

(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2008-508347

(P2008-508347A)

(43) 公表日 平成20年3月21日(2008.3.21)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04 104Z	4C065
A61K 31/437 (2006.01)	C07D 471/04 CSP	4C086
A61P 1/00 (2006.01)	A61K 31/437	
A61P 1/04 (2006.01)	A61P 1/00	
A61P 1/14 (2006.01)	A61P 1/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 61 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-524334 (P2007-524334)
 (86) (22) 出願日 平成17年7月29日 (2005.7.29)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年1月24日 (2007.1.24)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2005/053729
 (87) 国際公開番号 W02006/013195
 (87) 国際公開日 平成18年2月9日 (2006.2.9)
 (31) 優先権主張番号 04103715.1
 (32) 優先日 平成16年8月2日 (2004.8.2)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 507229021
 ニコメッド ゲゼルシャフト ミット ベ
 シュレンクテル ハフツング
 Nycomed GmbH
 ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ビイク
 -グルデン-シュトラッセ 2
 Byk-Gulden-Str. 2,
 D-78467 Konstanz, G
 ermany

(74) 代理人 100061815
 弁理士 矢野 敏雄

(74) 代理人 100094798
 弁理士 山崎 利臣

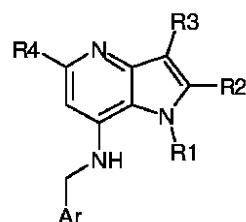
(74) 代理人 100099483
 弁理士 久野 琢也

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 5置換された1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン

(57) 【要約】

本発明は、式1で示され、その式中、置換基及び記号は明細書中に記載の意味を有する化合物に関する。該化合物は、胃酸分泌阻害特定及び優れた胃腸保護作用特性を有する。

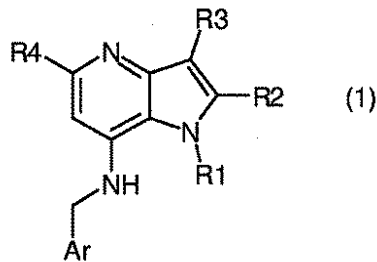


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 1

【化 1】



10

[式中、

R 1 は、水素、基 $\text{CH}_2 - \text{R} 1 1$ 又は基 $\text{CH}(\text{OR} 1 2) - \text{R} 1 1$ であり、その際、

R 1 1 は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキル又は基 C_y であり、

R 1 2 は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ - シクロアルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ - シクロアルキル - $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルコキシ - $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルコキシカルボニル、フルオロ - $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキルカルボニル又は基 - $\text{CO} - \text{N}(\text{R} 1 2 1)(\text{R} 1 2 2)$ であり、その際、

R 1 2 1 は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ - アルキル、ヒドロキシ - $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルコキシ - $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキル又は $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ - シクロアルキルであり、かつ
R 1 2 2 は、水素又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ - アルキルであるか、又は

R 1 2 1 及び R 1 2 2 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基を形成し、

R 2 は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ - シクロアルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ - シクロアルキル - $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルコキシ - $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルコキシカルボニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$ - アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$ - アルキニル、フルオロ - $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキル又はヒドロキシ - $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキルであり、

R 3 は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ - シクロアルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ - シクロアルキル - $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキル、ハロゲン、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$ - アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$ - アルキニル、ヒドロキシ - $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキル、アリール、ヒドロキシ - $\text{C}_3 \sim \text{C}_4$ - アルケニル、ヒドロキシ - $\text{C}_3 \sim \text{C}_4$ - アルキニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルコキシカルボニル、フルオロ - $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキル、シアノメチル、ヒドロキシル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルコキシ、アミノ、モノ - もしくはジ - $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキルアミノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキルカルボニルアミノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルコキシカルボニルアミノ、カルボキシル、モノ - もしくはジ - $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキルアミノ - $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキルカルボニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$ - アルケニルカルボニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$ - アルキニルカルボニル又は基 - $\text{CO} - \text{NR} 3 1 \text{R} 3 2$ であり、その際、

R 3 1 は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ - アルキル、ヒドロキシ - $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルコキシ - $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキル又は $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ - シクロアルキルであり、かつ
R 3 2 は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ - アルキルであるか、又は

R 3 1 及び R 3 2 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基を形成し、

R 4 は、ヒドロキシ - $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルコキシ - $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルコキシ - $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルコキシ - $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキル、カルボキシル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、フルオロ - $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$ - アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$ - アルキニル、シアノ又は基 - $\text{CO} - \text{NR} 4 1 \text{R} 4 2$ であり、その際、

R 4 1 は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ - アルキル、ヒドロキシ - $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキル又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルコキシ - $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキル又は $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ - シクロアルキルであり、かつ

20

30

40

50

R 4 2 は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキルであるか、又は

R 4 1 及び R 4 2 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ヒドロキシによって置換されていてよい、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、

Ar は、R 5、R 6、R 7 及び R 8 によって置換された、フェニル、ナフチル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、フリル、ベンゾフリル、チエニル、ベンゾチエニル、チアゾリル、イソキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル及びイソキノリニルからなる群から選択される単環式又は二環式の芳香族の残基であり、その際、

R 5 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₂ ~ C₄ - アルケニルオキシ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル、カルボキシル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、カルボキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル - C₁ ~ C₄ - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、アリール、アリール - C₁ ~ C₄ - アルキル、アリール - オキシ、アリール - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又はスルホニルであり、

R 6 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシルであり、

R 7 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、ヒドロキシル又はハロゲンであり、かつ

R 8 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル又はハロゲンであり、その際、

アリールは、フェニル又は、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、カルボキシル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシル及びシアノからなる群からの 1 個、2 個又は 3 個の同一又は異なる置換基を有する置換されたフェニルであり、かつ

Cy は、テトラヒドロフリル基又は、Ar もしくはアリールについて定義された単環式又は二環式の芳香族の残基である] で示される化合物及びそれらの塩。

【請求項 2】

式 1 で示され、その式中、

R 1 は、水素又は基 CH₂ - R 1 1 であり、その際、

R 1 1 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、アリール、テトラヒドロフリル、ピリジル、フリル又はチエニルであり、

R 2 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、C₂ ~ C₄ - アルケニル、C₂ ~ C₄ - アルキニル、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルキル又はヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 3 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルキル、ハロゲン、C₂ ~ C₄ - アルケニル、C₂ ~ C₄ - アルキニル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、アリール、ヒドロキシ - C₃ ~ C₄ - アルケニル、ヒドロキシ - C₃ ~ C₄ - アルキニル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルキル、シアノメチル、ヒドロキシル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ、カルボキシル、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル、C₂ ~ C₄ - アルケニルカルボニル、C₂ ~ C₄ - アルキニルカルボニル又は基 - CO - NR_{3 1} R_{3 2} であり、その際、

R 3 1 は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル又は C₃ ~ C₇ - シクロアルキルであり、かつ

10

20

30

40

50

R 3 2 は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキルであるか、又は

R 3 1 及び R 3 2 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基を形成し、

R 4 は、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、カルボキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、フルオロ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_2 \sim C_4$ - アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ - アルキニル、シアノ又は基 - CO - NR 4 1 R 4 2 であり、その際、

R 4 1 は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキルであり、かつ

R 4 2 は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキルであるか、又は

R 4 1 及び R 4 2 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、

Ar は、R 5、R 6、R 7 及び R 8 によって置換された、フェニル、ナフチル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、フリル、ベンゾフリル、チエニル、ベンゾチエニル、チアゾリル、イソキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル及びイソキノリニルからなる群から選択される単環式又は二環式の芳香族の残基であり、その際、

R 5 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_2 \sim C_4$ - アルケニルオキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニル、カルボキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、カルボキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、アリール、アリール - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、アリール - オキシ、アリール - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ又はスルホニルであり、

R 6 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシルであり、

R 7 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、ヒドロキシル又はハロゲンであり、かつ

R 8 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又はハロゲンであり、その際、

アリールは、フェニル又は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、カルボキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシル及びシアノからなる群からの 1 個、2 個又は 3 個の同一又は異なる置換基を有する置換されたフェニルである、請求項 1 記載の化合物並びにそれらの塩。

【請求項 3】

式 1 で示され、その式中、

R 1 は、水素、基 CH_2 - R 1 1 又は基 $CH(OR 1 2)$ - R 1 1 であり、その際、

R 1 1 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、アリール、テトラヒドロフリル、ピリジル、フリル又はチエニルであり、

R 1 2 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、フルオロ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、その際、

アリールは、フェニル又は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、カルボキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシル及びシアノからなる群からの 1 個、2 個又は 3 個の同一又は異なる置換基を有する置換されたフェニルであり、

R 2 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

10

20

30

40

50

R 3 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルキル、ハロゲン、C₂ ~ C₄ - アルケニル、C₂ ~ C₄ - アルキニル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、シアノメチル、カルボキシル又は基 - CO - NR₃₁R₃₂であり、その際、

R 3 1 は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル又はC₃ ~ C₇ - シクロアルキルであり、かつ

R 3 2 は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキルであるか、又は

R 3 1 及び R 3 2 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基を形成し、

R 4 は、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、カルボキシル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルキル又は基 - CO - NR₄₁R₄₂であり、その際、

R 4 1 は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル又はC₃ ~ C₇ - シクロアルキルであり、かつ

R 4 2 は、水素又はC₁ ~ C₇ - アルキルであるか、又は

R 4 1 及び R 4 2 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ヒドロキシ基によって置換されていてよい、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、

Ar は、R5 及び R 6 によって置換されたフェニル基であり、その際、

R 5 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又はC₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノであり、かつ

R 6 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル又はC₁ ~ C₄ - アルコキシであるか、又は

Ar は、4 - アセトキシフェニル、4 - アセトアミドフェニル、2 - メトキシフェニル、3 - メトキシフェニル、4 - メトキシフェニル、3 - ベンジルオキシフェニル、4 - ベンジルオキシフェニル、3 - ベンジルオキシ - 4 - メトキシフェニル、4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシフェニル、3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル、4 - ブトキシフェニル、2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル、3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル、2 - クロロ - 5 - ニトロフェニル、4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル、3 - (4 - クロロフェノキシ)フェニル、2, 4 - ジクロロフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、2, 4 - ジヒドロキシフェニル、2, 6 - ジメトキシフェニル、3, 4 - ジメトキシ - 5 - ヒドロキシフェニル、2, 5 - ジメチルフェニル、3 - エトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル、2 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、4 - ヒドロキシフェニル、2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル、3 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル、3 - ニトロフェニル、2, 3, 5 - トリクロロフェニル、2, 4, 6 - トリヒドロキシフェニル、2, 3, 4 - トリメトキシフェニル、2 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル、2 - メトキシ - 1 - ナフチル、4 - メトキシ - 1 - ナフチル、1 - メチル - 2 - ピロリル、2 - ピロリル、3 - メチル - 2 - ピロリル、3, 4 - ジメチル - 2 - ピロリル、4 - (2 - メトキシカルボニルエチル) - 3 - メチル - 2 - ピロリル、5 - エトキシカルボニル - 2, 4 - ジメチル - 3 - ピロリル、3, 4 - ジプロモ - 5 - メチル - 2 - ピロリル、2, 5 - ジメチル - 1 - フェニル - 3 - ピロリル、5 - カルボキシ - 3 - エチル - 4 - メチル - 2 - ピロリル、3, 5 - ジメチル - 2 - ピロリル、2, 5 - ジメチル - 1 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - ピロリル、1 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - ピロリル、1 - (2 - ニトロベンジル) - 2 - ピロリル、1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - ピロリル、1 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) - 2 - ピロリル、1 - (2 - ニトロベンジル) - 2 - ピロリル、1 - (4 - エトキシカルボニル) - 2, 5 - ジメチル - 3 - ピロリル、5 - クロ

10

20

30

40

50

ロ - 1 , 3 - ジメチル - 4 - ピラゾリル、 5 - クロロ - 1 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 4 - ピラゾリル、 1 - (4 - クロロベンジル) - 5 - ピラゾリル、 1 , 3 - ジメチル - 5 - (4 - クロロフェノキシ) - 4 - ピラゾリル、 1 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 5 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 4 - ピラゾリル、 4 - メトキシカルボニル - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - ピラゾリル、 5 - アリルオキシ - 1 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 4 - ピラゾリル、 5 - クロロ - 1 - フェニル - 3 - トリフルオロメチル - 4 - ピラゾリル、 3 , 5 - ジメチル - 1 - フェニル - 4 - イミダゾリル、 4 - プロモ - 1 - メチル - 5 - イミダゾリル、 2 - ブチルイミダゾリル、 1 - フェニル - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル、 3 - インドリル、 4 - インドリル、 7 - インドリル、 5 - メトキシ - 3 - インドリル、 5 - ベンジルオキシ - 3 - インドリル、 1 - ベンジル - 3 - インドリル、 2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - インドリル、 7 - ベンジルオキシ - 3 - インドリル、 6 - ベンジルオキシ - 3 - インドリル、 2 - メチル - 5 - ニトロ - 3 - インドリル、 4 , 5 , 6 , 7 - テトラフルオロ - 3 - インドリル、 1 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) - 3 - インドリル、 1 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロフェノキシ) - 3 - インドリル、 1 - メチル - 2 - ベンゾイミダゾリル、 5 - ニトロ - 2 - フリル、 5 - ヒドロキシメチル - 2 - フリル、 2 - フリル、 3 - フリル、 5 - (2 - ニトロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - フリル、 4 - エトキシカルボニル - 5 - メチル - 2 - フリル、 5 - (2 - トリフルオロメトキシフェニル) - 2 - フリル、 5 - (4 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル) - 2 - フリル、 4 - プロモ - 2 - フリル、 5 - ジメチルアミノ - 2 - フリル、 5 - プロモ - 2 - フリル、 5 - スルホ - 2 - フリル、 2 - ベンゾフリル、 2 - チエニル、 3 - チエニル、 3 - メチル - 2 - チエニル、 4 - プロモ - 2 - チエニル、 5 - プロモ - 2 - チエニル、 5 - ニトロ - 2 - チエニル、 5 - メチル - 2 - チエニル、 5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - チエニル、 4 - メチル - 2 - チエニル、 3 - フェノキシ - 2 - チエニル、 5 - カルボキシ - 2 - チエニル、 2 , 5 - ジクロロ - 3 - チエニル、 3 - メトキシ - 2 - チエニル、 2 - ベンゾチエニル、 3 - メチル - 2 - ベンゾチエニル、 2 - プロモ - 5 - クロロ - 3 - ベンゾチエニル、 2 - チアゾリル、 2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - チアゾリル、 2 , 4 - ジクロロ - 5 - チアゾリル、 2 - ジエチルアミノ - 5 - チアゾリル、 3 - メチル - 4 - ニトロ - 5 - イソキサゾリル、 2 - ピリジル、 3 - ピリジル、 4 - ピリジル、 6 - メチル - 2 - ピリジル、 3 - ヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - 4 - ピリジル、 2 , 6 - ジクロロ - 4 - ピリジル、 3 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - 2 - ピリジル、 4 , 6 - ジメチル - 2 - ピリジル、 4 - (4 - クロロフェニル) - 3 - ピリジル、 2 - クロロ - 5 - メトキシカルボニル - 6 - メチル - 4 - フェニル - 3 - ピリジル、 2 - クロロ - 3 - ピリジル、 6 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 3 - ピリジル、 2 - (4 - クロロフェノキシ) - 3 - ピリジル、 2 , 4 - ジメトキシ - 5 - ピリミジン、 2 - キノリニル、 3 - キノリニル、 4 - キノリニル、 2 - クロロ - 3 - キノリニル、 2 - クロロ - 6 - メトキシ - 3 - キノリニル、 8 - ヒドロキシ - 2 - キノリニル及び 4 - イソキノリニルからなる群から選択される、請求項 1 記載の化合物並びにそれらの塩。

10

20

30

40

50

【請求項 4】

式 1 で示され、その式中、

R 1 は、水素、基 $\text{CH}_2 - \text{R} 1 1$ 又は基 $\text{CH}(\text{OR} 1 2) - \text{R} 1 1$ であり、その際、
 R 1 1 は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキル、アリール、テトラヒドロフリル、ピリジル、フリル又はチエニルであり、
 R 1 2 は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ - シクロアルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ - シクロアルキル - $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルコキシ - $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキル、フルオロ - $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキルであり、その際、
 アリールは、フェニル又は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルコキシ、カルボキシル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシル及びシアノからなる群からの 1 個、2 個又は 3 個の同一又は異なる置換基を有する置換されたフェニルであり、

R 2 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 3 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルキル、ハロゲン、C₂ ~ C₄ - アルケニル、C₂ ~ C₄ - アルキニル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、シアノメチル、カルボキシル又は基 - CO - NR₃₁R₃₂であり、その際、

R 3 1 は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル又はC₃ ~ C₇ - シクロアルキルであり、かつ

R 3 2 は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキルであるか、又は

R 3 1 及び R 3 2 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基を形成し、

10

R 4 は、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、カルボキシル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルキル又は基 - CO - NR₄₁R₄₂であり、その際、

R 4 1 は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル又はC₃ ~ C₇ - シクロアルキルであり、かつ

R 4 2 は、水素又はC₁ ~ C₇ - アルキルであるか、又は

R 4 1 及び R 4 2 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ヒドロキシ基によって置換されていてよい、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、

20

Ar は、R 5 及び R 6 によって置換されたフェニル基であり、その際、

R 5 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又はC₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノであり、かつ

R 6 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル又はC₁ ~ C₄ - アルコキシである、請求項 1 記載の化合物並びにそれらの塩。

【請求項 5】

式 1 で示され、その式中、

30

R 1 は、水素、基 CH₂ - R 1 1 又は基 CH (OR 1 2) - R 1 1 であり、その際、

R 1 1 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、アリール、テトラヒドロフリル、ピリジル、フリル又はチエニルであり、

R 1 2 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルキルであり、その際、

アリールは、フェニル又は、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、ハロゲン及びヒドロキシルからなる群からの 1 個の置換基を有する置換されたフェニルであり、

R 2 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 3 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ハロゲン、C₂ ~ C₄ - アルケニル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、カルボキシル又は基 - CO - NR₃₁R₃₂であり、その際、

40

R 3 1 は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルであり、かつ

R 3 2 は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキルであり、

R 4 は、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、カルボキシル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン又は基 - CO - NR₄₁R₄₂であり、その際、

R 4 1 は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル又はC₃ ~ C₇ - シクロアルキルであり、かつ

50

R 4 2 は、水素又は C₁ ~ C₇ - アルキルであるか、又は
 R 4 1 及び R 4 2 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ヒドロキシ
 基によって置換されていてよい、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、アジリジ
 ノ基又はアゼチジノ基であり、

Ar は、R 5 及び R 6 によって置換されたフェニル基であり、その際、
 R 5 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルであり、かつ
 R 6 は、C₁ ~ C₄ - アルキルである、請求項 1 記載の化合物並びにそれらの塩。

【請求項 6】

式 1 で示され、その式中、

R 1 は、水素、基 CH₂ - R 1 1 又は基 CH (OR 1 2) - R 1 1 であり、その際、
 R 1 1 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、フェニル、テトラヒドロフリル、フリル又はチ
 エニルであり、

R 1 2 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 2 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 3 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ハロゲン、C₂ ~ C₄ - アルケニル又はヒドロキシ
 シ - C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 4 は、カルボキシル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン又は基 - CO - N
 R 4 1 R 4 2 であり、その際、

R 4 1 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₃ ~ C
 7 - シクロアルキルであり、かつ

R 4 2 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキルであるか、又は

R 4 1 及び R 4 2 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ヒドロキシ
 基によって置換されていてよい、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、アジリジ
 ノ基又はアゼチジノ基であり、

Ar は、R 5 及び R 6 によって置換されたフェニル基であり、その際、

R 5 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルであり、かつ
 R 6 は、C₁ ~ C₄ - アルキルである、請求項 1 記載の化合物並びにそれらの塩。

【請求項 7】

式 1 で示され、その式中、

R 1 は水素又は基 CH₂ - R 1 1 であり、その際、

R 1 1 は、水素又はフェニルであり、

R 2 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 3 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ハロゲン又はヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル
 であり、

R 4 は、カルボキシル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン又は基 - CO - N
 R 4 1 R 4 2 であり、その際、

R 4 1 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、かつ

R 4 2 は、水素又は C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

Ar は、R 5 及び R 6 によって置換されたフェニル基であり、その際、

R 5 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、かつ

R 6 は、C₁ ~ C₄ - アルキルである、請求項 1 記載の化合物並びにそれらの塩。

【請求項 8】

式 1 で示され、その式中、

R 1 は、水素であり、その際、

R 2 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 3 は、水素、ハロゲン又はヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 4 は、カルボキシル、ハロゲン又は基 - CO - NR 4 1 R 4 2 であり、その際、

R 4 1 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、かつ

R 4 2 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

Ar は、R 5 及び R 6 によって置換されたフェニル基であり、その際、

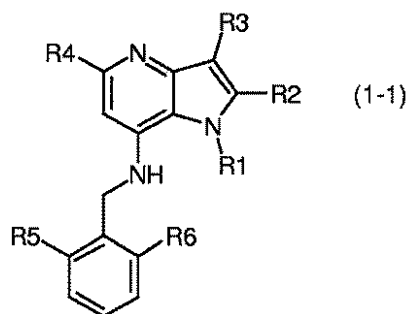
R 5 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、かつ

R 6 は、C₁ ~ C₄ - アルキルである、請求項 1 記載の化合物並びにそれらの塩。

【請求項 9】

請求項 1 記載の式 1 の化合物であって、式 1 - 1

【化 2】



10

[式中、

R 1 は、水素、基 CH₂ - R 1 1 又は基 CH (OR 1 2) - R 1 1 であり、その際、

R 1 1 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル又は基 C_y であり、

R 1 2 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル又は基 - CO - N (R 1 2 1) (R 1 2 2) であり、その際、

20

R 1 2 1 は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル又は C₃ ~ C₇ - シクロアルキルであり、かつ

R 1 2 2 は、水素又は C₁ ~ C₇ - アルキルであるか、又は

R 1 2 1 及び R 1 2 2 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基を形成し、

R 2 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、C₂ ~ C₄ - アルケニル、C₂ ~ C₄ - アルキニル、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルキル又はヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

30

R 3 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルキル、ハロゲン、C₂ ~ C₄ - アルケニル、C₂ ~ C₄ - アルキニル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、アリール、ヒドロキシ - C₃ ~ C₄ - アルケニル、ヒドロキシ - C₃ ~ C₄ - アルキニル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルキル、シアノメチル、ヒドロキシル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ、カルボキシル、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル、C₂ ~ C₄ - アルケニルカルボニル、C₂ ~ C₄ - アルキニルカルボニル又は基 - CO - NR_{3 1}R_{3 2} であり、その際、

40

R 3 1 は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル又は C₃ ~ C₇ - シクロアルキルであり、かつ

