

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2011-236221

(P2011-236221A)

(43) 公開日 平成23年11月24日(2011.11.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 239/48 (2006.01)</b>	C07D 239/48 CSP	4C076
<b>A61K 31/505 (2006.01)</b>	A61K 31/505	4C084
<b>A61P 31/18 (2006.01)</b>	A61P 31/18	4C086
<b>A61K 9/14 (2006.01)</b>	A61K 9/14	
<b>A61K 45/00 (2006.01)</b>	A61K 45/00	

審査請求 有 請求項の数 46 O L (全 131 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-134088 (P2011-134088)	(71) 出願人	390033008
(22) 出願日	平成23年6月16日 (2011. 6. 16)		ジヤンセン・ファーマシューチカ・ナーム
(62) 分割の表示	特願2009-259107 (P2009-259107)		ローゼ・フェンノートシャツプ
原出願日	平成14年8月9日 (2002. 8. 9)		JANSEN PHARMACEUTI
(31) 優先権主張番号	01203090.4		CA NAAMLOZE VENNOOT
(32) 優先日	平成13年8月13日 (2001. 8. 13)		SCHAP
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		ベルギー・ビー-2340-ビールセ・ト
(31) 優先権主張番号	02077748.8	(74) 代理人	110000741
(32) 優先日	平成14年6月10日 (2002. 6. 10)		特許業務法人小田島特許事務所
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		

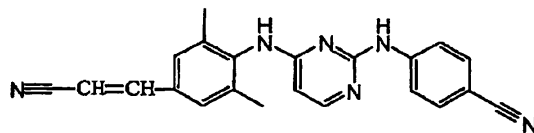
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 HIV阻害性ピリミジン誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 ヒト免疫不全ウイルス (HIV) の複製を阻害し、特に既知の医薬に対して耐性になった菌株の複製を阻害する薬物の提供。

【解決手段】 次式



で示される化合物。本薬剤は、1000nmより小さい有効平均粒子寸法を維持するのに十分な量のその表面上に吸着された表面改質剤を有するナノ粒子の形態であることが好ましく、表面改質剤は非イオン性またはアニオン性界面活性剤であることが好ましい。

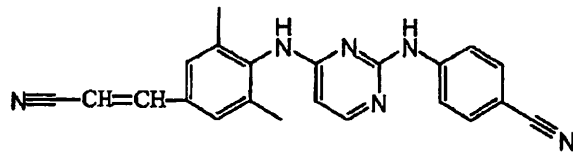
【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

以下の構造

## 【化 1】

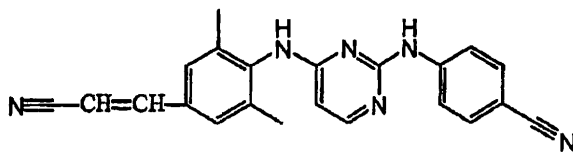


を有する化合物である 4 - [ [ 4 - [ [ 4 - ( 2 - シアノエテニル ) - 2 , 6 - ジメチルフェニル ] アミノ ] - 2 - ピリミジニル ] アミノ ] ベンゾニトリル、その N - オキシド、薬剤学的に許容可能な付加塩、第四級アミンまたは立体化学的異性体形態。 10

## 【請求項 2】

化合物が以下の構造

## 【化 2】

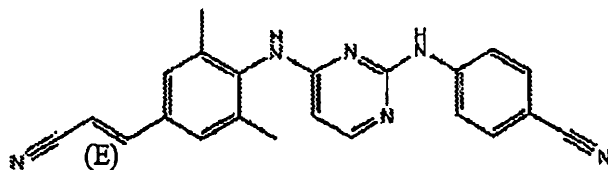


を有する 4 - [ [ 4 - [ [ 4 - ( 2 - シアノエテニル ) - 2 , 6 - ジメチルフェニル ] アミノ ] - 2 - ピリミジニル ] アミノ ] ベンゾニトリルの立体化学的異性体形態、その N - オキシド、薬剤学的に許容可能な付加塩または第四級アミンである、請求項 1 に記載の化合物。 20

## 【請求項 3】

化合物が以下の構造

## 【化 3】



を有する 4 - [ [ 4 - [ [ 4 - ( 2 - シアノエテニル ) - 2 , 6 - ジメチルフェニル ] アミノ ] - 2 - ピリミジニル ] アミノ ] ベンゾニトリル ( E )、その N - オキシド、薬剤学的に許容可能な付加塩または第四級アミンである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。 30

## 【請求項 4】

化合物が 4 - [ [ 4 - [ [ 4 - ( 2 - シアノエテニル ) - 2 , 6 - ジメチルフェニル ] アミノ ] - 2 - ピリミジニル ] アミノ ] ベンゾニトリル ( E ) である、請求項 3 に記載の化合物。 40

## 【請求項 5】

化合物が 4 - [ [ 4 - [ [ 4 - ( 2 - シアノエテニル ) - 2 , 6 - ジメチルフェニル ] アミノ ] - 2 - ピリミジニル ] アミノ ] ベンゾニトリル ( E ) の薬剤学的に許容可能な付加塩である、請求項 3 に記載の化合物。

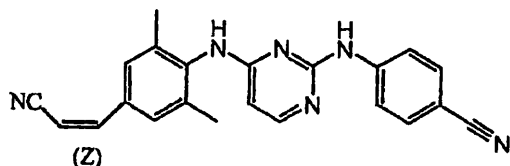
## 【請求項 6】

化合物が 4 - [ [ 4 - [ [ 4 - ( 2 - シアノエテニル ) - 2 , 6 - ジメチルフェニル ] アミノ ] - 2 - ピリミジニル ] アミノ ] ベンゾニトリル ( E ) の塩酸塩である、請求項 5 に記載の化合物。

## 【請求項 7】

化合物が以下の構造

## 【化 4】



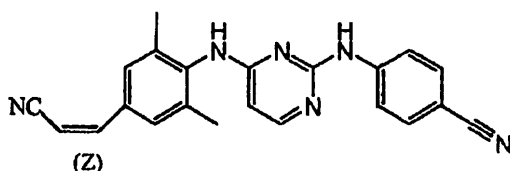
を有する 4 - [ [ 4 - [ [ 4 - ( 2 - シアノエテニル ) - 2 , 6 - ジメチルフェニル ] アミノ ] - 2 - ピリミジニル ] アミノ ] ベンゾニトリル ( Z )、その N - オキシド、薬剤学的に許容可能な付加塩または第四級アミンである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

10

## 【請求項 8】

化合物が以下の構造

## 【化 5】



を有する 4 - [ [ 4 - [ [ 4 - ( 2 - シアノエテニル ) - 2 , 6 - ジメチルフェニル ] アミノ ] - 2 - ピリミジニル ] アミノ ] ベンゾニトリル ( Z ) である、請求項 7 に記載の化合物。

20

## 【請求項 9】

医薬としての使用のための請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項 10】

H I V ( ヒト免疫不全ウイルス ) 感染症の予防または処置用医薬の製造のための請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物の使用。

## 【請求項 11】

医薬耐性 H I V 感染症の予防または処置用医薬の製造のための請求項 10 に記載の化合物の使用。

30

## 【請求項 12】

H I V 感染症の処置用医薬の製造のための請求項 10 または 11 に記載の化合物の使用。

## 【請求項 13】

薬剤学的に許容可能な担体および有効成分としての治療有効量の請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物を含んでなる薬剤組成物。

## 【請求項 14】

請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物が 1000 nm より小さい有効平均粒子寸法を維持するのに十分な量のその表面上に吸着された表面改質剤を有するナノ粒子の形態である、請求項 13 に記載の薬剤組成物。

40

## 【請求項 15】

表面改質剤が非イオン性またはアニオン性界面活性剤である、請求項 14 に記載の薬剤組成物。

## 【請求項 16】

治療有効量の請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物を薬剤学的に許容可能な担体と密に混合することを特徴とする、請求項 13 に記載の薬剤組成物の製造方法。

## 【請求項 17】

H I V 感染症の処置における同時、別個または順次的使用のための組み合わせ調剤としての、( a ) 請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物および ( b ) 別の抗レトロウイルス化合物を含有する製品。

50

## 【請求項 18】

薬剤学的に許容可能な担体、並びに有効成分としての (a) 請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物および (b) 別の抗レトロウイルス化合物を含んでなる薬剤組成物。

## 【請求項 19】

請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物および別の抗レトロウイルス化合物の組み合わせ。

## 【請求項 20】

別の抗レトロウイルス化合物がヌクレオシド逆転写酵素阻害剤である、請求項 17、18 または 19 に記載の製品、薬剤組成物または組み合わせ。

## 【請求項 21】

ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤がジドブジン (zidovudine)、ジダノシン (didanosine)、ザルシタビン (zalcitabine)、ラミブジン (lamivudine)、スタブジン (stavudine) またはアバカビル (abacavir) から選択される、請求項 20 に記載の製品、薬剤組成物または組み合わせ。

## 【請求項 22】

別の抗レトロウイルス化合物がヌクレオシド類似逆転写酵素阻害剤である、請求項 17、18 または 19 に記載の製品、薬剤組成物または組み合わせ。

## 【請求項 23】

ヌクレオシド類似逆転写酵素阻害剤がテノフォビル (tenofovir) である、請求項 22 に記載の製品、薬剤組成物または組み合わせ。

## 【請求項 24】

別の抗レトロウイルス化合物がプロテアーゼ阻害剤である、請求項 17、18 または 19 に記載の製品、薬剤組成物または組み合わせ。

## 【請求項 25】

プロテアーゼ阻害剤がインジナビル (indinavir)、リトナビル (ritonavir)、サキナビル (saquinavir)、ロピナビル (lopinavir)、ネルフィナビル (nelfinavir)、アンプレナビル (amprenavir)、BMS-232632 または VX-175 から選択される、請求項 24 に記載の製品、薬剤組成物または組み合わせ。

## 【請求項 26】

(a) 請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物、および  
(b) 1 種もしくはそれ以上の薬剤学的に許容可能な水溶性重合体  
を含んでなる固体分散液。

## 【請求項 27】

請求項 3 ~ 6 のいずれかに記載の化合物を含んでなる、請求項 26 に記載の固体分散液。

## 【請求項 28】

請求項 4 に記載の化合物を含んでなる、請求項 27 に記載の固体分散液。

## 【請求項 29】

水溶性重合体が 20 における 2% (w/v) 水溶液中への溶解時に 1 ~ 5000 mPa·s の見掛け粘度を有する重合体である、請求項 26 ~ 28 のいずれかに記載の固体分散液。

## 【請求項 30】

水溶性重合体が 20 における 2% (w/v) 水溶液中への溶解時に 1 ~ 700 mPa·s の見掛け粘度を有する重合体である、請求項 29 に記載の固体分散液。

## 【請求項 31】

水溶性重合体が 20 における 2% (w/v) 水溶液中への溶解時に 1 ~ 100 mPa·s の見掛け粘度を有する重合体である、請求項 30 に記載の固体分散液。

## 【請求項 32】

水溶性重合体がアルキルセルロース類、ヒドロキシアルキルセルロース類、ヒドロキシ

10

20

30

40

50

アルキルアルキルセルロース類、カルボキシアルキルセルロース類、カルボキシアルキルセルロース類のアルカリ金属塩類、カルボキシアルキルアルキルセルロース類、カルボキシアルキルセルロースエステル類、澱粉、ペクチン類、キチン誘導体、二 - 、オリゴ - および多糖類、アルギン酸またはそのアルカリ金属およびアンモニウム塩類、カラゲナン類、ガラクトマンナン類、トラガカント、寒天、アラビアゴム、グアーゴムおよびキサンタンゴム、ポリアクリル酸類およびそれらの塩類、ポリメタクリル酸類およびそれらの塩類、メタクリレート共重合体、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドンと酢酸ビニルの共重合体、ポリビニルアルコールとポリビニルピロリドンの組み合わせ、ポリアルキレンオキシド類、エチレンオキシドとプロピレンオキシドの共重合体、シクロデキストリン類から選択される、請求項 29 ~ 31 のいずれかに記載の固体分散液。

10

【請求項 33】

水溶性重合体がヒドロキシプロピルメチルセルロースである、請求項 32 に記載の固体分散液。

【請求項 34】

( a ) および ( b ) を含んでなる固溶体の形態である、請求項 26 ~ 33 のいずれかに記載の固体分散液。

【請求項 35】

固体分散液が非晶質、微結晶性もしくは結晶性 ( a ) 、または非晶質、微結晶性もしくは結晶性 ( b ) 、或いは両者が、( b ) もしくは ( a ) を含んでなる別の相、または ( a ) および ( b ) を含んでなる固溶体の中に大体均一に分散されている範囲または小さい領域を有する系である、請求項 26 ~ 33 のいずれかに記載の固体分散液。

20

【請求項 36】

請求項 26 ~ 35 のいずれかに記載の固体分散液よりなる粒子。

【請求項 37】

粒子が 600  $\mu\text{m}$  より小さい粒子寸法を有する、請求項 36 に記載の粒子。

【請求項 38】

粒子が 400  $\mu\text{m}$  より小さい粒子寸法を有する、請求項 37 に記載の粒子。

【請求項 39】

粒子が 125  $\mu\text{m}$  より小さい粒子寸法を有する、請求項 38 に記載の粒子。

30

【請求項 40】

二成分 ( a ) および ( b ) を適当な溶媒中に溶解させそして生じた溶液を噴霧乾燥器のノズルを通して噴霧し、引き続き生じた小滴から溶媒を高められた温度で蒸発させる段階を含んでなる、請求項 26 ~ 39 のいずれかに記載の固体分散液を製造する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、HIV ( ヒト免疫不全ウイルス ) 複製阻害性質を有するピリミジン誘導体に関する。本発明はさらに、それらの製造方法およびそれらを含んでなる薬剤組成物にも関する。本発明はまた、HIV 感染症の予防または処置用医薬の製造のための該化合物の使用にも関する。

40

【背景技術】

【0002】

本化合物に構造的に関連する化合物は先行技術に開示されている。

【0003】

国際公開 W O 9 9 / 5 0 2 5 0 パンフレットおよび国際公開 W O 0 0 / 2 7 8 2 5 パンフレットは HIV 複製阻害性質を有する置換されたアミノピリミジン類を開示している ( 特許文献 1 および特許文献 2 参照 ) 。国際公開 W O 9 7 / 1 9 0 6 5 パンフレットは蛋白質キナーゼ阻害剤として有用な置換された 2 - アニリノピリミジン類を開示している ( 特許文献 3 参照 ) 。国際公開 W O 0 0 / 6 2 7 7 8 パンフレットは環式の蛋白質チロシンキ

50

ナーゼ阻害剤に関する（特許文献4参照）。国際公開W O 9 8 / 4 1 5 1 2パンフレットは蛋白質キナーゼ阻害剤として有用な置換された2 - アニリノピリミジン類を記載している（特許文献5参照）。米国特許第5, 691, 364号明細書はベンズアミジン誘導体および抗凝血剤としてのそれらの使用を記載している（特許文献6参照）。国際公開W O 0 0 / 7 8 7 3 1パンフレットは脈管形成に関連する疾病の予防および処置において有用なK D RキナーゼまたはF G F rキナーゼ阻害剤としての5 - シアノ - 2 - アミノピリミジン誘導体を記載している（特許文献7参照）。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

10

【特許文献1】国際公開W O 9 9 / 5 0 2 5 0パンフレット

【特許文献2】国際公開W O 0 0 / 2 7 8 2 5パンフレット

【特許文献3】国際公開W O 9 7 / 1 9 0 6 5パンフレット

【特許文献4】国際公開W O 0 0 / 6 2 7 7 8パンフレット

【特許文献5】国際公開W O 9 8 / 4 1 5 1 2パンフレット

【特許文献6】米国特許第5, 691, 364号明細書

【特許文献7】国際公開W O 0 0 / 7 8 7 3 1パンフレット

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

20

本発明の化合物は先行技術化合物と、構造、薬理学的活性および/または薬理学的能力において異なる。予期せぬことに、本発明の化合物がヒト免疫不全ウイルス（H I V）の複製を阻害する改良された能力を有すること、特にそれらが突然変異菌株、すなわち1種もしくは複数の既知の医薬に対して耐性になった菌株（医薬または複数医薬耐性H I V菌株）、の複製を阻害する改良された能力を有すること、が見出された。

【課題を解決するための手段】

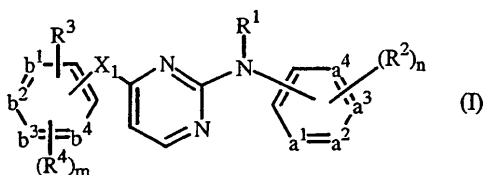
【0006】

本発明は、式

【0007】

【化1】

30



【0008】

[式中、

- a<sup>1</sup> = a<sup>2</sup> - a<sup>3</sup> = a<sup>4</sup> - は式

【0009】

40

【化2】

-CH=CH-CH=CH- (a-1);

-N=CH-CH=CH- (a-2);

-N=CH-N=CH- (a-3);

-N=CH-CH=N- (a-4);

-N=N-CH=CH- (a-5);

【0010】

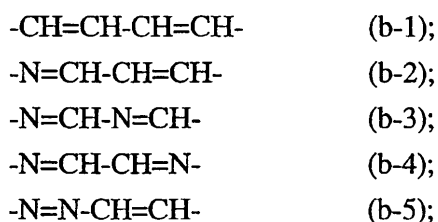
の2価基を表し、

- b<sup>1</sup> = b<sup>2</sup> - b<sup>3</sup> = b<sup>4</sup> - は式

50

【 0 0 1 1 】

【化 3】



【 0 0 1 2 】

10

の 2 価基を表し、

$n$  は 0、1、2、3 または 4 であり、そして  $-a^1 = a^2 - a^3 = a^4 -$  が  $(a - 1)$  である場合には、 $n$  は 5 でもあることができ、

$m$  は 1、2、3 であり、そして  $-b^1 = b^2 - b^3 = b^4 -$  が  $(b - 1)$  である場合には、 $m$  は 4 でもあることができ、

$R^1$  は水素；アール；ホルミル； $C_{1-6}$  アルキルカルボニル； $C_{1-6}$  アルキル； $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル；ホルミル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニルオキシで置換された  $C_{1-6}$  アルキル； $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニルで置換された  $C_{1-6}$  アルキルオキシ  $C_{1-6}$  アルキルカルボニルであり、

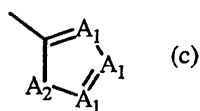
20

各  $R^2$  は独立してヒドロキシ、ハロ、場合によりシアノもしくは  $-C(=O)R^6$  で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、場合により 1 個もしくはそれ以上のハロゲン原子もしくはシアノで置換されていてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル、場合により 1 個もしくはそれ以上のハロゲン原子もしくはシアノで置換されていてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ-もしくはジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ、ポリハロメチル、ポリハロメチルチオ、 $-S(=O)_p R^6$ 、 $-NH-S(=O)_p R^6$ 、 $-C(=O)R^6$ 、 $-NH-C(=O)H$ 、 $-C(=O)NHNH_2$ 、 $-NHC(=O)R^6$ 、 $-C(=NH)R^6$  または式

【 0 0 1 3 】

30

【化 4】



【 0 0 1 4 】

の基であり、

ここで各  $A_1$  は独立して N、CH または  $CR^6$  であり、そして

$A_2$  は NH、O、S または  $NR^6$  であり、

$X_1$  は  $-NR^5-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $C_{1-4}$  アルカンジイル、 $-CHOH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)_p-$ 、 $-X_2-C_{1-4}$  アルカンジイル - または  $-C_{1-4}$  アルカンジイル -  $X_2-$  であり、

40

$X_2$  は  $-NR^5-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CHOH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)_p-$  であり、

$R^3$  は  $NHR^{13}$ ； $NR^{13}R^{14}$ ； $-C(=O)-NHR^{13}$ ； $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ； $-C(=O)-R^{15}$ ； $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$ ；シアノ、 $NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$  アルキルもしくは  $R^7$  から各々独立して選択される 1 個もしくはそれ以上の置換基で置換された  $C_{1-6}$  アルキル；シアノ、 $NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$  アルキルもしくは  $R^7$  から各々独立して選択される 1 個もしくはそれ以上の置換基で置換さ

50

れ且つ同一炭素原子に結合された2個の水素原子が  $C_{1-4}$  アルカンジイルにより置換された  $C_{1-6}$  アルキル；ヒドロキシおよびシアノ、 $NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$  アルキルもしくは  $R^7$  から選択される第二の置換基で置換された  $C_{1-6}$  アルキル；場合によりシアノ、 $NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$  アルキルもしくは  $R^7$  から各々独立して選択される1個もしくはそれ以上の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルオキシ  $C_{1-6}$  アルキル；ハロ、シアノ、 $NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$  アルキルもしくは  $R^7$  から各々独立して選択される1個もしくはそれ以上の置換基で置換された  $C_{2-6}$  アルケニル；ハロ、シアノ、 $NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$  アルキルもしくは  $R^7$  から各々独立して選択される1個もしくはそれ以上の置換基で置換された  $C_{2-6}$  アルキニル； $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$  アルキル； $R^7$  または  $-X_3-R^7$  であり、

$X_3$  は  $-NR^5-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)_p-$ 、 $-X_2-C_{1-4}$  アルカンジイル、 $-C_{1-4}$  アルカンジイル- $X_2$ <sub>a</sub>、 $-C_{1-4}$  アルカンジイル- $X_2$ <sub>b</sub>- $C_{1-4}$  アルカンジイル、 $-C(=N-OR^8)-C_{1-4}$  アルカンジイル-であり、

$X_2$ <sub>a</sub> は  $-NH-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)_p-$  であり、そして

$X_2$ <sub>b</sub> は  $-NH-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)_p-$  であり、

$R^4$  はハロ、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ、シアノ、ニトロ、ポリハロ  $C_{1-6}$  アルキル、ポリハロ  $C_{1-6}$  アルキルオキシ、アミノカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、ホルミル、アミノ、モノ-もしくはジ( $C_{1-4}$  アルキル)アミノまたは  $R^7$  であり、

$R^5$  は水素；アリアル；ホルミル； $C_{1-6}$  アルキルカルボニル； $C_{1-6}$  アルキル； $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル；ホルミル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニルもしくは  $C_{1-6}$  アルキルカルボニルオキシで置換された  $C_{1-6}$  アルキル； $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニルで置換された  $C_{1-6}$  アルキルオキシ  $C_{1-6}$  アルキルカルボニルであり、

$R^6$  は  $C_{1-4}$  アルキル、アミノ、モノ-もしくはジ( $C_{1-4}$  アルキル)アミノまたはポリハロ  $C_{1-4}$  アルキルであり、

$R^7$  は単環式、二環式もしくは三環式の飽和、部分的飽和または芳香族炭素環、或いは単環式、二環式もしくは三環式の飽和、部分的飽和または芳香族複素環であり、ここで該炭素環または複素環系の各々は場合によりハロ、ヒドロキシ、メルカプト、 $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル、アミノ  $C_{1-6}$  アルキル、モノもしくはジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ  $C_{1-6}$  アルキル、ホルミル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、シアノ、ニトロ、ポリハロ  $C_{1-6}$  アルキル、ポリハロ  $C_{1-6}$  アルキルオキシ、アミノカルボニル、 $-CH(=N-O-R^8)$ 、 $R^7$ <sup>a</sup>、 $-X_3-R^7$ <sup>a</sup> または  $R^7$ <sup>a</sup>- $C_{1-4}$  アルキルから各々独立して選択される1、2、3、4もしくは5個の置換基で置換されていてもよく、

$R^7$ <sup>a</sup> は単環式、二環式もしくは三環式の飽和、部分的飽和または芳香族炭素環、或いは単環式、二環式もしくは三環式の飽和、部分的飽和または芳香族複素環であり、ここで該炭素環または複素環系の各々は場合によりハロ、ヒドロキシ、メルカプト、 $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル、アミノ  $C_{1-6}$  アルキル、モノもしくはジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ  $C_{1-6}$  アルキル、ホルミル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、シアノ、ニトロ、ポリハロ  $C_{1-6}$  アルキル、ポリハロ  $C_{1-6}$  アルキルオキシ、アミノカルボニル、 $-CH(=N-O-R^8)$  から各々独立して選択される

10

20

30

40

50



1、2、3、4もしくは5個の置換基で置換されていてもよく、

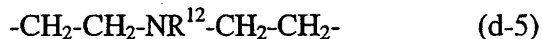
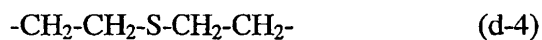
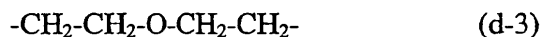
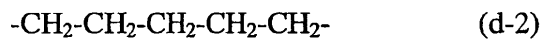
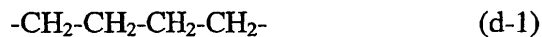
$R^8$  は水素、 $C_{1-4}$  アルキル、アリアルまたはアリアル  $C_{1-4}$  アルキルであり、

$R^9$  および  $R^{10}$  は各々独立して水素；ヒドロキシ； $C_{1-6}$  アルキル； $C_{1-6}$  アルキルオキシ； $C_{1-6}$  アルキルカルボニル； $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル；アミノ；モノ-もしくはジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ；モノ-もしくはジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノカルボニル； $-CH(=NR^{11})$  または  $R^7$  であり、ここで上記の  $C_{1-6}$  アルキル基の各々は場合により且つ各々個別にヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキルオキシ、カルボキシル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル、シアノ、アミノ、イミノ、モノ-もしくはジ ( $C_{1-4}$  アルキル) アミノ、ポリハロメチル、ポリハロメチルオキシ、ポリハロメチルチオ、 $-S(=O)_p R^6$ 、 $-NH-S(=O)_p R^6$ 、 $-C(=O)R^6$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-C(=O)NHNH_2$ 、 $-NHC(=O)R^6$ 、 $-C(=NH)R^6$ 、 $R^7$  から各々独立して選択される1もしくは2個の置換基で置換されていてもよく、或いは

$R^9$  および  $R^{10}$  は一緒になって式

【0015】

【化5】



【0016】

の2価または3価基を形成することができ、

$R^{11}$  はシアノ；場合により  $C_{1-4}$  アルキルオキシ、シアノ、アミノ、モノ-もしくはジ ( $C_{1-4}$  アルキル) アミノまたはアミノカルボニルで置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル； $C_{1-4}$  アルキルカルボニル； $C_{1-4}$  アルキルオキシカルボニル；アミノカルボニル；モノ-もしくはジ ( $C_{1-4}$  アルキル) アミノカルボニルであり、

$R^{12}$  は水素または  $C_{1-4}$  アルキルであり、

$R^{13}$  および  $R^{14}$  は各々独立して場合によりシアノもしくはアミノカルボニルで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、場合によりシアノもしくはアミノカルボニルで置換されていてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル、場合によりシアノもしくはアミノカルボニルで置換されていてもよい  $C_{2-6}$  アルキニルであり、

