-を表すか、

または

-C(=O) R^{11} 基を表すか、

または

-S(=O) $_2R^{12}$ 基を表すか、

または

4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団もしくは橋状結合型 $C_6 \sim C_{12}$ -ヘテロシクロアルキル原子団（ここで、記載の該原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニル-、ベンジル-または $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル-による一置換のものであってもよい）を表すか、

または

フェニル-あるいは5個もしくは6個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団（ここで、記載の該原子団は、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、ハロゲンおよび $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい）を表すか、

または

フェニル-あるいは5個もしくは6個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団による一置換のフルオロ- $C_1 \sim C_3$ -アルキルもしくは $C_1 \sim C_3$ -アルキル（ここで、記載の該フェニルおよび該ヘテロアリアル原子団は、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、ハロゲンおよび $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい）を表し、

R^8 が水素または $C_1 \sim C_3$ -アルキルを表し、

R^9 および R^{10} が互いに独立して、水素もしくは $C_1 \sim C_3$ -アルキル-を表すか、

または

これらが結合している窒素原子と一体になって、4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団（該原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニル-、ベンジル-または $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル-による一置換のものであってもよい）を表し、

R^{11} が、 $-NR^9R^{10}$ による一置換の $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル-もしくは $C_1 \sim C_6$ -アルキル-を表すか、

または

4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団もしくは橋状結合型 $C_6 \sim C_{12}$ -ヘテロシクロアルキル原子団（ここで、記載の該原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニル-、フェニル- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-または $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル-による一置換のものであってもよい）を表すか

10

20

30

40

50

、
または

フェニル - あるいは 5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団 (ここで、記載の該原子団は、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、ハロゲンおよび $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表し、

R^{12} が、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル - (該アルキルは、フッ素、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - および - NR^9R^{10} からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表すか、

または

フルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - を表すか、

または

$C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - (該シクロアルキルは、フッ素、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - および - NR^9R^{10} からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい) を表すか、

または

4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団もしくは橋状結合型 $C_6 \sim C_{12}$ - ヘテロシクロアルキル原子団 (ここで、記載の該原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニル - 、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル - およびフェニル - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - による一置換のものであってもよい) を表すか、

または

フェニル - あるいは 5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団 (ここで、記載の該原子団は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - および $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表す

一般式 I の化合物ならびにその多形体、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、互変異性体、溶媒和物、生理学的に許容され得る塩および該塩の溶媒和物である。

【0104】

特に好ましいのは、式中、

X が酸素原子を表し、

R^{1a} が、-OR⁶ または -NR⁷R⁸ を表し、ベンゾジアゼピンに対してメタ位またはパラ位に存在し、

R^{1b} が、水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、メチル - 、メトキシ - またはトリフルオロメチル - を表し、

R^{1c} が水素を表し、

R^2 がメチル - を表し、

R^3 が $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノ - を表し、

R^4 および R^5 が互いに独立して、水素、ヒドロキシ、シアノ、フッ素、塩素、臭素、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - 、フルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - を表し、

R^6 が、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノ - による一置換の $C_2 \sim C_4$ - アルキル - を表すか、

または

4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団 (該原子団は、メチル - 、エチル - 、アセチル - もしくは tert - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表すか、

または

フェニル原子団 (該原子団は、メチル - 、エチル - 、フッ素、塩素、臭素、メトキシ - およびエトキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置

10

20

30

40

50

換のものであってもよい)を表すか、
または

ベンジル原子団を表し、ここで、含まれたフェニル原子団は、メチル -、エチル -、フッ素、塩素、臭素、メトキシ - およびエトキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよく、

R^7 が、 $-NR^9R^{10}$ による一置換の $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - もしくは $C_2 \sim C_4$ - アルキル - を表すか、

または

$-C(=O)R^{11}$ 基を表すか、

または

$-S(=O)_2R^{12}$ 基を表すか、

または

4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団もしくは橋状結合型 $C_6 \sim C_{10}$ - ヘテロシクロアルキル原子団 (ここで、記載の該原子団は、メチル -、エチル -、アセチル - もしくは *tert* - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表すか、

または

フェニル - あるいは 5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団 (ここで、記載の該原子団は、メチル -、エチル -、フッ素、塩素、臭素、メトキシおよびエトキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表すか、

または

フェニル - あるいは 5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団による一置換のフルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキルもしくは $C_1 \sim C_3$ - アルキル (ここで、記載の該フェニルおよび該ヘテロアリアル原子団は、メチル -、エチル -、フッ素、塩素および臭素からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表し、

R^8 が水素または $C_1 \sim C_3$ - アルキルを表し、

R^9 および R^{10} が互いに独立して、水素もしくは $C_1 \sim C_3$ - アルキル - を表すか、

または

これらが結合している窒素原子と一体になって、4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団 (該原子団は、メチル -、エチル -、アセチル - もしくは *tert* - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表し、

R^{11} が、 $-NR^9R^{10}$ による一置換の $C_1 \sim C_4$ - アルキルを表すか、

または

4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団もしくは橋状結合型 $C_6 \sim C_{10}$ - ヘテロシクロアルキル原子団 (ここで、記載の該原子団は、メチル -、エチル -、アセチル -、ベンジル - もしくは *tert* - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい)

を表すか、

または

フェニル - あるいは 5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団 (ここで、記載の該原子団は、メチル -、エチル -、フッ素、塩素もしくは臭素からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表し、

R^{12} が、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - を表すか、

または

フルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - を表すか、

または

$C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル (該シクロアルキルは、フッ素、ヒドロキシ、オキソ、メ

10

20

30

40

50

チル -、エチル -、メトキシ -、エトキシ - および N, N - ジメチルアミノ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい)を表すか、

または

4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団もしくは橋状結合型 C₆ ~ C₁₀ - ヘテロシクロアルキル原子団 (ここで、記載の該原子団は、メチル -、エチル -、アセチル -、ベンジル - もしくは tert - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表すか、

または

フェニル - あるいは 5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリール原子団 (ここで、記載の該原子団は、メチル -、エチル -、フッ素、塩素もしくは臭素からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表す

一般式 I の化合物ならびにその多形体、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、互変異性体、溶媒和物、生理学的に許容され得る塩および該塩の溶媒和物である。

【0105】

さらに、特に好ましいのは、式中、

X が酸素原子を表し、

R^{1a} が、-OR⁶ を表し、ベンゾジアゼピンに対してメタ位またはパラ位に存在し、

R^{1b} が、水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、メチル -、メトキシ - またはトリフルオロメチル - を表し、

R^{1c} が水素を表し、

R² がメチル - を表し、

R³ が C₁ ~ C₃ - アルキルアミノ - を表し、

R⁴ および R⁵ が互いに独立して、水素、ヒドロキシ、シアノ、フッ素、塩素、臭素、C₁ ~ C₃ - アルコキシ -、フルオロ - C₁ ~ C₃ - アルコキシ - を表し、

R⁶ が、C₁ ~ C₃ - アルキルアミノ - による一置換の C₂ ~ C₄ - アルキル - を表すか、

または

4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団 (該原子団は、メチル -、エチル -、アセチル - もしくは tert - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表すか、

または

フェニル原子団 (該原子団は、メチル -、エチル -、フッ素、塩素、臭素、メトキシ - およびエトキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表すか、

ベンジル原子団を表し、ここで、含まれたフェニル原子団は、メチル -、エチル -、フッ素、塩素、臭素、メトキシ - およびエトキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい

一般式 I の化合物ならびにその多形体、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、互変異性体、溶媒和物、生理学的に許容され得る塩および該塩の溶媒和物である。

【0106】

さらに、特に好ましいのは、式中、

X が酸素原子を表し、

R^{1a} が、-NR⁷R⁸ を表し、ベンゾジアゼピンに対してメタ位またはパラ位に存在し、

R^{1b} が、水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、メチル -、メトキシ - またはトリフルオロメチル - を表し、

R^{1c} が水素を表し、

R² がメチル - を表し、

10

20

30

40

50

R^3 が $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノ - を表し、
 R^4 および R^5 が互いに独立して、水素、ヒドロキシ、シアノ、フッ素、塩素、臭素、
 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - 、フルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - を表し、
 R^7 が $-C(=O)R^{11}$ 基を表し、
 R^8 が水素または $C_1 \sim C_3$ - アルキルを表し、
 R^9 および R^{10} が互いに独立して、水素もしくは $C_1 \sim C_3$ - アルキル - を表すか、
 または

これらが結合している窒素原子と一体になって、4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団（該原子団は、メチル - 、エチル - 、アセチル - もしくは tert - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい）を表し、

10

R^{11} が、 $-NR^9R^{10}$ による一置換の $C_1 \sim C_4$ - アルキルを表すか、
 または

4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団もしくは橋状結合型 $C_6 \sim C_{10}$ - ヘテロシクロアルキル原子団（ここで、記載の該原子団は、メチル - 、エチル - 、アセチル - 、ベンジル - もしくは tert - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい）を表すか、

または

フェニル - あるいは 5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団（ここで、記載の該原子団は、メチル - 、エチル - 、フッ素、塩素もしくは臭素からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい）を表す

20

一般式 I の化合物ならびにその多形体、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、互変異性体、溶媒和物、生理学的に許容され得る塩および該塩の溶媒和物である。

【0107】

さらに、特に好ましいのは、式中、

X が酸素原子を表し、

R^{1a} が、 $-NR^7R^8$ を表し、ベンゾジアゼピンに対してメタ位またはパラ位に存在し、

R^{1b} が、水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、メチル - 、メトキシ - またはトリフルオロメチル - を表し、

30

R^{1c} が水素を表し、

R^2 がメチル - を表し、

R^3 が $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノ - を表し、

R^4 および R^5 が互いに独立して、水素、ヒドロキシ、シアノ、フッ素、塩素、臭素、
 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - 、フルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - を表し、

R^7 が $-S(=O)_2R^{12}$ 基を表し、

R^8 が水素または $C_1 \sim C_3$ - アルキル - を表し、

R^{12} が、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - を表すか、

または

フルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - を表すか、

40

または

$C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル（該シクロアルキルは、フッ素、ヒドロキシ、オキソ、メチル - 、エチル - 、メトキシ - 、エトキシ - および N, N - ジメチルアミノ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい）を表すか、

または

4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団もしくは橋状結合型 $C_6 \sim C_{10}$ - ヘテロシクロアルキル原子団（ここで、記載の該原子団は、メチル - 、エチル - 、アセチル - 、ベンジル - もしくは tert - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい）を表すか、

50

または

フェニル - あるいは 5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団 (ここで、記載の該原子団は、メチル -、エチル -、フッ素、塩素もしくは臭素からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表す

一般式 I の化合物ならびにその多形体、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、互変異性体、溶媒和物、生理学的に許容され得る塩および該塩の溶媒和物である。

【 0 1 0 8 】

さらに、特に好ましいのは、式中、

X が酸素原子を表し、

R^{1 a} が、-NR⁷R⁸ を表し、ベンゾジアゼピンに対してメタ位またはパラ位に存在し、

R^{1 b} が、水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、メチル -、メトキシ - またはトリフルオロメチル - を表し、

R^{1 c} が水素を表し、

R² がメチル - を表し、

R³ が C₁ ~ C₃ - アルキルアミノ - を表し、

R⁴ および R⁵ が互いに独立して、水素、ヒドロキシ、シアノ、フッ素、塩素、臭素、C₁ ~ C₃ - アルコキシ -、フルオロ - C₁ ~ C₃ - アルコキシ - を表し、

R⁷ が、-NR⁹R¹⁰ による一置換の C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - もしくは C₂ ~ C₄ - アルキル - を表すか、

または

4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団もしくは橋状結合型 C₆ ~ C₁₀ - ヘテロシクロアルキル原子団 (ここで、記載の該原子団は、メチル -、エチル -、アセチル - もしくは tert - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表すか、

または

フェニル - あるいは 5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団 (ここで、記載の該原子団は、メチル -、エチル -、フッ素、塩素、臭素、メトキシおよびエトキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表すか、

または

フェニル - あるいは 5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団による一置換のフルオロ - C₁ ~ C₃ - アルキルもしくは C₁ ~ C₃ - アルキル (ここで、記載の該フェニルおよび該ヘテロアリアル原子団は、メチル -、エチル -、フッ素、塩素および臭素からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであり得る) を表し、

R⁸ が水素または C₁ ~ C₃ - アルキル - を表し、

R⁹ および R¹⁰ が互いに独立して、水素または C₁ ~ C₃ - アルキル - を表すか、

または

これらが結合している窒素原子と一体になって、4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団 (該原子団は、メチル -、エチル -、アセチル - もしくは tert - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表す

一般式 I の化合物ならびにその多形体、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、互変異性体、溶媒和物、生理学的に許容され得る塩および該塩の溶媒和物である。

【 0 1 0 9 】

非常に特に好ましいのは、式中、

X が酸素原子を表し、

R^{1 a} が、-OR⁶ または -NR⁷R⁸ を表し、ベンゾジアゼピンに対してメタ位またはパラ位に存在し、

10

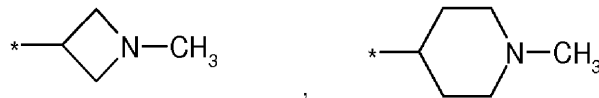
20

30

40

50

R^{1b} が水素またはフッ素を表し、
 R^{1c} が水素を表し、
 R^2 がメチル - を表し、
 R^3 がメチルアミノ - を表し、
 R^4 および R^5 が互いに独立して、水素、塩素、メトキシまたはトリフルオロメトキシを表し、
 R^6 が、N, N - ジメチルアミノエチル - を表すか、
 または
 【化 3】



10

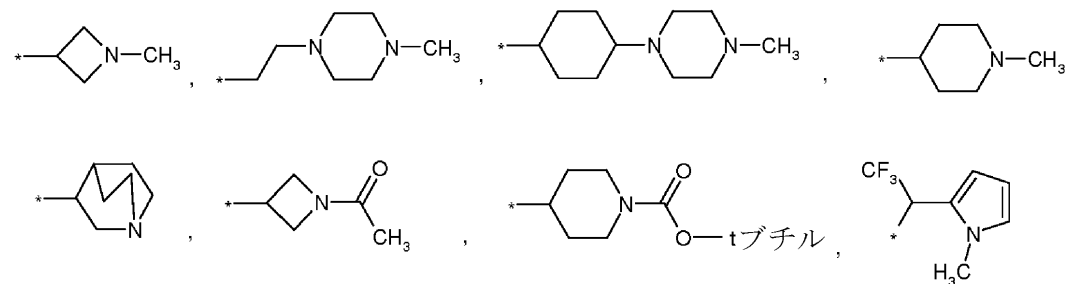
【0110】

から選択される一置換の単環式ヘテロシクリル原子団を表すか、
 またはフッ素原子で置換されていてもよいフェニル原子団を表すか、
 またはベンジル原子団を表し、
 R^7 が、N, N - ジメチルアミノエチル - もしくは N, N - ジメチルアミノプロピル - を表すか、
 または
 - C(=O) R^{11} 基を表すか、

20

または
 - S(=O)₂ R^{12} 基を表すか、
 または

【化 4】



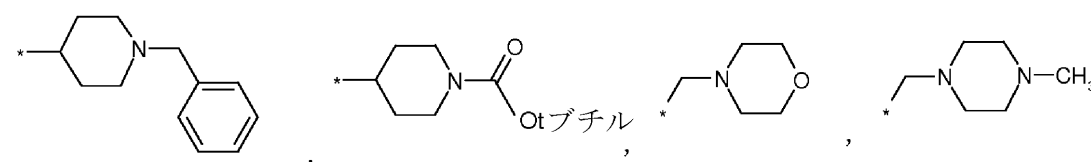
30

【0111】

から選択される原子団を表すか、
 または
 フルオロフェニル -、ピリジル -、フルオロピリジル -、ジメチルオキサゾリル -、メチルピラゾリル -、メトキシオキサジアゾリル -、ピリダジニル - もしくはメチルイミダゾリル - を表し、

R^8 が水素またはメチルを表し、
 R^{11} が、-CH₂-NH(CH₃)、-CH₂-N(CH₃)₂、メチルピペリジニル -、メチルピロリル -、チアジアゾリル - を表すか、
 または

【化 5】



【0112】

(式中、各場合の「*」は分子の残部との結合点を示す)

50

から選択される原子団を表し、

R^{12} が、メチル -、トリフルオロメチル -、フェニル -、ベンジル -、シクロプロピル -、テトラヒドロピラン - 4 - イルもしくはピリド - 3 - イル - を表す
一般式 I の化合物ならびにその多形体、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、互変異性体、溶媒和物、生理学的に許容され得る塩および該塩の溶媒和物である。

【 0 1 1 3 】

格別に好ましいのは、式中、

X が酸素原子を表し、

R^{1a} が、 $-OR^6$ または $-NR^7R^8$ を表し、ベンゾジアゼピンに対してパラ位に存在し、

R^{1b} および R^{1c} が水素を表し、

R^2 がメチル - を表し、

R^3 がメチルアミノ - を表し、

R^4 が水素またはメトキシ - を表し、

R^5 がメトキシ - またはトリフルオロメトキシ - を表し、

R^6 が、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノ - による一置換の $C_2 \sim C_4$ - アルキル - を表すか、または、6 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団 (該原子団はメチル - による一置換のものであってもよい) を表し、

R^7 が、 $-NR^9R^{10}$ による一置換の $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - もしくは $C_2 \sim C_4$ - アルキル - を表すか、

または

$-C(=O)R^{11}$ 基を表すか、

または

$-S(=O)_2R^{12}$ 基を表すか、

または

6 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団を表すか、もしくはアザピシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル - (ここで、記載の該原子団はメチル -、アセチル - もしくは tert - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表すか、

フェニル - あるいは 5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団 (ここで、記載の該原子団は、メチル -、フルオロもしくはメトキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表し、

R^8 が水素またはメチル - を表し、

R^9 および R^{10} が互いに独立して、水素もしくは $C_1 \sim C_3$ - アルキル - を表すか、

または
これらが結合している窒素原子と一体になって、4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団 (該原子団は、メチル -、アセチル - もしくは tert - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表し、

R^{11} が、 $-NR^9R^{10}$ による一置換の $C_1 \sim C_2$ - アルキルを表すか、

または

5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団 (該原子団はメチル -、ベンジル -、アセチル - もしくは tert - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表し、

R^{12} が、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル、フルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - もしくは $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - を表すか、

または

4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団 (該原子団は、メチル -、エチル -、アセチル -、ベンジルもしくは tert - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表すか、

または

10

20

30

40

50

フェニルもしくはピリジル原子団（ここで、記載の該原子団は、メチル -、エチル -、フッ素、塩素もしくは臭素からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい）を表す

一般式 I の化合物ならびにその多形体、互変異性体、溶媒和物、生理学的に許容され得る塩および該塩の溶媒和物である、

ただし、 R^2 に結合しているベンゾジアゼピン骨格の炭素原子で表される不斉中心はラセミ体形態または主にもしくは完全に (S) 配置のいずれかで存在しているものとする。

【0114】

さらに、格別に好ましいのは、式中、

X が酸素原子を表し、

R^{1a} が、 $-OR^6$ を表し、ベンゾジアゼピンに対してパラ位に存在し、

R^{1b} および R^{1c} が水素を表し、

R^2 がメチル - を表し、

R^3 がメチルアミノ - を表し、

R^4 がメトキシ - を表し、

R^5 がメトキシ - を表し、

R^6 が、 $C_2 \sim C_4$ - アルキル - (該アルキルは $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノ - による一置換のものである) を表すか、もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団 (該原子団はメチル - による一置換のものであってもよい) を表す

一般式 I の化合物ならびにその多形体、互変異性体、溶媒和物、生理学的に許容され得る塩および該塩の溶媒和物である、

ただし、 R^2 に結合しているベンゾジアゼピン骨格の炭素原子で表される不斉中心はラセミ体形態または主にもしくは完全に (S) 配置のいずれかで存在しているものとする。

【0115】

さらに、格別に好ましいのは、式中、

X が酸素原子を表し、

R^{1a} が、 $-NR^7R^8$ を表し、ベンゾジアゼピンに対してパラ位に存在し、

R^{1b} および R^{1c} が水素を表し、

R^2 がメチル - を表し、

R^3 がメチルアミノ - を表し、

R^4 がメトキシ - を表し、

R^5 がメトキシ - を表し、

R^7 が、 $-C(=O)R^{11}$ 基を表すか、

または

$-S(=O)_2R^{12}$ 基を表し、

R^8 が水素を表し、

R^9 および R^{10} が互いに独立して、水素もしくは $C_1 \sim C_3$ - アルキル - を表すか、

または

これらが結合している窒素原子と一体になって、4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団 (該原子団は、メチル -、アセチル - もしくは tert - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表し、

R^{11} が、 $-NR^9R^{10}$ による一置換の $C_1 \sim C_2$ - アルキルを表すか、

または

5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団 (該原子団はメチル -、ベンジル -、アセチル - もしくは tert - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表し、

R^{12} が、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル、フルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - もしくは $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - を表す、

4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団 (該原子団は、メチル -、エチル -、アセチル -、ベンジルもしくは tert - ブトキシカルボニル - による一置換の

10

20

30

40

50

ものであってもよい)を表すか、
または

フェニルもしくはピリジル原子団(ここで、記載の該原子団は、メチル-、エチル-、フッ素、塩素もしくは臭素からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい)を表す

一般式 I の化合物ならびにその多形体、互変異性体、溶媒和物、生理学的に許容され得る塩および該塩の溶媒和物である、

ただし、 R^2 に結合しているベンゾジアゼピン骨格の炭素原子で表される不斉中心はラセミ体形態または主にもしくは完全に (S) 配置のいずれかで存在しているものとする。

【0116】

さらに、格別に好ましいのは、式中、

X が酸素原子を表し、

R^{1a} が、 $-NR^7R^8$ を表し、ベンゾジアゼピンに対してパラ位に存在し、

R^{1b} および R^{1c} が水素を表し、

R^2 がメチル-を表し、

R^3 がメチルアミノ-を表し、

R^4 が水素またはメトキシ-を表し、

R^5 がメトキシ-またはトリフルオロメトキシ-を表し、

R^7 が、 $-NR^9R^{10}$ による一置換の $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル-もしくは $C_2 \sim C_4$ -アルキル-を表すか、

または

6個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団を表すか、もしくはアザピシクロ [2.2.2] オクト-3-イル- (ここで、記載の該原子団はメチル-、アセチル-もしくは tert-ブトキシカルボニル-による一置換のものであってもよい)を表すか、

または

フェニル-あるいは5個もしくは6個の環内原子を有する単環式ヘテロアリール原子団(ここで、記載の該原子団は、メチル-、フルオロもしくはメトキシ-からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい)を表し、

R^8 が水素またはメチルを表し、

R^9 および R^{10} が互いに独立して、水素もしくは $C_1 \sim C_3$ -アルキル-を表すか、

または

これらが結合している窒素原子と一体になって、4~7個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団(該原子団は、メチル-、アセチル-もしくは tert-ブトキシカルボニル-による一置換のものであってもよい)を表す

一般式 I の化合物ならびにその多形体、互変異性体、溶媒和物、生理学的に許容され得る塩および該塩の溶媒和物である、

ただし、 R^2 に結合しているベンゾジアゼピン骨格の炭素原子で表される不斉中心はラセミ体形態または主にもしくは完全に (S) 配置のいずれかで存在しているものとする。

【0117】

さらに、格別に好ましいのは、式中、

X が酸素原子を表し、

R^{1a} が、 $-OR^6$ または $-NR^7R^8$ を表し、ベンゾジアゼピンに対してパラ位に存在し、

R^{1b} および R^{1c} が水素を表し、

R^2 がメチル-を表し、

R^3 がメチルアミノ-を表し、

R^4 が水素またはメトキシ-を表し、

R^5 がメトキシ-またはトリフルオロメトキシ-を表し、

R^6 が、

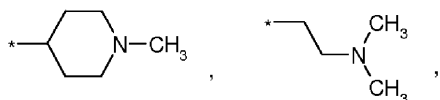
10

20

30

40

【化6】

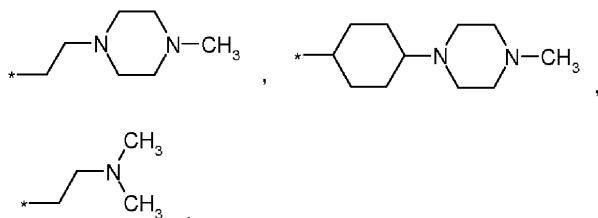


【0118】

から選択される原子団を表し、

R⁷が、

【化7】



10

【0119】

から選択される原子団を表すか、

または

-C(=O)R¹¹基を表すか、

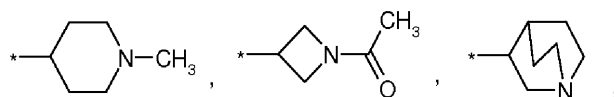
または

-S(=O)₂R¹²基を表すか、

20

または

【化8】

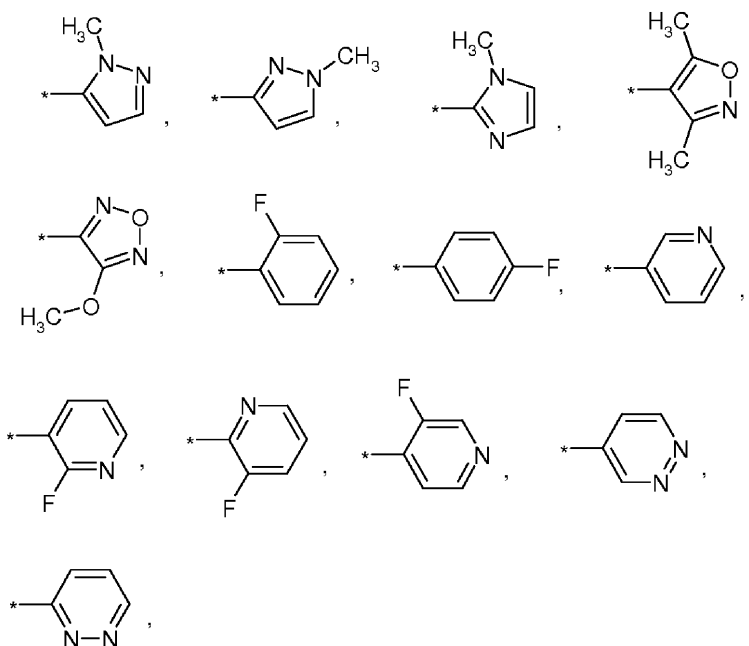


【0120】

から選択される原子団を表すか、

または

【化9】



30

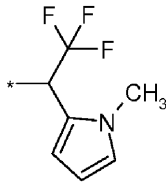
40

【0121】

から選択される原子団を表すか、

または、原子団

【化10】



【0122】

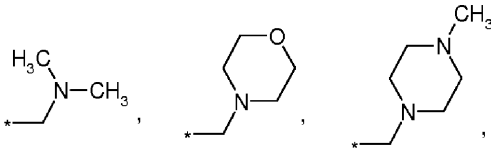
を表し、

R⁸ が水素またはメチルを表し、

R¹¹ が、

10

【化11】



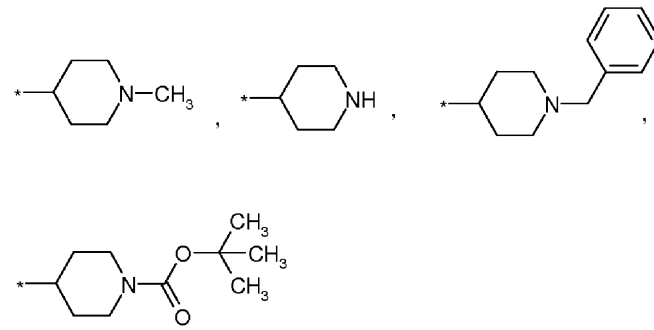
【0123】

から選択される原子団を表すか、

または

【化12】

20



【0124】

30

(式中、各場合の「*」は分子の残部との結合点を示す)

から選択される原子団を表し、

R¹² がメチル -、トリフルオロメチル -、フェニル -、ベンジル -、シクロプロピル -、テトラヒドロピラン - 4 - イルまたはピリド - 3 - イル - を表す、

一般式 I の化合物ならびにその多形体、互変異性体、溶媒和物、生理学的に許容され得る塩および該塩の溶媒和物である、

ただし、R² に結合しているベンゾジアゼピン骨格の炭素原子で表される不斉中心はラセミ体形態または主にもしくは完全に (S) 配置のいずれかで存在しているものとする。

【0125】

40

さらに、格別に好ましいのは、式中、

X が酸素原子を表し、

R^{1a} が、-OR⁶ を表し、ベンゾジアゼピンに対してパラ位に存在し、

R^{1b} および R^{1c} が水素を表し、

R² がメチル - を表し、

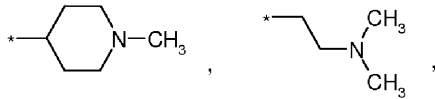
R³ がメチルアミノ - を表し、

R⁴ がメトキシ - を表し、

R⁵ がメトキシ - を表し、

R⁶ が、

【化 1 3】



【0 1 2 6】

(式中、各場合の「*」は分子の残部との結合点を示す)

から選択される原子団を表す

一般式 I の化合物ならびにその多形体、互変異性体、溶媒和物、生理学的に許容され得る塩および該塩の溶媒和物である、

ただし、 R^2 に結合しているベンゾジアゼピン骨格の炭素原子で表される不斉中心はラセミ体形態または主にもしくは完全に (S) 配置のいずれかで存在しているものとする。

【0 1 2 7】

さらに、格別に好ましいのは、式中、

X が酸素原子を表し、

R^{1a} が、 $-NR^7R^8$ を表し、ベンゾジアゼピンに対してパラ位に存在し、

R^{1b} および R^{1c} が水素を表し、

R^2 がメチル - を表し、

R^3 がメチルアミノ - を表し、

R^4 がメトキシ - を表し、

R^5 がメトキシ - を表し、

R^7 が、 $-C(=O)R^{11}$ 基を表すか、

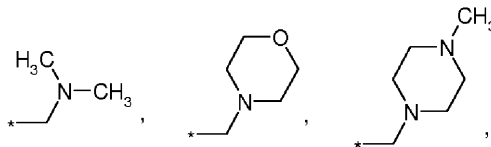
または

$-S(=O)_2R^{12}$ 基を表し、

R^8 が水素を表し、

R^{11} が、

【化 1 4】



【0 1 2 8】

から選択される原子団を表すか、

または

【化 1 5】



【0 1 2 9】

から選択される原子団を表し、

R^{12} がメチル -、トリフルオロメチル -、フェニル -、ベンジル -、シクロプロピル -、テトラヒドロピラン - 4 - イルまたはピリド - 3 - イル - を表す

(式中、各場合の「*」は分子の残部との結合点を示す)

一般式 I の化合物ならびにその多形体、互変異性体、溶媒和物、生理学的に許容され得る塩および該塩の溶媒和物である、

10

20

30

40

50

ただし、 R^2 に結合しているベンゾジアゼピン骨格の炭素原子で表される不斉中心はラセミ体形態または主にもしくは完全に (S) 配置のいずれかで存在しているものとする。

【0130】

さらに、格別に好ましいのは、式中、

X が酸素原子を表し、

R^{1a} が、 $-NR^7R^8$ を表し、ベンゾジアゼピンに対してパラ位に存在し、

R^{1b} および R^{1c} が水素を表し、

R^2 がメチル - を表し、

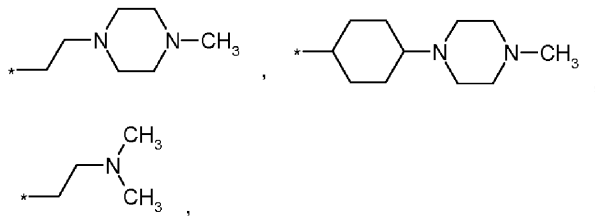
R^3 がメチルアミノ - を表し、

R^4 が水素またはメトキシ - を表し、

R^5 がメトキシ - またはトリフルオロメトキシ - を表し、

R^7 が、

【化16】



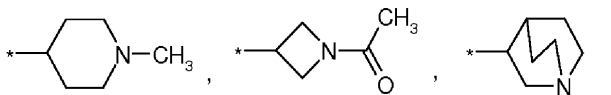
10

【0131】

から選択される原子団を表すか、

または

【化17】



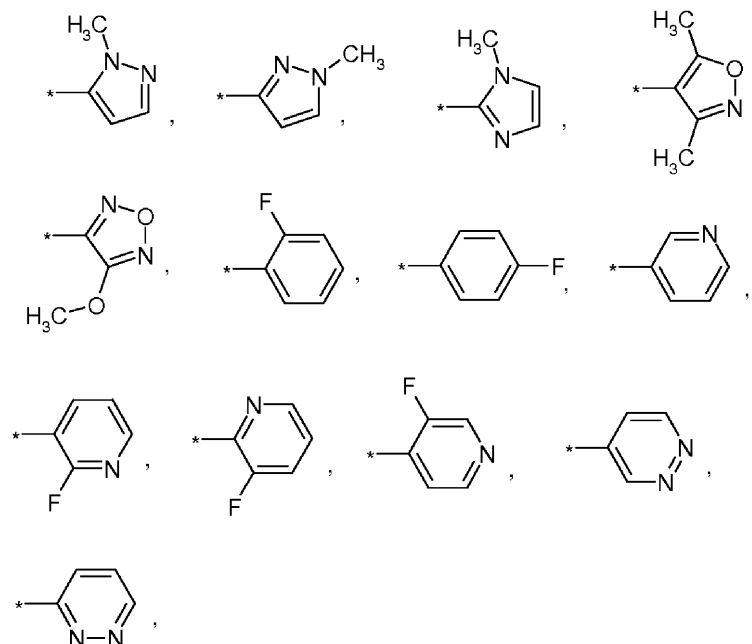
20

【0132】

から選択される原子団を表すか、

または

【化18】



30

40

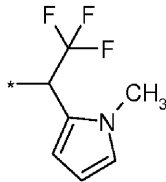
【0133】

から選択される原子団を表すか、

または、原子団

50

【化 19】



【 0 1 3 4 】

を表し、

R^8 が水素またはメチル - を表す

(式中、各場合の「 * 」は分子の残部との結合点を示す)

一般式 I の化合物ならびにその多形体、互変異性体、溶媒和物、生理学的に許容され得る塩および該塩の溶媒和物である、

ただし、 R^2 に結合しているベンゾジアゼピン骨格の炭素原子で表される不斉中心はラセミ体形態または主にもしくは完全に (S) 配置のいずれかで存在しているものとする。

【 0 1 3 5 】

下位群の一般式 I の化合物の一例は、式中、

X が酸素またはイオウ原子を表し、

R^{1a} が -OR⁶ または -NR⁷R⁸ を表し、

R^{1b} および R^{1c} が互いに独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロを表すか、または C₁ ~ C₆ - アルキル - 、 C₁ ~ C₆ - アルコキシ - 、 C₁ ~ C₆ - アルコキシ - C₁ ~ C₆ - アルキル - 、ハロ - C₁ ~ C₆ - アルキル - 、ハロ - C₁ ~ C₆ - アルコキシ - 、 C₃ ~ C₁₀ - シクロアルキル原子団もしくは 3 ~ 8 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団を表し、

R^2 が、C₁ ~ C₃ - アルキルもしくはトリフルオロメチルまたは C₃ - もしくは C₄ - シクロアルキル原子団を表し、

R^3 が、C₁ ~ C₃ - アルキル - 、 C₁ ~ C₃ - アルコキシ - 、アミノ - または C₁ ~ C₃ - アルキルアミノ - を表し、

R^4 および R^5 が互いに独立して、水素、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノカルボニル - 、フッ素、塩素、臭素を表すか、

または

C₁ ~ C₆ - アルキル - 、 C₁ ~ C₆ - アルコキシ - 、 C₁ ~ C₆ - アルキルアミノ - 、 C₁ ~ C₆ - アルキルカルボニルアミノ - 、 C₁ ~ C₆ - アルキルアミノカルボニル - もしくは C₁ ~ C₆ - アルキルアミノスルホニル - (これらは、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ヒドロキシ - C₁ ~ C₆ - アルキル - 、 C₁ ~ C₆ - アルコキシ - 、 C₁ ~ C₆ - アルコキシ - C₁ ~ C₆ - アルキル - 、 C₁ ~ C₆ - アルキルアミノ - 、アミノ - C₁ ~ C₆ - アルキル - 、 3 ~ 8 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団および 5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリール原子団 (ここで、記載の該単環式のヘテロシクリルおよび該ヘテロアリール原子団はその一部分が C₁ ~ C₃ - アルキルによる一置換のものであってもよい) からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい) を表すか、

または

C₃ ~ C₁₀ - シクロアルキル - (該シクロアルキルは、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、 C₁ ~ C₆ - アルキル - 、 C₁ ~ C₆ - アルコキシ - 、 C₁ ~ C₆ - アルコキシ - C₁ ~ C₆ - アルキル - 、 C₁ ~ C₆ - アルキルアミノ - 、アミノ - C₁ ~ C₆ - アルキル - 、 C₁ ~ C₆ - アルキルアミノ - C₁ ~ C₆ - アルキル、ハロ - C₁ ~ C₆ - アルキル - 、ハロ - C₁ ~ C₆ - アルコキシ - および 3 ~ 8 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい) を表すか、

または

5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリール - (該ヘテロアリールは、

10

20

30

40

50

ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ-、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、ヒドロキシ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ-、アミノ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ-、 $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキルおよび3～8個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい)を表すか、

または

3～8個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル- (該ヘテロシクリルは、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、カルボキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ-、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ-、アミノ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、ヒドロキシ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ-、 $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキル-および3～8個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい)を表すか、

または

フェニル- (該フェニルは、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ-、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ-、アミノ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノカルボニル-、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノスルホニル-、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、ヒドロキシ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ-、 $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキル-および3～8個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい)を表し、

R^6 が、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ-による一置換の $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル-もしくは $C_2 \sim C_6$ -アルキル-を表すか、

または

3～8個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団 (該原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニル-、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル-、フェニル- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-もしくは $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル-による一置換のものであってもよい)を表すか、

または

単環式もしくは二環式のアリールもしくはヘテロアリール原子団 (ここで、記載の該原子団は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、フルオロ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノ-、アミノ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノカルボニル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノスルホニル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニルアミノ-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルスルホニルアミノ-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルスルホニル-およびトリフルオロメトキシ-からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい)を表し、

R^7 が、 $-NR^9R^{10}$ による一置換の $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル-もしくは $C_2 \sim C_6$ -アルキル-を表すか、

または

-C(=O) R^{11} 基を表すか、

または

-S(=O) $_2R^{12}$ 基を表すか、

または

10

20

30

40

50

3 ~ 8 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団、橋状結合型 $C_6 \sim C_{12}$ - ヘテロシクロアルキル原子団、 $C_5 \sim C_{12}$ - ヘテロスピロシクロアルキル原子団もしくは $C_6 \sim C_{12}$ - ヘテロビシクロアルキル原子団 (ここで、記載の該原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニル -、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル -、フェニル - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - および $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表すか、

または

単環式もしくは二環式のアリール - もしくはヘテロアリール原子団 (ここで、記載の該原子団は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル、フルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノ -、アミノ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノカルボニル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノスルホニル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニルアミノ -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルスルホニルアミノ -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルスルホニル - およびトリフルオロメトキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表すか、

または

フェニルあるいは5個もしくは6個の環内原子を有する単環式ヘテロアリール原子団による一置換のフルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキルもしくは $C_1 \sim C_3$ - アルキル (ここで、記載の該フェニルおよび該ヘテロアリール原子団は、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、ハロゲンおよび $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであり得る) を表し、

R^8 が水素または $C_1 \sim C_6$ - アルキルを表し、

R^9 および R^{10} が互いに独立して、水素もしくは $C_1 \sim C_6$ - アルキル - を表すか、
または

これらが結合している窒素原子と一体になって、3 ~ 8 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団 (該原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニル -、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル -、フェニル - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - もしくは $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - による一置換のものであってもよい) を表し、

R^{11} が、 $-NR^9R^{10}$ による一置換の $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - もしくは $C_1 \sim C_6$ - アルキル - を表すか、

または

3 ~ 8 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団、橋状結合型 $C_6 \sim C_{12}$ - ヘテロシクロアルキル原子団、 $C_5 \sim C_{12}$ - ヘテロスピロシクロアルキル原子団もしくは $C_6 \sim C_{12}$ - ヘテロビシクロアルキル原子団 (ここで、記載の該原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニル -、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル -、フェニル - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - および $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表すか、

または

単環式もしくは二環式のアリールもしくはヘテロアリール原子団 (ここで、記載の該原子団は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル、フルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノ -、アミノ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノカルボニル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノスルホニル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニルアミノ -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルスルホニルアミノ -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルスルホニル - およびトリフルオロメトキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表

10

20

30

40

50

し、

R^{12} が、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル - (該アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ -、 $-NR^{10}R^{11}$ 、フェニル、5個もしくは6個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団あるいは3~8個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい、

ここで、

該フェニルおよび5個もしくは6個の環内原子を有する該単環式ヘテロアリアル原子団はその一部分が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル、トリフルオロメチル、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - およびトリフルオロメトキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換~三置換のものであり得、

該単環式ヘテロシクリル原子団はその一部分が、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニル -、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル -、フェニル - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - および $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい)

を表すか、

または

$C_3 \sim C_{10}$ - シクロアルキル - (該シクロアルキルは、フッ素、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - および $-NR^{10}R^{11}$ からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい) を表すか、

または

3~8個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団、橋状結合型 $C_6 \sim C_{12}$ - ヘテロシクロアルキル原子団、 $C_5 \sim C_{12}$ - ヘテロスピロシクロアルキル原子団もしくは $C_6 \sim C_{12}$ - ヘテロピシクロアルキル原子団 (ここで、記載の該原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニル -、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル -、フェニル - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - および $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表すか、

または

アリアルもしくはヘテロアリアル原子団 (ここで、記載の該原子団は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル、フルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノ -、アミノ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノカルボニル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノスルホニル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニルアミノ -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルスルホニルアミノ -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルスルホニル - およびトリフルオロメトキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表す

ものならびにその多形体、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、互変異性体、溶媒和物、生理学的に許容され得る塩および該塩の溶媒和物である。

【0136】

さらなる下位群の一例は、式中、

X が酸素原子を表し、

R^{1a} が $-OR^6$ または $-NR^7R^8$ を表し、

R^{1b} および R^{1c} が互いに独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノを表すか、または $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ -、フルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - もしくはフルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - 原子団を表し、

R^2 がメチル - またはエチル - を表し、

R^3 が $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ -、アミノ - または $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノ - を表し、

10

20

30

40

50

R⁴ および R⁵ が互いに独立して、水素、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノカルボニル -、フッ素、塩素、臭素を表すか、
または

C₁ ~ C₆ - アルキル -、C₁ ~ C₆ - アルコキシ -、C₁ ~ C₆ - アルキルアミノ -、C₁ ~ C₆ - アルキルカルボニルアミノ -、C₁ ~ C₆ - アルキルアミノカルボニル - もしくは C₁ ~ C₆ - アルキルアミノスルホニル - (これらは、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ヒドロキシ - C₁ ~ C₆ - アルキル -、C₁ ~ C₆ - アルコキシ -、C₁ ~ C₆ - アルコキシ - C₁ ~ C₆ - アルキル -、C₁ ~ C₆ - アルキルアミノ - もしくはアミノ - C₁ ~ C₆ - アルキル -、3 ~ 8 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団および 5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団 (ここで、記載の該単環式のヘテロシクリルおよび該ヘテロアリアル原子団はその一部分が C₁ ~ C₃ - アルキルによる一置換のものであってもよい) からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい) を表すか、