R 3 2 は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキルであるか、又は

R 3 1 及び R 3 2 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基を形成し、

R 4 は、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、カルボキシル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₂ ~ C₄ - アルケニル、C₂ ~ C₄ - アルキニル、シアノ又は基 CO - NR_{4 1}R_{4 2} であり、その際、

50

R 4 1 は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル又は C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル又は C₃ ~ C₇ - シクロアルキルであり、かつ
R 4 2 は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキルであるか、又は

R 4 1 及び R 4 2 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ヒドロキシ基によって置換されていてよい、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、

R 5 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₂ ~ C₄ - アルケニルオキシ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル、カルボキシル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、カルボキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル - C₁ ~ C₄ - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、アリール、アリール - C₁ ~ C₄ - アルキル、アリール - オキシ、アリール - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又はスルホニルであり、

R 6 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシルであり、その際、アリールは、フェニル又は、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、カルボキシル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシル及びシアノからなる群からの 1 個、2 個又は 3 個の同一又は異なる置換基を有する置換されたフェニルであり、かつ

C_y は、テトラヒドロフリル基又は Ar もしくはアリールについて定義された単環式又は二環式の芳香族の残基である] で示されることを特徴とする化合物及びそれらの塩。

【請求項 10】

式 1 - 1 で示され、その式中、

R 1 は水素又は基 CH₂ - R 1 1 であり、その際、

R 1 1 は、水素又はフェニルであり、

R 2 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 3 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ハロゲン又はヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 4 は、カルボキシル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン又は基 - CO - NR 4 1 R 4 2 であり、その際、

R 4 1 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、かつ

R 4 2 は、水素又は C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 5 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、かつ

R 6 は、C₁ ~ C₄ - アルキルである、請求項 9 記載の化合物並びにそれらの塩。

【請求項 11】

式 1 - 1 で示され、その式中、

R 1 は水素であり、

R 2 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 3 は、水素、ハロゲン又はヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 4 は、カルボキシル、ハロゲン又は基 - CO - NR 4 1 R 4 2 であり、その際、

R 4 1 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、かつ

R 4 2 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 5 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、かつ

R 6 は、C₁ ~ C₄ - アルキルである、請求項 9 記載の化合物並びにそれらの塩。

【請求項 12】

請求項 1 記載の化合物及び / 又はその薬理的に認容性の塩と一緒に慣用の製剤学的助剤及び / 又は賦形剤を含有する医薬品。

【請求項 13】

10

20

30

40

50

請求項 1 記載の化合物及びそれらの薬理的に認容性の塩を胃腸疾患を予防及び治療するために用いる使用。

【請求項 1 4】

請求項 1 記載の化合物及びそれらの薬理的に認容性の塩を、胃腸疾患の治療及び / 又は予防のために使用される医薬品の製造のために用いる使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬品の製造のための有効化合物として製薬工業において使用される新規化合物に関する。

【0002】

背景技術

国際特許出願 W O 9 9 / 2 8 3 2 2 号において、複素環式化合物が記載されており、該化合物は、胃腸 H⁺ K⁺ - A T P アーゼのインヒビターとして、従って胃酸分泌のインヒビターとして有効であると示されている。他の複素環式化合物のうちピロロ [3 , 2 - b] ピリジン誘導体が挙げられているが、この特定の複素環系についての具体的な例は記載されていない。

【0003】

国際特許出願 W O 0 0 / 1 0 9 9 9 号において、特定の置換型を有するイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジンが開示されており、該化合物は、胃腸炎症性疾患の予防及び治療において使用することができる。

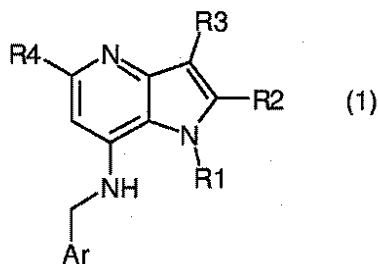
【0004】

発明の開示

本発明は、式 1

【0005】

【化 1】



[式中、

R 1 は、水素、基 C H₂ - R 1 1 又は基 C H (O R 1 2) - R 1 1 であり、その際、

R 1 1 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル又は基 C y であり、

R 1 2 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル又は基 - C O - N (R 1 2 1) (R 1 2 2) であり、その際、

R 1 2 1 は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル又は C₃ ~ C₇ - シクロアルキルであり、かつ

R 1 2 2 は、水素又は C₁ ~ C₇ - アルキルであるが、又は

R 1 2 1 及び R 1 2 2 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ペペリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基を形成し、

R 2 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、C₂ ~ C₄ - アルケニル、C₂ ~ C₄ - アルキニル

10

20

30

40

50

、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルキル又はヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルであり、
 R₃ は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル、C₃ ~ C₇ - シク
 ロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルキル、ハロゲン、C₂ ~ C₄ - アルケニル、C₂ ~ C₄ -
 アルキニル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、アリール、ヒドロキシ - C₃ ~ C₄ -
 アルケニル、ヒドロキシ - C₃ ~ C₄ - アルキニル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル
 、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルキル、シアノメチル、ヒドロキシル、C₁ ~ C₄ - アルコ
 キシ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキル
 カルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ、カルボキシル、モノ - も
 しくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルキル
 カルボニル、C₂ ~ C₄ - アルケニルカルボニル、C₂ ~ C₄ - アルキニルカルボニル又は
 基 - CO - NR₃ 1 R₃ 2 であり、その際、

R₃ 1 は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アル
 コキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル又はC₃ ~ C₇ - シクロアルキルであり、かつ
 R₃ 2 は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキルであるか、又は

R₃ 1 及び R₃ 2 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ
 基、ピペリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基を形成し、

R₄ は、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アル
 キル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、カル
 ボキシル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アル
 キル、C₂ ~ C₄ - アルケニル、C₂ ~ C₄ - アルキニル、シアノ又は基 - CO - NR
 4 1 R₄ 2 であり、その際、

R₄ 1 は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル又はC₁ ~
 C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル又はC₃ ~ C₇ - シクロアルキルであり、かつ
 R₄ 2 は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキルであるか、又は

R₄ 1 及び R₄ 2 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ヒドロキシ
 によって置換されていてよい、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ
 基又はアゼチジノ基であり、

Ar は、R₅、R₆、R₇ 及び R₈ によって置換された、フェニル、ナフチル、ピロリル
 、ピラゾリル、イミダゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、インドリル、ベンゾイミダゾ
 リル、フリル、ベンゾフリル、チエニル、ベンゾチエニル、チアゾリル、イソキサゾリル
 、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル及びイソキノリニルからなる群から選択される
 単環式又は二環式の芳香族の残基であり、その際、

R₅ は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄
 - アルコキシ、C₂ ~ C₄ - アルケニルオキシ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル、カル
 ボキシル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、カルボキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁
 ~ C₄ - アルコキシカルボニル - C₁ ~ C₄ - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ア
 リール、アリール - C₁ ~ C₄ - アルキル、アリール - オキシ、アリール - C₁ ~ C₄ -
 アルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アル
 キルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボ
 ニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又はス
 ルホニルであり、

R₆ は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキ
 シカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシルであり、

R₇ は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、ヒドロキシル又はハロ
 ゲンであり、かつ

R₈ は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル又はハロゲンであり、その際、

アリールは、フェニル又は、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、カルボキ
 シル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、ト
 リフルオロメトキシ、ヒドロキシル及びシアノからなる群からの1個、2個又は3個の同
 一又は異なる置換基を有する置換されたフェニルであり、かつ

10

20

30

40

50

Cy は、テトラヒドロフリル基又は、Ar もしくはアリールについて定義された単環式又は二環式の芳香族の残基である] で示される化合物及びこれらの化合物の塩に関する。

【0006】

C₁ ~ C₄ - アルキルは、直鎖状又は分枝鎖状の 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基を表す。挙げられる例は、ブチル、イソブチル、s - ブチル、t - ブチル、プロピル、イソプロピル、エチル及びメチル基である。

【0007】

C₃ ~ C₇ - シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルを表し、そのうちシクロプロピル、シクロブチル及びシクロペンチルが有利である。

10

【0008】

C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルキルは、前記の C₃ ~ C₇ - シクロアルキル基の 1 つによって置換されている前記の C₁ ~ C₄ - アルキル基の 1 つを表す。挙げられる例は、シクロプロピルメチル基、シクロヘキシルメチル基及びシクロヘキシルエチル基である。

【0009】

C₁ ~ C₄ - アルコキシは、酸素原子の他に直鎖状又は分枝鎖状の 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基を有する基を表す。挙げられる例は、ブトキシ、イソブトキシ、s - ブトキシ、t - ブトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ及び、有利にはエトキシ基及びメトキシ基である。

20

【0010】

C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルは、前記の C₁ ~ C₄ - アルキル基の 1 つであって、それが前記の C₁ ~ C₄ - アルコキシ基の 1 つによって置換されている基を表す。挙げられる例は、メトキシメチル基、メトキシエチル基及びブトキシエチル基である。

【0011】

C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル (- CO - C₁ ~ C₄ - アルコキシ) は、前記の C₁ ~ C₄ - アルコキシ基の 1 つが結合されたカルボニル基を表す。挙げられる例は、メトキシカルボニル (CH₃O - C (O) -) 基及びエトキシカルボニル (CH₃CH₂O - C (O) -) 基である。

30

【0012】

C₂ ~ C₄ - アルケニルは、2 ~ 4 個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルケニル基を表す。挙げられる例は、2 - ブテニル基、3 - ブテニル基、1 - プロペニル基及び 2 - プロペニル基 (アリル基) である。

【0013】

C₂ ~ C₄ - アルキニルは、2 ~ 4 個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルキニル基を表す。挙げられる例は、2 - ブチニル、3 - ブチニル、及び有利に 2 - プロピニル基 (プロパルギル基) である。

【0014】

フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルキルは、1 つ又は複数のフッ素原子により置換されている前記の C₁ ~ C₄ - アルキル基の 1 つを表す。挙げられる一例は、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、2 - フルオロエチル基、2, 2 - ジフルオロエチル基又は 2, 2, 2 - トリフルオロエチル基である。

40

【0015】

ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルは、ヒドロキシル基で置換された前記の C₁ ~ C₄ - アルキル基の 1 つを表す。挙げられる例は、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル及び 3 - ヒドロキシプロピル基である。本発明の範囲内でのヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルは、例えば 2 個以上のヒドロキシ基を有する C₁ ~ C₄ - アルキル基であると解される。挙げられる例は、3, 4 - ジヒドロキシブチル基及び、特に 2, 3 - ジヒドロキシプロピル基である。

50

【0016】

ヒドロキシ - C₃ ~ C₄ - アルキルは、ヒドロキシル基で置換された前記の C₃ ~ C₄ - アルキル基を表す。挙げられる例は、1 - ヒドロキシプロピル又は1 - ヒドロキシ - 2 - ブチル基である。

【0017】

ヒドロキシ - C₃ ~ C₄ - アルキニルは、ヒドロキシル基で置換された前記の C₃ ~ C₄ - アルキニル基を表す。挙げられる例は、1 - ヒドロキシプロピニル又は1 - ヒドロキシ - 2 - ブチニル基である。

【0018】

本発明の目的のためには、ハロゲン、臭素、塩素及びフッ素である。

10

【0019】

C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシは、前記の C₁ ~ C₄ - アルコキシ基の1つであって、それが更に前記の C₁ ~ C₄ - アルコキシ基の1つによって置換されている基を表す。挙げられる例は、2 - (メトキシ)エトキシ (CH₃ - O - CH₂ - CH₂ - O -) 及び 2 - (エトキシ)エトキシ (CH₃ - CH₂ - O - CH₂ - CH₂ - O -) 基である。

【0020】

C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルは、前記の C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル基の1つであって、それが前記の C₁ ~ C₄ - アルコキシ基の1つによって置換されている基を表す。挙げられる一例は、2 - (メトキシ)エトキシメチル (CH₃ - O - CH₂ - CH₂ - O - CH₂ -) 基である。

20

【0021】

C₁ ~ C₇ - アルキルは、直鎖状又は分枝鎖状の1 ~ 7個の炭素原子を有するアルキル基を表す。挙げられる例は、ヘプチル基、イソヘプチル (5 - メチルヘキシル) 基、ヘキシル基、イソヘキシル (4 - メチルペンチル) 基、ネオヘキシル (3, 3 - ジメチルブチル) 基、ペンチル基、イソペンチル (3 - メチルブチル) 基、ネオペンチル (2, 2 - ジメチルプロピル) 基、ブチル基、イソブチル基、s - ブチル基、t - ブチル基、プロピル基、イソプロピル基、エチル基及びメチル基である。

【0022】

C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルは、カルボニル基の他に前記の C₁ ~ C₄ - アルキル基の1つを有する基を表す。挙げられる例は、アセチル基である。

30

【0023】

C₂ ~ C₄ - アルケニルカルボニルは、カルボニル基の他に前記の C₂ ~ C₄ - アルケニル基の1つを有する基を表す。挙げられる例は、エチニルカルボニル又は2 - プロピニルカルボニル基である。

【0024】

C₂ ~ C₄ - アルキニルカルボニルは、カルボニル基の他に前記の C₂ ~ C₄ - アルキニル基の1つを有する基を表す。挙げられる例は、エチニルカルボニル又は2 - プロピニルカルボニル基である。

40

【0025】

C₂ ~ C₄ - アルケニルオキシは、酸素原子の他に C₂ ~ C₄ - アルケニル基を有する基を表す。挙げられる例は、アリルオキシ基である。

【0026】

カルボキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルは、例えばカルボキシメチル (- CH₂ COOH) 基又はカルボキシエチル基 (- CH₂ CH₂ COOH) を表す。

【0027】

C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル - C₁ ~ C₄ - アルキルは、前記の C₁ ~ C₄ - アルキル基の1つであって、それが前記の C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル基の1つによって置換されている基を表す。挙げられる例は、エトキシカルボニルメチル (CH₃ CH₂ OC(O)CH₂ -) 基である。

50

【0028】

アリール - C₁ ~ C₄ - アルキルは、アリール置換された C₁ ~ C₄ - アルキル基を表す。挙げられる例は、ベンジル基である。

【0029】

アリール - C₁ ~ C₄ - アルコキシは、アリール置換された C₁ ~ C₄ - アルコキシ基を表す。挙げられる例は、ベンジロキシ基である。

【0030】

モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ基は窒素原子の他に、前記の C₁ ~ C₄ - アルキル基の1つ又は2つを含有する。ジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノが好ましく、ジメチル - 、ジエチル - もしくはジイソプロピルアミノが特に好ましい。

10

【0031】

モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ - C₁ ~ C₄ - アルキルは、前記のモノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ基の1つによって置換されている前記の C₁ ~ C₄ - アルキル基の1つを表す。有利なモノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ - C₁ ~ C₄ - アルキル基は、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノメチル基である。挙げられる例は、ジメチルアミノメチル (CH₃)₂N - CH₂ 基である。

【0032】

C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノは、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル基が結合しているアミノ基を表す。挙げられる例は、プロピオニルアミノ (C₃H₇C(O)NH -) 基及びアセチルアミノ (アセトアミド、CH₃C(O)NH -) 基である。

20

【0033】

C₁ ~ C₄ - アルコシカルボニルアミノは、上記の C₁ ~ C₄ - アルコシカルボニル基の1つにより置換されたアミノ基を表す。挙げられる例は、エトシカルボニルアミノ基及びメトシカルボニルアミノ基である。

【0034】

C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコシカルボニルは、前記の C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ基の1つと結合するカルボニル基を表す。挙げられる例は、2 - (メトキシ)エトシカルボニル (CH₃ - O - CH₂CH₂ - O - CO -) 及び 2 - (エトキシ)エトシカルボニル (CH₃CH₂ - O - CH₂CH₂ - O - CO -) 基である。

30

【0035】

C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコシカルボニルアミノは、上記の C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコシカルボニル基の1つにより置換されたアミノ基を表す。挙げられる例は、2 - (メトキシ)エトシカルボニルアミノ及び 2 - (エトキシ)エトシカルボニルアミノ基である。

【0036】

挙げられる基 Ar は、例えば以下の置換基である：4 - アセトキシフェニル、4 - アセトアミドフェニル、2 - メトキシフェニル、3 - メトキシフェニル、4 - メトキシフェニル、3 - ベンジロキシフェニル、4 - ベンジロキシフェニル、3 - ベンジロキシ - 4 - メトキシフェニル、4 - ベンジロキシ - 3 - メトキシフェニル、3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル、4 - ブトキシフェニル、2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル、3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル、2 - クロロ - 5 - ニトロフェニル、4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル、3 - (4 - クロロフェノキシ)フェニル、2, 4 - ジクロロフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、2, 4 - ジヒドロキシフェニル、2, 6 - ジメトキシフェニル、3, 4 - ジメトキシ - 5 - ヒドロキシフェニル、2, 5 - ジメチルフェニル、3 - エトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル、2 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、4 - ヒドロキシフェニル、2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル、3 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル、3 - ニトロフェニル、2, 3, 5 - トリクロロフェニル、2, 4, 6 - トリヒドロキシフェニル、2, 3, 4 - トリメトキシフェニル、2 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル、2 - メトキ

40

50

シ - 1 - ナフチル、4 - メトキシ - 1 - ナフチル、1 - メチル - 2 - ピロリル、2 - ピロリル、3 - メチル - 2 - ピロリル、3, 4 - ジメチル - 2 - ピロリル、4 - (2 - メトキシカルボニルエチル) - 3 - メチル - 2 - ピロリル、5 - エトキシカルボニル - 2, 4 - ジメチル - 3 - ピロリル、3, 4 - ジブプロモ - 5 - メチル - 2 - ピロリル、2, 5 - ジメチル - 1 - フェニル - 3 - ピロリル、5 - カルボキシ - 3 - エチル - 4 - メチル - 2 - ピロリル、3, 5 - ジメチル - 2 - ピロリル、2, 5 - ジメチル - 1 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - ピロリル、1 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - ピロリル、1 - (2 - ニトロベンジル) - 2 - ピロリル、1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - ピロリル、1 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) - 2 - ピロリル、1 - (2 - ニトロベンジル) - 2 - ピロリル、1 - (4 - エトキシカルボニル) - 2, 5 - ジメチル - 3 - ピロリル、5 - クロロ - 1, 3 - ジメチル - 4 - ピラゾリル、5 - クロロ - 1 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 4 - ピラゾリル、1 - (4 - クロロベンジル) - 5 - ピラゾリル、1, 3 - ジメチル - 5 - (4 - クロロフェノキシ) - 4 - ピラゾリル、1 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 5 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 4 - ピラゾリル、4 - メトキシカルボニル - 1 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - ピラゾリル、5 - アリルオキシ - 1 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 4 - ピラゾリル、5 - クロロ - 1 - フェニル - 3 - トリフルオロメチル - 4 - ピラゾリル、3, 5 - ジメチル - 1 - フェニル - 4 - イミダゾリル、4 - プロモ - 1 - メチル - 5 - イミダゾリル、2 - プチルイミダゾリル、1 - フェニル - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル、3 - インドリル、4 - インドリル、7 - インドリル、5 - メトキシ - 3 - インドリル、5 - ベンジルオキシ - 3 - インドリル、1 - ベンジル - 3 - インドリル、2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - インドリル、7 - ベンジルオキシ - 3 - インドリル、6 - ベンジルオキシ - 3 - インドリル、2 - メチル - 5 - ニトロ - 3 - インドリル、4, 5, 6, 7 - テトラフルオロ - 3 - インドリル、1 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 3 - インドリル、1 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロフェノキシ) - 3 - インドリル、1 - メチル - 2 - ベンゾイミダゾリル、5 - ニトロ - 2 - フリル、5 - ヒドロキシメチル - 2 - フリル、2 - フリル、3 - フリル、5 - (2 - ニトロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - フリル、4 - エトキシカルボニル - 5 - メチル - 2 - フリル、5 - (2 - トリフルオロメトキシフェニル) - 2 - フリル、5 - (4 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル) - 2 - フリル、4 - プロモ - 2 - フリル、5 - ジメチルアミノ - 2 - フリル、5 - プロモ - 2 - フリル、5 - スルホ - 2 - フリル、2 - ベンゾフリル、2 - チエニル、3 - チエニル、3 - メチル - 2 - チエニル、4 - プロモ - 2 - チエニル、5 - プロモ - 2 - チエニル、5 - ニトロ - 2 - チエニル、5 - メチル - 2 - チエニル、5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - チエニル、4 - メチル - 2 - チエニル、3 - フェノキシ - 2 - チエニル、5 - カルボキシ - 2 - チエニル、2, 5 - ジクロロ - 3 - チエニル、3 - メトキシ - 2 - チエニル、2 - ベンゾチエニル、3 - メチル - 2 - ベンゾチエニル、2 - プロモ - 5 - クロロ - 3 - ベンゾチエニル、2 - チアゾリル、2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - チアゾリル、2, 4 - ジクロロ - 5 - チアゾリル、2 - ジエチルアミノ - 5 - チアゾリル、3 - メチル - 4 - ニトロ - 5 - イソキサゾリル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、6 - メチル - 2 - ピリジル、3 - ヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - 4 - ピリジル、2, 6 - ジクロロ - 4 - ピリジル、3 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - 2 - ピリジル、4, 6 - ジメチル - 2 - ピリジル、4 - (4 - クロロフェニル) - 3 - ピリジル、2 - クロロ - 5 - メトキシカルボニル - 6 - メチル - 4 - フェニル - 3 - ピリジル、2 - クロロ - 3 - ピリジル、6 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 3 - ピリジル、2 - (4 - クロロフェノキシ) - 3 - ピリジル、2, 4 - ジメトキシ - 5 - ピリミジン、2 - キノリニル、3 - キノリニル、4 - キノリニル、2 - クロロ - 3 - キノリニル、2 - クロロ - 6 - メトキシ - 3 - キノリニル、8 - ヒドロキシ - 2 - キノリニル及び4 - イソキノリニル。この点に関して、式1の化合物の適当な塩は、置換に依存して、殊に全ての酸付加塩である。薬学で慣用に使用される無機酸及び有機酸の薬理学的に認容性の塩を特に挙げることができる。好適にはこれらは、酸、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、酢酸、ク

10

20

30

40

50

エン酸、D-グルコン酸、安息香酸、2-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、酪酸、スルホサリチル酸、マレイン酸、ラウリン酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、シュウ酸、酒石酸、エンボン酸、ステアリン酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸又は3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸との水溶性又は非水溶性の酸付加塩であり、前記酸は、この酸が一塩基酸であるか又は多塩基酸であるかに依存して、及びどの塩が所望であるかに依存して、塩の製造において等モル比又はそれとは異なる比で使用される。本発明による化合物の工業的規模での製造の間に、例えばプロセス生成物としてまずは得ることができる薬理的に非認容性の塩は当業者に公知の方法によって薬理的に認容性の塩に変換される。