$R^{15}$  はシアノもしくはアミノカルボニルで置換された  $C_{1-6}$  アルキルであり、

$R^{16}$  は場合によりシアノもしくはアミノカルボニルで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、または  $R^7$  であり、

$p$  は1または2であり、

アリアルはフェニル、またはハロ、ヒドロキシ、メルカプト、 $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル、アミノ  $C_{1-6}$  アルキル、モノもしくはジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、シアノ、ニトロ、ポリハロ  $C_{1-6}$  アルキル、ポリハロ  $C_{1-6}$  アルキルオキシ、アミノカルボニル、 $R^7$  または  $-X_3-R^7$  から各々独立して選択される1、2、3、4もしくは5個の置換基で置換されたフェニルである]

の化合物、そのN-オキシド、薬剤学的に許容可能な付加塩、第四級アミンまたは立体化学的異性体形態に関する。

【発明を実施するための形態】

10

20

30

40

50

## 【0017】

以上または以下で使用される際に、 $C_{1-4}$  アルキルは基としてまたは基の一部として、炭素数が1~4の直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和炭化水素基、例えばメチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、ブチル、を定義し； $C_{1-6}$  アルキルは基としてまたは基の一部として、炭素数が1~6の直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和炭化水素基、例えば $C_{1-4}$  アルキルに関して定義した基並びにペンチル、ヘキシル、2-メチルブチルなど、を定義し； $C_{2-6}$  アルキルは基としてまたは基の一部として、炭素数が2~6の直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和炭化水素基、例えばエチル、プロピル、1-メチルエチル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、2-メチルブチルなど、を定義し； $C_{1-4}$  アルカンジイルは炭素数が1~4の直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和2価炭化水素基、例えばメチレン、1,2-エタンジイルもしくは1,2-エチリデン、1,3-プロパンジイルもしくは1,3-プロピリデン、1,4-ブタンジイルもしくは1,4-ブチリデンなど、を定義し、 $C_{3-7}$  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、シクロヘキシルおよびシクロヘプチドを総称し、 $C_{2-6}$  アルケニルは炭素数が2~6であり且つ1個の二重結合を有する直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和炭化水素基、例えばエテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニルなど、を定義し； $C_{2-6}$  アルキニルは炭素数が2~6であり且つ1個の三重結合を有する直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和炭化水素基、例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなど、を定義し；単環式、二環式または三環式の飽和炭素環は1、2または3個の環よりなる環系を表し、該環系は炭素原子だけから構成され且つ該環系は単結合だけを含有し；単環式、二環式または三環式の部分的飽和炭素環は1、2または3個の環よりなる環系を表し、該環系は炭素原子だけから構成され且つ少なくとも1個の二重結合を含んでなり、但し条件として環系は芳香族環系でなく；単環式、二環式または三環式の芳香族炭素環は1、2または3個の環よりなる芳香族環系を表し、該環系は炭素原子だけから構成され；芳香族の用語は当業者に既知でありそして $4n+2$ 個の電子、すなわち6, 10, 14個などの $\pi$ -電子、の環状共役系を示す（ヒュッケル則）。単環式、二環式または三環式の飽和複素環は1、2または3個の環よりなり且つO、NまたはSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含んでなる環系を表し、該環系は単結合だけを含有し；単環式、二環式または三環式の部分的飽和複素環は1、2または3個の環よりなり且つO、NまたはSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子および少なくとも1個の二重結合を含んでなる環系を表し、但し条件として環系は芳香族環系でなく；単環式、二環式または三環式の芳香族複素環は1、2または3個の環よりなり且つO、NまたはSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含んでなる芳香族環系を表す。

10

20

30

## 【0018】

単環式、二環式または三環式の飽和炭素環の個別例は、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、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスシクロ[4, 2, 0]オクタニル、シクロノナニル、シクロデカニル、デカヒドロナフタレニル、テトラデカヒドロアントラセニルなどである。

## 【0019】

単環式、二環式または三環式の部分的飽和炭素環の個別例は、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘブテニル、シクロオクテニル、ビスシクロ[4, 2, 0]オクテニル、シクロノネニル、シクロデセニル、オクタヒドロナフタレニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレニル、1, 2, 3, 4, 4a, 9, 9a, 10-オクタヒドロ-アントラセニルなどである。

40

## 【0020】

単環式、二環式または三環式の芳香族炭素環の個別例は、フェニル、ナフタレニル、アントラセニルである。

## 【0021】

単環式、二環式または三環式の飽和複素環の個別例は、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ジオキサニル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロチエニル、

50

ジヒドロオキサゾリル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、オキサジアゾリジニル、トリアゾリジニル、チアジアゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ヘキサヒドロピラジニル、ジオキサニル、モルホリニル、ジチアニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、トリチアニル、デカヒドロキノリニル、オクタヒドロインドリルなどである。

【0022】

単環式または二環式の部分的飽和複素環の個別例は、ピロリニル、イミダゾリニル、ピラゾリニル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、1,3-ベンゾジオキサソリル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサニル、インドリニルなどである。

【0023】

単環式、二環式または三環式の芳香族複素環の個別例は、アゼチル、オキセチリデニル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、ピラニル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、イソベンゾチエニル、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾキサゾリル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キノリジニル、フトラジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、テリジニル、ベンゾピラニル、ピロロピリジル、チエノピリジル、フロピリジル、イソチアゾロピリジル、チアゾロピリジル、イソキサゾロピリジル、オキサゾロピリジル、ピラゾロピリジル、イミダゾピリジル、ピロロピラジニル、チエノピラジニル、フロピラジニル、イソチアゾロピラジニル、チアゾロピラジニル、イソキサゾロピラジニル、オキサゾロピラジニル、ピラゾロピラジニル、イミダゾピラジニル、ピロロピリミジニル、チエノピリミジニル、フロピリミジニル、イソチアゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、イソキサゾロピリミジニル、オキサゾロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリミジニル、ピロロピリダジニル、チエノピリダジニル、フロピリダジニル、イソチアゾロピリダジニル、チアゾロピリダジニル、イソキサゾロピリダジニル、オキサゾロピリダジニル、ピラゾロピリダジニル、イミダゾピリダジニル、オキサジアゾロピリジル、チアジアゾロピリジル、トリアゾロピリジル、オキサジアゾロピラジニル、チアジアゾロピラジニル、トリアゾロピラジニル、オキサジアゾロピリミジニル、チアジアゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、オキサジアゾロピリダジニル、チアジアゾロピリダジニル、トリアゾロピリダジニル、イミダゾオキサゾリル、イミダゾチアゾリル、イミダゾイミダゾリル、イソキサゾロトリアジニル、イソチアゾロトリアジニル、ピラゾロトリアジニル、オキサゾロトリアジニル、チアゾロトリアジニル、イミダゾトリアジニル、オキサジアゾロトリアジニル、チアジアゾロトリアジニル、トリアゾロトリアジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニルなどである。

【0024】

ここでは以上で使用される際に、用語(=O)は炭素原子に結合される場合にはカルボニル部分を、硫黄原子に結合される場合にはスルホキシド基をそして該用語の2つが硫黄原子に結合される場合にはスルホニル部分を形成する。

【0025】

八口の用語は、フルオロ、クロロ、プロモおよびヨードを総称する。以上および以下で使用される際に、ポリ八口メチルは基としてまたは基の一部として、モノ-もしくはポリ八口置換されたメチル、特に1個もしくはそれ以上のフルオロ原子を有するメチル、例えば、ジフルオロメチルまたはトリフルオロメチルであると定義され、ポリ八口C<sub>1-4</sub>アルキルまたはポリ八口C<sub>1-6</sub>アルキルは基としてまたは基の一部として、モノ-もしくはポリ八口置換されたC<sub>1-4</sub>アルキルまたはC<sub>1-6</sub>アルキル、例えば八口メチルで定義された基、1,1-ジフルオロ-エチルなどと定義される。ポリ八口メチル、ポ

10

20

30

40

50

リハ口  $C_{1-4}$  アルキルまたはポリハ口  $C_{1-6}$  アルキルの定義の中で1個より多いハ口ゲン原子がアルキル基に結合される場合には、それらは同一もしくは相異なりうる。

【0026】

$R^7$  または  $R^{7a}$  の定義中の複素環の用語は複素環の全ての可能な異性体形態を包含することを意味し、例えば、ピロリルは1H-ピロリルおよび2H-ピロリルを含んでなる。

【0027】

$R^7$  または  $R^{7a}$  の定義中の炭素環または複素環は式(I)の分子の残部と、断らない限り、適宜いずれかの環炭素またはヘテロ原子を介して結合できる。それ故、例えば、複素環がイミダゾリルである場合には、それは1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリルなどであることができ、或いは炭素環がナフタレニルである場合には、それは1-ナフタレニル、2-ナフタレニルなどであることができる。

10

【0028】

変数(例えば  $R^7$ 、 $X_2$ )がいずれかの成分中で1回より多く生ずる場合には、各定義は独立している。

【0029】

環系内に引かれた線は、結合がいずれかの適当な環原子と結合できることを示す。

【0030】

治療用途には、式(I)の化合物は対イオンが薬剤学的に許容可能であるものである。しかしながら、薬剤学的に許容不能である酸類および塩基類の酸類でも、例えば、薬剤学的に許容可能な化合物の製造または精製において用途が見出されるかもしれない。薬剤学的に許容可能であるかまたはないかにかかわらず、全ての塩類が本発明の範囲内に包括される。

20

【0031】

上記の薬剤学的に許容可能な付加塩類は、式(I)の化合物が形成しうる治療上有効な無毒の付加塩形態を含んでなることを意味する。後者は塩基形態をそのような適当な酸、例えば、無機酸類、例えばハ口ゲン化水素酸類、例えば塩酸、臭化水素酸など；硫酸、硝酸、燐酸など、或いは有機酸類、例えば、酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、2-ヒドロキシプロパン酸、2-オキソプロパン酸、シュウ酸、マロン酸、琥珀酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、2-ヒドロキシ-1,2,3-プロパントリカルボン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-メチルベンゼンスルホン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、2-ヒドロキシ安息香酸、4-アミノ2-ヒドロキシ安息香酸および同様な酸類で処理することにより簡便に得られうる。逆に、塩形態をアルカリを用いる処理により遊離塩基形態に転化させることもできる。

30

【0032】

酸性プロトンを含む式(I)の化合物を適当な有機および無機塩基を用いる処理によりそれらの治療上活性な無毒の金属またはアミン付加塩形態に転化することができる。適する塩基塩形態は、例えば、アンモニウム塩類、アルカリおよびアルカリ土類金属塩類、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム塩類など、有機塩基、例えば第一級、第二級および第三級脂肪族および芳香族アミン類、例えばメチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、4種のブチルアミン異性体、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、ジプロピルアミン、ジイソプロピルアミン、ジ-n-ブチルアミン、ピロリジン、ペリリジン、モルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、キヌクリジン、ピリジン、キノリンおよびイソキノリン、ベンザチン、N-メチル-D-グルカミン、2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-プロパンジオール、との塩類、ヒドラバミン塩類、並びにアミノ酸類、例えば、アルギニン、リシンなどとの塩類を含んでなる。逆に、塩形態を酸を用いる処理により遊離酸形態に転化させることができる。

40

【0033】

付加塩の用語は、式(I)化合物が形成しうる水和物および溶媒付加形態も含んでなる

50

。そのような形態の例は、例えば水和物、アルコレート類などである。

【0034】

以上で使用される用語「第四級アミン」は、式(I)の化合物の塩基性窒素原子と適当な第四級化剤、例えば、場合により置換されていてもよいアルキルハライド、アリールハライドまたはアリールアルキルハライド、例えばヨウ化メチルまたはヨウ化ベンジル、との間の反応により式(I)の化合物が形成しうる第四級アンモニウム塩類を定義する。良好な脱離基を有する他の反応物、例えばトリフルオロメタンスルホン酸アルキル類、メタンスルホン酸アルキル類、およびp-トルエンスルホン酸アルキル類、を使用することもできる。第四級アミンは正に荷電された窒素を有する。薬剤学的に許容可能な対イオンは例えばクロロ、プロモ、ヨード、トリフルオロアセテートおよびアセテートを包含する。選択される対イオンはイオン交換樹脂を用いて導入することができる。

10

【0035】

本化合物のN-オキシド形態は1個もしくは数個の第三級窒素原子がいわゆるN-オキシドに酸化される式(I)の化合物を含んでなることを意味する。

【0036】

式(I)の化合物並びにそれらのN-オキシド類、付加塩類、第四級アミン類および立体化学的異性体形態のあるものが1つもしくはそれ以上のキラリティー中心を含有しそして立体化学的異性体形態として存在しうることは認識されるであろう。

【0037】

以上で使用される際の用語「立体化学的異性体形態」は、式(I)の化合物並びにそれらのN-オキシド類、付加塩類、第四級アミン類または生理的機能性誘導体が有しうる全ての可能な立体化学的異性体形態を定義する。特に挙げられるかまたは示されない限り、化合物の化学的表示は全ての可能な立体化学的異性体形態の混合物を示し、該混合物は基本的分子構造の全てのジアステレオマー類およびエナンチオマー類を含有し、並びに式(I)の化合物およびそれらのN-オキシド類、塩類、溶媒和物または第四級アミン類の個別の異性体形態の各々は実質的に他の異性体を含まず、すなわち10%より少ない、好ましくは5%より少ない、特に2%より少ない、そして最も好ましくは1%より少ない、他の異性体と一緒にいる。それ故、式(I)の化合物がたとえば(E)と指定される場合には、これはこの化合物が実質的に(Z)異性体を含まないことを意味する。特に、ステレオジェン中心はR-またはS-立体配置を有することができ、2価の環式の(部分的)飽和基はシス-またはトランス-立体配置のいずれかを有することができる。二重結合を包含する化合物は該二重結合のところでE(エントゲゲン)またはZ(ツザンメン)-立体化学性を有することができる。シス、トランス、R、S、EおよびZの用語は当業者に既知である。式(I)の化合物の立体化学的異性体形態は明らかに本発明の範囲内に包括されることが意図される。式(I)の化合物、それらのプロドラッグ類、N-オキシド類、塩類、溶媒和物、第四級アミン類または金属錯体並びにそれらの製造で使用される中間体のあるものに関する、絶対的な立体化学的立体配置は実験的に決定されていない。これらの場合、最初に単離された立体異性体形態が「A」と表示されそして第二のものが「B」と表示され、実際の立体化学的表示はそれ以上示されない。しかしながら、該「A」および「B」立体異性体形態は例えば「A」および「B」がエナンチオマー関係を有する場合にはそれらの旋光により明確に同定することができる。当業者は、当該技術で既知の方法、例えばX線回折、を用いてそのような化合物の絶対的な立体配置を決めることが可能である。「A」および「B」が立体異性体混合物である場合には、それらをさらに分離することができ、それにより単離されたそれぞれの第一画分が「A1」および「B1」と表示され、そして第二が「A2」および「B3」と表示され、実際の立体化学的表示はそれ以上示されない。

20

30

40

【0038】

式(I)の化合物のあるものはそれらの互変異性体形態でも存在しうる。上記式にはつきりとは示されていないがそのような形態は本発明の範囲内に含まれることを意図する。

【0039】

50

以下で使用される場合にはいつでも、用語「式(I)の化合物」はそれらのN-オキシド形態、それらの塩類、それらの第四級アミン類およびそれらの立体化学的異性体形態を包含することも意味する。立体化学的に純粋な式(I)の化合物が特に興味がある。

## 【0040】

例えばR<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>に関するような多くの定義のリストから置換基が各々独立して選択しうることは、以上および以下で使用される場合にはいつでも、化学的に可能であり且つ化学的に安定な分子をもたらす全ての可能な組み合わせが考えられる。

## 【0041】

化合物の特別な群は、R<sup>3</sup>がシアノ、アミノカルボニル、NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>もしくはR<sup>7</sup>から選択される少なくとも1個の置換基で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル；シアノ、アミノカルボニル、NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>もしくはR<sup>7</sup>から選択される少なくとも1個の置換基で置換され且つ同一炭素原子に結合された2個の水素原子がC<sub>1-4</sub>アルカンジイルにより置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル；ヒドロキシおよびシアノ、アミノカルボニル、NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>もしくはR<sup>7</sup>から選択される第二の置換基で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル；シアノ、アミノカルボニル、NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>もしくはR<sup>7</sup>から選択される少なくとも1個の置換基で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキルオキシC<sub>1-6</sub>アルキル；シアノ、アミノカルボニル、NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>もしくはR<sup>7</sup>から選択される少なくとも1個の置換基で置換されたC<sub>2-6</sub>アルケニル；シアノ、アミノカルボニル、NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>もしくはR<sup>7</sup>から選択される少なくとも1個の置換基で置換されたC<sub>2-6</sub>アルキニル；-C(=N-O-R<sup>8</sup>)-C<sub>1-4</sub>アルキル；R<sup>7</sup>または-X<sub>3</sub>-R<sup>7</sup>であり、R<sup>4</sup>がハロ、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシ、シアノ、ニトロ、ポリハロC<sub>1-6</sub>アルキル、ポリハロC<sub>1-6</sub>アルキルオキシ、アミノカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル、ホルミル、アミノ、モノ-もしくはジ(C<sub>1-4</sub>アルキル)アミノであり、R<sup>7</sup>が単環式、二環式もしくは三環式の飽和、部分的飽和または芳香族炭素環、或いは単環式、二環式もしくは三環式の飽和、部分的飽和または芳香族複素環であり、ここで該炭素環または複素環系の各々は場合によりハロ、ヒドロキシ、メルカプト、C<sub>1-6</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、アミノC<sub>1-6</sub>アルキル、モノもしくはジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシ、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ、シアノ、ニトロ、ポリハロC<sub>1-6</sub>アルキル、ポリハロC<sub>1-6</sub>アルキルオキシ、アミノカルボニル、R<sup>7a</sup>、-X<sub>3</sub>-R<sup>7a</sup>またはR<sup>7a</sup>-C<sub>1-4</sub>アルキルから各々独立して選択される1、2、3、4もしくは5個の置換基で置換されていてもよく、R<sup>7a</sup>が単環式、二環式もしくは三環式の飽和、部分的飽和または芳香族炭素環、或いは単環式、二環式もしくは三環式の飽和、部分的飽和または芳香族複素環であり、ここで該炭素環または複素環系の各々は場合によりハロ、ヒドロキシ、メルカプト、C<sub>1-6</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、アミノC<sub>1-6</sub>アルキル、モノもしくはジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシ、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ、シアノ、ニトロ、ポリハロC<sub>1-6</sub>アルキル、ポリハロC<sub>1-6</sub>アルキルオキシ、アミノカルボニルから各々独立して選択される1、2、3、4もしくは5個の置換基で置換されていてもよく、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>が各々独立して水素；ヒドロキシ；C<sub>1-6</sub>アルキル；C<sub>1-6</sub>アルキルオキシ；C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル；C<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニル；アミノ；モノ-もしくはジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ；モノ-もしくはジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノカルボニルまたはR<sup>7</sup>であり、ここで上記のC<sub>1-6</sub>アルキル基の各々は場合により且つ各々個別にヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシ、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキルオキシ、カルボキシル、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニル、シアノ、アミノ、イミノ、モノ-もしくはジ(C<sub>1-4</sub>アルキル)アミノ、ポリハロメチル、ポリハロメチルオキシ、ポリハロメチルチオ、-S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>、-NH-S(=O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>、-C(=O)R<sup>6</sup>、-NHC(=O)H、-C(=O)NHNH<sub>2</sub>、-NHC(=O)R<sup>6</sup>、-C(=NH)R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>から各々独立して選択される1も

10

20

30

40

50

しくは2個の置換基で置換されていてもよい、式(I)の化合物である。

【0042】

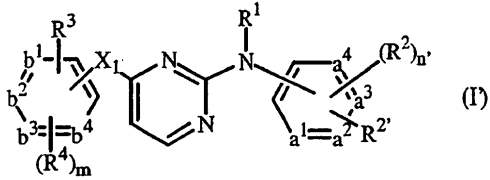
化合物の興味ある群は、 $-a^1 = a^2 - a^3 = a^4 -$ が式 $-CH=CH-CH=CH-$ ( $a-1$ )の2価基をあらわす式(I)の化合物である。

【0043】

また、化合物の興味ある群は、式

【0044】

【化6】



10

【0045】

[式中、

$-a^1 = a^2 - a^3 = a^4 -$ 、 $-b^1 = b^2 - b^3 = b^4 -$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ および $X_1$ は以上で定義されている通りであり、

$n'$ は0、1、2または3であり、そして $-a^1 = a^2 - a^3 = a^4 -$ が( $a-1$ )である場合には、 $n'$ は4でもあることができ、

$R^{2'}$ はハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、トリハロメチル、シアノ、アミノカルボニル、シアノもしくはアミノカルボニルで置換された $C_{1-6}$ アルキルであり、

但し条件として $R^{2'}$ は $NR^1$ 部分に関してパラ位置で置換される]

を有する式(I)の化合物、それらのN-オキシド類、薬剤学的に許容可能な付加塩類、第四級アミン類または立体化学的異性体形態である。

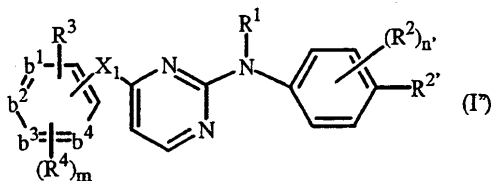
20

【0046】

化合物の別の興味ある群は、式

【0047】

【化7】



30

【0048】

[式中、

$-b^1 = b^2 - b^3 = b^4 -$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $m$ および $X_1$ は以上で定義されている通りであり、

$n'$ は0、1、2、3または4であり、

$R^{2'}$ はハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、トリハロメチル、シアノ、アミノカルボニル、シアノもしくはアミノカルボニルで置換された $C_{1-6}$ アルキルである]

を有する式(I)の化合物、それらのN-オキシド類、薬剤学的に許容可能な付加塩類、第四級アミン類または立体化学的異性体形態である。

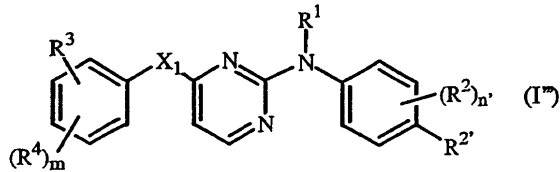
40

【0049】

化合物のさらに別の興味ある群は、式

【0050】

## 【化 8】



## 【 0 0 5 1 】

[ 式 中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $X_1$  は以上で定義されている通りであり、

$n'$  は 0、1、2、3 または 4 であり、

$R^{2'}$  はハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、トリハロメチル、シアノ、アミノカルボニル、シアノもしくはアミノカルボニルで置換された  $C_{1-6}$  アルキルである]

を有する式 (I) の化合物、それらの N-オキシド類、薬剤学的に許容可能な付加塩類、第四級アミン類または立体化学的異性体形態である。

## 【 0 0 5 2 】

下記の条件の 1 つもしくは可能ならそれ以上が適用される式 (I)、(I')、(I'')、(I''') の化合物も特別な化合物である：

a)  $m$  が 1、2 または 3、特に 2 または 3、より特に 2 であり、さらにより特に  $m$  が 2 であり且つ該 2 つの  $R^4$  置換基が  $X_1$  部分に関して位置 2 および 6 (オルト位置) に置かれ

b)  $m$  が 1、2 または 3 であり且つ  $R^3$  が  $X_1$  部分に関して位置 4 (パラ位置) に置かれ

c)  $X_1$  が  $-NR^5-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-O-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $C_{1-4}$  アルカンジイル、 $-CHOH-$ 、 $-S(=O)_p-$ 、 $-X_2-C_{1-4}$  アルカンジイル - または  $C_{1-4}$  アルカンジイル -  $X_2-$  であり、

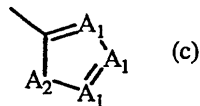
d) 適用可能な場合には  $n'$  が 0 であり、

e) 適用可能な場合には  $n$  が 1 であり且つ該  $R^2$  置換基が  $NR^1$  - 結合基に関して位置 4 (パラ位置) に置かれ、

f)  $R^2$  がヒドロキシ、ハロ、場合によりシアノもしくは  $-C(=O)R^6$  で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、場合により 1 個もしくはそれ以上のハロゲン原子もしくはシアノで置換されていてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル、場合により 1 個もしくはそれ以上のハロゲン原子もしくはシアノ置換されていてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ-もしくはジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ、ポリハロメチル、ポリハロメチルチオ、 $-S(=O)_pR^6$ 、 $-NH-S(=O)_pR^6$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-C(=O)NHNH_2$ 、 $-NHC(=O)R^6$ 、 $-C(=NH)R^6$  または式

## 【 0 0 5 3 】

## 【化 9】



## 【 0 0 5 4 】

の基であり、

ここで各  $A_1$  は独立して N、CH または  $CR^6$  であり、そして

$A_2$  は NH、O、S または  $NR^6$  であり、

g)  $R^{2'}$  がハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、トリハロメチル、シアノ、シアノもしくはアミノカルボニルで置換された  $C_{1-6}$  アルキルであり、

h)  $R^2$  がシアノ、アミノカルボニルまたはシアノもしくはアミノカルボニルで置換され



た  $C_{1-6}$  アルキル、特にシアノ、であり、

i)  $R^{2'}$  がシアノ、アミノカルボニルまたはシアノもしくはアミノカルボニルで置換された  $C_{1-6}$  アルキル、特にシアノ、である。

【0055】

好ましい態様は、 $R^3$  が  $NHR^{13}$ ;  $NR^{13}R^{14}$ ;  $-C(=O)-NHR^{13}$ ;  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ;  $-C(=O)-R^{15}$ ;  $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$ ; シアノもしくはアミノカルボニルで置換された  $C_{2-6}$  アルキル;  $NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$  アルキルもしくは  $R^7$  で置換された  $C_{1-6}$  アルキル; シアノ、 $NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$  アルキルもしくは  $R^7$  から各々独立して選択される2個もしくはそれ以上の置換基で置換された  $C_{1-6}$  アルキル; シアノ、 $NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$  アルキルもしくは  $R^7$  から各々独立して選択される1個もしくはそれ以上の置換基で置換され且つ同一炭素原子に結合された2個の水素原子が  $C_{1-4}$  アルカンジイルで置換された  $C_{1-6}$  アルキル; ヒドロキシおよびシアノ、 $NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$  アルキルもしくは  $R^7$  から選択される第二の置換基で置換された  $C_{1-6}$  アルキル; 場合によりシアノ、 $NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$  アルキルもしくは  $R^7$  から各々独立して選択される1個もしくはそれ以上の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルオキシ  $C_{1-6}$  アルキル; ハロ、シアノ、 $NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$  アルキルもしくは  $R^7$  から各々独立して選択される1個もしくはそれ以上の置換基で置換された  $C_{2-6}$  アルケニル; ハロ、シアノ、 $NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$  アルキルもしくは  $R^7$  から各々独立して選択される1個もしくはそれ以上の置換基で置換された  $C_{2-6}$  アルキニル;  $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$  アルキル;  $R^7$  または  $-X_3-R^7$  であり、ここで  $R^{9a}$  がヒドロキシ;  $C_{1-6}$  アルキル;  $C_{1-6}$  アルキルオキシ;  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル;  $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル; アミノ; モノ-もしくはジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ; モノ-もしくはジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノカルボニル、 $-CH(=NR^{11})$  または  $R^7$  を表し、ここで  $R^{9a}$  の定義中の上記の  $C_{1-6}$  アルキル基の各々は場合によりそして各々個別にヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキルオキシ、カルボキシル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル、シアノ、アミノ、イミノ、モノ-もしくはジ( $C_{1-4}$  アルキル)アミノ、ポリハロメチル、ポリハロメチルオキシ、ポリハロメチルチオ、 $-S(=O)_pR^6$ 、 $-NH-S(=O)_pR^6$ 、 $-C(=O)R^6$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-C(=O)NHNH_2$ 、 $-NHC(=O)R^6$ 、 $-C(=NH)R^6$ 、 $R^7$  から各々独立して選択される1もしくは2個の置換基で置換されていてもよく、 $R^{9a}$  が  $R^{10}$  と一緒になって以上で定義された式 (d-1)、(d-2)、(d-3)、(d-4)、(d-5)、(d-6) または (d-7) の2価もしくは3価の基を形成することもできる、式 (I)、(I')、(I'') または (I''')