10

または

5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル - (該ヘテロアリアルは、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、C₁ ~ C₆ - アルキル -、C₁ ~ C₆ - アルコキシ -、C₁ ~ C₆ - アルコキシ - C₁ ~ C₆ - アルキル -、ヒドロキシ - C₁ ~ C₆ - アルキル -、C₁ ~ C₆ - アルキルアミノ -、アミノ - C₁ ~ C₆ - アルキル -、C₁ ~ C₆ - アルキルアミノ - C₁ ~ C₆ - アルキル、ハロ - C₁ ~ C₆ - アルキル -、ハロ - C₁ ~ C₆ - アルコキシ -、C₃ ~ C₁₀ - シクロアルキルおよび 3 ~ 8 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい) を表すか、

20

または

3 ~ 8 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル - (該ヘテロシクリルは、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、カルボキシ、C₁ ~ C₆ - アルキル -、C₁ ~ C₆ - アルコキシ -、C₁ ~ C₆ - アルコキシ - C₁ ~ C₆ - アルキル -、C₁ ~ C₆ - アルキルアミノ -、アミノ - C₁ ~ C₆ - アルキル -、C₁ ~ C₆ - アルキルアミノ - C₁ ~ C₆ - アルキル -、ヒドロキシ - C₁ ~ C₆ - アルキル -、ハロ - C₁ ~ C₆ - アルキル -、ハロ - C₁ ~ C₆ - アルコキシ -、C₃ ~ C₁₀ - シクロアルキル - および 3 ~ 8 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい) を表し、

30

R⁶ が、C₁ ~ C₃ - アルキルアミノ - による一置換の C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - もしくは C₂ ~ C₆ - アルキル - を表すか、

または

4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団 (該原子団は、オキソ、C₁ ~ C₃ - アルキル -、C₁ ~ C₃ - アルキルカルボニル -、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル -、ベンジル - または C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - による一置換のものであってもよい) を表すか、

または

フェニル - あるいは 5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団 (ここで、記載の該原子団は、C₁ ~ C₃ - アルキル -、ハロゲンおよび C₁ ~ C₃ - アルコキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表し、

40

R⁷ が、-NR⁹R¹⁰ による一置換の C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - もしくは C₂ ~ C₆ - アルキル - を表すか、

または

-C(=O)R¹¹ 基を表すか、

または

-S(=O)₂R¹² 基を表すか、

または

50

4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団もしくは橋状結合型 $C_6 \sim C_{12}$ - ヘテロシクロアルキル原子団 (ここで、記載の該原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニル -、ベンジル - または $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表すか、
または

フェニル - あるいは 5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団 (ここで、記載の該原子団は、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、ハロゲンおよび $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表すか、
または

フェニルあるいは 5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団による一置換のフルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキルもしくは $C_1 \sim C_3$ - アルキル (ここで、記載の該フェニルおよび該ヘテロアリアル原子団は、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、ハロゲンおよび $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであり得る) を表し、

R^8 が水素または $C_1 \sim C_3$ - アルキルを表し、

R^9 および R^{10} が互いに独立して、水素もしくは $C_1 \sim C_3$ - アルキル - を表すか、
または

これらが結合している窒素原子と一体になって、4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団 (該原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニル -、ベンジル - または $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表し、

R^{11} が、 $-NR^9R^{10}$ による一置換の $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - もしくは $C_1 \sim C_6$ - アルキル - を表すか、
または

4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団もしくは橋状結合型 $C_6 \sim C_{12}$ - ヘテロシクロアルキル原子団 (ここで、記載の該原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニル -、フェニル - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - もしくは $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表すか、

または

フェニルあるいは 5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団 (ここで、記載の該原子団は、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、ハロゲンおよび $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表し、

R^{12} が $C_1 \sim C_6$ - アルキル - (該アルキルは、フッ素、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - および $-NR^{10}R^{11}$ からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表す

一般式 I の化合物ならびにその多形体、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、互変異性体、溶媒和物、生理学的に許容され得る塩および該塩の溶媒和物である。

【0137】

また、式中、

X が酸素原子を表し、

R^{1a} が、 $-OR^6$ または $-NR^7R^8$ を表し、ベンゾジアゼピンに対してメタ位またはパラ位に存在し、

R^{1b} が、水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、メチル -、メトキシ - またはトリフルオロメチル - を表し、

R^{1c} が水素を表し、

R^2 がメチル - を表し、

R^3 が $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノ - を表し、

10

20

30

40

50

R⁴ および R⁵ が互いに独立して、水素、ヒドロキシ、シアノ、フッ素、塩素、臭素、C₁ ~ C₃ - アルコキシ -、フルオロ - C₁ ~ C₃ - アルコキシ - を表し、

R⁶ が、C₂ ~ C₄ - アルキル - (該アルキルは C₁ ~ C₃ - アルキルアミノ - による一置換のものである) を表すか、もしくは 4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団 (該原子団は、メチル -、エチル -、アセチル - もしくは tert - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表すか、

または

フェニル原子団 (該原子団は、メチル -、エチル -、フッ素、塩素、臭素、メトキシ - およびエトキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表し、

R⁷ が、-NR⁹R¹⁰ による一置換の C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - もしくは C₂ ~ C₄ - アルキル - を表すか、

または

-C(=O)R¹¹ 基を表すか、

または

-S(=O)₂R¹² 基を表すか、

または

4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団もしくは橋状結合型 C₆ ~ C₁₀ - ヘテロシクロアルキル原子団 (ここで、記載の該原子団は、メチル -、エチル -、アセチル - もしくは tert - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表すか、

または

フェニル - あるいは 5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団 (ここで、記載の該原子団は、メチル -、エチル -、フッ素、塩素、臭素、メトキシおよびエトキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表すか、

または

フェニル - あるいは 5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団による一置換のフルオロ - C₁ ~ C₃ - アルキルもしくは C₁ ~ C₃ - アルキル (ここで、記載の該フェニルおよび該ヘテロアリアル原子団は、メチル -、エチル -、フッ素、塩素および臭素からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであり得る) を表し、

R⁸ が水素または C₁ ~ C₃ - アルキルを表し、

R⁹ および R¹⁰ が互いに独立して、水素もしくは C₁ ~ C₃ - アルキル - を表すか、

または

これらが結合している窒素原子と一体になって、4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団 (該原子団は、メチル -、エチル -、アセチル - もしくは tert - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表し、

R¹¹ が、-NR⁹R¹⁰ による一置換の C₁ ~ C₄ - アルキルを表すか、

または

4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団もしくは橋状結合型 C₆ ~ C₁₀ - ヘテロシクロアルキル原子団 (ここで、記載の該原子団は、メチル -、エチル -、アセチル -、ベンジル - もしくは tert - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表すか、

または

フェニルあるいは 5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団 (ここで、記載の該原子団は、メチル -、エチル -、フッ素、塩素もしくは臭素からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表し、

R¹² が C₁ ~ C₃ - アルキル - を表す

10

20

30

40

50

一般式 I の下位群ならびにその多形体、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、互変異性体、溶媒和物、生理学的に許容され得る塩および該塩の溶媒和物も重要である。

【0138】

さらに、特に好ましいのは、式中、

X が酸素原子を表し、

R^{1a} が、-OR⁶ を表し、ベンゾジアゼピンに対してメタ位またはパラ位に存在し、

R^{1b} が、水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、メチル-、メトキシ-またはトリフルオロメチル-を表し、

R^{1c} が水素を表し、

R² がメチル-を表し、

R³ が C₁ ~ C₃ - アルキルアミノ-を表し、

R⁴ および R⁵ が互いに独立して、水素、ヒドロキシ、シアノ、フッ素、塩素、臭素、C₁ ~ C₃ - アルコキシ-、フルオロ-C₁ ~ C₃ - アルコキシ-を表し、

R⁶ が、C₂ ~ C₄ - アルキル- (該アルキルは C₁ ~ C₃ - アルキルアミノ-による一置換のものである) を表すか、もしくは 4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団 (該原子団は、メチル-、エチル-、アセチル-もしくは tert-ブトキシカルボニル-による一置換のものであってもよい) を表すか、

または

フェニル原子団 (該原子団は、メチル-、エチル-、フッ素、塩素、臭素、メトキシ-およびエトキシ-からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表し、

R⁹ および R¹⁰ が互いに独立して、水素もしくは C₁ ~ C₃ - アルキル-を表すか、または

これらが結合している窒素原子と一体になって、4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団 (該原子団は、メチル-、エチル-、アセチル-もしくは tert-ブトキシカルボニル-による一置換のものであってもよい) を表す

下位群の一般式 I の化合物ならびにその多形体、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、互変異性体、溶媒和物、生理学的に許容され得る塩および該塩の溶媒和物である。

【0139】

さらに、特に好ましいのは、式中、

X が酸素原子を表し、

R^{1a} が、-NR⁷R⁸ を表し、ベンゾジアゼピンに対してメタ位またはパラ位に存在し、

R^{1b} が、水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、メチル-、メトキシ-またはトリフルオロメチル-を表し、

R^{1c} が水素を表し、

R² がメチル-を表し、

R³ が C₁ ~ C₃ - アルキルアミノ-を表し、

R⁴ および R⁵ が互いに独立して、水素、ヒドロキシ、シアノ、フッ素、塩素、臭素、C₁ ~ C₃ - アルコキシ-、フルオロ-C₁ ~ C₃ - アルコキシ-を表し、

R⁷ が、-C(=O)R¹¹ 基を表し、

R⁸ が水素または C₁ ~ C₃ - アルキルを表し、

R⁹ および R¹⁰ が互いに独立して、水素もしくは C₁ ~ C₃ - アルキル-を表すか、または

これらが結合している窒素原子と一体になって、4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団 (該原子団は、メチル-、エチル-、アセチル-もしくは tert-ブトキシカルボニル-による一置換のものであってもよい) を表し、

R¹¹ が、-NR⁹R¹⁰ による一置換の C₁ ~ C₄ - アルキルを表すか、

または

4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団もしくは橋状結合型 $C_6 \sim C_{10}$ - ヘテロシクロアルキル原子団 (ここで、記載の該原子団は、メチル -、エチル -、アセチル -、ベンジル - もしくは *tert* - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表すか、

または

フェニル - あるいは 5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリール原子団 (ここで、記載の該原子団は、メチル -、エチル -、フッ素、塩素もしくは臭素からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表す

下位群の一般式 I の化合物ならびにその多形体、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、互変異性体、溶媒和物、生理学的に許容され得る塩および該塩の溶媒和物である。

【0140】

さらに、特に好ましいのは、式中、

X が酸素原子を表し、

R^{1a} が、 $-NR^7R^8$ を表し、ベンゾジアゼピンに対してメタ位またはパラ位に存在し、

R^{1b} が、水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、メチル -、メトキシ - またはトリフルオロメチル - を表し、

R^{1c} が水素を表し、

R^2 がメチル - を表し、

R^3 が $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノ - を表し、

R^4 および R^5 が互いに独立して、水素、ヒドロキシ、シアノ、フッ素、塩素、臭素、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ -、フルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - を表し、

R^7 が $-S(=O)_2R^{12}$ 基を表し、

R^8 が水素または $C_1 \sim C_3$ - アルキルを表し、

R^9 および R^{10} が互いに独立して、水素もしくは $C_1 \sim C_3$ - アルキル - を表すか、

または
これらが結合している窒素原子と一体になって、4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団 (該原子団は、メチル -、エチル -、アセチル - もしくは *tert* - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表し、

R^{12} が $C_1 \sim C_3$ - アルキル - を表す

下位群の一般式 I の化合物ならびにその多形体、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、互変異性体、溶媒和物、生理学的に許容され得る塩および該塩の溶媒和物である。

【0141】

さらに、特に好ましい下位群は、式中、

X が酸素原子を表し、

R^{1a} が、 $-NR^7R^8$ を表し、ベンゾジアゼピンに対してメタ位またはパラ位に存在し、

R^{1b} が、水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、メチル -、メトキシ - またはトリフルオロメチル - を表し、

R^{1c} が水素を表し、

R^2 がメチル - を表し、

R^3 が $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノ - を表し、

R^4 および R^5 が互いに独立して、水素、ヒドロキシ、シアノ、フッ素、塩素、臭素、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ -、フルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - を表し、

R^7 が、 $-NR^9R^{10}$ による一置換の $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - もしくは $C_2 \sim C_4$ - アルキル - を表すか、

10

20

30

40

50

または

4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団もしくは橋状結合型 $C_6 \sim C_{10}$ - ヘテロシクロアルキル原子団 (ここで、記載の該原子団は、メチル - 、エチル - 、アセチル - もしくは tert - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表すか、

または

フェニル - あるいは 5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団 (ここで、記載の該原子団は、メチル - 、エチル - 、フッ素、塩素、臭素、メトキシおよびエトキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表すか、

10

または

フェニルあるいは 5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団による一置換のフルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキルもしくは $C_1 \sim C_3$ - アルキル (ここで、記載の該フェニルおよび該ヘテロアリアル原子団は、メチル - 、エチル - 、フッ素、塩素および臭素からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであり得る) を表し、

R^8 が水素または $C_1 \sim C_3$ - アルキル - を表し、

R^9 および R^{10} が互いに独立して、水素もしくは $C_1 \sim C_3$ - アルキル - を表すか、

または

これらが結合している窒素原子と一体になって、4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団 (該原子団は、メチル - 、エチル - 、アセチル - もしくは tert - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表す
一般式 I の化合物ならびにその多形体、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、互変異性体、溶媒和物、生理学的に許容され得る塩および該塩の溶媒和物である。

20

【0142】

非常に特に好ましいのは、式中、

X が酸素原子を表し、

R^{1a} が、-OR⁶ または -NR⁷R⁸ を表し、ベンゾジアゼピンに対してメタ位またはパラ位に存在し、

R^{1b} が水素またはフッ素を表し、

30

R^{1c} が水素を表し、

R^2 がメチル - を表し、

R^3 がメチルアミノ - を表し、

R^4 および R^5 が互いに独立して、水素、塩素、メトキシまたはトリフルオロメトキシを表し、

R^6 が、N, N - ジメチルアミノエチル - を表すか、

または

【化20】



40

【0143】

から選択される一置換の単環式ヘテロシクリル原子団を表すか、

またはフッ素原子で置換されていてもよいフェニル原子団を表し、

R^7 が、N, N - ジメチルアミノエチル - もしくは N, N - ジメチルアミノプロピル - を表すか、

または

-C(=O)R¹¹ 基を表すか、

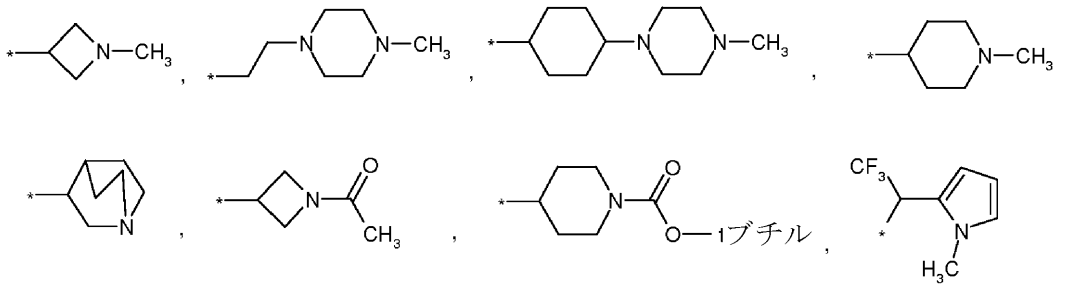
または

を表すか、-S(=O)₂CH₃ 基、

50

または

【化 2 1】



10

【 0 1 4 4】

から選択される原子団を表すか、

または

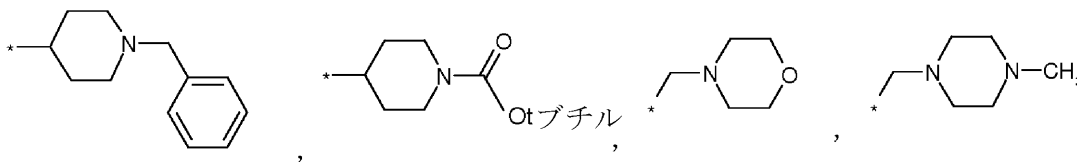
フルオロフェニル -、ピリジル -、フルオロピリジル -、ジメチルオキサゾリル -、メチルピラゾリル -、メトキシオキサジアゾリル -、ピリダジニル - もしくはメチルイミダゾリル - を表し、

R^8 が水素またはメチルを表し、

R^{11} が、 $-CH_2-NH(CH_3)$ 、 $-CH_2-N(CH_3)_2$ 、メチルピペリジニル -、メチルピロリル -、チアジアゾリル - を表すか、

または

【化 2 2】



20

【 0 1 4 5】

(式中、各場合の「*」は分子の残部との結合点を示す)

から選択される原子団を表す

下位群の一般式 I の化合物ならびにその多形体、エナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、互変異性体、溶媒和物、生理学的に許容され得る塩および該塩の溶媒和物である。

30

【 0 1 4 6】

格別に好ましいのは、式中、

X が酸素原子を表し、

R^{1a} が、 $-OR^6$ または $-NR^7R^8$ を表し、ベンゾジアゼピンに対してパラ位に存在し、

R^{1b} および R^{1c} が水素を表し、

R^2 がメチル - を表し、

R^3 がメチルアミノ - を表し、

40

R^4 が水素またはメトキシ - を表し、

R^5 がメトキシ - またはトリフルオロメトキシ - を表し、

R^6 が、 $C_2 \sim C_4$ - アルキル - (該アルキルは $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノ - による一置換のものである) を表すか、もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団 (該原子団はメチル - による一置換のものであってもよい) を表し、

R^7 が、 $-NR^9R^{10}$ による一置換の $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - もしくは $C_2 \sim C_4$ - アルキル - を表すか、

または

$-C(=O)R^{11}$ 基を表すか、

または

50

- S (= O)₂ R^{1 2} 基を表すか、
または

6個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団を表すか、もしくはアザピシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル - (ここで、記載の該原子団はメチル - 、アセチル - もしくは tert - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表すか、
または

フェニルあるいは5個もしくは6個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団 (ここで、記載の該原子団は、メチル - 、フルオロもしくはメトキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表し、

R⁸ が水素またはメチル - を表し、

R⁹ および R¹⁰ が互いに独立して、水素もしくは C₁ ~ C₃ - アルキル - を表すか、
または

これらが結合している窒素原子と一体になって、4 ~ 7個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団 (該原子団は、メチル - 、アセチル - もしくは tert - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表し、

R¹¹ が、- NR⁹ R¹⁰ による一置換の C₁ ~ C₂ - アルキルを表すか、

または

5個もしくは6個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団 (該原子団はメチル - 、ベンジル - 、アセチル - もしくは tert - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表し、

R¹² が C₁ ~ C₃ - アルキルを表す

下位群の一般式 I の化合物ならびにその多形体、互変異性体、溶媒和物、生理学的に許容され得る塩および該塩の溶媒和物である、

ただし、R² に結合しているベンゾジアゼピン骨格の炭素原子で表される不斉中心はラセミ体形態または主にもしくは完全に (S) 配置のいずれかで存在しているものとする。

【 0 1 4 7 】

さらに、格別に好ましいのは、式中、

X が酸素原子を表し、

R^{1a} が、- OR⁶ を表し、ベンゾジアゼピンに対してパラ位に存在し、

R^{1b} および R^{1c} が水素を表し、

R² がメチル - を表し、

R³ がメチルアミノ - を表し、

R⁴ がメトキシ - を表し、

R⁵ がメトキシ - を表し、

R⁶ が、C₂ ~ C₄ - アルキル - (該アルキルは C₁ ~ C₃ - アルキルアミノ - による一置換のものである) を表すか、もしくは6個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団 (該原子団はメチル - による一置換のものであってもよい) を表し、

R⁹ および R¹⁰ が互いに独立して、水素もしくは C₁ ~ C₃ - アルキル - を表すか、
または

これらが結合している窒素原子と一体になって、4 ~ 7個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団 (該原子団はメチル - による一置換のものであってもよい) を表す

下位群の一般式 I の化合物ならびにその多形体、互変異性体、溶媒和物、生理学的に許容され得る塩および該塩の溶媒和物である、

ただし、R² に結合しているベンゾジアゼピン骨格の炭素原子で表される不斉中心はラセミ体形態または主にもしくは完全に (S) 配置のいずれかで存在しているものとする。

【 0 1 4 8 】

さらに、格別に好ましいのは、式中、

X が酸素原子を表し、

R^{1a} が、- NR⁷ R⁸ を表し、ベンゾジアゼピンに対してパラ位に存在し、

R^{1b} および R^{1c} が水素を表し、

40

50

R² がメチル - を表し、
 R³ がメチルアミノ - を表し、
 R⁴ がメトキシ - を表し、
 R⁵ がメトキシ - を表し、
 R⁷ が、 - C (= O) R^{1 1} 基を表すか、

または

- S (= O)₂ R^{1 2} 基を表し、
 R⁸ が水素を表し、

R⁹ および R^{1 0} が互いに独立して、水素もしくは C₁ ~ C₃ - アルキル - を表すか、

または

これらが結合している窒素原子と一体になって、4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団 (該原子団はメチル - 、アセチル - もしくは t e r t - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表し、

R^{1 1} が、 - N R⁹ R^{1 0} による一置換の C₁ ~ C₂ - アルキルを表すか、

または

5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団 (該原子団はメチル - 、ベンジル - 、アセチル - もしくは t e r t - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表し、

R^{1 2} が C₁ ~ C₃ - アルキルである

下位群の一般式 I の化合物 ; ならびにその多形体、互変異性体、溶媒和物、生理学的に許容され得る塩および該塩の溶媒和物である、

ただし、R² に結合しているベンゾジアゼピン骨格の炭素原子で表される不斉中心はラセミ形態または主にもしくは完全に (S) 配置のいずれかで存在しているものとする。

【 0 1 4 9 】

さらに、格別に好ましいのは、式中、

X が酸素原子を表し、

R^{1 a} が、 - N R⁷ R⁸ を表し、ベンゾジアゼピンに対してパラ位に存在し、

R^{1 b} および R^{1 c} が水素を表し、

R² がメチル - を表し、

R³ がメチルアミノ - を表し、

R⁴ が水素またはメトキシ - を表し、

R⁵ がメトキシ - またはトリフルオロメトキシ - を表し、

R⁷ が、 - N R⁹ R^{1 0} による一置換の C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - もしくは C₂ ~ C₄ - アルキル - を表すか、

または

6 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団を表すか、もしくはアザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル - (ここで、記載の該原子団はメチル - 、アセチル - もしくは t e r t - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表すか、

または

フェニルあるいは 5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリール原子団 (ここで、記載の該原子団は、メチル - 、フルオロもしくはメトキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表し、

R⁸ が水素またはメチルを表し、

R⁹ および R^{1 0} が互いに独立して、水素もしくは C₁ ~ C₃ - アルキル - を表すか、

または

これらが結合している窒素原子と一体になって、4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団 (該原子団は、メチル - 、アセチル - もしくは t e r t - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表す

下位群の一般式 I の化合物ならびにその多形体、互変異性体、溶媒和物、生理学的に許容され得る塩および該塩の溶媒和物である、

10

20

30

40

50

ただし、 R^2 に結合しているベンゾジアゼピン骨格の炭素原子で表される不斉中心はラセミ体形態または主にもしくは完全に (S) 配置のいずれかで存在しているものとする。

【0150】

さらに、格別に好ましいのは、式中、

X が酸素原子を表し、

R^{1a} が、 $-OR^6$ または $-NR^7R^8$ を表し、ベンゾジアゼピンに対してパラ位に存在し、

R^{1b} および R^{1c} が水素を表し、

R^2 がメチル - を表し、

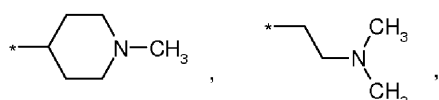
R^3 がメチルアミノ - を表し、

R^4 が水素またはメトキシ - を表し、

R^5 がメトキシ - またはトリフルオロメトキシ - を表し、

R^6 が、

【化23】



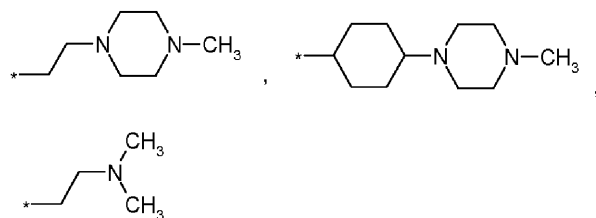
10

【0151】

から選択される原子団を表し、

R^7 が、

【化24】



20

【0152】

から選択される原子団を表すか、

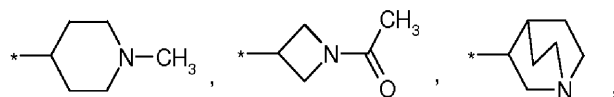
または

-C(=O) R^{11} 基を表すか、

または

30

【化25】

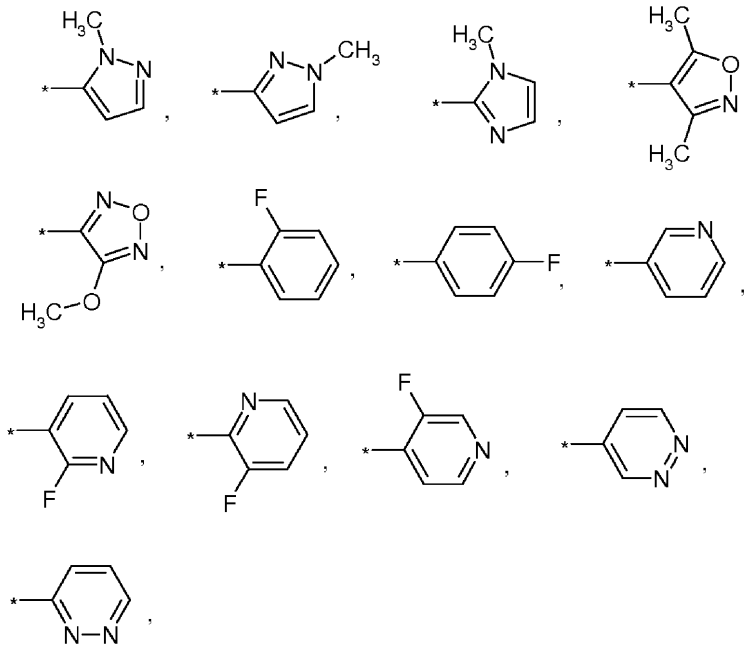


【0153】

から選択される原子団を表すか、

または

【化26】



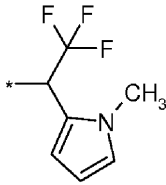
10

【0154】

から選択される原子団を表すか、
または、原子団

20

【化27】



【0155】

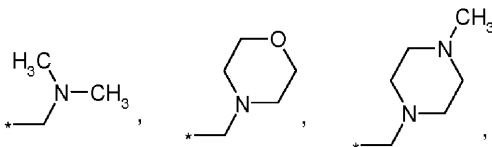
を表し、

R^8 が水素またはメチルを表し、

R^{11} が、

30

【化28】

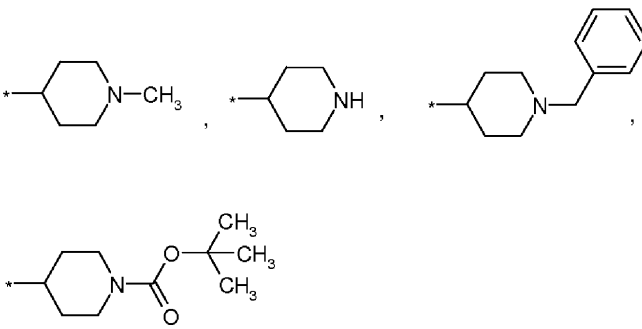


【0156】

から選択される原子団を表すか、
または

40

【化29】



【0157】

50

(式中、各場合の「*」は分子の残部との結合点を示す)

から選択される原子団を表す

下位群の一般式 I の化合物ならびにその多形体、互変異性体、溶媒和物、生理学的に許容され得る塩および該塩の溶媒和物である、

ただし、 R^2 に結合しているベンゾジアゼピン骨格の炭素原子で表される不斉中心はラセミ体形態または主にもしくは完全に (S) 配置のいずれかで存在しているものとする。

【0158】

さらに、格別に好ましいのは、式中、

X が酸素原子を表し、

R^{1a} が、 $-OR^6$ を表し、ベンゾジアゼピンに対してパラ位に存在し、

R^{1b} および R^{1c} が水素を表し、

R^2 がメチル - を表し、

R^3 がメチルアミノ - を表し、

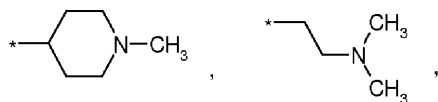
R^4 がメトキシ - を表し、

R^5 がメトキシ - を表し、

R^6 が、

10

【化30】



20

【0159】

(式中、各場合の「*」は分子の残部との結合点を示す)

から選択される原子団を表す

下位群の一般式 I の化合物ならびにその多形体、互変異性体、溶媒和物、生理学的に許容され得る塩および該塩の溶媒和物である、

ただし、 R^2 に結合しているベンゾジアゼピン骨格の炭素原子で表される不斉中心はラセミ体形態または主にもしくは完全に (S) 配置のいずれかで存在しているものとする。

【0160】

さらに、格別に好ましいのは、式中、

X が酸素原子を表し、

R^{1a} が、 $-NR^7R^8$ を表し、ベンゾジアゼピンに対してパラ位に存在し、

R^{1b} および R^{1c} が水素を表し、

R^2 がメチル - を表し、

R^3 がメチルアミノ - を表し、

R^4 がメトキシ - を表し、

R^5 がメトキシ - を表し、

R^7 が、 $-C(=O)R^{11}$ 基を表すか、

30

または

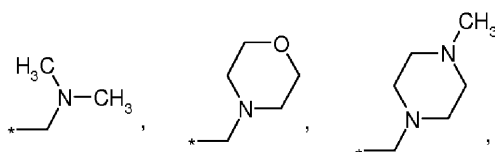
$-S(=O)_2R^{12}$ 基を表し、

R^8 が水素を表し、

R^{11} が、

40

【化31】

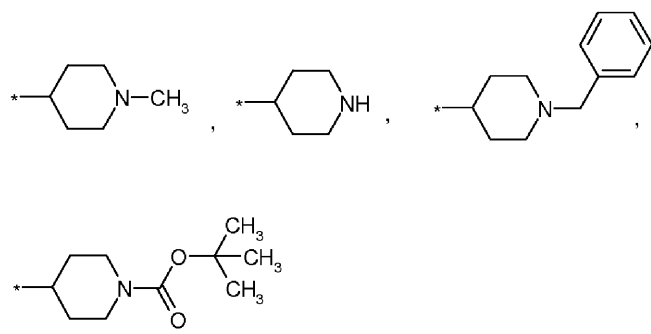


【0161】

から選択される原子団を表すか、

または

【化32】



10

【0162】

から選択される原子団を表し、

$R^{1,2}$ がメチル - を表す

(式中、各場合の「*」は分子の残部との結合点を示す)

下位群の一般式 I の化合物ならびにその多形体、互変異性体、溶媒和物、生理学的に許容され得る塩および該塩の溶媒和物である、

ただし、 R^2 に結合しているベンゾジアゼピン骨格の炭素原子で表される不斉中心はラセミ体形態または主にもしくは完全に (S) 配置のいずれかで存在しているものとする。

【0163】

さらに、格別に好ましいのは、式中、

X が酸素原子を表し、

R^{1a} が、 $-NR^7R^8$ を表し、ベンゾジアゼピンに対してパラ位に存在し、

R^{1b} および R^{1c} が水素を表し、

R^2 がメチル - を表し、

R^3 がメチルアミノ - を表し、

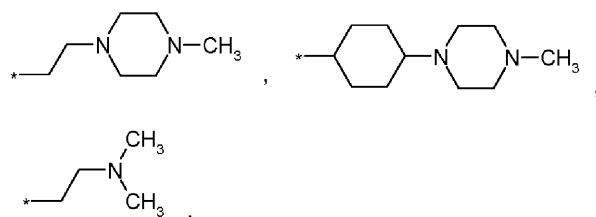
R^4 が水素またはメトキシ - を表し、

R^5 がメトキシ - またはトリフルオロメトキシ - を表し、

R^7 が、

20

【化33】



30

【0164】

から選択される原子団を表すか、

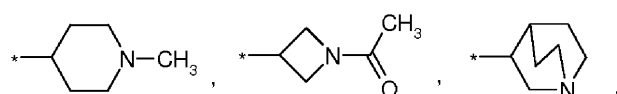
または

$-C(=O)R^{1,1}$ 基を表すか、

または

40

【化34】

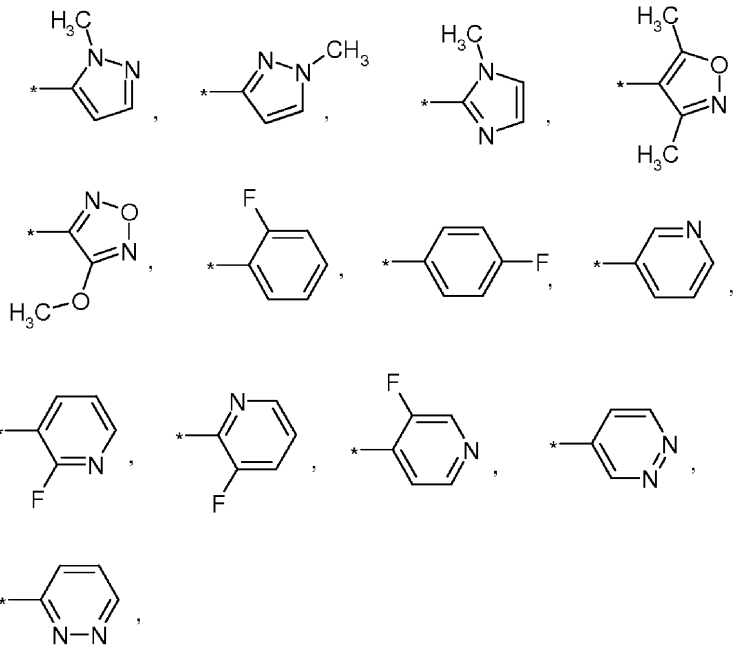


【0165】

から選択される原子団を表すか、

または

【化 3 5】



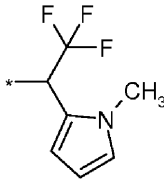
10

【0166】

から選択される原子団を表すか、
または、原子団

20

【化 3 6】



【0167】

を表し、

R^8 が水素またはメチル - を表す

30

(式中、各場合の「*」は分子の残部との結合点を示す)

下位群の一般式 I の化合物ならびにその多形体、互変異性体、溶媒和物、生理学的に許容され得る塩および該塩の溶媒和物である、

ただし、 R^2 に結合しているベンゾジアゼピン骨格の炭素原子で表される不斉中心はラセミ体形態または主にもしくは完全に (S) 配置のいずれかで存在しているものとする。

【0168】

以下の化合物：

- (±) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ] フェニル } - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

40

- (4S) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ] フェニル } - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (4R) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ] フェニル } - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [メチル (ピリジン - 3 - イル) アミノ] フェニル } - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 1 - { 4 - [(2 - フルオロフェニル) アミノ] フェニル } - 7, 8 - ジメ

50

トキシ - N , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (4 R) - 1 - { 4 - [(2 - フルオロフェニル) アミノ] フェニル } - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (4 S) - 1 - { 4 - [(2 - フルオロフェニル) アミノ] フェニル } - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 1 - { 4 - [(3 , 5 - ジメチルイソオキサゾル - 4 - イル) アミノ] フェニル } - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (4 R) - 1 - { 4 - [(3 , 5 - ジメチルイソオキサゾル - 4 - イル) アミノ] フェニル } - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (4 S) - 1 - { 4 - [(3 , 5 - ジメチルイソオキサゾル - 4 - イル) アミノ] フェニル } - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 1 - (4 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } フェニル) - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (4 S) - 1 - (4 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ } フェニル) - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 1 - { 4 - [(4 - フルオロフェニル) メチルアミノ] フェニル } - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [(1 - メチル - 1 H - ピラゾル - 5 - イル) アミノ] フェニル } - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (4 R) - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [(1 - メチル - 1 H - ピラゾル - 5 - イル) アミノ] フェニル } - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (4 S) - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [(1 - メチル - 1 H - ピラゾル - 5 - イル) アミノ] フェニル } - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 1 - [4 - (1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イルアミノ) フェニル] - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (4 S) - 1 - [4 - (1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イルアミノ) フェニル] - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 7 , 8 - ジメトキシ - 1 - { 4 - [(4 - メトキシ - 1 , 2 , 5 - オキサジアゾル - 3 - イル) アミノ] フェニル } - N , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (4 R) - 7 , 8 - ジメトキシ - 1 - { 4 - [(4 - メトキシ - 1 , 2 , 5 - オキサジアゾル - 3 - イル) アミノ] フェニル } - N , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (4 S) - 7 , 8 - ジメトキシ - 1 - { 4 - [(4 - メトキシ - 1 , 2 , 5 - オキサジアゾル - 3 - イル) アミノ] フェニル } - N , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

10

20

30

40

50

- (±) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - [4 - (ピリダジン - 4 - イルアミノ)フェニル] - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - [4 - (ピリダジン - 3 - イルアミノ)フェニル] - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [メチル(1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)アミノ]フェニル} - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (4 R) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [メチル(1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)アミノ]フェニル} - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (4 S) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [メチル(1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)アミノ]フェニル} - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)アミノ]フェニル} - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (4 S) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)アミノ]フェニル} - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 1 - { 4 - [(2 - フルオロピリジン - 3 - イル)アミノ]フェニル} - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (4 R) - 1 - { 4 - [(2 - フルオロピリジン - 3 - イル)アミノ]フェニル} - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (4 S) - 1 - { 4 - [(2 - フルオロピリジン - 3 - イル)アミノ]フェニル} - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 1 - { 4 - [(3 - フルオロピリジン - 4 - イル)アミノ]フェニル} - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 1 - { 4 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル)アミノ]フェニル} - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (4 R) - 1 - { 4 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル)アミノ]フェニル} - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (4 S) - 1 - { 4 - [(3 - フルオロピリジン - 2 - イル)アミノ]フェニル} - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - (4 - { [2, 2, 2 - トリフルオール - 1 - (1 - メチル - 1 H - ピロル - 2 - イル)エチル]アミノ}フェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 1 - (4 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]メチルアミノ}フェニル) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (4 S) - 1 - (4 - { [2 - (ジメチルアミノ)エチル]メチルアミノ}フェニル) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾ

10

20

30

40

50

ジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - (4 - { [2 - (4 - メチル
ピペラジン - 1 - イル) エチル] アミノ } フェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3
- ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (4 S) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - (4 - { [2 - (4 - メチル
ピペラジン - 1 - イル) エチル] アミノ } フェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2,
3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [メチル (1 - メチル
ピペリジン - 4 - イル) アミノ] フェニル } - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾ
ジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (4 R) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [メチル (1 - メチ
ルピペリジン - 4 - イル) アミノ] フェニル } - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベン
ゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (4 S) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [メチル (1 - メチ
ルピペリジン - 4 - イル) アミノ] フェニル } - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベン
ゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 4 - [{ 4 - [7, 8 - ジメトキシ - 4 - メチル - 3 - (メチルカルバモイ
ル) - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル] フェニル } メチ
ルアミノ] ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル、

- (±) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [(1 - メチルアゼチ
ジン - 3 - イル) アミノ] フェニル } - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼ
ピン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 1 - { 4 - [(1 - アセチルアゼチジン - 3 - イル) アミノ] フェニル } -
7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジア
ゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - (4 - { [トランス - 4 - (4 -
メチルピペラジン - 1 - イル) シクロヘキシル] アミノ } フェニル) - 4, 5 - ジヒ
ドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - { 3 - [メチル (ピリジン -
3 - イル) アミノ] フェニル } - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン -
3 - カルボキサミド、

- (±) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - { 3 - [(1 - メチルピペリ
ジン - 4 - イル) アミノ] フェニル } - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼ
ピン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 1 - (3 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] メチルアミノ } - 4 - フ
ルオロフェニル) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H -
2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 1 - (3 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] メチルアミノ } - 4 - フ
ルオロフェニル) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2
, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 1 - (4 - { [(ジメチルアミノ) アセチル] アミノ } フェニル) - 7, 8
- ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン
- 3 - カルボキサミド、

- (4 R) - 1 - (4 - { [(ジメチルアミノ) アセチル] アミノ } フェニル) - 7,
8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピ
ン - 3 - カルボキサミド、

- (4 S) - 1 - (4 - { [(ジメチルアミノ) アセチル] アミノ } フェニル) - 7,
8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピ
ン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - (4 - { [(1 - メチルピペ

10

20

30

40

50

- リジン - 4 - イル)カルボニル]アミノ}フェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3
 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
 - (4 S) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - (4 - { [(1 - メチルピ
 ペリジン - 4 - イル)カルボニル]アミノ}フェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2,
 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
 - (4 R) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - (4 - { [(1 - メチルピ
 ペリジン - 4 - イル)カルボニル]アミノ}フェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2,
 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
 - (±) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [(ピペリジン - 4 -
 イルカルボニル)アミノ]フェニル} - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼ
 ピン - 3 - カルボキサミド、
 - (±) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [(モルホリン - 4 -
 イルアセチル)アミノ]フェニル} - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼ
 ピン - 3 - カルボキサミド、
 - (±) - 1 - (4 - { [(1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル)カルボニル]アミノ
 }フェニル) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2,
 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
 - (4 S) - 1 - (4 - { [(1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル)カルボニル]アミ
 ノ}フェニル) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2
 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
 - (4 R) - 1 - (4 - { [(1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル)カルボニル]アミ
 ノ}フェニル) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2
 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
 - (±) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - (4 - {メチル[(メチルア
 ミノ)アセチル]アミノ}フェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼ
 ピン - 3 - カルボキサミド、
 - (±) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - (4 - { [(4 - メチルピペ
 ラジン - 1 - イル)アセチル]アミノ}フェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 -
 ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
 - (4 R) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - (4 - { [(4 - メチルピ
 ペラジン - 1 - イル)アセチル]アミノ}フェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3
 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
 - (4 S) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - (4 - { [(4 - メチルピ
 ペラジン - 1 - イル)アセチル]アミノ}フェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3
 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
 - (±) - 4 - ({ 4 - [7, 8 - ジメトキシ - 4 - メチル - 3 - (メチルカルバモイ
 ル) - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル]フェニル}カル
 バモイル)ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル、
 - (4 S) - 4 - ({ 4 - [7, 8 - ジメトキシ - 4 - メチル - 3 - (メチルカルバモ
 イル) - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル]フェニル}カ
 ルバモイル)ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル、
 - (4 R) - 4 - ({ 4 - [7, 8 - ジメトキシ - 4 - メチル - 3 - (メチルカルバモ
 イル) - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル]フェニル}カ
 ルバモイル)ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル、
 - (±) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [(1 - メチルピペリ
 ジン - 4 - イル)オキシ]フェニル} - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼ
 ピン - 3 - カルボキサミド、
 - (4 S) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [(1 - メチルピペ
 リジン - 4 - イル)オキシ]フェニル} - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジア
 ゼピン - 3 - カルボキサミド、