【0037】

本発明による化合物及びその塩は、例えばこれらが結晶形で単離される場合に種々の溶剂量を有してよいことは当業者には知られている。従ってまた本発明は、式1の化合物の全ての溶媒和物及び、特に全ての水和物、及び式1の化合物の塩の全ての溶媒和物及び、特に全ての水和物を包含する。

【0038】

本発明の一実施態様(実施態様a)は、式1で示され、その式中、R1が水素であり、かつR2、R3、R4及びArが冒頭に示した意味を有する化合物である。

【0039】

本発明のもう一つの実施態様(実施態様b)は、式1で示され、その式中、R1が基CH₂-R11又は基CH(OR12)-R11であり、かつR11、R12、R2、R3、R4及びArが冒頭に示した意味を有する化合物である。

【0040】

本発明のもう一つの実施態様(実施態様c)は、式1で示され、その式中、R2がC₁~C₄-アルキルであり、かつR1、R3、R4及びArが冒頭に示した意味を有する化合物である。

【0041】

本発明のもう一つの実施態様(実施態様d)は、式1で示され、その式中、R2が水素、C₃~C₇-シクロアルキル、C₃~C₇-シクロアルキル-C₁~C₄-アルキル、C₁~C₄-アルコキシ-C₁~C₄-アルキル、C₁~C₄-アルコキシカルボニル、C₂~C₄-アルケニル、C₂~C₄-アルキニル、フルオロ-C₁~C₄-アルキル又はヒドロキシ-C₁~C₄-アルキルであり、かつR1、R3、R4及びArが冒頭に示した意味を有する化合物である。

【0042】

本発明による有利な実施態様は、実施態様cである。

【0043】

本発明による特に有利な一実施態様(実施態様e)は、式1で示され、その式中、R2及びR3がそれぞれC₁~C₄-アルキル基であり、特にR2及びR3がそれぞれメチル基であり、かつR1、R4及びArが冒頭に示した意味を有する化合物である。

【0044】

また本発明は、式1で示され、その式中、
 R1は、水素又は基CH₂-R11であり、その際、
 R11は、水素、C₁~C₄-アルキル、アリール、テトラヒドロフリル、ピリジル、フリル又はチエニルであり、
 R2は、水素、C₁~C₄-アルキル、C₃~C₇-シクロアルキル、C₃~C₇-シクロアルキル-C₁~C₄-アルキル、C₁~C₄-アルコキシ-C₁~C₄-アルキル、C₁~C₄-アルコキシカルボニル、C₂~C₄-アルケニル、C₂~C₄-アルキニル、フルオロ-C₁~C₄-アルキル又はヒドロキシ-C₁~C₄-アルキルであり、
 R3は、水素、C₁~C₄-アルキル、C₃~C₇-シクロアルキル、C₃~C₇-シクロアルキル-C₁~C₄-アルキル、ハロゲン、C₂~C₄-アルケニル、C₂~C₄-アルキニル、ヒドロキシ-C₁~C₄-アルキル、アリール、ヒドロキシ-C₃~C₄-

10

20

30

40

50

アルケニル、ヒドロキシ - C₃ ~ C₄ - アルキニル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルキル、シアノメチル、ヒドロキシル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ、カルボキシル、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル、C₂ ~ C₄ - アルケニルカルボニル、C₂ ~ C₄ - アルキニルカルボニル又は基 - CO - NR₃₁R₃₂であり、その際、

R₃₁は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル又はC₃ ~ C₇ - シクロアルキルであり、かつ

R₃₂は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキルであるか、又は

R₃₁及びR₃₂は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基を形成し、

R₄は、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、カルボキシル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₂ ~ C₄ - アルケニル、C₂ ~ C₄ - アルキニル、シアノ又は基 - CO - NR₄₁R₄₂であり、その際、

R₄₁は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル又はC₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル又はC₃ ~ C₇ - シクロアルキルであり、かつ

R₄₂は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキルであるか、又は

R₄₁及びR₄₂は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、

Arは、R₅、R₆、R₇及びR₈によって置換された、フェニル、ナフチル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、フリル、ベンゾフリル、チエニル、ベンゾチエニル、チアゾリル、イソキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル及びイソキノリニルからなる群から選択される単環式又は二環式の芳香族の残基であり、その際、

R₅は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₂ ~ C₄ - アルケニルオキシ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル、カルボキシル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、カルボキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル - C₁ ~ C₄ - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、アリール、アリール - C₁ ~ C₄ - アルキル、アリール - オキシ、アリール - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又はスルホニルであり、

R₆は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシルであり、

R₇は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、ヒドロキシル又はハロゲンであり、かつ

R₈は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル又はハロゲンであり、その際、

アリールは、フェニル又は、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、カルボキシル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシル及びシアノからなる群からの1個、2個又は3個の同一又は異なる置換基を有する置換されたフェニルである、化合物及びこれらの化合物の塩に関する。

【0045】

式1の化合物のうち、前記の化合物であって、その式中、

R₁は、水素、基CH₂ - R₁₁又は基CH(OR₁₂) - R₁₁であり、その際、

R₁₁は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、アリール、テトラヒドロフリル、ピリジル、フ

10

20

30

40

50

リル又はチエニルであり、

R 1 2 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルキルであり、その際、

アリールは、フェニル又は、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、カルボキシル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシル及びシアノからなる群からの 1 個、2 個又は 3 個の同一又は異なる置換基を有する置換されたフェニルであり、

R 2 は、水素又は C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 3 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルキル、ハロゲン、C₂ ~ C₄ - アルケニル、C₂ ~ C₄ - アルキニル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、シアノメチル、カルボキシル又は基 - CO - NR_{3 1} R_{3 2} であり、その際、

R 3 1 は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル又は C₃ ~ C₇ - シクロアルキルであり、かつ

R 3 2 は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキルであるか、又は

R 3 1 及び R 3 2 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基を形成し、

R 4 は、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、カルボキシル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルキル又は基 - CO - NR_{4 1} R_{4 2} であり、その際、

R 4 1 は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル又は C₃ ~ C₇ - シクロアルキルであり、かつ

R 4 2 は、水素又は C₁ ~ C₇ - アルキルであるか、又は

R 4 1 及び R 4 2 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ヒドロキシ基によって置換されていてよい、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、

Ar は、R 5 及び R 6 によって置換されたフェニル基であり、その際、

R 5 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又は C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノであり、かつ

R 6 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル又は C₁ ~ C₄ - アルコキシであるか、又は

Ar は、4 - アセトキシフェニル、4 - アセトアミドフェニル、2 - メトキシフェニル、3 - メトキシフェニル、4 - メトキシフェニル、3 - ベンジルオキシフェニル、4 - ベンジルオキシフェニル、3 - ベンジルオキシ - 4 - メトキシフェニル、4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシフェニル、3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル、4 - ブトキシフェニル、2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル、3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル、2 - クロロ - 5 - ニトロフェニル、4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル、3 - (4 - クロロフェノキシ)フェニル、2, 4 - ジクロロフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、2, 4 - ジヒドロキシフェニル、2, 6 - ジメトキシフェニル、3, 4 - ジメトキシ - 5 - ヒドロキシフェニル、2, 5 - ジメチルフェニル、3 - エトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル、2 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、4 - ヒドロキシフェニル、2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル、3 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル、3 - ニトロフェニル、2, 3, 5 - トリクロロフェニル、2, 4, 6 - トリヒドロキシフェニル、2, 3, 4 - トリメトキシフェニル、2 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル、2 - メトキシ - 1 - ナフチル、4 - メトキシ - 1 - ナフチル、1 - メチル - 2 - ピロリル、2 - ピロリル、3 - メチル - 2 - ピロリル、3, 4 -

10

20

30

40

50

ジメチル - 2 - ピロリル、4 - (2 - メトキシカルボニルエチル) - 3 - メチル - 2 - ピロリル、5 - エトキシカルボニル - 2 , 4 - ジメチル - 3 - ピロリル、3 , 4 - ジブプロモ - 5 - メチル - 2 - ピロリル、2 , 5 - ジメチル - 1 - フェニル - 3 - ピロリル、5 - カルボキシ - 3 - エチル - 4 - メチル - 2 - ピロリル、3 , 5 - ジメチル - 2 - ピロリル、2 , 5 - ジメチル - 1 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - ピロリル、1 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - ピロリル、1 - (2 - ニトロベンジル) - 2 - ピロリル、1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - ピロリル、1 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) - 2 - ピロリル、1 - (2 - ニトロベンジル) - 2 - ピロリル、1 - (4 - エトキシカルボニル) - 2 , 5 - ジメチル - 3 - ピロリル、5 - クロロ - 1 , 3 - ジメチル - 4 - ピラゾリル、5 - クロロ - 1 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 4 - ピラゾリル、1 - (4 - クロロベンジル) - 5 - ピラゾリル、1 , 3 - ジメチル - 5 - (4 - クロロフェノキシ) - 4 - ピラゾリル、1 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 5 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 4 - ピラゾリル、4 - メトキシカルボニル - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - ピラゾリル、5 - アリルオキシ - 1 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 4 - ピラゾリル、5 - クロロ - 1 - フェニル - 3 - トリフルオロメチル - 4 - ピラゾリル、3 , 5 - ジメチル - 1 - フェニル - 4 - イミダゾリル、4 - プロモ - 1 - メチル - 5 - イミダゾリル、2 - ブチルイミダゾリル、1 - フェニル - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル、3 - インドリル、4 - インドリル、7 - インドリル、5 - メトキシ - 3 - インドリル、5 - ベンジルオキシ - 3 - インドリル、1 - ベンジル - 3 - インドリル、2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - インドリル、7 - ベンジルオキシ - 3 - インドリル、6 - ベンジルオキシ - 3 - インドリル、2 - メチル - 5 - ニトロ - 3 - インドリル、4 , 5 , 6 , 7 - テトラフルオロ - 3 - インドリル、1 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) - 3 - インドリル、1 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロフェノキシ) - 3 - インドリル、1 - メチル - 2 - ベンゾイミダゾリル、5 - ニトロ - 2 - フリル、5 - ヒドロキシメチル - 2 - フリル、2 - フリル、3 - フリル、5 - (2 - ニトロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - フリル、4 - エトキシカルボニル - 5 - メチル - 2 - フリル、5 - (2 - トリフルオロメトキシフェニル) - 2 - フリル、5 - (4 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル) - 2 - フリル、4 - プロモ - 2 - フリル、5 - ジメチルアミノ - 2 - フリル、5 - プロモ - 2 - フリル、5 - スルホ - 2 - フリル、2 - ベンゾフリル、2 - チエニル、3 - チエニル、3 - メチル - 2 - チエニル、4 - プロモ - 2 - チエニル、5 - プロモ - 2 - チエニル、5 - ニトロ - 2 - チエニル、5 - メチル - 2 - チエニル、5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - チエニル、4 - メチル - 2 - チエニル、3 - フェノキシ - 2 - チエニル、5 - カルボキシ - 2 - チエニル、2 , 5 - ジクロロ - 3 - チエニル、3 - メトキシ - 2 - チエニル、2 - ベンゾチエニル、3 - メチル - 2 - ベンゾチエニル、2 - プロモ - 5 - クロロ - 3 - ベンゾチエニル、2 - チアゾリル、2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - チアゾリル、2 , 4 - ジクロロ - 5 - チアゾリル、2 - ジエチルアミノ - 5 - チアゾリル、3 - メチル - 4 - ニトロ - 5 - イソキサゾリル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、6 - メチル - 2 - ピリジル、3 - ヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - 4 - ピリジル、2 , 6 - ジクロロ - 4 - ピリジル、3 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - 2 - ピリジル、4 , 6 - ジメチル - 2 - ピリジル、4 - (4 - クロロフェニル) - 3 - ピリジル、2 - クロロ - 5 - メトキシカルボニル - 6 - メチル - 4 - フェニル - 3 - ピリジル、2 - クロロ - 3 - ピリジル、6 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 3 - ピリジル、2 - (4 - クロロフェノキシ) - 3 - ピリジル、2 , 4 - ジメトキシ - 5 - ピリミジン、2 - キノリニル、3 - キノリニル、4 - キノリニル、2 - クロロ - 3 - キノリニル、2 - クロロ - 6 - メトキシ - 3 - キノリニル、8 - ヒドロキシ - 2 - キノリニル及び4 - イソキノリニルからなる群から選択される、化合物及びこれらの化合物の塩を挙げることができる。

10

20

30

40

【 0 0 4 6 】

更に挙げられるべき式 1 の化合物は、その式中、
R 1 は、水素又は基 $\text{CH}_2 - \text{R} 1 1$ であり、その際、

50

R 1 1 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、フェニル、テトラヒドロフリル、ピリジル、フリル又はチエニルであり、

R 2 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

R 3 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ハロゲン、 $C_2 \sim C_4$ - アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ - アルキニル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、シアノメチル、アミノ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ、カルボキシル又は基 - CO - NR 3 1 R 3 2 であり、その際、

R 3 1 は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、かつ

R 3 2 は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキルであるか、又は

R 3 1 及び R 3 2 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基を形成し、

R 4 は、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、カルボキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン又は基 - CO - NR 4 1 R 4 2 であり、その際、

R 4 1 は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキルであり、かつ

R 4 2 は、水素又は $C_1 \sim C_7$ - アルキルであるか、又は

R 4 1 及び R 4 2 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、

Ar は、R 5 及び R 6 によって置換されたフェニル基であり、その際、

R 5 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、トリフルオロメチル、アミノ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノであり、かつ

R 6 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシであるか、又は

Ar は、4 - アセトキシフェニル、4 - アセトアミドフェニル、2 - メトキシフェニル、3 - メトキシフェニル、4 - メトキシフェニル、3 - ベンジルオキシフェニル、4 - ベンジルオキシフェニル、3 - ベンジルオキシ - 4 - メトキシフェニル、4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシフェニル、3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル、4 - ブトキシフェニル、2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル、3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル、2 - クロロ - 5 - ニトロフェニル、4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル、3 - (4 - クロロフェノキシ)フェニル、2, 4 - ジクロロフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、2, 4 - ジヒドロキシフェニル、2, 6 - ジメトキシフェニル、3, 4 - ジメトキシ - 5 - ヒドロキシフェニル、2, 5 - ジメチルフェニル、3 - エトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル、2 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、4 - ヒドロキシフェニル、2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロフェニル、3 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル、3 - ニトロフェニル、2, 3, 5 - トリクロロフェニル、2, 4, 6 - トリヒドロキシフェニル、2, 3, 4 - トリメトキシフェニル、2 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル、2 - メトキシ - 1 - ナフチル、4 - メトキシ - 1 - ナフチル、1 - メチル - 2 - ピロリル、2 - ピロリル、3 - メチル - 2 - ピロリル、3, 4 - ジメチル - 2 - ピロリル、4 - (2 - メトキシカルボニルエチル) - 3 - メチル - 2 - ピロリル、5 - エトキシカルボニル - 2, 4 - ジメチル - 3 - ピロリル、3, 4 - ジプロモ - 5 - メチル - 2 - ピロリル、2, 5 - ジメチル - 1 - フェニル - 3 - ピロリル、5 - カルボキシ - 3 - エチル - 4 - メチル - 2 - ピロリル、3, 5 - ジメチル - 2 - ピロリル、2, 5 - ジメチル - 1 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - ピロリル、1 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - ピロリル、1 - (2 - ニトロ

10

20

30

40

50

ベンジル) - 2 - ピロリル、1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - ピロリル、1 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) - 2 - ピロリル、1 - (2 - ニトロベンジル) - 2 - ピロリル、1 - (4 - エトキシカルボニル) - 2、5 - ジメチル - 3 - ピロリル、5 - クロロ - 1、3 - ジメチル - 4 - ピラゾリル、5 - クロロ - 1 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 4 - ピラゾリル、1 - (4 - クロロベンジル) - 5 - ピラゾリル、1、3 - ジメチル - 5 - (4 - クロロフェノキシ) - 4 - ピラゾリル、1 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 5 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 4 - ピラゾリル、4 - メトキシカルボニル - 1 - (2、6 - ジクロロフェニル) - 5 - ピラゾリル、5 - アリルオキシ - 1 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 4 - ピラゾリル、5 - クロロ - 1 - フェニル - 3 - トリフルオロメチル - 4 - ピラゾリル、3、5 - ジメチル - 1 - フェニル - 4 - イミダゾリル、4 - プロモ - 1 - メチル - 5 - イミダゾリル、2 - ブチルイミダゾリル、1 - フェニル - 1、2、3 - トリアゾール - 4 - イル、3 - インドリル、4 - インドリル、7 - インドリル、5 - メトキシ - 3 - インドリル、5 - ベンジルオキシ - 3 - インドリル、1 - ベンジル - 3 - インドリル、2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - インドリル、7 - ベンジルオキシ - 3 - インドリル、6 - ベンジルオキシ - 3 - インドリル、2 - メチル - 5 - ニトロ - 3 - インドリル、4、5、6、7 - テトラフルオロ - 3 - インドリル、1 - (3、5 - ジフルオロベンジル) - 3 - インドリル、1 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロフェノキシ) - 3 - インドリル、1 - メチル - 2 - ベンゾイミダゾリル、5 - ニトロ - 2 - フリル、5 - ヒドロキシメチル - 2 - フリル、2 - フリル、3 - フリル、5 - (2 - ニトロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - フリル、4 - エトキシカルボニル - 5 - メチル - 2 - フリル、5 - (2 - トリフルオロメトキシフェニル) - 2 - フリル、5 - (4 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル) - 2 - フリル、4 - プロモ - 2 - フリル、5 - ジメチルアミノ - 2 - フリル、5 - プロモ - 2 - フリル、5 - スルホ - 2 - フリル、2 - ベンゾフリル、2 - チェニル、3 - チェニル、3 - メチル - 2 - チェニル、4 - プロモ - 2 - チェニル、5 - プロモ - 2 - チェニル、5 - ニトロ - 2 - チェニル、5 - メチル - 2 - チェニル、5 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - チェニル、4 - メチル - 2 - チェニル、3 - フェノキシ - 2 - チェニル、5 - カルボキシ - 2 - チェニル、2、5 - ジクロロ - 3 - チェニル、3 - メトキシ - 2 - チェニル、2 - ベンゾチェニル、3 - メチル - 2 - ベンゾチェニル、2 - プロモ - 5 - クロロ - 3 - ベンゾチェニル、2 - チアゾリル、2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - チアゾリル、2、4 - ジクロロ - 5 - チアゾリル、2 - ジエチルアミノ - 5 - チアゾリル、3 - メチル - 4 - ニトロ - 5 - イソキサゾリル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、6 - メチル - 2 - ピリジル、3 - ヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - 4 - ピリジル、2、6 - ジクロロ - 4 - ピリジル、3 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - 2 - ピリジル、4、6 - ジメチル - 2 - ピリジル、4 - (4 - クロロフェニル) - 3 - ピリジル、2 - クロロ - 5 - メトキシカルボニル - 6 - メチル - 4 - フェニル - 3 - ピリジル、2 - クロロ - 3 - ピリジル、6 - (3 - トリフルオロメチルフェノキシ) - 3 - ピリジル、2 - (4 - クロロフェノキシ) - 3 - ピリジル、2、4 - ジメトキシ - 5 - ピリミジン、2 - キノリニル、3 - キノリニル、4 - キノリニル、2 - クロロ - 3 - キノリニル、2 - クロロ - 6 - メトキシ - 3 - キノリニル、8 - ヒドロキシ - 2 - キノリニル及び4 - イソキノリニルから選択される、化合物及びこれらの化合物の塩である。

【0047】

式1の化合物のうち、前記の化合物であって、その式中、

R1は、水素、基CH₂ - R11又は基CH(OR12) - R11であり、その際、

R11は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、アリール、テトラヒドロフリル、ピリジル、フリル又はチェニルであり、

R12は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルキルであり、その際、

アリールは、フェニル又は、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、カルボキ

10

20

30

40

50

シル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシル及びシアノからなる群からの1個、2個又は3個の同一又は異なる置換基を有する置換されたフェニルであり、

R 2 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

R 3 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ハロゲン、 $C_2 \sim C_4$ - アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ - アルキニル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、シアノメチル、カルボキシル又は基 - CO - NR 3 1 R 3 2 であり、その際、

R 3 1 は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキルであり、かつ

R 3 2 は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキルであるか、又は

R 3 1 及び R 3 2 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基を形成し、

R 4 は、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、カルボキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、フルオロ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は基 - CO - NR 4 1 R 4 2 であり、その際、

R 4 1 は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキルであり、かつ

R 4 2 は、水素又は $C_1 \sim C_7$ - アルキルであるか、又は

R 4 1 及び R 4 2 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ヒドロキシ基によって置換されていてよい、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、

Ar は、R 5 及び R 6 によって置換されたフェニル基であり、その際、

R 5 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、アミノ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノであり、かつ

R 6 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシである、化合物及びこれらの化合物の塩を特に挙げることができる。

【0048】

式1で示され、その式中、

R 1 は、水素又は基 CH_2 - R 1 1 であり、その際、

R 1 1 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、フェニル、テトラヒドロフリル、フリル又はチエニルであり、

R 2 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

R 3 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ハロゲン、 $C_2 \sim C_4$ - アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ - アルキニル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、シアノメチル、アミノ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ、カルボキシル又は基 - CO - NR 3 1 R 3 2 であり、その際、

R 3 1 は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、かつ

R 3 2 は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキルであるか、又は

R 3 1 及び R 3 2 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、

R 4 は、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、カルボキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン又は基 - CO - NR 4 1 R 4

10

20

30

40

50

2 であり、その際、

R 4 1 は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル又は C₃ ~ C₇ - シクロアルキルであり、かつ

R 4 2 は、水素又は C₁ ~ C₇ - アルキルであるか、又は

R 4 1 及び R 4 2 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、

Ar は、R 5 及び R 6 によって置換されたフェニル基であり、その際、

R 5 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、トリフルオロメチル、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又は C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノであり、かつ

R 6 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル又は C₁ ~ C₄ - アルコキシである、化合物及びこれらの化合物の塩をまた特に挙げるができる。

【0049】

強調されるべき式 1 の化合物は、前記の化合物であって、その式中、

R 1 は、水素、基 CH₂ - R 1 1 又は基 CH (OR 1 2) - R 1 1 であり、その際、

R 1 1 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、アリール、テトラヒドロフリル、ピリジル、フリル又はチエニルであり、

R 1 2 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルキルであり、その際、

アリールは、フェニル又は、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、ハロゲン及びヒドロキシルからなる群からの 1 個の置換基を有する置換されたフェニルであり、

R 2 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 3 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ハロゲン、C₂ ~ C₄ - アルケニル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、カルボキシル又は基 - CO - NR 3 1 R 3 2 であり、その際、

R 3 1 は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルであり、かつ

R 3 2 は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキルであり、

R 4 は、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、カルボキシル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン又は基 - CO - NR 4 1 R 4 2 であり、その際、

R 4 1 は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル又は C₃ ~ C₇ - シクロアルキルであり、かつ