10

20

30

【0056】

化合物の別の興味ある群は、 $R^3$  が  $NHR^{13}$ ;  $NR^{13}R^{14}$ ;  $-C(=O)-NHR^{13}$ ;  $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ;  $-C(=O)-R^{15}$ ;  $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$ ;  $NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$  アルキルもしくは  $R^7$  で置換された  $C_{1-6}$  アルキル; シアノ、 $NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$  アルキルもしくは  $R^7$  から各々独立して選択される2個もしくはそれ以上の置換基で置換された  $C_{1-6}$  アルキル; シアノ、 $NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$  アルキルもしくは  $R^7$  から各々独立して選択される1個もしくはそれ以上の置換基で置換され且つ同一炭素原子に結合された2個の水素原子が  $C_{1-4}$  アルカンジイルで置換された  $C_{1-6}$  アルキル; ヒドロキシおよびシアノ、 $NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$  アルキルもしくは  $R^7$  から選択される第二の置換基で置換された  $C_{1-6}$  アル

40

50

キル；場合によりシアノ、 $\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキルもしくは $\text{R}^7$ から各々独立して選択される1個もしくはそれ以上の置換基で置換されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキルオキシ $\text{C}_{1-6}$ アルキル；ハロ、シアノ、 $\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキルもしくは $\text{R}^7$ から各々独立して選択される1個もしくはそれ以上の置換基で置換された $\text{C}_{2-6}$ アルケニル；ハロ、シアノ、 $\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキルもしくは $\text{R}^7$ から各々独立して選択される1個もしくはそれ以上の置換基で置換された $\text{C}_{2-6}$ アルキニル； $-\text{C}(=\text{N}-\text{O}-\text{R}^8)-\text{C}_{1-4}$ アルキル； $\text{R}^7$ または $-\text{X}_3-\text{R}^7$ であり、ここで $\text{R}^9$ がヒドロキシ； $\text{C}_{1-6}$ アルキル； $\text{C}_{1-6}$ アルキルオキシ； $\text{C}_{1-6}$ アルキルカルボニル； $\text{C}_{1-6}$ アルキルオキシカルボニル；アミノ；モノ-もしくはジ( $\text{C}_{1-6}$ アルキル)アミノ；モノ-もしくはジ( $\text{C}_{1-6}$ アルキル)アミノカルボニル、 $-\text{CH}(=\text{NR}^{11})$ または $\text{R}^7$ を表し、ここで $\text{R}^9$ の定義中の上記の $\text{C}_{1-6}$ アルキル基の各々は場合によりそして各々個別にヒドロキシ、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルオキシ、ヒドロキシ $\text{C}_{1-6}$ アルキルオキシ、カルボキシル、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルオキシカルボニル、シアノ、アミノ、イミノ、モノ-もしくはジ( $\text{C}_{1-4}$ アルキル)アミノ、ポリハロメチル、ポリハロメチルオキシ、ポリハロメチルチオ、 $-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^6$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ から各々独立して選択される1もしくは2個の置換基で置換されていてもよく、 $\text{R}^9$ が $\text{R}^{10}$ と一緒に以上で定義された式(d-1)、(d-2)、(d-3)、(d-4)、(d-5)、(d-6)または(d-7)の2個もしくは3個の基を形成することもできる、式(I)、(I')、(I'')または(I''')の化合物である。

10

20

## 【0057】

また、化合物の興味ある群は、 $\text{R}^3$ が $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{16}$ ； $\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキルもしくは $\text{R}^7$ で置換された $\text{C}_{1-6}$ アルキル；シアノ、 $\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキルもしくは $\text{R}^7$ から各々独立して選択される2個もしくはそれ以上の置換基で置換された $\text{C}_{1-6}$ アルキル；シアノ、 $\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキルもしくは $\text{R}^7$ から各々独立して選択される1個もしくはそれ以上の置換基で置換され且つ同一炭素原子に結合された2個の水素原子が $\text{C}_{1-4}$ アルカンジイルで置換された $\text{C}_{1-6}$ アルキル；ヒドロキシおよびシアノ、 $\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキルもしくは $\text{R}^7$ から選択される第二の置換基で置換された $\text{C}_{1-6}$ アルキル；場合によりシアノ、 $\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキルもしくは $\text{R}^7$ から各々独立して選択される1個もしくはそれ以上の置換基で置換されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキルオキシ $\text{C}_{1-6}$ アルキル；ハロ、シアノ、 $\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキルもしくは $\text{R}^7$ から各々独立して選択される1個もしくはそれ以上の置換基で置換された $\text{C}_{2-6}$ アルケニル；ハロ、シアノ、 $\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキルもしくは $\text{R}^7$ から各々独立して選択される1個もしくはそれ以上の置換基で置換された $\text{C}_{2-6}$ アルキニル； $-\text{C}(=\text{N}-\text{O}-\text{R}^8)-\text{C}_{1-4}$ アルキル； $\text{R}^7$ または $-\text{X}_3-\text{R}^7$ であり、ここで $\text{R}^9$ が以上で定義された通りである、式(I)、(I')、(I'')または(I''')の化合物である。

30

40

## 【0058】

化合物の別の興味ある群は、 $\text{R}^3$ が $\text{NHR}^{13}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{15}$ ；シアノ、 $\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキルもしくは $\text{R}^7$ から各々独立して選択される1個もしくはそれ以上の置換基で置換された $\text{C}_{1-6}$ アルキル；シアノ、 $\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキルもしくは $\text{R}^7$ から各々独立して選択される1個もしくはそれ以上の置換基で置換され且つ同一炭素原子に結合された2個の水素原子が $\text{C}_{1-4}$ アルカンジイ

50

ルで置換された  $C_{1-6}$  アルキル；ヒドロキシおよびシアノ、 $NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$  アルキルもしくは  $R^7$  から選択される第二の置換基で置換された  $C_{1-6}$  アルキル；場合によりシアノ、 $NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$  アルキルもしくは  $R^7$  から各々独立して選択される 1 個もしくはそれ以上の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルオキシ  $C_{1-6}$  アルキル；ハロ、シアノ、 $NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$  アルキルもしくは  $R^7$  から各々独立して選択される 1 個もしくはそれ以上の置換基で置換された  $C_{2-6}$  アルケニル；ハロ、シアノ、 $NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$  アルキルもしくは  $R^7$  から各々独立して選択される 1 個もしくはそれ以上の置換基で置換された  $C_{2-6}$  アルキニル； $-C(=N-O-R^8)$ 、 $-C_{1-4}$  アルキル； $R^7$  または  $-X_3-R^7$  である、式 (I)、(I')、(I'') または (I''') の化合物である。

【0059】

また、 $R^3$  が  $NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$  アルキルもしくは  $R^7$  で置換された  $C_{1-6}$  アルキル；シアノ、 $NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$  アルキルもしくは  $R^7$  から各々独立して選択される 2 個もしくはそれ以上の置換基で置換された  $C_{1-6}$  アルキル；シアノ、 $NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$  アルキルもしくは  $R^7$  から各々独立して選択される 1 個もしくはそれ以上の置換基で置換され且つ同一炭素原子に結合された 2 個の水素原子が  $C_{1-4}$  アルカンジイルで置換された  $C_{1-6}$  アルキル；ヒドロキシおよびシアノ、 $NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$  アルキルもしくは  $R^7$  から選択される第二の置換基で置換された  $C_{1-6}$  アルキル；場合によりシアノ、 $NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$  アルキルもしくは  $R^7$  から各々独立して選択される 1 個もしくはそれ以上の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルオキシ  $C_{1-6}$  アルキル；ハロ、シアノ、 $NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$  アルキルもしくは  $R^7$  から各々独立して選択される 1 個もしくはそれ以上の置換基で置換された  $C_{2-6}$  アルケニル；ハロ、シアノ、 $NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$  アルキルもしくは  $R^7$  から各々独立して選択される 1 個もしくはそれ以上の置換基で置換された  $C_{2-6}$  アルキニル； $-C(=N-O-R^8)$ 、 $-C_{1-4}$  アルキル； $R^7$  または  $-X_3-R^7$  であり、ここで  $R^9$  が以上で定義された通りである、式 (I)、(I')、(I'') または (I''') の化合物も興味ある。

【0060】

また、 $R^3$  がシアノ、 $NR^9R^{10}$  もしくは  $R^7$  から各々独立して選択される 1 個もしくはそれ以上の置換基で置換された  $C_{1-6}$  アルキル；シアノ、 $NR^9R^{10}$  もしくは  $R^7$  から各々独立して選択される 1 個もしくはそれ以上の置換基で置換された  $C_{2-6}$  アルケニル；シアノで置換された  $C_{1-6}$  アルキルオキシ  $C_{1-6}$  アルキル；ヒドロキシおよびシアノもしくは  $R^7$  から選択される第二の置換基で置換された  $C_{1-6}$  アルキル； $-C(=N-O-R^8)$ 、 $-C_{1-4}$  アルキル； $R^7$  または  $-X_3-R^7$  である、式 (I)、(I')、(I'') または (I''') の化合物も興味ある。

【0061】

化合物の別の興味ある群は、 $R^3$  が  $R^7$  である、式 (I)、(I')、(I'') または (I''') の化合物である。

【0062】

化合物のさらに別の興味ある群は、 $R^3$  がシアノで置換された  $C_{1-6}$  アルキル、特にシアノで置換された  $C_{2-6}$  アルキル、より特にシアノで置換されたエチルもしくはプロピル；またはシアノで置換された  $C_{2-6}$  アルケニルである、式の化合物である。シアノで置換された  $C_{2-6}$  アルケニルが好ましい。

【0063】

また、化合物の興味ある群は、 $R^3$  がシアノおよび  $R^7$  で置換された  $C_{1-6}$  アルキル

10

20

30

40

50

、またはシアノおよび  $R^7$  で置換された  $C_{2-6}$  アルケニルである、式 (I)、(I')、(I'') または (I''') の化合物である。

## 【0064】

化合物の別の興味ある群は、 $R^3$  が  $R^7$  で置換された  $C_{1-6}$  アルキルである、式 (I)、(I')、(I'') または (I''') の化合物である。

## 【0065】

化合物のさらに別の興味ある群は、 $R^3$  が  $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$  アルキルである、式 (I)、(I')、(I'') または (I''') の化合物である。

## 【0066】

また、化合物の興味ある群は、 $R^3$  がヒドロキシおよびシアノもしくは  $R^7$  から選択される第二の置換基で置換された  $C_{1-6}$  アルキルである、式 (I)、(I')、(I'') または (I''') の化合物である。

10

## 【0067】

また、化合物の興味ある群は、 $R^2$  または  $R^{2'}$  がシアノまたはアミノカルボニルであり且つ  $R^1$  が水素である、式 (I)、(I')、(I'') または (I''') の化合物である。

## 【0068】

化合物の別の興味ある群は、 $m$  が 2 または 3 であり且つ  $X_1$  が  $-NR^5-$ 、 $-O-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHOH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)_p-$  である、特に  $X_1$  が  $-NR^5-$  または  $-O-$  である、式 (I)、(I')、(I'') または (I''') の化合物である。

20

## 【0069】

また、化合物の興味ある群は下記の条件の 1 つもしくはそれ以上、好ましくは全て、が適用される式 (I)、(I')、(I'') または (I''') の化合物である：

- a)  $n$  が少なくとも 1、特に 1 であるか、または  $n'$  が 0 であり、
- b)  $R^2$  または  $R^{2'}$  がシアノであり、
- c)  $m$  が 1、2 または 3 であり、
- d)  $R^4$  が  $C_{1-6}$  アルキル、特にメチル；ニトロ；アミノ；ハロ； $C_{1-6}$  アルキルオキシまたは  $R^7$  であり、
- e)  $R^3$  が  $R^7$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(=O)R^{15}$ 、 $-CH=N-NH-C(=O)R^{16}$ 、 $-C(=O)NHR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(=N-OR^8)-C_{1-4}$  アルキル、シアノで置換された  $C_{1-6}$  アルキル、シアノで 2 回置換された  $C_{1-6}$  アルキル、 $NR^9R^{10}$  で置換された  $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシおよびシアノで置換された  $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシおよび  $R^7$  で置換された  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ  $C_{1-6}$  アルキル、シアノで置換された  $C_{1-6}$  アルキルオキシ  $C_{1-6}$  アルキル、 $R^7$  で置換された  $C_{2-6}$  アルケニル、シアノで置換された  $C_{2-6}$  アルケニル、シアノで 2 回置換された  $C_{2-6}$  アルケニル、シアノおよび  $R^7$  で置換された  $C_{2-6}$  アルケニル、シアノおよび  $-C(=O)-C_{1-6}$  アルキルで置換された  $C_{2-6}$  アルケニル、シアノおよびハロで置換された  $C_{2-6}$  アルケニル、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$  で置換された  $C_{2-6}$  アルケニル、ハロで置換された  $C_{2-6}$  アルケニル、ハロで 2 回置換された  $C_{2-6}$  アルケニルまたは  $NR^9R^{10}$  で置換された  $C_{2-6}$  アルケニルであり、
- f)  $X_3$  が  $-C(=O)-$ 、 $-CH_2-C(=O)-$ 、または  $-C(=N-OR^8)-C_{1-4}$  アルカンジイル - であり、
- g)  $X_4$  が NH または O であり、
- h)  $R^1$  が水素または  $C_{1-4}$  アルキルである。

30

40

## 【0070】

式 (I)、(I')、(I'') または (I''') の好ましい化合物は、化合物 1、25、84、133、152、179、233、239、247、248 (表 3、4 および 5 参照)、それらの N-オキシド類、薬剤学的に許容可能な付加塩類、第四級アミン類

50

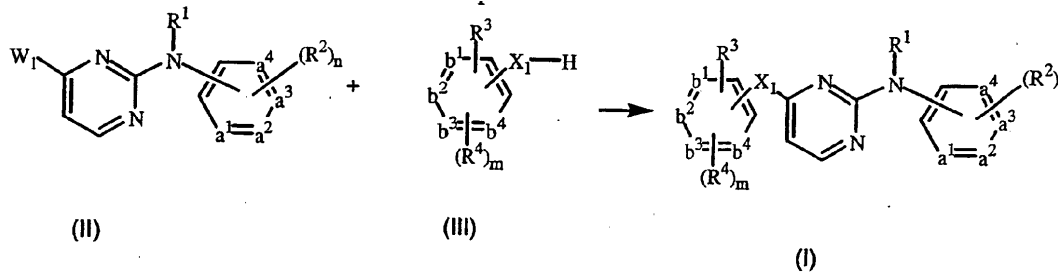
およびそれらの立体異性体形態である。

【0071】

一般的に、式(I)の化合物は、式(II) [式中、 $W_1$  は適当な脱離基、例えば、ハロ、トリフラート、トシラート、メチルスルホニルなど、である] の中間体を式(III)の中間体と反応させることにより、製造できる。この反応は高められた温度において行なうことができる。

【0072】

【化10】



10

【0073】

或いは、上記の反応を適当な溶媒の存在下で行なうことができる。適する溶媒は例えばアセトニトリル、アルコール、例えばエタノール、2-プロパノール、2-プロパノール-HCl; N, N-ジメチルホルムアミド; N, N-ジメチルアセトアミド; 1-メチル-2-ピロリジノン; 1, 4-ジオキサン、プロピレングリコールモノメチルエーテルである。好ましくは、溶媒は2-プロパノール、2-プロパノール中の6N HClまたはアセトニトリル、特にアセトニトリル、である。場合により、水素化ナトリウムが存在してもよい。

20

【0074】

このおよび以下の製造では、当該技術で一般的に既知である方式、例えば、抽出、結晶化、蒸留、粉砕およびクロマトグラフィー、に従い、反応生成物を反応媒体から単離し、そして、必要なら、さらに精製することができる。

【0075】

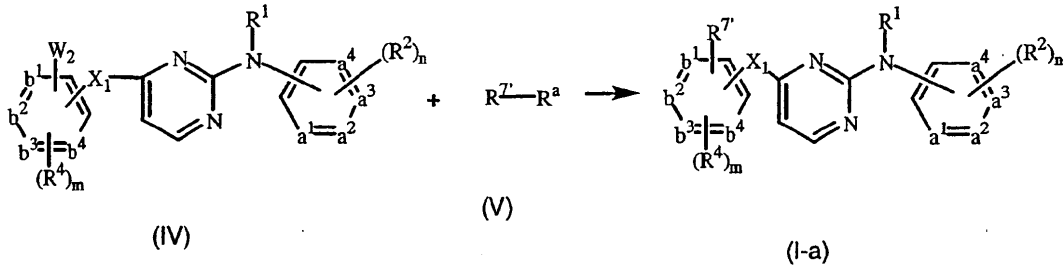
$R^3$  が単環式、二環式または三環式の芳香族環系を表す  $R^7$  であり、該  $R^3$  が  $R^7$  により表示される、式(I-a)により表示される式(I)の化合物は、適当な触媒、例えばパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)、適当な塩、例えば炭酸二ナトリウム、炭酸二カリウムおよび  $Cs_2CO_3$ 、並びに適当な溶媒、例えばジオキサン、ジメチルエーテル、トルエンまたはアルコール/水混合物、例えば MeOH /  $H_2O$ 、の存在下で、式(IV) [式中、 $W_2$  は適当な脱離基、例えば、ハロ、ヒドロキシ、トリフラート、トシラート、チオメチル、メチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニルなど、を表す] の中間体を式(V) [式中、 $R^a$  はボロネートまたはトリ( $C_{1-4}$  アルキル)スタナン、例えばトリブチルスタナン、を表す] の中間体と反応させることにより、製造できる。 $R^a$  はハロ、例えばプロモ、を表すこともでき、この場合には反応は 4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ-1, 3, 2-ジオキサポロランの存在下で行なわれる。

30

40

【0076】

## 【化11】

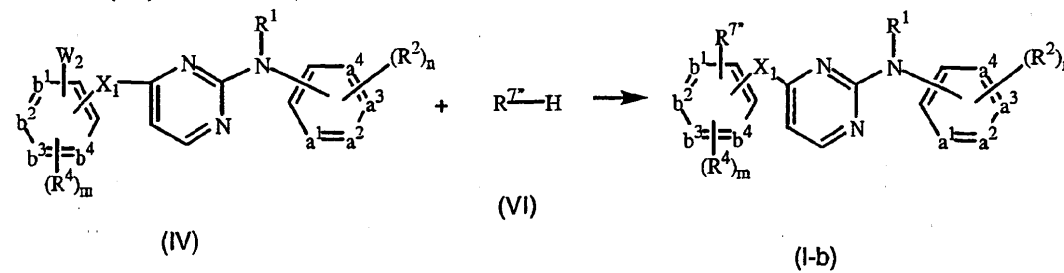


## 【0077】

R<sup>3</sup>が単環式、単環式、二環式または三環式の飽和環系を表すR<sup>7</sup>であり、該R<sup>3</sup>がR<sup>7</sup>により表示される、式(I-b)により表示される式(I)の化合物は、式(IV)の中間体を式(VI)の中間体と反応させることにより、製造できる。

## 【0078】

## 【化12】

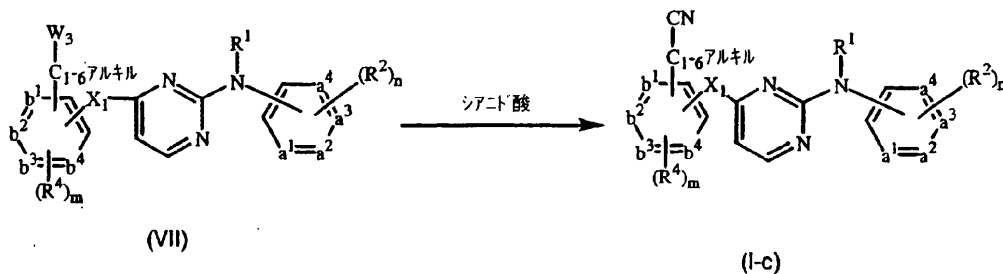


## 【0079】

R<sup>3</sup>がシアノで置換されたC<sub>1</sub>-6アルキルを表し、該R<sup>3</sup>がC<sub>1</sub>-6アルキルCNにより表示される、式(I-c)により表示される式(I)の化合物は、適当な溶媒、例えばN,N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシド、の存在下で、式(VII) [式中、W<sub>3</sub>は適当な脱離基、例えば、ハロ、例えばクロロ、を表す]の中間体を適当なシアニド塩、例えばシアニ化ナトリウムまたはシアニ化カリウム、と反応させることにより、製造できる。

## 【0080】

## 【化13】



## 【0081】

R<sup>3</sup>がR<sup>7</sup>で置換されたC<sub>1</sub>-6アルキル；NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>または場合によりCN、R<sup>7</sup>もしくはNR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキルオキシを表し、該R<sup>3</sup>がC<sub>1</sub>-6アルキル-Qにより表示され、ここでQがR<sup>7</sup>；NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>または場合によりCN、R<sup>7</sup>もしくはNR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキルオキシを表す、式(I-d)により表示される式(I)の化合物は、場合により適当な塩、例えば炭酸ナトリウム、シアニ化カリウム、ヨウ化カリウム、および適当な溶媒、例えばアセトニトリル、の存在下で、式(VII)の中間体を式(VIII)の中間体と反応させることにより、製造できる。

10

20

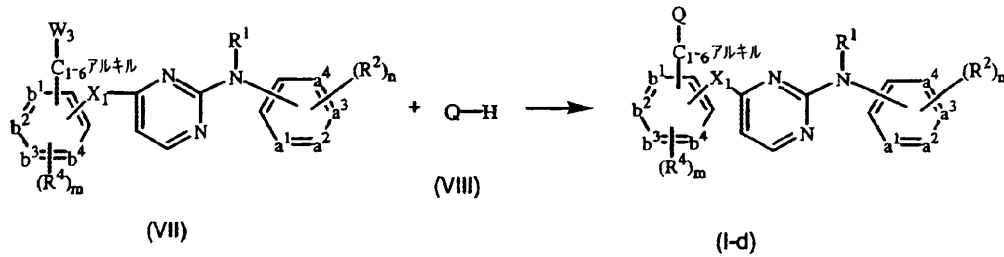
30

40

50

【 0 0 8 2 】

【 化 1 4 】



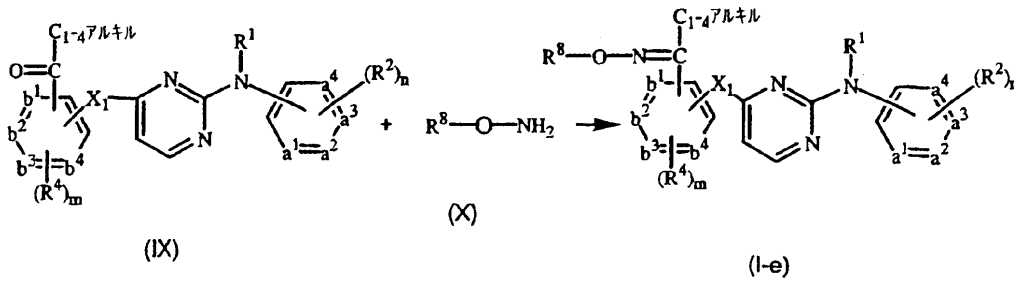
10

【 0 0 8 3 】

$R^3$  が  $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$  アルキルを表す、式 (I - e) により表示される式 (I) の化合物は、適当な溶媒、例えばアルコール、例えばエタノール、の存在下で、式 (IX) の中間体を式 (X) の中間体と反応させることにより、製造できる。

【 0 0 8 4 】

【 化 1 5 】



20

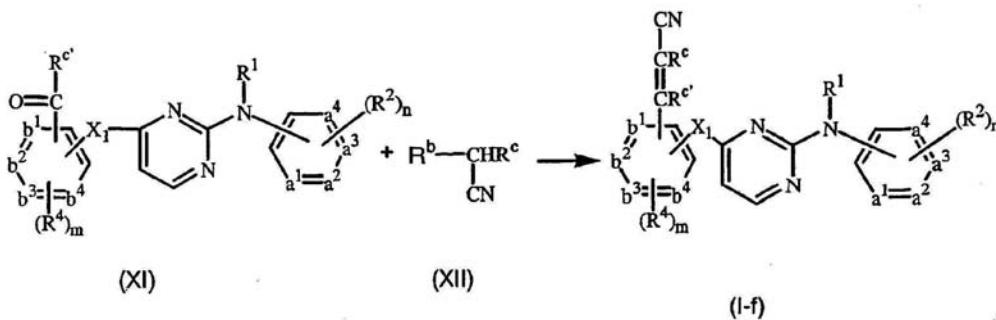
【 0 0 8 5 】

$R^3$  が  $CR^c$ 、 $CR^c = CR^c - CN$  であり、ここで  $R^c$  が水素または  $C_{1-4}$  アルキルを表し、 $R^c$  が水素、 $C_{1-4}$  アルキルまたは  $R^7$  を表し、但し条件として  $CR^c = CR^c$  は  $C_{2-6}$  アルケニルに限定される、式 (I - f) により表示される式 (I) の化合物は、適当な塩、例えばカリウム *tert.*-ブトキシド、および適当な溶媒、例えばテトラヒドロフラン、の存在下で、式 (XI) の中間体を燐イリドの適当な前駆体であると考えられる式 (XII) [式中、 $R^b$  は例えば  $(\text{フェニル})_3\text{P}^+ - \text{Cl}^-$  または  $(\text{CH}_3\text{CH}_2 - \text{O})_2\text{P}(=\text{O}) -$  を表す] のウィッティッヒまたはホルナー - エモンス試薬と反応させることにより、製造できる。