10

20

30

40

50

- (±) - 1 - { 4 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル } - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (4R) - 1 - { 4 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル } - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (4S) - 1 - { 4 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル } - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (±) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [(1 - メチルアゼチジン - 3 - イル)オキシ]フェニル } - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (±) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - (4 - フェノキシフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (±) - 1 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ)フェニル] - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (±) - 8 - クロロ - 1 - { 4 - [(2 - フルオロピリジン - 3 - イル)アミノ]フェニル } - N, 4 - ジメチル - 7 - (トリフルオロメトキシ) - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (±) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [メチル(1 - メチルピペリジン - 4 - イル)アミノ]フェニル } - 8 - (トリフルオロメトキシ) - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (4S) - 8 - メトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - (4 - { [(1 - メチル - 1 H - ピロル - 2 - イル)カルボニル]アミノ }フェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (4S) - 8 - メトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [(1, 2, 3 - チアジアゾル - 4 - イルカルボニル)アミノ]フェニル } - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (±) - 1 - (4 - { [(ジメチルアミノ)アセチル]アミノ }フェニル) - 8 - メトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (±) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [(メチルスルホニル)アミノ]フェニル } - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (4S) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [(ピリジン - 3 - イルスルホニル)アミノ]フェニル } - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (4S) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルスルホニル)アミノ]フェニル } - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (±) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [メチル(メチルスルホニル)アミノ]フェニル } - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (±) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [(フェニルスルホニル)アミノ]フェニル } - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、
- (±) - 1 - { 4 - [(ベンジルスルホニル)アミノ]フェニル } - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - (4 - { [(トリフルオロメチル)スルホニル]アミノ}フェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 1 - { 4 - [(シクロプロピルスルホニル)アミノ]フェニル } - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 1 - [4 - (ベンジルオキシ)フェニル] - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド、

- (±) - 1 - { 4 - [(N, N - ジメチルグリシル)(メチル)アミノ]フェニル } - 4 - エチル - 7, 8 - ジメトキシ - N - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド

および

- (±) - 4 - イソプロピル - 7, 8 - ジメトキシ - N - メチル - 1 - { 4 - [メチル(1 - メチル - 1 H - イミダゾル - 2 - イル)アミノ]フェニル } - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド

ならびにその多形体、互変異性体、溶媒和物、生理学的に許容され得る塩および該塩の溶媒和物が重要である。

【0169】

一般式(I)において、Xは酸素またはイオウ原子を表し得る。

【0170】

一般式(I)において、Xは好ましくは酸素原子を表す。

【0171】

一般式(I)において、R^{1a}は - OR⁶または - NR⁷R⁸を表し得る。

【0172】

一般式(I)において、R^{1a}は好ましくは - OR⁶を表す。

【0173】

一般式(I)において、R^{1a}は好ましくは - NR⁷R⁸を表す。

【0174】

一般式(I)において、R^{1b}は好ましくは水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノを表すか、またはC₁ ~ C₃ - アルキル - 、C₁ ~ C₃ - アルコキシ - 、フルオロ - C₁ ~ C₃ - アルキル - もしくはフルオロ - C₁ ~ C₃ - アルコキシ原子団を表す。

【0175】

一般式(I)において、R^{1b}は特に好ましくは水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、メチル - 、メトキシ - またはトリフルオロメチル - を表す。

【0176】

一般式(I)において、R^{1b}は特に好ましくは水素、フッ素、塩素、臭素またはシアノを表す。

【0177】

一般式(I)において、R^{1b}は特に好ましくは水素、フッ素、メチル - 、メトキシ - またはトリフルオロメチル - を表す。

【0178】

一般式(I)において、R^{1b}は特に好ましくは水素、フッ素または塩素を表す。

【0179】

一般式(I)において、R^{1b}は非常に特に好ましくは水素またはフッ素を表す。

【0180】

一般式(I)において、R^{1b}は非常に特に好ましくは水素を表す。

【0181】

一般式(I)において、R^{1b}は非常に特に好ましくはフッ素を表す。

【0182】

一般式(I)において、R^{1c}は好ましくは水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノを表

10

20

30

40

50

すか、または $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ -、フルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - もしくはフルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ原子団を表す。

【0183】

一般式 (I) において、 R^1 は特に好ましくは水素を表す。

【0184】

一般式 (I) において、 R^2 は $C_1 \sim C_3$ - アルキル - もしくはトリフルオロメチル - または C_3 - もしくは C_4 - シクロアルキル原子団を表し得る。

【0185】

一般式 (I) において、 R^2 は好ましくはメチル - またはエチル - を表す。

【0186】

一般式 (I) において、 R^2 は特に好ましくはメチル - を表す。

【0187】

一般式 (I) において、 R^3 は $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ -、アミノ - または $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノ - を表し得る。

【0188】

一般式 (I) において、 R^3 は特に好ましくは $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノ - を表す。

【0189】

一般式 (I) において、 R^3 は特に好ましくは $C_1 \sim C_2$ - アルキルアミノ - を表す。

【0190】

一般式 (I) において、 R^3 は非常に特に好ましくはメチルアミノ - を表す。

【0191】

一般式 (I) において、 R^4 および R^5 は互いに独立して、水素、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノカルボニル -、フッ素、塩素、臭素を表し得るか、または

$C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ -、 $C_1 \sim C_6$ - アルキルアミノ -、 $C_1 \sim C_6$ - アルキルカルボニルアミノ -、 $C_1 \sim C_6$ - アルキルアミノカルボニル - もしくは $C_1 \sim C_6$ - アルキルアミノスルホニル - (これらは、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ -、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ - アルキルアミノ -、アミノ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、3 ~ 8 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団および 5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団 (ここで、記載の該単環式のヘテロシクリルおよび該ヘテロアリアル原子団はその一部分が $C_1 \sim C_3$ - アルキルによる一置換のものであってもよい) からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい) を表し得るか、

または

$C_3 \sim C_{10}$ - シクロアルキル - (該シクロアルキルは、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ -、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ - アルキルアミノ -、アミノ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ - アルキルアミノ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル、ハロ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ - および 3 ~ 8 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい) を表し得るか、

または

5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル - (該ヘテロアリアルは、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ -、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ - アルキルアミノ -、アミノ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ - アルキルアミノ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル、ハロ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ -、 $C_3 \sim C_{10}$ - シクロアルキルおよび 3 ~ 8 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団からなる群からの同一もしくは

10

20

30

40

50

異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい)を表し得るか、
または

3～8個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル - (該ヘテロシクリルは、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、カルボキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ -、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ - $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ -、アミノ - $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ - $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ -、 $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキル - および3～8個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい)を表し得るか、

10

または

フェニル - (該フェニルは、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ -、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ - $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ -、アミノ - $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノカルボニル -、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノスルホニル -、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ - $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ -、 $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキル - および3～8個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい)を表し得る。

20

【0192】

一般式(I)において、 R^4 および R^5 は互いに独立して、好ましくは水素、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノカルボニル -、フッ素、塩素、臭素を表すか、
または

$C_1 \sim C_6$ -アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ -、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ -、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルカルボニルアミノ -、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノカルボニル - もしくは $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノスルホニル - (これらは、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ -、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ - $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ - もしくはアミノ - $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、3～8個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団および5個もしくは6個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団(ここで、記載の該単環式のヘテロシクリルおよび該ヘテロアリアル原子団はその一部分が $C_1 \sim C_3$ -アルキルによる一置換のものであってもよい)からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい)を表すか、

30

または

5個もしくは6個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル - (該ヘテロアリアルは、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ -、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ - $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ -、アミノ - $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ - $C_1 \sim C_6$ -アルキル、ハロ - $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ -、 $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキル および3～8個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい)を表すか、

40

または

3～8個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル - (該ヘテロシクリルは、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、カルボキシ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ -、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ - $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ -、アミノ - $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ - $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ -、 $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキル - および3～

50

8 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい)を表す。

【0193】

一般式(I)において、 R^4 および R^5 は互いに独立して、特に好ましくは水素、ヒドロキシ、シアノ、フッ素、塩素、臭素、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-、フルオロ- $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-を表す。

【0194】

一般式(I)において、 R^4 は特に好ましくは水素、ヒドロキシ、シアノ、フッ素、塩素、臭素、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-、フルオロ- $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-を表す。

【0195】

一般式(I)において、 R^5 は特に好ましくは水素、ヒドロキシ、シアノ、フッ素、塩素、臭素、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-、フルオロ- $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-を表す。

10

【0196】

一般式(I)において、 R^4 および R^5 は互いに独立して、非常に特に好ましくは水素、塩素、メトキシ-またはトリフルオロメトキシ-を表す。

【0197】

一般式(I)において、 R^4 は非常に特に好ましくは水素、塩素、メトキシ-またはトリフルオロメトキシ-を表す。

【0198】

一般式(I)において、 R^5 は非常に特に好ましくは水素、塩素、メトキシ-またはトリフルオロメトキシ-を表す。

20

【0199】

一般式(I)において、 R^4 は格別に好ましくは水素またはメトキシ-を表す。

【0200】

一般式(I)において、 R^4 は格別に好ましくは水素を表す。

【0201】

一般式(I)において、 R^4 は格別に好ましくはメトキシ-を表す。

【0202】

一般式(I)において、 R^5 は非常に特に好ましくはメトキシ-またはトリフルオロメトキシ-を表す。

30

【0203】

一般式(I)において、 R^5 は非常に特に好ましくはメトキシ-を表す。

【0204】

一般式(I)において、 R^5 は非常に特に好ましくはトリフルオロメトキシ-を表す。

【0205】

一般式(I)において、 R^6 は、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル-もしくは $C_2 \sim C_6$ -アルキル-(該アルキルは $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ-による一置換のものである)、または

3~8個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団(該原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニル-、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル-、フェニル- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-もしくは $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル-による一置換のものであってもよい)、

40

または

単環式もしくは二環式のアリール-もしくはヘテロアリール原子団(ここで、記載の該原子団は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、フルオロ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノ-、アミノ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノカルボニル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノスルホニル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニルアミノ-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルスルホニルアミノ-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルスルホニル-およびトリフルオロメトキシ-からなる群

50

からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表し得る。

【0206】

一般式(I)において、 R^6 はまた、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル-もしくは $C_2 \sim C_6$ -アルキル-(該アルキルは $C_1 \sim C_6$ -アルキルアミノ-による一置換のものである)、

または

3~8個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団(該原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニル-、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル-、フェニル- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-もしくは $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル-による一置換のものであってもよい)、

または

単環式もしくは二環式のアリール-もしくはヘテロアリール原子団(ここで、記載の該原子団は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、フルオロ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノ-、アミノ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノカルボニル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノスルホニル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニルアミノ-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルスルホニルアミノ-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルスルホニル-およびトリフルオロメトキシ-からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい)、

または

ベンジル原子団

を表し得、

ここで、含まれたフェニル原子団は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、フルオロ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノ-、アミノ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノカルボニル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノスルホニル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニルアミノ-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルスルホニルアミノ-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルスルホニル-およびトリフルオロメトキシ-からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよく、

含まれたメチレン基は、ヒドロキシ基または1つもしくは2つの $C_1 \sim C_3$ -アルキル基で置換されていてもよい。

【0207】

一般式(I)において、 R^6 は好ましくは、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル-もしくは $C_2 \sim C_6$ -アルキル-(該アルキルは $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノ-による一置換のものである)を表すか、

または

4~7個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団(該原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニル-、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル-、ベンジル-または $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル-による一置換のものであってもよい)を表すか、

または

フェニルあるいは5個もしくは6個の環内原子を有する単環式ヘテロアリール原子団(ここで、記載の該原子団は、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、ハロゲンおよび $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい)を表す。

【0208】

一般式(I)において、 R^6 はさらに、好ましくは、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル-もしくは $C_2 \sim C_6$ -アルキル-(該アルキルは $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノ-による一置

10

20

30

40

50

換のものである)を表すか、

または

4~7個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団(該原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニル-、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル-、ベンジル-または $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル-による一置換のものであってもよい)を表すか、

または

フェニルあるいは5個もしくは6個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団(ここで、記載の該原子団は、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、ハロゲンおよび $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい)を表すか、

または

ベンジル原子団を表し、ここで、含まれたフェニル原子団は、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、ハロゲンおよび $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい。

【0209】

一般式(I)において、 R^6 は特に好ましくは、 $C_2 \sim C_4$ -アルキル-(該アルキルは $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノ-による一置換のものである)を表すか、もしくは4~7個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団(該原子団は、メチル-、エチル-、アセチル-もしくはtert-ブトキシカルボニル-による一置換のものであってもよい)を表すか、

または

フェニル原子団(該原子団は、メチル-、エチル-、フッ素、塩素、臭素、メトキシ-およびエトキシ-からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい)を表す。

【0210】

一般式(I)において、 R^6 は特に好ましくは、 $C_2 \sim C_4$ -アルキル-(該アルキルは $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノ-による一置換のものである)を表すか、もしくは4~7個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団(該原子団は、メチル-、エチル-、アセチル-もしくはtert-ブトキシカルボニル-による一置換のものであってもよい)を表すか、

または

フェニル原子団(該原子団は、メチル-、エチル-、フッ素、塩素、臭素、メトキシ-およびエトキシ-からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい)を表すか、

または

ベンジル原子団を表し、ここで、含まれたフェニル原子団は、メチル-、エチル-、フッ素、塩素、臭素、メトキシ-およびエトキシ-からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい。

【0211】

一般式(I)において、 R^6 は特に好ましくは $C_2 \sim C_4$ -アルキル-(該アルキルは $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノ-による一置換のものである)を表すか、または4~7個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団(該原子団は、メチル-、エチル-、アセチル-もしくはtert-ブトキシカルボニル-による一置換のものであってもよい)を表す。

【0212】

一般式(I)において、 R^6 は特に好ましくは $C_2 \sim C_4$ -アルキルを表し、該アルキルは $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノ-による一置換である。

【0213】

一般式(I)において、 R^6 は特に好ましくは4~7個の環内原子を有する単環式ヘテ

10

20

30

40

50

ロシクリル原子団（該原子団は、メチル -、エチル -、アセチル - もしくは *tert* - プロキシカルボニル - による一置換のものであってもよい）を表す。

【0214】

一般式 (I) において、 R^6 は特に好ましくはフェニル原子団を表し、該フェニル原子団は、メチル -、エチル -、フッ素、塩素、臭素、メトキシ - およびエトキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい。

【0215】

一般式 (I) において、 R^6 は特に好ましくはベンジル原子団を表し、ここで、含まれたフェニル原子団は、メチル -、エチル -、フッ素、塩素、臭素、メトキシ - およびエトキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい。

10

【0216】

一般式 (I) において、 R^6 は非常に特に好ましくは *N,N* - ジメチルアミノエチル - を表すか、または

【化37】



【0217】

（式中、各場合の「*」は分子の残部との結合点を示す）から選択される一置換のヘテロシクリル原子団を表すか、またはフッ素原子で置換されていてもよいフェニル原子団を表す。

20

【0218】

一般式 (I) において、 R^6 は非常に特に好ましくは *N,N* - ジメチルアミノエチル - を表すか、または

【化38】



30

【0219】

（式中、各場合の「*」は分子の残部との結合点を示す）から選択される一置換のヘテロシクリル原子団を表すか、またはフッ素原子で置換されていてもよいフェニル原子団を表すか、またはベンジル原子団を表す。

【0220】

一般式 (I) において、 R^6 は非常に特に好ましくは *N,N* - ジメチルアミノエチル - を表す。

【0221】

一般式 (I) において、 R^6 は非常に特に好ましくは

40

【化39】



【0222】

（式中、各場合の「*」は分子の残部との結合点を示す）から選択される一置換のヘテロシクリル原子団を表す。

【0223】

一般式 (I) において、 R^6 は非常に特に好ましくはフッ素原子で置換されていてもよ

50

いフェニル原子団を表す。

【0224】

一般式(I)において、 R^6 は非常に特に好ましくはベンジル原子団を表す。

【0225】

一般式(I)において、 R^6 は格別に好ましくは $C_2 \sim C_4$ -アルキル-(該アルキルは $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノ-による一置換のものである)を表すか、または6個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団(該原子団はメチル-による一置換のものであってもよい)を表す。

【0226】

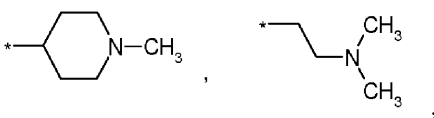
一般式(I)において、 R^6 は格別に好ましくは6個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団(該原子団はメチル-による一置換のものであってもよい)を表す。

10

【0227】

一般式(I)において、 R^6 はさらに、格別に好ましくは

【化40】



【0228】

(式中、各場合の「*」は分子の残部との結合点を示す)

から選択される原子団を表す。

20

【0229】

一般式(I)において、 R^7 は $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル-もしくは $C_2 \sim C_6$ -アルキル-(該アルキルは $-NR^9R^{10}$ による一置換のものである)を表し得るか、または

- $C(=O)R^{11}$ 基を表すか、

または

- $S(=O)_2R^{12}$ 基を表すか、

または

3~8個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団、橋状結合型 $C_6 \sim C_{12}$ -ヘテロシクロアルキル原子団、 $C_5 \sim C_{12}$ -ヘテロスピロシクロアルキル原子団もしくは $C_6 \sim C_{12}$ -ヘテロピシクロアルキル原子団(ここで、記載の該原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニル-、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル-、フェニル- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-および $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル-からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい)

30

または

単環式もしくは二環式のアリール-もしくはヘテロアリール原子団(ここで、記載の該原子団は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、フルオロ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノ-、アミノ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノカルボニル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノスルホニル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニルアミノ-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルスルホニルアミノ-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルスルホニル-およびトリフルオロメトキシ-からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい)を表すか、

40

または

フェニル-あるいは5個もしくは6個の環内原子を有する単環式ヘテロアリール原子団
フェニル-あるいは5個もしくは6個の環内原子を有する単環式ヘテロアリール原子団による一置換のフルオロ- $C_1 \sim C_3$ -アルキルもしくは $C_1 \sim C_3$ -アルキル(ここで、記載の該フェニルおよび該ヘテロアリール原子団は、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、ハロゲン

50

および $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであり得る)を表す。

【0230】

一般式 (I) において、 R^7 は好ましくは $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - もしくは $C_2 \sim C_6$ - アルキル - (該アルキルは $-NR^9R^{10}$ による一置換のものである) を表すか、

または

- $C(=O)R^{11}$ 基を表すか、

または

- $S(=O)_2R^{12}$ 基を表すか、

または

4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団もしくは橋状結合型 $C_6 \sim C_{12}$ - ヘテロシクロアルキル原子団 (ここで、記載の該原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニル -、ベンジル - または $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表すか、

または

フェニル - あるいは 5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団 (ここで、記載の該原子団は、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、ハロゲンおよび $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表すか、

または

フェニル - あるいは 5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団による一置換のフルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル もしくは $C_1 \sim C_3$ - アルキル (ここで、記載の該フェニルおよび該ヘテロアリアル原子団は、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、ハロゲンおよび $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであり得る) を表す。

【0231】

一般式 (I) において、 R^7 は好ましくは $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - または $C_2 \sim C_6$ - アルキル - (該アルキルは $-NR^9R^{10}$ による一置換のものである) を表す。

【0232】

一般式 (I) において、 R^7 は好ましくは $-C(=O)OR^{11}$ 基を表す。

【0233】

一般式 (I) において、 R^7 は好ましくは $-S(=O)_2R^{12}$ 基を表す。

【0234】

一般式 (I) において、 R^7 は好ましくは 4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団または橋状結合型 $C_6 \sim C_{12}$ - ヘテロシクロアルキル原子団 (ここで、記載の該原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニル -、ベンジル - または $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表す。

【0235】

一般式 (I) において、 R^7 は好ましくはフェニル - あるいは 5 個または 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団 (ここで、記載の該原子団は、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、ハロゲンおよび $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - からなる群からの同一または異なる置換基による一置換または二置換のものであってもよい) を表す。

【0236】

一般式 (I) において、 R^7 は好ましくはフェニル - あるいは 5 個または 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団による一置換のフルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル または $C_1 \sim C_3$ - アルキル (ここで、記載の該フェニルおよび該ヘテロアリアル原子団は、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、ハロゲンおよび $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - からなる群からの同一または異なる置換基による一置換または二置換のものであり得る) を表す。

10

20

30

40

50

【0237】

一般式 (I) において、 R^7 は特に好ましくは $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - もしくは $C_2 \sim C_4$ - アルキル - (該アルキルは - NR^9R^{10} による一置換のものである) を表すか、

または

- $C(=O)R^{11}$ 基を表すか、

または

- $S(=O)_2R^{12}$ 基を表すか、

または

4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団もしくは橋状結合型 $C_6 \sim C_{10}$ - ヘテロシクロアルキル原子団 (ここで、記載の該原子団は、メチル - 、エチル - 、アセチル - もしくは tert - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表すか、

または

フェニルあるいは 5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団 (ここで、記載の該原子団は、メチル - 、エチル - 、フッ素、塩素、臭素、メトキシおよびエトキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表すか、

または

フェニル - あるいは 5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団による一置換のフルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキルもしくは $C_1 \sim C_3$ - アルキル (ここで、記載の該フェニルおよび該ヘテロアリアル原子団は、メチル - 、エチル - 、フッ素、塩素および臭素からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであり得る) を表す。

【0238】

一般式 (I) において、 R^7 は特に好ましくは $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - または $C_2 \sim C_4$ - アルキル - (該アルキルは - NR^9R^{10} による一置換のものである) を表す。

【0239】

一般式 (I) において、 R^7 は特に好ましくは 4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団もしくは橋状結合型 $C_6 \sim C_{10}$ - ヘテロシクロアルキル原子団 (ここで、記載の該原子団は、メチル - 、エチル - 、アセチル - もしくは tert - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表す。

【0240】

一般式 (I) において、 R^7 は特に好ましくはフェニルあるいは 5 個または 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団 (ここで、記載の該原子団は、メチル - 、エチル - 、フッ素、塩素、臭素、メトキシおよびエトキシ - からなる群からの同一または異なる置換基による一置換または二置換のものであってもよい) を表す。

【0241】

一般式 (I) において、 R^7 は特に好ましくはフェニル - あるいは 5 個または 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団による一置換のフルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキルもしくは $C_1 \sim C_3$ - アルキル (ここで、記載の該フェニルおよび該ヘテロアリアル原子団は、メチル - 、エチル - 、フッ素、塩素および臭素からなる群からの同一または異なる置換基による一置換または二置換のものであり得る) を表す。

【0242】

一般式 (I) において、 R^7 は非常に特に好ましくは N, N - ジメチルアミノエチルもしくは N, N - ジメチルアミノプロピルを表すか、

または

- $C(=O)R^{11}$ 基を表すか、

または

10

20

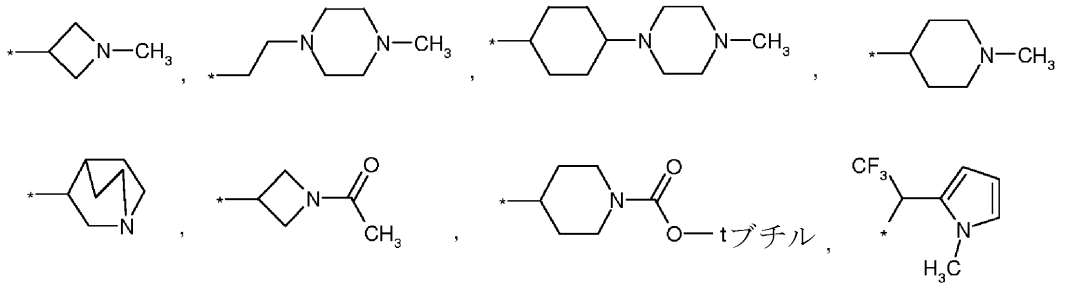
30

40

50

- S(=O)₂R^{1 2}基を表すか、
または

【化41】



10

【0243】

(式中、各場合の「*」は分子の残部との結合点を示す)
から選択される原子団を表すか、
または

フルオロフェニル -、ピリジル -、フルオロピリジル -、ジメチルオキサゾリル -、メチルピラゾリル -、メトキシオキサジアゾリル -、ピリダジニル - もしくはメチルイミダゾリル - を表す。

【0244】

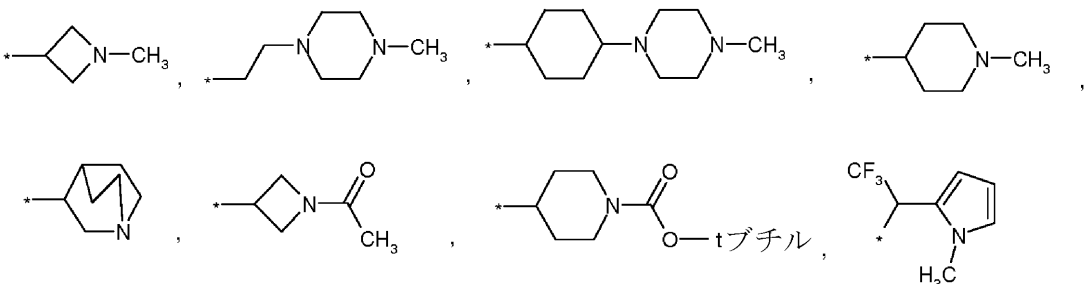
一般式(I)において、R⁷は非常に特に好ましくはN,N-ジメチルアミノエチル - またはN,N-ジメチルアミノプロピル - を表す。

20

【0245】

一般式(I)において、R⁷は非常に特に好ましくは

【化42】



30

【0246】

(式中、各場合の「*」は分子の残部との結合点を示す)
から選択される原子団を表す。

【0247】

一般式(I)において、R⁷は非常に特に好ましくはフルオロフェニル -、ピリジル -、フルオロピリジル -、ジメチルオキサゾリル -、メチルピラゾリル -、メトキシオキサジアゾリル -、ピリダジニル - もしくはメチルイミダゾリル - を表す。

【0248】

一般式(I)において、R⁷は格別に好ましくはC₃~C₇-シクロアルキル - もしくはC₂~C₄-アルキル - (該アルキルは-NR⁹R¹⁰による一置換のものである) を表すか、

40

または

- C(=O)R^{1 1}基を表すか、

または

を表すか、- S(=O)R^{1 2}基、

または

6個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団を表すか、もしくはアザピシクロ[2.2.2]オクト-3-イル - (ここで、記載の該原子団はメチル -、アセチル - も

50

しくは *tert*-ブトキシカルボニル-による一置換のものであってもよい)を表すか、または

フェニルあるいは5個もしくは6個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団(ここで、記載の該原子団は、メチル-、フルオロもしくはメトキシ-からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい)を表す。

【0249】

一般式(I)において、 R^7 は格別に好ましくは6個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団を表すか、またはアザピシクロ[2.2.2]オクト-3-イル-を表し、ここで、記載の該原子団はメチル-、アセチル-または*tert*-ブトキシカルボニル-による一置換のものであってもよい。

10

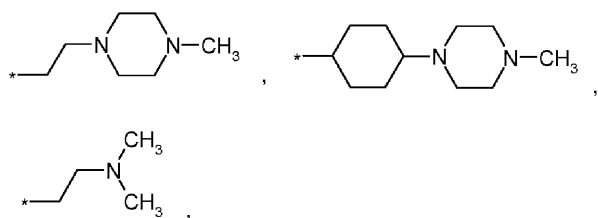
【0250】

一般式(I)において、 R^7 は格別に好ましくはフェニルあるいは5個または6個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団(ここで、記載の該原子団は、メチル-、フッ素およびメトキシ-からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい)を表す。

【0251】

一般式(I)において、 R^7 はさらに、格別に好ましくは

【化43】



20

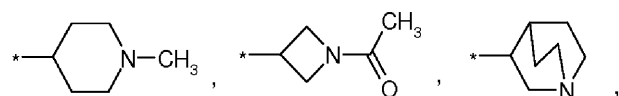
【0252】

から選択される原子団を表すか、または

-C(=O) R^{11} 基を表すか、

または

【化44】



30

【0253】

から選択される原子団を表すか、または

【0270】

一般式(I)において、 R^9 および R^{10} は互いに独立して、水素または $C_1 \sim C_6$ -アルキル-を表し得るか、または

これらが結合している窒素原子と一体になって、3～8個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団(該原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニル-、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル-、フェニル- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-もしくは $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル-による一置換のものであってもよい)を表す。

【0271】

10

一般式(I)において、 R^9 および R^{10} は互いに独立して、好ましくは水素もしくは $C_1 \sim C_3$ -アルキル-を表すか、または

これらが結合している窒素原子と一体になって、4～7個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団(該原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニル-、ベンジル-または $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル-による一置換のものであってもよい)を表す。

【0272】

一般式(I)において、 R^9 および R^{10} は互いに独立して、好ましくは水素または $C_1 \sim C_3$ -アルキル-を表す。

20

【0273】

一般式(I)において、 R^9 および R^{10} は好ましくは、これらが結合している窒素原子と一体になって、4～7個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団(該原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキルカルボニル-、ベンジル-または $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル-による一置換のものであってもよい)を表す。

【0274】

一般式(I)において、 R^9 および R^{10} は互いに独立して、特に好ましくは水素もしくは $C_1 \sim C_3$ -アルキル-を表すか、または

30

これらが結合している窒素原子と一体になって、4～7個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団(該原子団は、メチル-、エチル-、アセチル-もしくはtert-ブトキシカルボニル-による一置換のものであってもよい)を表す。

【0275】

一般式(I)において、 R^9 および R^{10} は特に好ましくは、これらが結合している窒素原子と一体になって、4～7個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団(該原子団は、メチル-、エチル-、アセチル-もしくはtert-ブトキシカルボニル-による一置換のものであってもよい)を表す。

【0276】

一般式(I)において、 R^9 および R^{10} は特に好ましくは、これらが結合している窒素原子と一体になって、4～7個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団(該原子団は、メチル-、アセチル-またはtert-ブトキシカルボニル-による一置換のものであってもよい)を表す。

40

【0277】

一般式(I)において、 R^9 および R^{10} は互いに独立して、特に好ましくは水素または $C_1 \sim C_2$ -アルキル-を表す。

【0278】

一般式(I)において、 R^9 および R^{10} は非常に特に好ましくは水素またはメチル-を表す。

【0279】

50

一般式 (I) において、 R^9 は非常に特に好ましくはメチルを表す。

【 0 2 8 0 】

一般式 (I) において、 R^{10} は非常に特に好ましくはメチルを表す。

【 0 2 8 1 】

一般式 (I) において、 R^9 は非常に特に好ましくは水素を表す。

【 0 2 8 2 】

一般式 (I) において、 R^{10} は非常に特に好ましくは水素を表す。

【 0 2 8 3 】

一般式 (I) において、 R^9 および R^{10} は非常に特に好ましくは水素またはメチル - を表す。

10

【 0 2 8 4 】

一般式 (I) において、 R^9 および R^{10} は非常に特に好ましくは、これらが結合している窒素原子と一体になって、モルホリニル - または N - メチルピペラジニルを表す。

【 0 2 8 5 】

一般式 (I) において、 R^{11} は $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - もしくは $C_1 \sim C_6$ - アルキル - (該アルキルは - NR^9R^{10} による一置換のものである) を表し得るか、または

3 ~ 8 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団、橋状結合型 $C_6 \sim C_{12}$ - ヘテロシクロアルキル原子団、 $C_5 \sim C_{12}$ - ヘテロスピロシクロアルキル原子団もしくは $C_6 \sim C_{12}$ - ヘテロピシクロアルキル原子団 (ここで、記載の該原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニル - 、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル - 、フェニル - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - および $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい)、

20

または

単環式もしくは二環式のアリール - もしくはヘテロアリール原子団 (ここで、記載の該原子団は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル、フルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - 、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノ - 、アミノ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノカルボニル - 、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノスルホニル - 、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニルアミノ - 、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルスルホニルアミノ - 、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニル - 、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルスルホニル - およびトリフルオロメトキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表す。

30

【 0 2 8 6 】

一般式 (I) において、 R^{11} は好ましくは $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - もしくは $C_1 \sim C_6$ - アルキル - (該アルキルは - NR^9R^{10} による一置換のものである) を表すか、

または

4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団もしくは橋状結合型 $C_6 \sim C_{12}$ - ヘテロシクロアルキル原子団 (ここで、記載の該原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニル - 、フェニル - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - もしくは $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表すか、

40

または

フェニル - あるいは 5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリール原子団 (ここで、記載の該原子団は、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、ハロゲンおよび $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表す。

【 0 2 8 7 】

50

一般式 (I) において、 R^{11} は好ましくは $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - または $C_1 \sim C_6$ - アルキル - (該アルキルは $-NR^9R^{10}$ による一置換のものである) を表す。

【0288】

一般式 (I) において、 R^{11} は好ましくは 4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団または橋状結合型 $C_6 \sim C_{12}$ - ヘテロシクロアルキル原子団 (ここで、記載の該原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニル -、フェニル - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - または $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表す。

【0289】

一般式 (I) において、 R^{11} は好ましくはフェニルあるいは 5 個または 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリール原子団 (ここで、記載の該原子団は、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、ハロゲンおよび $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - からなる群からの同一または異なる置換基による一置換または二置換のものであってもよい) を表す。

10

【0290】

一般式 (I) において、 R^{11} は特に好ましくは $-NR^9R^{10}$ による一置換の $C_1 \sim C_4$ - アルキルを表すか、

または

4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団もしくは橋状結合型 $C_6 \sim C_{10}$ - ヘテロシクロアルキル原子団 (ここで、記載の該原子団は、メチル -、エチル -、アセチル -、ベンジル - もしくは

20

tert - ブトキシカルボニル
による一置換のものであってもよい)

を表すか、

または

フェニルあるいは 5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリール原子団 (ここで、記載の該原子団は、メチル -、エチル -、フッ素、塩素もしくは臭素からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表す。

【0291】

一般式 (I) において、 R^{11} は特に好ましくは $-NR^9R^{10}$ による一置換の $C_1 \sim C_4$ - アルキルを表す。

30

【0292】

一般式 (I) において、 R^{11} は特に好ましくは 4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団または橋状結合型 $C_6 \sim C_{10}$ - ヘテロシクロアルキル原子団 (ここで、記載の該原子団は、メチル -、エチル -、アセチル -、ベンジル - または *tert* - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表す。

【0293】

一般式 (I) において、 R^{11} は特に好ましくはフェニルあるいは 5 個または 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリール原子団 (ここで、記載の該原子団は、メチル -、エチル -、フッ素、塩素または臭素からなる群からの同一または異なる置換基による一置換または二置換のものであってもよい) を表す。

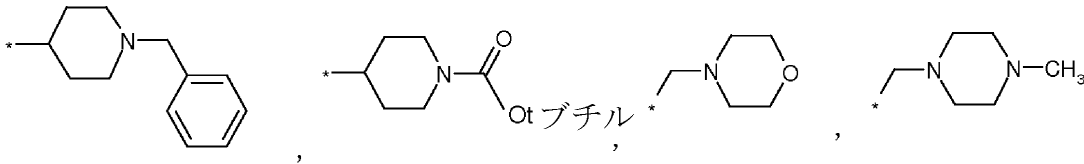
40

【0294】

一般式 (I) において、 R^{11} は非常に特に好ましくは $-CH_2-NH(CH_3)$ 、 $-CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-S(=O)_2-CH_3$ 、メチルピロリル - もしくはチアジアゾリル - を表すか、

または

【化51】



【0295】

(式中、各場合の「*」は分子の残部との結合点を示す)
から選択される原子団を表す。

【0296】

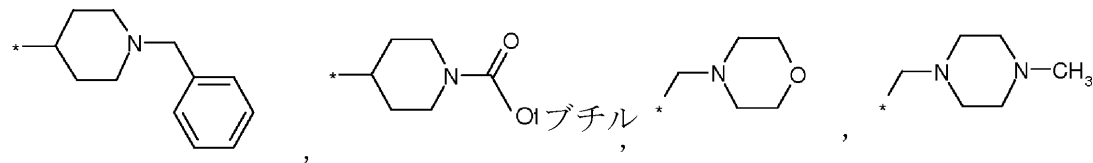
一般式(I)において、 R^{11} は非常に特に好ましくは $-CH_2-NH(CH_3)$ 、 $-CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-S(=O)_2-CH_3$ 、メチルピロリル-またはチアジアゾリル-を表す。

10

【0297】

一般式(I)において、 R^{11} は非常に特に好ましくは

【化52】



20

【0298】

(式中、各場合の「*」は分子の残部との結合点を示す)
から選択される原子団を表す。

【0299】

一般式(I)において、 R^{11} は格別に好ましくは $-NR^9R^{10}$ による一置換の C_1 ~ C_2 -アルキルを表すか、
または

5個もしくは6個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団(該原子団はメチル-、ベンジル-、アセチル-もしくはtert-ブトキシカルボニル-による一置換のものであってもよい)を表す。

30

【0300】

一般式(I)において、 R^{11} は格別に好ましくは $-NR^9R^{10}$ による一置換の C_1 ~ C_2 -アルキルを表す。

【0301】

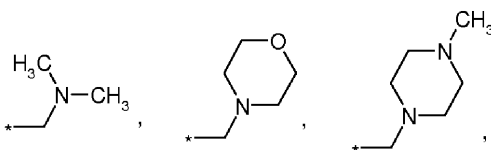
一般式(I)において、 R^{11} は格別に好ましくは5個または6個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団(該原子団はメチル-、ベンジル-、アセチル-またはtert-ブトキシカルボニル-による一置換のものであってもよい)を表す。

【0302】

一般式(I)において、 R^{11} はさらに、格別に好ましくは

40

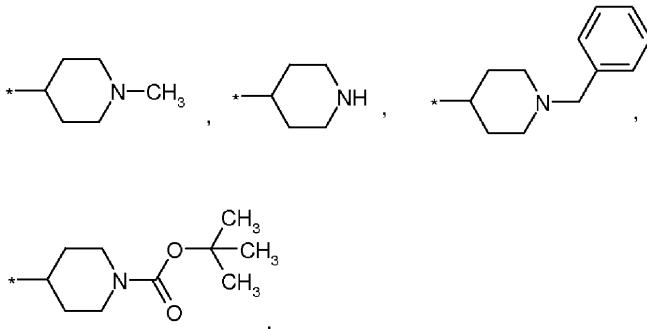
【化53】



【0303】

から選択される原子団を表すか、
または

【化54】



10

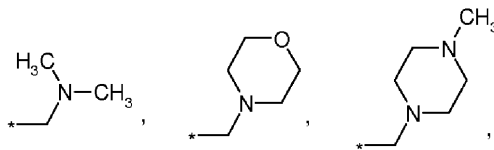
【0304】

(式中、各場合の「*」は分子の残部との結合点を示す)
から選択される原子団を表す。

【0305】

一般式(I)において、 R^{11} はさらに、格別に好ましくは

【化55】



20

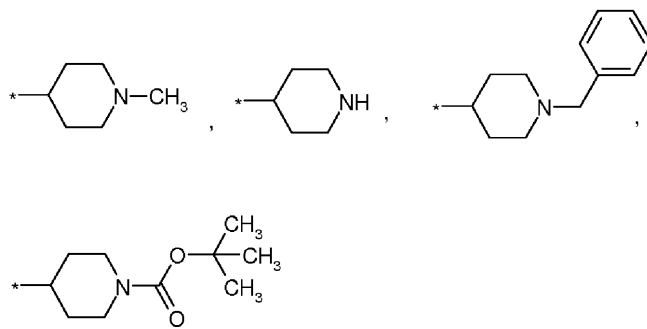
【0306】

(式中、各場合の「*」は分子の残部との結合点を示す)
から選択される原子団を表す。

【0307】

一般式(I)において、 R^{11} はさらに、格別に好ましくは

【化56】



30

【0308】

(式中、各場合の「*」は分子の残部との結合点を示す)
から選択される原子団を表す。

【0309】

一般式(I)において、 R^{12} は $C_1 \sim C_6$ -アルキル-(該アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $-NR^{10}R^{11}$ 、フェニル、5個もしくは6個の環内原子を有する単環式ヘテロアリアル原子団あるいは3~8個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい、

40

ここで、

該フェニルおよび5個もしくは6個の環内原子を有する該単環式ヘテロアリアル原子団はその一部分が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、トリフルオロメチル、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ、およびトリフルオロメトキシ、からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換~三置換のものであり得、

該単環式ヘテロシクリル原子団はその一部分が、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル、 C

50

$C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニル -、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル -、フェニル - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - および $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表し得るか、
または

$C_3 \sim C_{10}$ - シクロアルキル - (該シクロアルキルは、フッ素、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - および - $NR^{10}R^{11}$ からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい) を表すか、
または

3 ~ 8 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団、橋状結合型 $C_6 \sim C_{12}$ - ヘテロシクロアルキル原子団、 $C_5 \sim C_{12}$ - ヘテロスピロシクロアルキル原子団もしくは $C_6 \sim C_{12}$ - ヘテロビシクロアルキル原子団 (ここで、記載の該原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニル -、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル -、フェニル - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - および $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表すか、

または

アリール - もしくはヘテロアリール原子団 (ここで、記載の該原子団は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル、フルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノ -、アミノ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノカルボニル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノスルホニル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニルアミノ -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルスルホニルアミノ -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルスルホニル - およびトリフルオロメトキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表す。

【0310】

一般式 (I) において、 R^{12} は $C_1 \sim C_6$ - アルキル - (該アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ -、- NR^9R^{10} 、フェニル、5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリール原子団あるいは 3 ~ 8 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい、
ここで、

該フェニルおよび 5 個もしくは 6 個の環内原子を有する該単環式ヘテロアリール原子団はその一部分が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル、トリフルオロメチル、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - およびトリフルオロメトキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換 ~ 三置換のものであり得、

該単環式ヘテロシクリル原子団はその一部分が、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニル -、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル -、フェニル - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - および $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表し得るか、

または

フルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - を表すか、

または

$C_3 \sim C_{10}$ - シクロアルキル - (該シクロアルキルは、フッ素、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - および - NR^9R^{10} からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい) を表すか、

または

3 ~ 8 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団、橋状結合型 $C_6 \sim C_{12}$ -

ヘテロシクロアルキル原子団、 $C_5 \sim C_{12}$ - ヘテロスピロシクロアルキル原子団もしくは $C_6 \sim C_{12}$ - ヘテロピシクロアルキル原子団（ここで、記載の該原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニル -、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル -、フェニル - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - および $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい）を表すか、

または

アリールもしくはヘテロアリール原子団（ここで、記載の該原子団は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル、フルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノ -、アミノ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノカルボニル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノスルホニル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニルアミノ -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルスルホニルアミノ -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルスルホニル - およびトリフルオロメトキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい）を表す。

【0311】

一般式 (I) において、 R^{12} は好ましくは、フッ素、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - および - $NR^{10}R^{11}$ からなる群からの同一または異なる置換基による一置換または二置換のものであってもよい $C_1 \sim C_6$ - アルキル - を表す。

【0312】

一般式 (I) において、 R^{12} は好ましくは、フッ素、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - および - NR^9R^{10} からなる群からの同一または異なる置換基による一置換または二置換のものであってもよい $C_1 \sim C_6$ - アルキル - を表す。

【0313】

一般式 (I) において、 R^{12} は好ましくは $C_1 \sim C_6$ - アルキル - （該アルキルは、フッ素、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - および - NR^9R^{10} からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい）を表すか、