R 4 2 は、水素又は C₁ ~ C₇ - アルキルであるか、又は

R 4 1 及び R 4 2 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ヒドロキシ基によって置換されていてよい、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、

Ar は、R 5 及び R 6 によって置換されたフェニル基であり、その際、

R 5 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルであり、かつ

R 6 は、C₁ ~ C₄ - アルキルである、化合物及びこれらの化合物の塩である。

【0050】

また強調されるべき式 1 の化合物は、式 1 で示され、その式中、

R 1 は、水素又は基 CH₂ - R 1 1 であり、その際、

R 1 1 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、フェニル、テトラヒドロフリル又はフリルであり、

R 2 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 3 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ハロゲン、C₂ ~ C₄ - アルケニル、ヒドロキシ

10

20

30

40

50

- $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、カルボキシル又は基 - $CO - NR_{31}R_{32}$ であり、その際、

R_{31} は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、かつ

R_{32} は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキルであり、

R_4 は、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、カルボキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン又は基 - $CO - NR_{41}R_{42}$ であり、その際、

R_{41} は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキルであり、かつ

R_{42} は、水素又は $C_1 \sim C_7$ - アルキルであるか、又は

R_{41} 及び R_{42} は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、

Ar は、 R_5 及び R_6 によって置換されたフェニル基であり、その際、

R_5 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、かつ

R_6 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルである、化合物及びこれらの化合物の塩である。

【0051】

特に強調されるべき式 1 の化合物は、前記の化合物であって、その式中、

R_1 は、水素、基 $CH_2 - R_{11}$ 又は基 $CH(OR_{12}) - R_{11}$ であり、その際、

R_{11} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、フェニル、テトラヒドロフリル、フリル又はチエニルであり、

R_{12} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

R_2 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

R_3 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ハロゲン、 $C_2 \sim C_4$ - アルケニル又はヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

R_4 は、カルボキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン又は基 - $CO - NR_{41}R_{42}$ であり、その際、

R_{41} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキルであり、かつ

R_{42} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルであるか、又は

R_{41} 及び R_{42} は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ヒドロキシ基によって置換されていてよい、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、

Ar は、 R_5 及び R_6 によって置換されたフェニル基であり、その際、

R_5 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、かつ

R_6 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルである、化合物及びこれらの化合物の塩である。

【0052】

また特に強調されるべき式 1 の化合物は、前記の化合物であって、その式中、

R_1 は、水素又は基 $CH_2 - R_{11}$ であり、その際、

R_{11} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、フェニル、テトラヒドロフリル又はフリルであり、

R_2 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

R_3 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ハロゲン、 $C_2 \sim C_4$ - アルケニル又はヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は基 - $CO - NR_{31}R_{32}$ であり、その際、

R_{31} は、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、かつ

R_{32} は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキルであり、

R_4 は、カルボキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン又は基 - $CO - NR_{41}R_{42}$ であり、その際、

10

20

30

40

50

R 4 1 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキルであり、かつ
 R 4 2 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキルであるか、又は
 R 4 1 及び R 4 2 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、
 Ar は、R 5 及び R 6 によって置換されたフェニル基であり、その際、
 R 5 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、かつ
 R 6 は、C₁ ~ C₄ - アルキルである、化合物及びこれらの化合物の塩である。

【0053】

特に強調されるべき例示される式 1 の化合物は、前記の化合物であって、その式中、
 R 1 は、水素又は基 CH₂ - R 1 1 であり、その際、
 R 1 1 は、水素又はフェニルであり、
 R 2 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、
 R 3 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ハロゲン又はヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル
 であり、
 R 4 は、カルボキシル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン又は基 - CO - N
 R 4 1 R 4 2 であり、その際、
 R 4 1 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、かつ
 R 4 2 は、水素又は C₁ ~ C₄ - アルキルであり、
 Ar は、R 5 及び R 6 によって置換されたフェニル基であり、その際、
 R 5 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、かつ
 R 6 は、C₁ ~ C₄ - アルキルである、化合物及びこれらの化合物の塩である。

10

20

【0054】

特に強調されるべき例示される式 1 の化合物は、前記の化合物であって、その式中、
 R 1 は、水素であり、その際、
 R 2 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、
 R 3 は、水素、ハロゲン又はヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルであり、
 R 4 は、カルボキシル、ハロゲン又は基 - CO - NR 4 1 R 4 2 であり、その際、
 R 4 1 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、かつ
 R 4 2 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、
 Ar は、R 5 及び R 6 によって置換されたフェニル基であり、その際、
 R 5 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、かつ
 R 6 は、C₁ ~ C₄ - アルキルである、化合物及びこれらの化合物の塩である。

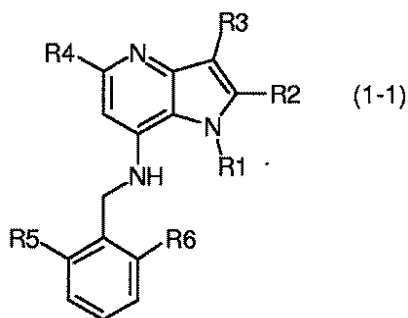
30

【0055】

式 1 の化合物のうち、式 1 - 1

【0056】

【化 2】



40

[式中、

R 1 は、水素、基 - CH₂ - R 1 1 又は基 CH (OR 1 2) - R 1 1 であり、その際、
 R 1 1 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル又は基 C_y であり、
 R 1 2 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル、C₃ ~ C₇ - シ

50

クロアルキル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、
 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、フルオロ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -
 アルキルカルボニル又は基 - $CO - N(R121)(R122)$ であり、その際、
 R121は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -
 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキルであり、かつ
 R122は、水素又は $C_1 \sim C_7$ - アルキルであるか、又は
 R121及びR122は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ピロリ
 ジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基を形成し、
 R2は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ - シク
 ロアルキル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 10
 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、 $C_2 \sim C_4$ - アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ - アルキニル
 、フルオロ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル又はヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、
 R3は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ - シク
 ロアルキル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ハロゲン、 $C_2 \sim C_4$ - アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ -
 アルキニル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、アリール、ヒドロキシ - $C_3 \sim C_4$ -
 アルケニル、ヒドロキシ - $C_3 \sim C_4$ - アルキニル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル
 、フルオロ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、シアノメチル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコ
 キシ、アミノ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル
 カルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ、カルボキシル、モノ - も
 しくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル 20
 カルボニル、 $C_2 \sim C_4$ - アルケニルカルボニル、 $C_2 \sim C_4$ - アルキニルカルボニル又
 は基 - $CO - NR31R32$ であり、その際、
 R31は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -
 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキルであり、かつ
 R32は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキルであるか、又は
 R31及びR32は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ
 基、ピペリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基を形成し、
 R4は、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アル
 キル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、カル
 ボキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、フルオロ - $C_1 \sim C_4$ - アル 30
 キル、 $C_2 \sim C_4$ - アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ - アルキニル、シアノ又は基 $CO - NR4$
 $1R42$ であり、その際、
 R41は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_1 \sim C_4$ -
 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキルであり、かつ
 R42は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキルであるか、又は
 R41及びR42は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ヒドロキシ
 基によって置換されていてよい、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、アジリジ
 ノ基又はアゼチジノ基であり、
 R5は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -
 アルコキシ、 $C_2 \sim C_4$ - アルケニルオキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニル、カル 40
 ボキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、カルボキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -
 アルコキシカルボニル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、ア
 リール、アリール - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、アリール - オキシ、アリール - $C_1 \sim C_4$ -
 アルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アル
 キルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボ
 ニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ又はス
 ルホニルであり、
 R6は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキ
 シカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシルであり、その際、
 アリールは、フェニル又は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、カルボキ 50

シル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシル及びシアノからなる群からの1個、2個又は3個の同一又は異なる置換基を有する置換されたフェニルであり、かつ

Cyは、テトラヒドロフリル基又はArもしくはアリールについて定義された単環式又は二環式の芳香族の残基である]で示される化合物が好ましい。

【0057】

また好ましい化合物は、式1-1で示され、その式中、

R1は、水素又は基 $CH_2 - R_{11}$ であり、その際、

R11は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、アリール、テトラヒドロフリル、ピリジル、フリル又はチエニルであり、

R2は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、 $C_2 \sim C_4$ - アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ - アルキニル、フルオロ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル又はヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

R3は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ハロゲン、 $C_2 \sim C_4$ - アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ - アルキニル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、アリール、ヒドロキシ - $C_3 \sim C_4$ - アルケニル、ヒドロキシ - $C_3 \sim C_4$ - アルキニル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、フルオロ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、シアノメチル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、アミノ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ、カルボキシル、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニル、 $C_2 \sim C_4$ - アルケニルカルボニル、 $C_2 \sim C_4$ - アルキニルカルボニル又は基 - CO - NR₃₁R₃₂であり、その際、

R31は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキルであり、かつ

R32は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキルであるか、又は

R31及びR32は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基を形成し、

R4は、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、カルボキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、フルオロ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_2 \sim C_4$ - アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ - アルキニル、シアノ又は基 - CO - NR₄₁R₄₂であり、その際、

R41は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキルであり、かつ

R42は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキルであるか、又は

R41及びR42は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、

R5は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_2 \sim C_4$ - アルケニルオキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニル、カルボキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、カルボキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、アリール、アリール - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、アリール - オキシ、アリール - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ又はスルホニルであり、

R6は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシルであり、その際、

10

20

30

40

50

アリールは、フェニル又は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、カルボキシル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシル及びシアノからなる群からの1個、2個又は3個の同一又は異なる置換基を有する置換されたフェニルである、化合物及びこれらの化合物の塩である。

【0058】

挙げられるべき式1-1の化合物は、前記の化合物であって、その式中、

R1は、水素、基 CH_2-R11 又は基 $CH(OR12)-R11$ であり、その際、

R11は、水素、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、アリール、テトラヒドロフリル、ピリジル、フリル又はチエニルであり、

R12は、水素、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、フルオロ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルであり、その際、

アリールは、フェニル又は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、カルボキシル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシル及びシアノからなる群からの1個、2個又は3個の同一又は異なる置換基を有する置換されたフェニルであり、

R2は、水素又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルであり、

R3は、水素、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、ハロゲン、 $C_2 \sim C_4$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ -アルキニル、ヒドロキシ- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル、シアノメチル、カルボキシル又は基- $CO-NR31R32$ であり、その際、

R31は、水素、 $C_1 \sim C_7$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ- $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキルであり、かつ

R32は、水素、 $C_1 \sim C_7$ -アルキルであるか、又は

R31及びR32は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ペリリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基を形成し、

R4は、ヒドロキシ- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ- $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、カルボキシル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル、ハロゲン、フルオロ- $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は基- $CO-NR41R42$ であり、その際、

R41は、水素、 $C_1 \sim C_7$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ- $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキルであり、かつ

R42は、水素又は $C_1 \sim C_7$ -アルキルであるか、又は

R41及びR42は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ヒドロキシ基によって置換されていてよい、ピロリジノ基、ペリリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、

R5は、水素、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、アミノ、モノ-もしくはジ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニルアミノ又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ- $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニルアミノであり、かつ

R6は、水素、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシである、化合物及びこれらの化合物の塩である。

【0059】

また挙げられるべき式1-1の化合物は、前記の化合物であって、その式中、

R1は、水素又は基 CH_2-R11 であり、その際、

R11は、水素、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、フェニル、テトラヒドロフリル、ピリジル、フリル又はチエニルであり、

R2は、水素又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルであり、

10

20

30

40

50

R 3 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ハロゲン、 $C_2 \sim C_4$ - アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ - アルキニル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、シアノメチル、アミノ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ、カルボキシル又は基 - CO - NR₃₁R₃₂ であり、その際、

R 3 1 は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、かつ

R 3 2 は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキルであるか、又は

R 3 1 及び R 3 2 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基を形成し、

R 4 は、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、カルボキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン又は基 - CO - NR₄₁R₄₂ であり、その際、

R 4 1 は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキルであり、かつ

R 4 2 は、水素又は $C_1 \sim C_7$ - アルキルであるか、又は

R 4 1 及び R 4 2 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、

R 5 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、トリフルオロメチル、アミノ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノであり、かつ

R 6 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシである、化合物及びこれらの化合物の塩である。

【0060】

特に挙げられるべき式 1 - 1 の化合物は、前記の化合物であって、その式中、

R 1 は、水素、基 CH₂ - R₁₁ 又は基 CH(OR₁₂) - R₁₁ であり、その際、

R 1 1 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、アリール、テトラヒドロフリル、ピリジル、フリル又はチエニルであり、

R 1 2 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、フルオロ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、その際、

アリールは、フェニル又は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、カルボキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシル及びシアノからなる群からの 1 個、2 個又は 3 個の同一又は異なる置換基を有する置換されたフェニルであり、

R 2 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

R 3 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ハロゲン、 $C_2 \sim C_4$ - アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ - アルキニル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、シアノメチル、カルボキシル又は基 - CO - NR₃₁R₃₂ であり、その際、

R 3 1 は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキルであり、かつ

R 3 2 は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキルであるか、又は

R 3 1 及び R 3 2 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基を形成し、

R 4 は、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、カ

10

20

30

40

50

ルボキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコシカルボニル、ハロゲン、フルオロ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は基 - $CO - NR_{41}R_{42}$ であり、その際、

R_{41} は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキルであり、かつ
 R_{42} は、水素又は $C_1 \sim C_7$ - アルキルであるか、又は

R_{41} 及び R_{42} は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ヒドロキシ基によって置換されていてよい、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、

R_5 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、アミノ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコシカルボニルアミノ又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコシカルボニルアミノであり、かつ

R_6 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシである、化合物及びこれらの化合物の塩である。

【0061】

また特に挙げられるべき式 1 - 1 の化合物は、前記の化合物であって、その式中、

R_1 は、水素又は基 $CH_2 - R_{11}$ であり、その際、

R_{11} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、フェニル、テトラヒドロフリル、フリル又はチエニルであり、

R_2 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

R_3 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ハロゲン、 $C_2 \sim C_4$ - アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ - アルキニル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコシカルボニル、シアノメチル、アミノ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコシカルボニルアミノ、カルボキシル又は基 - $CO - NR_{31}R_{32}$ であり、その際、

R_{31} は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、かつ

R_{32} は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキルであるか、又は

R_{31} 及び R_{32} は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基を形成し、

R_4 は、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、カルボキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコシカルボニル、ハロゲン又は基 - $CO - NR_{41}R_{42}$ であり、その際、

R_{41} は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキルであり、かつ

R_{42} は、水素又は $C_1 \sim C_7$ - アルキルであるか、又は

R_{41} 及び R_{42} は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、

R_5 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコシカルボニル、トリフルオロメチル、アミノ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコシカルボニルアミノ又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコシカルボニルアミノであり、かつ

R_6 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシである、化合物及びこれらの化合物の塩である。

【0062】

強調されるべき式 1 - 1 の化合物は、前記の化合物であって、その式中、

R_1 は、水素、基 $CH_2 - R_{11}$ 又は基 $CH(OR_{12}) - R_{11}$ であり、その際、

10

20

30

40

50

R 1 1 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、アリール、テトラヒドロフリル、ピリジル、フリル又はチエニルであり、

R 1 2 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、フルオロ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、その際、

アリールは、フェニル又は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、ハロゲン及びヒドロキシルからなる群からの 1 個の置換基を有する置換されたフェニルであり、

R 2 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

R 3 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ハロゲン、 $C_2 \sim C_4$ - アルケニル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、カルボキシル又は基 - CO - NR 3 1 R 3 2 であり、その際、

R 3 1 は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、かつ

R 3 2 は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキルであり、

R 4 は、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、カルボキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン又は基 - CO - NR 4 1 R 4 2 であり、その際、

R 4 1 は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキルであり、かつ

R 4 2 は、水素又は $C_1 \sim C_7$ - アルキルであるか、又は

R 4 1 及び R 4 2 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ヒドロキシ基によって置換されていてよい、ピロリジノ基、ペペリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、

R 5 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、かつ

R 6 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルである、化合物及びこれらの化合物の塩である。

【0063】

また強調されるべき式 1 - 1 の化合物は、前記の化合物でって、その式中、

R 1 は、水素又は基 CH_2 - R 1 1 であり、その際、

R 1 1 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、フェニル、テトラヒドロフリル又はフリルであり、

R 2 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

R 3 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ハロゲン、 $C_2 \sim C_4$ - アルケニル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、カルボキシル又は基 - CO - NR 3 1 R 3 2 であり、その際、

R 3 1 は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、かつ

R 3 2 は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキルであり、

R 4 は、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、カルボキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン又は基 - CO - NR 4 1 R 4 2 であり、その際、

R 4 1 は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキルであり、かつ

R 4 2 は、水素又は $C_1 \sim C_7$ - アルキルであるか、又は

R 4 1 及び R 4 2 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ペペリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、

R 5 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、かつ

R 6 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルである、化合物及びこれらの化合物の塩である。

【0064】

特に強調されるべき式 1 - 1 の化合物は、前記の化合物であって、その式中、

10

20

30

40

50

R 1 は、水素、基 $\text{CH}_2 - \text{R} 1 1$ 又は基 $\text{CH}(\text{OR} 1 2) - \text{R} 1 1$ であり、その際、
R 1 1 は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキル、フェニル、テトラヒドロフリル、フリル又はチ
エニルであり、

R 1 2 は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキルであり、

R 2 は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキルであり、

R 3 は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキル、ハロゲン、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$ - アルケニル又はヒドロキシ
シ - $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキルであり、

R 4 は、カルボキシル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン又は基 - $\text{CO} - \text{N}$
R 4 1 R 4 2 であり、その際、

R 4 1 は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキル、ヒドロキシ - $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}$ 10
7 - シクロアルキルであり、かつ

R 4 2 は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキルであるか、又は

R 4 1 及び R 4 2 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ヒドロキシ
基によって置換されていてよい、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、アジリジ
ノ基又はアゼチジノ基であり、

R 5 は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキル、ヒドロキシ - $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキルであり、かつ

R 6 は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキルである、化合物及びこれらの化合物の塩である。

【0065】

また特に強調されるべき化合物は、前記の化合物であって、その式中、

R 1 は、水素又は基 $\text{CH}_2 - \text{R} 1 1$ であり、その際、 20

R 1 1 は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキル、フェニル、テトラヒドロフリル又はフリルであ
り、

R 2 は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキルであり、

R 3 は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキル、ハロゲン、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$ - アルケニル又はヒドロキシ
シ - $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキル又は基 - $\text{CO} - \text{NR} 3 1 \text{R} 3 2$ であり、その際、

R 3 1 は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ - アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルコキシ - $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキルであ
り、かつ

R 3 2 は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ - アルキルであり、

R 4 は、カルボキシル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン又は基 - $\text{CO} - \text{N}$
R 4 1 R 4 2 であり、その際、 30

R 4 1 は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ - シクロアルキルであり、かつ

R 4 2 は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキルであるか、又は

R 4 1 及び R 4 2 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ
基、ピペリジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、

R 5 は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキルであり、かつ

R 6 は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキルである、化合物及びこれらの化合物の塩である。

【0066】

特に強調されるべき式 1 - 1 の例示される化合物は、前記の化合物であって、その式中
、

R 1 は水素又は基 $\text{CH}_2 - \text{R} 1 1$ であり、その際、 40

R 1 1 は、水素又はフェニルであり、

R 2 は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキルであり、

R 3 は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキル、ハロゲン又はヒドロキシ - $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキル
であり、

R 4 は、カルボキシル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン又は基 - $\text{CO} - \text{N}$
R 4 1 R 4 2 であり、その際、

R 4 1 は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキルであり、かつ

R 4 2 は、水素又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキルであり、

R 5 は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキルであり、かつ

R 6 は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ - アルキルである、化合物及びこれらの化合物の塩である。 50

【 0 0 6 7 】

また特に強調されるべき式 1 - 1 の例示される化合物は、前記の化合物であって、その式中、

R 1 は水素であり、

R 2 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 3 は、水素、ハロゲン又はヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 4 は、カルボキシル、ハロゲン又は基 - CO - NR₄₁R₄₂であり、その際、

R 4 1 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、かつ

R 4 2 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 5 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、かつ

R 6 は、C₁ ~ C₄ - アルキルである、化合物及びこれらの化合物の塩である。

10

【 0 0 6 8 】

実施例で最終生成物として示される式 1 の化合物及び前記化合物の塩は殊に有利である。

【 0 0 6 9 】

本発明による化合物を、例えば以下に示す反応式に従って、相応する出発化合物から合成することができる。合成を、当業者に公知の方法で、例えば以下の実施例においてより詳細に記載されているように実施する。

【 0 0 7 0 】

本発明によれば、式 1 の化合物は、当業者に公知の方法を説明した公知の出発材料を使用した反応式 1、2、3 及び 4 に概説したようにして製造することができる。

20

【 0 0 7 1 】

式 2 の化合物を、例えば反応式 1 に示したように変換して、式 1 の化合物を得ることができる。式 2 の化合物は、塩素原子を有しており、その原子を、例えば求核芳香族置換（例えば水とアルコールを用いて）又はパラジウム触媒によるクロスカップリング反応（例えば Heck カップリング、Stille カップリング及び Sonogashira カップリング）によって R₄ 残基と置換することができる。次いで残基 R₃ を、例えば式 3 の化合物を求核剤で処理することによって導入することができる。挙げることができる例は、例えばフィルスマイヤー試薬を用いたホルミル化反応、例えば N - プロモスクシンイミドを用いたハロゲン化反応、例えば t - ブチルニトライトを用いたニトロ化反応又は、例えば無水酢酸を用いたアシル化反応である。求核芳香族置換反応によって導入された前記 R₃ を次いで変性させて、他の残基 R₃ とすることができる。これは、以下の例によって説明できる：式 4 の化合物であって R₃ がハロゲンである化合物は、パラジウム触媒によるクロスカップリング反応に有用な出発材料である。式 4 の誘導体であって R₃ がホルミルである誘導体を、還元して相応のアルコール（引き続き所望であればエーテル化反応を行う）を得るか、又は前記誘導体を、酸化させて相応のカルボン酸（引き続き所望であれば、例えばアミド形成又はエステル形成を行う）を得ることができる。同様に、式 4 の化合物であって R₃ がカルボニルであるその誘導体は、R₃ がホルミルである化合物を、炭素求核剤、例えばグリニャール試薬で処理して、引き続き中間体である第二級アルコールを好適な試薬、例えば二酸化マンガンを用いて酸化させることによって製造することができる。式 4 で示され R₃ がニトロシルである 4 - アザインドールを還元させて、R₃ がアミノである相応の誘導体（引き続き所望であれば N - アルキル化又はアシル化を行う）を得ることができる最後に、残基 R₁ を、例えば式 4 の化合物を、アルキル化剤、例えばヨウ化メチル、臭化ベンジル又はエポキシドで処理することによって導入することができる。水素と異なる残基 R₁ を、合成の任意の時点（例えば式 2、3 又は 4 の化合物の段階で）で導入することができる。同様に、残基 R₄ を別の残基 R₄ に変換すること（例えばエステルからカルボン酸又はアミドへの変換）は、式 3、4、6 又は 1 の化合物の段階で実施することができる。同様にして、残基 R₃ を別の残基 R₃ に変換することは、化合物 4 の段階でだけでなく、化合物 1 の段階でも達成することができる。残基 R₁、R₃ 及び R₄ の導入 / 変性のための最良の戦略は、これらの残基の特性に依存していて、かつ当業者