30

【 0 0 8 6 】

【 化 1 6 】



40

【 0 0 8 7 】

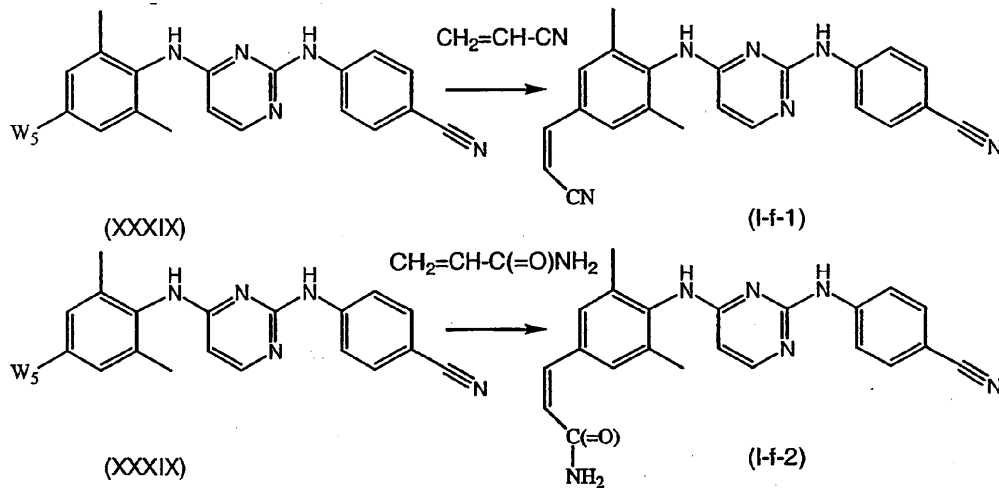
以下に記載されている式 (I - f - 1) および (I - f - 2) の化合物は、適当なパラジウム触媒、適当な塩基および適当な溶媒の存在下で、式 (XXXIX) [式中、 $W_5$  は適当な脱離基を表す] の中間体またはその適当な付加塩をアクリロニトリルまたはアクリ

50

ルアミドと反応させることにより、製造できる。

【0088】

【化17】



10

【0089】

上記の反応における適当な脱離基は例えばハロ、トリフラート、トシラート、メシラートなどである。

20

【0090】

パラジウム (Pd) 触媒は均一な Pd 触媒、例えば  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{PdCl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム、パラジウムチオメチルフェニルグルタルアミドメタラサイクルなど、または不均一な Pd 触媒、例えば木炭上のパラジウム、金属酸化物上のパラジウム、ゼオライト上のパラジウムでありうる。

30

【0091】

好ましくはパラジウム触媒は不均一な Pd 触媒、より好ましくは木炭上のパラジウム (Pd/C) である。Pd/C は回収可能な触媒であり、安定でありそして比較的安価である。それは反応混合物から容易に分離 (濾過) でき、それにより最終生成物中の Pd 残渣の危険性を減ずる。Pd/C の使用は、高価であり、有毒であり且つ合成された生成物を汚染する配位子、例えばホスフィン配位子、の必要性も回避する。

【0092】

上記の反応において適する塩基は例えば酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、N, N - ジエチルエタンアミン、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウムなどである。

【0093】

上記の反応において適する溶媒は例えばアセトニトリル、N, N - ジメチルアセトアミド、イオン性液体、例えば [bmim]PF<sub>6</sub>、N, N - ジメチルホルムアミド、水、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、1 - メチル - 2 - ピロリジノンなどである。

40

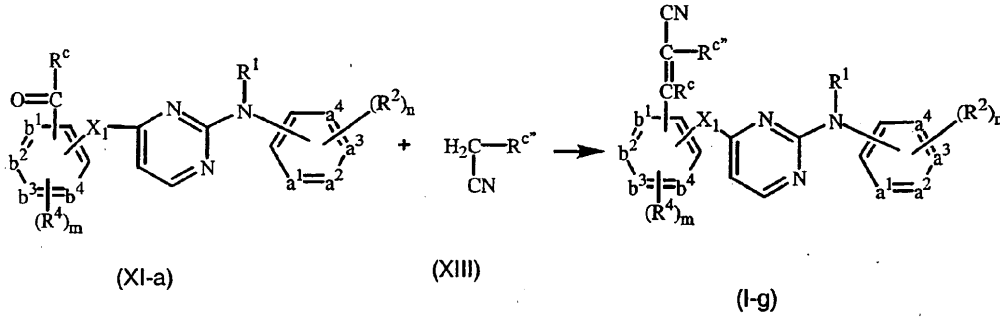
【0094】

$\text{R}^3$  が  $\text{CR}^c = \text{CR}^c - \text{CN}$  を表し、ここで  $\text{R}^c$  が以上で定義された通りでありそして  $\text{R}^c$  が  $\text{NR}^9\text{N}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{N}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$  アルキルまたは  $\text{R}^7$  を表す、式 (I - g) により表示される式 (I) の化合物は、適当な溶媒、例えばアルコールおよびアルコレート、例えばメタノールおよびナトリウムエタノレート、の存在下で、式 (XI - a) の中間体を式 (XIII) の中間体と反応させることにより、製造できる。

【0095】



## 【化 18】



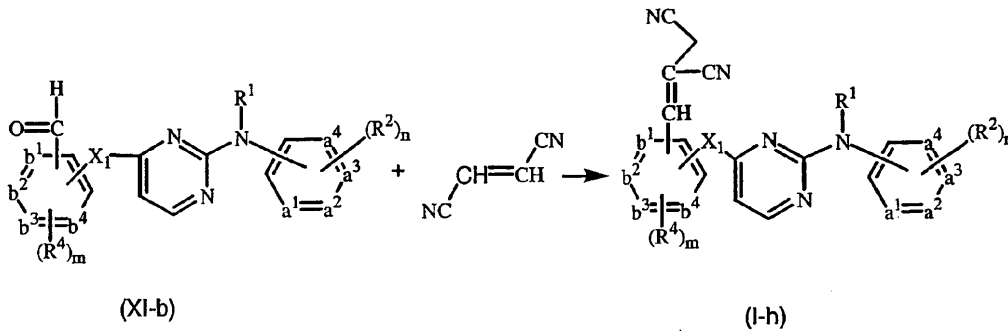
10

## 【0096】

R<sup>3</sup> が CH = C(CN) - CH<sub>2</sub> - CN を表す、式 (I - h) により表示される式 (I) の化合物は、トリブチルホスフィンおよび適当な溶媒、例えばテトラヒドロフラン、の存在下で、式 (XI - b) の中間体を 2 - プテンジニトリルと反応させることにより、製造できる。

## 【0097】

## 【化 19】



20

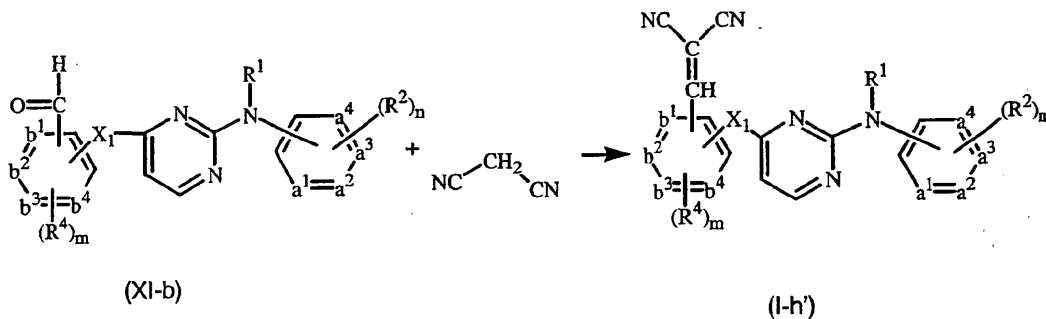
## 【0098】

R<sup>3</sup> が CH = C(CN)<sub>2</sub> を表す、式 (I - h') により表示される式 (I) の化合物は、適当な塩基、例えばピペリジン、および適当な溶媒、例えばアルコール、例えばエタノールなど、の存在下で、式 (XI - b) の中間体を プロパンジニトリル と反応させることにより、製造できる。

30

## 【0099】

## 【化 20】



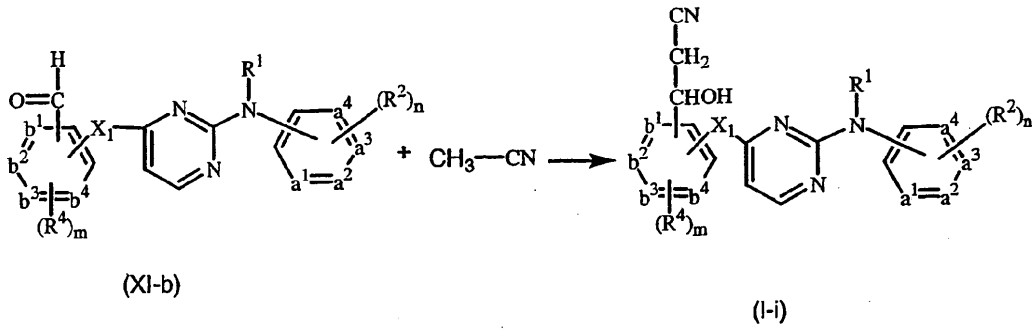
40

## 【0100】

R<sup>3</sup> が -CHOH-CH<sub>2</sub>-CN を表す、式 (I - i) により表示される式 (I) の化合物は、適当なプロトン吸引剤、例えばブチルリチウム、の存在下で、プロトン吸引剤用の適当な基質、例えば N - (1 - メチルエチル) - 2 - プロパンアミン、の存在下で、そして適当な溶媒、例えばテトラヒドロフラン、の存在下で、式 (XI - b) の中間体を C H<sub>3</sub> - CN と反応させることにより、製造できる。

## 【0101】

## 【化 2 1】



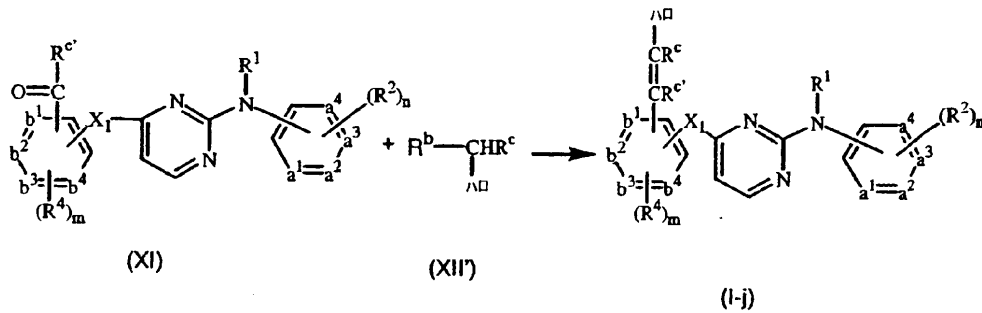
10

## 【 0 1 0 2】

$R^3$  が  $CR^c$ 、 $=CR^c$  - 八口を表し、ここで  $R^c$  が水素または  $C_{1-4}$  アルキルを表しそして  $R^c$  が水素、 $C_{1-4}$  アルキルまたは  $R^7$  を表し、但し条件として  $CR^c = CR^c$  が  $C_{2-6}$  アルケニルに限定される、式 (I - j) により表示される式 (I) の化合物は、 $nBuLi$  および適当な溶媒、例えばテトラヒドロフラン、の存在下で式 (XI) の中間体を燐イリドの適当な前駆体であると考えられうる式 (XII') [式中、 $R^b$  は例えば (フェニル) $_3P^+ - Cl^-$  または  $(CH_3CH_2 - O)_2P(=O) -$  である] のウィッティッヒまたはホルナー - エモンズ試薬と反応させることにより、製造できる。

## 【 0 1 0 3】

## 【化 2 2】



30

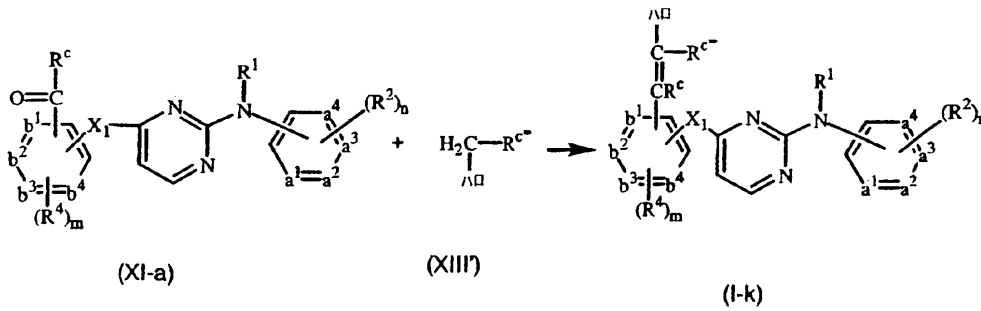
## 【 0 1 0 4】

$R^3$  が  $CR^c = CR^c$  - 八口を表し、ここで  $R^c$  が以上で定義された通りでありそして  $R^c$  が  $CN$ 、 $NR^9N^{10}$ 、 $-C(=O) - NR^9N^{10}$ 、 $-C(=O) - C_{1-6}$  アルキルまたは  $R^7$  を表す、式 (I - k) により表示される式 (I) の化合物は、ホルナー - エモンズ試薬、例えば  $(CH_3CH_2 - O)_2P(=O) - Cl$ 、 $nBuLi$ 、1, 1, 1 - トリメチル - N - (トリメチルシリル) - シランアミン、および適当な溶媒、例えばテトラヒドロフラン、の存在下で、式 (XI - a) の中間体を式 (XII - a) の中間体と反応させることにより、製造できる。

## 【 0 1 0 5】

40

【化 2 3】



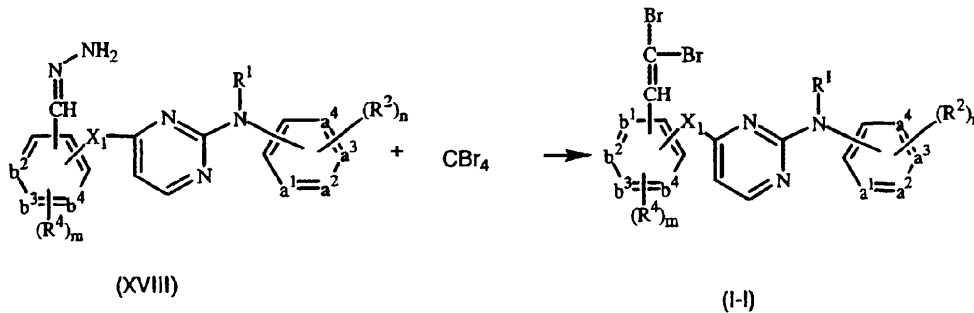
10

【 0 1 0 6】

R<sup>3</sup> が CH = C ( Br )<sub>2</sub> を表す、式 ( I - l ) により表示される式 ( I ) の化合物は、適当な触媒塩、例えば ( Cu Cl )<sub>2</sub>、の存在下で、そして適当な塩基、例えば NH<sub>3</sub>、および適当な溶媒、例えばジメチルスルホキシド、の存在下で式 ( X V I I I ) の中間体を C Br<sub>4</sub> と反応させることにより、製造できる。

【 0 1 0 7】

【化 2 4】



20

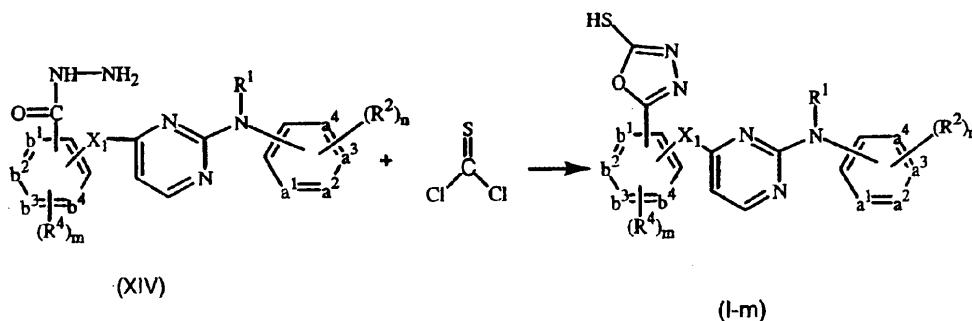
【 0 1 0 8】

式 ( I - m ) の化合物は、適当な溶媒、例えばジオキサン、の存在下で、式 ( X I V ) の中間体を Cl<sub>2</sub>C = S と反応させることにより、製造できる。

30

【 0 1 0 9】

【化 2 5】



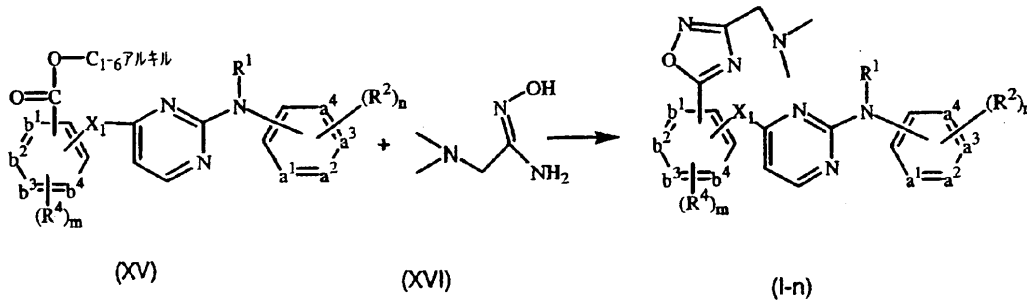
40

【 0 1 1 0】

式 ( I - n ) の化合物は、適当な溶媒、例えばアルコールまたはアルコレート、例えばエタノールまたはナトリウムメタノレート、の存在下で、式 ( X V ) の中間体を式 ( X V I ) の中間体と反応させることにより、製造できる。

【 0 1 1 1】

## 【化 2 6】



10

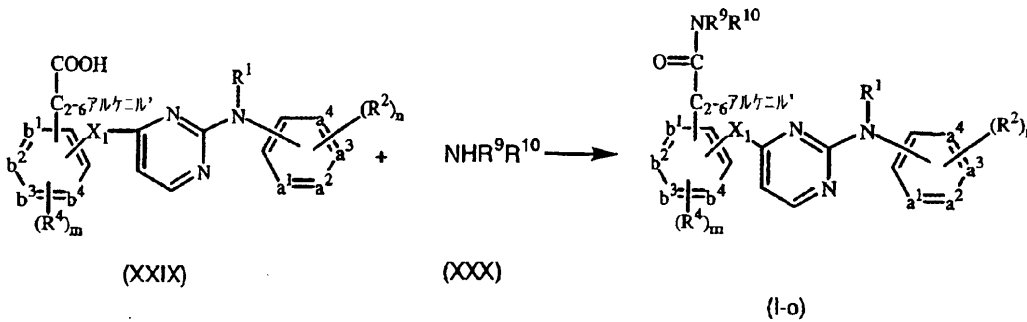
## 【 0 1 1 2】

$R^3$  が  $C(=O)NR^9R^{10}$  で置換されそして場合によりシアノでさらに置換されていてもよい  $C_{2-6}$  アルケニルを表す、式 (I-o) により表示される式 (I) [式中、 $C_{2-6}$  アルケニル' は場合によりシアノでさらに置換されていてもよい  $C_{2-6}$  アルケニルを表す] の化合物は、ヒドロキシベンゾトリアゾールおよびエチルジメチルアミノプロピルカルボジイミドおよび適当な溶媒、例えば塩化メチレンまたはテトラヒドロフラン、の存在下で、そして場合により適当な塩基、例えば  $N,N$ -ジエチルエタンアミン、 $NH_4OH$  など、の存在下で、式 (XXIX) の中間体を式 (XXX) の中間体と反応させることにより、製造できる。

20

## 【 0 1 1 3】

## 【化 2 7】



30

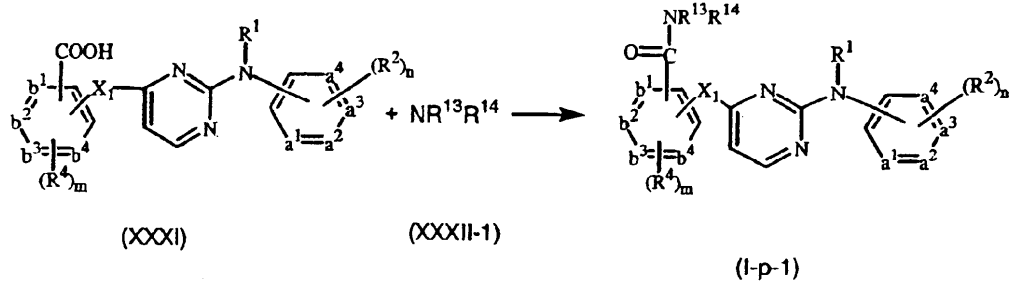
## 【 0 1 1 4】

$R^3$  が  $-C(=O)NR^{13}R^{14}$  または  $-C(=O)NHR^{13}$  を表す、式 (I-p-1) および (I-p-2) により表示される式 (I) の化合物は、ヒドロキシベンゾトリアゾールおよびエチルジメチルアミノプロピルカルボジイミドおよび適当な溶媒、例えば塩化メチレンまたはテトラヒドロフラン、の存在下で、そして場合により適当な塩基、例えば  $N,N$ -ジエチルエタンアミン、の存在下で式 (XXXI) の中間体を式 (XXXII-1) または (XXXII-2) の中間体と反応させることにより、製造できる。

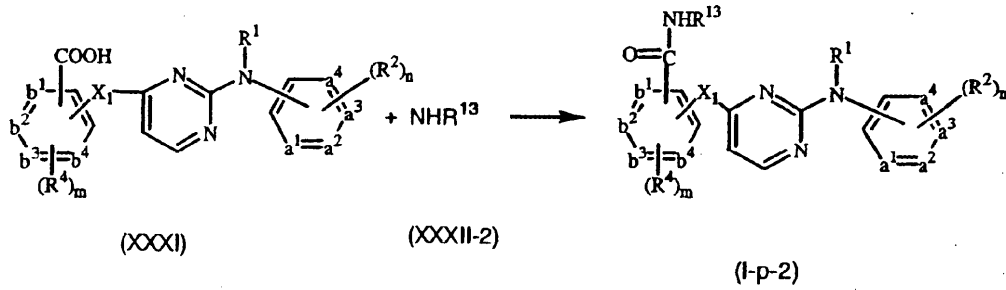
## 【 0 1 1 5】

40

## 【化28】



10

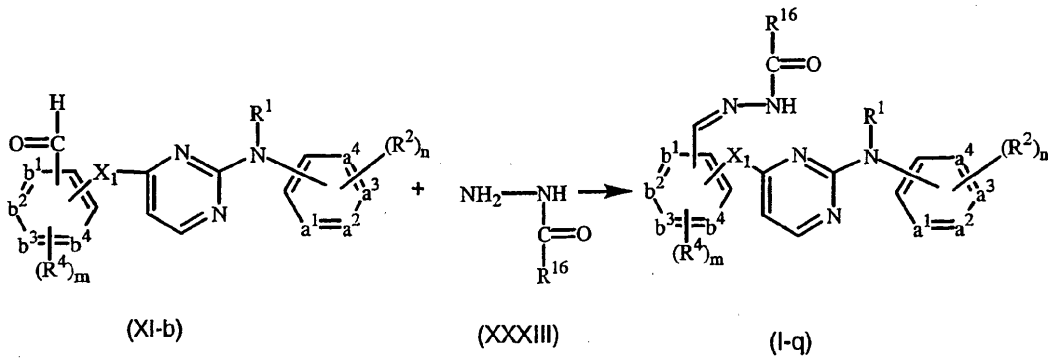


## 【0116】

R<sup>3</sup> が CH = N - NH - C(=O) - R<sup>16</sup> を表す、式 (I - q) により表示される式 (I) の化合物は、適当な溶媒、例えば塩化メチレンおよびアルコール、例えばメタノール、エタノールなど、の存在下で式 (XI - b) の中間体を式 (XXXIII) の中間体と反応させることにより、製造できる。

## 【0117】

## 【化29】



30

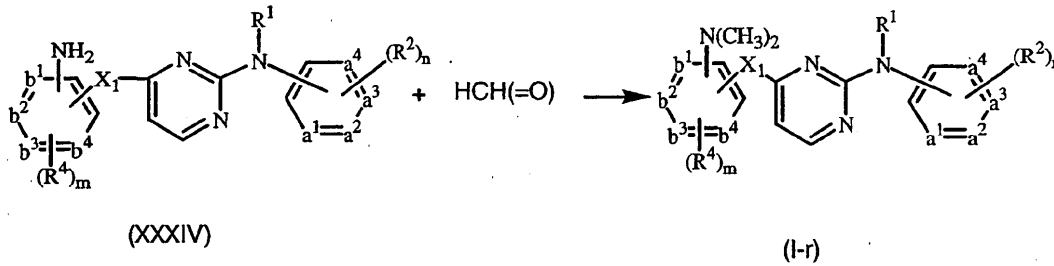
## 【0118】

R<sup>3</sup> が N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> を表す、式 (I - r) により表示される式 (I) の化合物は、適当な触媒、例えば適当な酸、すなわち酢酸など、木炭上のパラジウム、ラネーニッケル、の存在下で、そして適当な還元剤、例えばシアノホウ水素化ナトリウムまたは H<sub>2</sub>、および適当な溶媒、例えばアセトニトリル、の存在下で、式 (XXXIV) の中間体をホルムアルデヒドで還元メチル化することにより、製造できる。

40

## 【0119】

## 【化30】



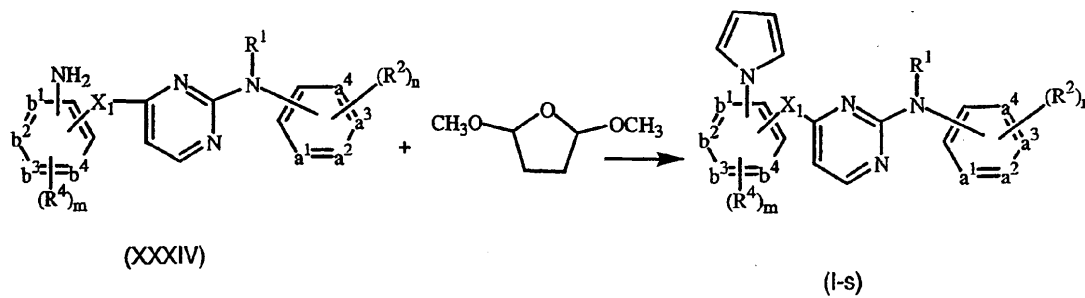
## 【0120】

10

R<sup>3</sup> がピロリルを表す、式 (I - s) により表示される式 (I) の化合物は、適当な酸、例えば酢酸、の存在下で、式 (XXXIV) の中間体を 2, 5 - ジメトキシテトラヒドロフランと反応させることにより、製造できる。