または

フルオロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - を表すか、

または

$C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - （該シクロアルキルは、フッ素、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - および - NR^9R^{10} からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい）を表すか、

または

4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団もしくは橋状結合型 $C_6 \sim C_{12}$ - ヘテロシクロアルキル原子団（ここで、記載の該原子団は、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキルカルボニル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシカルボニル - およびフェニル - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - による一置換のものであってもよい）を表すか、

または

フェニル - あるいは 5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリール原子団（ここで、記載の該原子団は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - および $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい）を表す。

【0314】

一般式 (I) において、 R^{12} は特に好ましくは $C_1 \sim C_3$ - アルキル - を表す。

【0315】

一般式 (I) において、 R^{12} は特に好ましくは $C_1 \sim C_3$ - アルキル - を表すか、

または

フルオロ - C₁ ~ C₃ - アルキル - を表すか、

または

C₃ ~ C₇ - シクロアルキル (該シクロアルキルは、フッ素、ヒドロキシ、オキソ、メチル -、エチル -、メトキシ -、エトキシ - および N, N - ジメチルアミノ - からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは多置換のものであってもよい) を表すか、

または

4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団もしくは橋状結合型 C₆ ~ C₁₀ - ヘテロシクロアルキル原子団 (ここで、記載の該原子団は、メチル -、エチル -、アセチル -、ベンジル - もしくは tert - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表すか、

または

フェニル - あるいは 5 個もしくは 6 個の環内原子を有する単環式ヘテロアリール原子団 (ここで、記載の該原子団は、メチル -、エチル -、フッ素、塩素もしくは臭素からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表す。

【0316】

一般式 (I) において、R^{1 2} は非常に特に好ましくはメチルを表す。

【0317】

一般式 (I) において、R^{1 2} は非常に特に好ましくはメチル -、トリフルオロメチル -、フェニル -、ベンジル -、シクロプロピル -、テトラヒドロピラン - 4 - イルまたはピリド - 3 - イル - を表す。

【0318】

一般式 (I) において、R^{1 2} は格別に好ましくは C₁ ~ C₃ - アルキル、フルオロ - C₁ ~ C₃ - アルキル - もしくは C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - を表すか、

または

4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団 (該原子団は、メチル -、エチル -、アセチル -、ベンジルもしくは tert - ブトキシカルボニル - による一置換のものであってもよい) を表すか、

または

フェニルもしくはピリジル原子団 (ここで、記載の該原子団は、メチル -、エチル -、フッ素、塩素もしくは臭素からなる群からの同一もしくは異なる置換基による一置換もしくは二置換のものであってもよい) を表す。

【0319】

一般式 (I) において、R^{1 2} はさらに、格別に好ましくは C₁ ~ C₃ - アルキル、フルオロ - C₁ ~ C₃ - アルキル - もしくは C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - を表すか、

または

4 ~ 7 個の環内原子を有する単環式ヘテロシクリル原子団を表すか、

または

フェニルもしくはピリジル原子団を表す。

【0320】

原子団の特定の組合せまたは好ましい組合せにおいて示した具体的な原子団の定義はまた、具体的な原子団の特定の組合せに関係なく、所望のとおり他の組合せの原子団の定義で置き換えられる。

【0321】

非常に特に好ましいのは上記の好ましい範囲の 2 つ以上の組合せである。

【0322】

本発明による化合物は、式 (I) の化合物およびその塩、溶媒和物ならびに該塩の溶媒和物、式 (I) で構成された後述する式の化合物、およびその塩、溶媒和物ならびに該塩

10

20

30

40

50

の溶媒和物、ならびに式 (I) で構成された後述の化合物が既に塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物でない場合は式 (I) で構成された実施形態として後述する化合物およびその塩、溶媒和物ならびに該塩の溶媒和物である。

【 0 3 2 3 】

本発明は同様に、本発明による化合物の塩の使用を包含しているとみなされたい。

【 0 3 2 4 】

本発明との関連における好ましい塩は本発明による化合物の生理学的に許容され得る塩である。しかしながら、本発明はまた、それ自体は医薬用途に適さないが、例えば本発明による化合物の単離または精製使用され得る塩も包含している。

【 0 3 2 5 】

本発明による化合物の生理学的に許容され得る塩としては、鉱酸、カルボン酸およびスルホン酸の酸付加塩、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸および安息香酸の塩が挙げられる。

【 0 3 2 6 】

本発明による化合物の生理学的に許容され得る塩としてはさらに、例えば、アルカリ金属、例えばナトリウムもしくはカリウムの塩基付加塩、アルカリ土類金属、例えばカルシウムもしくはマグネシウムの塩基付加塩、またはアンモニアから誘導されるアンモニウム塩もしくは 1 ~ 16 個の炭素原子を有する有機アミン、例えば、メチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、プロカイン、ジベンジルアミン、N - メチルモルホリン、アルギニン、リシン、エチレンジアミン、N - メチルピペリジン、N - メチルグルカミン、ジメチルグルカミン、エチルグルカミン、1, 6 - ヘキサジアミン、グルコサミン、サルコシン、セリノール、トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン、アミノプロパンジオール、S o v a k 塩基および / または 1 - アミノ - 2, 3, 4 - ブタントリオールの塩基付加塩が挙げられる。さらに、本発明による化合物は第 4 級アンモニウムイオンと塩基付加塩を形成するものであってもよく、該塩は、例えば、ハロゲン化低級アルキル、例えば、塩化メチル、エチル、プロピルおよびブチル、臭化メチル、エチル、プロピルおよびブチル、ならびにヨウ化メチル、エチル、プロピルおよびブチル、硫酸ジアルキル、例えば硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミル、長鎖ハロゲン化物、例えば、塩化デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリル、臭化デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリル、ならびにヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリル、またはハロゲン化アリールアルキル、例えば臭化ベンジルもしくは臭化フェネチルなどの薬剤を用いた対応するアミンの第 4 級化によって得られ得る。かかる第 4 級アンモニウムイオンの例はテトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、テトラ (n - プロピル) アンモニウム、テトラ (n - ブチル) アンモニウム、また、ベンジルトリメチルアンモニウムである。

【 0 3 2 7 】

さらに、本発明により、本発明による化合物の考えられ得るすべての結晶性形態および多形形態を提供し、この場合、多形体は単独の多形体として、またはあらゆる濃度範囲の複数の多形体の混合物としてのいずれかで存在し得る。

【 0 3 2 8 】

さらに、本発明により、特に新生物性障害の予防および / または治療のための、本発明による化合物および少なくとも 1 種類またはそれ以上のさらなる活性化合物を含む医薬を提供する。

【 0 3 2 9 】

本発明との関連における溶媒和物は、溶媒分子の配位により固形または液状状態の複合体を形成している本発明による化合物の形態と説明される。水和物は、配位が水によるも

10

20

30

40

50

のである溶媒和物の特定の形態である。本発明との関連において好ましい溶媒和物は水和物である。

【0330】

本発明による化合物は、その構造に応じて異なる立体異性体形態で、すなわち、立体配置異性体の形態で存在する場合があります。あるいは立体配座異性体として存在するものであってもよい。本発明による化合物は、 R^2 が結合している炭素原子(C-4)に不斉中心を有するものであってもよい。したがって、該化合物は、純粋なエナンチオマー、ラセミ化合物の形態、あるいは、式(I)に示した置換基のうち1つ以上がさらなる不斉元素、例えばキラル炭素原子を含む場合はジアステレオマーまたはその混合物の形態となり得る。したがって、本発明はまた、エナンチオマーおよびジアステレオマー、ならびにそのそれぞれの混合物も包含している。純粋なエナンチオマーおよびジアステレオマーは、かかる混合物から既知の様式で単離することができる；このためにはクロマトグラフィープロセス、特にキラルまたはキラル相でのHPLCクロマトグラフィーが好ましく使用される。

10

【0331】

一般に、本発明によるエナンチオマーは標的を種々の度合で阻害し、試験対象のがん細胞株において種々の活性を有する。より活性なエナンチオマーが好ましく、エナンチオマーは多くの場合、 R^2 に結合している炭素原子で表される不斉中心が(S)配置を有するものである。

20

【0332】

本発明による化合物が互変異性体形態として存在し得る場合、本発明は、すべての互変異性体形態を包含している。

また、本発明は、本発明による化合物の適当なすべての同位体異型も包含している。本発明による化合物の同位体異型は、ここでは、本発明による化合物内の少なくとも1個の原子が、原子番号は同じであるが自然界に通常または優勢に存在する原子量と異なる原子量を有する別の原子で置き換えられている化合物を意味していると理解されたい。本発明による化合物に組み込まれ得る同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、イオウ、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素のもの、例えば、 ^2H (ジューテリウム)、 ^3H (トリチウム)、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{129}I および ^{131}I である。本発明による化合物の特定の同位体異型、特に、1種類以上の放射性同位体が組み込まれたものは、例えば、作用機序または体内の活性成分の分布を調べるのに有益であり得る；それは、比較的容易な調製可能性および検出可能性のためであり、特に、 ^3H または ^{14}C 同位体で標識された化合物がこの目的に適している。また、同位体、例えばジューテリウムの組み込みにより、該化合物の代謝安定性が大きくなる結果として特定の治療的有益性が、例えば、体内での半減期の増大または必要とされる活性物質の用量の低減をもたらされ得る；したがって、本発明による化合物のかかる修飾もまた、一部の場合において本発明の好ましい一実施形態を構成し得る。本発明による化合物の同位体異型は、当業者に知られた方法により、例えば、さらに以下に記載する方法および実際の実施例に記載の手順により、それぞれの試薬および/または出発化合物の対応する同位体修飾を使用することによって調製され得る。

30

40

【0333】

また、本発明は本発明による化合物のプロドラッグも包含している。用語「プロドラッグ」は、その一部分が生物学的に活性であっても不活性であってもよいが体内での滞留時間中に本発明による化合物に変換される(例えば、代謝または加水分解によって)化合物を包含している。

【0334】

本発明による化合物は全身的および/または局所的に作用するものであり得る。この目的のため、該化合物は適当な様式で、例えば、経口、非経口、経肺、経鼻、舌下、経舌、口腔内、経直腸、経真皮、経皮、経結膜もしくは経耳経路によって、または埋入物もしくは

50

はステントとして投与され得る。

【0335】

本発明による化合物は、これらの投与経路に好適な投与形態で投与され得る。

【0336】

経口投与に好適な投与形態は、先行技術に従って機能し、本発明による化合物を速やかに、および/または改良された様式で送達するものであって、結晶性および/または非晶質および/または溶解形態の本発明による化合物を含むもの、例えば、錠剤（例えば、腸溶コーティングもしくは不溶性であるか、あるいは本発明による化合物を遅延を伴って溶解させ、放出を制御するコーティングを有する非コートもしくはコート錠剤）、口内で速やかに崩壊する錠剤またはフィルム製剤/オブラート剤、フィルム製剤/凍結乾燥剤、カプセル剤（例えば、硬質もしくは軟質ゼラチンカプセル剤）、糖衣錠、顆粒剤、ペレット剤、散剤、乳濁剤、懸濁剤、エアロゾル剤または液剤である。

10

【0337】

非経口投与は、再吸収工程を避けて（例えば、静脈内、動脈内、心臓内、髄腔内または管腔内経路によって）行ってもよく、再吸収を含めて（例えば、筋肉内、皮下、皮内、経皮または腹腔内経路によって）行ってもよい。非経口投与に適した投与形態としては、注射用調製物および液剤、懸濁剤、乳濁剤、凍結乾燥剤または滅菌粉末剤の形態の輸液剤が挙げられる。

【0338】

その他の投与経路に好適な投与形態は、例えば、吸入（例えば、粉末吸入器、ネブライザー）用医薬形態、点鼻薬、経鼻用液剤もしくはスプレー剤；経舌、舌下もしくは口腔内投与のための錠剤、フィルム製剤/オブラート剤またはカプセル剤、坐剤、耳用または眼用調製物、経膈カプセル剤、水性懸濁剤（ローション剤、振って使う混合物）、親油性懸濁剤、軟膏、クリーム剤、経皮治療系（例えば、貼付薬）、乳剤、ペースト剤、フォーム剤、粉剤、埋入物またはステントである。

20

【0339】

本発明による化合物は、記載の投与形態に変換され得る。これは、それ自体は既知の様式で、不活性で無毒性の薬学的に適した賦形剤と混合することによって行われ得る。このような賦形剤としては、担体（例えば、微晶質セルロース、ラクトース、マンニトール）、溶媒（例えば、液状ポリエチレングリコール）、乳化剤および分散化剤もしくは湿潤剤（例えば、ドデシル硫酸ナトリウム、ポリオキシソルビタンオレエート）、結合剤（例えば、ポリビニルピロリドン）、合成および天然の高分子（例えば、アルブミン）、安定剤（例えば、酸化防止剤、例えばアスコルビン酸）、着色剤（例えば、無機顔料顔料、例えば酸化鉄）ならびにフレーバー剤および/または矯臭剤が挙げられる。

30

【0340】

さらに、本発明により、本発明による化合物を典型的には1種類以上の不活性で無毒性の薬学的に適した助剤とともに含む医薬、および上記の目的のためのその使用を提供する。

【0341】

本発明による化合物は、それ自体は既知の様式で、（1または複数の）活性化合物を所望の投与形態に医薬製剤に慣用的な賦形剤を伴って変換させることにより医薬調製物が得られるように製剤化される。

40

【0342】

使用される賦形剤は、例えば、担体物質、充填剤、崩壊剤、結合剤、保湿剤、流動促進剤、吸収剤および吸着剤、希釈剤、溶媒、共溶媒、乳化剤、可溶化剤、矯味剤、着色剤、保存料、安定剤、湿潤剤、浸透圧を改良するための塩またはバッファーであり得る。Remington's Pharmaceutical Science, 第15版 Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980)を参照されたい。

【0343】

50

医薬製剤は
固形形態で、例えば、錠剤、糖衣錠、丸剤、坐剤、カプセル剤、経皮系として、または半固形形態で、例えば、軟膏、クリーム剤、ゲル剤、坐剤、乳濁剤として、または液状形態で、例えば、液剤、チンキ剤、懸濁剤もしくは乳濁剤として存在させ得る。

【0344】

本発明との関連における賦形剤は、例えば、塩、糖類（単糖、二糖、三糖、オリゴ糖および/または多糖）、タンパク質、アミノ酸、ペプチド、脂肪、ワックス、油、炭化水素およびその誘導体であり得、賦形剤は天然起源のものであってもよく、合成手段もしくは一部合成手段によって得られるものであってもよい。

10

【0345】

経口（「oral」または「peroral」）投与のための有用な形態は、特に、錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、散剤、顆粒剤、トローチ剤、懸濁剤、乳濁剤または液剤である。

【0346】

非経口投与のための有用な形態は、特に、懸濁剤、乳濁剤、特に液剤である。

【0347】

本発明は本発明による化合物に関する。

【0348】

該化合物は、ヒトの障害、特に新生物性障害の予防および治療のために使用され得る。

20

【0349】

本発明による化合物は、特に、細胞増殖および/または細胞分裂を阻害もしくは低減させるため、および/またはアポトーシスを誘導するために使用され得る。

【0350】

本発明による化合物は、特に、過剰増殖性障害、例えば、

- 乾癬、
- ケロイドおよび他の皮膚過形成、
- 良性前立腺過形成（BPH）、
- 充実性腫瘍ならびに
- 血液腫瘍

30

などの予防および/または治療のために好適である。

【0351】

本発明に従って処置され得る充実性腫瘍は、例えば、乳房、気道、脳、生殖器、胃腸管、尿生殖路、目、肝臓、皮膚、頭頸部、甲状腺、副甲状腺、骨および結合組織の腫瘍ならびにこれらの腫瘍が転移したものである。

【0352】

処置され得る血液腫瘍は、例えば、

- 多発性骨髄腫
- リンパ腫または
- 白血病

40

である。

【0353】

処置され得る乳房の腫瘍は、例えば：

- ホルモン受容体状態が陽性の乳癌
- ホルモン受容体状態が陰性の乳癌
- Her-2 陽性乳癌
- ホルモン受容体およびHer-2 陰性乳癌
- BRC A 関連乳癌
- 炎症性乳癌

である。

50

【 0 3 5 4 】

処置され得る気道の腫瘍は、例えば、

- 非小細胞気管支癌、例えば、扁平上皮癌、腺癌、大細胞癌などおよび
- 小細胞気管支癌

である。

【 0 3 5 5 】

処置され得る脳の腫瘍は、例えば、

- 神経膠腫、
- 膠芽細胞腫、
- 星状細胞腫、
- 髄膜腫および
- 髄芽細胞腫

10

である。

【 0 3 5 6 】

処置され得る男性生殖器の腫瘍は、例えば：

- 前立腺癌、
- 悪性精巣上体腫瘍
- 悪性精巣腫瘍および
- 陰茎癌

である。

20

【 0 3 5 7 】

処置され得る女性生殖器の腫瘍は、例えば：

- 子宮内膜癌
- 子宮頸癌
- 卵巣癌
- 膣癌
- 外陰癌

である。

【 0 3 5 8 】

処置され得る胃腸管の腫瘍は、例えば：

- 結腸直腸癌
- 肛門癌
- 胃癌
- 膵臓癌
- 食道癌
- 胆嚢癌
- 小腸の癌
- 唾液腺癌
- 神経内分泌腫瘍
- 消化管間質腫瘍

30

である。

40

【 0 3 5 9 】

処置され得る尿生殖路の腫瘍は、例えば：

- 膀胱癌
- 腎臓細胞癌
- 腎盂および下部尿路の癌

である。

【 0 3 6 0 】

処置され得る目の腫瘍は、例えば：

- 網膜芽細胞腫

50

- 眼内黒色腫

である。

【0361】

処置され得る肝臓の腫瘍は、例えば：

- 肝細胞癌
- 胆管細胞癌

である。

【0362】

処置され得る皮膚の腫瘍は、例えば：

- 悪性黒色腫
- 基底細胞腫
- 有棘細胞腫
- カポジ肉腫
- メルケル細胞癌

である。

【0363】

処置され得る頭頸部の腫瘍は、例えば：

- 喉頭癌
- 咽頭および口腔の癌
- 中央線 (middle line) 構造部の癌 (例えば、NMC, C. A. French, Annu. Rev. Pathol. 2012, 7: 247 - 265)

である。

【0364】

処置され得る肉腫は、例えば：

- 軟部組織肉腫
- 骨肉腫

である。

【0365】

処置され得るリンパ腫は、例えば：

- 非ホジキンリンパ腫
- ホジキンリンパ腫
- 皮膚リンパ腫
- 中枢神経系のリンパ腫
- AIDS 関連リンパ腫

である。

【0366】

処置され得る白血病は、例えば：

- 急性骨髄性白血病
- 慢性骨髄性白血病
- 急性リンパ性白血病
- 慢性リンパ性白血病
- ヘアリー細胞白血病

である。

【0367】

好都合には、本発明による化合物は、白血病、特に急性骨髄性白血病、前立腺癌、特にアンドロゲン受容体陽性前立腺癌、子宮頸癌、乳癌、特にホルモン受容体陰性、ホルモン受容体陽性またはBRCA関連乳癌、膀胱癌、腎細胞癌、肝細胞癌、黒色腫および他の皮膚腫瘍、非小細胞気管支癌、子宮内膜癌ならびに結腸直腸癌の予防および/または処置のために使用され得る。

【0368】

10

20

30

40

50

特に好都合には、本発明による化合物は、白血病、特に急性骨髄性白血病、前立腺癌、特にアンドロゲン受容体陽性前立腺癌、乳癌、特にエストロゲン受容体陰性乳癌、黒色腫または多発性骨髄腫の予防および/または処置のために使用され得る。

【0369】

また、本発明による化合物は、良性過剰増殖性疾患、例えば、子宮内膜症、平滑筋腫および良性前立腺肥大の予防および/または処置にも適している。

【0370】

また、本発明による化合物は男性の避妊にも適している。

【0371】

また、本発明による化合物は、全身性炎症性疾患、特に、LPS誘導性内毒素性ショックおよび/または細菌誘導性敗血症の予防および/または処置にも適している。

10

【0372】

また、本発明による化合物は、炎症性障害または自己免疫障害、例えば：

- 炎症過程、アレルギー過程および/または増殖過程を伴う肺の障害：任意の起源の慢性閉塞性肺障害、特に、気管支喘息；種々の起源の気管支炎；あらゆる形態の拘束性肺障害、特にアレルギー性歯槽骨炎；あらゆる形態の肺水腫、特に毒性肺水腫；サルコイドーシスならびに肉芽腫症、特にベック病、

- 炎症過程、アレルギー過程および/または増殖過程を伴うリウマチ性障害/自己免疫障害/関節障害：あらゆる形態のリウマチ性障害、特に、関節リウマチ、急性リウマチ熱、リウマチ性多発筋痛症；反応性関節炎；他の起源の炎症性軟部組織障害；変形性関節障害（関節症）の場合の関節炎症状；外傷性関節炎（*arthritis*）；任意の起源の膠原病、例えば、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、スティル症候群、フェルティ症候群

20

- 炎症過程および/または増殖過程を伴うアレルギー：あらゆる形態のアレルギー反応、例えば、血管浮腫、花粉症、虫刺され、医薬、血液製剤、造影剤などに対するアレルギー反応、アナフィラキシーショック、じんましん、接触性皮膚炎

- 血管の炎症（血管炎）：結節性汎動脈炎、側頭動脈炎、結節性紅斑

- 炎症過程、アレルギー過程および/または増殖過程を伴う皮膚科系障害：アトピー性皮膚炎；乾癬；毛孔性紅色粧糠疹；種々の病原性毒素、例えば、放射線、化学薬品、やけどなどによって誘発される紅斑性障害；水疱症；苔癬様障害；掻痒；脂漏性湿疹；酒さ；尋常性天疱瘡；多形滲出性紅斑；亀頭炎；外陰炎；脱毛症、例えば円形脱毛症；皮膚T細胞リンパ腫

30

- 炎症過程、アレルギー過程および/または増殖過程を伴う腎障害：ネフローゼ症候群；あらゆる腎炎（*nephritis*）

- 炎症過程、アレルギー過程および/または増殖過程を伴う肝障害：急性肝臓崩壊；種々の起源、例えば、ウイルス、毒素、医薬誘導性の急性肝炎；慢性侵襲性および/または慢性間欠性肝炎

- 炎症過程、アレルギー過程および/または増殖過程を伴う胃腸障害：限局性腸炎（クローン病）；潰瘍性大腸炎；胃炎；逆流性食道炎；他の起源の胃腸炎（*gastroenteritis*）、例えば、生来のスプルー（*indigenous sprue*）

40

- 炎症過程、アレルギー過程および/または増殖過程を伴う肛門科の障害：肛門の湿疹；裂肛；痔；特発性直腸炎

- 炎症過程、アレルギー過程および/または増殖過程を伴う眼障害：アレルギー性の角膜炎、ブドウ膜炎、虹彩炎；結膜炎；眼瞼炎；視神経炎；脈絡膜炎；交感性眼炎

- 炎症過程、アレルギー過程および/または増殖過程を伴う耳-鼻-喉の領域の障害：アレルギー性鼻炎、花粉症；例えば接触性湿疹、感染などによって引き起こされる外耳炎；中耳炎

- 炎症過程、アレルギー過程および/または増殖過程を伴う神経系の障害：脳浮腫、特に腫瘍関連脳浮腫；多発性硬化症；急性脳脊髄炎；髄膜炎；種々の形態の痙攣、例えばウエスト症候群

50

- 炎症過程、アレルギー過程および/または増殖過程を伴う血液の障害：後天性溶血性貧血；特発性血小板減少症
 - 炎症過程、アレルギー過程および/または増殖過程を伴う新生物性障害：急性リンパ性白血病；悪性リンパ腫；リンパ肉芽腫症；リンパ肉腫；特に乳癌、気管支癌および前立腺癌の場合の広範な転移
 - 炎症過程、アレルギー過程および/または増殖過程を伴う内分泌障害：内分泌性眼症（orbithopathy）；甲状腺クリーゼ；ド・ケルバン型甲状腺炎；橋本甲状腺炎；バセドウ病
 - 器官および組織の移植、移植片対宿主病
 - 重度のショック状態、例えば、アナフィラキシーショック、全身性炎症反応症候群（SIRS）
 - 先天性一次性副腎機能障害、例えば先天性副腎性器症候群；後天性一次性副腎機能障害、例えば、アジソン病、自己免疫性副腎炎、感染後腫瘍、転移したものなど；先天性二次性副腎機能障害、例えば先天性下垂体機能低下症；後天性二次性副腎機能障害、例えば感染後腫瘍などの場合の補充療法
 - 炎症過程、アレルギー過程および/または増殖過程を伴う嘔吐（例えば、細胞成長抑制剤誘導性嘔吐の場合の5-HT₃拮抗薬との組合せのとき）
 - 炎症起源の痛み、例えば腰痛
- の予防および/または処置にも適している。

【0373】

また、本発明による化合物は、ウイルス性障害、例えば、パピローマウイルス、ヘルペスウイルス、エプスタイン・バーウイルス、B型またはC型肝炎ウイルスおよびヒト免疫不全ウイルスによって引き起こされる感染の処置にも適している。

【0374】

また、本発明による化合物は、アテローム性動脈硬化、脂質異常症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、末梢血管障害、心血管障害、狭心症、虚血、卒中、心筋梗塞、血管形成術性（angioplastic）再狭窄、高血圧、血栓症、肥満、内毒素血症の処置にも適している。

【0375】

また、本発明による化合物は、神経変性疾患、例えば多発性硬化症、アルツハイマー病およびパーキンソン病の処置にも適している。

【0376】

このような障害は、人間において十分に特性評価されているが他の哺乳動物にも存在する。

【0377】

さらに、本出願により、特に腫瘍障害の予防および/または治療のための医薬としての使用のための本発明による化合物を提供する。

【0378】

さらに、本出願により、白血病、特に急性骨髄性白血病、前立腺癌、特にアンドロゲン受容体陽性前立腺癌、子宮頸癌、乳癌、特にホルモン受容体陰性、ホルモン受容体陽性またはBRCA関連の乳癌、膀胱癌、腎細胞癌、肝細胞癌、黒色腫および他の皮膚腫瘍、非小細胞気管支癌、子宮内膜癌ならびに結腸直腸癌の予防および/または治療のための本発明による化合物を提供する。

【0379】

さらに、本出願により、白血病、特に急性骨髄性白血病、前立腺癌、特にアンドロゲン受容体陽性前立腺癌、乳癌、特に、エストロゲン受容体陰性乳癌、黒色腫または多発性骨髄腫の予防および/または治療のための本発明による化合物を提供する。

【0380】

さらに、本発明により、医薬の作製のための本発明による化合物の使用を提供する。

【0381】

10

20

30

40

50

さらに、本出願により、新生物性障害の予防および/または治療のための医薬の作製のための本発明による化合物の使用を提供する。

【0382】

さらに、本出願により、白血病、特に急性骨髄性白血病、前立腺癌、特にアンドロゲン受容体陽性前立腺癌、子宮頸癌、乳癌、特にホルモン受容体陰性、ホルモン受容体陽性またはBRCA関連の乳癌、膵癌、腎細胞癌、肝細胞癌、黒色腫および他の皮膚腫瘍、非小細胞気管支癌、子宮内膜癌ならびに結腸直腸癌の予防および/または治療のための医薬の作製のための本発明による化合物の使用を提供する。

【0383】

さらに、本出願により、白血病、特に急性骨髄性白血病、前立腺癌、特にアンドロゲン受容体陽性前立腺癌、乳癌、特に、エストロゲン受容体陰性乳癌、黒色腫または多発性骨髄腫の予防および/または治療のための医薬の作製のための本発明による化合物の使用を提供する。

10

【0384】

さらに、本出願により、新生物性障害の予防および/または治療のための本発明による化合物の使用を提供する。

【0385】

さらに、本出願により、白血病、特に急性骨髄性白血病、前立腺癌、特にアンドロゲン受容体陽性前立腺癌、子宮頸癌、乳癌、特にホルモン受容体陰性、ホルモン受容体陽性またはBRCA関連の乳癌、膵癌、腎細胞癌、肝細胞癌、黒色腫および他の皮膚腫瘍、非小細胞気管支癌、子宮内膜癌ならびに結腸直腸癌の予防および/または治療のための本発明による化合物の使用を提供する。

20

【0386】

さらに、本出願により、白血病、特に急性骨髄性白血病、前立腺癌、特にアンドロゲン受容体陽性前立腺癌、乳癌、特に、エストロゲン受容体陰性乳癌、黒色腫または多発性骨髄腫の予防および/または治療のための本発明による化合物の使用を提供する。

【0387】

さらに、本出願により、白血病、特に急性骨髄性白血病、前立腺癌、特にアンドロゲン受容体陽性前立腺癌、子宮頸癌、乳癌、特にホルモン受容体陰性、ホルモン受容体陽性またはBRCA関連の乳癌、膵癌、腎細胞癌、肝細胞癌、黒色腫および他の皮膚腫瘍、非小細胞気管支癌、子宮内膜癌ならびに結腸直腸癌の予防および/または治療のための本発明による化合物のうちの1種類を含む錠剤の形態の医薬製剤を提供する。

30

【0388】

さらに、本出願により、白血病、特に急性骨髄性白血病、前立腺癌、特にアンドロゲン受容体陽性前立腺癌、乳癌、特に、エストロゲン受容体陰性乳癌、黒色腫または多発性骨髄腫の予防および/または治療のための本発明による化合物のうちの1種類を含む錠剤の形態の医薬製剤を提供する。

【0389】

さらに、本発明により、増殖過程を伴う障害の処置のための本発明による化合物の使用を提供する。

40

【0390】

さらに、本発明により、良性過形成、炎症障害、自己免疫障害、敗血症、ウイルス感染、血管障害および神経変性障害の処置のための本発明による化合物の使用を提供する。

【0391】

本発明による化合物は単独で、または必要であれば1種類以上の他の薬理活性物質との組合せで使用され得るが、この組合せは望ましくない許容され得ない副作用をもたらすものではないものとする。したがって、本発明によりさらに、本発明の化合物および特に上記の障害の予防および/または処置のための1種類以上のさらなる活性成分を含む医薬を提供する。

【0392】

50

例えば、本発明による化合物は、がんの処置のための既知の抗過剰増殖物質、細胞成長抑制物質または細胞傷害物質と併用され得る。本発明による化合物と、がんの処置に一般的に使用される他の物質との組合せ、あるいは放射線療法との組合せが特に適切である。

【0393】

好適な活性成分の組合せの例示的だが網羅的でない一覧は以下のとおり：

酢酸アピラテロン、アブラキサン、アコルピフェン、アクティミュン、アクチノマイシンD (ダクチノマイシン)、アフアチニブ、アフィニタク (a f f i n i t a k)、アフィニトール、アルデスロイキン、アレンドロン酸、アルファフェロン (a l f a f e r o n e)、アリトレチノイン、アロプリノール、アロプリム、アロキシ、アルファラディン、アルトレタミン、アミノグルテチミド、アミノプテリン、アミホスチン、アムルピシン、アムサクリン、アナストロゾール、アンズメット (a n z m e t)、アパチニブ、アラネズ、アルグラビン (a r g l a b i n)、三酸化ヒ素、アロマシン、アルゾキシフェン、アソプリスニル、L-アスパラギナーゼ、アタメスタン、アトラセンタン、アバスチン、アキシチニブ、5-アザシチジン、アザチオプリン、BCGまたはT i c e B C G、ベンダムスチン、ベスタチン、酢酸 -メタゾン、リン酸ベタメタゾンナトリウム、ベキサロテン、ピカルタミド、硫酸プレオマイシン、プロクスウリジン、ボルテゾミブ、ボスチニブ、ブスルファン、カバジタキセル、カルシトニン、キャンパス、カンプトセシン、カペシタピン、カルボプラチン、カルフィルゾミブ、カルムスチン、カソデックス、C C I - 7 7 9、C D C - 5 0 1、セジラニブ、セフェゾン (c e f e s o n e)、セレブレックス、セルモロイキン、セルピジン、セジラニブ、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリピン、クロドロン酸、クロファラビン、コラスパーゼ (c o l a s p a s e)、コリキサ (c o r i x a)、クリスナトール (c r i s n a t o l)、クリゾチニブ、シクロホスファミド、酢酸シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダサチニブ、ダウノルピシン、ダウノキソーム、デカドロン、リン酸デカドロン、デシタピン、デガレリクス、デレストロゲン、デニロイキンディフティトックス、デポメドロール、デスロレリン、デクスラゾキサ、ジエチルスチルベストロール、ダイフルカン、2', 2' -ジフルオロデオキシシチジン、D N - 1 0 1、ドセタキセル、ドキシフルリジン、ドキシソルピシン (アドリアマイシン)、ドロナビノール、d S L I M、ドゥタステリド、D W - 1 6 6 H C、エドテカリン、エフロルニチン、エリガード、エリテック (E l i t e k)、エレンス、エメンド、エンザルタミド、エピルピシン、エポエチン - 、エポゲン、エポチロンおよびその誘導体、エプタプラチン、エルガミソル (e r g a m i s o l)、エルロチニブ、エリトロ - ヒドロキシノニルアデニン、エストレース、エストラジオール、リン酸エストラムスチンナトリウム、エチニルエストラジオール、エチオール、エチドロン酸、エトボホス、エトボシド、エベロリムス、エクサテカン (e x a t e c a n)、エキセメスタン、ファドロゾール、ファーストン (f a r s t o n)、フェンレチニド、フィルグラスチム、フィナステリド、フィリグラスチム (f l i g r a s t i m)、プロクスウリジン、フルコナゾール、フルダラビン、5-フルオロデオキシウリジン - リン酸、5-フルオロウラシル (5 - F U)、フルオキシメステロン、フルタミド、フォロチン、ホルメスタン、ホステアピン (f o s t e a b i n e)、フォテムスチン、フルベストラント、ガンマガード、ゲフィチニブ、ゲムシタピン、ゲムツズマブ、グリベック、ギリアデル、ゴセレリン、ゴシボル、グラニセトロン塩酸塩、ヘキサメチルメラミン、ヒスタミン二塩酸塩、ヒストレリン、ホルミウム - 1 6 6 - D O T P M、ハイカムチン、ヒドロコルトン (h y d r o c o r t o n e)、エリトロ - ヒドロキシノニルアデニン、ヒドロキシ尿素、カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン、イバンドロン酸、イブリツモマブ、チウキセタン、イダルピシン、イホスファミド、イマチニブ、イニバリブ、インターフェロン - 、インターフェロン - 2、インターフェロン - 2、インターフェロン - 2、インターフェロン - n 1、インターフェロン - n 3、インターフェロン - 、インターフェロン - 1、インターロイキン - 2、イントロンA、イレッサ、イリノテカン、イキサベピロン、スカシガイヘモシアニン、キトリル (k y t r i l)、ランレオチド、ラパチニブ、ラソホキシフェン、レンチナン硫酸、レスタウ

10

20

30

40

50

ルチニブ、レトロゾール、ロイコボリン、ロイブロリド、酢酸ロイブロリド、レバミゾール、レボホリン酸カルシウム塩、レボトロイド、レボキシル、リブラ (Libra)、リポソーム製剤 MTP-PE、ロムスチン、ロナファルニブ、ロニダミン、マリノール、メクロレタミン、メコパラニン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、メルファラン、メネスト (Menesst)、6-メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、メトビックス (metvix)、ミルテホシン、ミノサイクリン、ミノドロネート、ミプロキシフェン、マイトマイシンC、ミトタン、ミトザントロン、モドレナル (modrenal)、MS-209、MX-6、ミオセツ (myocet)、ナファレリン、ネダプラチン、ネララビン、ネモルピシン、ネオバスタツ、ネラチニブ、ニューラスタ、ニューメガ (neumega)、ニューボゲン、ニロチニブ、ニルタミド、ニムスチン、ノラトレキセド、ノルパデックス、NSC-631570、オバトクラックス、オブリメルセン、OCT-43、オクトレオチド、オラバリブ (olaparib)、オンダンセトロン塩酸塩、Onco-TCS、オラブレド (Orapred)、オシデム (Osidem)、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロン酸二ナトリウム、パゾパニブ、ペジアブレド (pediapred)、ペグアスパルガーゼ、ペガシス (pegasys)、ペメトレキセド、ペントスタチン、N-ホスホノアセチル-L-アスパルテート、ピシバニール、ピロカルピン塩酸塩、ピラルピシン、プレリキサフォル、プリカマイシン、PN-401、ポルフィマーナトリウム、ブレドニムスチン、ブレドニゾロン、ブレドニゾン、プレマリン、プロカルバジン、プロクリット、QS-21、クアゼバム、R-1589、ラロキシフェン、ラルチトレキセド、ランビルナス (ranpirnas)、RDEA119、レピフ、レゴラフェニブ、13-シス-レチノイン酸、エチドロン酸レニウム-186、リツキシマブ、ロフェロン-A、ロミデブシン、ロムルチド、ルキソリチニブ、サラゲン (salagen)、サリノマイシン、サンドスタチン、sargramostim、サトラプラチン、セマキサチニブ、セムスチン、セオカルシトール、シプロイセル-T、シゾフィラン、ソブゾキサソ、ソル-メドロール、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、塩化ストロンチウム-89、スニチニブ、シントロイド、T-138067、タモキシフェン、タムスロシン、タルセバ、タソネルミン、タストラクトン、タキソプレキシソ (Taxoprexin)、タキソテール、テセロイキン、テモゾロミド、テムシロリムス、テニボシド、プロピオン酸テストステロン、テストレド (Testred)、サリドマイド、サイモシン-1、チオグアニン、チオテバ、チロトロピン、チアゾルフィン (tiazorufin)、チルドロン酸、チピファルニブ、チラバザミン、TLK-286、トセラニブ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、タスツズマブ (tastuzumab)、テオスルファン (teosulfan)、トランスMID-107R、トレチノイン、トレキサール (Trexall)、トリメチルメラミン、トリメトレキサート (trimetrexate)、酢酸トリプトレリン、パモ酸トリプトレリン、トロホスファミド、UFT、ウリジン、バルルピシン、バルスポダール、バンデタニブ、パブレオチド、パタラニブ、ベムラフィニブ (vemurafinib)、ベルテ-ポルフィン、ベスナリノン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、ピンフルミン (vinflumine)、ピノレルピン、ビルリジン (virulizine)、ピスモデギブ、ゼローダ、Z-100、ジネカード (Zinecard)、ジノスタチンスチマラマー、ゾフラン、ゾレドロン酸

10

20

30

40

【0394】

本発明による化合物とP-TEFbもしくはCDK9阻害薬との組合せ、またはBCL6阻害薬との組合せも同様に特に好ましい。

【0395】

有望な一様式において、本発明による化合物はまた、生物製剤と、例えば抗体 (例えば、アフリベルセプト、アレムツズマブ、ベバシズマブ、ブレンツキシムマブ (brentuximab)、カツマキソマブ、セツキシマブ、デノスマブ、エドレコロマブ、ゲムツズマブ、イブリツモマブ、イピリムマブ、オフアツムマブ、パニツムマブ、ベルツズ

50

マブ、リツキシマブ、トシツムマブ (t o s i t u m u m a b)、トラスツズマブ) および組換えタンパク質と併用され得る。

【0396】

また、本発明による化合物は、血管新生に指向される他の治療薬との組合せ、例えば、ベパシズマブ、アキシチニブ、レゴラフェニブ、セジラニブ、ソラフェニブ、スニチニブまたはサリドマイドとの組合せでプラスの効果が得られ得るものである。抗ホルモン薬およびステロイド系代謝酵素阻害薬との組合せは、その好都合な副作用プロファイルのため特に好適である。

【0397】

一般的に、本発明による化合物と他の細胞成長抑止活性剤または細胞傷害性活性剤との組合せにより以下の目的：

- ・個々の活性成分での処置と比べたときの腫瘍の成長の遅滞、そのサイズの低減またはさらには完全な消失における改善された有効性；
- ・単独療法の場合よりも少ない使用投薬量で化学療法薬を使用できる可能性；
- ・個々の投与と比べたときよりも副作用が少ない、より耐容性のある治療の可能性；
- ・より広範な腫瘍範囲の処置の可能性；
- ・治療に対するより高い応答率の達成；
- ・現在の標準治療と比べたときの患者の生存期間の長期化

が追求され得る。

【0398】

また、本発明による化合物を放射線療法および/または外科的介入とともに使用してもよい。

【0399】

本発明による一般式 I の化合物の調製

一般式 (I) の化合物を調製するための合成経路

以下のスキームおよび一般手順は本発明による式 (I) の化合物の一般合成経路を示す；しかしながら、これは、本発明による化合物の合成がこれらに限定されることを意味していると解釈すべきでない。

【0400】

一般式 (I) の 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピンは文献に記載の方法と同様にして調製され得る。存在させる置換基に応じて保護基ストラテジーが必要とされる場合があり得る；しかしながら、これは当業者に知られている (T . W . G r e e n e a n d P . G . M . W u t s , P r o t e c t i v e G r o u p s i n O r g a n i c S y n t h e s i s , 第 3 版 , W i l e y 1 9 9 9) 。

【0401】

スキーム 1 は、3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 - ベンゾピラン中間体 (I I I) (式中、原子団 R ^{1 a}、R ^{1 b}、R ^{1 c}、R ²、R ⁴ および R ⁵ は一般式 (I) に示した意味を有する) を用いた 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピンの合成を示す。対応するアプローチは、例えば、F . G a t t a e t a l . I l F a r m a c o - E d . S c . 1 9 8 5 , 4 0 , 9 4 2 および国際公開第 1 9 9 7 0 2 8 1 3 5 号、国際公開第 2 0 0 8 1 2 4 0 7 5 号または国際公開第 2 0 0 1 9 8 2 8 0 号に記載されている。

【0402】

使用される式 (I I b) のベンズアルデヒドは市販のもの、またはその調製が当業者に知られているものである。また、R ^{1 a} は合成の後期段階で、例えばスキーム 5 に記載のようにして導入してもよい。

【0403】

使用される置換フェネチルアルコール (I I) は市販のものであるか、または一般的に当業者に知られた様式で調製されるもの、例えば、対応するケトン (I I a) の還元、例えば、水素化アルミニウムリチウム (T H F 中) での還元によって調製されるもののいずれかである；あるいはまた、これは、対応するフェニルアセトアルデヒドを式 R ² M g -

10

20

30

40

50

ハロゲン（式中、ハロゲンは塩素、臭素またはヨウ素を表す）の有機マグネシウム化合物反応させることによっても得られ得る（例えば、Organic Letters 2007, 2103 - 2106 参照；対応するフェニルアセトアルデヒドの調製については、例えば Monatshefte fuer Chemie 2004, 1289 - 1295 参照）。

【0404】

この合成経路は好ましくは、電子過剰置換基（例えば、アルコキシ）を有するフェネチルアルコール（II）に使用される。

【0405】

3, 4 - ジヒドロ - 1H - 2 - ベンゾピラン（III）は、酸性条件下での置換フェネチルアルコール（II）とベンズアルデヒド（IIb）との縮合によって得られる。この反応は好ましくは、トルエンまたはジオキサンなどの溶媒中、塩酸または無水塩化亜鉛の存在下で行われる。3, 4 - ジヒドロ - 1H - 2 - ベンゾピラン（III）のさらなる変換は種々の経路によるものであり得る：