30

40

50

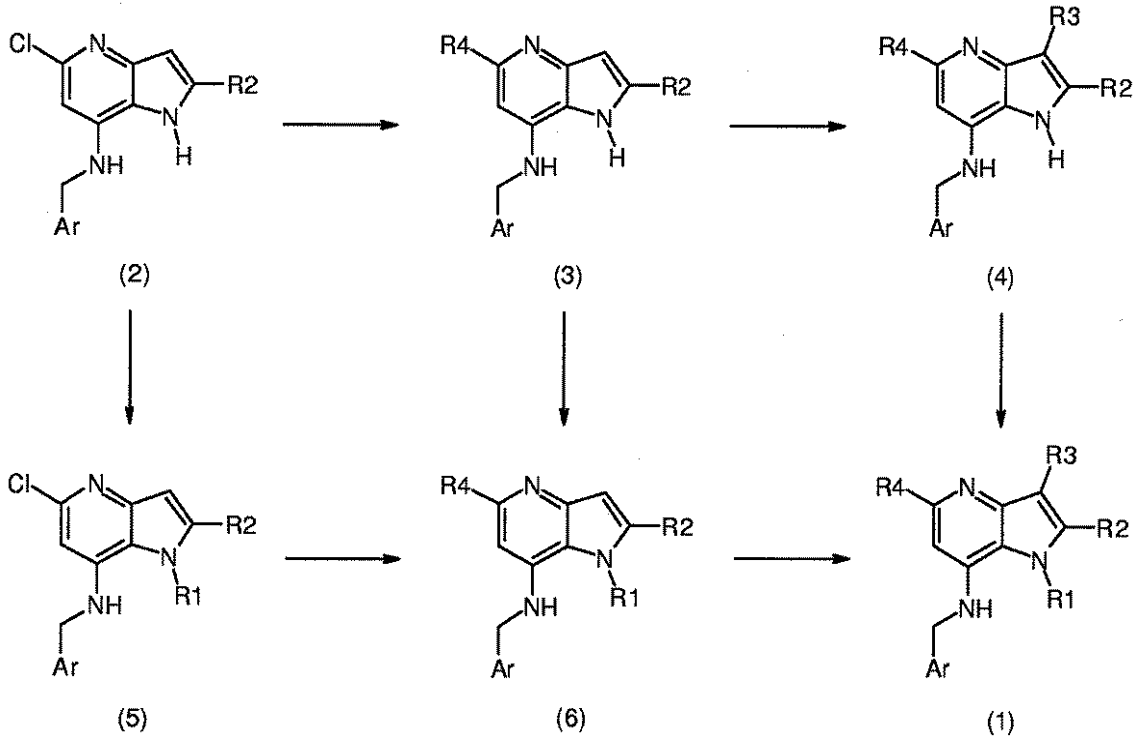
に明らかである。残基 R 1、R 2 及び R 4 の性質に応じて、式 2、3、4、5 及び 6 の化合物は、式 1 の化合物の特定の例となりうるということが述べられるべきである。

【 0 0 7 2 】

反応式 1

【 0 0 7 3 】

【 化 3 】



10

20

【 0 0 7 4 】

式 2 の化合物は、例えば反応式 2 に示される合成により、出発材料として 4 - アミノ - 2 , 6 - ジクロロ - 3 - ニトロピリジンを用いて得ることができる。一般型 CH₂ - Ar の種々の芳香族残基は、例えば 4 - アミノ - 2 , 6 - ジクロロ - 3 - ニトロピリジン (7) を好適な求電子剤、例えば芳香環で置換されていてよい塩化ベンジルで処理することによって導入することができる。次いで、式 8 の得られた化合物の更なる官能化は、例えばパラジウム触媒によるクロスカップリング反応、例えば S t i l l e 反応によって、異なる置換基 R 2 を有するアセチレン誘導体を用いて達成することができる。式 9 の化合物は、ニトロ官能を有しており、該官能は、標準的方法、例えば塩化スズ (I I) の存在下での酸触媒による還元を用いて還元させることができる。最後に、式 1 0 の高度に置換されたアミノピリジンを、好適な触媒、例えばヨウ化銅 (I) を用いて変換して、式 2 の 4 - アザインドールを得ることができる。

30

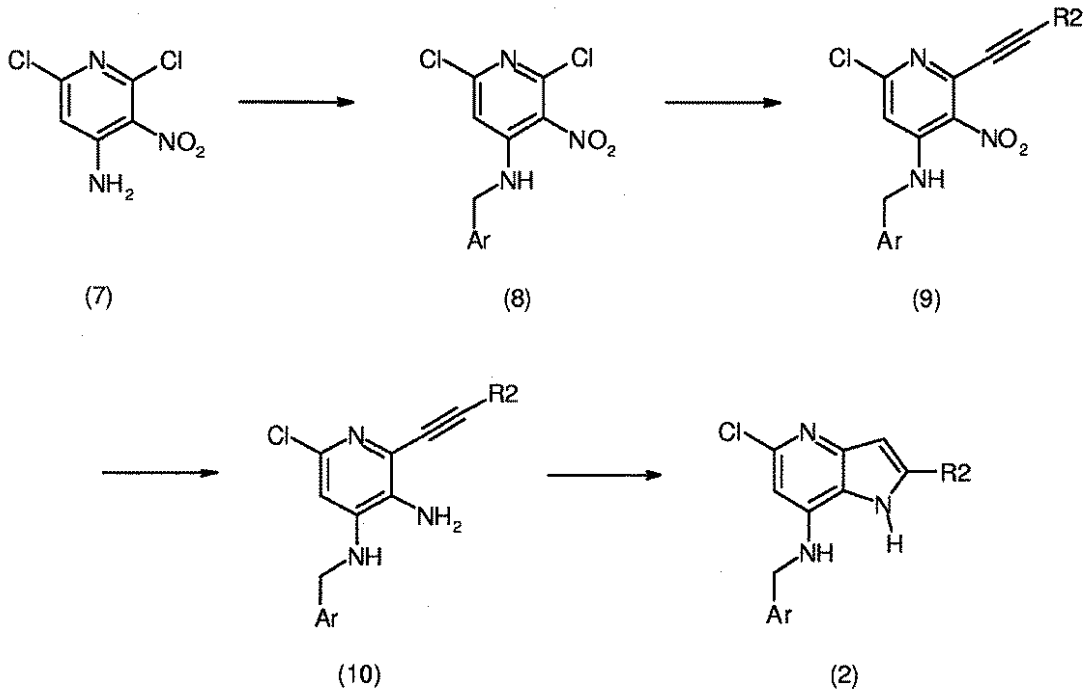
【 0 0 7 5 】

反応式 2

【 0 0 7 6 】

40

【化4】



10

20

30

40

【0077】

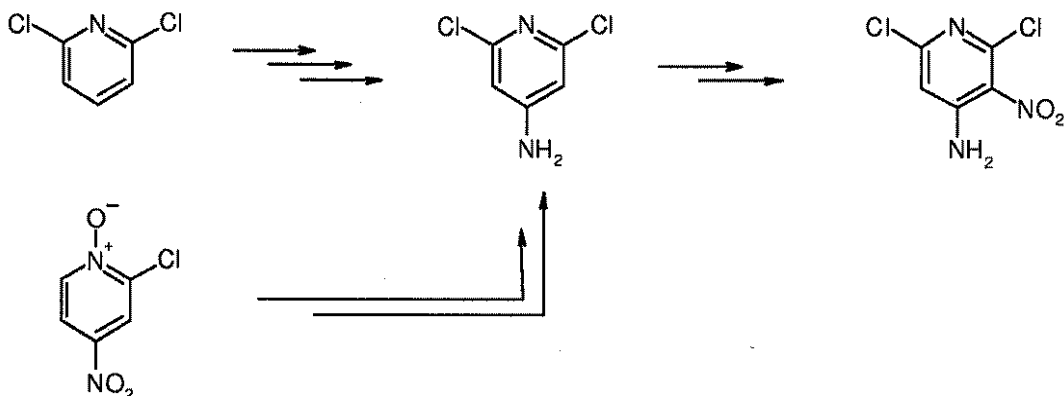
4-アミノ-2,6-ジクロロ-3-ニトロピリジンは、公知化合物であり、該化合物は、市販されているか、又は当業者に公知のように、例えば J. Heterocycl. Chem. 1965, 2, 196-201 に概説される合成に従って、市販の2-クロロ-4-ニトロピリジン-1-オキソド又は2,6-ジクロロピリジンを出発材料として用いて製造することができる(反応式3)。

【0078】

反応式3

【0079】

【化5】



50

【0080】

式2の1H-ピロロ[3,2-b]ピリジンを得るもう一つの試みは、式13の中間物質の還元的アミノ化に基づくものである。該還元的アミノ化反応は、(a)式13の1H-ピロロ[3,2-b]ピリジンを芳香族アルデヒドで好適な触媒、例えば酢酸の存在下に縮合させること、及び(b)工程(a)で得られたイミノ誘導体を好適な還元剤、例えばトリアセトキシホウ水素化ナトリウム、ギ酸又は分子水素を用いて活性炭上パラジウムの存在下で還元させること、を含む。好適な反応条件は、当業者によって確認できる。

【0081】

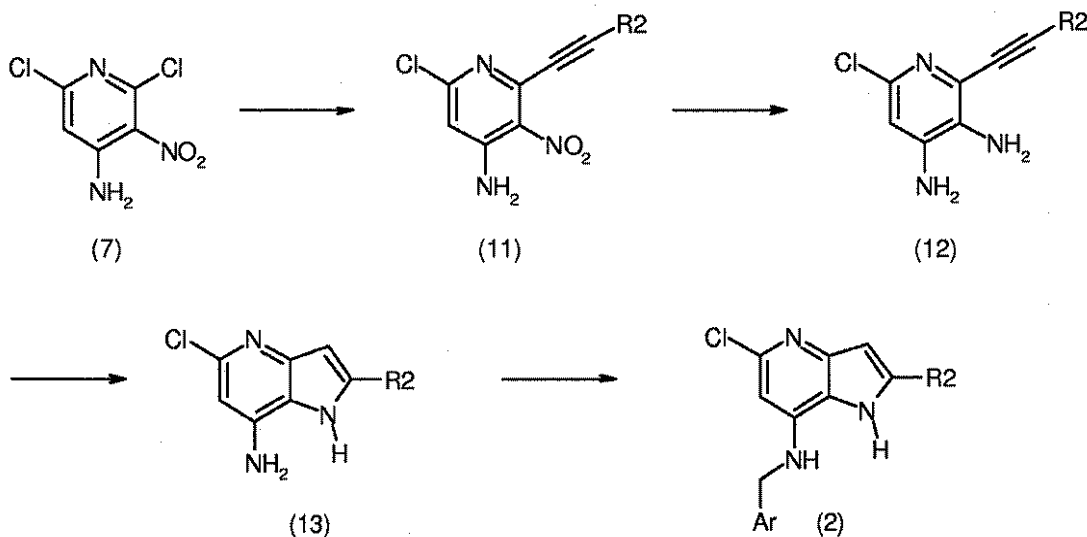
一般式 13 の出発材料は、前記の方法を用いて製造することができる：式 11 の化合物は、4 - アミノ - 2, 6 - ジクロロ - 3 - ニトロピリジンから、例えばパラジウム触媒によるクロスカップリング反応、例えば *Stille* 反応によって、異なる置換基 R2 を有するアセチレン誘導体を用いて得ることができる。式 11 の化合物は、ニトロ官能を有しており、該官能は、標準的方法、例えば塩化スズ (II) の存在下での酸触媒による還元を用いて還元させることができる。最後に、式 12 の高度に置換されたアミノピリジンを、好適な触媒、例えばヨウ化銅 (I) を用いて変換して、式 13 の 4 - アザインドールを得ることができる。

【0082】

反応式 4

【0083】

【化 6】



【0084】

上記に概説される反応工程は、例えば実施例でより詳細に記載されるような自体公知の方法で実施される。

【0085】

以下の実施例は本発明をより詳細に説明するものであり、それを制限するものではない。同様に製造方法が明記されていない式 1 I の他の化合物は、同様に又は当業者に公知の方法で慣用の処理技術を用いて製造できる。略語 v は容量を表す。NMR (核磁気共鳴) シグナルの帰属のために、以下の略語を使用する：s (一重項)、d (二重項)、t (三重項)、q (四重項)、m_c (中心多重項 (multiplet centred))、b (ブロード)。以下の単位を使用する：ml (ミリリットル)、(リットル)、mg (ミリグラム)、g (グラム)、mmol (ミリモル)、N (標準状態の)、M (モラー)、mbar (ミリバール)、MHz (メガヘルツ)。

【0086】

以下の略語を使用する：

DMF

N, N - ジメチルホルムアミド

DMSO

ジメチルスルホキシド

HPLC

高圧液体クロマトグラフィー

TBTU

O - ベンゾチリアゾール - 1 - イル - N, N, N, N - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート

10

20

30

40

50

T H F

テトラヒドロフラン

融点を化合物の結晶化後に測定したのであれば、精製のために使用した溶剤 / 溶剤混合物を括弧中に示す。NMR (核磁気共鳴) 化学シフトを積分せずに表示するのであれば、化合物の相応のプロトンのシグナルと溶剤、水又は不純物のシグナルとのオーバーレイが観測された。

【 0 0 8 7 】

実施例

I . 最終生成物

1 . (5 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 7 - イル) - (2 - エチル - 6 - メチル - ベンジル) - アミン

10

アルゴンで充填された火炎乾燥されたフラスコ中で、6 - クロロ - N⁴ - (2 - エチル - 6 - メチル - ベンジル) - 2 - プロピ - 1 - イニル - ピリジン - 3 , 4 - ジアミン (実施例 E、10.0 g、32 ミリモル) を、アルゴンで脱ガスされた無水 DMF (80 ml) 中に溶解させた。ヨウ化銅 (I) (1.20 g、6.3 ミリモル) を添加し、そして該反応混合物を 80 に、この温度に予熱された油浴を用いて加熱した。反応時間 1 時間後に、高温の暗褐色の反応混合物を、0.1 M の亜硫酸ナトリウム溶液 (160 ml) と氷 (100 g) との混合物に注いだ。ベージュ色の懸濁液が得られ、それを 0 で 1 時間撹拌した。沈殿物を濾別し、水 100 ml とメタノール / 水 (1 : 4 (容量 / 容量)) 100 ml の分量で洗浄し、そして真空中で乾燥させた。これにより、10.7 g の表題化合物が得られた。そのベージュ色の固体は、¹H - NMR 分光法により純粋であり、かつ 15 % の無機塩を含有していた (元素分析によって測定、91 % 収率) 。

20

【 0 0 8 8 】

【 表 1 】

元素分析 : C₁₈H₂₀N₃Cl についての計算値 : C: 68.89, H: 6.42, N: 13.39; 実測値 : C: 59.63, H: 5.86, N: 11.30.

融点 : 296°C (メタノール)

¹H-NMR (dmsO-d₆, 200 MHz): δ = 1.17 (t, 3 H), 2.33, 2.35 (2 s, 6 H), 2.68 (q, 2 H), 4.31 (d, 2 H), 6.08 (bs, 1 H), 6.18 (bt, 1 H), 6.43 (bs, 1 H), 7.20 (m_c, 3 H), 10.80 (bs, 1 H).

30

【 0 0 8 9 】

2 . エチル [7 - (2 - エチル - 6 - メチル - ベンジルアミノ) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - カルボキシレート]

(5 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 7 - イル) - (2 - エチル - 6 - メチル - ベンジル) - アミン (実施例 1、10.5 g 中に約 15 質量 % の無機塩を含有する、28 ミリモル) をエタノール (800 ml) 及び DMF (200 ml) 中に溶かした溶液を、酢酸パラジウム (II) (1.13 g、5.0 ミリモル)、1, 3 - ビス (ジフェニルホスファノ) プロパン (2.35 g、5.7 ミリモル) 及び炭酸カリウム (6.9 g、5.0 ミリモル) で処理した。該反応混合物を、2 l のオートクレーブ中に移し、そして 15 パールの一酸化炭素圧を適用した。該反応混合物を、1.5 時間の期間後に、190 の温度と 30 パールの一酸化炭素圧に達するまで加熱した。この温度で 3 時間保持し、次いで 1 時間の期間にわたり室温に冷却した。圧力を解放し、該反応混合物を、殆どのエタノールが除去されるまで濃縮し、次いで水 (600 ml) 及びジクロロメタン (600 ml) で希釈した。相分離を行い、水相をジクロロメタン (2 × 100 ml) で抽出した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして減圧下に濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー [300 g のシリカゲル、溶出剤 : 酢酸エチル、次いで酢酸エチル / メタノール = 5 : 1 (容量 / 容量)] によって精製した。表題化合物 (8.75 g) は淡褐色の粘性の固体として単離され、該固体は、約 20 質量 % の DMF を含有していた (相応の ¹H - NMR スペクトルから判断した)。該固体をジエチルエ

40

50

ーテル (100 ml) 及びメタノール (10 ml) 中に入れた懸濁液を、室温で30分間攪拌した。溶剤を除去し、かつ真空中で乾燥させた後に、ベージュ色の固体 (6.8 g、68%収率) が得られ、それは、¹H-NMRスペクトルから判断して純粋な表題化合物であった。

【0090】

【表2】

融点：274~275°C(ジエチルエーテル/メタノール)

¹H-NMR (dms_o-d₆, 200 MHz): δ = 1.17 (t, 3 H), 1.34 (t, 3 H), 2.36, 2.37 (2 s, 6 H), 2.70 (q, 2 H), 4.32, 4.38 (q, d, 4 H), 6.07 (bt, 1 H), 6.23 (s, 1 H), 7.20 (m_c, 4 H), 10.94 (s, 1 H).

10

【0091】

3. 7 - (2 - エチル - 6 - メチル - ベンジルアミノ) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸塩酸塩

エチル [7 - (2 - エチル - 6 - メチル - ベンジルアミノ) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - カルボキシレート] (実施例2、1.55 g、4.4ミリモル) を、メタノール (30 ml) 及び水 (3 ml) 中に溶解させた。破碎した水酸化カリウム (493 mg、8.80ミリモル) を添加し、そして該反応混合物を、50 で1時間攪拌した。更に250 mg (4.46ミリモル) の破碎した水酸化カリウムを添加し、その反応を50 で更に1時間継続した。該反応混合物を、減圧下に濃縮し、そして残留物を水 (20 ml) 及び2 Nの塩酸によってpH値6が得られるまで処理した。メタノール (20 ml) を添加した後に、無色の沈殿物が形成した。そのpH値を6に再調整し、そして該懸濁液を0 で1時間攪拌した。その固体を、濾過によって単離し、そして真空中で乾燥させることで、1.26 gの表題化合物 (79%収率) が得られた。

20

【0092】

【表3】

融点：325°C(メタノール/水)

¹H-NMR (dms_o-d₆, 200 MHz): δ = 1.17 (t, 3 H), 2.37, 2.43 (2 s, 6 H), 2.72 (q, 2 H), 4.60 (d, 2 H), 6.36 (s, 1 H), 7.22 (m_c, 4 H), 7.71 (bt, 1 H), 11.94 (s, 1 H), 2個の交換可能なプロトン見られず

30

元素分析：C₁₉H₂₂ClN₃O₂ についての計算値：C: 63.42, H: 6.16, N: 11.68; 実測値：C: 64.23, H: 6.19, N: 11.38.

【0093】

4. 7 - (2 - エチル - 6 - メチル - ベンジルアミノ) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸ジメチルアミド

アルゴンで充填したフラスコ中で、7 - (2 - エチル - 6 - メチル - ベンジルアミノ) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸塩酸塩 (実施例3、1.00 g、2.8ミリモル) をジクロロメタン (100 ml) 及びDMF (25 ml) 中に入れた懸濁液を、TBTU (1.10 g、3.4ミリモル) で処理した。黄色の反応混合物を1時間還流させ、そしてジメチルアミン (THF中2 Mの溶液1.90 ml、3.8 ml) を添加した。その反応を室温で1時間継続し、そして黄色のようえきを水 (2 x 50 ml) で抽出した。水相を、ジクロロメタン (20 ml) で抽出し、合した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして減圧下に濃縮した。固体残留物が得られ、それを酢酸エチル (20 ml) で洗浄して、ベンゾトリアゾール不純物を取り除き、該固体をジクロロメタン (50 ml) 及び水 (50 ml) 中に懸濁させ、そしてpH値10を、2 Nの水酸化ナトリウム溶液の添加によって調整した。メタノール (5 ml) を添加した後に、2つの澄明な相が得られ、それらを分離した。水相を、ジクロロメタン (3 x 50 ml) で抽出した。合した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして溶剤を真空中で除去した。表題化合物 (740 mg、76%収率) がベージュ色の固体として得られ、これ

40

50

は ^1H -NMR 分光測定によれば純粋であった。

【0094】

【表4】

^1H -NMR (dms o - d_6 , 200 MHz): δ = 1.18 (t, 3 H), 2.35, 2.36 (2 s, 6 H), 2.70 (q, 2 H), 3.00, 3.01 (2 s, 6 H), 4.32 (d, 2 H), 5.95 (bt, 1 H), 6.12 (s, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 7.20 (m c , 3 H), 10.74 (s, 1 H).

【0095】

5. 3 - プロモ - 7 - (2 - エチル - 6 - メチル - ベンジルアミノ) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸ジメチルアミド

アルゴンで充填したフラスコ中で、7 - (2 - エチル - 6 - メチル - ベンジルアミノ) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸ジメチルアミド (実施例 4、150 mg、0.43 ミリモル) を無水 DMF (10 ml) 中に溶解させた。その溶液を 0 に冷却し、N - プロモスクシンイミド (84 mg、0.47 ミリモル、2 ml の DMF 中に溶解されている) を 10 分間の期間にわたり添加し、そしてその反応を 0 で 30 分間継続した。ジクロロメタン (30 ml) 及び炭酸ナトリウム飽和溶液 (30 ml) を、前記反応混合物に添加し、そして相を分離し、そして水相をジクロロメタン (2 x 10 ml) で抽出した。合した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー [30 g のシリカゲル、溶出剤 : 酢酸エチル / 石油エーテル = 8 : 2 (容量 / 容量)、次いで酢酸エチル / メタノール = 10 : 1 (容量 / 容量)] と、酢酸エチル (2 ml) 及びジエチルエーテル (5 ml) の混合物での処理とによって精製した。その懸濁液を 15 分間攪拌した後に、表題化合物を濾過によって分離し、そして真空中で乾燥させた (150 mg、81% 収率)。

10

20

【0096】

【表5】

融点 : 307°C (酢酸エチル / ジエチルエーテル)

^1H -NMR (dms o - d_6 , 200 MHz): δ = 1.17 (t, 3 H), 2.35 (s, 6 H), 2.69 (q, 2 H), 3.02 (s, 6 H), 4.34 (d, 2 H), 6.07 (bt, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 7.20 (m c , 3 H), 11.17 (s, 1 H).