## 【0121】

## 【化31】



20

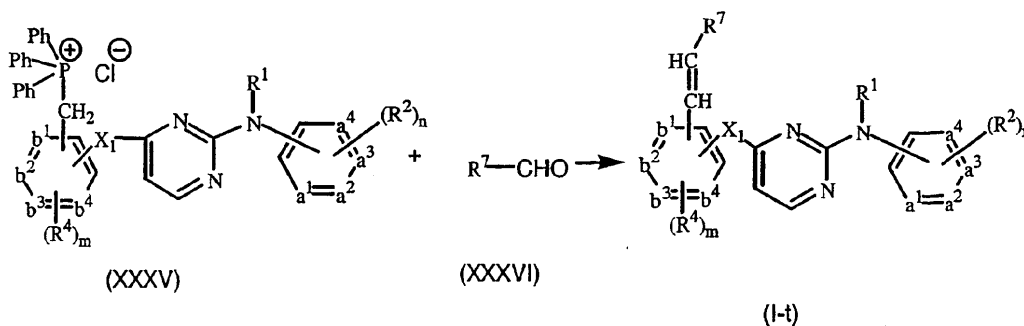
## 【0122】

R<sup>3</sup> が CH = CH - R<sup>7</sup> を表す、式 (I - t) により表示される式 (I) の化合物は、n BuLi および適当な溶媒、例えばテトラヒドロフラン、の存在下で、式 (XXXV) [Ph はフェニルを示す] の中間体を式 (XXXVI) の中間体と反応させることにより、製造できる。

## 【0123】

30

## 【化32】



40

## 【0124】

式 (I) の化合物はさらに、式 (I) の化合物を当該技術で既知の変換反応に従い互いに転化させることによっても、製造することができる。

## 【0125】

式 (I) の化合物を、3 価窒素をその N - オキッド形態に転化させるための当該技術で既知の工程に従い、対応する N - オキッド形態に転化させることができる。該 N - オキッド化反応は一般的には、式 (I) の出発物質を適当な有機または無機過酸化物と反応させることにより、行なうことができる。適当な無機過酸化物は、例えば、過酸化水素、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属過酸化物、例えば過酸化ナトリウム、過酸化カリウムを含んでなり、適する有機過酸化物はペルオキシ酸類、例えば、ベンゼンカルボペルオキ

50

ソ酸またはハロ置換されたベンゼンカルボペルオキシ酸、例えば3-クロロベンゼンカルボペルオキシ酸、ペルオキシアルカン酸類、例えばペルオキシ酢酸、アルキルヒドロキシ過酸化物、例えばヒドロ過酸化tert-ブチル、を含んでなることができる。適する溶媒は、例えば、水、低級アルコール類、例えばエタノールなど、炭化水素類、例えばトルエン、ケトン類、例えば2-ブタノン、ハロゲン化された炭化水素類、例えばジクロロメタン、およびそのような溶媒の混合物である。

【0126】

例えば、 $R^3$  がシアノを含んでなる式(I)の化合物を、適当な酸、例えば塩酸、の存在下での $\text{HCOOH}$ との反応により、 $R^3$  がアミノカルボニルを含んでなる式(I)の化合物に転化させることができる。さらに、 $R^3$  がシアノを含んでなる式(I)の化合物を、塩化アンモニウムおよびN,N-ジメチルアセトアミドの存在下でのナトリウムアジドとの反応により、 $R^3$  がテトラゾリルを含んでなる式(I)の化合物に転化させることもできる。

10

【0127】

$R^3$  がアミノカルボニルを含んでなる式(I)の化合物を、適当な脱水剤の存在下で、 $R^3$  がシアノを含んでなる式(I)の化合物に転化させることができる。脱水は当業者に既知である方式、例えば引用することにより本発明の内容となるリチャード・C・ラロック(Richard C. Larock)著、「包括的な有機変換。官能基製造の指針(Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional group preparations)」、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インコーポレーテッド(John Wiley & Sons, Inc)、1999、1983-1985頁に開示されているもの、に従い行なうことができる。種々の適する試薬、例えば $\text{SOCl}_2$ 、 $\text{HOSO}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{ClSO}_2\text{NCO}$ 、 $\text{MeO}_2\text{CNSO}_2\text{NEt}_3$ 、 $\text{PhSO}_2\text{Cl}$ 、 $\text{TsCl}$ 、 $\text{P}_2\text{O}_5$ 、 $(\text{Ph}_3\text{PO}_3\text{SCF}_3)\text{O}_3\text{SCF}_3$ 、ポリ燐酸エステル、 $(\text{EtO})_2\text{POP}(\text{OEt})_2$ 、 $(\text{EtO})_3\text{PI}_2$ 、2-クロロ-1,3,2-ジオキサホスホラン、2,2-トリクロロ-2,2-ジヒドロ-1,3,2-ジオキサホスホラン、 $\text{POCl}_3$ 、 $\text{PPh}_3$ 、 $\text{P}(\text{NCl}_2)_3$ 、 $\text{P}(\text{NEt}_2)_3$ 、 $\text{COCl}_2$ 、 $\text{NaCl}\cdot\text{AlCl}_3$ 、 $\text{ClCOCl}$ 、 $\text{ClCO}_2\text{Me}$ 、 $\text{Cl}_3\text{CCOCl}$ 、 $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ 、 $\text{Cl}_3\text{CN}=\text{CCl}_2$ 、2,4,6-トリクロロ-1,3,5-トリアジン、 $\text{NaCl}\cdot\text{AlCl}_3$ 、 $\text{HN}(\text{SiMe}_2)_3$ 、 $\text{N}(\text{SiMe}_2)_4$ 、 $\text{LiAlH}_4$ など、が該参考文献に列挙されている。該文献に挙げられた全ての試薬は引用することにより本発明の内容となる。

20

30

【0128】

$R^3$  が $\text{C}_{2-6}$ アルケニルを含んでなる式(I)の化合物を、適当な還元剤、例えば $\text{H}_2$ 、の存在下での、適当な触媒、例えば木炭上のパラジウム、の存在下での、そして適当な溶媒、例えばアルコール、例えばエタノール、の存在下での、還元により、 $R^3$  が $\text{C}_{1-6}$ アルキルを含んでなる式(I)の化合物に転化させることができる。

【0129】

$R^3$  が $\text{CH}(\text{OH})-\text{R}^{16}$ を表す式(I)の化合物を、適当な溶媒、例えばア2-プロパノン、の存在下での、ジョーンズ試薬との反応により、 $R^3$  が $\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{16}$ を表す式(I)の化合物に転化させることができる。

40

【0130】

$R^3$  が $\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{R}^{16a}$ を表し、ここで $\text{R}^{16a}$ がシアノまたはアミノカルボニルを表す式(I)の化合物を、 $\text{POCl}_3$ との反応により、 $R^3$  が $\text{C}(\text{Cl})=\text{CH}-\text{R}^{16a}$ を表す式(I)の化合物に転化させることができる。

【0131】

$R^3$  がホルミルで置換された単環式、二環式もしくは三環式の飽和、部分的不飽和または芳香族炭素環或いは単環式、二環式もしくは三環式の飽和、部分的不飽和または芳香族複素環を表す式(I)の化合物を、適当な塩基、例えば水酸化ナトリウム、および適当な

50

溶媒、例えばアルコール、例えばエタノールなど、の存在下での  $\text{NH}_2\text{OR}^8$  との反応により、 $\text{R}^3$  が  $\text{CH}(=\text{N}-\text{O}-\text{R}^8)$  で置換された単環式、二環式もしくは三環式の飽和、部分的不飽和または芳香族炭素環或いは単環式、二環式もしくは三環式の飽和、部分的不飽和または芳香族複素環を表す式 (I) の化合物に転化させることができる。 $\text{R}^3$  が  $\text{CH}(=\text{N}-\text{O}-\text{R}^8)$  で置換された単環式、二環式もしくは三環式の飽和、部分的不飽和または芳香族炭素環或いは単環式、二環式もしくは三環式の飽和、部分的不飽和または芳香族複素環を表す式 (I) の化合物を、適当な溶媒、例えばテトラヒドロフラン、の存在下でのカルボンジイミドとの反応により、 $\text{R}^3$  が  $\text{CN}$  で置換された単環式、二環式もしくは三環式の飽和、部分的不飽和または芳香族炭素環或いは単環式、二環式もしくは三環式の飽和、部分的不飽和または芳香族複素環を表す式 (I) の化合物に転化させることができる。

10

## 【0132】

$\text{R}^4$  がニトロを表す式 (I) の化合物を、適当な還元剤、例えば  $\text{H}_2$ 、の存在下で、適当な触媒、例えばラネーニッケル、の存在下で、そして適当な溶媒、例えばアルコール、例えばメタノール、の存在下で、 $\text{R}^4$  がアミノである式 (I) の化合物に転化させることができる。

## 【0133】

$\text{R}^1$  が水素である式 (I) の化合物を、適当な塩基、例えば水素化ナトリウム、および適当な溶媒、例えばテトラヒドロフラン、の存在下での、適当なアルキル化剤、例えばヨード- $\text{C}_{1-6}$ アルキル、との反応により、 $\text{R}^1$  が  $\text{C}_{1-6}$ アルキルである式 (I) の化合物に転化させることができる。

20

## 【0134】

本発明における式 (I) の化合物のあるものおよび中間体のあるものは非対称性炭素原子を含有しうる。該化合物および該中間体の純粋な立体化学的異性体形態は、当該技術で既知の工程の適用により得られうる。例えば、ジアステレオ異性体は物理的方法、例えば選択的結晶化またはクロマトグラフィー技術、例えば向流分配、液体クロマトグラフィーおよび同様な方法、により分離することができる。エナンチオマーはラセミ混合物から、最初に該ラセミ混合物を適当な分解剤、例えば、キラル酸、を用いてジアステレオマー塩または化合物の混合物に転化させ、次にこのジアステレオマー塩または化合物の混合物を例えば選択的結晶化またはクロマトグラフィー技術、例えば液体クロマトグラフィーおよび同様な方法、により物理的に分離し、そして最後にこの分離されたジアステレオマー塩または化合物を対応するエナンチオマーに転化させることにより、得られうる。純粋な立体化学的異性体形態は、介在する反応が立体特異的に起きるなら、適当な中間体および出発物質の純粋な立体化学的異性体形態から得ることもできる。

30

## 【0135】

式 (I) の化合物および中間体のエナンチオマー形態を分離する別の方法は、液体クロマトグラフィー、特にキラル静止相を用いる液体クロマトグラフィー、を含む。

## 【0136】

中間体および出発物質のあるものは既知の化合物でありそして市販されているか、または当該技術で既知の方法に従い製造することができる、或いは式 (I) の化合物または記載された中間体のあるものは国際公開 WO 99 / 50250 パンフレットおよび国際公開 WO 00 / 27825 パンフレットに記載された工程に従い製造することができる。

40

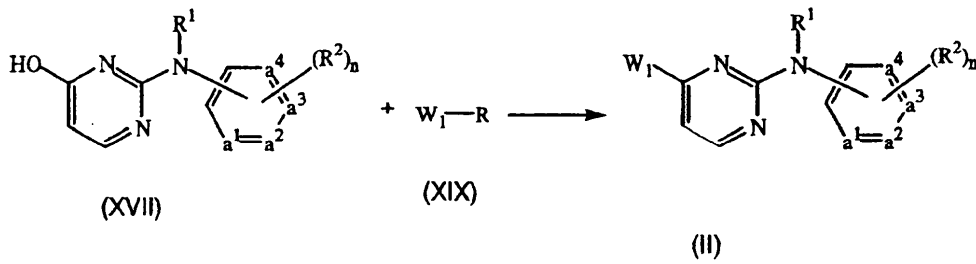
## 【0137】

式 (II) の中間体は、式 (XVII) の中間体を式 (XIX) [式中、 $\text{W}_1$  は脱離基を表しそして  $\text{R}$  は脱離基導入剤、例えば  $\text{POCl}_3$ 、の残部を表す] の脱離基導入剤と反応させることにより、製造できる。

## 【0138】



## 【化33】



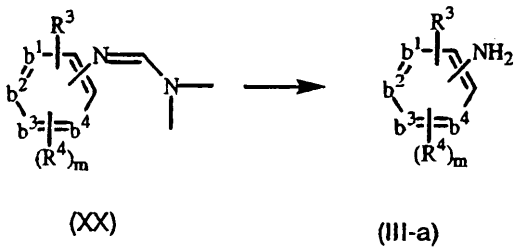
10

## 【0139】

$X_1$  が NH を表す、式 (III-a) により表示される式 (III) の中間体は、式 (XX) の中間体から、 $ZnCl_2$  の存在下でそして適当な溶媒、例えばアルコール、例えばエタノール、の存在下で、製造できる。

## 【0140】

## 【化34】



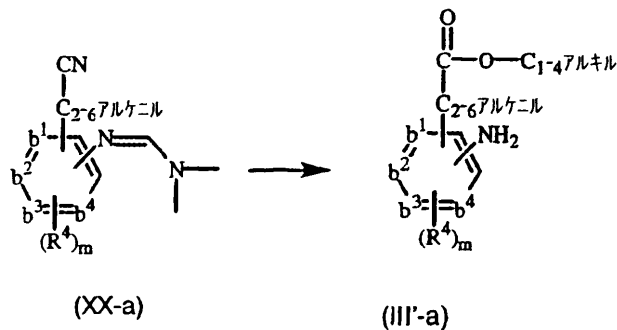
20

## 【0141】

以下に記載されている式 (III'-a) の中間体は、 $R^3$  が CN で置換された  $C_{2-6}$  アルケニルを表す式 (XX-a) で表示される式 (XX) の中間体から、 $ZnCl_2$  の存在下でそして適当な  $C_{1-4}$  アルキル-OH、例えばエタノール、の存在下で、製造できる。

## 【0142】

## 【化35】



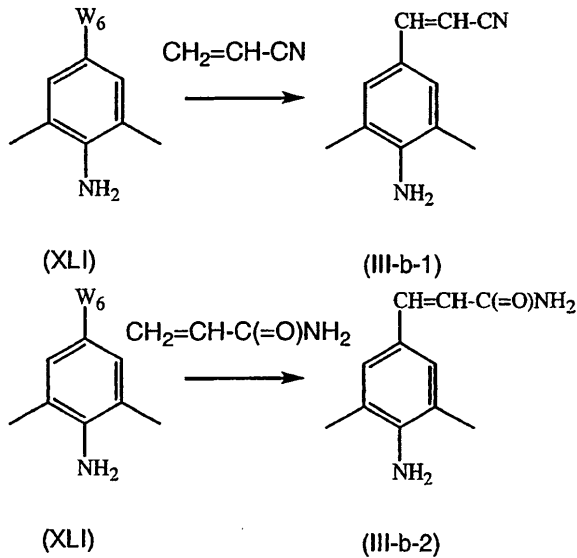
40

## 【0143】

以下に記載されている式 (III-b-1) および (III-b-2) の中間体は、適当なパラジウム触媒、適当な塩基および適当な溶媒の存在下で、式 (XLI) [式中、 $W_6$  は適当な脱離基を表す] の中間体またはその適当な酸付加塩をアクリロニトリルまたはアクリルアミドと反応させることにより、製造できる。

## 【0144】

## 【化36】



10

## 【0145】

上記の反応において適する脱離基は例えばハロ、トリフラート、トシラート、メシラートなどである。好ましくは、W<sub>6</sub>はハロ、より好ましくはヨードまたはプロモ、である。

## 【0146】

20

パラジウム触媒(Pd)は均一なPd触媒、例えばPd(OAc)<sub>2</sub>、PdCl<sub>2</sub>、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム、パラジウムチオメチルフェニルグルタルアミドメタラサイクルなど、または不均一なPd触媒、例えば木炭上のパラジウム、金属酸化物上のパラジウム、ゼオライト上のパラジウムである。好ましくはパラジウム触媒は不均一なPd触媒、より好ましくは木炭上のパラジウム(Pd/C)である。Pd/Cは回収可能な触媒であり、安定でありそして比較的安価である。それは反応混合物から容易に分離(濾過)でき、それにより最終生成物中のPd残渣の危険性を減ずる。Pd/Cの使用は、高価であり、有毒であり且つ合成された生成物を汚染する配位子、例えばホスフィン配位子、の必要性も回避する。

## 【0147】

30

上記の反応において適する塩基は例えば酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、N,N-ジエチルエタンアミン、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウムなどである。

## 【0148】

上記の反応において適する溶媒は例えばアセトニトリル、N,N-ジメチルアセトアミド、イオン性液体、例えば[bmim]PF<sub>6</sub>、N,N-ジメチルホルムアミド、水、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、1-メチル-2-ピロリジノンなどである。

## 【0149】

式(III-b-2)の中間体を、適当な脱水剤の存在下で、式(III-b-1)の化合物に転化させることができる。脱水は当業者に既知である方式、例えば引用することにより本発明の内容となるリチャード・C・ラロック(Richard C. Larock)著、「包括的な有機変換。官能基製造の指針(Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional group preparations)」、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インコーポレーテッド(John Wiley & Sons, Inc)、1999、1983-1985頁に開示されているもの、に従い行なうことができる。種々の適する試薬、例えばSOCl<sub>2</sub>、HOSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、ClSO<sub>2</sub>NCO、MeO<sub>2</sub>CN、SO<sub>2</sub>NEt<sub>3</sub>、PhSO<sub>2</sub>Cl、TsCl、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>、(Ph<sub>3</sub>PO<sub>3</sub>SCF<sub>3</sub>)O<sub>3</sub>SCF<sub>3</sub>、ポリリン酸エステル、(EtO)<sub>2</sub>POP(OEt)<sub>2</sub>、(EtO)<sub>3</sub>PI<sub>2</sub>、2-クロロ-1,3,2-ジオキサホスホラン、2,2,2-トリクロロ-2,2-ジヒドロ-1,3,2-ジオキサホスホラン、POCl<sub>3</sub>、PPh<sub>3</sub>、P(NCl<sub>2</sub>)<sub>3</sub>、P

40

50

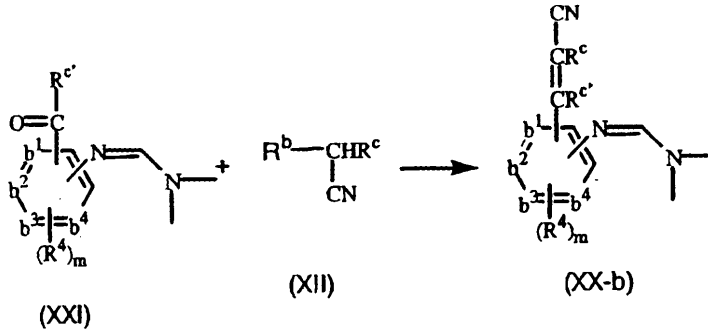
(NEt<sub>2</sub>)<sub>3</sub>、COCl<sub>2</sub>、NaCl・AlCl<sub>3</sub>、ClCOCOC1、ClCO<sub>2</sub>Me、Cl<sub>3</sub>CCOCl、(CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O、Cl<sub>3</sub>CN=CCL<sub>2</sub>、2,4,6-トリクロロ-1,3,5-トリアジン、NaCl・AlCl<sub>3</sub>、HN(SiMe<sub>2</sub>)<sub>3</sub>、N(SiMe<sub>2</sub>)<sub>4</sub>、LiAlH<sub>4</sub>など、が該参考文献に列挙されている。該文献に挙げられた全ての試薬は引用することにより本発明の内容となる。

【0150】

R<sup>c</sup>がCR<sup>c</sup>' = CR<sup>c</sup> - CNを表し、ここでR<sup>c</sup>およびR<sup>c</sup>'が上記の通りである、式(X X - b)により表示される式(X X)の中間体は、式(X X I)の中間体から式(I - f)の化合物の製造に関する上記の反応により、製造できる。

【0151】

【化37】



10

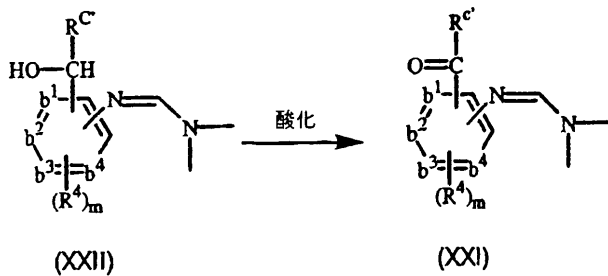
20

【0152】

式(X X I)の中間体は、適当な酸化剤、例えばKMnO<sub>4</sub>、の存在下での、適当な溶媒、例えば塩化メチレン、およびトリス[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]アミンの存在下での、式(X X I I)の中間体の酸化により、製造できる。

【0153】

【化38】



30

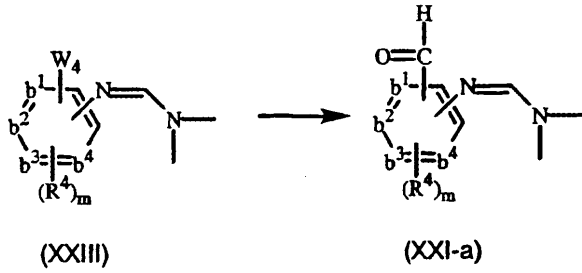
【0154】

R<sup>c</sup>'がHである、式(X X I - a)により表示される式(X X I)の中間体は、nBuLiの存在下でそして適当な溶媒、例えばテトラヒドロフラン、の存在下で、式(X X I I I) [式中、W<sub>4</sub>は適当な脱離基、例えばハロ、例えばプロモ、を表す]の中間体をN,N-ジメチルホルムアミドと反応させることによっても、製造できる。

【0155】

40

## 【化39】



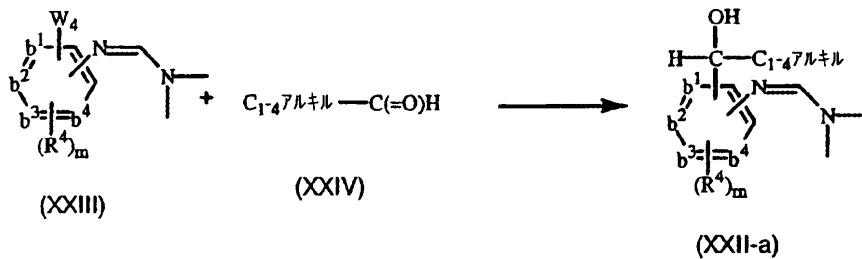
10

## 【0156】

R<sup>c</sup> が C<sub>1</sub> - 4 アルキルを表す、式 (XXII-a) により表示される式 (XXI) の中間体は、nBuLi の存在下でそして適当な溶媒、例えばテトラヒドロフラン、の存在下で、式 (XXIII) の中間体を式 (XXIV) の中間体と反応させることにより、製造できる。

## 【0157】

## 【化40】



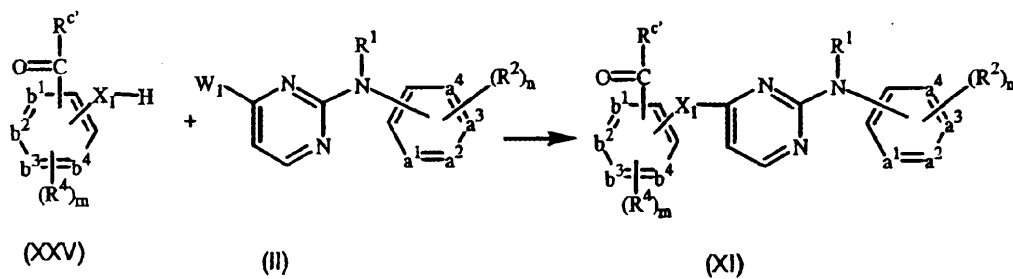
20

## 【0158】

式 (XI) の中間体は、場合により適当な塩基、例えば 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オン、または適当な酸、例えば塩酸、の存在下で、式 (XXV) の中間体を式 (II) の中間体と反応させることにより、製造できる。

## 【0159】

## 【化41】



30

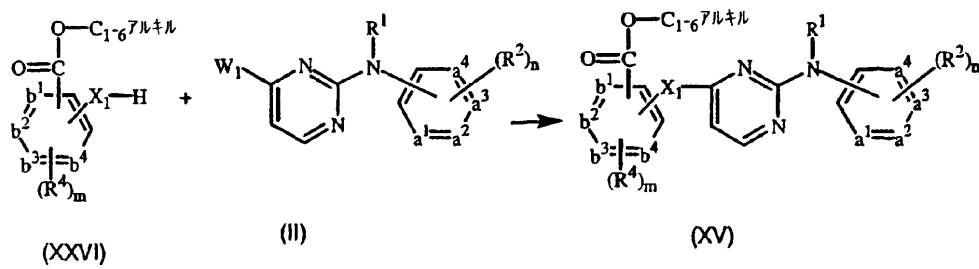
## 【0160】

式 (XV) の中間体は、適当な塩基、例えば 1 - メチル - ピロリジン - 2 - オンおよび水素化ナトリウム、および適当な溶媒、例えばジオキサン、の存在下で、式 (XXVI) の中間体を式 (II) の中間体と反応させることにより、製造できる。

## 【0161】

40

## 【化 4 2】



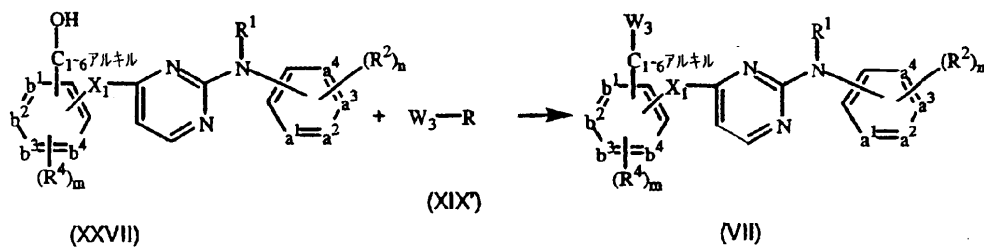
## 【 0 1 6 2】

10

式 (VII) の中間体は、適当な溶媒、例えば塩化メチレン、の存在下で、式 (XXVI) の中間体を式 (XIX') の脱離基導入剤、例えば  $\text{SOCl}_2$ 、と反応させることにより、製造できる。

## 【 0 1 6 3】

## 【化 4 3】



20

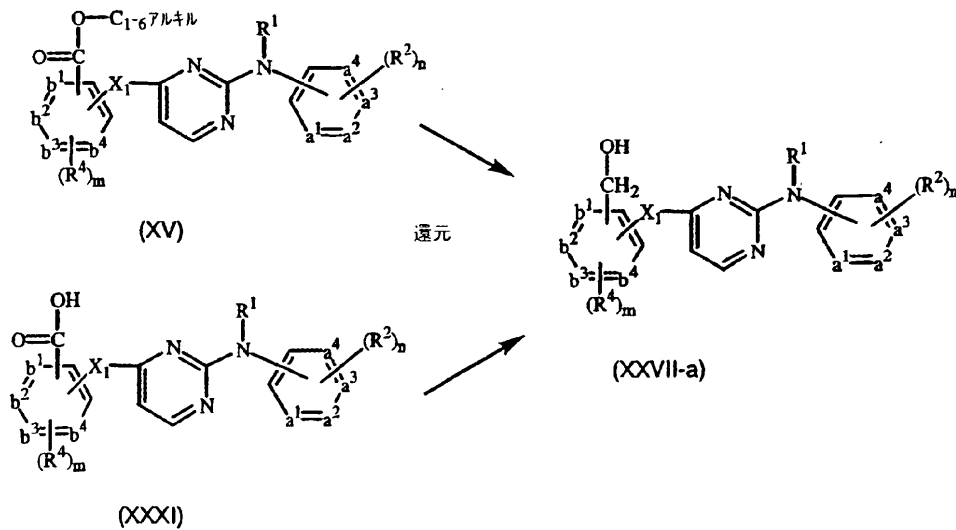
## 【 0 1 6 4】

$\text{C}_{1-6}$  アルキルが  $\text{CH}_2$  を表す、式 (XXVII-a) により表示される式 (XXVI) の中間体は、適当な溶媒、例えばテトラヒドロフラン、の存在下で、式 (XV) または式 (XXXI) の中間体を適当な還元剤、例えば  $\text{LiAlH}_4$ 、を用いて還元することにより、製造できる。