酸化クロム（VI）/硫酸を用いた酸化的開環によりジケトン（IV）が得られ、これをヒドラジンを用いて環化すると4 - メチル - 1 - フェニル - 5H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン（V）が得られ得る（米国特許第5288863号明細書参照）。次いで、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元すると（Synthetic Communications, 2002, 32, 527）、所望の4, 5 - ジヒドロ - 3H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン誘導体（VI）が得られる。空気中の酸素での（III）の酸化により1 - アリール - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - 2 - ベンゾピラン - 1 - オール（VII）が得られ、これを水の脱離下で一保護ヒドラジン、例えばH₂NNHBocと反応させると、対応するヒドラゾン誘導体、例えばN - Boc - ヒドラゾン（VIII）が得られ得る。これを例えばメシル化によって環化し、続いて塩基で処理するとBoc保護4, 5 - ジヒドロ - 3H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン誘導体、例えば（IX）が得られ得、さらにこれは脱保護によって、例えば、酸の存在下、一般的に知られた様式でのBocの除去によって対応する4, 5 - ジヒドロ - 3H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン誘導体（VI）に変換され得る。

【0406】

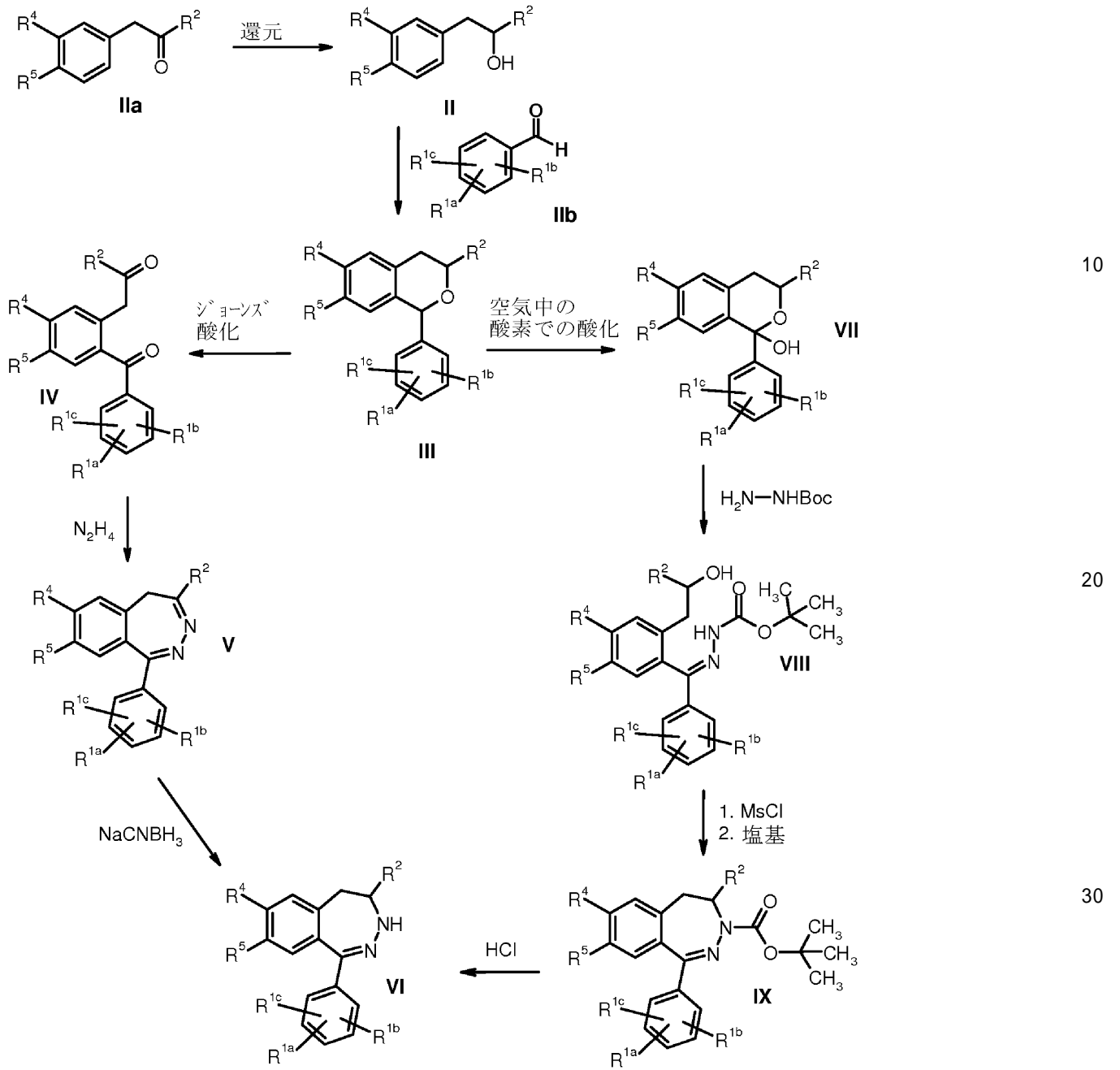
スキーム1：3, 4 - ジヒドロ - 1H - 2 - ベンゾピラン経由の4, 5 - ジヒドロ - 3H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン

10

20

30

【化57】



【0407】

スキーム2は、インダノン(X)からの4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピンの合成を示す。

【0408】

スキーム2：インダノンからの4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン

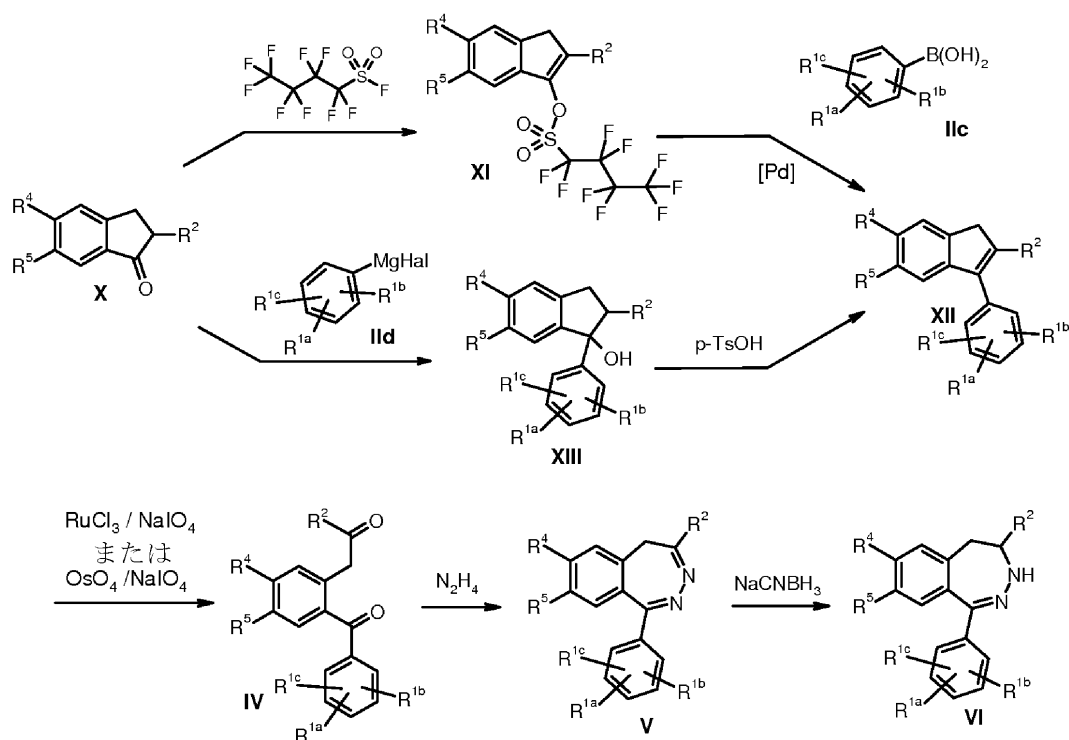
10

20

30

40

【化58】



10

20

【0409】

スキーム2の原子団 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^4 および R^5 は一般式(I)に示した意味を有する。

【0410】

インダノン(X)は対応する3-フェニル-1H-インデン(XII)に変換され得る。この目的には、以下の方法が使用され得る：

- インダノン誘導体(X)は、例えば、一般的に知られた様式で対応するエノールノフラート(XI)に変換され得、次いで、適切なボロン酸誘導体(IIc)とのパラジウム触媒型鈴木カップリングによってインデン(XII)に変換され得る。

30

【0411】

- インダノン誘導体(X)は一般的に知られた様式での有機マグネシウム試薬(IIc)の添加によって対応するインダノール(XIII)に変換され得、これは、酸触媒型脱離によって容易に対応するインデン(XII)を形成する。

【0412】

3-フェニル-1H-インデン(XII)は、例えば塩化ルテニウム(III)/過ヨウ素酸ナトリウム(Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2011, 21, 2554)を用いた酸化的方法によって、対応するジケトン(IV)に変換され得る。これは、スキーム1と同様にして対応する4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン誘導体(VI)に変換され得る。

40

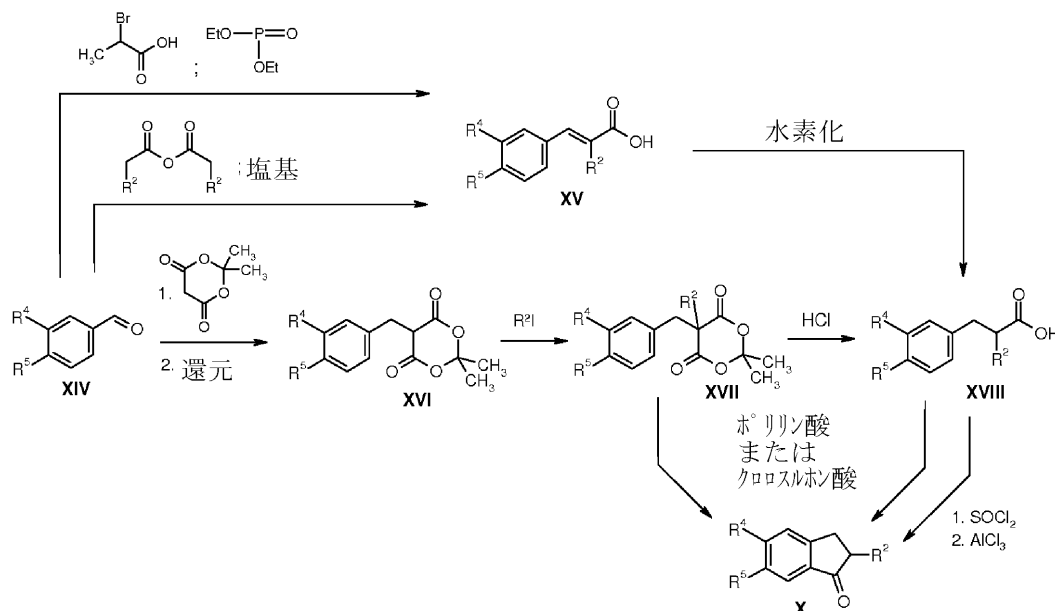
【0413】

実際の実施例の調製に使用されるインダノンは市販のもの、または例えばスキーム3(ここで、原子団 R^2 、 R^4 および R^5 は一般式(I)に示した意味を有する)に示すようにして調製され得るもののいずれかである。

【0414】

スキーム3：インダノンの合成

【化 5 9】



10

【0415】

ポリリン酸またはクロロスルホン酸 (chlorosulphoric acid)

文献で知られた方法を使用し、例えば、パーキン反応 (Medicinal Chemistry Research, 2004, Vol. 13, 660) またはウィッティヒ反応 (Journal of Organic Chemistry, 2001, Vol. 66, 3682) により、2-メチル-3-フェニルプロパン酸 (XVIIII) を対応する芳香族アルデヒド (XIV) から調製することが可能である。これを、例えばクロロスルホン酸またはポリリン酸を用いて環化すると対応するインダノン (X) が得られ得る (Synthesis 2009, 627 および Org. Process Res. Dev. 2011, 15, 570-580、J. Org. Chem. 2005, 70, 1316 および Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011, 21, 2554-2558 参照)。

20

【0416】

スキーム 4 は、4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン (VI) を出発物質とし、一般的に知られた反応を用いた、例えば、酸塩化物、無水物、クロロホルメートまたはイソシアネートもしくはイソチオシアネートを用いた本発明による例示化合物の調製を示し、ここで、原子団 R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R²、R³、R⁴ および R⁵ は一般式 (I) に示した意味を有する。また、対応するアルキル尿素 (Ib) は、例えば 4-ニトロフェニルカルバメートなどの反応性中間体をアルキルアミンと反応させることによっても得られ得る。

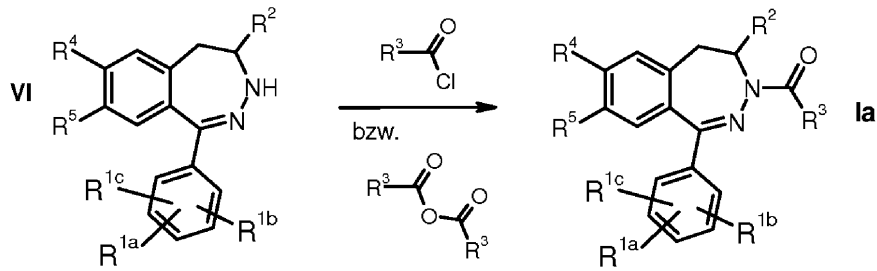
30

【0417】

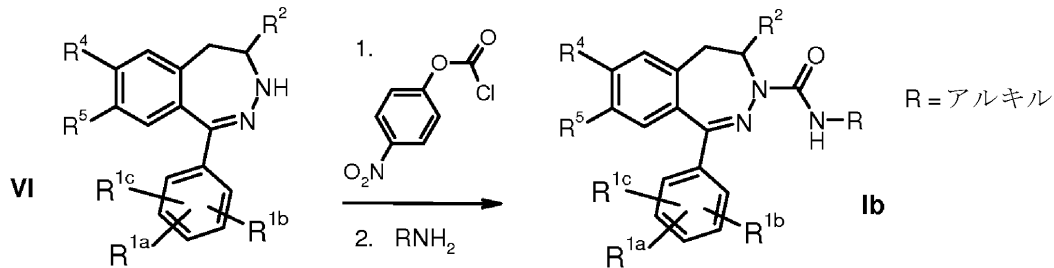
スキーム 4 : 4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン-3-カルボニル化合物の合成

40

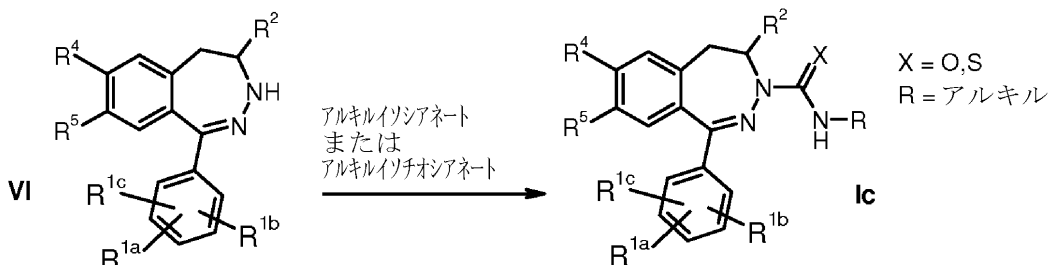
【化60】



10



20



【0418】

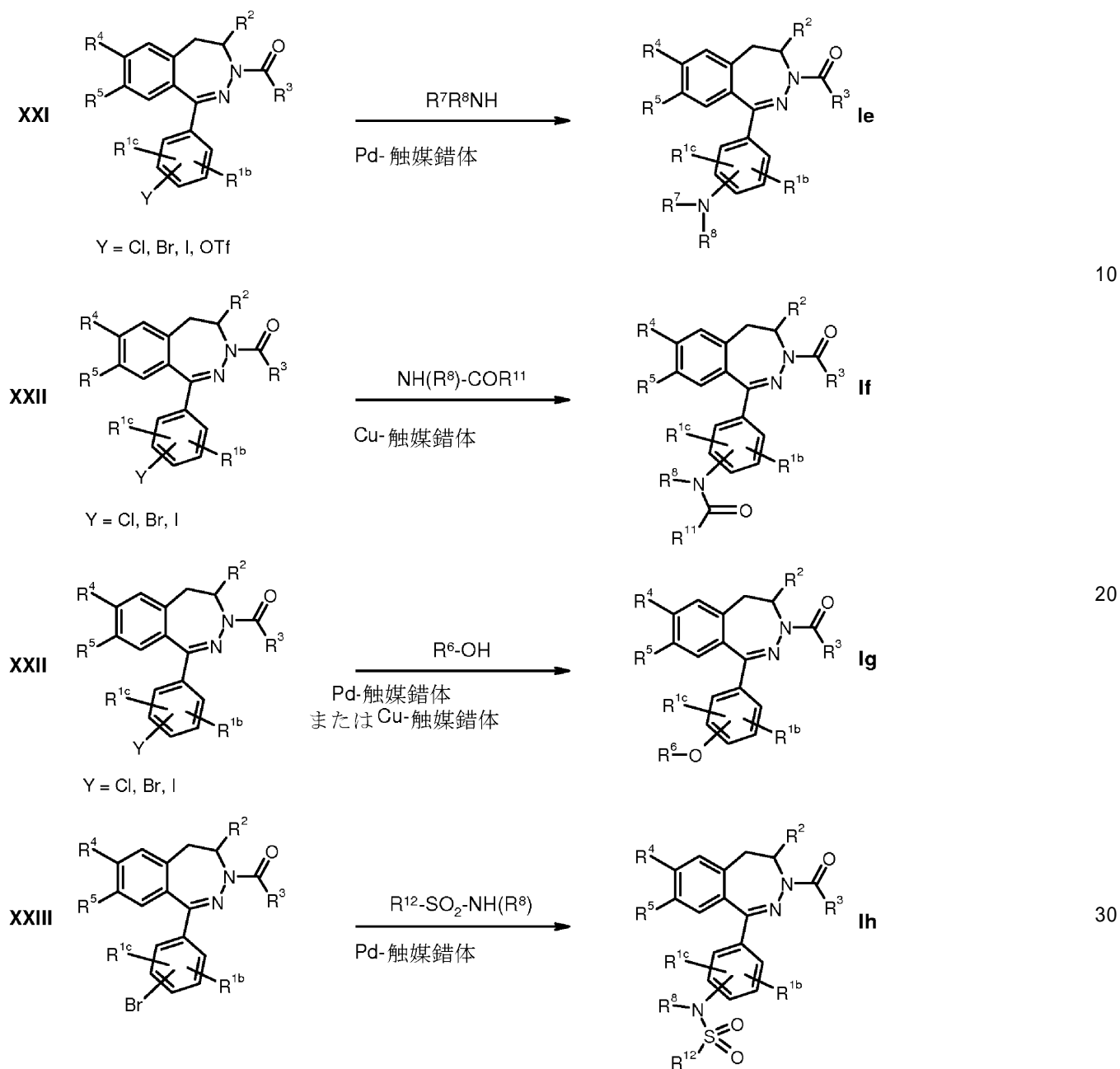
また、 R^{1a} は合成の後期段階で、例えばスキーム5に記載のようにして導入してもよい。使用される出発物質 (XXI)、(XXII) および (XXIII) は、上記に論考し、スキーム1~4に示した合成方法を用いて調製され得る。スキーム5の原子団 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 、 R^{12} は一般式(I)に示した意味を有する。

30

【0419】

スキーム5：

【化 6 1】



10

20

30

40

50

【 0 4 2 0 】

スキーム 5 は、例えば臭素化中間体 (X X I) を出発物質として適切なアミンとの反応により、一般的に当業者に知られたパラジウム触媒型カップリング反応によって調製され得る実際の実施例の調製を示す (Chem . Sci . 2 0 1 1 , 2 , 2 7 ; Angew . Chem . 2 0 0 8 , 4 7 , 6 3 3 8 、 Accounts of Chemical Research 2 0 0 8 , 4 1 , 1 5 3 4) 。銅触媒型反応を使用し、型 X X I I の中間体をアミドとの反応によって対応するカップリング誘導体 (I f) に変換させることが可能である (J A C S 2 0 0 1 , 1 2 3 , 7 7 2 7 ; J A C S 2 0 0 2 , 1 2 4 , 7 4 2 1) 。パラジウム触媒型反応により、型 X X I I の中間体は、アルコール誘導体との反応によって、または銅触媒型カップリングではフェノール誘導体との反応によって、それぞれ対応するエーテル誘導体 (I g) に変換され得る (J A C S 1 9 9 7 , 1 1 9 , 3 3 9 5 ; Angewandte Chemie , International Edition 2 0 0 6 , 4 5 , 1 2 7 6) 。 N - アリル化スルホンアミド (I h) は型 X X I I I の中間体から、スルホンアミドを用いたパラジウム触媒型反応によって調製され得る (Org . Lett . 2 0 1 1 , 2 5 6 4) 。中間体 X X I 、 X X I I および X X I I

I は、示した合成経路と同様にして調製され得る。

【0421】

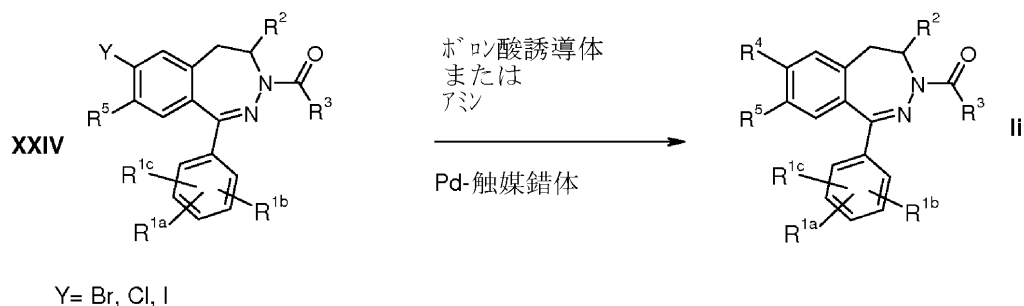
スキーム6は、例えば臭素化中間体 (XXIV, XXV) を出発物質として適切なアミンとの反応により、一般的に当業者に知られたパラジウム触媒型カップリング反応によって調製され得る実際の実施例の調製を示す (Chem. Sci. 2011, 2, 27; Angew. Chem. 2008, 47, 6338、Accounts of Chemical Research 2008, 41, 1534、Journal of Organometallic Chemistry (1999), 576 (1-2), 125-146)。使用される出発物質 (XXIV) および (XXV) は、上記に論考し、スキーム1~4に示した合成方法を用いて調製され得る。XXIVおよびXXVを出発物質として、ボロン酸誘導体を用いたパラジウム触媒型反応により、それぞれ対応するカップリング生成物 I i および I j を得ることが可能である (Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483; Angewandte Chemie, International Edition (2002), 41 (22), 4176-4211)。

10

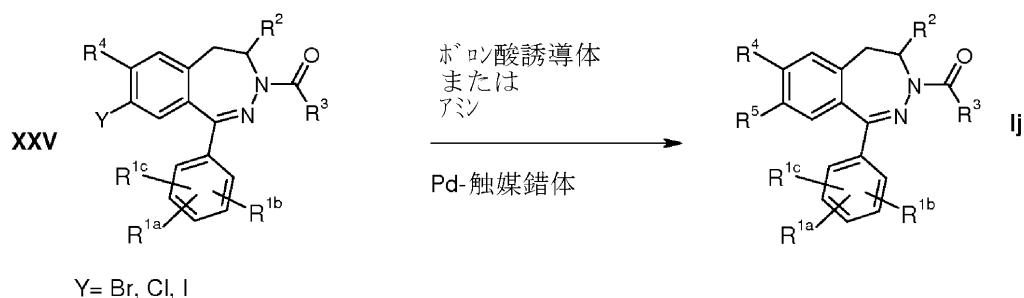
【0422】

スキーム6: 4, 5 - ジヒドロ - 3H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボニル化合物の合成

【化62】



20



30

【0423】

ボロン酸誘導体は市販のもの、または一般的に知られた様式で調製され得るものである；概説については、例えば、D. G. Hall, Boronic Acids, VCH - Wiley - Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim 2005, ISBN 3 - 527 - 30991 - 8 およびそこに挙げられた文献を参照のこと。

40

【0424】

スキーム7は、アミノ中間体 (XXVI) から一般的に当業者に知られたアミドカップリング反応により、式 $R^1 - C(=O)OH$ のカルボン酸を用いて、当業者が熟知しているカップリング剤の存在下、例えば、プロパンホスホン酸環状無水物または (ベンゾトリアゾル - 1 - イルオキシ) ビスジメチルアミノメチリウムフルオロボレートの存在下で実際の実施例 (Ik) を調製するための方法を示す。

【0425】

アミノ中間体 (XXVI) の調製は当業者に知られている (例えば、国際公開第1997/028135号参照)；式 $R^1 - C(=O)OH$ のカルボン酸も同様に当業者に知

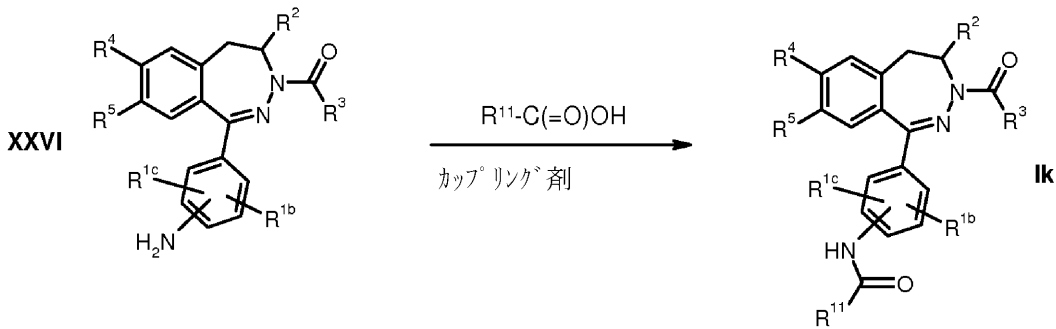
50

られており、多くの異なる構造で市販されている。

【0426】

スキーム7：

【化63】



10

【0427】

略号：

【表1】

ACN	アセトニトリル	
Boc	<i>tert</i> -ブトキシカルボニル	
CDCl ₃	ジクロロクロロホルム	20
CO ₂	二酸化炭素	
d	日	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
d. Th.	理論値 (収率)	
ESI	エレクトロスプレーイオン化 (MSにおける)	
sat.	飽和	
h	時間	30
HPLC	高圧高速液体クロマトグラフィー	
conc.	濃	
LC-MS	液体クロマトグラフィー連結型質量分析	
min	分	
MS	質量分析	
MW	分子量 [g/mol]	
NMP	N-メチルピロリドン	
NMR	核磁気共鳴分光法	40
RT	室温	
R _t	保持時間 (HPLCにおける)	
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー	
THF	テトラヒドロフラン	

【0428】

LC-MS法：

方法1：機器：Waters Acquity LCT；カラム：Phenomenex Kinetex C18，50mm×2.1mm，2.6μ；移動相A：水/0.0

50

5%FA, 移動相B: ACN/0.05%FA; 勾配: 0.0分 98%のA 0.2分: 98%のA 1.7分: 10%のA 1.9分: 10%のA 2分: 98%のA 2.5分: 98%のA; 流速: 1.3ml/分; カラム温度: 60; UV検出: 200~400nm。

【0429】

方法2: 機器: Waters Acquity Platform ZQ4000; カラム: Waters BEHC 18, 50mm x 2.1mm, 1.7 μ ; 移動相A: 水/0.05%FA, 移動相B: ACN/0.05%FA; 勾配: 0.0分 98%のA 0.2分: 98%のA 1.7分: 10%のA 1.9分: 10%のA 2分: 98%のA 2.5分: 98%のA; 流速: 1.3ml/分; カラム温度: 60; UV検出: 200~400nm。

10

【0430】

方法3: UPLC-SQD-HCOOH; 機器: Waters Acquity UPLC-MS SQD; カラム: Acquity UPLC BEHC 18 1.7 50 x 2.1mm; 移動相A: 水+0.1容量%のギ酸(99%)、移動相B: アセトニトリル; 勾配: 0から1.6分 1から99%のB、1.6から2.0分 99%のB; 流速0.8ml/分; 温度: 60; インジェクション: 2 μ l; DADスキャン: 210~400nm。

【0431】

分取用HPLC法:

方法III: システム: Dionex Pump P 580, Gilson Liquid Handler 215, Knauer UV検出器K-2501; カラム: Chiralpak IC 5 μ m 250 x 30mm; 移動相: ヘキサン/エタノール 70:30(v/v); 流速: 50ml/分; カラム温度: 25; 検出: UV254nm。

20

【0432】

方法X: システム: Agilent: Prep 1200, 2つのPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; カラム: Chiralpak IC 5 μ m 250 x 30mm; 移動相: エタノール/メタノール/ジエチルアミン 50:50:0.1(v/v/v); 流速: 30ml/分; 温度: RT; 検出: UV280nm。

30

【0433】

方法XI: システム: Agilent: Prep 1200, 2つのPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; カラム: Chiralpak IC 5 μ m 250 x 20mm; 移動相: メタノール/ジエチルアミン 100:0.1(v/v); 流速: 20ml/分; 温度: RT; 検出: UV280nm。

【0434】

方法XII: システム: Agilent: Prep 1200, 2つのPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; カラム: Chiralpak IC 5 μ m 250 x 30mm; 移動相: ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン 70:30:0.1(v/v/v); 流速: 50ml/分; 温度: RT; 検出: UV280nm。

40

【0435】

方法XIII: システム: Sepiatec: Prep SFC 100, Prep FC; カラム: Chiralpak IC 5 μ m 250 x 20mm; 移動相: CO₂/エタノール 7/3; 流速: 80ml/分; 温度: 40; 検出: UV254nm。

【0436】

方法XIV: システム: Agilent: Prep 1200, 2つのPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC; カラム: Chiralpak ID 5 μ m 250 x 20mm; 移動相: ヘキサン/2-プロパノール/ジエチルアミン 70:30:0.1(v/v/v); 流速: 25ml/分; 温度: RT; 検出: UV280nm。

【0437】

50

分析用 HPLC 法 :

方法 C : システム : Waters Alliance 2695 , DAD 996 ; カラム : Chiralpak IC 3 μ m 100 \times 4.6mm ; 移動相 : ヘキサン / エタノール 70 : 30 (v / v) ; 流速 : 1.0ml / 分 ; カラム温度 : 25 ; 検出 : DAD 254nm。

【0438】

方法 F : システム : Waters Alliance 2695 , DAD 996 , ESA : Corona ; カラム : Chiralpak ID 3 μ m 100 \times 4.6mm ; 移動相 : ヘキサン / 2 - プロパノール 70 : 30 (v / v) + 0.1% DEA ; 流速 : 1.0ml / 分 ; カラム温度 : 25 ; 検出 : DAD 254nm。

10

【0439】

方法 G : システム : Waters Alliance 2695 , DAD 996 , ESA : Corona ; カラム : Chiralpak IC 3 μ m 100 \times 4.6mm ; 移動相 : エタノール / メタノール / DEA 50 : 50 : 0.1 (v / v / v) ; 流速 : 1.0ml / 分 ; カラム温度 : 25 ; 検出 : DAD 254nm。

【0440】

方法 H : システム : Waters : Alliance 2695 , DAD 996 , ESA : Corona ; カラム : Chiralpak IA 5 μ m 150 \times 4.6mm ; 移動相 : ヘキサン / 2 - プロパノール / ジエチルアミン 70 : 30 : 0.1 (v / v / v) ; 流速 : 1.0ml / 分 ; カラム温度 : 25 ; 検出 : DAD 210nm。

20

【0441】

方法 I : システム : Waters : Alliance 2695 , DAD 996 , ESA : Corona ; カラム : Chiralpak IC 5 μ m 150 \times 4.6mm ; 移動相 : メタノール 100 (v) ; 流速 : 1.0ml / 分 ; カラム温度 : 25 ; 検出 : DAD 280nm。

【0442】

方法 J : システム : Waters : Alliance 2695 , DAD 996 , ESA : Corona ; カラム : Chiralpak IC 5 μ m 150 \times 4.6mm ; 移動相 : ヘキサン / エタノール 70 : 30 (v / v) ; 流速 : 1.0ml / 分 ; カラム温度 : 25 ; 検出 : DAD 280nm。

30

【0443】

方法 K : システム : Waters : Alliance 2695 , DAD 996 , ESA : Corona ; カラム : Chiralpak IA 5 μ m 150 \times 4.6mm ; 移動相 : メタノール 100 (v) ; 流速 : 1.0ml / 分 ; カラム温度 : 25 ; 検出 : DAD 280nm。

【0444】

方法 L : システム : Agilent : 1260 AS , MWD , Aurora SFC モジュール ; カラム : Chiralpak ID 5 μ m 100 \times 4.6mm ; 移動相 : CO₂ / 2 - プロパノール / ジエチルアミン 6 : 4 : 0.2 ; 流速 : 4.0ml / 分 ; 圧力 (排出口) : 100バール ; カラム温度 : 37.5 ; 検出 : UV 254nm。

40

【0445】

方法 M : システム : Agilent : 1260 AS , MWD , Aurora SFC モジュール ; カラム : Chiralpak IC 5 μ m 100 \times 4.6mm ; 移動相 : CO₂ / メタノール 70 : 30 ; 流速 : 4.0ml / 分 ; 圧力 (排出口) : 100バール ; カラム温度 : 37.5 ; 検出 : DAD 254nm。

【0446】

方法 N : システム : Agilent : 1260 AS , MWD , Aurora SFC モジュール ; カラム : Chiralpak ID 5 μ m 100 \times 4.6mm ; 移動相 : CO₂ / 2 - プロパノール 70 : 30 ; 流速 : 4.0ml / 分 ; 圧力 (排出口) : 100バール ; カラム温度 : 37.5 ; 検出 : DAD 254nm。

50

【0447】

方法O：システム：Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; カラム：Chiralpak AD-H 5 μ m 150 \times 4.6mm; 移動相：ヘキサン/エタノール 70:30 (v/v) + 0.1% DEA; 流速：1ml/分; 温度：25; 検出：DAD 280nm。

【0448】

方法P：システム：Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; カラム：Chiralpak IC 3 μ m 100 \times 4.6mm; 移動相：メタノール/ジエチルアミン 100:0.1 (v/v); 流速：1ml/分; 温度：25; 検出：DAD 280nm。

10

【0449】

方法Q：システム：Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; カラム：Chiralpak IC 3 μ m 100 \times 4.6mm; 移動相：ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン 70:30:0.1 (v/v/v); 流速：1.0ml/分; カラム温度：25; 検出：DAD 280nm。

【0450】

方法R：システム：Agilent: 1260 AS, MWD, Aurora SFC モジュール; カラム：Chiralpak IC 3 μ m 100 \times 4.6mm; 移動相：CO₂/エタノール 70:30; 流速：4.0ml/分; 圧力(排出口)：100バール; カラム温度：37.5; 検出：DAD 254nm。

20

【0451】

方法S：システム：Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; カラム：Chiralpak ID 3 μ m 100 \times 4.6mm; 移動相：ヘキサン/2-プロパノール/ジエチルアミン 70:30:0.1 (v/v/v); 流速：1.0ml/分; カラム温度：25; 検出：DAD 280nm。

【0452】

[実施例]

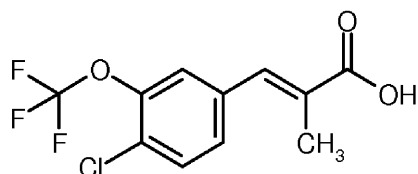
中間体の調製

[実施例1A]

(2E)-3-[4-クロロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-メチルアクリル酸

30

【化64】



【0453】

10.0g (44.5mmol)の4-クロロ-3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド(CAS[886499-59-8])、7.53g (57.9mmol)の無水プロピオン酸および4.49g (46.8mmol)のプロピオン酸ナトリウム(CAS[137-40-6])をアルゴン下で合わせ、150で5時間攪拌した。この混合物に水を添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を回転式エバポレータで除去した。これにより11.68g(理論値の88%)の粗製生成物を得、さらにこれを、さらに精製せずに変換させた。

40

【0454】

LCMS(方法2): R_t = 1.31分; m/z [ES⁻] = 279 (M-H)⁻
¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): δ = 2.13(d, 3H), 7.30(dd, 1H), 7.38(s, 1H), 7.52(d, 1H), 7.73(s, 1H)。

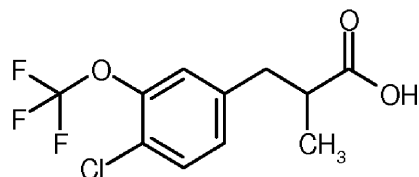
【0455】

50

[実施例 2 A]

(±) - 3 - [4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - メチルプロ
パン酸

【化 6 5】



【 0 4 5 6 】

289 mg のパラジウム触媒 (10 % Pd 担持活性炭 , 0 . 27 mmol) の存在下で、10 . 0 g (35 . 6 mmol) の (2 E) - 3 - [4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - メチルアクリル酸 (実施例 1 A) を含む 200 ml の酢酸エチルを RT で 12 時間、激しく振盪しながら水素化した (1 気圧の水素雰囲気) 。次いで触媒を濾別し、濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄し、濾液を回転式エバポレータで濃縮した。これにより 11 . 04 g (99 %) の粗製生成物を得、これをさらに精製せずに反応させた。

10

【 0 4 5 7 】

LCMS (方法 2) : $R_t = 1 . 27$ 分 ; $m/z [ES^-] = 281 (M - H)^-$

$^1H-NMR (400 MHz, CDCl_3)$: $\delta = 1 . 21 (d, 3H) , 2 . 67 - 2 . 81 (m, 2H) , 2 . 98 - 3 . 09 (m, 1H) , 7 . 08 (dd, 1H) , 7 . 16 (s, 1H) , 7 . 38 (d, 1H)$ 。

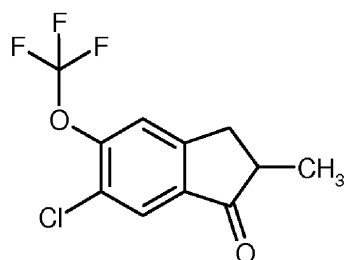
20

【 0 4 5 8 】

[実施例 3 A]

(±) - 6 - クロロ - 2 - メチル - 5 - (トリフルオロメトキシ) インダン - 1 - オン

【化 6 6】



30

【 0 4 5 9 】

氷浴で冷却しながら、26 . 3 g (225 . 7 mmol) のクロロスルホン酸 (CAS [7790 - 94 - 5]) を注意深く 10 . 0 g (35 . 38 mmol) の (±) - 3 - [4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - メチルプロパン酸 (実施例 2 A) に添加し、混合物を氷浴中でさらに 3 時間攪拌した。変換がまだ不完全であったため、混合物を 7 でさらに 12 時間攪拌した。次いで、砕氷を少しずつ注意深く添加することにより反応を終了させた。混合物を酢酸エチルで 3 回抽出し、合わせた有機相を s a t . 重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を回転式エバポレータで除去し、残渣 (10 g) を、さらに精製せずに次の合成工程に使用した。

40

【 0 4 6 0 】

LCMS (方法 2) : $R_t = 1 . 36$ 分 ; $m/z = 306 (M + ACN)^+$

$^1H-NMR (300 MHz, CDCl_3)$: $\delta = 1 . 32 (d, 3H) , 2 . 68 - 2 . 84 (m, 2H) , 3 . 33 - 3 . 47 (m, 1H) , 7 . 40 (s, 1H) , 7 . 85 (s, 1H)$ 。

【 0 4 6 1 】

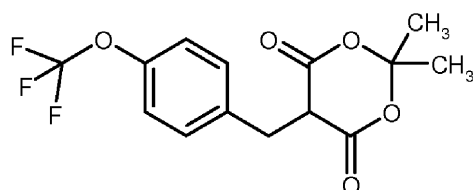
[実施例 4 A]

2 , 2 - ジメチル - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 1 , 3 - ジオキサ

50

ン - 4 , 6 - ジオン

【化 6 7】



【 0 4 6 2】

25.4 g (134 mmol) の 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド (CAS [659-28-9])、19.3 g (134 mmol) のメルドラム酸 (2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン, CAS [2033-24-1]) および 1.93 g (13.4 mmol) の酢酸ピペリジニウム (CAS [4540-33-4]) を 500 ml のエタノールに溶解させ、混合物を RT で 30 分間攪拌した。反応溶液を氷浴を用いて 0 °C まで冷却し、さらに 10 分間攪拌した。12.6 g (200 mmol) のシアノ水素化ホウ素ナトリウムを少しずつ導入し、混合物を RT まで昇温させ、さらに 1.5 時間攪拌した。次いで、250 ml の 2 M 塩酸を注意深く添加し、ガスの発生が完全に止まるまで (約 30 分間) 攪拌を継続した。エタノールを回転式エバポレータで除去し、残渣を 2 M 塩酸に溶解させ、混合物をジクロロメタンで繰り返し抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を回転式エバポレータで除去した。これにより 32.7 g (理論値の 41%) の粗製生成物を白色固形物として得、さらにこれを、さらに精製せずに変換させた。

10

20

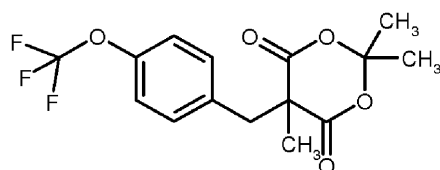
【 0 4 6 3】

LCMS (方法 1) : $R_t = 1.33$ 分 ; $m/z = 319$ (M + H)⁺

[実施例 5 A]

2,2,5-トリメチル-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン

【化 6 8】



30

【 0 4 6 4】

RT で、32.7 g (103 mmol) の 2,2-ジメチル-5-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン (実施例 4 A) および 21.3 g (154 mmol) の炭酸カリウムを最初に 400 ml の DMF 中に仕込み、72.9 g (514 mmol, 32.0 ml) のヨードメタンをゆっくり滴下した。混合物を RT で 1.5 時間激しく攪拌し、次いで水に添加した。混合物を酢酸エチルで 3 回抽出し、合わせた有機相を sat. 塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を回転式エバポレータで除去し、粗製生成物 (32.5 g の無色の油状物) をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, ヘキサン/酢酸エチル) によって精製した。これにより 20.0 mg (理論値の 55%) の所望の生成物を無色の油状物として得た。

40

【 0 4 6 5】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ = 0.99 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.31 (s, 2H)。

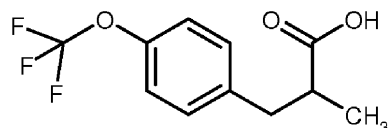
【 0 4 6 6】

[実施例 6 A]

(±)-2-メチル-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパン酸

50

【化69】



【0467】

19.0 g (57.2 mmol) の 2, 2, 5 - トリメチル - 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 1, 3 - ジオキサン - 4, 6 - ジオン (実施例 5 A) を 90 ml のジオキサンと 35 ml の conc. 塩酸水に溶解させ、125 で 2 時間還流加熱した。混合物を放冷し、溶媒を回転式エバポレータで除去した。残渣 (19.5 g の無色の樹脂状物) を 200 で 1 時間加熱した。さらに、得られた粗製生成物をさらに精製せずに反応させた。

10

【0468】

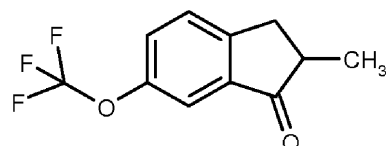
LCMS (方法 2) : $R_t = 1.21$ 分 ; $m/z [ES^-] = 247 (M-H)^-$
 $^1H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6)$: $\delta = 1.12 (s, 3H), 3.06 (s, 2H), 7.21 - 7.27 (m, 4H)$ 。

【0469】

[実施例 7 A]