【0097】

6. 7 - (2 - エチル - 6 - メチル - ベンジルアミノ) - 3 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸ジメチルアミド

アルゴンで充填したフラスコ中で、ホウ水素化ナトリウム (70 mg、1.85 ミリモル) を、7 - (2 - エチル - 6 - メチル - ベンジルアミノ) - 3 - ホルミル - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸ジメチルアミド (実施例 F、1.40 g、3.7 ミリモル) を無水エタノール (120 ml) 中に入れた懸濁液に添加した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、次いで更なる分量のホウ水素化ナトリウム (70 mg、1.85 ミリモル) で処理した。攪拌を、室温で更に 1 時間にわたって継続した。その溶液を、容量 60 ml にまで濃縮した。ジクロロメタン (100 ml) 及び塩化アンモニウム飽和溶液 (80 ml) を添加した。相分離を行い、水相をジクロロメタン (2 x 40 ml) で抽出した。合した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして減圧下に濃縮した。粗製表題化合物 (1.35 g) を、フラッシュクロマトグラフィー [200 g のシリカゲル、溶出剤 : ジクロロメタン / メタノール = 20 : 1 (容量 / 容量)、次いで 8 : 2 (容量 / 容量)] によって精製した。相応のフラクションを蒸発させることで、1.01 g の純粋な表題化合物が得られた (72% 収率)。

30

40

【0098】

【表 6】

融点：280°C

¹H-NMR (dms_o-d₆, 200 MHz): δ = 1.17 (t, 3 H), 2.36 (s, 6 H), 2.69 (q, 2 H), 3.02, 3.04 (2 s, 6 H), 4.35, 4.42 (d, bt, 3 H), 4.58 (d, 2 H), 6.10 (bs, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 7.20 (m_c, 3 H), 10.77 (bs, 1 H).

【0099】

7. 7 - (2 - エチル - 6 - メチル - ベンジルアミノ) - 2, 3 - ジメチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸ジメチルアミド

3 - ヒドロキシメチル前駆物質の接触水素化：7 - (2 - エチル - 6 - メチル - ベンジルアミノ) - 3 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸ジメチルアミド (実施例 6、200 mg、0.52 ミリモル) を酢酸 (70 ml) 中に溶かした溶液を、活性炭上パラジウム (10 質量%、40 mg) で処理した。10 バールの水素圧を適用し、そして該反応混合物を室温で 3.5 時間、そして 50 で 4 時間攪拌した。水素化触媒を濾過によって分離し、そして濾液を 3 ml の容量にまで濃縮した。ジクロロメタン (50 ml) 及びメタノール (20 ml) を添加し、そして pH 値 8 を、2 N の水酸化ナトリウム溶液で調整した。相分離を行い、そして水相を、ジクロロメタン (20 ml) 及びメタノール (2 ml) の混合物で 2 回抽出した。合した有機相を蒸発乾涸し、その残留物 (200 mg の黄色油状物) を、フラッシュクロマトグラフィ [70 g のシリカゲル、溶出剤：ジクロロメタン / メタノール = 20 : 1 (容量 / 容量)] によって精製した。純粋な表題化合物 (87 mg、46% 収率) が、無色の固体として単離された。

10

20

【0100】

【表 7】

融点：260~262°C

¹H-NMR (dms_o-d₆, 200 MHz): δ = 1.17 (t, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 2.69 (q, 2 H), 3.02, 3.03 (2 s, 6 H), 4.36 (d, 2 H), 6.17 (bs, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 7.20 (m_c, 3 H), 10.70 (bs, 1 H).

【0101】

3 - プロモ前駆物質のクロスカップリング：4つのマイクロ波反応容器に、3 - プロモ - 7 - (2 - エチル - 6 - メチル - ベンジルアミノ) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸ジメチルアミド (実施例 5、188 mg、0.44 ミリモル) を無水ジオキサン (4 ml) 中に入れた懸濁液をそれぞれ装填した。トリメチルポロキシシン (165 mg、183 μl、1.31 ミリモル)、炭酸セシウム (430 mg、1.32 ミリモル) 及びクロロ - [2 - (ジメチルアミノ) - 2 - ビフェニル] - (ジノルボルニルホスフィン) - パラジウム (CAS 359803 - 53 - 5、13 mg、23 マイクロモル) を添加した後に、それぞれの溶液を封止し、マイクロ波炉中で 150 に加熱した。16 分の期間後に、更なる触媒 (13 mg、23 マイクロモル) を添加し、そしてその反応を更に 16 分間継続した。これらの反応混合物を合し、そして塩化アンモニウム飽和溶液 (100 ml) 及びジクロロメタン (100 ml) で希釈した。3 N の塩酸を添加することによって pH 値を 7 に調整した。相分離を行い、水相をジクロロメタン (2 x 50 ml) で抽出した。合した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発乾涸した。粗生成物 (890 mg) をフラッシュクロマトグラフィ [120 g のシリカゲル、溶出剤：ジクロロメタン / メタノール = 20 : 1 (容量 / 容量)] によって精製した。相応のフラクションを蒸発させることで、表題化合物 (70 質量%、57% 収率) と、7 - (2 - エチル - 6 - メチル - ベンジルアミノ) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸ジメチルアミド (30 質量%、25% 収率) との混合物 514 mg が得られた。該混合物を、分取 HPLC によって分離し、そして純粋な表題化合物が単離された。

30

40

50

【0102】

8. (5-クロロ-2-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イル) - (2,6-ジメチル-ベンジル) - アミン

アルゴンで充填された火炎乾燥されたフラスコ中で、6-クロロ-N⁴-(2,6-ジメチル-ベンジル)-2-プロピ-1-イニル-ピリジン-3,4-ジアミン(実施例I、10.0g、33ミリモル)を、アルゴンで脱ガスされた無水DMF(80ml)中に溶解させた。ヨウ化銅(I)(1.27g、6.7ミリモル)を添加し、そして該反応混合物を80℃に、この温度に予熱された油浴を用いて加熱した。反応時間1時間後に、高温の暗褐色の反応混合物を、0.1Mの亜硫酸ナトリウム溶液(160ml)と氷(100g)との混合物に注いだ。ベージュ色の懸濁液が得られ、それを0℃で1時間攪拌した。沈殿物を濾過によって分離し、そして真空中で乾燥させた(50ミリバール、60、12時間)。これにより、9.2gの表題化合物(92%収率)が得られた。

10

【0103】

【表8】

融点: 310~312°C

¹H-NMR (dms_o-d₆, 200 MHz): δ = 2.33, 2.35 (2 s, 9 H), 4.32 (dd, 2 H), 6.09 (bs, 1 H), 6.20 (bt, 1 H), 6.41 (bs, 1 H), 7.16 (m_c, 3 H), 10.77 (bs, 1 H).

【0104】

9. エチル[7-(2,6-ジメチル-ベンジルアミノ)-2-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-5-カルボキシレート]

(5-クロロ-2-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イル) - (2,6-ジメチル-ベンジル) - アミン(実施例8、18.9g、63ミリモル)をエタノール(1900ml)及びDMF(475ml)中に溶かした溶液を、酢酸パラジウム(II)(2.15g、9.6ミリモル)、1,3-ビス(ジフェニルホスファノ)プロパン(4.47g、10.8ミリモル)及び炭酸カリウム(13.2g、9.6ミリモル)で処理した。該反応混合物を、10lのオートクレーブ中に移し、そして18バールの一酸化炭素圧を適用した。該反応混合物を、1時間の期間後に、200℃の温度と35バールの一酸化炭素圧に達するまで加熱した。この温度で3時間保持し、次いで0.5時間の期間にわたり室温に冷却した。圧力を解放し、該反応混合物を、殆どのエタノールが除去されるまで濃縮し、次いで水(800ml)及びジクロロメタン(500ml)で希釈した。相分離を行い、水相をジクロロメタン(2×100ml)で抽出した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして減圧下に濃縮した。粗生成物(褐色油状物)を、メタノール(100ml)中に溶解させ、そしてシリカゲル(50g)を添加した。溶剤を蒸発させ、そして残留物を、1kgのシリカゲルで充填したカラムの頂部に載せた。表題化合物を、ジクロロメタン/メタノール[30:1(容量/容量)、次いで8:2(容量/容量)]の混合物で溶出させた。相応のフラクションを蒸発させた後に、2つの表題化合物のバッチが単離された: 11.42gのベージュ色の結晶(44%の校正収率)及び5.35gの淡褐色の結晶(25%収率)。第一のバッチは、約18質量%のDMF(相応の¹H-NMRスペクトルによって判断した)を含油していた。

20

30

40

【0105】

【表9】

融点: 254°C

¹H-NMR (dms_o-d₆, 200 MHz): δ = 1.34 (t, 3 H), 2.37 (s, 9 H), 4.32, 4.39 (q, d, 4 H), 6.13 (bt, 1 H), 6.23 (s, 1 H), 7.16 (m_c, 4 H), 10.95 (bs, 1 H).

【0106】

10. 7-(2,6-ジメチル-ベンジルアミノ)-2-メチル-1H-ピロロ[3

50

、 2 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸塩酸塩

エチル [7 - (2 , 6 - ジメチル - ベンジルアミノ) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - カルボキシレート] (実施例 9 、 11.0 g 、 33 ミリモル) を、メタノール (210 ml) 及び水 (21 ml) 中に溶解させた。破碎した水酸化カリウム (7.3 g 、 130 ミリモル) を添加し、そして該反応混合物を、60 で 1.5 時間攪拌した。殆どのメタノール (150 ml) を減圧下で除去した。その反応混合物を、水 (90 ml) で希釈し、そして 6 N の塩酸を、pH 値 6 が得られるまで添加した。懸濁液が形成し、それを 0 で 30 分間攪拌した。その固体を濾過によって単離し、そして真空中で乾燥 (50 ミリバール、50 、 18 時間) させることで、8.05 g の純粋な表題化合物 (71 % 収率) が得られた。

【 0107 】

【 表 10 】

¹H-NMR (dmsO-d₆, 200 MHz): δ = 2.38, 2.44 (2 s, 9 H), 4.62 (d, 2 H), 6.36 (s, 1 H), 7.20 (m_c, 3 H), 7.31 (s, 1 H), 7.96 (bt, 1 H), 12.25 (s, 1 H), 2個の交換可能なプロトン見られず

【 0108 】

11. 7 - (2 , 6 - ジメチル - ベンジルアミノ) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸ジメチルアミド

7 - (2 , 6 - ジメチル - ベンジルアミノ) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸の塩酸塩 (実施例 10 、 11.0 g 、 32 ミリモル) 及び TBTU (20.4 g 、 64 ミリモル) を無水 DMF (260 ml) 中に入れた懸濁液を、60 で 1.5 時間加熱した。ジメチルアミンを THF (158 ml 、 316 ミリモル) 中に溶かした 2 M の溶液を添加した後に、該反応混合物を 60 で 1 時間加熱した。更なる分量の TBTU (2.0 g 、 6 ミリモル) 及びジメチルアミン溶液 (THF 中 2 M 、 50 ml 、 100 ミリモル) を添加した。その反応を 60 で更に 1 時間継続し、そして溶剤を減圧下で除去した。残留物を、ジクロロメタン (400 ml) 及び炭酸ナトリウム飽和溶液 (400 ml) の混合物中に溶解させた。6 N の水酸化ナトリウム溶液を添加することによって pH 値を 10 に調整した。該混合物を、メタノール (50 ml) で希釈し、そして相分離を行った。水相を、ジクロロメタンとメタノールとの混合物 [1 : 1 (容量 / 容量) 、 2 × 100 ml] で抽出した。合した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして減圧下に濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー [150 g のシリカゲル、溶出剤 : ジクロロメタン / メタノール = 20 : 1 (容量 / 容量)] によって精製した。純粋な表題化合物 (TLC 分析による) を含有したフラクションを蒸発させた後に、4.7 g の固体物質が得られた。その固体を、酢酸エチル中に懸濁させ、そして 2.0 g (19 % 収率) の純粋な表題化合物が濾過によって単離された。クロマトグラフィーフラクションは、不純物と共に表題化合物を含有しており、該フラクションを、その濾液と合し、そして溶剤を蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー [200 g のシリカゲル、溶出剤 : ジクロロメタン / メタノール = 20 : 1 (容量 / 容量) 、次いで 10 : 1 (容量 / 容量)] によって精製した。これにより、更に 5.0 g の純粋な表題化合物 (47 % 収率、全収率 66 %) が得られた。

【 0109 】

【 表 11 】

融点 : 299°C

¹H-NMR (dmsO-d₆, 200 MHz): δ = 2.36 (s, 9 H), 2.99, 3.00 (2 s, 6 H), 4.32 (d, 2 H), 5.93 (bt, 1 H), 6.11 (s, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 7.15 (m_c, 3 H), 10.70 (bs, 1 H).

【 0110 】

12. 3 - ブロモ - 7 - (2 , 6 - ジメチル - ベンジルアミノ) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸ジメチルアミド

アルゴンで充填したフラスコ中で、7 - (2, 6 - ジメチル - ベンジルアミノ) - 2 - メチル - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸ジメチルアミド (実施例 11、2.00 g、5.9ミリモル) を無水DMF (10 ml) 中に溶解させた。その溶液を0 に冷却し、N - プロモスクシンイミド (1.16 g、6.5ミリモル、20 ml のDMF中に溶解されている) を20分間の期間にわたり添加し、そしてその反応を0 で30分間継続した。該反応溶液を、ジクロロメタン (100 ml) と炭酸ナトリウム飽和溶液 (200 ml) との混合物に注いだ。メタノール (30 ml) を添加した後に、相を分離した。水相を、ジクロロメタンとメタノールとの混合物 [7 : 3 (容量 / 容量)、2 x 20 ml] で抽出した。合した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物 (2.5 g) を、フラッシュクロマトグラフィー [100 g のシリカゲル、溶出剤 : 酢酸エチル / 石油エーテル = 8 : 2 (容量 / 容量)、次いで酢酸エチル / メタノール = 8 : 2 及び 1 : 1 (容量 / 容量)] と、引き続いて酢酸エチル (50 ml) 及びメタノール (0.2 ml) の高温の混合物での処理とによって精製した。その懸濁液を1時間攪拌した後に、表題化合物を濾過によって分離し、そして真空中で乾燥させた (1.75 g、71% 収率)。

【0111】

【表12】

融点 : 284°C (酢酸エチル / メタノール)

¹H-NMR (dms_o-d₆, 400 MHz): δ = 2.35 (s, 9 H), 3.02 (s, 6 H), 4.34 (d, 2 H), 6.07 (bt, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 7.16 (m_c, 3 H), 11.17 (bs, 1 H).

【0112】

13. 7 - (2, 6 - ジメチル - ベンジルアミノ) - 3 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸ジメチルアミド

アルゴンで充填したフラスコ中で、7 - (2, 6 - ジメチル - ベンジルアミノ) - 3 - ホルミル - 2 - メチル - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸ジメチルアミド (実施例 J、580 mg、1.59ミリモル) を無水エタノール (12 ml) 中に入れた懸濁液に、ホウ水素化ナトリウム (120 mg、3.17ミリモル) を添加した。該反応混合物を50 で5分間加熱し、次いで室温で1時間攪拌した。その溶液を、ジクロロメタン (100 ml) と塩化アンモニウム飽和溶液 (200 ml) との混合物に注いだ。その二相混合物を室温で20分間にわたって攪拌した。相分離を行い、水相をジクロロメタン (2 x 20 ml) で抽出した。合した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして減圧下に濃縮した。残留物を、ジクロロメタン (10 ml) とジエチルエーテル (20 ml) との混合物中に懸濁させた。該懸濁液を、室温で30分間にわたって攪拌した。純粋な表題化合物を、濾過によって単離し、そして真空中で乾燥させた (430 mg の無色の固体、74% 収率)。

【0113】

【表13】

融点 : 301°C (ジクロロメタン / ジエチルエーテル)

¹H-NMR (dms_o-d₆, 200 MHz): δ = 2.36 (s, 9 H), 3.02, 3.03 (2 s, 6 H), 4.35 (d, 2 H), 4.47 (bt, 1 H), 4.57 (bd, 2 H), 6.11 (bs, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 7.16 (m_c, 3 H), 10.77 (bs, 1 H).

【0114】

14. 7 - (2, 6 - ジメチル - ベンジルアミノ) - 2, 3 - ジメチル - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸ジメチルアミド

3 - ヒドロキシメチル前駆物質のトリエチルシランでの還元 : 室温で、トリエチルシラン (6.8 ml、5.0 g、43ミリモル) を、7 - (2, 6 - ジメチル - ベンジルアミノ) - 3 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - 1H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 5 -

カルボン酸ジメチルアミド（実施例 13、1.00 g、2.7ミリモル）をトリフルオロ酢酸（15 ml）中に溶かした溶液に滴加した。その溶液を、室温で2時間攪拌し（ガス発生が観察された）、そして更なるトリエチルシラン（2.3 ml、1.7 g、14ミリモル）を添加した。1時間の期間後に、その反応物を、氷（100 g）とジクロロメタン（50 ml）との混合物に注いだ。0 の温度で、pH値 8.2を、6 Nの水酸化ナトリウム溶液を添加することによって調整した。ジクロロメタン（50 ml）及びメタノール（20 ml）を添加することで、澄明な二相混合物が得られた。それらの相を分離し、そして水相をジクロロメタンとメタノールとの混合物 [5 : 1（容量 / 容量）、2 × 60 ml] で抽出した。合した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発乾涸した。固体の残留物を、高温の酢酸エチル（50 ml）中に懸濁させた。1時間の期間にわたり、その懸濁液を室温に冷却させた。沈殿物を濾過によって単離し、そして酢酸エチル（15 ml）とジエチルエーテル（15 ml）とで洗浄した。無色の固体が得られ（630 mg）、それを、ジクロロメタンとメタノールとの混合物 [6 : 1（容量 / 容量）、35 ml] と同時蒸発させ、次いで真空中で乾燥させた。これにより、純粋な表題化合物（600 mg、63%収率）が得られた。

【0115】

【表14】

融点：319°C(酢酸エチル)

¹H-NMR (dmsO-d₆, 200 MHz): δ = 2.12 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.35 (s, 6 H), 3.01, 3.04 (2 s, 6 H), 4.32 (d, 2 H), 5.83 (bt, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 7.15 (m, 3 H), 10.45 (bs, 1 H).

【0116】

3 - ヒドロキシメチル前駆物質の、O - フェニルクロロチオホルメートによる活性化を介しての脱酸素化：7 - (2, 6 - ジメチル - ベンジルアミノ) - 3 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸ジメチルアミド（実施例 13、200 mg、0.55ミリモル）、4 - ジメチルアミノピリジン（20 mg、0.16ミリモル）及びピリジン（90 μl、88 mg、1.11ミリモル）をジクロロメタン（5 ml）中に入れた懸濁液を、O - フェニルクロロチオホルメート（129 μl、165 mg、0.96ミリモル）で処理した。赤色の溶液が得られ、それを30分間にわたり40 に加温した。全て等量の試薬（20 mgの4 - ジメチルアミノピリジン、90 μlのピリジン、129 μlのO - フェニルクロロホルメート）を添加し、そしてその反応を室温で1.5時間継続した。該反応混合物を、塩化アンモニウム飽和溶液（50 ml）に注ぎ、そしてその二相混合物をジクロロメタン（3 × 10 ml）で抽出した。合した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発乾涸した。これにより、粗製のチオ炭酸 [7 - (2, 6 - ジメチル - ベンジルアミノ) - 5 - ジメチルカルバモイル - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - イルメチル] エステルフェニルエステル（520 mg）が得られた。ジオキサン（4 ml）、トリエチルアミン（0.28 ml、0.20 g、2.0ミリモル）及び次亜リン酸（0.22 ml、水中50%）を添加した後に、該反応混合物を100 に加温し、そして2, 2 - アゾビス（2 - メチルプロピオニトリル [66 mg、0.40ミリモル]）で処理した。1時間の期間後に、その反応物を、重炭酸ナトリウム飽和溶液（50 ml）に注ぎ、そしてジクロロメタン（3 × 15 ml）で抽出した。合した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして溶剤を蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー [20 gのシリカゲル、溶出剤：ジクロロメタン / メタノール = 20 : 1（容量 / 容量）] によって精製した。相応のフラクションを蒸発させることで、純粋な表題化合物（30 mg、15%収率）が得られた。

【0117】

融点：315

15. 1 - ベンジル - 7 - (2, 6 - ジメチル - ベンジルアミノ) - 3 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸ジメチルアミド

10

20

30

40

50

アルゴン雰囲気下で0において、7-(2,6-ジメチル-ベンジルアミノ)-3-ヒドロキシメチル-2-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-5-カルボン酸ジメチルアミド(実施例13、100mg、0.27ミリモル)を、水素化ナトリウム(油中60質量%、11mg、0.28ミリモル)を無水THF(3ml)中に入れた懸濁液に添加した。該混合物を0で40分間攪拌し、そして蒸発乾涸した。残留物を、無水DMF(3ml)中に懸濁し、そして臭化ベンジル(43ml、62mg、0.36ミリモル)を添加した。該反応混合物(澄明な溶液)を、室温で1時間攪拌し、そして重炭酸ナトリウム飽和溶液(5ml)、水(50ml)及びジクロロメタン(50ml)の混合物に注いだ。相分離を行い、水相をジクロロメタン(2×10ml)で抽出した。合した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物(130mg)をフラッシュクロマトグラフィー[20gのシリカゲル、溶出剤:ジクロロメタン/メタノール=20:1(容量/容量)]によって精製した。表題化合物(59mg、48%収率)は90%純度(相応の¹H-NMRスペクトルから判断した)で単離され、そして更に結晶化(室温、20時間)によって、酢酸エチル/酢酸[20:1(容量/容量)、1ml]から精製することができた。沈殿物を濾過によって単離し、そして真空中で乾燥させた。これによって、23mgの表題化合物(18%収率)が得られた。

10

【0118】

【表15】

¹H-NMR (dms_o-d₆, 200 MHz): δ = 2.04 (s, 6 H), 2.37 (s, 3 H), 3.01 (s, 3 H), 3.07 (s, 3 H), 4.09 (d, 2 H), 4.51 (t, 1 H), 4.68 (m_c, 3 H), 5.41 (s, 2 H), 6.63 (m_c, 3 H), 6.99 (m_c, 2 H), 7.14 (m_c, 4 H).