## 【 0 1 6 5】

## 【化 4 4】

30



40

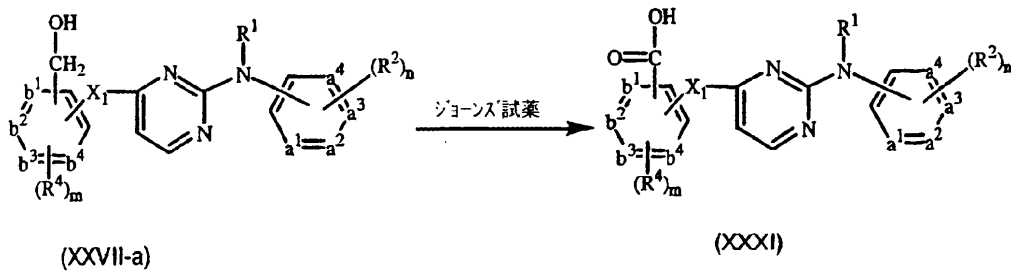
## 【 0 1 6 6】

式 (XXVII-a) の中間体は、適当な溶媒、例えばアセトン、の存在下でのジョーンズ試薬との反応により、式 (XXXI) の中間体に転化させることができる。

## 【 0 1 6 7】

50

## 【化 4 5】



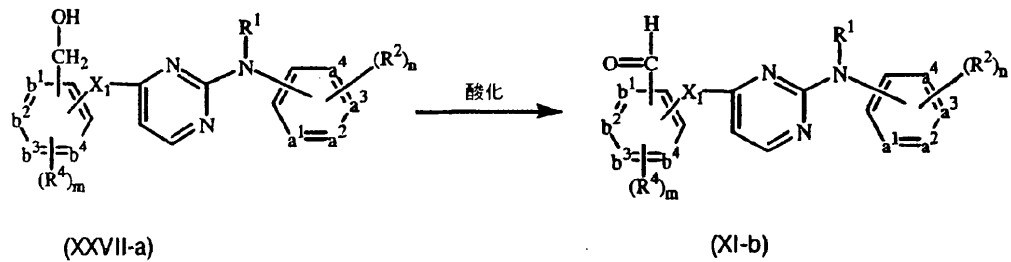
10

## 【 0 1 6 8】

式 (X I - b) の中間体は、適当な酸化剤、例えば  $MnO_2$ 、および適当な溶媒、例えば塩化メチレン、N, N - ジメチルホルミアミド、の存在下で、式 (X X V I I - a) の中間体を酸化することにより、製造できる。

## 【 0 1 6 9】

## 【化 4 6】



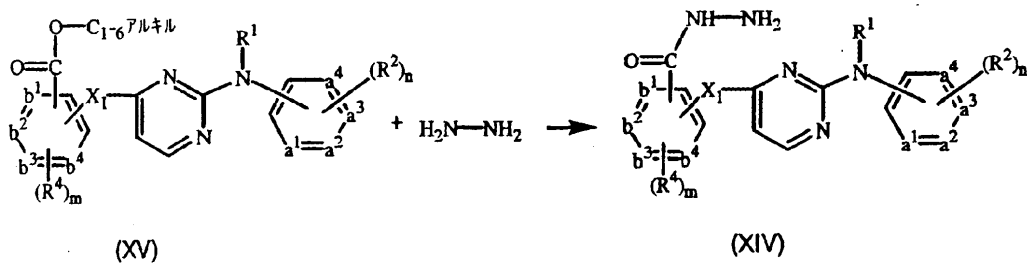
20

## 【 0 1 7 0】

式 (X I V) の中間体は、適当な溶媒、例えばアルコール、例えばエタノールなど、の存在下で、式 (X V) の中間体を  $H_2N-NH_2$  と反応させることにより、製造できる。

## 【 0 1 7 1】

## 【化 4 7】



30

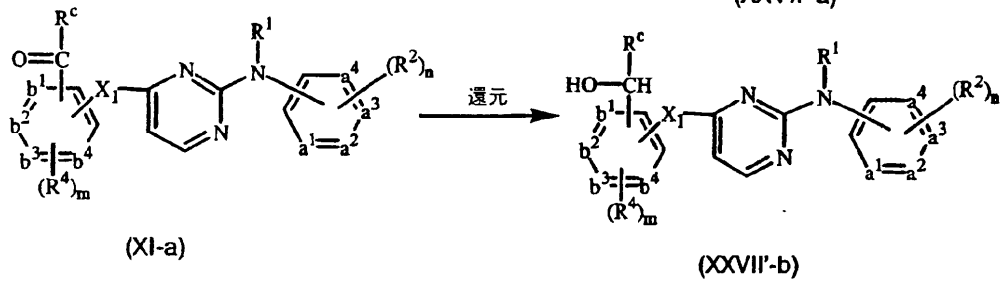
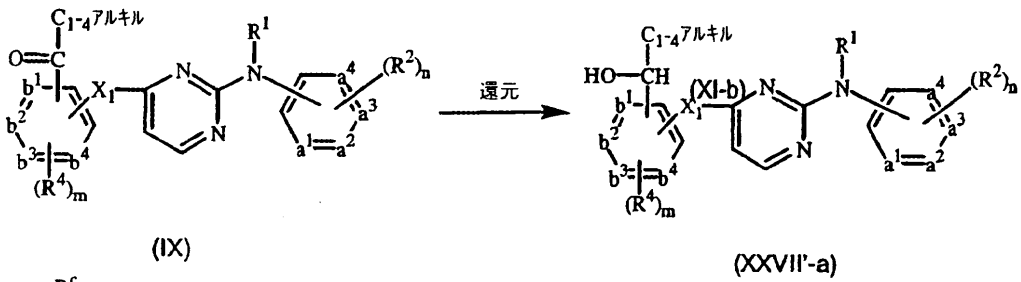
## 【 0 1 7 2】

式 (I X) および (X I - a) の中間体を、適当な還元剤、例えば  $NaBH_4$ 、 $LiAlH_4$  または  $BuLi$ 、および適当な溶媒、例えばテトラヒドロフランまたはアルコール、例えばメタノール、エタノールなど、の存在下で、式 (X X V I I ' - a) および (X X V I I ' - b) の中間体に還元することができる。

## 【 0 1 7 3】

40

【化 4 8】



10

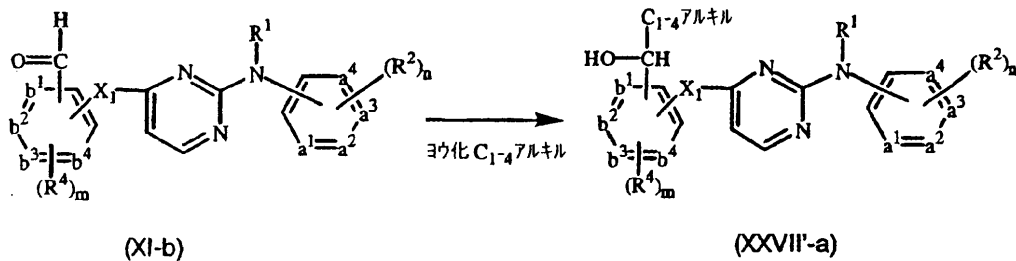
【 0 1 7 4】

式 (X I - b) の中間体を、M g および適当な溶媒、例えばジエチルエーテルおよびト  
ラヒドロフラン、の存在下でのヨウ化 C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキルとの反応により、式 (X X V I  
I' - a) の中間体に転化させることができる。

20

【 0 1 7 5】

【化 4 9】



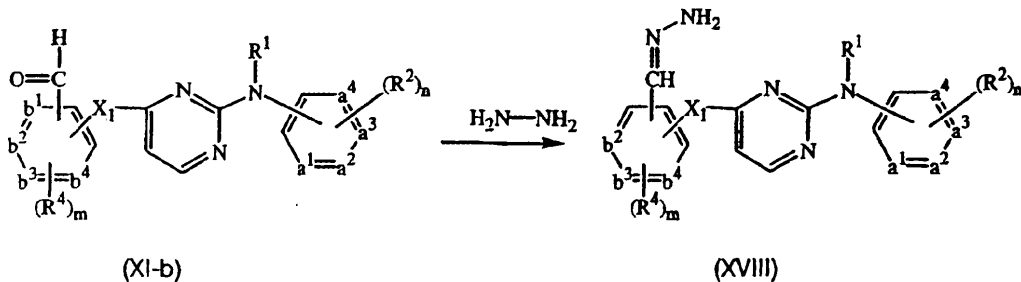
30

【 0 1 7 6】

式 (X V I I I) の中間体は、適当な溶媒、例えばアルコール、例えばエタノールなど  
、の存在下で、式 (X I - b) の中間体を H<sub>2</sub>N - NH<sub>2</sub> と反応させることにより、製造  
できる。

【 0 1 7 7】

【化 5 0】



40

【 0 1 7 8】

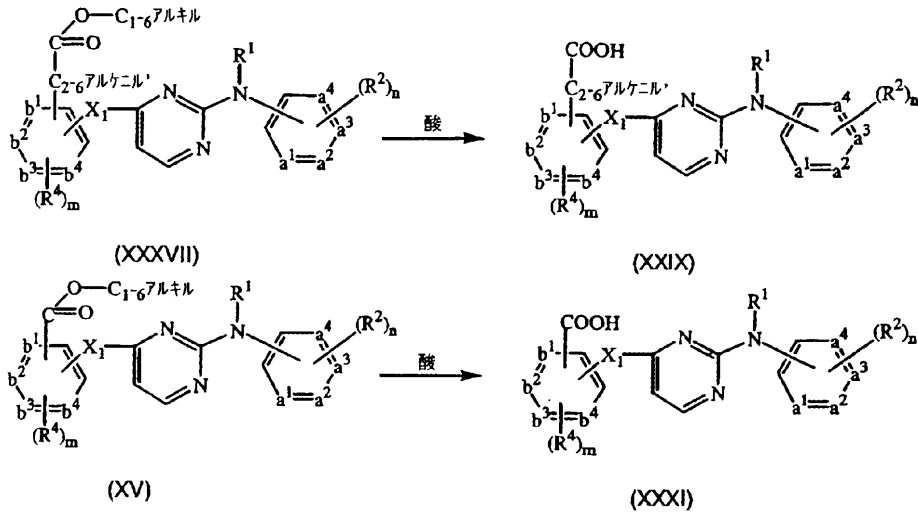
式 (X X I X) または (X X X I) の中間体は、適当な酸水溶液、例えば 2 N 塩酸など  
、の存在下で、そして適当な溶媒、例えばアルコール、例えばイソプロパノールなど、の  
存在下で、式 (X X X V I I) [ 式中、C<sub>2</sub> - <sub>6</sub> アルケニル' は場合によりシアノで置換  
された C<sub>2</sub> - <sub>6</sub> アルケニルを表す ] の中間体または式 (X V) の中間体を加水分解するこ

50

とにより、製造できる。

【0179】

【化51】



10

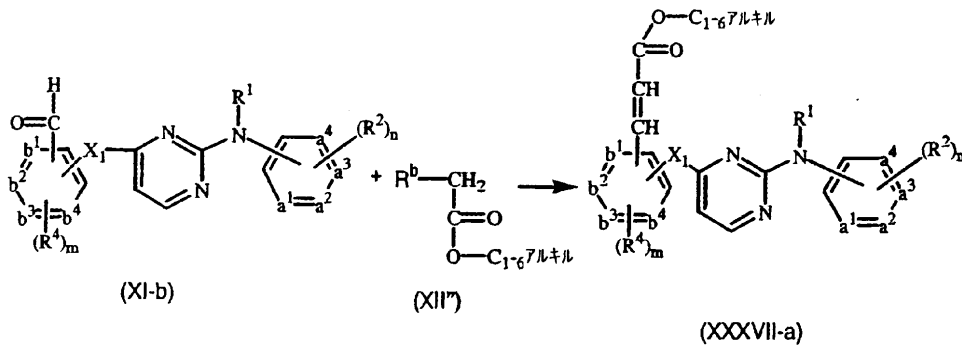
【0180】

C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルケニルがCH=CHである、式(XXXVII-a)により表示される式(XXXVII)の中間体は、適当な溶媒、例えばテトラヒドロフラン、の存在下で、式(XI-b)の中間体を燐イリドの適当な前駆体であると考えられうる式(XII') [式中、R<sup>b</sup>は(フェニル)<sub>3</sub>P<sup>+</sup>-Cl-または(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-O)<sub>2</sub>P(=O)-を表す]のウィッティッヒまたはホルナー-エモンズ試薬と反応させることにより、製造できる。

20

【0181】

【化52】



30

【0182】

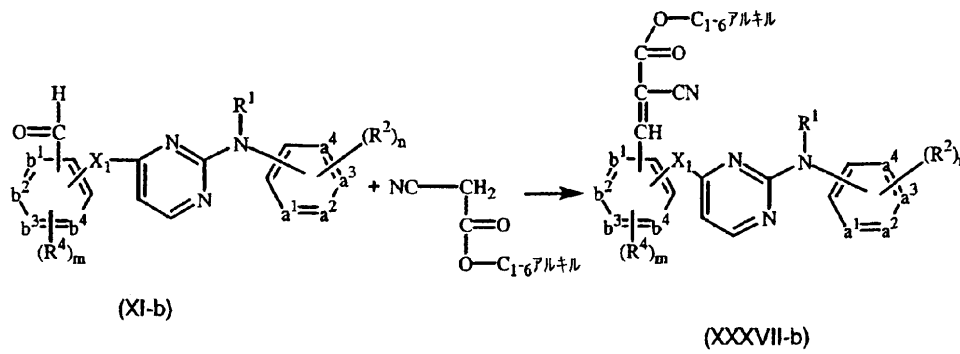
C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルケニル'が-CH=C(CN)-である、式(XXXVII-b)により表示される式(XXXVII)の中間体は、適当な塩基、例えばピペリジン、および適当な溶媒、例えばアルコール、例えばエタノール、の存在下で、式(XI-b)の中間体をNC-CH<sub>2</sub>-C(=O)O-C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルと反応させることにより、製造できる。

40

【0183】



## 【化53】



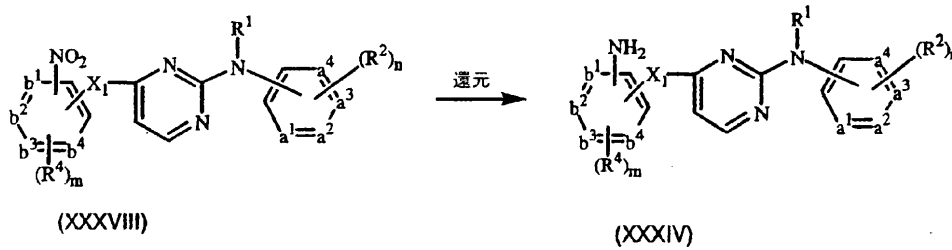
10

## 【0184】

式(XXXIV)の中間体は、 $H_2$  および適当な触媒、例えば木炭上のパラジウムまたはラネーニッケル、の存在下で、そして適当な溶媒、例えばアルコール、例えばメタノールなど、の存在下で、式(XXXVIII)の中間体を還元することにより、製造できる。

## 【0185】

## 【化54】



20

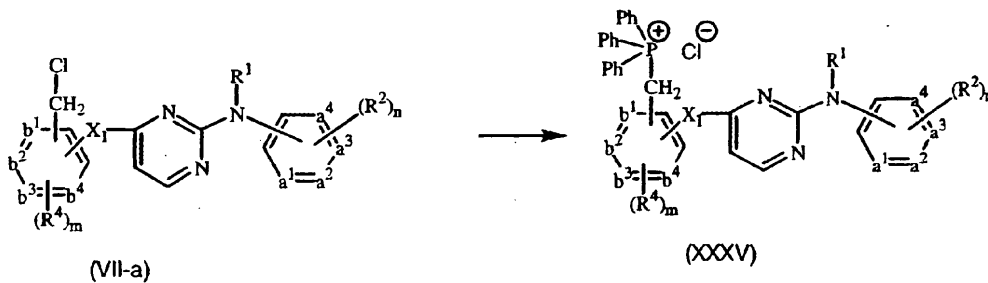
## 【0186】

式(XXXV)の中間体は、トリフェニルホスフィンおよび適当な溶媒、例えばアセトニトリル、の存在下で、式(VII-a)の中間体を反応させることにより、製造できる。

30

## 【0187】

## 【化55】



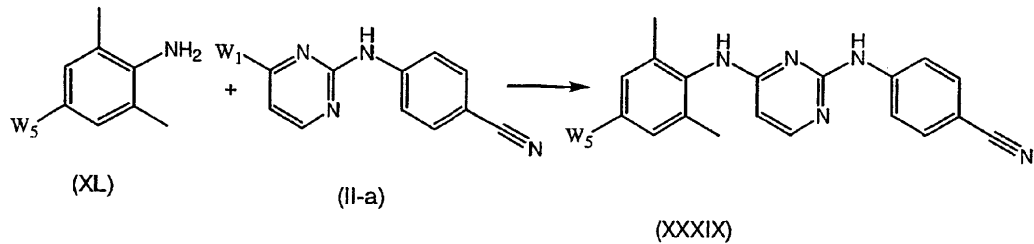
40

## 【0188】

式(XXXIX)の中間体は、式(XL)の中間体を式(II-a) [式中、 $W_5$  および  $W_1$  は以上で定義された通りである] の中間体と反応させることにより、製造できる。

## 【0189】

## 【化56】



## 【0190】

上記の方法で製造される式(I)の化合物は立体異性体形態の混合物として、特に当該技術で既知の分解工程に従い互いに分離されうるエナンチオマーのラセミ混合物の形態で、合成されうる。式(I)のラセミ化合物は、適当なキラル酸との反応により、対応するジアステレオマー塩に転化させることができる。該ジアステレオマー塩形態は引き続き例えば選択的または分別結晶化により分離され、そしてエナンチオマーはそこからアルカリにより遊離される。式(I)の化合物のエナンチオマー形態の別の分離方法は、キラル静止相を用いる液体クロマトグラフィーを包括する。この純粋な立体化学的異性体形態は、介在する反応が立体特異的に起きるなら、適当な出発物質の対応する純粋な立体化学的異性体形態から誘導することもできる。好ましくは、特異的な立体異性体が所望される場合には、該化合物は立体特異的な製造方法により合成されるであろう。これらの方法は有利にはエナンチオマー的に純粋な出発物質を使用するであろう。

10

20

## 【0191】

上記の方法において中間化合物の官能基を保護基により遮蔽することが必要でありうることは当業者により認識されるであろう。

## 【0192】

保護することが望ましい官能基は、ヒドロキシ、アミノおよびカルボン酸を包含する。ヒドロキシ用の適する保護基は、トリアルキルシリル基(例えばtert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリルまたはトリメチルシリル)、ベンジルおよびテトラヒドロピラニルを包含する。アミノ用の適する保護基は、tert-ブチルオキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルを包含する。カルボン酸用の適する保護基は、C<sub>1-6</sub>アルキルまたはベンジルエステル類を包含する。

30

## 【0193】

官能基の保護および脱保護は反応段階の前または後に行なうことができる。

## 【0194】

保護基の使用は、JWF・マッコミー(McOmie)により編集された「有機化学における保護基(Protective Groups in Organic Chemistry)、プレナム・プレス(Plenum Press)、(1973)、および「有機合成における保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)」、2版、TW・グリーン・アンド・PGM・ワッツ(TW Greene & PGM Wutz)、ウィリー・インターサイエンス(Wiley Interscience)、(1991)に完全に記載されている。

40

## 【0195】

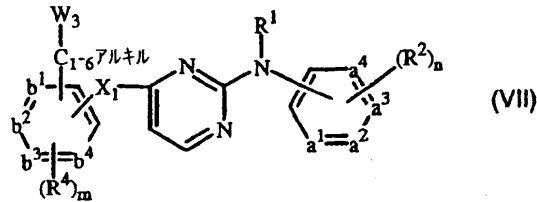
本発明は、式(I)の化合物の合成において中間体として使用することができそしてHIV複製阻害活性を示す式(VII)、(XXVII)、(XXIX)および(XXXV)の新規な化合物にも関する。

## 【0196】

特に、本発明はまた式

## 【0197】

【化57】



【0198】

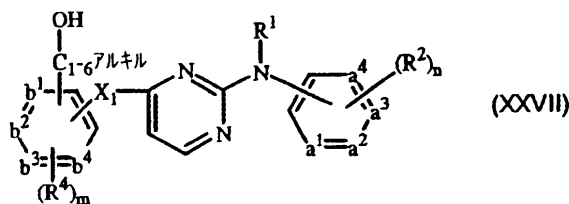
[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $X_1$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $-a^1 = a^2 - a^3 = a^4$  - および  $-b^1 = b^2 - b^3 = b^4$  - は式(I)の化合物に関して以上で定義されている通りでありそして  $W_3$  は適当な脱離基、例えばハロ、例えばクロロなど、を表す] の化合物、そのN-オキド、薬剤学的に許容可能な付加塩、第四級アミンおよび立体化学的異性体形態にも関する。

【0199】

本発明はまた式

【0200】

【化58】



20

【0201】

[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $X_1$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $-a^1 = a^2 - a^3 = a^4$  - および  $-b^1 = b^2 - b^3 = b^4$  - は式(I)の化合物に関して以上で定義されている通りである] の化合物、そのN-オキド、薬剤学的に許容可能な付加塩、第四級アミンおよび立体化学的異性体形態にも関する。

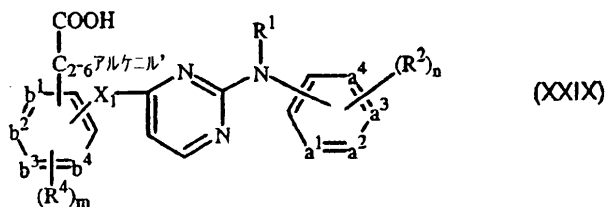
30

【0202】

本発明はまた式

【0203】

【化59】



40

【0204】

[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $X_1$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $-a^1 = a^2 - a^3 = a^4$  - および  $-b^1 = b^2 - b^3 = b^4$  - は式(I)の化合物に関して以上で定義されている通りでありそして  $C_{2-6}$  アルケニル' は場合によりシアノで置換されていてもよい  $C_{2-6}$  アルケニルを表す]

の化合物、そのN-オキド、薬剤学的に許容可能な付加塩、第四級アミンおよび立体化学的異性体形態にも関する。

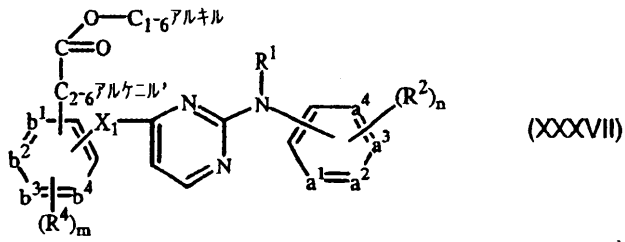
【0205】

本発明はまた式

50

【 0 2 0 6 】

【 化 6 0 】



10

【 0 2 0 7 】

[ 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $X_1$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $-a^1 = a^2 - a^3 = a^4$  - および  $-b^1 = b^2 - b^3 = b^4$  - は式 ( I ) の化合物に関して以上で定義されている通りでありそして  $C_{2-6}$  アルケニル' は場合によりシアノで置換されていてもよい  $C_{2-6}$  アルケニルを表す ]

の化合物、その N - オキド、薬剤学的に許容可能な付加塩、第四級アミンおよび立体化学的異性体形態にも関する。

【 0 2 0 8 】

以下に記載される式 ( III - b ) の化合物が式 ( I ) の化合物の合成に介在する。

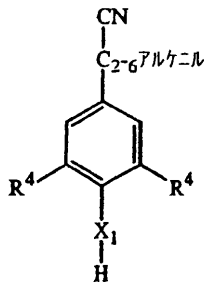
【 0 2 0 9 】

20

従って、本発明はまた式 ( III - b )

【 0 2 1 0 】

【 化 6 1 】



(III-b)

30

【 0 2 1 1 】

[ 式中、 $R^4$  および  $X_1$  は式 ( I ) の化合物に関して以上で定義されている通りである ] の化合物、その N - オキド、薬剤学的に許容可能な付加塩、第四級アミンおよび立体化学的異性体形態にも関する。

【 0 2 1 2 】

式 ( III - b ) の好ましい化合物は、 $X_1$  が NH を表す化合物である。式 ( III - b ) のより好ましい化合物は、 $X_1$  が NH を表しそして  $C_{2-6}$  アルケニルが  $CH = CH$  を表すものである。式 ( III - b ) の最も好ましい化合物は、上記の式 ( III - b - 1 ) の化合物である。

【 0 2 1 3 】

式 ( I )、( I' )、( I'' )、( I''' )、( V I I )、( X X V I I )、( X X I X ) および ( X X X V I I ) の化合物は、特に人間の後天的免疫不全症候群 ( エイズ ) の原因剤であるヒト免疫不全ウイルス ( H I V ) に対する、抗レトロウイルス性質 ( 逆転写酵素阻害性質 ) を示す。H I V ウイルスは優先的にヒト T - 4 細胞に感染しそしてそれらを破壊するかまたはそれらの正常な機能、特に免疫系の調整、を変化させる。その結果、感染した患者は減少した数の T - 4 細胞を有し、それらはさらに異常に行動する。従

50

って、免疫学的防御系が感染症および新生物と戦うことができず、そしてH I V感染患者は普通例えば肺炎のような日和見感染症によりまたは癌により死亡する。H I V感染症に付随する別の症状は血小板減少症、カポジ肉腫および進行性脱髄により特徴づけられる中枢神経系の感染症を包含し、痴呆症並びに例えば進行性構語障害、運動失調および見当識障害をもたらす。H I V感染症にはさらに末梢神経障害、進行性全身性リンパ節疾患（P G L）およびエイズ関連合併症（A R C）も付随する。