(±) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメトキシ) インダン - 1 - オン

【化70】



20

【0470】

17.2 g (69.3 mmol) の粗製 (±) - 2 - メチル - 3 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] プロパン酸 (実施例 6 A) を 100 ml のジクロロメタンに溶解させ、12.1 ml (16.6 g, 166 mmol) の塩化チオニルと 0.16 ml の DMF を RT で滴下した。次いで混合物を、ガスの発生が止まるまで約 30 分間還流加熱した。この溶液を放冷し、溶媒を回転式エバポレータで除去した。残渣 (黄色固形物) を 35 ml のジクロロメタンに溶解させ、RT で、10.2 g (76.2 mmol) の無水塩化アルミニウムを含む 200 ml のジクロロメタンの懸濁液に滴下した。この暗赤色溶液を 30 分間攪拌し、次いで水に添加し、相を分離した。水相をジクロロメタンで 3 回抽出した。合わせた有機相を水、sat. 重炭酸ナトリウム溶液および sat. 塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去し、残渣 (10.0 g) をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, ヘキサン/ジオキサン) によって精製した。これにより 5.84 mg (理論値の 14%) の生成物を黄色油状物として得た。

30

【0471】

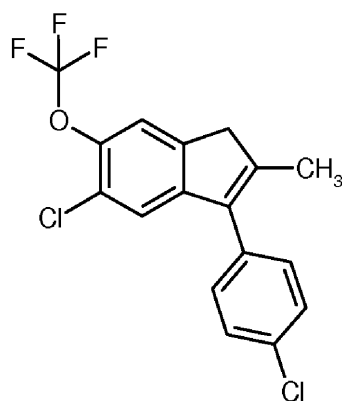
LCMS (方法 2) : $R_t = 1.27$ 分 ; $m/z = 231 (M+H)^+$; $272 (M+ACN+H)^+$

40

[実施例 8 A]

5 - クロロ - 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメトキシ) - 1 H - インデン

【化 7 1】



10

【0472】

アルゴン下で、10.6 g (40.06 mmol) の (±)-6-クロロ-2-メチル-5-(トリフルオロメトキシ)インダン-1-オン (実施例 3A) を最初に 30 ml の THF 中に仕込み、60.1 ml の 4-クロロフェニルマグネシウムブロミド (ジエチルエーテル中 1 M, 60.1 mmol) を RT で、溶液の温度が 30 より下のままであるようにゆっくり滴下した。この溶液を RT でさらに 16 時間攪拌し、次いで水を添加した。混合物を酢酸エチルで 3 回抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を回転式エバポレータで除去した。残渣を 300 ml のジクロロメタンに溶解させ、55 mg の 4-トルエンスルホン酸一水和物を添加し、混合物を RT で 16 時間攪拌した。反応混合物を sat. 重炭酸ナトリウム溶液に添加し、ジクロロメタンで 1 回および酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機相を sat. 塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を回転式エバポレータで除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ (SiO₂, ヘキサン/酢酸エチル) によって精製した。これにより 11.19 g (理論値の 65%) の生成物を得た。

20

【0473】

LCMS (方法 2): R_t = 1.81 分; m/z = 360 (M+H)⁺
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.13 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.38 (s, br, 1H), 7.46 (d, 2H)。

30

【0474】

実施例 8A と同様にして、以下の化合物を実施例 7A から調製した:

【表 2】

番号	構造	名称	分析データ
9A		3-(4-クロロフェニル)-2-メチル-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インデン	LCMS (方法 1): R _t = 1.76 分; m/z = 325 (M+H) ⁺

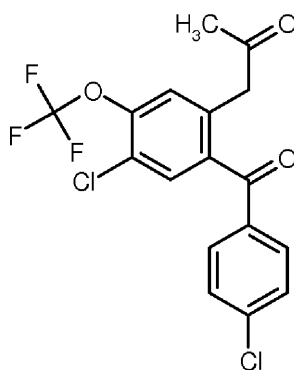
40

【0475】

[実施例 10A]

1-[4-クロロ-2-(4-クロロベンゾイル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパン-2-オン

【化 7 2】



10

【0476】

11 g (30.63 mmol) の 5 - クロロ - 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメトキシ) - 1 H - インデン (実施例 8 A) を最初に、n - ヘキサン、アセトニトリルおよび水が 2 : 2 : 3 の 206 ml の混合物中に仕込み、138 mg (0.61 mmol) の塩化ルテニウム (III) 水和物 (CAS [14898 - 67 - 0]) を添加した。混合物を 0 °C まで冷却し、13.1 g (61.3 mmol) の過ヨウ素酸ナトリウムを少しずつ、1 時間にわたって添加した。氷浴で冷却しながら 3 時間の攪拌後、水を添加し、混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機相を水分離フィルターに通して濾過し、次いで溶媒を回転式エバポレータで除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより 2.24 g (理論値の 19%) の生成物を得た。

20

【0477】

LCMS (方法 1) : $R_t = 1.54$ 分 ; $m/z = 391, 393$ (Cl 同位体パターン, $M+H$)⁺

¹H - NMR (300 MHz, CDCl₃) : $\delta = 2.20$ (s, 3 H), 4.04 (s, 2 H), 7.21 (s, br, 1 H), $7.45 - 7.53$ (m, 3 H), 7.77 (d, 2 H)。

【0478】

実施例 10 A と同様にして、以下の化合物を対応する 2 - メチル - 1 H - インデン 9 A から調製した :

30

【表 3】

番号	構造	名称	分析データ
11A		1-[2-(4-クロロフェニル)-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロパン-2-オン	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): $\delta = 2.05$ (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 7.31 - 7.33 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.50 - 7.56 (m, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.68 (d, 2H). LCMS (方法 1): $R_t = 1.45$ 分 ; $m/z = 357$ (M+H) ⁺

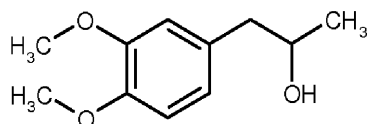
40

【0479】

[実施例 12 A]

(±) - 1 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) プロパン - 2 - オール

【化73】



【0480】

0 で、147 mg (3.86 mmol) の水素化アルミニウムリチウムを最初に 30 ml の THF 中に仕込み、1.00 g (5.15 mmol) の 1-(3,4-ジメトキシフェニル)プロパン-2-オン (CAS [776-99-8]) (10 ml の THF に溶解) を滴下した。混合物を 0 で 2 時間攪拌し、次いで、0.1 ml の水、0.1 ml の 2 M 水酸化ナトリウム水溶液およびさらに 0.3 ml の水を注意深く添加した。RT でさらに 30 分間の攪拌後、混合物をシリカゲル/硫酸ナトリウムに通して濾過し、濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄し、濾液を回転式エバポレータで濃縮した。これにより 950 mg の生成物 (理論値の 82%) を得、これを直接さらに反応させた。

10

【0481】

LCMS (方法 2) : $R_t = 0.82$ 分 ; $m/z = 197 (M+H)^+$; $179 (M-H_2O+H)^+$

$^1H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6)$: $\delta = 0.98 (d, 3H)$, $2.43 (dd, 1H)$, $2.59 (dd, 1H)$, $3.67 (s, 3H)$, $3.69 (s, 3H)$, $3.70 - 3.79 (m, 1H)$, $4.43 (d, 1H)$, $6.65 (dd, 1H)$, $6.75 (d, 1H)$, $6.79 (d, 1H)$ 。

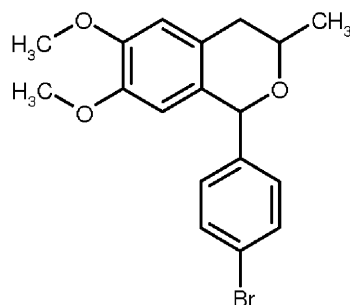
20

【0482】

[実施例 13A]

(±)-1-(4-プロモフェニル)-3,4-ジヒドロ-6,7-ジメトキシ-3-メチル-1H-2-ベンゾピラン

【化74】



30

【0483】

RT で、349.2 g (1.779 mol) の (±)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)プロパン-2-オール (実施例 12A) と 329.2 g (1.779 mol) の 4-プロモベンズアルデヒド (CAS [1122-91-4]) を最初に 3 l のトルエン中に仕込み、140 ml の塩酸 (36% 濃度の水溶液) を添加し、混合物を RT で 2 日間攪拌した。次いで混合物を 2 l の水に注入し、各場合において 2 l の酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機相を sat. 重炭酸ナトリウム水溶液で 1 回および 2 l の水で 1 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を回転式エバポレータで減少させた。生成物が無色の固形物として沈殿した。乾燥の直前、1 l のヘキサンを添加し、混合物を氷浴中で冷却した。固形物を吸引によって濾別し、ヘキサンで洗浄し、次いで 50 で減圧乾燥した。これにより 598.9 g (理論値の 93%) の生成物 (異性体混合物) を得、さらにこれを、さらに精製せずに直接変換させた。

40

【0484】

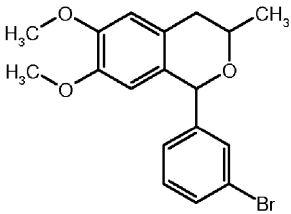
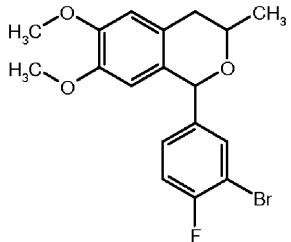
LCMS (方法 2) : $R_t = 1.44$ 分 ; $m/z = 363$; $365 (Br \text{ 同位体パターン}, M+H)^+$

実施例 13A と同様にして、以下の化合物を、実施例 12A と 3-プロモベンズアルデ

50

ヒドまたは 3 - プロモ - 4 - フルオロベンズアルデヒドから調製した :

【表 4】

番号	構造	名称	分析データ
14A		(±)-1-(3-プロモフェニル)-3,4-ジヒドロ-6,7-ジメトキシ-3-メチル-1H-2-ベンゾピラン	LCMS (方法 3): $R_t = 1.40$ 分; $m/z = 363; 365$ (M+H, Br-同位体パターン) ⁺
15A		(±)-1-(3-プロモ-4-フルオロフェニル)-6,7-ジメトキシ-3-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾピラン	LCMS (方法 3): $R_t = 1.44$ 分; $m/z = 381; 383$ (Br-同位体パターン, M+H) ⁺

10

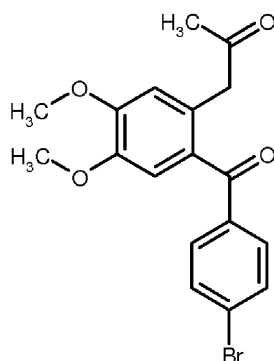
【0485】

[実施例 16A]

1 - [2 - (4 - プロモベンゾイル) - 4, 5 - ジメトキシフェニル] プロパン - 2 - オン

20

【化 75】



30

【0486】

ジョーンズ試薬の調製 :

267 g の酸化クロム - VI (CrO_3) を注意深く 230 ml の硫酸 (95 ~ 97%) 中に導入した。氷水と水を使用し、反応液を、内部温度が 35 ~ 40 となるように冷却した。最初にオレンジ色の結晶が形成され、これを水の添加によってゆっくり溶解させた。500 ml の水を添加した後、少量の沈降物を除いてすべてが溶解した。混合物を RT で 30 分間攪拌し、次いでビンに移し、水で 1000 ml にした。これにより約 2.6 M の溶液を得た。

40

【0487】

496.5 g (1.367 mol) の (±)-1-(4-プロモフェニル)-3,4-ジヒドロ-6,7-ジメトキシ-3-メチル-1H-2-ベンゾピラン (実施例 13A) を最初に 5 l のアセトン中に仕込み、混合物を 0 まで冷却し、50 g のシリカゲルを添加した。次いで、1.9 l の三酸化クロム含有硫酸 (ジョーンズ試薬) を 4 時間にわたって滴下し、混合物を RT で 1 時間攪拌した。反応が終了したら、4 l の水を反応混合物にゆっくり添加した。混合物を 4 l の酢酸エチル (各回) で 3 回抽出した。合わせた有機相を 4 l の sat. 重炭酸ナトリウム溶液および各場合において 4 l の塩化ナトリウム水溶液で 3 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を回転式エバポレータで減少させた。生成物が無色の固形物として沈殿した。乾燥の直前、500 ml のヘキサンを添加し、

50

混合物を氷浴中で冷却した。固形物を吸引によって濾別し、ヘキサンで洗浄し、次いで50で減圧乾燥した。これにより334.1g(理論値の65%)の生成物を得、さらにこれを、さらに精製せずに直接変換させた。

【0488】

LCMS(方法2): $R_t = 1.26$ 分; $m/z = 377; 379$ (Br同位体パターン, $M+H$)⁺

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2.07$ (s, 3H), 3.66(s, 3H), 3.83(s, 3H), 3.89(s, 2H), 6.91(s, 1H), 6.97(s, 1H), 7.61(d, 2H), 7.72(d, 2H)。

【0489】

実施例16Aと同様にして、実施例14Aおよび15Aを用いて以下のジケトンを調製した:

【表5】

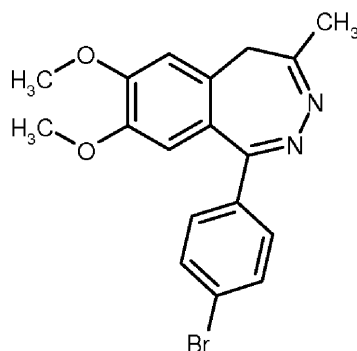
番号	構造	名称	分析データ
17A		1-[2-(3-(3-プロモベンゾイル)-4,5-ジメトキシフェニル)プロパン-2-オン]	LCMS(方法3): $R_t = 1.21$ 分; $m/z = 377; 379$ ($M+H$, Br-同位体パターン) ⁺
18A		1-[2-(3-(3-プロモ-4-フルオロベンゾイル)-4,5-ジメトキシフェニル)プロパン-2-オン]	LCMS(方法3): $R_t = 1.25$ 分; $m/z = 395; 397$ (Br-同位体パターン, $M+H$) ⁺

【0490】

[実施例19A]

1-(4-プロモフェニル)-7,8-ジメトキシ-4-メチル-5H-2,3-ベンゾジアゼピン

【化76】



【0491】

0で、471g(1.249mol)の1-[2-(4-プロモベンゾイル)-4,5-ジメトキシフェニル]プロパン-2-オン(実施例16A)を最初に4.5lのエタノール中に仕込み、402mlのヒドラジン水和物(6.62mol)を滴下した。混合物をRTにし、この温度で2日間攪拌した。混合物をデカンテーションして固形物を分離

し、透明な上清みを回転式エバポレータで濃縮した。8 l の氷水を添加するとベージュ色の固形物の沈殿がもたらされた。この懸濁液を2日間攪拌し、沈殿物を吸引によって濾別し、水で洗浄し、次いで50℃で減圧乾燥した。これにより409.8 g (理論値の88%)の生成物を得、さらにこれを、さらに精製せずに直接変換させた。

【0492】

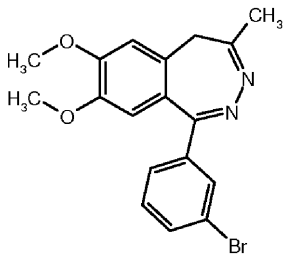
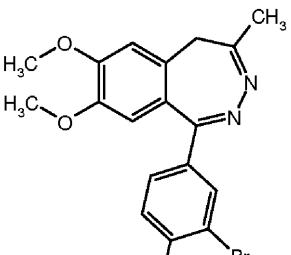
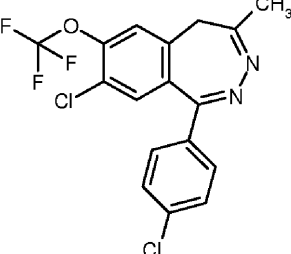
LCMS (方法2): $R_t = 1.20$ 分; $m/z = 373; 375$ (Br 同位体パターン, $M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2.04$ (s, 3H), 2.72 (d, 1H), 3.44 (d, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.72 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.64 (d, 2H)。

【0493】

実施例19Aと同様にして、実施例10A、11A、17Aおよび18Aを用いて以下の5H-2, 3-ベンゾジアゼピンを調製した:

【表6】

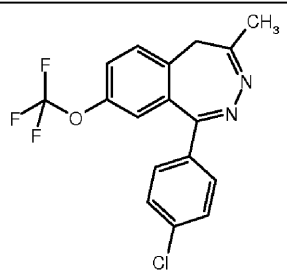
番号	構造	名称	分析データ
20A		1-(3-ブロモフェニル)-7,8-ジメトキシ-4-メチル-5H-2,3-ベンゾジアゼピン	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): $\delta = 2.15$ (s, 3H), 2.98 (d, 1H), 3.27 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.73 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.55 (dbr, 1H), 7.61 (dbr, 1H), 7.86 (m, 1H). LCMS (方法3): $R_t = 1.15$ 分; $m/z = 373; 375$ (M+H, Br-同位体パターン) ⁺
21A		1-(3-ブromo-4-フルオロフェニル)-7,8-ジメトキシ-4-メチル-5H-2,3-ベンゾジアゼピン	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): $\delta = 2.16$ (s, 3H), 2.99 (d, 1H), 3.29 (d, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.74 (s, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.62 (ddd, 1H), 7.94 (dd, 1H). LCMS (方法3): $R_t = 1.21$ 分; $m/z = 381; 383$ (Br-同位体パターン, M+H) ⁺
22A		8-クロロ-1-(4-クロロフェニル)-4-メチル-7-(トリフルオロメトキシ)-5H-2,3-ベンゾジアゼピン	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): $\delta = 2.20$ (s, 3H), 3.10 (d, 1H), 3.40 (d, 1H), 7.29 (s, br, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.62 (d, 2H). LCMS (方法1): $R_t = 1.55$ 分; $m/z = 387$ (Cl-同位体パターン, M+H) ⁺

10

20

30

40

番号	構造	名称	分析データ
23A		1-(4-クロロフェニル)-4-メチル-8-(トリフルオロメトキシ)-5H-2,3-ベンゾジアゼピン	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 2.05 (s, 3H), 2.89 (d, 1H), 3.61 (d, 1H), 7.20 (s, br, 1H), 7.49 – 7.54 (m, 4H), 7.59 – 7.66 (m, 2H). LCMS (方法 1): R_t = 1.44 分; m/z = 353 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

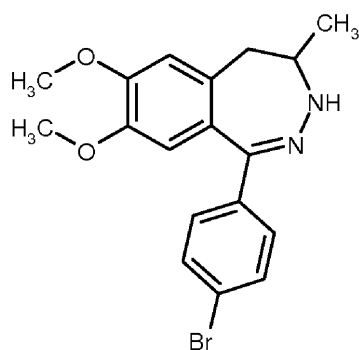
【0494】

10

[実施例24A]

(±) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 7, 8 - ジメトキシ - 4 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン

【化77】



20

【0495】

RTで、1.99 g (5.33 mmol) の 1 - (4 - ブロモフェニル) - 7, 8 - ジメトキシ - 4 - メチル - 5H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン (実施例 19 A) を最初に 200 ml のメタノール中に仕込み、3.0 ml の 2 M 塩酸を添加し、1.68 g (26.6 mmol) のシアノ水素化ホウ素ナトリウムを導入した。混合物を RT で 1 時間攪拌し、次いで、2 M 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性 (pH 約 8) にした。大部分のメタノールを回転式エバポレータで除去し、残渣を水とジクロロメタンに分配した。相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を sat. 塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を回転式エバポレータで除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 , ヘキサン / 酢酸エチル) によって精製した。これにより 1.56 g (理論値の 78%) の生成物を黄色樹脂状物として得、これは結晶化した。

30

【0496】

LCMS (方法 2): R_t = 0.96 分; m/z = 375; 377 (Br 同位体パターン, $\text{M}+\text{H}$) $^+$

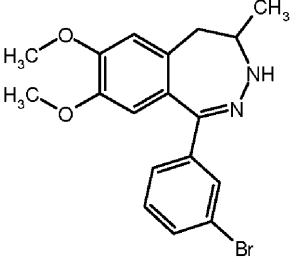
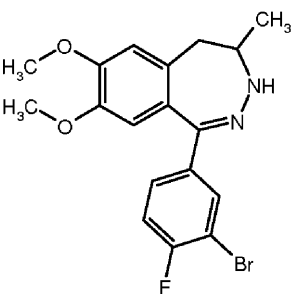
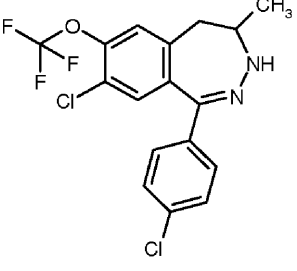
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 1.09 (d, 3H), 2.58 (dd, 1H), 2.83 (dd, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.77 - 3.82 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.47 (d, 2H)。

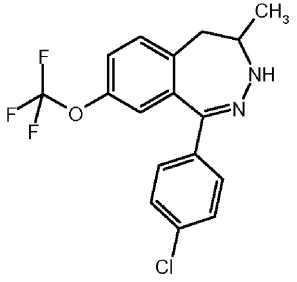
40

【0497】

実施例 24 A と同様にして、実施例 20 A、21 A、22 A および 23 A を用いて以下の 4, 5 - ジヒドロ - 3H - 2, 3 - ベンゾジアゼピンを調製した:

【表 7】

番号	構造	名称	分析データ
25A		(±)-1-(3-(3-メトキシ-4-メチル-7,8-ジメトキシ-4-メチル-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): $\delta =$ 1.28 (d, 3H), 2.62 (dd, 1H), 2.89 (dd, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.11 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.45 (dbr, 1H), 7.48 (dbr, 1H), 7.75 (m, 1H). LCMS (方法 3): $R_t = 0.99$ 分; $m/z = 375; 377$ (M+H, Br-同位体 $^{\circ}$ ター $^{\circ}$) $^+$
26A		(±)-1-(3-(3-メトキシ-4-フルオロフェニル)-7,8-ジメトキシ-4-メチル-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta =$ 1.29 (d, 3H), 2.61 (dd, 1H), 2.89 (dd, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.12 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.45 (ddd, 1H), 7.81 (dd, 1H). LCMS (方法 3): $R_t = 1.03$ 分; $m/z = 393; 395$ (Br-同位体 $^{\circ}$ ター $^{\circ}$, M+H) $^+$
27A		(±)-8-クロロ-1-(4-クロロフェニル)-4-メチル-7-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): $\delta =$ 1.34 (d, 3H), 2.72 (dd, 1H), 2.99 (dd, 1H), 4.07-4.21 (m, 1H), 7.24 (s, br, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.49 (d, 2H). LCMS (方法 1): $R_t = 1.63$ 分; $m/z = 389$ (Cl-同位体 $^{\circ}$ ター $^{\circ}$, M+H) $^+$

番号	構造	名称	分析データ
28A		(±)-1-(4-クロロフェニル)-4-メチル-8-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta =$ 1.10 (d, 3H), 2.75 (dd, 1H), 2.99 (dd, 1H), 3.76 - 3.83 (m, 1H), 6.84 (s, br, 1H), 7.21 - 7.24 (m, 1H), 7.32 - 7.38 (m, 5H), 7.64 (s, br, 1H). LCMS (方法 2): $R_t = 1.50$ 分; $m/z = 355$ (M+H) $^+$

【 0 4 9 8 】

[実施例 2 9 A]

10

20

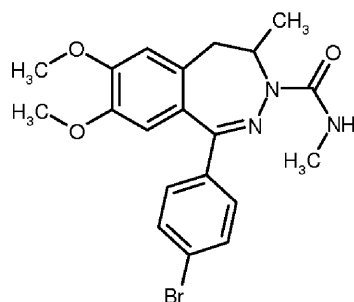
30

40

50

(±) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド

【化 7 8】



10

【0 4 9 9】

RTで、1.56 g (4.16 mmol) の (±) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 7, 8 - ジメトキシ - 4 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン (実施例 2 4 A) を 50 ml の THF に溶解させ、1.68 g (8.31 mmol) のクロロギ酸 4 - ニトロフェニル (CAS [7693 - 46 - 1]) を滴下し、混合物を RT で 1 時間攪拌した。この時間中、透明な黄色の溶液がゆっくりと濁った状態になった。20.8 ml (41.6 mmol) の 2 M のメチルアミンの THF 溶液を滴下し、混合物を 60 で 5 時間攪拌した。混合物を RT まで放冷し、回転式エバポレータで濃縮し、水と酢酸エチルに分配し、相を分離した。水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を s a t . 塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を回転式エバポレータで除去した。反応が不完全であったため (UPLC / MS によってモニタリング)、反応をもう 1 回、同様の様式で、得られた粗製生成物 / 中間体 / 出発物質の混合物を用いて行い、完全な変換を行った。次いで、得られた粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, ヘキサン / 酢酸エチル) によって精製した。これにより 1.90 g (理論値の 100%) の所望の生成物を黄色泡状物として得た。

20

【0 5 0 0】

LCMS (方法 2) : R_t = 1.33 分 ; m / z = 432 ; 434 (Br 同位体パターン, M + H)⁺

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : = 0.92 (d, 3H), 2.64 (d, 3H), 2.67 (dd, 1H), 2.91 (dd, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.03 - 5.11 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.60 (q, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.56 (s, 4H)。

30

【0 5 0 1】

エナンチオマーの分離

19.9 g の 2 9 A で調製した化合物を、分取用キラル HPLC によって以下の条件下でエナンチオマーに分離した :

システム : SFC Prep 400 ; カラム : Chiralpak AZ - H 5 μm 250 × 50 mm ; 移動相 : CO₂ / イソプロパノール 75 : 25 (v / v) ; 流速 : 300 ml / 分 ; 温度 : 38 ; 圧力 80 パール ; 溶液 : 5 g / 100 ml のメタノール / アセトニトリル 50 : 50 (v / v) ; 検出 : UV 220 nm。

40

【0 5 0 2】

[実施例 2 9 - 1 A] :

(4R) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド

9.29 g, 明黄色固形物, HPLC (方法 F) : R_t = 3.29 分, 純度 > 99%

旋光度 : [α]_D²⁰ = -89.3° (c = 1.00 ; メタノール)

[実施例 2 9 - 2 A] :

(4S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド

50

9.9 g, 明黄色固形物, HPLC (方法F): $R_t = 4.55$ 分, 純度 96%

旋光度: $[\alpha]_D^{20} = +81.3^\circ$ ($c = 1.00$; メタノール)

実施例 29A と同様にして、以下の化合物を、対応する 4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン 25A、26A、27A および (und) 28A から調製した。中間体として形成される 4-ニトロフェニルカルバメートへの変換またはメチル尿素への変換の終了は UPLC/MS によって確認した。変換が不完全な場合は、反応をもう 1 回、粗製生成物混合物を用いて同様にして行った。

【表 8】

番号	構造	名称	分析データ
30A		(±)-1-(3-(3,4-ジメトキシフェニル)-7,8-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)プロパン-1-オン	$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): $\delta =$ 0.95 (d, 3H), 2.86 (dd, 1H), 2.90 (d, 3H), 3.12 (dd, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.48 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.39 (dbr, 1H),

番号	構造	名称	分析データ
			7.52 (dbr, 1H), 7.64 (m, 1H). LCMS (方法 3): R _t = 1.27 分; m/z = 432; 434 (M+H, Br- 同位体パターン) ⁺
31A		(±)-1-(3-メトキシ-4-フルオロフェニル)-7,8-ジメチル-N,4-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 0.95 (d, 3H), 2.86 (dd, 1H), 2.90 (d, 3H), 3.10 (dd, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.48 (m, 1H), 6.44 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.39 (ddd, 1H), 7.69 (dd, 1H). LCMS (方法 3): R _t = 1.31 分; m/z = 450; 452 (Br- 同位体パターン, M+H) ⁺
32A		(±)-8-クロロ-1-(4-クロロフェニル)-N,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 0.95 (d, 3H), 2.92 (d, 3H), 2.96 (dd, 1H), 3.16 (dd, 1H), 5.51-5.60 (m, 1H), 6.50 (q, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.43 (d, 2H). LCMS (方法 1): R _t = 1.61 分; m/z = 446 (Cl- 同位体パターン, M+H) ⁺
33A		(±)-1-(4-クロロフェニル)-N,4-ジメチル-8-(トリフルオロメトキシ)-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 0.91 (d, 3H), 2.90 (d, 3H), 2.96 (dd, 1H), 3.14 (dd, 1H), 5.46-5.55 (m, 1H), 6.47-6.52 (m, 1H), 6.94 (s, br, 1H), 7.17-7.29 (m, 2H), 7.39 (s, 4H). LCMS (方法 2): R _t = 1.53 分; m/z = 412;414 (Cl- 同位体パターン, M+H) ⁺

10

20

30

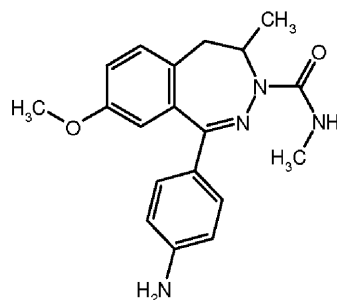
40

【 0 5 0 3 】

[実施例 3 4 A]

(±)-1-(4-アミノフェニル)-8-メトキシ-N,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

【化79】



【0504】

10

標題化合物の調製は国際公開第97/28135号(Schering AG)に実施例5として記載されている。

【0505】

UPLC/MS(方法3): $R_t = 0.92$ 分; $m/z = 339 (M+H)^+$
 $^1H-NMR (300MHz, DMSO-d_6)$: $\delta = 1.07 (d, 3H)$, $2.37 (dd, 1H)$, $2.60 (d, 3H)$, $2.81 (dd, 1H)$, $3.69 (s, 3H)$, $4.74 (m, 1H)$, $5.70 (sbr, 2H)$, $6.19 (qbr, 1H)$, $6.53 (d, 1H)$, $6.57 (d, 2H)$, $6.98 (dd, 1H)$, $7.28 (d, 1H)$, $7.45 (d, 2H)$ 。

20

【0506】

エナンチオマーの分離(準備的方法III)

[実施例34-1A]: (4R)-1-(4-アミノフェニル)-8-メトキシ-N,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド
 1.64g, 黄色固形物, HPLC(方法C): $R_t = 5.05$ 分, 純度99%

旋光度: $[\alpha]_D^{20} = -637.8^\circ \pm 0.12^\circ (c = 1.040; MeOH)$

[実施例34-2A]: (4S)-1-(4-アミノフェニル)-8-メトキシ-N,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド
 1.71g, 黄色固形物, HPLC(方法C): $R_t = 6.75$ 分, 純度95%

旋光度: $[\alpha]_D^{20} = +604.9^\circ \pm 0.10^\circ (c = 1.030; MeOH)$

以下の実施例に本発明による化合物の調製を記載するが、本発明はこれらの実施例に限定されない。

30

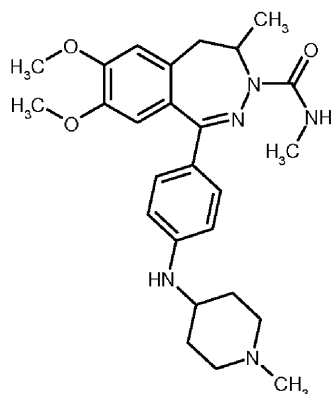
【0507】

実施に関わる実施例

[実施例1]

(±)-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-1-{4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]フェニル}-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

【化80】



40

【0508】

50

アルゴン下で、100 mg (231 μmol) の (±) - 1 - (4 - プロモフェニル) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド (実施例 29 A) を最初に 5 ml の脱気トルエン中に仕込んだ。32 μl (29 mg, 254 μmol) の 4 - アミノ - 1 - メチルピペリジン、31 mg (324 μmol) のナトリウム tert - ブトキシドおよび 9 mg (12 μmol) のクロロ - (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2, 4, 6 - トリイソプロピル - 1, 1 - ビフェニル) [2 - (2 - アミノ - 1, 1 - ビフェニル)] パラジウム (II) (CAS [1310584 - 14 - 5]) を添加した。混合物を再度脱気し、アルゴンで飽和させ、次いで 110 で 16 時間攪拌した。冷却後、混合物を 15 ml の sat. 重炭酸ナトリウム溶液と 15 ml の酢酸エチルに分配し、相を分離した。水相を酢酸エチルで抽出し、次いで、合わせた有機相を水、sat. 塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を回転式エバポレータで除去し、残渣 (126 mg, 黄色油状物) をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, ヘキサン/酢酸エチル) によって精製した。これにより 79 mg (理論値の 73%) の所望の生成物を黄色固形物として得た。

【0509】

LCMS (方法 2) : R_t = 0.70 分; m/z = 466 (M + H)⁺

¹H - NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ = 1.20 (d, 3H), 1.55 - 1.67 (m, 4H), 2.17 - 2.24 (m, 2H), 2.09 - 2.17 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.73 (dd, 1H), 2.84 - 2.91 (m, 1H), 2.90 (d, 3H), 2.93 (dd, 1H), 3.40 (s, br, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.23 - 5.30 (m, 1H), 5.98 (q, 1H), 6.63 (d, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.49 (d, 2H)。

【0510】

エナンチオマーの分離

78 mg の (±) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - {4 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ] フェニル} - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド (実施例 1) を分取用キラル HPLC によって以下の条件下でエナンチオマーに分離した:

システム: Dionex: pump P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV 検出器 K - 2501; カラム: Chiralpak IC 5 μm 250 x 30 mm; 移動相: エタノール/メタノール/ジエチルアミン 50:50:0.1 (v/v/v); 流速: 40 ml/分; 温度: RT; 溶液: 78 mg / 3.3 ml の MeOH; インジェクション: 3 x 1.1 ml; 検出: UV 254 nm。

【0511】

[実施例 1 - 1] : (4S) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - {4 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ] フェニル} - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド

20 mg, 黄色っぽい固形物, HPLC (方法 G) : R_t = 2.38 分, 純度 > 99.9%

旋光度: [α]_D²⁰ = 362.3° ± 0.55° (c = 1.00; メタノール)

[実施例 1 - 2] : (4R) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 1 - {4 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ] フェニル} - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド

24 mg, 黄色っぽい固形物, HPLC (方法 G) : R_t = 2.86 分, 純度 98.5%

旋光度: [α]_D²⁰ = -360.4° ± 0.44° (c = 1.00; メタノール)

実施例 1 と同様にして、ラセミ体の実施例 29 A (続いてエナンチオマーを分離してもよい) またはエナンチオマー的に純粋な実施例 29 - 2 A と適切な市販のアミンにより以

10

20

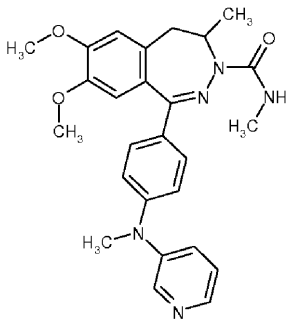
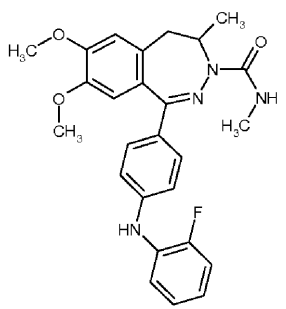
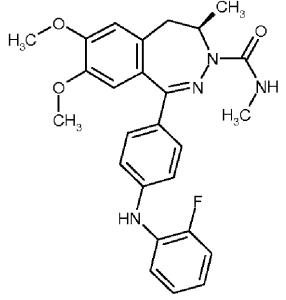
30

40

50

下の例示化合物を得た：

【表 9】

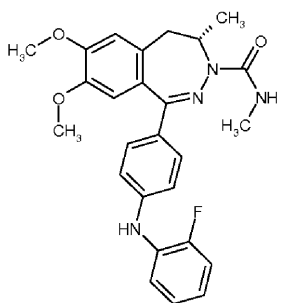
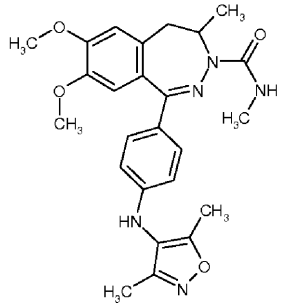
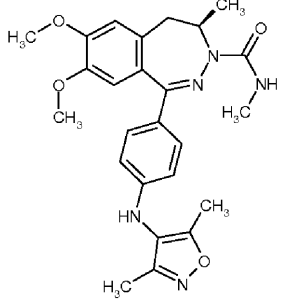
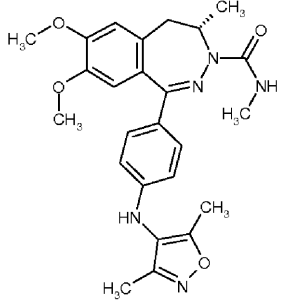
番号	構造	名称	分析データ
2		<p>(±)-7,8-ジメチル-N,4-ジメチル-1-[4-[メチル(ヒリシソ-3-イル)アミノ]フェニル]-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾシアゼピソ-3-カルボキサミド</p>	<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ = 1,00 (d, 3H), 2,43 - 2,53 (m, 1H), 2,60 (d, 3H), 2,83 (dd, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,85 - 4,97 (m, 1H), 6,33 (q, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,54 - 7,58 (m, 1H), 7,60 (d, 2H), 8,24 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H).</p> <p>LCMS (方法 2): R_t = 0,87 分; m/z = 460 (M+H)⁺</p>
3		<p>(±)-1-[4-[2-フルオロフェニル]アミノ]フェニル}-7,8-ジメチル-N,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾシアゼピソ-3-カルボキサミド</p>	<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ = 1,02 (d, 3H), 2,40 - 2,50 (m, 1H), 2,60 (d, 3H), 2,82 (dd, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,82 - 4,92 (m, 1H), 6,27 (q, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,98 - 7,04 (m, 1H), 7,11 (dt, 1H), 7,22 (ddd, 1H), 7,34 (dt, 1H), 7,57 (d, 2H), 8,29 (s, 1H).</p> <p>LCMS (方法 2): R_t = 1,28 分; m/z = 463 (M+H)⁺</p>
3-1		<p>(4R)-1-[4-[2-フルオロフェニル]アミノ]フェニル}-7,8-ジメチル-N,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾシアゼピソ-3-カルボキサミド</p>	<p>キラル HPLC (方法 K): R_t = 3,58 分</p>

10

20

30

40

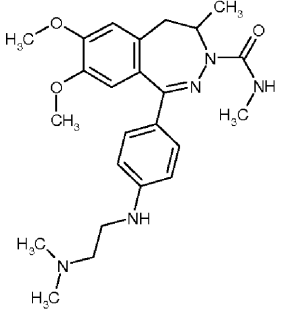
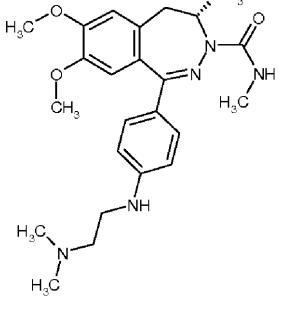
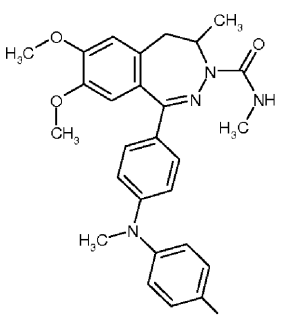
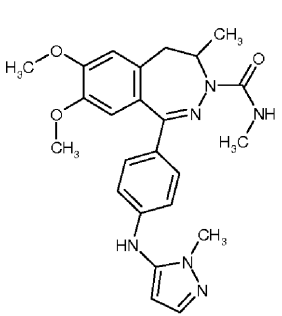
番号	構造	名称	分析データ
3-2		(4S)-1-{4-[(2-フルオロフェニル)アミノ]フェニル}-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3-ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド	キラルHPLC (方法 K): R _t = 7,10 分
4		(±)-1-{4-[(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)アミノ]フェニル}-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3-ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド	¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆): δ = 1,03 (d, 3H), 2,03 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,41 (dd, 1H), 2,58 (d, 3H), 2,78 (dd, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,77 - 4,89 (m, 1H), 6,18 (q, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,52 (d, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,63 (s, 1H). LCMS (方法 2): R _t = 1,10 分; m/z = 464 (M+H) ⁺
4-1		(4R)-1-{4-[(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)アミノ]フェニル}-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3-ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド	キラルHPLC (方法 M): R _t = 2,96 分
4-2		(4S)-1-{4-[(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)アミノ]フェニル}-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3-ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド	キラルHPLC (方法 M): R _t = 3,95 分

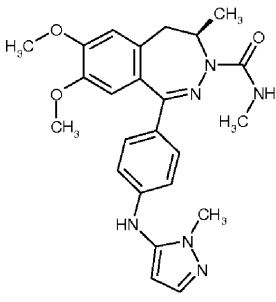
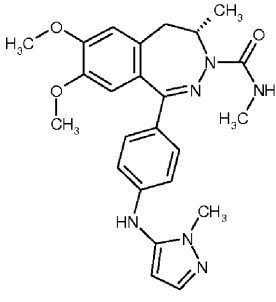
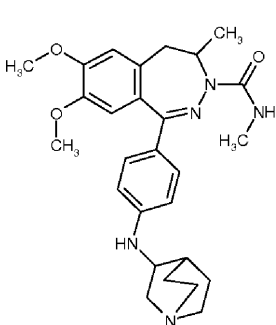
10

20

30

40

番号	構造	名称	分析データ	
5		(±)-1-(4-([2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ)フェニル)-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ヘンソジアゼピソ-3-カルボキサミド	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 1,04 (d, 3H), 1,19 - 1,22 (m, 2H), 2,15 (s, 6H), 2,38 - 2,42 (m, 1H), 2,58 (d, 3H), 2,77 (dd, 1H), 3,11 (q, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,76 - 4,84 (m, 1H), 5,94 - 5,98 (m, 1H), 6,13 (q, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,57 (d, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,47 (d, 2H). LCMS (方法 2): $R_t = 0,68$ 分; $m/z = 440$ (M+H) ⁺	10
5-1		(4S)-1-(4-([2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ)フェニル)-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ヘンソジアゼピソ-3-カルボキサミド	$[\alpha]_D^{20} = 434,9^\circ \pm 0,36^\circ$ ($c = 1,00$; メタノール)	20
6		(±)-1-(4-([4-(4-フルオロフェニル)メチルアミノ]フェニル)-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ヘンソジアゼピソ-3-カルボキサミド	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 1,01 (d, 3H), 2,40 - 2,44 (m, 1H), 2,59 (d, 3H), 2,81 (dd, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,82 - 4,92 (m, 1H), 6,25 (q, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,75 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,18 - 7,26 (m, 4H), 7,55 (d, 2H). LCMS (方法 2): $R_t = 1,39$ 分; $m/z = 477$ (M+H) ⁺	30
7		(±)-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-1-([1-(1-メチル-1H-ヒソゾール-5-イル)アミノ]フェニル)-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ヘンソジアゼピソ-3-カルボキサミド	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 1,02 (d, 3H), 2,43 - 2,47 (m, 1H), 2,60 (d, 3H), 2,81 (dd, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,82 - 4,91 (m, 1H), 6,03 (d, 1H), 6,25 (q, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,81 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 8,32 (s, 1H).	40

番号	構造	名称	分析データ
			LCMS (方法 2): $R_t = 1,00$ 分; $m/z = 449 (M+H)^+$
7-1		(4R)-7,8-ジメチル-N,4-ジメチル-1-((1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)アミノ)フェニル)-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド	キラル HPLC (方法 N): $R_t = 3,06$ 分
7-2		(4S)-7,8-ジメチル-N,4-ジメチル-1-((1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)アミノ)フェニル)-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド	キラル HPLC (方法 N): $R_t = 4,27$ 分
8		(±)-1-[[4-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルアミノ)フェニル]-7,8-ジメチル-N,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 1,03$ (d, 3H), 1,23 – 1,38 (m, 1H), 1,55 – 1,66 (m, 2H), 1,70 – 1,83 (m, 1H), 1,85 – 1,93 (m, 1H), 2,31 – 2,45 (m, 1H), 2,57 (d, 3H), 2,66 – 2,87 (m, 5H), 3,17 – 3,29 (m, 2H), 3,43 – 3,52 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,73 – 4,85 (m, 1H), 6,14 (q, 1H), 6,30 – 6,33 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,56 (d, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,47 (d, 2H). LCMS (方法 2): $R_t = 0,73$ 分; $m/z = 478 (M+H)^+$