20

【0119】

16. 7-(2,6-ジメチル-ベンジルアミノ)-1,2,3-トリメチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-5-カルボン酸ジメチルアミド

アルゴン雰囲気下で0において、7-(2,6-ジメチル-ベンジルアミノ)-2,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-5-カルボン酸ジメチルアミド(実施例14、200mg、0.57ミリモル)を無水DMF(7ml)中に溶かした溶液を、水素化ナトリウム(油中60質量%、25mg、0.63ミリモル)で処理した。その溶液を、室温で1時間攪拌し、0で冷却し、そしてヨウ化メチル(53μl、120mg、0.85ミリモル)を添加した。該反応混合物を室温で2時間攪拌し、そしてそれを水(50ml)とジクロロメタン(50ml)との混合物に注いだ。相分離を行い、水相をジクロロメタン(2×20ml)で抽出した。合した有機相をメタノール(10ml)で希釈し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして真空中で濃縮した。残留物(橙色油状物)をフラッシュクロマトグラフィー[30gのシリカゲル、溶出剤:ジクロロメタン/メタノール=20:1(容量/容量)]によって精製した。相応のフラクションを蒸発させることで、黄色油状物(170mg)が得られ、それはジエチルエーテルでの処理後に固化した。その黄色の固体を酢酸エチル/石油エーテル[1:1(容量/容量)、2ml]中に入れた懸濁液を、室温で30分間攪拌した。表題化合物(33mg、16%収率)が濾過によって単離された。濾液を蒸発させることによって、94mgの黄色油状物が得られ、それをフラッシュクロマトグラフィー[シリカゲル、溶出剤:酢酸エチル、次いで酢酸エチル/メタノール=9:1(容量/容量)]と、引き続きジイソプロピルエーテル(1ml)での処理とによって精製した。これによって、更に36mgの純粋な表題化合物(17%収率)が得られた。

30

40

【0120】

【表16】

融点: 203°C(酢酸エチル/石油エーテル)

¹H-NMR (dms_o-d₆, 200 MHz): δ = 2.14 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.39 (s, 6 H), 3.00 (s, 3 H), 3.05 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 4.26 (d, 2 H), 5.48 (bt, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 7.10 (m_c, 3 H).

50

【 0 1 2 1 】

17. 1 - ベンジル - 7 - (2 , 6 - ジメチル - ベンジルアミノ) - 2 , 3 - ジメチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸ジメチルアミド

アルゴン雰囲気下で 0 °C において、7 - (2 , 6 - ジメチル - ベンジルアミノ) - 2 , 3 - ジメチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸ジメチルアミド (実施例 14、200 mg、0.57 ミリモル) を無水 DMF (7 ml) 中に溶かした溶液を、水素化ナトリウム (油中 60 質量 %、25 mg、0.63 ミリモル) で処理した。その溶液を、室温で 1 時間攪拌し、0 °C で冷却し、そして臭化ベンジル (75 μ l、108 mg、0.63 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、そして塩化アンモニウム飽和溶液 (40 ml) とジクロロメタン (40 ml) との混合物に注いだ。相分離を行い、水相をジクロロメタン (2 \times 5 ml) で抽出した。合した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。その残留物をフラッシュクロマトグラフィー [20 g のシリカゲル、溶出剤 : ジクロロメタン / メタノール = 40 : 1 (容量 / 容量)] によって精製した。相応のフラクションを蒸発させることで、黄色油状物が得られ、それはジエチルエーテルでの処理後に固化した。その黄色の固体を酢酸エチル (0.2 ml) 及びジイソプロピルエーテル (2 ml) 中に入れた懸濁液を、室温で 20 分間攪拌した。表題化合物 (95 mg、38 % 収率) が濾過によって単離された。

10

【 0 1 2 2 】

【 表 1 7 】

融点 : 203°C (酢酸エチル / ジイソプロピルエーテル)

20

¹H-NMR (dms_o-d₆, 200 MHz): δ = 2.04 (s, 6 H), 2.21 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 3.01 (s, 3 H), 3.07 (s, 3 H), 4.09 (d, 2 H), 4.70 (bt, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 6.62 (m_c, 3 H), 6.98 (m_c, 2 H), 7.13 (m_c, 4 H).

【 0 1 2 3 】

18. 7 - (2 , 6 - ジメチル - ベンジルアミノ) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルアミド

7 - (2 , 6 - ジメチル - ベンジルアミノ) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸の塩酸塩 (実施例 10、5.0 g、16 ミリモル) 及び T B T U (10.4 g、32 ミリモル) を無水 DMF (140 ml) 中に入れた懸濁液を、60 °C で 1 時間加熱した。メチルアミンをエタノール (12 ml、168 ミリモル) 中に溶かした 8 M の溶液を添加した後に、該反応混合物を 80 °C で 1 時間加熱した。更なる分量の T B T U (2.0 g、6 ミリモル) 及びメチルアミン溶液 (エタノール中 8 M、10 ml、80 ミリモル) を添加した。その反応を 60 °C で更に 1 時間継続し、そして室温で 16 時間継続した。溶剤を減圧下で除去した。残留物を、ジクロロメタン (300 ml) 及び炭酸ナトリウム飽和溶液 (300 ml) の混合物中に溶解させた。相分離を行い、水相をジクロロメタン (2 \times 50 ml) で抽出した。合した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして減圧下に濃縮した。粗生成物 (褐色油状物) をフラッシュクロマトグラフィー [200 g のシリカゲル、溶出剤 : ジクロロメタン / メタノール = 20 : 1 ないし 10 : 1 (容量 / 容量)] によって精製した。相応のフラクションを蒸発させることで、表題化合物 : 2.34 g のベージュ色の固体が得られ、それは微量の DMF とテトラメチル尿素を含有していた (45 % 収率) 。

30

40

【 0 1 2 4 】

【 表 1 8 】

¹H-NMR (dms_o-d₆, 200 MHz): δ = 2.37 (s, 9 H), 2.82 (d, 3 H), 4.39 (d, 2 H), 6.02 (bt, 1 H), 6.18 (s, 1 H), 7.16 (m_c, 4 H), 8.51 (bq, 1 H), 10.80 (bs, 1 H).

【 0 1 2 5 】

19. エチル [7 - (2 , 6 - ジメチル - ベンジルアミノ) - 3 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - カルボキシレート]

50

アルゴン雰囲気下で、粗製のエチル [7 - (2 , 6 - ジメチル - ベンジルアミノ) - 3 - ホルミル - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - カルボキシレート] (実施例 K、400 mg、1.09 ミリモル) を無水エタノール (8 ml) 中に入れた懸濁液を、室温で、ホウ水素化ナトリウム (83 mg、2.19 ミリモル) で処理した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、そして塩化アンモニウム飽和溶液 (100 ml) とジクロロメタン (100 ml) との混合物に注いだ。二相の混合物を 20 分間攪拌した。相分離を行い、水相をジクロロメタン (2 × 5 ml) で抽出した。合した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして溶剤を蒸発させた。残留物 (250 mg の黄色のフォーム) をフラッシュクロマトグラフィー [15 g のシリカゲル、溶出剤 : ジクロロメタン / メタノール = 20 : 1 (容量 / 容量)] によって精製した。表題化合物が 27% の収率 (107 mg の無色の固体) で得られた。

【 0 1 2 6 】

【 表 1 9 】

融点 : 256 ~ 259 °C

¹H-NMR (dms_o-d₆, 200 MHz): δ = 1.35 (t, 3 H), 2.36 (s, 9 H), 4.34, 4.39 (q, d, 4 H), 4.50 (bt, 1 H), 4.62 (d, 2 H), 6.05 (bt, 1 H), 7.14 (m_c, 4 H), 10.85 (bs, 1 H).

【 0 1 2 7 】

出発材料及び中間体

A . 2 , 6 - ジクロロ - 4 - ニトロアミノピリジン

4 - アミノ - 2 , 6 - ジクロロピリジン (50 . 0 g、307 ミリモル) の分量を、濃硫酸 (320 ml) 中に溶解させた。添加速度は、内部温度 10 を超過しないように調整した。該混合物を - 5 に冷却し、そして硝酸 (90%、150 ml) を 40 分の期間にわたり、内部温度が 0 未満に維持されるように添加した。その反応を 0 で 2 時間継続し、そして該反応混合物を氷水 (2 . 5 リットル、機械的攪拌) に注いだ。無色の懸濁液が形成し、それを 0 で 30 分間攪拌し、そして濾過した。室温で、濾過ケーキを、水 (1 リットル) 中に懸濁し、そして攪拌を 15 分間継続した。表題化合物が濾過によって単離され、そしてそれを真空中で乾燥させた (50 ミリパール、17 時間、50)。無色の固体が得られた (67 . 0 g、定量的収率)。

【 0 1 2 8 】

【 表 2 0 】

¹H-NMR (dms_o-d₆, 200 MHz): δ = 7.48 (s, 2 H), NHシグナル見られず

【 0 1 2 9 】

B . 4 - アミノ - 2 , 6 - ジクロロ - 3 - ニトロピリジン

2 , 6 - ジクロロ - 4 - ニトロアミノピリジン (実施例 A、67 . 0 g、322 ミリモル) の分量を、濃硫酸 (320 ml) 中に溶解させた。添加速度は、内部温度 40 を超過しないように調整した。該反応混合物を 100 に加熱した。1 時間の期間後に、黄色の溶液が得られ、それを氷水 (3 リットル) に注いだ。6 N の水酸化ナトリウム溶液 (約 1 . 9 リットル) を添加することによって pH 値を 9 . 5 に調整した。無色の懸濁液が形成し、それを室温で 30 分間攪拌した。その沈殿物を濾過によって回収し、水 (4 リットル) 中に懸濁し、そして攪拌を、室温で 30 分間継続した。表題化合物が濾過によって単離され、そしてそれを真空中で乾燥させた (50 ミリパール、17 時間、50)。無色の固体が得られた (75 . 3 g、定量的収率)。

【 0 1 3 0 】

【 表 2 1 】

¹H-NMR (dms_o-d₆, 200 MHz): δ = 6.88 (s, 1 H), 7.64 (bs, 2 H).

【 0 1 3 1 】

C. (2,6-ジクロロ-3-ニトロ-ピリジン-4-イル)-(2-エチル-6-メチル-ベンジル)-アミン

窒素で充填した火炎乾燥されたフラスコ中で、水素化ナトリウム(5.2g、パラフィン中60質量%、130ミリモル)を、無水THF(120ml)中に懸濁させた。4-アミノ-2,6-ジクロロ-3-ニトロピリジン(実施例B、22.4g、108ミリモル)を無水THF(200ml)中に溶かした溶液を、温度がフラスコ中で10~15に維持されるように滴加した。赤色の溶液が得られ、それを1時間攪拌した。第二のフラスコを、窒素で充填し、そこに、2-エチル-6-メチルベンジルクロリド(20.0g、118ミリモル)を無水THF(120ml)中に溶かした溶液を装填し、そしてヨウ化ナトリウム(17.7g、118ミリモル)を添加した。黄色の懸濁液が得られ、それを1時間攪拌し、次いでそれを、第一のフラスコの内容物へと、温度10を超過しないようにゆっくりと添加した。該反応混合物を0で1時間攪拌し、氷水(1200ml)に注ぎ、そして酢酸エチル(2x400ml、2x200ml)で抽出した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして容量600mlにまで濃縮させた。シリカゲル(100g)を添加し、そして残りの溶剤を真空中で除去した。フラッシュカラムを1.2kgのシリカゲルで準備し、そこに前記残留物を装填し、そして表題化合物は石油エーテル/酢酸エチル(15:1(容量/容量))で溶出した。無色の固体(26.3g、77%収率)が得られ、それは、¹H-NMR分光法によれば純粋であった。

【0132】

【表22】

融点: 128~129°C(石油エーテル/酢酸エチル)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 1.22 (t, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 2.67 (q, 2 H), 4.36 (d, 2 H), 6.23 (bt, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 7.19 (m_c, 3 H).

【0133】

D. (6-クロロ-3-ニトロ-2-プロピ-1-イニル-ピリジン-4-イル)-(2-エチル-6-メチル-ベンジル)-アミン

アルゴンで充填した火炎乾燥されたフラスコ中で、(2,6-ジクロロ-3-ニトロ-ピリジン-4-イル)-(2-エチル-6-メチル-ベンジル)-アミン(実施例C、10.0g、29ミリモル)を無水1,4-ジオキサン(30ml)中に溶かした溶液を、トリ-n-ブチル-1-プロピニルスタンナン(9.9ml、10.7g、33ミリモル)及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(1.00g、1.4ミリモル)で処理した。該反応混合物を50に加熱し、この温度で3時間保持し、そしてシリカゲル(60g)の存在下で蒸発させた。フラッシュカラムを500gのシリカゲルで充填し、そこに前記残留物を装填した。有機スズ化合物が石油エーテル(1l)での溶出によって分離された後に、表題化合物は石油エーテル/酢酸エチル=10:1(容量/容量)で溶出した。橙色の結晶(7.7g、76%収率)が単離された。¹H-NMRスペクトルによって指摘されるように、有機スズ化合物は、後処理/精製の過程でほぼ完全に除去された。

【0134】

【表23】

融点: 133°C

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 1.22 (t, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 2.67 (q, 2 H), 4.35 (d, 2 H), 6.82 (s, 1 H), 6.92 (bt, 1 H), 7.19 (m_c, 3 H).

【0135】

E. 6-クロロ-N⁴-(2-エチル-6-メチル-ベンジル)-2-プロピ-1-イニル-ピリジン-3,4-ジアミン

(6-クロロ-3-ニトロ-2-プロピ-1-イニル-ピリジン-4-イル)-(2-エチル-6-メチル-ベンジル)-アミン(実施例D、10.0g、29ミリモル)をジエチルエーテル(140ml)中に溶かした溶液を、塩化スズ(II)(66.0g、293ミリモル)を濃塩酸(34.4ml)中に溶かした溶液で処理した。添加速度は、エーテル性溶液の緩慢な沸騰が保持されるように調整した；その試薬の完全な添加には約15分が必要であった。該反応混合物を室温で1時間攪拌し、氷水(1l)と酢酸エチル(500ml)との混合物に注ぎ、そしてその二相混合物のpH値を、6Nの水酸化ナトリウム溶液の添加によって10に調整した。該懸濁液を、Celite 545で濾過し、その濾過ケーキを酢酸エチル(400ml)で洗浄し、そして得られた濾液の相を分離した。水相を、酢酸エチル(2×200ml)で抽出した。合した有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして蒸発乾涸させることで、5.38gの表題化合物(ベージュ色の固体、59%収率)が得られた。更に3.4gの表題化合物(無色の固体、37%収率)が、Celite 残留物を酢酸エチル(1l)で Soxhlet 装置を用いて連続的に抽出し(15時間)、引き続き真空中で濃縮することによって得られた。

10

【0136】

【表24】

融点：218°C(石油エーテル/酢酸エチル)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 1.23 (t, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 2.69 (q, 2 H), 3.48 (bs, 2 H), 3.88 (bt, 1 H), 4.24 (d, 2 H), 6.59 (s, 1 H), 7.18 (m_c, 3 H).

20

【0137】

F. 7-(2-エチル-6-メチル-ベンジルアミノ)-3-ホルミル-2-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-5-カルボン酸ジメチルアミド

アルゴンで充填したフラスコに、無水DMF(7ml)を装填し、そしてオキシ塩化リン(660μl、1.10g、7.2ミリモル)を0で添加した。該溶液を室温で1時間攪拌し、次いでそれを0で、7-(2-エチル-6-メチル-ベンジルアミノ)-2-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-5-カルボン酸ジメチルアミド(実施例4、1.00g、2.9ミリモル)を無水DMF(10ml)中に溶かした溶液に添加した。該反応混合物を、室温で20時間攪拌し、更なるフィールスマイヤー試薬(660μlのオキシ塩化リンと7mlの無水DMFとから前記のように製造される)を、0で添加した。その反応を室温で16時間継続し、そして氷水(50ml)の添加によって停止させた。ジクロロメタン(100ml)及び重炭酸ナトリウム飽和溶液(50ml)を添加し、そしてpH値を、2Nの水酸化ナトリウム溶液で8に調整した。相分離を行い、水相をジクロロメタン(2×30ml)で抽出した。合した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして減圧下に濃縮した。残留物(1.2gの黄色油状物)をフラッシュクロマトグラフィ-[60gのシリカゲル、溶出剤：酢酸エチル/メタノール=10:1(容量/容量)]によって精製した。相応のフラクションを蒸発させることで、純粋な表題化合物(620mgの黄色の結晶、58%収率)が得られた。

30

【0138】

【表25】

¹H-NMR (dms_o-d₆, 200 MHz): δ = 1.17 (t, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 2.63, 2.70 (s, q, 5 H), 3.02 (s, 6 H), 4.35 (d, 2 H), 6.25 (bt, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 7.20 (m_c, 3 H), 10.26 (s, 1 H), 11.91 (bs, 1 H).

40

【0139】

G. (2,6-ジクロロ-3-ニトロ-ピリジン-4-イル)-(2,6-ジメチル-ベンジル)-アミン

窒素で充填した火炎乾燥されたフラスコ中で、水素化ナトリウム(4.8g、パラフィン中60質量%、120ミリモル)を、無水THF(110ml)中に懸濁させた。灰色の懸濁液を0に冷却し、そして4-アミノ-2,6-ジクロロ-3-ニトロピリジン(

50

実施例 B、25.0 g の粗生成物、120 ミリモル) を無水 THF (180 ml) 中に溶かした溶液を、温度がフラスコ中で 10 ~ 15 に維持されるように滴加した。赤色の溶液が得られ、それを 0 で 1 時間攪拌した。第二のフラスコを、窒素で充填し、そこに、2,6-ジメチルベンジルクロリド (17.0 g、110 ミリモル) を無水 THF (110 ml) 中に溶かした溶液を装填し、そしてヨウ化ナトリウム (16.5 g、110 ミリモル) を添加した。無色の懸濁液が得られ、それを室温で 1 時間攪拌し、次いでそれを、第一のフラスコの内容物へと、温度 5 を超過しないようにゆっくりと添加した。該反応混合物を 0 で 1 時間攪拌し、氷水 (1500 ml) に注ぎ、そして酢酸エチル (3 x 250 ml) で抽出した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして容量 400 ml にまで濃縮させた。シリカゲル (100 g) を添加し、そして残りの溶剤を真空中で除去した。フラッシュカラムを 1 kg のシリカゲルで準備し、そこに前記残留物を装填し、そして表題化合物は石油エーテル / 酢酸エチル [15 : 1、次いで 10 : 1 (容量 / 容量)] で溶出した。表題化合物が黄色の固体 (30.8 g、79% 収率) として得られ、これは ¹H-NMR 分光測定により純粋であった。

【0140】

【表 26】

融点 : 173~174°C

¹H-NMR (dms_o-d₆, 200 MHz): δ = 2.29 (s, 6 H), 4.38 (d, 2 H), 7.08 (m_c, 3 H), 7.20 (s, 1 H), 7.72 (bt, 1 H).

【0141】

H . (6-クロロ-3-ニトロ-2-プロピ-1-イニル-ピリジン-4-イル) - (2,6-ジメチル-ベンジル) - アミン

アルゴンで充填した火炎乾燥されたフラスコ中で、(2,6-ジクロロ-3-ニトロ-ピリジン-4-イル) - (2,6-ジメチル-ベンジル) - アミン (実施例 G、38.0 g、117 ミリモル) 及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) ジクロリド (4.10 g、5.8 ミリモル) を、無水 1,4-ジオキサン (120 ml) 中に溶解させ、そしてトリ-n-ブチル-1-プロピニルスタナン (37.2 ml、40.3 g、122 ミリモル) を添加した。該反応混合物を 50 に加熱し、そしてこの温度で 3 時間保持した。更なるビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) ジクロリド (0.50 g、0.7 ミリモル) 及びトリ-n-ブチル-1-プロピニルスタナン (0.9 ml、1.0 g、3 ミリモル) を添加し、そしてその反応を 50 で 1.5 時間継続した。その褐色の溶液を、シリカゲル (80 g) の存在下で蒸発させた。フラッシュカラムを 1000 g のシリカゲルで充填し、そこに前記残留物を装填した。有機スズ化合物が石油エーテル (2 リットル) での溶出によって分離された後に、表題化合物は石油エーテル / 酢酸エチル = 10 : 1 (容量 / 容量) 及び酢酸エチルで溶出した。相応のフラクションを蒸発させることで、2 つの表題化合物のバッチが得られた: ベージュ色の固体 (22.3 g、58% 収率) 及び褐色の油状物 (19 g)。第二のバッチを、カラムクロマトグラフィー [500 g のシリカゲル、溶出剤: 石油エーテル / 酢酸エチル = 5 : 1 (容量 / 容量)] によって更に精製した。ベージュ色の固体 (9.9 g、26% 収率) が単離された。2 つのバッチ中に存在する有機スズ化合物の量 (13 モル% / 4 モル%) を、¹H-NMR 分光法によって測定した。

【0142】

【表 27】

融点 (第二のバッチ) : 146~148°C

¹H-NMR (dms_o-d₆, 400 MHz): δ = 2.08 (s, 3 H), 2.30 (s, 6 H), 4.37 (d, 2 H), 7.11 (m_c, 4 H), 7.37 (bt, 1 H), δ = 0.88 (t) でのトリ-n-ブチルスタナンのシグナル, 1.15 (m_c), 1.31 (m_c), 1.61 (m_c).

【0143】

I . 6-クロロ-N⁴-(2,6-ジメチル-ベンジル)-2-プロピ-1-イニル

- ピリジン - 3 , 4 - ジアミン

(6 - クロロ - 3 - ニトロ - 2 - プロピ - 1 - イニル - ピリジン - 4 - イル) - (2 , 6 - ジメチル - ベンジル) - アミン (実施例 H、10.0 g、30 ミリモル) をジエチルエーテル (140 ml) 中に溶かした溶液を、塩化スズ (I I) 二水和物 (69.0 g、306 ミリモル) を濃塩酸 (36.0 ml) 中に溶かした溶液で処理した。添加速度は、エーテル性溶液の緩慢な沸騰が保持されるように調整した ; その試薬の完全な添加には約 15 分が必要であった。該反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、氷水 (1 リットル) と酢酸エチル (500 ml) との混合物に注ぎ、そしてその二相混合物の pH 値を、6 N の水酸化ナトリウム溶液の添加によって 10 に調整した。該懸濁液を、C e l i t e 5 4 5 で濾過し、その濾過ケーキを酢酸エチル (2 × 150 ml) で洗浄し、そして得られた濾液の相を分離した。水相を、酢酸エチル (2 × 150 ml) で抽出した。合した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発乾涸した。褐色の固体残留物 (3.78 g) を、高温のジエチルエーテル (15 ml) で処理した。その懸濁液を、室温に冷却させ、更なるジエチルエーテル (40 ml) で希釈し、そして 0 で 1 時間攪拌を継続した。表題化合物を濾過によって単離した (2.0 g の黄色の結晶、22 % 収率)。C e l i t e 残留物を、酢酸エチル / メタノール = 9 : 1 (容量 / 容量) [1 リットル] で、S o x h i e t 装置を用いて抽出した。15 時間の期間後に、溶剤を蒸発させた。黄色の固体残留物 (7.0 g) を、沸騰しているクロロホルム (300 ml) 中に懸濁させた。その高温の懸濁液を 1 時間還流下に攪拌し、そして迅速に濾過した。その濾液を濃縮することで、第二の表題化合物のバッチ (5.14 g の黄色の固体、56 % 収率) が得られた。両方のバッチは、微量のみの有機スズ不純物 (¹H - N M R 分光法によって確認した) しか含有していなかった。

10

20

【 0 1 4 4 】

【 表 2 8 】

融点 : 272 ~ 274 °C (クロロホルム)

¹H-NMR (dms_o-d₆, 200 MHz): δ = 2.09 (s, 3 H), 2.31 (2 s, 6 H), 4.19 (d, 2 H), 5.09 (bs, 2 H), 5.74 (bt, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 7.12 (m, 3 H).