【0214】

本化合物は、（複数）医薬耐性H I V菌株、特に（複数）医薬耐性H I V - 1菌株、に対する活性も示し、より特に本化合物は1種もしくはそれ以上の当該技術で既知の非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤に対して耐性を獲得したH I V菌株、特にH I V - 1菌株、に対する活性を示す。当該技術で既知の非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤は本化合物以外の非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤でありそして特に市販の非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤である。本化合物はヒト - 1酸性糖蛋白質に対する結合親和性をほとんどまたは全く有しておらず、ヒト - 1酸性糖蛋白質は本化合物の抗H I V活性に影響を与えないかまたは弱い影響だけを与える。

10

【0215】

それらの抗レトロウイルス性質、特にそれらの抗 - H I V性質、特別にはそれらの抗 - H I V - 1活性、のために、式（I）の化合物、それらのN - オキシド、薬剤学的に許容可能な付加塩、第四級アミンおよび立体化学的異性体形態はH I Vが感染した個体の処置においてそしてこれらの感染症の予防のために有用である。一般に、本発明の化合物はウイルスの存在に逆転写酵素が関与するかまたは依存するようなウイルスが感染した温血動物の処置において有用である。本発明の化合物で予防または処理できる症状、特にH I Vおよび別の病原性レトロウイルスに付随する症状、はエイズ、エイズ関連合併症（A R C）、進行性全身的リンパ節疾患（P G L）、並びにレトロウイルスにより引き起こされる慢性中枢神経疾病、例えばH I V介在痴呆症および多発性硬化症を包含する。

20

【0216】

本発明の化合物またはそれらの副群は従って上記の症状に対する医薬として使用することができる。医薬としてのそのような使用または処置方法は、H I V感染患者に対するH I Vおよび別の病原性レトロウイルス、特にH I V - 1、に付随する症状と戦うのに有効な量での投与を含んでなる。特に、式（I）の化合物はH I V感染症の処置または予防用の医薬の製造において使用することができる。

30

【0217】

式（I）の化合物の有用性を考慮すると、ウイルス感染症、特にH I V感染症、に罹っている人間を含む温血動物を処置する方法または人間を含む温血動物がウイルス感染症に罹るのを予防する方法が提供される。該方法は、人間を含む温血動物に対する有効量の式（I）の化合物、そのN - オキシド形態、薬剤学的に許容可能な付加塩、第四級アミンまたは可能なら立体異性体形態の投与、好ましくは経口投与、を含んでなる。

【0218】

本発明はまた、ウイルス感染症を処置するための治療有効量の式（I）の化合物および薬剤学的に許容可能な担体または希釈剤を含んでなる組成物も提供する。

40

【0219】

本発明の化合物またはそれらの副群は投与目的のための種々の薬剤形態に調合することができる。適する組成物として、全身的投与医薬用に普通使用される全ての組成物が挙げられる。本発明の薬剤組成物を製造するためには、有効成分としての場合により付加塩形態であってもよい有効量の特定化合物を、投与に所望される調剤の形態に依存して広範囲の形態をとりうる薬剤学的に許容可能な担体と密に混合する。これらの薬剤組成物は、特に、経口、直腸、皮下または非経口注射による投与に適する単位薬用量形態が望ましい。例えば、組成物を経口薬用量形態で製造する際には、一般的な薬剤媒体、例えば、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤、乳剤および液剤の如き経口液体調剤の場合には水、グリコール類、油類、アルコ - ル類など；または粉剤、丸剤、カプセル剤、および錠剤の場合に

50

は固体担体、例えば澱粉、糖類、カオリン、希釈剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などの如き固体担体を使用することができる。それらの投与の容易さのために、錠剤およびカプセル剤が最も有利な経口薬用量単位形態であり、この場合にはもちろん固体の薬剤担体を使用される。非経口組成物用には、担体は一般的には少なくとも大部分で殺菌水を含んでなるが、例えば溶解を助けるための他の成分を含むことができる。担体が食塩水、グルコース溶液または食塩およびグルコース溶液の混合物を含んでなる注射溶液を、例えば、製造することができる。注射懸濁剤を製造することもでき、この場合には適宜液体担体、懸濁化剤などを使用できる。使用直前に液体形態調剤に転化させることを意図する固体形態調剤も包含される。皮下投与に適する組成物では、担体は場合により浸透促進剤および/または適当な湿潤剤を、場合により少部分のいずれかの性質の適当な添加剤と組み合わせて、含んでなることができ、これらの添加剤は皮膚に有意な悪影響を与えない。該添加剤は皮膚に対する投与を促進させ、および/または所望する組成物の製造を助ける。これらの組成物は種々の方法で、例えば、経皮パッチとして、滴下剤として、軟膏として、投与することができる。本発明の化合物は吸入または通気法により、この方法を介する投与に関する技術で使用されている方法および調剤を用いて、投与することもできる。それ故、一般的には本発明の化合物は肺に対して液剤、懸濁剤または乾燥粉剤の形態で投与することができる。経口もしくは鼻吸入または通気法による液剤、懸濁剤または乾燥粉剤の送達用に開発されたいずれのシステムも本化合物の投与に適する。

10

## 【0220】

式(I)の化合物の溶解を助けるために、適当な成分、例えばシクロデキストリン類、を組成物中に含むことができる。適するシクロデキストリン類は、 $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ -シクロデキストリン類またはシクロデキストリンのアンヒドログルコース単位の1つもしくはそれ以上のヒドロキシ基が $C_{1-6}$ アルキル、特にメチル、エチルまたはイソプロピルで置換されているエーテル類およびそれらの混合エーテル類、例えば不規則的にメチル化された $\alpha$ -CD；ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、特にヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピルまたはヒドロキシブチル；カルボキシ $C_{1-6}$ アルキル、特にカルボキシメチルまたはカルボキシエチル； $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、特にアセチル、で置換されているものである。 $\alpha$ -CD、不規則的にメチル化された $\alpha$ -CD、2,6-ジメチル- $\alpha$ -CD、2-ヒドロキシエチル- $\alpha$ -CD、2-ヒドロキシエチル- $\beta$ -CD、2-ヒドロキシプロピル- $\alpha$ -CDおよび(2-カルボキシメトキシ)プロピル- $\alpha$ -CD、そして特に2-ヒドロキシプロピル- $\alpha$ -CD(2-HP- $\alpha$ -CD)、が錯化剤および/または溶解剤として特に顕著である。

20

30

## 【0221】

混合エーテルの用語は、少なくとも2個のシクロデキストリンヒドロキシ基が異なる基、例えばヒドロキシプロピルおよびヒドロキシエチル、でエーテル化されたシクロデキストリン誘導体を示す。

## 【0222】

平均モル置換(M.S.)が1モルのアンヒドログルコース当たりのアルコキシ単位の平均数の測定値として使用される。平均置換度(D.S.)は、1個のアンヒドログルコース単位当たりの置換されたヒドロキシルの平均数をさす。M.S.およびD.S.値は例えば核磁気共鳴(NMR)、質量分析(MS)および赤外分光(IR)の如き種々の分析技術により測定することができる。使用する技術によって、わずかに異なる値がある特定のシクロデキストリン誘導体に関して得られうる。好ましくは、質量分析により測定して、M.S.は0.125~1.0の範囲でありそしてD.S.は0.125~3の範囲である。

40

## 【0223】

経口または直腸投与用の他の適する組成物は、式(I)の化合物および1種もしくはそれ以上の適当な薬剤学的に許容可能な水溶性重合体を含んでなる固体分散液よりなる粒子を含んでなる。

## 【0224】

50

以下で使用される用語「固体分散液」は、少なくとも二種の成分、この場合には式（I）の化合物および水溶性重合体、を含んでなる固体状態（液体または気体状態に反して）の系を定義し、ここでは一方の成分が他方の1種または複数の成分（この場合には当該技術で既知である追加の薬剤学的に許容可能な調剤、例えば可塑剤、防腐剤などが含まれる）中に大体均一に分散されている。成分の該分散液がそのような場合には、系は全体に化学的および物理的に均一もしくは均質であるかまたは熱力学で定義されると一相よりなっており、そのような固体分散液は「固溶体」と称されるであろう。固溶体中の成分は一般的にそれらが投与される生体に対して容易にバイオアベイラブルであるため、固溶体が好ましい物理的系である。この利点は多分、固溶液が例えば胃腸液の如き液体媒体と接触した時に液体溶液を容易に形成しうることにより説明することができる。溶解の容易さは、少なくとも一部は、固溶液からの成分の溶解に必要なエネルギーが結晶性または微結晶性固相からの成分の溶解に必要なものより少ないことによる。

10

20

30

40

50

**【0225】**

用語「固体分散液」は、固溶液より全体的に均質でない分散液も含んでなる。そのような分散液は全体に化学的および物理的に均一でないかまたは1つより多い相を含んでなる。例えば、用語「固体分散液」は式（I）の非晶質、微結晶性もしくは結晶性化合物、または非晶質、微結晶性もしくは結晶性水溶性重合体、或いは両者が、水溶性重合体もしくは式（I）の化合物を含んでなる別の相または式（I）の化合物および水溶性重合体を含んでなる固溶体の中に大体均一に分散されている範囲または小さい領域を有する系もさす。該範囲は、幾つかの物理的特徴により顕著に特徴づけられる固体分散液内の領域であり、寸法が小さく、そして固体分散液全体にわたり均一に且つ不規則的に分布されている。

**【0226】**

固体分散液を製造するためには、溶融 - 押し出し、噴霧 - 乾燥および溶解 - 蒸発を包含する種々の技術が存在する。

**【0227】**

溶解 - 蒸発法は下記の段階を含んでなる：

- a) 式（I）の化合物および水溶性重合体を適当な溶媒中に、場合により高められた温度で、溶解させ、
- b) a) で生じた溶液を、場合により真空下で、溶媒が蒸発するまで加熱する。溶液を大きい表面上に注いで薄い膜を形成し、そしてそこから溶媒を蒸発させることもできる。

**【0228】**

噴霧 - 乾燥技術では、二成分を適当な溶媒中に溶解させそして生じた溶液を次に噴霧乾燥器のノズルを通して噴霧し、引き続き生じた小滴から溶媒を高められた温度で蒸発させる。

**【0229】**

固体分散液を製造するための好ましい技術は下記の段階を含んでなる溶融 - 押し出し法である：

- a) 式（I）の化合物および適当な水溶性重合体を混合し、
- b) 場合により、添加剤をこのようにして得られた混合物と配合し、
- c) このようにして得られた配合物を均質な溶融物が得られるまで加熱しそして混和し、
- d) このようにして得られた溶融物を1つもしくはそれ以上のノズルの中に強制的に送り、そして
- e) 溶融物をそれが固化するまで冷却する。

**【0230】**

用語「溶融する（melt）」および「溶融（melting）」は広く解釈すべきである。これらの用語は固体状態から液体状態への変更を意味するだけでなく、ガラス状態またはゴム状態への転移もさすことができ、そしてその場合には混合物の一方の成分が他方の中に大体均質に埋め込まれうる。特別な場合には、一方の成分が溶融しそして1種もしくは複数の他方の成分が溶融物中に溶解して溶液を形成し、それが冷却時に有利な溶解性質を有する固溶体を形成しうる。

## 【0231】

上記のようにして固体分散液を製造した後に、得られた生成物を場合により粉碎しそしてふるいにかけることができる。

## 【0232】

固体分散液生成物を、600 μmより小さい、好ましくは400 μmより小さい、そして最も好ましくは125 μmより小さい、粒子寸法を有する粒子に粉碎または破砕することができる。

## 【0233】

上記のようにして製造された粒子を次に従来技術により例えば錠剤およびカプセル剤の如き薬剤投与形態に調合することができる。

10

## 【0234】

上記の固体分散液調剤技術のパラメーター、例えば最適な溶媒、操作温度、使用する装置の種類、噴霧-乾燥速度、溶融-押し出し器中の生産速度、を当業者が最適化しうるとは認識されよう。

## 【0235】

粒子中の水溶性重合体は、20 における2% (w/v) 水溶液中への溶解時に、1 ~ 5000 mPa·s、より好ましくは1 ~ 700 mPa·s、そして最も好ましくは1 ~ 100 mPa·s、の見掛け粘度を有する重合体である。例えば、適する水溶性重合体はアルキルセルロース類、ヒドロキシアルキルセルロース類、ヒドロキシアルキルアルキルセルロース類、カルボキシアルキルセルロース類、カルボキシアルキルセルロース類のアルカリ金属塩類、カルボキシアルキルアルキルセルロース類、カルボキシアルキルセルロースエステル類、澱粉、ペクチン類、キチン誘導体、二-、オリゴ-および多糖類、例えばトレハロース、アルギン酸またはそのアルカリ金属およびアンモニウム塩類、カラゲナン類、ガラクトマンナン類、トラガカント、寒天、アラビアゴム、グアーゴムおよびキサンタンゴム、ポリアクリル酸類およびそれらの塩類、ポリメタクリル酸類およびそれらの塩類、メタクリレート共重合体、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドンと酢酸ビニルの共重合体、ポリビニルアルコールとポリビニルピロリドンの組み合わせ、ポリアルキレンオキシド類並びにエチレンオキシドとプロピレンオキシドの共重合体を包含する。好ましい水溶性重合体はヒドロキシプロピルメチルセルロースである。

20

30

## 【0236】

国際公開W097/18839パンフレットに開示されているように、1種もしくはそれ以上のシクロデキストリン類を水溶性重合体として上記の粒子の製造において使用することができる。該シクロヘデキストリン類は、当該技術で既知である薬剤学的に許容可能な未置換のおよび置換されたシクロデキストリン類、より特に、もしくはシクロデキストリン類またはそれらの薬剤学的に許容可能な誘導体、を包含する。

## 【0237】

上記の粒子を製造するために使用できる置換されたシクロデキストリン類は米国特許第3,459,731号に記載されたポリエーテル類を包含する。別の置換されたシクロデキストリン類は、1個またはそれ以上のシクロデキストリンヒドロキシ基の水素がC<sub>1-6</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、カルボキシ-C<sub>1-6</sub>アルキルもしくはC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルC<sub>1-6</sub>アルキルにより置換されたエーテル類またはそれらの混合エーテル類である。特に、そのような置換されたシクロデキストリン類は、1個またはそれ以上のシクロデキストリンヒドロキシ基の水素がC<sub>1-3</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>2-4</sub>アルキルもしくはカルボキシ-C<sub>1-2</sub>アルキルによりまたはより特にメチル、エチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、カルボキシメチルもしくはカルボキシエチルにより置換されたエーテル類である。

40

## 【0238】

- シクロデキストリンエーテル類、例えば「未来の医薬 (Drugs of the Future)」、9巻、No. 8、577 - 578頁にM. ノグラディ (Nogra

50



d i ) ( 1 9 8 4 ) により記載されたジメチル - シクロデキストリンが特に有用性があり、そしてポリエーテル類、例えばヒドロキシプロピル - シクロデキストリンおよびヒドロキシエチル - シクロデキストリンが例である。そのようなアルキルエーテルは約 0 . 1 2 5 ~ 3、例えば約 0 . 3 ~ 2、の置換度を有するメチルエーテルでありうる。そのようなヒドロキシプロピルシクロデキストリンは例えば - シクロデキストリンおよびプロピレンオキシドの間の反応から製造することができそして約 0 . 1 2 5 ~ 1 0、例えば約 0 . 3 ~ 3、の M S 値を有することができる。

【 0 2 3 9 】

別のタイプの置換されたシクロデキストリン類はスルホブチルシクロデキストリン類である。

10

【 0 2 4 0 】

式 ( I ) の化合物対水溶性重合体の比は広く変えることができる。例えば 1 / 1 0 0 ~ 1 0 0 / 1 の比を適用することができる。式 ( I ) の化合物対シクロデキストリンの興味ある比は約 1 / 1 0 ~ 1 0 / 1 の範囲である。より興味ある比は約 1 / 5 ~ 5 / 1 の範囲である。

【 0 2 4 1 】

式 ( I ) の化合物を表面上に 1 0 0 0 n m より小さい有効平均粒子寸法を保つのに十分な量で表面上に吸着されている表面改質剤を有するナノ粒子の形態に調合することも簡便でありうる。有用な表面改質剤は、式 ( I ) の化合物の表面に対して物理的に付着するが該化合物に対して化学的に結合しないものを包含すると信じられている。

20

【 0 2 4 2 】

適する表面改質剤は好ましくは既知の有機および無機薬剤賦形剤から選択することができる。そのような賦形剤は種々の重合体、低分子量オリゴマー類、天然生成物および界面活性剤を包含する。好ましい表面改質剤は非イオン性およびアニオン性界面活性剤を包含する。

【 0 2 4 3 】

式 ( I ) の化合物のさらに別の興味ある調合方法は薬剤組成物を包括しており、それにより式 ( I ) の化合物が親水性重合体中に導入されそしてこの混合物をコートフィルム状で多数の小球上に適用して、簡便に製造でき且つ経口投与用の薬剤投与形態に適する組成物を生ずる。

30

【 0 2 4 4 】

該球は、中心にある丸いまたは球形の芯、親水性重合体のコーティングフィルムおよび式 ( I ) の化合物並びに場合によりシール - コーティング層を含んでなる。

【 0 2 4 5 】

球内の芯としての使用のための材料は、該材料が薬剤学的に許容可能であり且つ適切な寸法および硬さを有する限り、多岐にわたる。そのような材料の例は、重合体、無機物質、有機物質、並びに多糖類およびそれらの誘導体である。

【 0 2 4 6 】

投与の容易さおよび薬用量の均一性のために上記の薬剤組成物を単位薬用量に調合することが特に有利である。ここで使用される単位薬用量形態は単位薬用量として適する物理的に分離している単位をさし、各単位は所望する治療効果を生ずるように計算された予め決められた量の有効成分を必要な薬剤担体と共に含有する。そのような単位薬用量形態の例は、錠剤 ( 刻印付きもしくはコーティング錠剤を含む )、カプセル剤、丸剤、粉末パッケージ、ウエファー、坐薬、注射溶液もしくは懸濁液など、およびそれらの区分された複数分である。

40

【 0 2 4 7 】

H I V 感染症の処置の専門家はここに表示した試験結果から有効 1 日量を決めることができる。一般に、有効 1 日量は 0 . 0 1 m g / k g ~ 5 0 m g / k g の体重、より好ましくは 0 . 1 m g / k g ~ 1 0 m g / k g の体重、であろうと考えられる。必要な薬用量を 2、3、4 もしくはそれ以上の分割薬用量で 1 日にわたり適当な間隔で投与することが適

50

しうる。この分割薬用量は、単位薬用量形態当たり例えば1～1000mg、特に5～200mg、の有効成分を含有する単位薬用量形態として調合することができる。

【0248】

投与の正確な薬用量および頻度は、当業者により良く知られているように、使用される式(I)の特定化合物、処置しようとする特定の症状、処置しようとする症状の重篤度、特定患者の年齢、体重、および全般的な身体状態、並びに個体が受けうる他の投薬に依存する。さらに、該有効1日量は処置する被験者の応答によっておよび/または本発明の化合物を処方する医師の評価によって増減することができる。上記の有効1日量範囲は従って単に指針でありそして本発明の範囲および使用を何らか限定しようとするものではない。

10

【0249】

式(I)の本化合物はウイルス感染症の処置用に、単独でまたは別の治療剤、例えば抗ウイルス剤、抗生物質、免疫調整剤もしくはワクチンと組み合わせて使用することができる。それらはウイルス感染症の予防用に、単独でまたは別の予防剤と組み合わせて使用することもできる。本化合物は個体を長期間にわたりウイルス感染症に対して保護するためのワクチンおよび方法において使用することができる。これらの化合物はそのようなワクチン中で、単独でまたは本発明の別の化合物と一緒にもしくは別の抗ウイルス剤と一緒に、ワクチン中の逆転写酵素阻害剤の従来の利用と矛盾しない方法で使用することができる。それ故、本化合物はワクチン中で従来から使用されている薬剤学的に許容可能な佐薬と組み合わせそして予防有効量で投与して個体を長期間にわたりHIV感染症から保護することができる。

20

【0250】

また、抗レトロウイルス化合物と式(I)の化合物の組み合わせを医薬として使用することもできる。それ故、本発明はまた抗HIV処置における同時、別個または継続的使用のための組み合わせ調剤としての、(a)式(I)の化合物、および(b)別の抗レトロウイルス化合物を含有する製品にも関する。異なる医薬を単一調剤中で薬剤学的に許容可能な担体と一緒に組み合わせることができる。この別の抗レトロウイルス化合物は既知の抗レトロウイルス化合物、例えばスラミン(suramine)、ペンタミジン(pentamidine)、チモペンチン(thymopentin)、カスタノスペルミン(castanospermine)、デキストラン(硫酸デキストラン)、フォスカルネット-ナトリウム(foscarnet-sodium)(ホスホノ蟻酸三ナトリウム)、ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、例えばジドブジン(zidovudine)(3'-アジド-3'-デオキシチミジン、AZT)、ジダノシン(didanosine)(2',3'-ジデオキシイノシン、ddI)、ザルシタピン(zalcitabine)(ジデオキシシチジン、ddC)またはラミブジン(2'-3'-ジデオキシ-3'-チアシチジン、3TC)、スタブジン(stavudine)(2',3'-ジデオキシ-3'-デオキシチミジン、d4T)、アバカビル(abacavir)など;非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、例えばネビラピン(nevirapine)(11-シクロ-5,11-ジヒドロ-4-メチル-6H-ジピリド-[3,2-b:2',3'-e][1,4]ジアゼピン-6-オン)、エファビレンツ(efavirenz)、デラビルジン(delavirdine)、TMC-120、TMC-125など;ホスホネート逆転写酵素阻害剤、例えばテノフォビル(tenofovir)など;TIBO(テトラヒドロ-イミダゾ[4,5,1-jk][1,4]-ベンゾジアゼピン-2(1H)-オンおよびチオン)-タイプの化合物、例えば(S)-8-クロロ-4,5,6,7-テトラヒドロ-5-メチル-6-(3-メチル-2-ブテニル)-イミダゾ[4,5,1-jk][1,4]ベンゾジアゼピン-2(1H)-オン; -APA(-アミノフェニルアセトアミド)タイプの化合物、例えば-(2-ニトロフェニル)アミノ]-2,6-ジクロロベンゼン-アセトアミドなど;トランス-活性化蛋白質の阻害剤、例えばTAT-阻害剤、例えばRO-5-3335、またはREV阻害剤など;プロテアーゼ阻害剤、例えばインジナビル(indinavir)、サキナビル(saquinavir)、ロピナ

30

40

50

ビル ( lopinavir ) ( ABT - 378 )、ネルフィナビル ( nelfinavir )、アンブレナビル ( amprenavir )、TMC - 126、BMS - 232632、VX - 175 など；融合阻害剤、例えば T - 20、T - 1249 など；CXCR4 受容体拮抗物質、例えば AMD - 3100 など；ウイルスインテグラーゼの阻害剤；ヌクレオチド類似逆転写酵素阻害剤、例えば テノフォビル ( tenofovir ) など；リボヌクレオチド還元酵素阻害剤、例えば ヒドロキシウレア などでありうる。

【0251】

本発明の化合物をウイルス寿命サイクルの種々の事象を標的にする別の抗ウイルス剤と共に投与することにより、これらの化合物の治療効果を強めることができる。上記の組み合わせ療法は、組み合わせの各成分が HIV 複製の異なる部位に対して作用するため、HIV 複製の阻害において相乗効果を与える。そのような組み合わせの使用は、抗レトロウイルス剤が単一療法として投与される場合に比べて所望する治療または予防効果に関して必要であろう特定の従来の抗レトロウイルス剤の薬用量を減ずることができる。これらの組み合わせは剤の抗ウイルス活性を妨害せずに従来の単一抗レトロウイルス療法の副作用を減少または排除できる。これらの組み合わせは、付随する毒性を最少にしながら、単一剤療法に対する耐性の可能性を減ずる。これらの組み合わせは付随する毒性を増加させずに従来の剤の効果も増加させうる。

10

【0252】

本発明の化合物は、免疫調整剤、例えば レバミソール ( levamisole )、プロピリミン ( bropirimine )、抗ヒトアルファインターフェロン抗体、インターフェロンアルファ、インターロイキン 2、メチオニンエンケファリン ( methionine enkephalin )、ジエチルジチオカルバメート、腫瘍壊死因子、ナルトレキソン ( naltrexone ) など；抗生物質、例えば ペンタミジンイセチオレート ( pentamidine isethionate ) など；コリン作用剤、例えば タクリン ( tacrine )、リバスチグミン ( rivastigmine )、ドネペジル ( donepezil )、ガラントミン ( galantamine ) など；NMDA 経路遮断薬、例えば 感染症および疾病、または HIV 感染症に関連する疾病もしくは徴候、例えば エイズおよび ARC、例えば 痴呆症、を予防するかまたは戦うための メマンチン ( memantine )、と組み合わせ投与することもできる。式 ( I ) の化合物を別の式 ( I ) の化合物と組み合わせることできる。

20

30

【0253】

本発明は HIV 感染症を予防または処置するための本化合物の使用に焦点を当てているが、本化合物はウイルスの寿命サイクルにおける必須事象に関して同様な逆転写酵素類に依存する別のウイルスの阻害剤として使用することもできる。

【0254】

下記の実施例は本発明を説明することためのものである。

【実施例】

【0255】

以下で、「DMF」は N, N - ジメチルホルムアミドとして定義され、「DIPE」はジイソプロピルエーテルとして定義され、「THF」はテトラヒドロフランとして定義され、「DMA」は N, N - ジメチルアセトアミドとして定義され、「DMSO」はジメチルスルホキシドとして定義され、「DME」はジメチルエーテルとして定義され、「EtOAc」は酢酸エチルとして定義され、「EDCI」は N' - (エチルカルボンイミドイル) - N, N - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミンとして定義される。

40

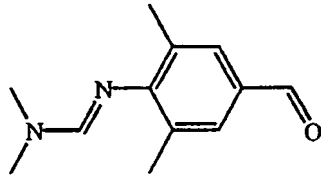
A. 中間化合物の製造

実施例 A 1

a) 中間体 1 の製造

【0256】

## 【化62】



## 【0257】

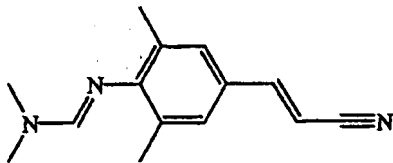
nBuLi (0.012モル)を $-70^{\circ}\text{C}$ でN'-(4-ブromo-2,6-ジメチルフェニル)-N,N-ジメチルメタンイミドアミド(0.0078モル)のTHF(20ml)中混合物に $\text{N}_2$ 流下で滴下した。混合物を $-30^{\circ}\text{C}$ で30分間にわたり攪拌し、次に $-70^{\circ}\text{C}$ に冷却した。DMF(0.078モル)のTHF(30ml)中混合物を滴下した。混合物を $-70^{\circ}\text{C}$ で2時間にわたり攪拌し、次に $0^{\circ}\text{C}$ にし、 $\text{H}_2\text{O}$ 中に注ぎそして酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、乾燥し( $\text{MgSO}_4$ )、濾過しそして溶媒を蒸発させた。収量: 1.8gの中間体1。