10

20

30

番号	構造	名称	分析データ
8-1		(4S)-1-[4-(1-アサヒシクロ[2.2.2]オクト-3-イルアミノ)フェニル]-7,8-ジメチル-N,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾシアゼピオン-3-カルボキサミド	$[\alpha]_D^{20} = 279,2^\circ \pm 0,28^\circ$ (c = 1,00; メタノール)
9		(±)-7,8-ジメチル-1-[4-[(4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル)アミノ]フェニル]-N,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾシアゼピオン-3-カルボキサミド	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ = 0,99 (d, 3H), 2,53 (dd, 1H), 2,62 (d, 3H), 2,84 (dd, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 4,88 – 5,00 (m, 1H), 6,40 (q, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 9,59 (s, 1H). LCMS (方法 2): $R_t = 1,16$ 分; $m/z = 467$ (M+H) $^+$
9-1		(4R)-7,8-ジメチル-1-[4-[(4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル)アミノ]フェニル]-N,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾシアゼピオン-3-カルボキサミド	キラルHPLC (方法 D): $R_t = 2,40$ 分
9-2		(4S)-7,8-ジメチル-1-[4-[(4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル)アミノ]フェニル]-N,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾシアゼピオン-3-カルボキサミド	キラルHPLC (方法 D): $R_t = 3,08$ 分

10

20

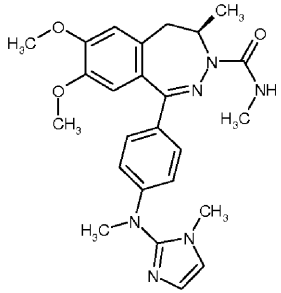
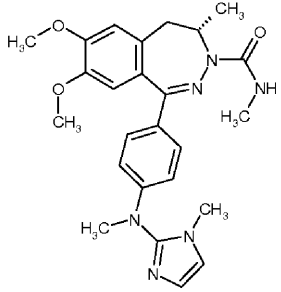
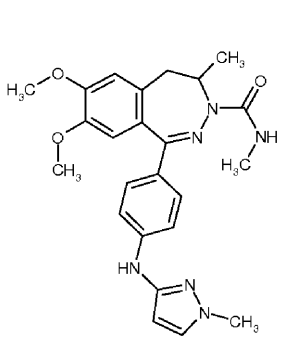
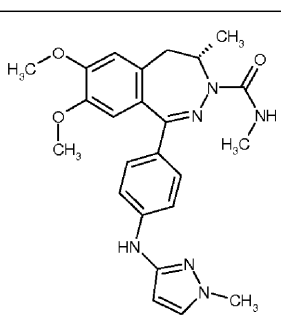
30

番号	構造	名称	分析データ
10		(±)-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-1-[4-(ヒリタジソン-4-イルアミノ)フェニル]-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾシアゼピリン-3-カルボキサミド	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 1,02 (d, 3H), 2,58 (dd, 1H), 2,65 (d, 3H), 2,89 (dd, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,94 – 5,03 (m, 1H), 6,47 (q, 1H), 6,55 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 8,73 (d, 1H), 8,90 (d, 1H), 9,39 (s, 1H). LCMS (方法 2): R_t = 0,74 分; m/z = 447 (M+H) $^+$
11		(±)-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-1-[4-(ヒリタジソン-3-イルアミノ)フェニル]-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾシアゼピリン-3-カルボキサミド	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 1,02 (d, 3H), 2,52 (dd, 1H), 2,63 (d, 3H), 2,85 (dd, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,88 – 4,97 (m, 1H), 6,38 (q, 1H), 6,54 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,81 (d, 2H), 8,68 (dd, 1H), 9,51 (s, 1H). LCMS (方法 2): R_t = 0,87 分; m/z = 447 (M+H) $^+$
12		(±)-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-1-[4-[メチル(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ]フェニル]-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾシアゼピリン-3-カルボキサミド	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 1,01 (d, 3H), 2,46 - 2,50 (m, 1H), 2,59 (d, 3H), 2,82 (dd, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,83 – 4,94 (m, 1H), 6,26 (q, 1H), 6,50 (d, 2H), 6,51 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,57 (d, 2H). LCMS (方法 2): R_t = 0,76 分; m/z = 463 (M+H) $^+$

10

20

30

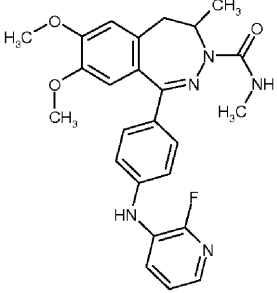
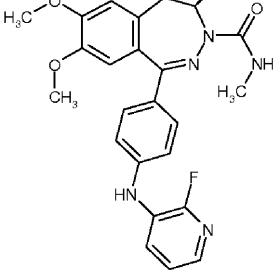
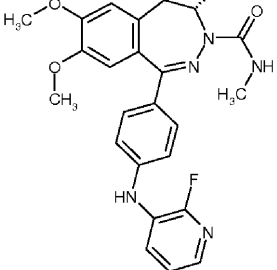
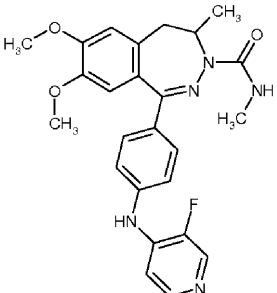
番号	構造	名称	分析データ
12-1		(4R)-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-1-〔4-〔メチル(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ〕フェニル〕-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾシキサゼヒン-3-カルボキサミド	キラル HPLC (方法 H): $R_t = 2,97$ 分
12-2		(4S)-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-1-〔4-〔メチル(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ〕フェニル〕-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾシキサゼヒン-3-カルボキサミド	キラル HPLC (方法 H): $R_t = 4,68$ 分
13		(±)-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-1-〔4-〔(1-メチル-1H-イミダゾール-3-イル)アミノ〕フェニル〕-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾシキサゼヒン-3-カルボキサミド	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,03$ (d, 3H), 2,46 - 2,50 (m, 1H), 2,60 (d, 3H), 2,80 (dd, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,79 - 4,89 (m, 1H), 5,79 (d, 1H), 6,23 (q, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 8,76 (s, 1H). LCMS (方法 2): $R_t = 1,03$ 分; $m/z = 449$ (M+H) $^+$
13-1		(4S)-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-1-〔4-〔(1-メチル-1H-イミダゾール-3-イル)アミノ〕フェニル〕-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾシキサゼヒン-3-カルボキサミド	$[\alpha]_D^{20} = 289,3^\circ \pm 1,03^\circ$ ($c = 1,00$; メタノール)

10

20

30

40

番号	構造	名称	分析データ	
14		(±)-1-{4-[(2-フルオロピリジン-3-イル)アミノ]フェニル}-7,8-ジメチル-N,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾシアゼピノン-3-カルボキサミド	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ = 1,02 (d, 3H), 2,43 - 2,53 (m, 1H), 2,61 (d, 3H), 2,83 (dd, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,85 - 4,96 (m, 1H), 6,32 (q, 1H), 6,53 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 8,47 (s, 1H). LCMS (方法 2): R_t = 1,13 分; m/z = 464 (M+H) $^+$	10
14-1		(4R)-1-{4-[(2-フルオロピリジン-3-イル)アミノ]フェニル}-7,8-ジメチル-N,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾシアゼピノン-3-カルボキサミド	キラル HPLC (方法 J): R_t = 3,05 分	20
14-2		(4S)-1-{4-[(2-フルオロピリジン-3-イル)アミノ]フェニル}-7,8-ジメチル-N,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾシアゼピノン-3-カルボキサミド	キラル HPLC (方法 J): R_t = 6,01 分	30
15		(±)-1-{4-[(3-フルオロピリジン-4-イル)アミノ]フェニル}-7,8-ジメチル-N,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾシアゼピノン-3-カルボキサミド	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ = 1,00 (d, 3H), 2,54 (dd, 1H), 2,62 (d, 3H), 2,86 (dd, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,89 - 5,01 (m, 1H), 6,42 (q, 1H), 6,53 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,23 - 7,27 (m, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 8,08 - 8,10 (m, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,92 (s, 1H). LCMS (方法 2): R_t = 0,76 分; m/z = 464 (M+H) $^+$	40

番号	構造	名称	分析データ
16		(±)-1-[4-[(3-フルオロピリジン-2-イル)アミノ]フェニル]-7,8-ジメチル-N,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾシアゼピノン-3-カルボキサミド	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 1,01 (d, 3H), 2,44 - 2,54 (m, 1H), 2,62 (d, 3H), 2,84 (dd, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,86 - 4,97 (m, 1H), 6,37 (q, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,84 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,53 - 7,58 (m, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 7,99 (d, 1H), 9,10 (s, 1H). LCMS (方法 2): R_t = 1,21 分; m/z = 464 (M+H) $^+$
16-1		(4R)-1-[4-[(3-フルオロピリジン-2-イル)アミノ]フェニル]-7,8-ジメチル-N,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾシアゼピノン-3-カルボキサミド	キラルHPLC (方法 J): R_t = 4,91 分
16-2		(4S)-1-[4-[(3-フルオロピリジン-2-イル)アミノ]フェニル]-7,8-ジメチル-N,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾシアゼピノン-3-カルボキサミド	キラルHPLC (方法 J): R_t = 6,85 分
17		(±)-7,8-ジメチル-N,4-ジメチル-1-[4-{{[2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エチル]アミノ}フェニル}-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾシアゼピノン-3-カルボキサミド	$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 1.07 (dd, 3H), 2.44(dd, 1H), 2.62 (d, 3H), 2.81 (dd, 1H), 3.57 (d, 3H), 3.61 (s,l3H), 3.83 (s, 3H), 4.87 (dquin, 1H), 5.65 - 5.74 (m, 1H), 5.96l- 6.01 (m, 1H), 6.21 - 6.27 (m, 2H), 6.55 (d, 1H), 6.75 - 6.81l(m, 2H), 6.95 (dd, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.54 (dd, 2H). LCMS (方法 2): R_t = 1,29 分; m/z = 530 (M+H) $^+$

10

20

30

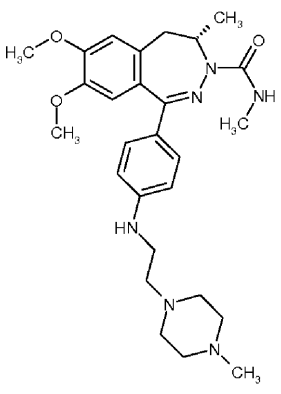
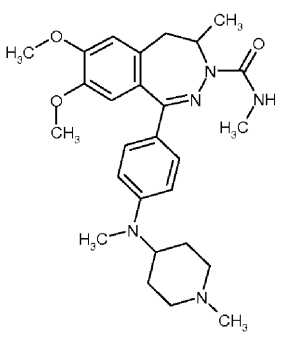
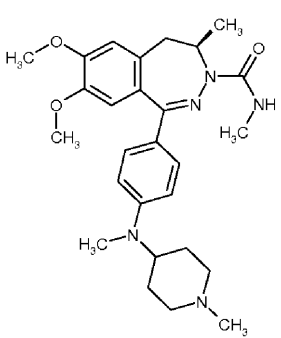
40

番号	構造	名称	分析データ
18		(±)-1-(4-([2-(ジメチルアミノ)エチル]メチルアミノ)フェニル)-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾシチアゼピン-3-カルボキサミド	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,17 (d, 3H), 2,36 (s, 6H), 2,51 – 2,63 (m, 2H), 2,68 (dd, 1H), 2,86 (d, 3H), 2,88 (dd, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,53 – 3,62 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,17 – 5,26 (m, 1H), 5,91 (q, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,70 (d, 2H), 6,76 (s, 1H), 7,52 (d, 2H). LCMS (方法 2): R _t = 0,73 分; m/z = 454 (M+H) ⁺
18-1		(4S)-1-(4-([2-(ジメチルアミノ)エチル]メチルアミノ)フェニル)-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾシチアゼピン-3-カルボキサミド	$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 352,1^{\circ} \pm 0,78^{\circ}$ (c = 0,503; 溶媒: メタノール)
19		(±)-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-1-(4-([2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]アミノ)フェニル)-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾシチアゼピン-3-カルボキサミド	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,16 (d, 3H), 1,44 – 1,94 (m, br, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,44 – 2,77 (m, 8H), 2,69 (dd, 1H), 2,86 (d, 3H), 2,88 (dd, 1H), 3,20 – 3,28 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 5,18 – 5,27 (m, 1H), 4,63 (s, br, 1H), 5,94 (q, 1H), 6,62 (d, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,46 (d, 2H). LCMS (方法 2): R _t = 0,69 分; m/z = 495 (M+H) ⁺

10

20

30

番号	構造	名称	分析データ
19-1		(4S)-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-1-((4-([2-(4-メチルフェニル)エチル]アミノ)フェニル)-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピノン-3-カルボキサミド)メチル	$[\alpha]_D^{20} = 384.6^\circ \pm 0.38^\circ$ (c = 1.00; メタノール)
20		(±)-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-1-((4-[メチル(1-メチルフェニル)エチル]アミノ)フェニル)-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピノン-3-カルボキサミド	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ = 1,03 (d, 3H), 1,50 – 1,60 (m, 2H), 1,67 – 1,83 (m, 2H), 1,96 – 2,08 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,33 – 2,52 (m, 2H), 2,58 (d, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,78 – 2,86 (m, 2H), 3,59 – 3,69 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,75 – 4,88 (m, 1H), 6,19 (q, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,75 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,54 (d, 2H). LCMS (方法 2): $R_t = 0.74$ 分; $m/z = 480$ (M+H) $^+$
20-1		(4R)-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-1-((4-[メチル(1-メチルフェニル)エチル]アミノ)フェニル)-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピノン-3-カルボキサミド	キラル HPLC (方法 L): $R_t = 1.72$ 分

10

20

30

番号	構造	名称	分析データ
20-2		(4S)-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-1-[4-[メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]フェニル]-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾシアゼピリン-3-カルボキサミド	キラルHPLC (方法 L): $R_t = 2.76$ 分
21		(±)-4-[4-[7,8-ジメトキシ-4-メチル-3-(メチルカルバモイル)-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾシアゼピリン-1-イル]フェニル]メチルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): $\delta = 1.15$ (d, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.21 - 1.29 (m, 2H), 1.65 - 1.80 (m, 4H), 2.74 - 2.82 (m, 2H), 2.68 (dd, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.85 (d, 3H), 2.89 (dd, 1H), 3.78 - 3.85 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.19 - 5.26 (m, 1H), 5.95 (q, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.75 - 6.79 (m, 3H), 7.52 (d, 2H). LCMS (方法 1): $R_t = 1.36$ 分 ; $m/z = 566$ (M+H) $^+$
22		(±)-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-1-[4-[1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)アミノ]フェニル]-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾシアゼピリン-3-カルボキサミド	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 1.16$ (d, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.71 (dd, 1H), 2.88 (d, 3H), 2.91 (dd, 1H), 2.98 (dd, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.78 (dd, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.11-4.20 (m, 1H), 4.30 (d, 1H), 5.21-5.32 (m, 1H), 6.01 (q, 1H), 6.55 (d, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.46 (d, 2H). LCMS (方法 1): $R_t = 0.68$ 分 ; $m/z = 438$ (M+H) $^+$

10

20

30

40

番号	構造	名称	分析データ
23		(±)-1-{4-[(1-アセチルアセチル-3-イル)アミノ]フェニル}-7,8-ジメチル-N,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾシチアゼピリン-3-カルボキサミド	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1.13 (d, 3H), 1.93 (s, 3H), 2.74 (dd, 1H), 2.88 (d, 3H), 2.96 (dd, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.88 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.97 (m, 1H), 4.32-4.40 (m, 2H), 4.41-4.57 (m, 2H), 5.25-5.35 (m, 1H), 6.09 (q, 1H), 6.55 (d, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.48 (d, 2H). LCMS (方法 1): R _t = 0.88 分 ; m/z = 466 (M+H) ⁺
24		(±)-7,8-ジメチル-N,4-ジメチル-1-(4-{[トランス-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル]アミノ}フェニル)-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾシチアゼピリン-3-カルボキサミド	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 1.18 (d, 3H), 1.53-1.71 (m, 4H), 1.71-1.83 (m, 2H), 1.89-2.01 (m, 2H), 2.21-2.30 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.41-2.56 (m, 4H), 2.56-2.67 (m, 4H), 2.69 (dd, 1H), 2.82-2.94 (m, 1H), 2.87 (d, 3H), 3.63-2.72 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.12 (d, 1H), 5.16-5.30 (m, 1H), 5.92 (q, 1H), 6.59 (d, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.48 (d, 2H). LCMS (方法 2): R _t = 0.60 分 ; m/z = 549 (M+H) ⁺

10

20

30

【 0 5 1 2 】

実施例 1 と同様にして、実施例 3 0 A または 3 1 A と適切な市販のアミンにより以下の例示化合物を得た：

【表 10】

番号	構造	名称	分析データ
25		(±)-7,8-ジメチル-N,4-ジメチル-1-{3-[4,5-ジメチロキシフェニル]アミノ}ピロリジン-3-ヘンソジシアゼピン-3-カルボキサミド	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (d, 3H), 2.83 (dd, 1H), 2.86 (d, 3H), 3.10 (dd, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 5.44 (m, 1H), 6.44 (q, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.28 (m, 1H), 7.36 (dd, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H). LCMS (方法 3): R _t = 0.85 分 ; m/z = 460 (M+H) ⁺
26		(±)-7,8-ジメチル-N,4-ジメチル-1-{3-[1-(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]フェニル}-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ヘンソジシアゼピン-3-カルボキサミド	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1.01 (d, 3H), 1.53 (m, 2H), 2.07 (d, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.81 (dd, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.87 (d, 3H), 3.07 (dd, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.40 (m, 1H), 6.44 (m, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H). LCMS (方法 3): R _t = 0.76 分 ; m/z = 466 (M+H) ⁺
27		(±)-1-(3-([3-(ジメチルアミノ)プロピル]メチルアミノ)-4-フルオロフェニル)-7,8-ジメチル-N,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ヘンソジシアゼピン-3-カルボキサミド	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 1.02 (d, 3H), 1.89 (m, 2H), 2.40 (m, 8H), 2.81 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 2.88 (d, 3H), 3.08 (dd, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.43 (m, 1H), 6.41 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.97 - 7.05 (m, 3H). LCMS (方法 3): R _t = 0.81

10

20

30

40

番号	構造	名称	分析データ
			分 ; m/z = 486 (M+H) ⁺
28		(±)-1-(3-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]メチルアミノ}-4-フルオロフェニル)-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1.01 (d, 3H), 2.29 (s, 6H), 2.56 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.82 (dd, 1H), 2.88 (d, 3H), 3.08 (dd, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.42 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.96 – 7.06 (m, 3H). LCMS (方法 3): R _t = 0.79 分 ; m/z = 472 (M+H) ⁺

10

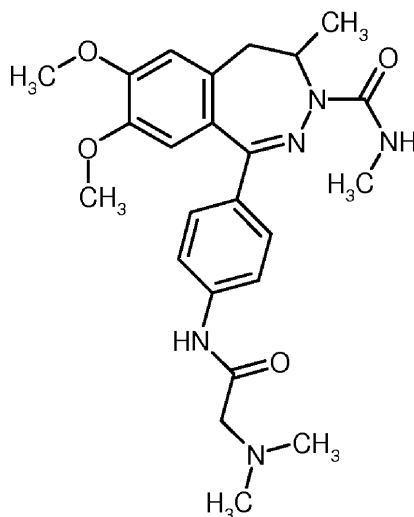
【 0 5 1 3 】

[実施例 2 9]

(±)-1-(4-{[(ジメチルアミノ)アセチル]アミノ}フェニル)-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

20

【 化 8 1 】



30

【 0 5 1 4 】

アルゴン下で、150 mg (0.347 mmol) の (±)-1-(4-プロモフェニル)-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド (中間体 29A)、39 mg (0.382 mmol) の N², N²-ジメチルグリシンアミド、147 mg (0.69 mmol) のリン酸カリウムおよび 132 mg (0.69 mmol) のヨウ化銅 (I) を最初に 4 ml の脱気ジオキサン中に仕込んだ。次いで、122 mg (1.39 mmol) の N,N-ジメチルエチレンジアミンをアルゴン下で添加し、混合物を再度脱気し、130 °C で 3 時間加熱した。冷却後、2 M 塩酸水を添加し、短時間の攪拌後、混合物を 25% 濃度のアンモニア溶液でアルカリ性にした。混合物を酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を回転式エバポレータで除去し、残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製した (アミノ相)。これにより 115 mg (理論値の 70%) の所望の生成物を固形物として得た。

40

【 0 5 1 5 】

LCMS (方法 2) : R_t = 0.7 分 ; m/z = 454 (M+H)⁺

50

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): = 1.01 (d, 3H), 2.04 (s, 2H), 2.59 (s, br, 6H), 2.72 - 2.88 (m, 1H), 2.88 (d, 3H), 3.07 (dd, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.34 - 5.48 (m, 1H), 6.40 (q, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 9.71 (s, br, 1H)。

【0516】

エナンチオマーの分離：

91 mg の (±) - 1 - (4 - { [(ジメチルアミノ)アセチル]アミノ}フェニル) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド (実施例 29) を分取用キラル HPLC によって以下の条件下でエナンチオマーに分離した：

システム：Agilent：Prep 1200, 2つの Prep Pump, DLA, MWD, Prep FC；カラム：Chiralpak AD-H 5 μm 250 x 30 mm；移動相：ヘキサン/エタノール 70：30 (v/v) + 0.1% DEA；流速：50 ml/分；温度：RT；検出：UV 280 nm。

【0517】

[実施例 29 - 1]：(4R) - 1 - (4 - { [(ジメチルアミノ)アセチル]アミノ}フェニル) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド

36 mg, 固形物, HPLC (方法 O)： $R_t = 4.66$ 分, 純度 > 99%

旋光度：[] $_D^{20} = -181, 7^\circ \pm 0, 59^\circ$ (c = 1, 00；メタノール)

[実施例 29 - 2]：(4S) - 1 - (4 - { [(ジメチルアミノ)アセチル]アミノ}フェニル) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド

36 mg, 固形物, HPLC (方法 O)： $R_t = 6.25$ 分, 純度 > 99%

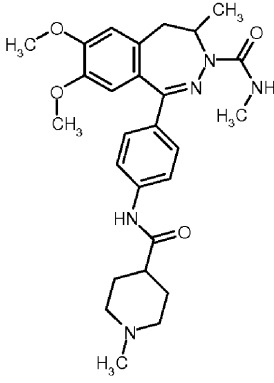
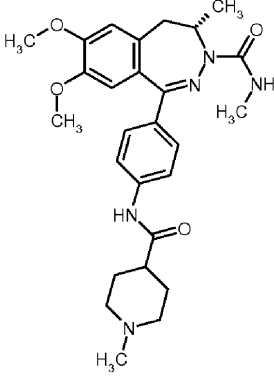
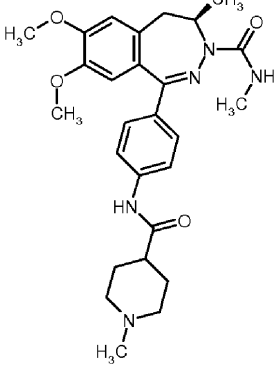
旋光度：[] $_D^{20} = 165, 7^\circ \pm 0, 38^\circ$ (c = 1, 00；メタノール)

実施例 29 と同様にして、ラセミ体の中間体 29A (続いてエナンチオマーを分離してもよい) と適切な市販のカルボキサミドにより以下の例示化合物を得た：

10

20

【表 1 1】

番号	構造	名称	分析データ
30		(±)-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-1-(4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)カルボニル]アミノ)フェニル)-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ヘンゾ[シ]アゼピオン-3-カルボキسامト	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): $\delta =$ 1.01 (d, 3H), 1.85-2.05 (m, 4H), 2.05-2.20 (m, 2H), 2.25-2.40 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.78 (dd, 1H), 2.86 (d, 3H), 2.95-3.09 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 5.30- 5.44 (m, 1H), 6.36 (q, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 9.80 (s, br, 1H). LCMS (方法 2): $R_t = 0.72$ 分 ; $m/z = 494$ (M+H) $^+$
30-1		(4S)-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-1-(4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)カルボニル]アミノ)フェニル)-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ヘンゾ[シ]アゼピオン-3-カルボキسامト	分取用 HPLC: 方法 XII 分析用 HPLC (方法 Q): $R_t = 10.83$ 分
30-2		(4R)-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-1-(4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)カルボニル]アミノ)フェニル)-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ヘンゾ[シ]アゼピオン-3-カルボキسامト	分取用 HPLC: 方法 XII 分析用 HPLC (方法 Q): $R_t = 9.49$ 分 旋光度: $[\alpha]_D^{20} = -233.2^\circ \pm 0.36^\circ$ ($c = 1.00$; メタノール)

10

20

30

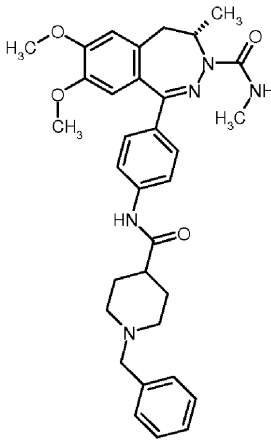
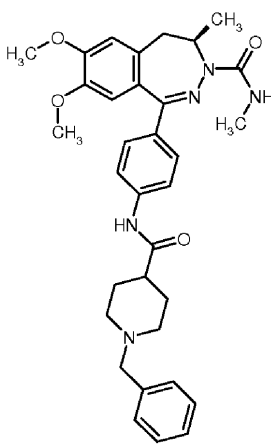
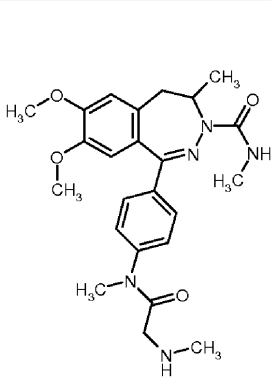
番号	構造	名称	分析データ
31		(±)-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-1-{4-[(ヒ°リジン-4-イルカルボ°ニル)アミノ]フェニル}-4,5-ジヒト°ロ-3H-2,3-ヘンゾ°シ°アセ°ヒ°ン-3-カルボ°キサミト°	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 1.01 (d, 3H), 1.73-2.05 (m, 4H), 2.31-2.55 (m, 4H), 2.67-2.83 (m, 2H), 2.86 (d, 3H), 3.04 (d, 1H), 3.26 (d, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 5.36 (m, 1H), 6.38 (q, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.91 (s, br, 1H). LCMS (方法 2): R _t = 0.72 分 ; m/z = 480 (M+H) ⁺
32		(±)-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-1-{4-[(モルホリン-4-イルアセチル)アミノ]フェニル}-4,5-ジヒト°ロ-3H-2,3-ヘンゾ°シ°アセ°ヒ°ン-3-カルボ°キサミト°	¹ H-NMR (600MHz, DMSO-d ₆): δ = 1.02 (d, 3H), 2.51-2.54 (m, 4H), 2.59 (dd, 1H), 2.66 (d, 3H), 2.89 (dd, 1H), 3.16 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.64 (dd, 4H), 3.84 (s, 3H), 4.97-5.04 (m, 1H), 6.46 (q, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 9.92 (s, 1H). LCMS (方法 2): R _t = 0.76 分 ; m/z = 496 (M+H) ⁺
33		(±)-1-(4-{ [(1-ヘンシ°ルヒ°°リジン-4-イル)カルボ°ニル]アミノ}フェニル)-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-4,5-ジヒト°ロ-3H-2,3-ヘンゾ°シ°アセ°ヒ°ン-3-カルボ°キサミト°	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1.04 (d, 3H), 1.88-2.02 (m, 4H), 2.03-2.17 (m, 2H), 2.25-2.37 (m, 1H), 2.82 (dd, 1H), 2.90 (d, 3H), 2.99-3.12 (m, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.38-5.47 (m, 1H), 6.40 (q, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.36 (m, 4H), 7.50 (d, 2H), 7.59 (d, 2H). LCMS (方法 2): R _t = 0.85 分 ; m/z = 570 (M+H) ⁺

10

20

30

40

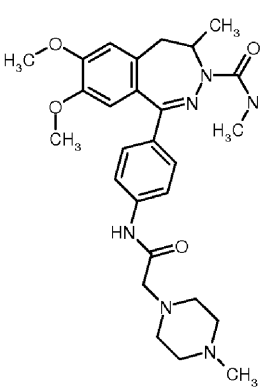
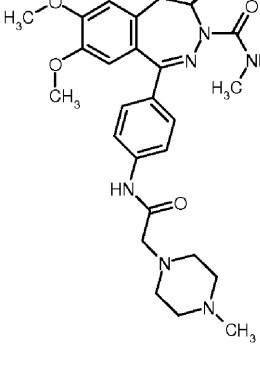
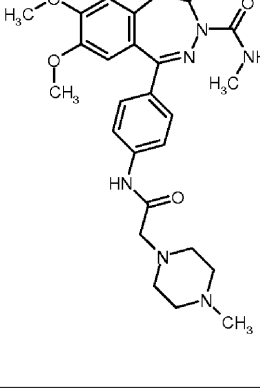
番号	構造	名称	分析データ
33-1		<p>(4S)-1-(4-{{(1- ヘンシブルビヘリシソ-4- イル)カルボニル}アミノ}フェニル) -7,8-ジメトキシ-N,4- ジメチル-4,5-ジヒドロ- 3H-2,3- ヘンソシアゼピソ-3- カルボキサミド</p>	<p>分取用 HPLC: 方法 X 分析用 HPLC (方法 G): $R_t = 2.78$ 分 旋光度: $[\alpha]_D^{20} = 211.0^\circ \pm 0.47^\circ$ ($c = 1.00$; メタノール)</p>
33-2		<p>(4R)-1-(4-{{(1- ヘンシブルビヘリシソ-4- イル)カルボニル}アミノ}フェニル) -7,8-ジメトキシ-N,4- ジメチル-4,5-ジヒドロ- 3H-2,3- ヘンソシアゼピソ-3- カルボキサミド</p>	<p>分取用 HPLC: 方法 X 分析用 HPLC (方法 G): $R_t = 2.49$ 分 旋光度: $[\alpha]_D^{20} = -192.5^\circ \pm 0.38^\circ$ ($c = 1.00$; メタノール)</p>
34		<p>(±)-7,8-ジメトキシ-N,4- ジメチル-1-(4- {メチル[(メチルアミノ) アセチル]アミノ}フェニル)- 4,5-ジヒドロ-3H-2,3- ヘンソシアゼピソ-3- カルボキサミド</p>	<p>$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO-d_6): δ = 0.98 (d, 3H), 2.20 (s, br, 3H), 2.68 (d, 3H), 2.70 (dd, 1H), 2.94 (dd, 1H), 3.08 (s, br, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.05-5.12 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.61 (q, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.71 (d, 2H). LCMS (方法 2): $R_t = 0.75$ 分 ; $m/z = 454$ (M+H)$^+$</p>

10

20

30

40

番号	構造	名称	分析データ
35		(±)-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-1-(4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)アセチル]アミノ}フェニル)-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジシアゼピン-3-カルボキサミド	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): $\delta =$ 1.01 (d, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.61-2.71 (m, 3H), 2.72-2.81 (m, 5H), 2.83 (d, 1H), 2.88 (d, 3H), 3.07 (dd, 1H), 3.20 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.35-5.46 (m, 1H), 6.40 (q, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 9.16 (s, 1H). LCMS (方法 2): $R_t = 0.75$ 分 ; $m/z = 509$ (M+H) ⁺
35-1		(4R)-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-1-(4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)アセチル]アミノ}フェニル)-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジシアゼピン-3-カルボキサミド	分取用 HPLC: 方法 XI 分析用 HPLC (方法 P): $R_t = 4.54$ 分 旋光度: $[\alpha]_D^{20} = -227.5^\circ \pm 0.30^\circ$ (c = 1.00; メタノール)
35-2		(4S)-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-1-(4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)アセチル]アミノ}フェニル)-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジシアゼピン-3-カルボキサミド	分取用 HPLC: 方法 XI 分析用 HPLC (方法 P): $R_t = 5.70$ 分 旋光度: $[\alpha]_D^{20} = 213.1^\circ \pm 0.49^\circ$ (c = 1.00; メタノール)

10

20

30

番号	構造	名称	分析データ
36		(±)-4-({4-[7,8-ジメトキシ-4-メチル-3-(メチルカルバモイル)-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン-1-イル]フェニル}カルバモイル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): $\delta =$ 1.06 (d, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.60-2.01 (m, 6H), 2.76-2.87 (m, 3H), 2.89 (d, 3H), 3.07 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.16-4.29 (m, 1H), 5.34-5.46 (m, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.71 (s, br, 1H). LCMS (方法 2): $R_t = 1.25$ 分 ; $m/z = 580$ (M+H) $^+$
36-1		(4S)-4-({4-[7,8-ジメトキシ-4-メチル-3-(メチルカルバモイル)-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン-1-イル]フェニル}カルバモイル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル	分取用 HPLC: 方法 XIII 分析用 HPLC (方法 R): $R_t = 4.14$ 分 旋光度: $[\alpha]_D^{20} = 189.9^\circ \pm 0.14^\circ$ ($c = 1.00$; メタノール)
36-2		(4R)-4-({4-[7,8-ジメトキシ-4-メチル-3-(メチルカルバモイル)-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン-1-イル]フェニル}カルバモイル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル	分取用 HPLC: 方法 XIII 分析用 HPLC (方法 R): $R_t = 3.46$ 分 旋光度: $[\alpha]_D^{20} = -190.9^\circ \pm 0.21^\circ$ ($c = 1.00$; メタノール)

10

20

30

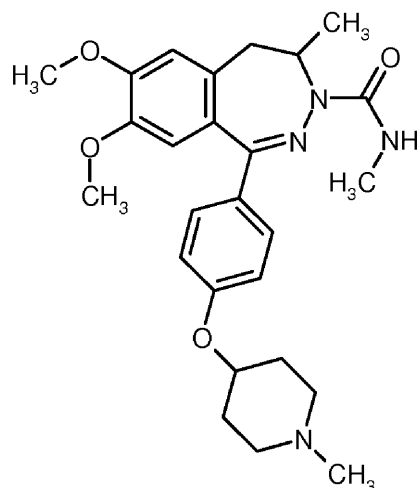
40

【 0 5 1 8 】

[実施例 3 7]

(±) - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ] フェニル } - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド

【化 8 2】



10

【0519】

マイクロ波槽内で、18.5 mg (0.463 mmol) の水素化ナトリウム (60%) を最初に 1 ml のトルエン中に仕込み、32 mg (0.278 mmol) の 1-メチルピペリジン-4-オールを添加し、懸濁液をアルゴンで脱気し、次いで 70 で 15 分間加熱した。冷却後、3 mg (0.003 mmol) の Pd₂(dba)₃ [CAS 番号: 51364-51-3]、6 mg (0.008 mmol) の (S)-Tol-BINAP (CAS [100165-88-6]) および 100 mg (0.231 mmol) の (±)-1-(4-プロモフェニル)-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド (実施例 29A) を添加し、混合物をアルゴン下、電子レンジ内で 100 にて 5 時間加熱した。次いで反応液を 2N 塩酸で酸性化し、次いで 25% アンモニア水溶液を用いてアルカリ性にした。この青色溶液を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を回転式エバポレータで除去し、残渣を分取用 HPLC によって精製した。これにより 44.7 mg (理論値の 41%) の所望の生成物を固形物として得た。

20

【0520】

LCMS (方法 2): R_t = 0.74 分; m/z = 467 (M+H)⁺
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.05 (d, 3H), 1.91 - 2.02 (m, 2H), 2.11 - 2.22 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.51 - 2.63 (m, 2H), 2.75 (dd, 1H), 2.79 - 2.85 (m, 2H), 2.87 (d, 3H), 2.99 (dd, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.43 - 4.52 (m, 1H), 5.28 - 5.38 (m, 1H), 6.24 (q, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.91 (d, 2H), 7.47 (d, 2H)。

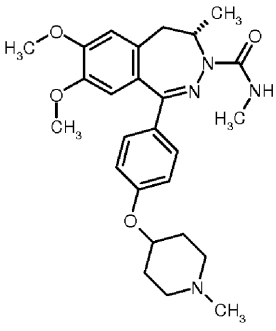
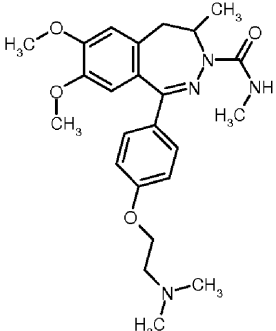
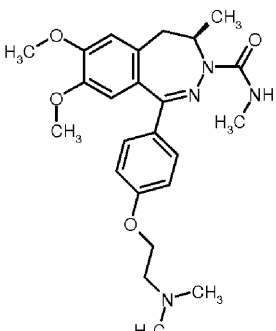
30

【0521】

実施例 37 と同様にして、ラセミ体の実施例 29A (続いてエナンチオマーを分離してもよい) またはエナンチオマー的に純粋な実施例 29-2A と適切な市販のアルコールにより以下の例示化合物を得た:

40

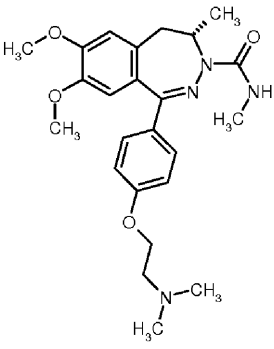
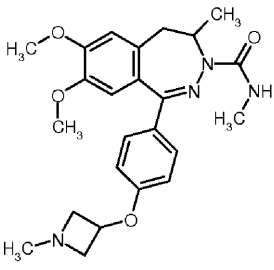
【表 1 2】

番号	構造	名称	分析データ
37-1		(4S)-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-1-〔4-〔(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ〕フェニル〕-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド	LCMS (方法 2): $R_t = 0.78$ 分 ; $m/z = 467 (M+H)^+$ 旋光度 : $[\alpha]_D^{20} = 314.1^\circ \pm 0.22^\circ$ ($c = 1.00$; メタノール)
38		(±)-1-〔4-〔2-(ジメチルアミノ)エトキシ〕フェニル〕-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): $\delta =$ 1.05 (d, 3H), 2.51 (s, 6H), 2.76 (dd, 1H), 2.87 (d, 3H), 2.91-3.06 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.24 (t, 2H), 5.28-5.41 (m, 1H), 6.26 (q, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.93 (d, 2H), 7.47 (d, 2H). LCMS (方法 2): $R_t = 0.74$ 分 ; $m/z = 441 (M+H)^+$
38-1		(4R)-1-〔4-〔2-(ジメチルアミノ)エトキシ〕フェニル〕-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド	分取用 HPLC: 方法 XIV 分析用 HPLC (方法 S): $R_t = 5.79$ 分 LCMS (方法 2): $R_t = 0.73$ 分 ; $m/z = 441 (M+H)^+$ 旋光度 : $[\alpha]_D^{20} = -237.6^\circ \pm 0.87^\circ$ ($c = 1.00$; メタノール)

10

20

30

番号	構造	名称	分析データ
38-2		(4S)-1-{4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル}-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド	分取用 HPLC: 方法 XIV 分析用 HPLC (方法 S): R _t = 8.40 分 LCMS (方法 2): R _t = 0.72 分 ; m/z = 441 (M+H) ⁺ 旋光度: [α] _D ²⁰ = 218.5° ± 0.41° (c = 1.00; メタノール)
39		(±)-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-1-{4-[(1-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ]フェニル}-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1.07 (d, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.78 (dd, 1H), 2.89 (d, 3H), 3.03 (dd, 1H), 3.18 (dd, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.84-3.90 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.78-4.86 (m, 1H), 5.32-5.42 (m, 1H), 6.28 (q, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.81 (d, 2H), 7.49 (d, 2H). LCMS (方法 1): R _t = 0.80 分 ; m/z = 439 (M+H) ⁺

10

20

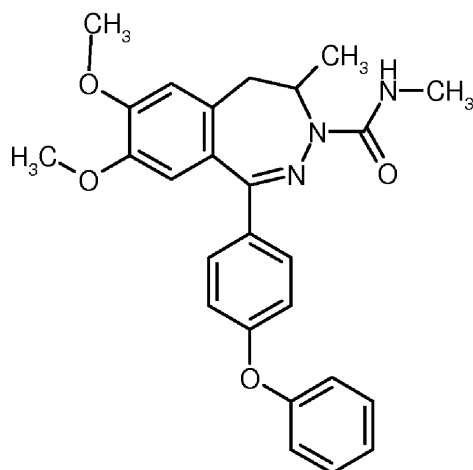
【0522】

[実施例40]

(±)-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-1-(4-フェノキシフェニル)-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

30

【化83】



40

【0523】

マイクロ波槽内で、100 mg (0.231 mmol) の (±)-1-(4-プロモフェニル)-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド (実施例29A)、43.5 mg (0.463 mmol) のフェノール、226 mg (0.694 mmol) の炭酸セシウム、9.2 mg (0.093 mmol) の塩化銅 (I) および 8.5 mg (0.046 mmol) の 2,

50

2, 6, 6 - テトラメチルヘプタン - 3, 5 - ジオンを最初に 4 ml の NMP 中に仕込み、反応溶液を注意深く脱気し、アルゴン下、205 で 20 分間加熱した。粗製混合物を濾過し、濾液を分取用 HPLC によって精製した。これにより 15.8 mg (理論値の 15%) の所望の生成物を固形物として得た。

【0524】

LCMS (方法 2) : $R_t = 1.33$ 分 ; $m/z = 446$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : $\delta = 1.07$ (d, 3H), 2.82 (dd, 1H), 2.90 (d, 3H), 3.08 (dd, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.36 - 5.50 (m, 1H), 6.33 - 6.43 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.41 (t, 2H), 7.53 (d, 2H)

10

【0525】

実施例 40 と同様にして、中間体 29A と適切な市販のフェノール誘導体により以下の例示化合物を得た :

【表 13】

番号	構造	名称	分析データ
41		(±)-1-[4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]-7,8-ジメチル-N,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): $\delta = 1.07$ (d, 3H), 2.82 (dd, 1H), 2.90 (d, 3H), 3.08 (dd, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.35-5.50 (m, 1H), 6.31-6.43 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.00 (d, 2H), 7.05-7.15 (m, 4H), 7.53 (d, 2H). LCMS (方法 2): $R_t = 1.34$ 分 ; $m/z = 464$ (M+H) ⁺

20

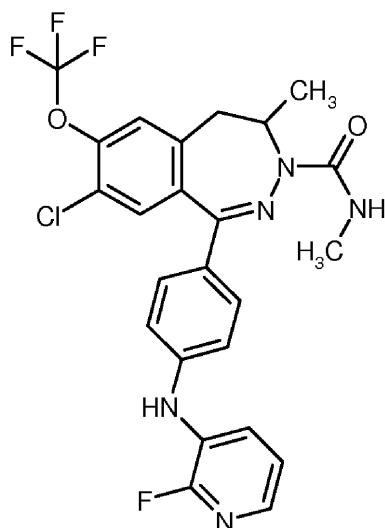
【0526】

30

[実施例 42]

(±)-8-クロロ-1-{4-[(2-フルオロピリジン-3-イル)アミノ]フェニル}-N,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

【化 84】



40

【0527】

50

アルゴン下で、100 mg (0.224 mmol) の (±)-8-クロロ-1-(4-クロロフェニル)-N,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド (実施例 32A) を最初に 5 ml の脱気トルエン中に仕込んだ。50.2 mg (0.448 mmol) の 2-フルオロピリジン-3-アミン、30 mg (0.314 mmol) のナトリウム tert-ブトキシドおよび 9 mg (0.011 mmol) のクロロ-(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2,4,6-トリイソプロピル-1,1-ビフェニル) [2-(2-アミノ-1,1-ビフェニル)]パラジウム(II) (CAS [1310584-14-5]) を添加した。混合物を再度脱気し、次いで 120 で 1 時間攪拌した。冷却後、sat. 塩化アンモニウム水溶液と水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。混合物を WhatmanTM フィルターに通して吸引によって濾別し、フィルターを酢酸エチルですすぎ洗浄した。溶媒を回転式エバポレータで除去し、残渣を分取用 HPLC によって精製した。これにより 24 mg (理論値の 20%) の所望の生成物を固形物として得た。

【0528】

LCMS (方法 1) : $R_t = 1.42$ 分 ; $m/z = 522 (M+H)^+$

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) : $\delta = 1.02$ (d, 3H), 2.84 - 2.91 (m, 4H), 3.08 (dd, 1H), 5.39 - 5.47 (m, 1H), 6.07 (br. s., 1H), 6.32 (br. s., 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.72 - 7.78 (m, 2H)。

【0529】

実施例 42 と同様にして、実施例 33A と適切な市販のアミンにより以下の例示化合物を得た：

【表 14】

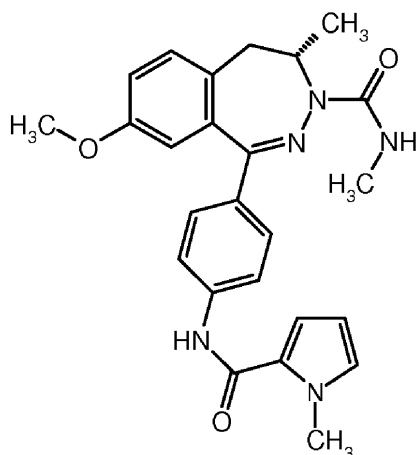
番号	構造	名称	分析データ
43		(±)-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-1-(4-[メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]フェニル)-8-(トリフルオロメトキシ)-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): $\delta = 1.13$ (d, 3H), 1.77 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.74 (dd, 1H), 2.85 (d, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.94 (dd, 1H), 3.03 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 5.23 (m, 1H), 5.95 (m, 1H), 6.76 (d, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.47 (d, 2H). LCMS (方法 3): $R_t = 0.96$ 分 ; $m/z = 504 (M+H)^+$

【0530】

[実施例 44]

(4S)-8-メトキシ-N,4-ジメチル-1-(4-{[(1-メチル-1H-ピロリル-2-イル)カルボニル]アミノ}フェニル)-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

【化 8 5】



10

【0531】

100 mg (0.295 mmol) の (4S) - 1 - (4 - アミノフェニル) - 8 - メトキシ - N , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド (実施例 34 - 2 A) および 40.7 mg (0.325 mmol) の 1 - メチル - 1 H - ピロル - 2 - カルボン酸 (CAS [6973 - 60 - 0])、114 mg (0.355 mmol) の (ベンゾトリアゾル - 1 - イルオキシ) ビスジメチルアミノメチリウムフルオロボレート (CAS [130312 - 02 - 6]) および 61.8 μ l (0.355 mmol) の N , N - ジイソプロピルエチルアミン (2 ml の N , N - ジメチルホルムアミド中) を 80 で 23 時間攪拌した。冷却後、混合物を減圧濃縮し、残渣を分取用 HPLC によって精製した。これにより 68 mg (理論値の 50%) の所望の生成物を固形物として得た。

20

【0532】

LCMS (方法 3) : $R_t = 1.16$ 分 ; $m/z = 446$ (M + H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : $\delta = 0.99$ (d, 3H), 2.81 (dd, 1H), 2.88 (d, 3H), 3.04 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 5.36 (m, 1H), 6.16 (dd, 1H), 6.37 (br. q., 1H), 6.67 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.88 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.70 (br. s., 1H)。

30

【0533】

実施例 44 と同様にして、実施例 34 - 2 A と 1, 2, 3 - チアジアゾル - 4 - カルボン酸 (CAS [4100 - 13 - 4]) により以下の例示化合物を得た :

【表 15】

番号	構造	名称	分析データ
45		(4S)-8-メトキシ-N,4-ジメチル-1-[4-{(1,2,3-チアジアゾル-4-イルカルボニル)アミノ}フェニル]-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド	LCMS (方法 3): $R_t = 1.08$ 分 ; $m/z = 451$ (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): $\delta = 0.98$ (d, 3H), 2.84 (dd, 1H), 2.90 (d, 3H), 3.08 (dd, 1H), 3.70 (s, 3H), 5.39 (m, 1H), 6.44 (m, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 9.36 (s, 1H), 9.46 (br. s., 1H).