【 0 1 4 5 】

J . 7 - (2 , 6 - ジメチル - ベンジルアミノ) - 3 - ホルミル - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - ジメチルアミド

30

アルゴンで充填したフラスコ中で、オキシ塩化リン (0.72 ml、1.21 g、7.9 ミリモル) を、7 - (2 , 6 - ジメチル - ベンジルアミノ) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸ジメチルアミド (実施例 11、1.30 g、3.9 ミリモル) を無水 DMF (8 ml) 中に入れた懸濁液に添加した。該反応混合物を 80 で 1 時間加熱した。更なる分量のオキシ塩化リン (0.10 ml、0.17 g、1.1 ミリモル) を添加した後に、その反応を 80 で 40 分間継続した。その褐色の溶液を、重炭酸ナトリウム溶液 (600 ml) とジクロロメタン (200 ml) との氷冷混合物にゆっくりと添加した。二相の混合物を 20 分間攪拌した。相分離を行い、水相をジクロロメタン (2 × 50 ml) で抽出した。合した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして溶剤を蒸発させた。粗生成物を DMF (3 ml) 中に溶かした溶液に、ジクロロメタン (5 ml) 及びジエチルエーテル (10 ml) を添加した。得られた懸濁液を、室温で 30 分間にわたり攪拌し、そして沈殿物を濾過によって単離した。これにより、純粋な表題化合物 (600 mg、43 % 収率) が得られた。

40

【 0 1 4 6 】

注釈 : 結晶化工程を省いて、粗生成物 (約 60 質量 % の表題化合物を含有する) を実施例 13 に記載される還元工程に供することも可能である。

【 0 1 4 7 】

【表 2 9】

$^1\text{H-NMR}$ (dms o - d_6 , 200 MHz): δ = 2.36 (s, 6 H), 2.63 (s, 3 H), 3.02 (s, 6 H), 4.35 (d, 2 H), 6.15 (bt, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 7.17 (m $_c$, 3 H), 10.26 (s, 1 H), 11.72 (bs, 1 H).

【0 1 4 8】

K. エチル [7 - (2 , 6 - ジメチル - ベンジルアミノ) - 3 - ホルミル - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - カルボキシレート]

アルゴンで充填したフラスコ中で、オキシ塩化リン (0 . 2 8 m l , 0 . 4 7 g , 3 . 1 ミリモル) を、エチル [7 - (2 , 6 - ジメチル - ベンジルアミノ) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - カルボキシレート] (実施例 9 , 0 . 5 0 g , 1 . 5 ミリモル) を無水 D M F (3 m l) 中に入れた懸濁液に添加した。暗褐色の溶液が得られ、それを室温で 2 0 分間、そして 8 0 ° で 4 0 分間攪拌した。その反応溶液を、5 0 m l の氷水にゆっくりと注いだ。ジクロロメタン (5 0 m l) を添加し、そして p H 値 6 を、2 N の水酸化ナトリウム溶液で調整した。相分離を行い、水相をジクロロメタン (2 × 1 0 m l) で抽出した。合した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして溶剤を蒸発させた。褐色の油状残留物をフラッシュクロマトグラフィー [3 0 g のシリカゲル、溶出剤 : ジクロロメタン / メタノール = 2 0 : 1 ~ 6 : 4 (容量 / 容量)] によって精製した。表題化合物 (4 0 0 m g , 7 4 % 収率) は、8 0 % 純度 (相応の $^1\text{H-NMR}$ 分光法によって判断した) で単離された。

【0 1 4 9】

【表 3 0】

$^1\text{H-NMR}$ (dms o - d_6 , 200 MHz): δ = 1.37 (t, 3 H), 2.38 (s, 6 H), 2.66 (s, 3 H), 4.37 (m $_c$, 4 H), 6.74 (bt, 1 H), 7.14 (m $_c$, 3 H), 7.29 (s, 1 H), 10.25 (s, 1 H), 12.53 (bs, 1 H).

【0 1 5 0】

L. 6 - クロロ - 3 - ニトロ - 2 - プロピ - 1 - イニル - ピリジン - 4 - イルアミン
アルゴンで充填した火炎乾燥されたフラスコ中で、4 - アミノ - 2 , 6 - ジクロロ - 3 - ニトロピリジン (実施例 B , 1 5 . 0 g , 7 2 ミリモル) を無水 1 , 4 - ジオキサン (6 0 m l) 中に溶かした溶液を、トリ - n - ブチル - 1 - プロピニルスタンナン (2 3 . 1 m l , 2 5 . 0 g , 7 6 ミリモル) 及びビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) ジクロリド (2 . 5 3 g , 3 . 6 ミリモル) で処理した。該反応混合物を 5 0 ° に加熱し、この温度で 4 時間保持し、そしてシリカゲル (5 0 g) の存在下で蒸発させた。フラッシュカラムを 4 0 0 g のシリカゲルで充填し、そこに前記残留物を装填した。殆どの有機スズ化合物が石油エーテル (3 l) での溶出によって分離された後に、表題化合物は石油エーテル / 酢酸エチル = 7 : 3 及び 1 : 1 (容量 / 容量) で溶出した。相応のフラクションを蒸発させることで、褐色の固体が得られ、それを真空中で乾燥させ (1 6 . 1 g) 、そしてそれは $^1\text{H-NMR}$ 分光法によって、表題化合物 (6 3 モル %) 、未変換の出発物質 (2 7 モル %) 、有機スズ化合物 (7 モル %) 及び酢酸エチル (3 モル %) の混合物として分析された。その表題化合物は、更なる精製を行うことなく、実施例 M に記載される還元工程で使用された。

【0 1 5 1】

【表 3 1】

$^1\text{H-NMR}$ (dms o - d_6 , 200 MHz, 混合物、報告された表題化合物のシグナルだけ): δ = 2.09 (s, 3 H), 6.84 (s, 1 H), 7.50 (bs, 2 H).

【0 1 5 2】

M. 6 - クロロ - 2 - プロピ - 1 - イニル - ピリジン - 3 , 4 - ジアミン
6 - クロロ - 3 - ニトロ - 2 - プロピ - 1 - イニル - ピリジン - 4 - イルアミン (実施例 L , 1 6 . 0 g の粗生成物、4 8 ミリモル) をジエチルエーテル (1 2 0 m l) 中に溶かした溶液を、塩化スズ (I I) 二水和物 (1 6 0 . 0 g , 7 0 9 ミリモル) を濃塩酸 (

60 ml) 中に溶かした溶液で処理した。添加速度は、エーテル性溶液の緩慢な沸騰が保持されるように調整した；その試薬の完全な添加には約15分が必要であった。該反応混合物を室温で1時間攪拌し、氷水(1リットル)と酢酸エチル(600 ml)との混合物に注ぎ、そしてその二相混合物のpH値を、6Nの水酸化ナトリウム溶液の添加によって9.6に調整した。その濃密な懸濁液を室温で2時間にわたって攪拌し、そしてCelite 545で濾過した。得られた濾液の相を分離し、そして水相を酢酸エチル(2×200 ml)で抽出した。合した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発乾涸した。その黄色の固体残留物(10.5 g)を、ジクロロメタンとメタノールとの混合物中に溶解させ、そして溶剤を30gのシリカゲルの存在下に蒸発させた。フラッシュカラムを400gのシリカゲルで充填し、そこに前記残留物を装填した。純粋な表題化合物は、酢酸エチル/石油エーテル=1:1(容量/容量)での溶出と、相応のフラクションの蒸発によって単離された(6.0gの黄色の結晶、69%収率)。

【0153】

【表32】

融点：145~146°C

¹H-NMR (dmsO-d₆, 200 MHz): δ = 2.09 (s, 3 H), 4.85 (bs, 2 H), 5.91 (bs, 2 H), 6.37 (s, 1 H).

【0154】

N, 5-クロロ-2-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イルアミン

アルゴンで充填された火炎乾燥されたフラスコ中で、6-クロロ-2-プロピ-1-イニル-ピリジン-3,4-ジアミン(実施例M、2.0g、11ミリモル)を、無水DMF(20ml)中に溶解させた。ヨウ化銅(I)(420mg、2.20ミリモル)を添加し、そして該反応混合物を80°Cに、この温度に予熱された油浴を用いて加熱した。1時間の反応時間後に、溶剤を減圧下で蒸発させた。残留物を水(100ml)及びジクロロメタン(70ml)中に溶解させた。相分離を行い、水相をジクロロメタン(2×70ml)で抽出した。合した有機相をメタノール(30ml)で希釈し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして蒸発乾涸させた。暗褐色の油状の残留物(2.4g)が単離され、それをフラッシュクロマトグラフィー[100gのシリカゲル、溶出剤：ジクロロメタン/メタノール=20:1から7:3(容量/容量)]によって精製した。純粋な表題化合物は、相応のフラクションの蒸発後に得られた(1.35gの黄色の結晶、68%収率)。

【0155】

【表33】

融点：270°C

¹H-NMR (dmsO-d₆, 200 MHz): δ = 2.38 (s, 3 H), 6.04 (bs, 3 H), 6.23 (bs, 1 H), 10.70 (bs, 1 H).

【0156】

産業上利用性

式1、式1及び式1-1の化合物及びそれらの塩(=本発明による有効化合物)は、それらを産業上利用可能にする有用な薬理学的特性を有する。殊に、式1の化合物及びその塩は、温血動物、殊にヒトにおいて、胃酸分泌の著しい阻害及び優れた胃及び腸の保護作用を示す。本願明細書中において、本発明による有効化合物は、作用の高い選択性、作用の有利な持続、殊に良好な腸内活性、重篤な副作用の不在及び広い治療範囲により特徴付けられる。

【0157】

”胃及び腸の保護”とは、本願明細書中において、胃腸疾患、殊に、例えば微生物(例えばヘリコバクターピロリ)、細菌毒素、医薬品(例えばある種の抗炎症薬及び抗リウマチ薬、例えばNSAID類及びCOX阻害剤類)、化学薬品(例えばエタノール)、胃酸又はストレス環境により引き起こされ得る胃腸炎症疾患及び損傷(例えば胃潰瘍、消化性潰瘍、例えば消化性潰瘍出血、十二指腸潰瘍、胃炎、胃酸過多又は医薬品に関連する機能

10

20

30

40

50

性消化不良)の予防及び治療の意味であると解釈される。“胃及び腸の保護”とは、一般知識によれば、制限されないが胸やけ及び/又は逆流が含まれる症状の胃食道逆流疾患(GERD)が含まれると解される。

【0158】

その優れた特性において、本発明による有効化合物は、驚異的にも、抗潰瘍発生特性及び抗分泌特性が確定された種々のモデルにおける先行技術から公知の化合物に明確に勝ることが判明した。その特性のため、本発明による有効化合物は、ヒト医学及び獣医学における使用において顕著に適当であり、その際、前記化合物及び塩は殊に胃及び/又は腸の疾患の治療及び/又は予防のために使用される。

【0159】

従って本発明の他の課題は、上記疾患の治療及び/又は予防において使用するための本発明による有効化合物である。

【0160】

本発明は同様に、前記の疾患の治療及び/又は予防のために使用される医薬品の製造のための、本発明による有効化合物の使用に関する。

【0161】

本発明は更に、上記疾患を治療及び/又は予防するための本発明による有効化合物の使用を含む。

【0162】

本発明の更なる態様は、本発明による有効化合物の1種以上の化合物を含有する医薬品である。

【0163】

医薬品は、有利に自体公知の方法及び当業者に公知の方法によって製造される。医薬品として、本発明による薬理的有効化合物は、それ自体で、又は有利には適当な医薬品助剤又は賦形剤と組み合わせて、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤、坐剤、パッチ剤(例えばTTS)、乳剤、懸濁剤又は液剤の形で使用され、その際、有効化合物の含有率は有利には0.1~95%であり、かつ助剤及び賦形剤の適当な選択によって、有効化合物に厳密に適合された、及び/又は作用の所望の開始及び/又は持続に厳密に適合された医薬品投与形(例えば遅延放出形又は腸溶形)を得ることができる。

【0164】

所望の医薬品製剤のために適当な助剤及び賦形剤は、当業者の専門知識に基づき当業者に公知である。液剤、ゲル形成剤、坐剤基剤、錠剤助剤及び他の有効化合物賦形剤の他に、例えば、酸化防止剤、分散剤、乳化剤、消泡剤、矯臭剤、保存剤、可溶化剤、着色剤、又は殊に浸透促進剤及び錯化剤(例えばシクロデキストリン)を使用することができる。

【0165】

本発明による有効化合物は、経口的、非経口的又は経皮的に投与することができる。

【0166】

一般にヒト医学において、経口投与の場合、約0.01~約20、有利には0.05~5、特に0.1~1.5mg/体重kgの日用量で、所望の結果を達成するために適切である場合には複数の、有利には2~4の個別の投与量の形で本発明による有効化合物を投与することが有利であることが判明した。非経口的治療の場合には、類似の、又は(殊に活性化合物を静脈投与する場合には)概してより低い用量を使用することができる。当業者は自身の専門知識に基づいて、そのつど必要とされる活性化合物の最適な用量及び投与方法を容易に決定することができる。

【0167】

本発明による有効化合物及び/又はそれらの塩を上記疾患の治療のために使用すべき場合には、医薬製剤は、他の薬剤の群の一つ又はそれ以上の薬理的活性成分、例えば：トランライザー(例えばベンゾジアゼピンの群からのもの、例えばジアゼパム)、鎮痙薬(例えばピエタミベリン又はカミロフィン)、抗コリン作用薬(例えばオキシフェンクリミン又はフェンカルバミド)、局所麻酔薬(例えばテトラカイン又はプロカイン)及び

10

20

30

40

50

場合によっては更に酵素、ビタミン又はアミノ酸を含有することもできる。

【0168】

本願明細書中で強調すべきであるものは、特に、本発明による有効化合物と、酸の分泌を抑制する医薬品、例えばH₂プロテイナー（例えばシメチジン、ラニチジン）、H⁺/K⁺ATPase阻害薬（例えばオメプラゾール、パントプラゾール）との組合せ、又は更に、いわゆる抹消性抗コリン作用薬（例えばピレンゼピン、テレンゼピン）との組合せ、又は、主な作用を付加的もしくはさらに付加的な意味で増強し、かつ/又は副作用を排除もしくは低減することを目的としたガストリン拮抗薬との組合せ、又は更に、ヘリコバクターピロリを制御するための抗菌活性物質（例えばセファロスポリン、テトラサイクリン、ペニシリン、マクロライド、ニトロイミダゾール又はそれとは別にビスマス塩）との組合せである。挙げることができる適当な抗菌補助成分は、例えばメズロシリン、アンピシリン、アモキシシリン、セファロチン、セフォキシチン、セフォタキシム、イミペネム、ゲンタマイシン、アミカシン、エリスロマイシン、シプロフロキサシン、メトロニダゾール、クラリスロマイシン、アジスロマイシン及びこれらの組合せ（例えばクラリスロマイシン+メトロニダゾール）である。

10

【0169】

本発明による有効化合物はその優れた胃及び腸の保護作用の観点で、一定の潰瘍発生に有効であることが公知である医薬品（例えば特定の抗炎症薬及び抗リウマチ薬、例えばNSAID類）との自由な、又は固定された組合せのために適切である。更に、本発明による有効化合物は、運動性変性剤との自由な、又は固定された組合せのために適切である。

20

【0170】

薬理学

本発明による式1の化合物の優れた胃保護作用及び胃酸分泌抑制作用を動物実験モデルによる検査において示すことができる。実施例では、以下に記載するモデルで検査した本発明による化合物に、これらの化合物の番号に相応する番号を付した。

【0171】

灌流されるラット胃に対する分泌阻害作用の試験

以下の第A表に、インピボでの、十二指腸内投与/静脈内投与後の灌流されるラット胃のペントガストリンにより刺激される酸分泌に対する本発明による式1の化合物の影響を示す。

30

【0172】

表A:

【0173】

【表34】

番号	用量 ($\mu\text{mol/kg}$) i.d.	用量 ($\mu\text{mol/kg}$) i.v.	酸分泌の阻害 (%)
5	1		> 30 %
6	1		> 30 %
7		2	> 80 %
12	3		> 60 %
14	1		> 50 %

40

【0174】

方法

麻酔処理したラット（CDラット、メス、200~250g；1.5g/kg i.m. ウレタン）の腹部を気管切開後に正中上腹部切開により開放し、かつPVCカテーテルを経口により食道に固定し、かつチューブの端部がちょうど胃管腔に設置されるように幽

50

門を介してもう1つのカテーテルを固定した。幽門から通るカテーテルは側方の開放部を
通って外側の右腹壁に通じていた。

【0175】

完全に洗浄した後(約50~100ml)、暖かい(37℃)生理NaCl溶液を連続
的に胃に通過させた(0.5ml/分、pH6.8~6.9; Braun-Unita
I)。pH(pHメーター632、ガラス電極EA147; $r = 5\text{mm}$ 、Metrohm
)及び、新たに調製した0.01NのNaOH溶液で滴定し、pH7(Dosimat
665 Metrohm)とすることにより、分泌されたHClをそのつど15分間隔で
回収された流出液において測定した。

【0176】

胃液分泌を、同時に、手術(つまり2つの予備的なフラクションの測定後)の終了の約
30分後に静脈内ペントガストリン(左大腿静脈)の $1\mu\text{g}/\text{kg}$ (=1.65ml/h
)の連続的な注入により刺激した。試験すべき物質を十二指腸内(物質7は静脈内)に液
体体積 $2.5\text{ml}/\text{kg}$ でペントガストリンの連続的な注入の開始60分後に投与した。

【0177】

動物の体温を赤外線照射及び加熱パッドにより一定の $37.8\sim 38$ ℃に維持した(自
動、直腸温度センサによる無段制御)。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/053729

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D471/04 A61K31/495		
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		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/28322 A (DAHLSTROEM MIKAEL ; AMIN KOSRAT (SE); ASTRA AB (SE); NORDBERG PETER (S) 10 June 1999 (1999-06-10) cited in the application Claim 1; abstract	1-14
A	WO 00/10999 A (DAHLSTROEM MIKAEL ; AMIN KOSRAT (SE); ASTRA AB (SE); NORDBERG PETER (S) 2 March 2000 (2000-03-02) claim 1; Abstract	1-14
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		*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
E earlier document but published on or after the international filing date		*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
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)		*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.
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		*G* document member of the same patent family
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 18 November 2005		Date of mailing of the international search report 30/11/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Wolf, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/053729**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 13
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 13 is directed to a method of treatment of the human/animal body (Article 52(4) EPC), the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/053729

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9928322	A	10-06-1999	AT 233263 T 15-03-2003
			AU 752187 B2 12-09-2002
			AU 1356599 A 16-06-1999
			BR 9814755 A 03-10-2000
			CA 2311798 A1 10-06-1999
			CN 1284078 A 14-02-2001
			CZ 20001947 A3 15-11-2000
			DE 69811735 D1 03-04-2003
			DE 69811735 T2 18-12-2003
			DK 1042324 T3 05-05-2003
			EE 200000315 A 15-10-2001
			EP 1042324 A1 11-10-2000
			ES 2191356 T3 01-09-2003
			HK 1030216 A1 20-06-2003
			HU 0100601 A2 28-09-2001
			ID 24730 A 03-08-2000
			JP 2001525322 T 11-12-2001
			NO 20002721 A 28-07-2000
			NZ 504355 A 21-12-2001
			PL 340920 A1 12-03-2001
			PT 1042324 T 30-06-2003
			RU 2241000 C2 27-11-2004
			SK 6742000 A3 12-03-2001
			TR 200001530 T2 21-11-2000
			TW 515798 B 01-01-2003
			US 6518270 B1 11-02-2003
			ZA 9810468 A 21-05-1999
WO 0010999	A	02-03-2000	AT 242242 T 15-06-2003
			AU 770511 B2 26-02-2004
			AU 5767899 A 14-03-2000
			BR 9913102 A 08-05-2001
			CA 2339372 A1 02-03-2000
			CN 1323308 A 21-11-2001
			DE 69908608 D1 10-07-2003
			DE 69908608 T2 29-04-2004
			DK 1105390 T3 22-09-2003
			EP 1105390 A2 13-06-2001
			ES 2201769 T3 16-03-2004
			HK 1036274 A1 05-12-2003
			JP 2002523414 T 30-07-2002
			NO 20010861 A 10-04-2001
			NZ 509744 A 30-05-2003
			PT 1105390 T 31-10-2003
			US 6613775 B1 02-09-2003
ZA 200100911 A 02-05-2002			

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 1/06 (2006.01)			A 6 1 P	1/14		
A 6 1 P 1/08 (2006.01)			A 6 1 P	1/06		
A 6 1 P 43/00 (2006.01)			A 6 1 P	1/08		
			A 6 1 P	43/00	1 0 5	

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

(74) 代理人 100110593

弁理士 杉本 博司

(74) 代理人 100114890

弁理士 アイゼル・フェリックス＝ラインハルト

(74) 代理人 230100044

弁護士 ラインハルト・アイゼル

(72) 発明者 ヴィルム ブーア

ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ツム キルヒェンヴァルト 2 0

(72) 発明者 ペーター ヤン ツィンマーマン

ドイツ連邦共和国 ラドルフツェル ツム レルヒェンタール 4 3 / 1

(72) 発明者 クリストフ ブレーム

ドイツ連邦共和国 コンスタンツ リーヒェンタールシュトラッセ 8

(72) 発明者 ヴィットリア エム キエーザ

ドイツ連邦共和国 コンスタンツ アルペンシュトラッセ 5

(72) 発明者 ゲルハルト グルトラー

ドイツ連邦共和国 コンスタンツ メーアスブルガーシュトラッセ 4

(72) 発明者 ヴォルフガング・アレクサンダー ジーモン

ドイツ連邦共和国 コンスタンツ シューベルトシュトラッセ 1 7

(72) 発明者 ヴォルフガング クローマー

ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ヒンターハウザーシュトラッセ 5

(72) 発明者 シュテファン ポスティウス

ドイツ連邦共和国 コンスタンツ アウシュトラッセ 4 ベー

(72) 発明者 アンドレアス パルマー

ドイツ連邦共和国 ジンゲン メークデベルクシュトラッセ 2

F ターム(参考) 4C065 AA04 BB04 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ02 JJ07 KK02 KK04

LL01 PP01 QQ02

4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 NA14 ZA66 ZA68 ZA69

ZA73 ZB21 ZC51