40

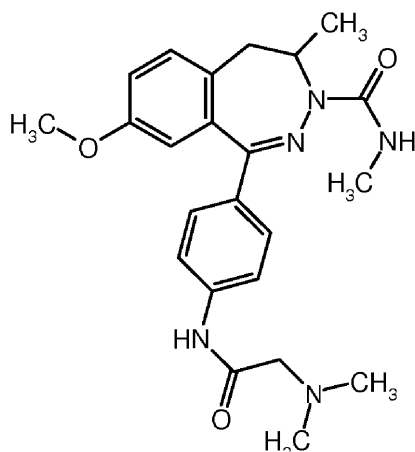
【0534】

50

[実施例 4 6]

(±) - 1 - (4 - { [(ジメチルアミノ) アセチル] アミノ } フェニル) - 8 - メトキシ - N , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド

【化 8 6】



10

【 0 5 3 5 】

0 で、998 mg (2 . 9 5 m m o l) の (±) - 1 - (4 - アミノフェニル) - 8 - メトキシ - N , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド (実施例 3 4 A) および 3 0 4 m g (2 . 9 5 m m o l) の N , N - ジメチルグリシン (C A S [1 1 1 8 - 6 8 - 9]) および 1 . 2 8 m l (7 . 3 9 m m o l) の N , N - ジイソプロピルエチルアミンを最初に 2 0 m l のテトラヒドロフラン中に仕込んだ。氷浴で冷却しながら、2 . 0 7 m l (3 . 5 4 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (C A S [6 8 9 5 7 - 9 4 - 8]) 中プロパンホスホン酸環状無水物の 5 0 % 濃度の溶液を滴下した。次いで反応混合物を 6 0 で 3 日間攪拌した。処理のため、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより 6 4 7 m g (理論値の 5 0 %) の所望の生成物を固形物として得た。

20

30

【 0 5 3 6 】

L C M S (方法 3) : $R_t = 0 . 7 4$ 分 ; $m / z = 4 2 4 (M + H) ^ +$

$^1 H - N M R (3 0 0 M H z , C D C l _ 3)$: $\delta = 0 . 9 8 (d , 3 H) , 2 . 4 4 (s , 6 H) , 2 . 8 1 (d d , 1 H) , 2 . 8 8 (d , 3 H) , 3 . 0 5 (d d , 1 H) , 3 . 6 8 (s , 3 H) , 5 . 3 6 (m , 1 H) , 3 . 1 6 (s , 2 H) , 6 . 3 8 (m , 1 H) , 6 . 6 5 (d , 1 H) , 6 . 8 8 (d d , 1 H) , 7 . 1 4 (d , 1 H) , 7 . 5 0 (d , 2 H) , 7 . 6 4 (d , 2 H) , 9 . 3 2 (b r . s . , 1 H)$ 。

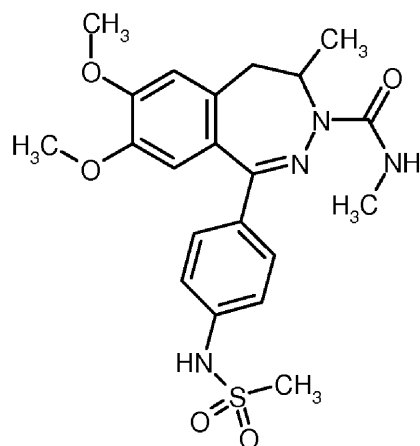
【 0 5 3 7 】

[実施例 4 7]

(±) - 7 , 8 - ジメトキシ - N , 4 - ジメチル - 1 - { 4 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル } - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド

40

【化 87】



10

【0538】

100 mg (0.231 mmol) の (±) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 7, 8 - ジメトキシ - N, 4 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3H - 2, 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド (実施例 29A)、26 mg (0.278 mmol) のメタンスルホンアミド、64 mg (0.46 mmol) の炭酸カリウムおよび 13 mg (0.023 mmol) のアリルクロロパラジウムダイマー (CAS [12012-95-2]) を最初に 3 ml の 2 - メチルトetraヒドロフラン中に仕込み、懸濁液をアルゴンで 10 分間脱気した。次いで、39 mg (0.093 mmol) のジ - tert - ブチル (2', 4', 6' - トリイソプロピルピフェニル - 2 - イル) ホスファン (CAS [564483-19-8]) を添加し、混合物をアルゴンで再度脱気し、80 °C で 16 時間加熱した。粗製混合物を濾過し、次いで溶媒を除去し、得られた残渣を分取用 HPLC によって精製した。これにより 16 mg (理論値の 16%) の所望の生成物を固形物として得た。

20

【0539】

LCMS (方法 2) : $R_t = 0.84$ 分 ; $m/z = 447$ ($M+H$)⁺

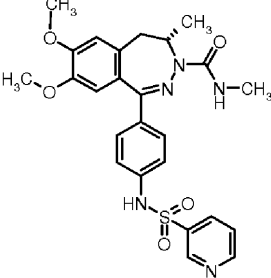
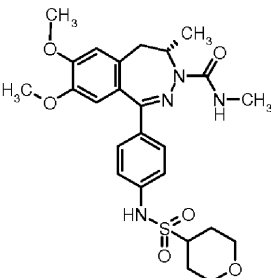
¹H - NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 1.02 (d, 3H), 2.84 (dd, 1H), 2.91 (d, 3H), 3.06 - 3.15 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.38 - 5.51 (m, 1H), 6.44 (q, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.04 (s, br, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.53 (d, 2H)。

30

【0540】

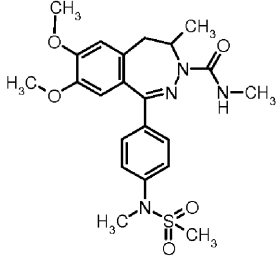
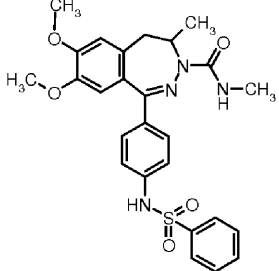
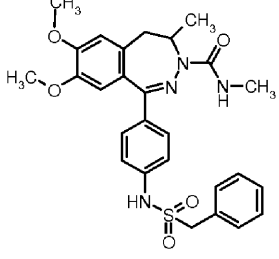
実施例 47 と同様にして、ラセミ体の実施例 29 またはエナンチオマー的に純粋な実施例 29 - 2A と適切なスルホンアミドにより以下の例示化合物を得た。

【表 16】

番号	構造	名称	分析データ
48		<p>(4S)-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-1-〔4-〔(ピロリジン-3-イルスルホニル)アミノ〕フェニル〕-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾシアゼピノン-3-カルボキサミド</p>	<p>LCMS (方法 1): $R_t = 1.03$ 分 ; $m/z = 510 (M+H)^+$ 1H-NMR (300MHz, $CDCl_3$): $\delta =$ 1.00 (d, 3H), 2.83 (dd, 1H), 2.91 (d, 3H), 3.09 (dd, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.38-5.51 (m, 1H), 6.42 (q, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.41-7.51 (m, 3H), 8.16 (m, 1H), 8.80 (d, 1H), 9.04 (d, 1H).</p>
49		<p>(4S)-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-1-〔4-〔(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルスルホニル)アミノ〕フェニル〕-4,5-ジヒドロ-3H-2,3-ベンゾシアゼピノン-3-カルボキサミド</p>	<p>LCMS (方法 1): $R_t = 1.01$ 分 ; $m/z = 517 (M+H)^+$ 1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): $\delta =$ 1.04 (d, 3H), 1.96-2.10 (m, 4H), 2.85 (dd, 1H), 2.92 (d, 3H), 3.10 (dd, 1H), 3.29-3.42 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.07-4.15 (m, 2H), 5.40-5.49 (m, 1H), 6.37-6.45 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.80 (s, br, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.52 (d, 2H).</p>

10

20

番号	構造	名称	分析データ
50		(±)-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-1-[4-(メチル(メチルスルホニル)アミノ)フェニル]-4,5-ジヒドロ-2,3-ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド	LCMS (方法 2): $R_t = 0.94$ 分 ; $m/z = 461 (M+H)^+$ $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 1.02$ (d, 3H), 2.86 (dd, 1H), 2.92 (s, 6H), 3.12 (dd, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.42-5.53 (m, 1H), 6.44-6.54 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.55 (d, 2H).
51		(±)-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-1-[4-(フェニルスルホニル)アミノ]フェニル]-4,5-ジヒドロ-2,3-ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド	LCMS (方法 2): $R_t = 1.05$ 分 ; $m/z = 509 (M+H)^+$ $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): $\delta = 1.02$ (d, 3H), 2.83 (dd, 1H), 2.90 (d, 3H), 3.08 (dd, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.37-5.51 (m, 1H), 6.34-6.44 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.46-7.54 (m, 2H), 7.55-7.63 (m, 1H), 7.88 (d, 2H).
52		(±)-1-[4-(ベンジルスルホニル)アミノ]フェニル]-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-2,3-ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド	LCMS (方法 2): $R_t = 1.07$ 分 ; $m/z = 523.8 (M+H)^+$ $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): $\delta = 1.05$ (d, 3H), 2.86 (dd, 1H), 2.93 (d, 3H), 3.11 (dd, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 5.39-5.52 (m, 1H), 6.39-6.47 (m, 1H), 6.50 (s, br, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.30-7.45 (m, 5H), 7.53 (d, 2H).

10

20

30

番号	構造	名称	分析データ
53		(±)-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ]フェニル]-4,5-ジヒドロ-3-ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド	LCMS (方法 2): $R_t = 1.13$ 分 ; $m/z = 501.8 (M+H)^+$ ^1H-NMR (300MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.00$ (d, 3H), 2.87 (dd, 1H), 2.92 (d, 3H), 3.14 (dd, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.41-5.54 (m, 1H), 6.51 (q, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.53 (d, 2H).
54		(±)-1-[4-(シクロプロピルсульホニル)アミノ]フェニル]-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3-ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド	LCMS (方法 2): $R_t = 0.93$ 分 ; $m/z = 473 (M+H)^+$ ^1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.00-1.08$ (m, 5H), 1.24-1.30 (m, 2H), 2.54-2.62 (m, 1H), 2.85 (dd, 1H), 2.92 (d, 3H), 3.10 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.40-5.50 (m, 1H), 6.39-6.47 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.72 (s, br, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.52 (d, 2H).

10

20

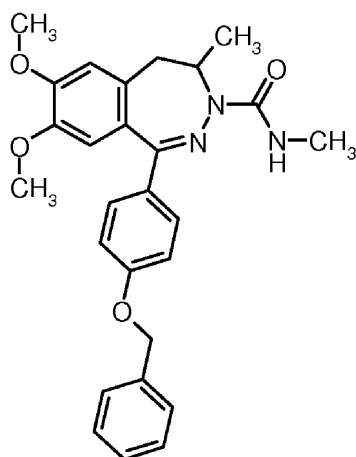
【 0 5 4 1 】

[実施例 5 5]

(±)-1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-7,8-ジメトキシ-N,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3-ベンゾジアゼピン-3-カルボキサミド

【 化 8 8 】

30



40

【 0 5 4 2 】

実施例 37 と同様にして、100 mg (0.162 mmol) のラセミ体の実施例 29 A により、27 mg (0.243 mmol) のフェニルメタノールとの反応、続いて分取用逆相 HPLC による精製によって、32 mg (理論値の 42%) の所望の生成物を固形物として得た。

【 0 5 4 3 】

LCMS (方法 2) : $R_t = 1.32$ 分 ; $m/z = 460.8 (M+H)^+$

^1H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : $\delta = 1.10$ (d, 3H), 2.79 (

50

dd, 1H), 2.89 (d, 3H), 3.03 (dd, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 5.31 - 5.44 (m, 1H), 6.27 (q, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.03 (d, 2H), 7.34 - 7.51 (m, 5H), 7.53 (d, 2H)。

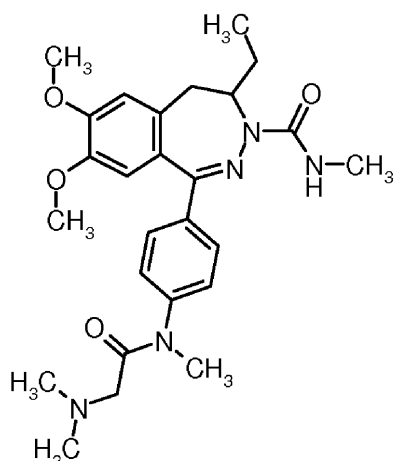
【0544】

[実施例56]

(±) - 1 - { 4 - [(N , N - ジメチルグリシル) (メチル) アミノ] フェニル } - 4 - エチル - 7 , 8 - ジメトキシ - N - メチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド

【化89】

10



20

【0545】

実施例56は、実施例29に記載の合成シーケンスと同様にして調製した。この目的に使用する1-(3,4-ジメトキシフェニル)ブタン-2-オール(スキーム1の式II参照)は(3,4-ジメトキシフェニル)アセトアルデヒドから、エチルマグネシウムブロミドとの反応によって調製した(Journal of Organic Chemistry 1976, 3201-3204)。(3,4-ジメトキシフェニル)アセトアルデヒドは市販の2-(3,4-ジメトキシフェニル)エタノール(CAS[7417-21-2])から、デス・マーチン試薬(CAS[87413-09-0])での酸化によって調製した(Monatshefte fuer Chemie 2004, 1289-1295参照)。

30

【0546】

LCMS(方法2): $R_t = 0.68$ 分; $m/z = 482$ (M+H)⁺

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃): $\delta = 0.88$ (t, 3H), 1.04 - 1.21 (m, 1H), 1.32 - 1.48 (m, 1H), 2.38 (s, br, 6H), 2.64 (s, 2H), 2.93 (d, 3H), 3.02 - 3.15 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.26 - 5.37 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.59 - 6.67 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.55 (d, 2H)。

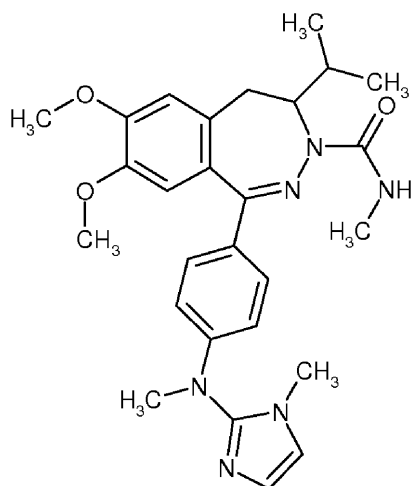
40

【0547】

[実施例57]

(±) - 4 - イソプロピル - 7 , 8 - ジメトキシ - N - メチル - 1 - { 4 - [メチル (1 - メチル - 1 H - イミダゾル - 2 - イル) アミノ] フェニル } - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - 2 , 3 - ベンゾジアゼピン - 3 - カルボキサミド

【化 90】



10

【0548】

実施例 57 は、実施例 12 で記載の合成シーケンスと同様にして調製した。この目的に使用する 1 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 3 - メチルブタン - 2 - オール (スキーム 1 の式 II 参照) は (3, 4 - ジメトキシフェニル) アセトアルデヒドから、2 - プロピルマグネシウムクロリドとの反応によって調製した (Organic Letters 2007, 2103 - 2106 参照)。(3, 4 - ジメトキシフェニル) アセトアルデヒドは市販の 2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) エタノール (CAS [7417 - 21 - 2]) から、デス・マーチン試薬 (CAS [87413 - 09 - 0]) での酸化によって調製した (Monatshefte fuer Chemie 2004, 1289 - 1295 参照)。

20

【0549】

LCMS (方法 2) : $R_t = 0.75$ 分 ; $m/z = 491$ ($M+H$)⁺

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 0.88 (t, 6H), 1.48 - 1.60 (m, 1H), 2.87 (d, 3H), 2.91 (dd, 1H), 3.01 (dd, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 5.08 - 5.16 (m, 1H), 6.35 (q, 1H), 6.61 (d, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.43 (d, 2H)。

30

【0550】

本発明による化合物の生物学的有効性

1. アッセイ

1.1 タンパク質 - タンパク質相互作用アッセイ

結合アッセイ BRD4 / アセチル化ペプチド H4 (「PRQ」)

本出願において記載の物質の BRD4 結合力を評価するため、該物質が BRD4 (BD1) とアセチル化ヒストン H4 間の相互作用を用量依存的様式で阻害する能力を定量した (Filippakopoulos et al., Cell, 2012, 149 : 214 - 231)。

40

【0551】

この目的のため、時間分解蛍光共鳴エネルギー転移 (TR - FRET) アッセイを使用した。これにより、N 末端 His₆ タグ BRD4 (BD1) (アミノ酸 67 ~ 152, より長鎖の構築物も可能である、好ましくはアミノ酸 44 ~ 168) と合成アセチル化ヒストン H4 (Ac - H4) ペプチド (配列 GRGK (Ac) GGK (Ac) GLGK (Ac) GGAk (Ac) RHGSGSK - ビオチンを有する) 間の結合を測定する。Filippakopoulos et al., Cell, 2012, 149 : 214 - 231 に従って自社で作製した組換え BRD4 タンパク質を大腸菌において発現させ、(NINTA) アフィニティおよび (Sephadex G - 75) サイズ排除クロマトグラフ

50

イーによって精製した。Ac-H4ペプチドは、例えばBiosyntan (Berlin, Germany) から購入することができる。

【0552】

このアッセイでは、典型的には11種類の異なる濃度の各物質(0.1 nM, 0.33 nM, 1.1 nM, 3.8 nM, 13 nM, 44 nM, 0.15 μM, 0.51 μM, 1.7 μM, 5.9 μMおよび20 μM)を同じマイクロタイタープレート上にて二連で解析した。この目的のため、100倍濃縮液(DMSO中)を、透明な384ウェルマイクロタイタープレート(Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)内での2 mMストック溶液の連続希釈(1:3.4)によって調製した。これから、50 nLを黒色試験プレート(Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)に移した。2 μLの2.5倍濃縮BRD4溶液(典型的には5 μLの反応容量中10 nMの終濃度)を、水性アッセイバッファー[50 mM HEPES pH 7.5, 50 mM 塩化ナトリウム(NaCl), 0.25 mM CHAPSおよび0.05%血清アルブミン(BSA)]中で試験プレート内の物質に添加することによって試験を開始した。その後、BRD4と該物質の推定複合体の予備平衡化のための22 °Cでの10分間のインキュベーション工程を行った。続いて、Ac-H4ペプチド(83.5 nM)とTR-FRET検出試薬[16.7 nMの抗6His-XL665および3.34 nMのストレプトアビジンク립ター(ともにCisbio Bioassays (Codolet, France)製)ならびに668 mMのフッ化カリウム(KF)]からなる3 μLの1.67倍濃縮溶液(アッセイバッファー中)を添加した。

10

20

【0553】

次いで混合物を、暗所にて22 °Cで1時間、次いで4 °Cで少なくとも3時間かつ一晩より長くない期間インキュベートした。BRD4/Ac-H4複合体の形成を、反応液中に存在するストレプトアビジン-Euk립ターから抗6His-XL665抗体への共鳴エネルギー転移の測定によって調べた。この目的のため、TR-FRET測定機器、例えば、RubystarもしくはPherastar(ともにBMG Lab Technologies (Offenburg, Germany)製)またはViewlux (Perkin-Elmer)において330~350 nmで励起後、620 nmおよび665 nmで蛍光発光を測定した。665 nmと622 nmでの発光の比率を、形成されたBRD4/Ac-H4複合体の量を指標とみなした。

30

【0554】

得られたデータ(比率)を正規化した。0%阻害は、すべての試薬を存在させた一組の対照(典型的には、32のデータ点)の測定値の平均値に対応させた。ここでは、試験物質の代わりに50 nLのDMSO(100%)を使用した。

【0555】

100%の阻害は、BRD4以外すべての試薬を存在させた一組の対照(典型的には、32のデータ点)の測定値の平均値に対応させた。4パラメータ方程式(最小、最大、IC₅₀、Hill; $Y = \text{最大} + (\text{最小} - \text{最大}) / (1 + (X / \text{IC}_{50})^{\text{Hill}})$)に基づいた回帰分析によってIC₅₀を求めた。

40

【0556】

1.2 細胞アッセイ

細胞増殖アッセイ

本発明に従い、物質が細胞増殖を阻害する能力を調べた。細胞バイアピリティを、AlamarBlue(登録商標)試薬(Invitrogen)により、Victor X3 Multilabel Reader (Perkin Elmer)において測定した。励起波長は530 nmにし、発光波長は590 nmにした。

【0557】

MOLM-13細胞(DSMZ, ACC554)を96ウェルマイクロタイタープレートにおいて、100 μLの増殖培地(RPMI 1640, 10% FCS)中に4000細

50

胞/ウェルの濃度で播種 (sown) した。

【0558】

B16F10細胞(ATCC, CRL-6475)を96ウェルマイクロタイタープレートにおいて、100 μ lの増殖培地(フェノールレッドを含むDMEM, 10%FCS)中に300~500細胞/ウェルの濃度で播種した。

【0559】

LOX-IMVI細胞(NCI-60)を96ウェルマイクロタイタープレートにおいて、100 μ lの増殖培地(RPMI1640, 10%FCS)中に1000細胞/ウェルの濃度で播種した。

【0560】

CHL-1細胞(ATCC, CRL-9446)を96ウェルマイクロタイタープレートにおいて、100 μ lの増殖培地(DMEM, 10%FCS)中に1000細胞/ウェルの濃度で播種した。

【0561】

MOLP-8細胞(DSMZ, ACC569)を96ウェルマイクロタイタープレートにおいて、100 μ lの増殖培地(RPMI1640, 20%FCS)中に4000細胞/ウェルの濃度で播種した。

【0562】

KMS-12-PE細胞(DSMZ, ACC606)を96ウェルマイクロタイタープレートにおいて、100 μ lの増殖培地(RPMI1640, 20%FCS)中に4000細胞/ウェルの濃度で播種した。

【0563】

LAPC-4細胞(ATCC, PTA-1441TM)を96ウェルマイクロタイタープレートにおいて、100 μ lの増殖培地(RPMI1640, 2mMのL-グルタミン, 10%cFCS)中に4000細胞/ウェルの濃度で播種した。1日後、LAPC-4細胞を1nMメチルトリエノロンおよび種々の物質希釈液で処理した。

【0564】

MDA-MB-231細胞(DSMZ, ACC732)を96ウェルマイクロタイタープレートにおいて、100 μ lの増殖培地(DMEM/Ham's F12培地, 10%FCS)中に4000細胞/ウェルの濃度で播種した。

【0565】

37で一晚のインキュベーション後、蛍光値(CI値)を測定した。次いで、プレートを種々の物質希釈液(1E-5M, 3E-6M, 1E-6M, 3E-7M, 1E-7M, 3E-8M, 1E-8M)で処理し、37で72(LOX-IMVI細胞)、96(MOLM-13, B16F10, CHL-1, MDA-MB-431細胞)、120(MOLP-8, KMS-12-PE細胞)または168(LAPC-4細胞)時間インキュベートした。続いて、蛍光値を測定した(CO値)。データ解析のため、CO値からCI値を差し引き、種々の物質希釈液またはバッファー溶液のみで処理した細胞間で結果を比較した。これからIC₅₀値(細胞増殖の50%阻害に必要とされる物質濃度)を計算した。

【0566】

物質を表1の細胞株において試験した。表1に、一例として特定される適応症を示す：

10

20

30

40

【表 17】

細胞株	供給元	適応症
MOLM-13	DSMZ	急性骨髄性白血病
B16F10	ATCC	黒色腫(BRAF野生型)
LOX IMVI	NCI-60	黒色腫(BRAF変異型)
CHL-1	ATCC	黒色腫(BRAF野生型)
MOLP-8	DSMZ	多発性骨髄腫
KMS-12-PE	DSMZ	多発性骨髄腫
LAPC-4	ATCC	前立腺癌
MDA-MB-231	DSMZ	乳癌

10

【0567】

2. 結果

2.1 結合アッセイ

表2はBRD4(BD1)結合アッセイの結果を示す。

【表18】

表2

20

実施例	IC ₅₀ (BRD4) ($\mu\text{mol/l}$)
1	0.04
1-1	0.04
1-2	5.13
2	0.03
3	0.05
3-1	1.02
3-2	0.02
4	0.02
4-1	1.99
4-2	0.02
5	0.05
5-1	0.11

実施例	IC ₅₀ (BRD4) ($\mu\text{mol/l}$)
20-2	0.02
21	0.18
22	0.16
23	0.09
24	0.05
25	0.08
26	0.12
27	0.22
28	0.62
29	0.04
29-1	3.45
29-2	0.03

30

実施例	IC ₅₀ (BRD4) ($\mu\text{mol/l}$)
6	0.04
7	0.02
7-1	0.63
7-2	0.02
8	0.03
8-1	0.02
9	0.04
9-1	5.66
9-2	0.02
10	0.07
11	0.05
12	0.02
12-1	5.42
12-2	0.01
13	0.03
13-1	0.03
14	0.02
14-1	4.73
14-2	0.01
15	0.05
16	0.03
16-1	5.49
16-2	0.03
17	0.03
18	0.07
18-1	0.06
19	0.04
19-1	0.03
20	0.03
20-1	1.71

実施例	IC ₅₀ (BRD4) ($\mu\text{mol/l}$)
30	0.04
30-1	0.06
30-2	11.75
31	0.05
32	0.05
33	0.07
33-1	0.06
33-2	3.64
34	0.72
35	0.15
35-1	19.16
35-2	0.09
36	0.21
36-1	0.07
36-2	3.05
37	0.08
37-1	0.06
38	0.22
38-1	3.37
38-2	0.11
39	0.30
40	0.21
41	0.19
42	1.76
43	0.03
44	0.21
45	0.12
46	0.15
47	0.05
48	0.02

10

20

30

40

実施例	IC ₅₀ (BRD4) ($\mu\text{mol/l}$)
49	0.06
50	0.14
51	0.03
52	0.09
53	0.04

実施例	IC ₅₀ (BRD4) ($\mu\text{mol/l}$)
54	0.06
55	0.40
56	>10.0
57	9.68

【 0 5 6 8 】

2 . 2 細胞アッセイ

表 3 は種々の細胞増殖アッセイの結果を示す。

【表 1 9 】

表3

	白血病	黒色腫			多発性骨髄腫		前立腺癌	乳癌
実施例	MOLM-13 IC ₅₀ ($\mu\text{mol/l}$)	B16-F10 IC ₅₀ ($\mu\text{mol/l}$)	LOX IMVI IC ₅₀ ($\mu\text{mol/l}$)	CHL-1 IC ₅₀ ($\mu\text{mol/l}$)	MOLP-8 IC ₅₀ ($\mu\text{mol/l}$)	KMS-12-PE IC ₅₀ ($\mu\text{mol/l}$)	LAPC-4 IC ₅₀ ($\mu\text{mol/l}$)	MDA-MB-231 IC ₅₀ ($\mu\text{mol/l}$)
1	0.15	0.43		0.06	0.06			
1-1	0.12	0.33		0.07	0.08			
1-2	>10.0	>10.0		>10.0	>10.0			
2	0.14	0.09			0.04			
3	0.08				0.07			
3-1	3.01	1.75			1.90			
3-2	0.08	0.04			0.05			
4	0.06	0.06	0.21		0.05	0.05	0.02	0.06
4-1	>10.0	7.34			5.60			
4-2	0.02	0.02			0.01			

10

20

30

	白血病	黒色腫		多発性骨髄腫
実施例	MOLM-13 IC ₅₀ (μmol/l)	B16-F10 IC ₅₀ (μmol/l)	CHL-1 IC ₅₀ (μmol/l)	MOLP-8 IC ₅₀ (μmol/l)
5	0.57			
5-1	0.22	0.20		0.10
6	0.15	0.33	0.15	0.22
7	0.19	0.21	0.12	0.13
7-1	2.40	1.74		1.48
7-2	0.12	0.01		0.06
8	0.15	0.40	0.20	0.11
8-1	0.07	0.14		0.03
9	0.28	0.18		0.16
9-1	3.37	1.80		1.67
9-2	0.15	0.09		0.07
10	0.85	1.45	0.29	0.69
11	0.49	0.75	0.28	0.49
12	0.15	0.36	0.10	0.11
12-1	>10.0	>10.0		>10.0
12-2	0.15	0.17	0.04	0.05
13	0.12	0.23	0.12	0.13
13-1	0.08	0.07		0.05
14	0.14			
14-1	>10.0	>10.0		>10.0
14-2	0.09	0.04		0.04
15	0.31	0.56	0.23	0.31
16	0.23			

10

20

30

40

実施例	MOLM-13	B16-F10	CHL-1	MOLP-8
	IC ₅₀ (μmol/l)	IC ₅₀ (μmol/l)	IC ₅₀ (μmol/l)	IC ₅₀ (μmol/l)
16-1	8.72	5.34		8.47
16-2	0.10	0.08	0.05	0.07
17	0.10	0.15	0.07	0.09
18	0.36	0.58	0.14	0.27
18-1	0.14	0.15		0.07
19	0.22	0.46	0.14	0.14
19-1	0.12	0.18		0.05
20	0.13	0.26	0.07	0.09
20-1	8.94	>10.0	>10.0	>10.0
20-2	0.08	0.08		0.03
21	0.21	0.27		0.15
22	0.33	0.39		0.16
23	0.61	0.57	0.30	0.57
24	0.10	0.26	0.07	0.06
25	0.63			
26	0.65	0.73		0.30
27	1.00	1.08		0.55
28	6.47	4.80		4.15
29	0.24	0.60	0.23	0.22
29-1	9.46	>10.0	6.90	>10.0
29-2	0.13	0.15		0.07
30	0.27			
30-1	0.20	0.29		0.12
30-2	>10.0	>10.0		>10.0

10

20

30

40

実施例	MOLM-13	B16-F10	CHL-1	MOLP-8
	IC ₅₀ (μmol/l)	IC ₅₀ (μmol/l)	IC ₅₀ (μmol/l)	IC ₅₀ (μmol/l)
31	0.05	0.07		0.06
32	0.50	0.45		0.33
33	0.31	0.39		0.23
33-1	0.19	0.22		0.09
33-2	7.53	9.93		8.57
34	2.78	3.14		1.71
35	0.36	0.43		0.15
35-1	>10.0	>10.0		>10.0
35-2	0.19	0.18		0.08
36	0.55	0.44		0.38
36-1	0.24	0.21		0.18
36-2	>10.0	>10.0		>10.0
37	0.36			
37-1	0.19	0.21		0.08
38	0.57	0.59	0.37	0.40
38-1	>10.0	9.87		9.70
38-2	0.18	0.09		
39	0.37	0.36		0.18
40	0.46	0.47	0.23	0.32
41	0.38	0.43		0.36
42	1.42	0.50		0.99
43	0.06	0.12	0.03	0.04
44	0.10			
45	0.23			

10

20

30

40

実施例	MOLM-13	B16-F10	CHL-1	MOLP-8
	IC ₅₀ (μmol/l)	IC ₅₀ (μmol/l)	IC ₅₀ (μmol/l)	IC ₅₀ (μmol/l)
46	0.62	0.69		0.36
47	0.72	0.58		0.46
48	0.27	0.26	0.22	0.16
49	0.17	0.26	0.07	0.13
50	0.59	0.92		0.47
51	1.33	0.24		0.17
52	0.25	0.40		0.26
53	2.18	2.26		1.65
54	1.14	0.34		0.17
55	0.73	0.83	0.44	0.70
56	>10.0	>10.0	>10.0	>10.0
57	>10.0	>10.0		

10

20

30

【配列表】

[2016521722000001.app](#)

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2014/062674

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D403/12 C07D401/12 C07D413/12 C07D243/02 A61K31/551 A61P25/00 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/50044 A1 (EGYT GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR [HU]; LING ISTVAN [HU]; BARKOCZY JOZSEF) 27 June 2002 (2002-06-27) the whole document -----	1-17
A	WO 2008/124075 A1 (TEVA PHARMA [IL]; TEVA PHARMA [US]; CSUZDI EMESE [HU]; SOLYOM SANDOR []) 16 October 2008 (2008-10-16) claim 1; examples 121-135, 171-191 -----	1-17
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 23 July 2014		Date of mailing of the international search report 11/08/2014
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Hacking, Michiel

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/062674

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0250044	A1	27-06-2002	
		AT 271548 T	15-08-2004
		AU 1735602 A	01-07-2002
		BG 66199 B1	31-01-2012
		BG 107932 A	27-02-2004
		CA 2431761 A1	27-06-2002
		CZ 20031680 A3	12-11-2003
		DE 60104448 D1	26-08-2004
		DE 60104448 T2	28-07-2005
		DK 1351942 T3	22-11-2004
		EP 1351942 A1	15-10-2003
		ES 2225412 T3	16-03-2005
		HU 0004994 A2	28-11-2002
		JP 4201252 B2	24-12-2008
		JP 2004516284 A	03-06-2004
		PL 362029 A1	18-10-2004
		PT 1351942 E	30-11-2004
		RO 121268 B1	28-02-2007
		SK 7882003 A3	04-11-2003
		TR 200402493 T4	21-12-2004
		UA 74615 C2	15-09-2003
		US 2004092510 A1	13-05-2004
		WO 0250044 A1	27-06-2002

WO 2008124075	A1	16-10-2008	
		AR 065903 A1	08-07-2009
		CL 2008000949 A1	03-10-2008
		PE 08012009 A1	29-07-2009
		TW 200902024 A	16-01-2009
		US 2008269202 A1	30-10-2008
		WO 2008124075 A1	16-10-2008

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2014/062674

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
INV.	C07D403/12	C07D401/12 C07D413/12 C07D243/02 A61K31/551
	A61P25/00	
ADD.		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)		
C07D A61K A61P		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
EPO-Internal, WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. Anspruch Nr.
A	WO 02/50044 A1 (EGYT GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR [HU]; LING ISTVAN [HU]; BARKOCZY JOZSEF) 27. Juni 2002 (2002-06-27) das ganze Dokument -----	1-17
A	WO 2008/124075 A1 (TEVA PHARMA [IL]; TEVA PHARMA [US]; CSUZDI EMESE [HU]; SOLYOM SANDOR []) 16. Oktober 2008 (2008-10-16) Anspruch 1; Beispiele 121-135, 171-191 -----	1-17
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
23. Juli 2014		11/08/2014
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Hacking, Michiel

2

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2014/062674

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0250044	A1	27-06-2002	AT 271548 T 15-08-2004
			AU 1735602 A 01-07-2002
			BG 66199 B1 31-01-2012
			BG 107932 A 27-02-2004
			CA 2431761 A1 27-06-2002
			CZ 20031680 A3 12-11-2003
			DE 60104448 D1 26-08-2004
			DE 60104448 T2 28-07-2005
			DK 1351942 T3 22-11-2004
			EP 1351942 A1 15-10-2003
			ES 2225412 T3 16-03-2005
			HU 0004994 A2 28-11-2002
			JP 4201252 B2 24-12-2008
			JP 2004516284 A 03-06-2004
			PL 362029 A1 18-10-2004
			PT 1351942 E 30-11-2004
			RO 121268 B1 28-02-2007
			SK 7882003 A3 04-11-2003
			TR 200402493 T4 21-12-2004
			UA 74615 C2 15-09-2003
			US 2004092510 A1 13-05-2004
WO 0250044 A1 27-06-2002			
-----	-----	-----	-----
WO 2008124075	A1	16-10-2008	AR 065903 A1 08-07-2009
			CL 2008000949 A1 03-10-2008
			PE 08012009 A1 29-07-2009
			TW 200902024 A 16-01-2009
			US 2008269202 A1 30-10-2008
			WO 2008124075 A1 16-10-2008
-----	-----	-----	-----

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	15/00
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02
A 6 1 P	13/08 (2006.01)	A 6 1 P	13/08
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	19/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/00
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 K	31/551 (2006.01)	A 6 1 K	31/551
C 0 7 D	401/12 (2006.01)	C 0 7 D	401/12 C S P
C 0 7 D	413/12 (2006.01)	C 0 7 D	413/12
C 0 7 D	403/12 (2006.01)	C 0 7 D	403/12
C 0 7 D	471/08 (2006.01)	C 0 7 D	471/08
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377
C 0 7 D	417/12 (2006.01)	C 0 7 D	417/12
C 0 7 D	405/12 (2006.01)	C 0 7 D	405/12
C 0 7 K	14/47 (2006.01)	C 0 7 K	14/47 Z N A

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, T M), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, R S, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, H R, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG , NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

- (74)代理人 100143823
弁理士 市川 英彦
- (74)代理人 100151448
弁理士 青木 孝博
- (74)代理人 100183519
弁理士 櫻田 芳恵
- (74)代理人 100196483
弁理士 川崎 洋祐
- (74)代理人 100203035
弁理士 五味淵 琢也
- (74)代理人 100185959
弁理士 今藤 敏和
- (74)代理人 100160749
弁理士 飯野 陽一
- (74)代理人 100146318
弁理士 岩瀬 吉和
- (74)代理人 100127812
弁理士 城山 康文
- (72)発明者 ジーゲル, シュテファン

- ドイツ国、10779・ベルリン、アシャツフエンブルガー・シュトラッセ・6
 (72)発明者 ボイルレ, シュテファン
 ドイツ国、10245・ベルリン、フィツシュツーク・21・ハー
- (72)発明者 クレーフェ, アルヴェット
 ドイツ国、10707・ベルリン、コンスタンツァー・シュトラッセ・8
 (72)発明者 ヘンドラー, ベルナルト
 ドイツ国、13465・ベルリン、アム・ビーバーパウ・8
- (72)発明者 フェルナンデス - モンタルパン, アマウリ・エルネスト
 ドイツ国、10437・ベルリン、コペンハーゲナー・シュトラッセ・42
 (72)発明者 メンニング, ウルズラ
 ドイツ国、15569・ボルタースドルフ、アイヒエンダム・5
- Fターム(参考) 4C063 AA01 BB07 BB09 CC37 CC51 CC58 CC67 CC78 DD02 DD04
 DD10 DD12 DD22 DD23 DD28 DD37 EE01
 4C065 AA09 BB09 CC01 DD01 EE02 HH01 JJ07 KK01 LL01 PP08
 4C084 AA19 NA05
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC53 BC73 GA02 GA07 GA08 GA09 GA10
 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA36 ZA45 ZA81 ZA89 ZB08 ZB11
 ZB26 ZB27 ZB33 ZB35
 4H045 AA10 AA30 BA17 CA40 EA20