10

b) 中間体2の製造

## 【0258】

## 【化63】



20

## 【0259】

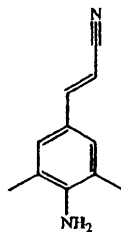
(シアノメチル)ホスホン酸ジエチル(0.0037モル)のTHF(10ml)中混合物を $\text{N}_2$ 流下で $5^{\circ}\text{C}$ に冷却した。カリウムtert.-ブトキシド(0.0037モル)を一部分ずつ加えた。混合物を $5^{\circ}\text{C}$ で30分間にわたり攪拌し、次に室温で30分間にわたり攪拌した。中間体1(0.0024モル)のTHF(10ml)中混合物を加えた。混合物を室温で1時間にわたり攪拌し、次に $\text{H}_2\text{O}$ 中に注ぎ出しそして $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で抽出した。有機層を分離し、乾燥し( $\text{MgSO}_4$ )、濾過しそして溶媒を蒸発させた。収量: 0.82g(100%)の中間体2。

30

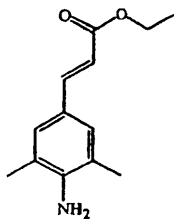
c) 中間体3および中間体22の製造

## 【0260】

## 【化64】



中間体3



中間体22

40

## 【0261】

中間体2(0.059モル)および $\text{ZnCl}_2$ (0.299モル)のエタノール(150ml)中混合物を24時間にわたり攪拌しそして還流し、次に $\text{K}_2\text{CO}_3$ 溶液(水中10%)中に注ぎ出しそして $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で抽出した。有機層を分離し、乾燥し( $\text{MgSO}_4$ )、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣(9g)をDIPEから結晶化させた。沈澱を濾別しそして乾燥した。収量: 0.8g(6%)の中間体22。濾液を濃縮しそしてDIPEから再結晶化させて6gの中間体3を得た。

50

## 【0262】

或いは、中間体3は下記の通りにしても製造された：

159 gの4-ヨード-2,6-ジメチル-ベンゼンアミンの溶液に63.8 gの酢酸ナトリウムを加えた。反応混合物を窒素雰囲気下に保った。7 gの湿った木炭上パラジウム(Pd/C 10%)および64.4 mlのアクリロニトリルを加えた。反応混合物を130 に加熱しそして一晩にわたり攪拌した。室温に冷却した後に、0.5 lのトルエンおよび0.5 lのN,N-ジメチルアセトアミドを加えた。反応混合物をジカライト(Dicalite)上で濾過しそしてフィルターを0.5 lのトルエンで洗浄した。水(6 l)を混合物に加え、それを30分間にわたり攪拌した。層を分離した。水層に、1 lのトルエンを加えそして混合物を30分間にわたり攪拌した。層を再び分離した。分離した有機層を集めそして溶媒を蒸発させて、123 gの中間体3を生成した。

10

## 【0263】

中間体3を下記の通りにしてその塩酸塩に転化させた。123 gの中間体3の630 mlのエタノール中混合物に1.25 lのジイソプロピルエーテルを加えた。反応混合物を窒素雰囲気下に保った。混合物を60 に加熱しそして30分間にわたり攪拌した。120 mlの塩酸の2-プロパノール中6 N溶液を加えそして混合物を30分間にわたり攪拌した。室温に冷却した後に、反応混合物を濾過しそして残渣を100 mlの2-プロパノールで洗浄した。生じた残渣を減圧下で50 で乾燥した。収量：103 g(77%)の中間体3の塩酸塩(1:1)。

20

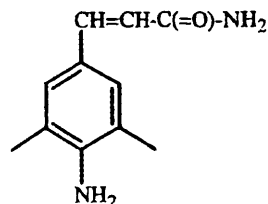
## 【0264】

中間体3(E)は下記の通りにして製造された：

x) 中間体3a(E)の製造

## 【0265】

## 【化65】



中間体 3a(E)

30

## 【0266】

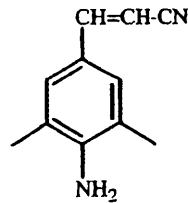
10 mlの乾燥アセトニトリル中に、2.00 g(10.0モル)の4-ブロモ-2,6-ジメチルアニリン、1.07 g(1.5当量)のアクリルアミド、224 mg(0.1当量)のPd(OAc)<sub>2</sub>、609 mg(0.2当量)のトリス(2-メチルフェニル)ホスフィンおよび1.52 gのN,N-ジエチルエタンエミンを溶解させた。混合物にN<sub>2</sub>を20分間にわたり流しそして70 で一晩にわたり攪拌した。混合物を150 mlの塩化メチレンで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、乾燥し(飽和NaCl, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)そして濾過した。溶媒を蒸発させそして残渣をジイソプロピルエーテル中で攪拌し、引き続き濾過した。収量：1.51 g(79.5%)の中間体3a(E)。

40

y) 中間体3(E)の製造

## 【0267】

## 【化 6 6】



中間体 3(E)

10

## 【0268】

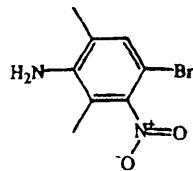
POCl<sub>3</sub> (3 ml) を 0 に冷却しそして 500 mg (2.63 ミリモル) の中間体 3 a (E) を加えた。30 分後に、冷却浴を除去しそして混合物を 20 で一晩にわたり攪拌した。混合物を 150 ml のジイソプロピルエーテルに激しく攪拌しながら滴下した。沈澱を濾過しそしてジイソプロピルエーテルで洗浄した。残渣を 100 ml の酢酸エチル / 100 ml の飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液に加えそして攪拌した。酢酸エチル層を分離し、乾燥し (飽和 NaCl, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) そして濾過した。溶媒を蒸発させた。収量: 380 mg (84%) の中間体 3 (E)。

d) 中間体 4 の製造

## 【0269】

20

## 【化 6 7】



## 【0270】

4 - プロモ - 2, 6 - ジメチルベンゼンアミン (0.024 モル) の H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (30 ml) 中混合物を -5 で攪拌した。KNO<sub>3</sub> (0.024 モル) をゆっくり加えた。混合物を -5 で 30 分間にわたり攪拌し、H<sub>2</sub>O 中に注ぎ出しそして酢酸エチルで抽出した。有機層を H<sub>2</sub>O で洗浄し、分離し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣 (0.058 g、95%) をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した (溶離剤: シクロヘキサン / 酢酸エチル; 70 / 30; 15 - 40 μm)。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量: 4.1 g の中間体 4。

30

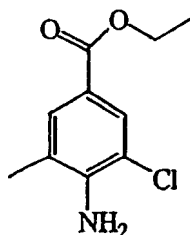
実施例 A 1 A

中間体 28 の製造

## 【0271】

## 【化 6 8】

40



## 【0272】

1 - クロロ - ピロリジン - 2, 5 - ジオン (0.032 モル) を 60 で 4 - アミノ - 3 - メチル - 安息香酸エチルエステル [CAS 40800 - 65 - 5] (0.029 モル

50

)の $\text{CH}_3\text{CN}$  (50 ml) 中混合物に加えた。混合物をゆっくり攪拌しそして還流した。10%  $\text{K}_2\text{CO}_3$  を加えた。混合物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。有機層を蒸発させた。残渣 (6.6 g) をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した (溶離剤: シクロヘキサン/EtOAc 85/15; 15-40  $\mu\text{m}$ )。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量: 5.2 g の中間体 28 (84%)。

#### 実施例 A 2

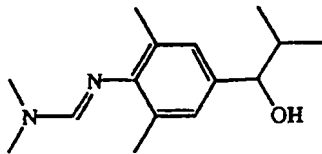
4 - [(1,4-ジヒドロ-4-オキソ-2-ピリミジニル)アミノ]ベンゾニトリル (0.12 モル) の  $\text{POCl}_3$  (90 ml) 中混合物をアルゴン下で20分間にわたり攪拌しそして還流した。反応混合物を750 ml の氷/水上にゆっくり注ぎ、そして固体を濾過により分離した。固体を500 ml の水中に懸濁させ、そして懸濁液の pH を 20%  $\text{NaOH}$  溶液の添加により中性に調節した。固体を濾過により再び分離し、200 ml の 2-プロパノン中に懸濁させ、そして1000 ml の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  を加えた。全ての固体が溶解するまで混合物を加熱した。室温に冷却した後に、水層を分離し、そして有機層を乾燥した。濾過による乾燥剤の除去中に、白色固体が濾液中に生成した。冷凍器中での濾液のさらなる冷却、その後の濾過で、21.38 g (77.2%) の 4 - [(4-クロロ-2-ピリミジニル)アミノ]ベンゾニトリル (中間体 5) を生成した。

#### 実施例 A 3

##### a) 中間体 6 の製造

【0273】

【化69】



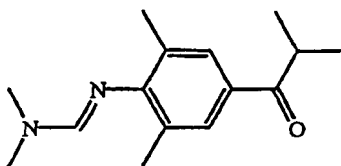
【0274】

nBuLi (0.024 モル) を -70 で  $\text{N}'$  - (4-プロモ-2,6-ジメチルフェニル) -  $\text{N,N}$  - ジメチルメタンイミドアミド (0.0157 モル) の THF (50 ml) 中混合物に  $\text{N}_2$  流下で滴下した。混合物を -30 で30分間にわたり攪拌し、次に -70 に冷却した。2-メチルプロパナル (0.055 モル) の THF (50 ml) 中溶液を加えた。混合物を -70 で2時間にわたり攪拌し、次に0にし、 $\text{H}_2\text{O}$  中に注ぎ出しそして  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。有機層を分離し、乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣 (6.7 g) をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した (溶離剤:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /  $\text{CH}_3\text{OH}$  /  $\text{NH}_4\text{OH}$  95/5/0.5; 15-40  $\mu\text{m}$ )。2画分を集めそして溶媒を蒸発させた。画分1: 収量: 1.5 g の中間体 6 (38%)。

##### b) 中間体 7 の製造

【0275】

【化70】



【0276】

トリス [2 - (2-メトキシエトキシ)エチル]アミン (0.0193 モル) を室温で中間体 6 (0.0048 モル) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) 中溶液に加えた。  $\text{KMnO}_4$  (0.0193 モル) を一部分ずつ加えた。混合物を室温で一晩にわたり攪拌し、次にセライト上で濾過しそして  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で洗浄した。有機層を 10%  $\text{K}_2\text{CO}_3$  で洗浄し、

10

20

30

40

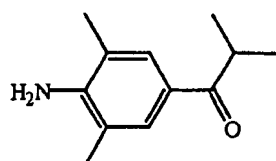
50

分離し、乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過しそして溶媒を蒸発させた。収量：1.2 g (10%) の中間体 7。

c) 中間体 8 の製造

【0277】

【化71】



10

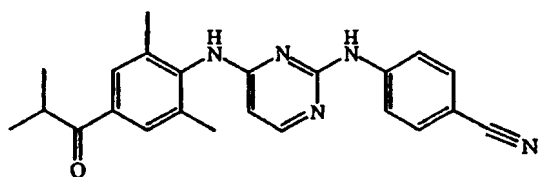
【0278】

中間体 7 (0.0043 モル) および  $\text{ZnCl}_2$  (0.017 モル) のエタノール (20 ml) 中混合物を一晩にわたり攪拌しそして還流し、 $\text{H}_2\text{O}$  中に注ぎ出しそして  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH}$  で抽出した。有機層を分離し、乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過しそして溶媒を蒸発させた。収量：0.94 g (82%) の中間体 8。

d - 1) 中間体 9 の製造

【0279】

【化72】



20

【0280】

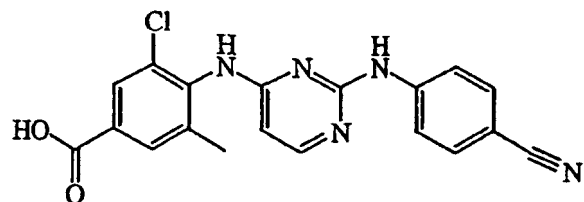
中間体 8 (0.0049 モル) および中間体 5 (0.0025 モル) の混合物を 150 で 2 時間にわたり攪拌しそして 10%  $\text{K}_2\text{CO}_3 / \text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH}$  中に加えた。有機層を分離し、乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣 (1.3 g) を DIPE から結晶化させた。沈澱を濾別しそして乾燥した。母液をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した (溶離剤： $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH}$  98.5 / 1.5; 15 - 40  $\mu\text{m}$ )。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量：0.21 g の中間体 9。

30

d - 2) 中間体 29 の製造

【0281】

【化73】



40

【0282】

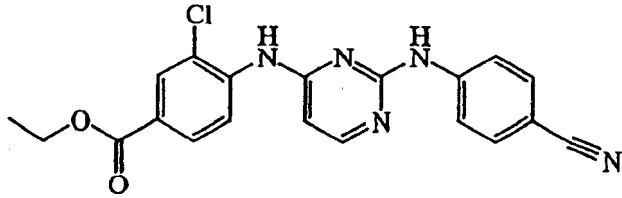
中間体 28 (0.023 モル) および中間体 5 (A2 に従い製造される) (0.025 モル) の  $\text{HCl} \cdot 3\text{N}$  (10 ml) 中混合物を 105 で攪拌し、次に室温にしそして濾過した。沈澱を DIPE で洗浄しそして乾燥した。収量：8.4 g の中間体 29 (96%)。

d - 3) 中間体 30 の製造

【0283】



## 【化74】



## 【0284】

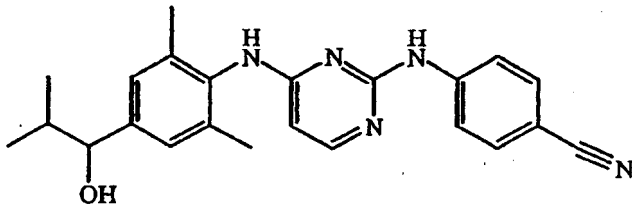
4-アミノ-3-クロロ安息香酸エチルエステル [CAS 82765-44-4] (0.0243モル) および中間体5 (A2に従い製造される) (0.0243モル) の1-メチル-ピロリジン-2-オン (40ml) 中混合物を180 で2時間にわたり攪拌し、次にH<sub>2</sub>O中に注ぎ出しそしてEtOac (80ml) で3回抽出した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣 (10g) をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した (溶離剤: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 100; 15-30 μm)。2画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量: 1.7gのF1および1gのF2。F2をジエチルエーテル中に加えた。沈澱を濾別しそして乾燥した。収量: 0.95gの中間体30 (12%)。

10

e-1) 中間体17の製造

## 【0285】

## 【化75】



20

## 【0286】

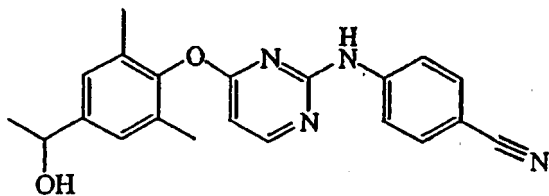
NaBH<sub>4</sub> (0.0001モル) を5 で中間体9 (0.0001モル) のエタノール (7ml) 中混合物にN<sub>2</sub>流下で一部分ずつ加えた。混合物を5 で1時間にわたり攪拌し、氷上に注ぎ出しそしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣 (0.1g) をDIPEから結晶化させた。沈澱を濾別しそして乾燥した。収量: 0.044gの中間体17。

30

e-2) 中間体32の製造

## 【0287】

## 【化76】



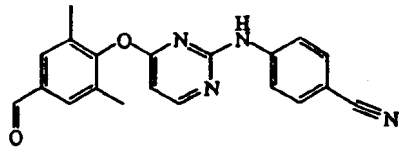
40

## 【0288】

BuLi 1.6M (0.009モル) を -78 で

## 【0289】

【化77】



【0290】

(中間体31)(A4aに従い製造される)(0.0029モル)のTHF(25ml)中混合物に $N_2$ 流下で加えた。混合物を $-78^\circ C$ で10分間にわたり攪拌し、次に室温にしそして3時間にわたり攪拌した。 $H_2O$ を加えた。混合物を $CH_2Cl_2$ で抽出した。有機層を分離し、乾燥し( $MgSO_4$ )、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣(1.28g)をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した(溶離剤: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$  98/2/0.1; 15-40 $\mu m$ )。3画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量:0.189gの画分1、0.14gの画分2および0.5gの画分3(48%)。画分3をカラムクロマトグラフィーによりクロマシル上で精製した(溶離剤: $CH_2Cl_2/EtOAc$  80/20; 10 $\mu m$ )。2画分(F1、F2)を集めそして溶媒を蒸発させた。収量:0.25gのF1(24%)および0.1gのF2。F1をジエチルエーテルから結晶化させた。沈澱を濾別しそして乾燥した。収量:0.21gの中間体32(20%)。

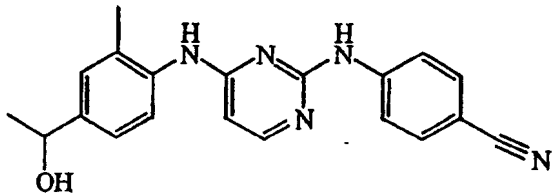
10

20

e-3) 中間体34の製造

【0291】

【化78】



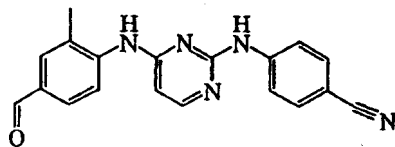
【0292】

ヨウ化メチルマグネシウムの溶液(ジエチルエーテル中1.0M)(0.6ml)を

30

【0293】

【化79】



【0294】

中間体33(A5.aに従い製造される)(0.0006モル)のTHF(3ml)中溶液に加えた。混合物を2時間にわたり攪拌した。 $H_2O$ を加えた。混合物をセライト上で濾過した。 $H_2O$ を加えた。混合物をEtOAcで抽出した。有機層を分離し、乾燥し( $MgSO_4$ )、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣(0.05g)をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した(溶離剤: $CH_2Cl_2/CH_3OH$  96/4; 15-40 $\mu m$ )。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量:0.015gの中間体34(7.2%)。

40

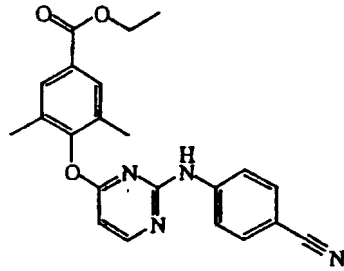
実施例A4

a) 中間体10の製造

【0295】

50

## 【化 8 0】



## 【 0 2 9 6】

10

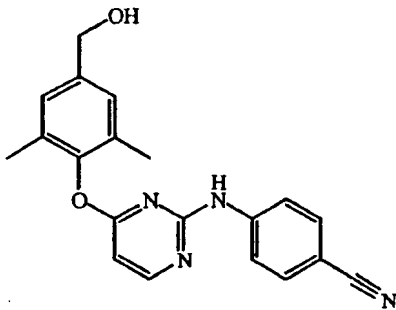
3,5-ジメチル-4-ヒドロキシ安息香酸エチル(0.0025モル)の1,4-ジオキサン(2.5ml)中混合物を室温で $N_2$ 流下で撹拌した。水素化ナトリウム(0.0033モル)を加えた。混合物を2分間にわたり撹拌した。中間体5(0.0028モル)を加えた。混合物を10分間にわたり撹拌した。1-メチル-2-ピロリドン(2.5ml)を加えた。混合物を150 で12時間にわたり撹拌し、 $H_2O$ 中に注ぎ出しそして $CH_2Cl_2/CH_3OH$ で抽出した。有機層を分離し、乾燥し( $MgSO_4$ )、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣(1.7g)をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した(溶離剤: $CH_2Cl_2/CH_3OH$  92/8; 15-40 $\mu m$ )。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量:0.7gの中間体10(70%)。

b-1) 中間体11の製造

20

## 【 0 2 9 7】

## 【化 8 1】



30

## 【 0 2 9 8】

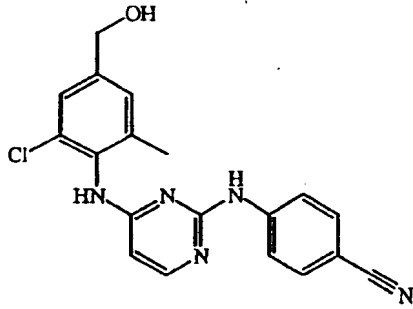
中間体10(0.0005モル)のTHF(5ml)中溶液を0 で $LiAlH_4$ (0.001モル)のTHF(5ml)中懸濁液に $N_2$ 流下で滴下した。混合物を0 で1時間にわたり撹拌しそして $H_2O$ (0.5ml)中に注ぎ出した。 $CH_2Cl_2$ を加えた。有機層を分離し、乾燥し( $MgSO_4$ )、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィーによりクロマシル上で精製した(溶離剤: $CH_2Cl_2$  100~ $CH_2Cl_2/CH_3OH$  99/1; 5 $\mu m$ )。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。残渣(0.1g)をジエチルエーテルから結晶化させた。沈澱を濾別しそして乾燥した。収量:0.043gの中間体11(24%)。

40

b-2) 中間体37の製造

## 【 0 2 9 9】

## 【化 8 2】



10

## 【0300】

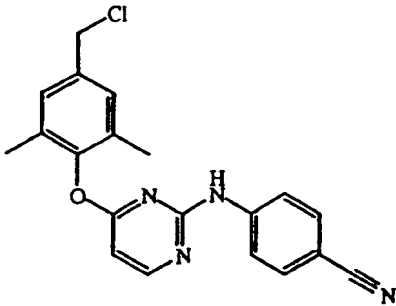
LiAlH<sub>4</sub> (0.0196モル、0.75g)を5 で中間体29 (A3d-2) (0.0098モル)のTHF (100ml)中混合物にN<sub>2</sub>流下で一部分ずつ加えた。混合物を室温で一晩にわたり攪拌し、EtOAc中に注ぎ出し、次にH<sub>2</sub>O中に加えそしてセライト上で濾過した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。収量：3.4g。この画分をカラムクロマトグラフィーによりクロマシル上で精製した(溶離剤：CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 97/3/0.1; 15-40μm)。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量：1g (27%)。この画分をDIPE/CH<sub>3</sub>CNから結晶化させた。沈澱を濾別しそして乾燥した。収量：0.03gの中間体37。

20

c) 中間体12の製造

## 【0301】

## 【化 8 3】



30

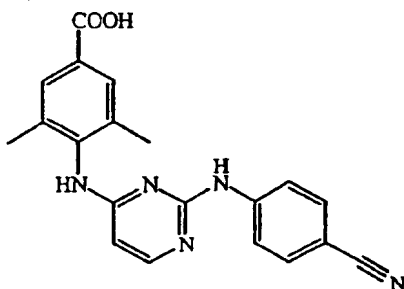
## 【0302】

中間体11 (0.0043モル)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50ml)中混合物を0 で攪拌した。SOCl<sub>2</sub> (0.0206モル)を滴下した。混合物を氷水/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>上に注ぎ出した。混合物を室温で5分間にわたり攪拌した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。収量：1.5gの中間体12 (98%)。

d) 中間体55の製造

## 【0303】

## 【化 8 4】



50

## 【0304】

ジーンズ試薬(0.0084モル)を中間体19(表1参照)(A4b-1に従い製造される)(0.0028モル)のアセトン(50ml)中混合物に加えた。混合物を室温で2時間にわたり攪拌し、次にH<sub>2</sub>O中に注ぎ出しそしてNaHCO<sub>3</sub>で塩基性にした。沈澱を濾別しそして乾燥した。収量:1.39g。残渣(0.1g)をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した(溶離剤:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 85/15/1、次にCH<sub>3</sub>OH 100)。純粋画分をイソプロパノール/DIPEから結晶化させた。収量:0.071gの中間体55。

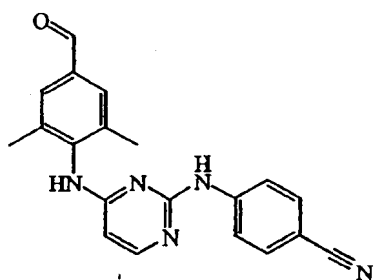
## 実施例A5

## a) 中間体13の製造

10

## 【0305】

## 【化85】



20

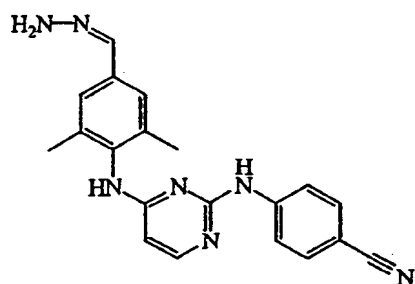
## 【0306】

中間体19(表1参照)(A4b-1に従い製造される)(0.0037モル)およびNnO<sub>2</sub>(0.0185モル)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100ml)中混合物を室温で一晩にわたり攪拌し、次にセライト上で濾過した。濾液を蒸発させた。収量:1.3gの中間体13。

## b) 中間体21の製造

## 【0307】

## 【化86】



30

## 【0308】

中間体13(A5.aに従い製造される)(0.0029モル)およびH<sub>2</sub>N-NH<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>O(0.0058モル)のEtOH(10ml)中混合物を室温で一晩にわたり攪拌した。乾固まで溶媒を蒸発させた。収量:0.53gの中間体21。

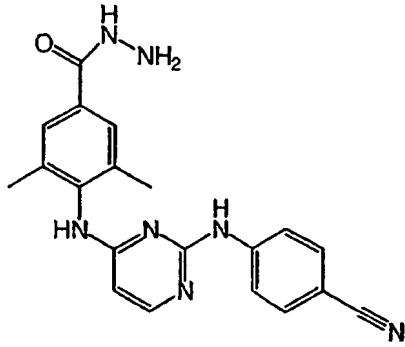
40

## 実施例A6

## 中間体14の製造

## 【0309】

【化 8 7】



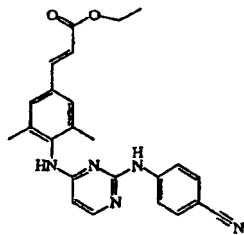
10

【 0 3 1 0】

ヒドラジン ( 0 . 0 0 7 7 モル ) を

【 0 3 1 1】

【化 8 8】



20

【 0 3 1 2】

( A 3 . d - 1 に従い製造される ) ( 0 . 0 0 0 5 モル ) の EtOH ( 1 0 m l ) 中混合物に加えた。混合物を一晩にわたり攪拌しそして還流した。ヒドラジン ( 0 . 0 2 8 モル ) を加えた。混合物を一晩にわたり攪拌しそして還流した。収量 : 0 . 2 8 g の中間体 1 4。

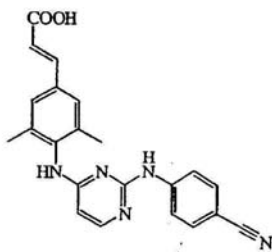
実施例 A 7

a ) 中間体 2 3 の製造

30

【 0 3 1 3】

【化 8 9】



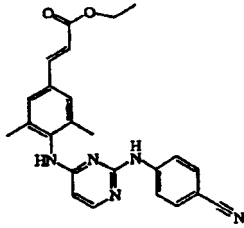
40

【 0 3 1 4】

中間体 3 5

【 0 3 1 5】

## 【化90】



## 【0316】

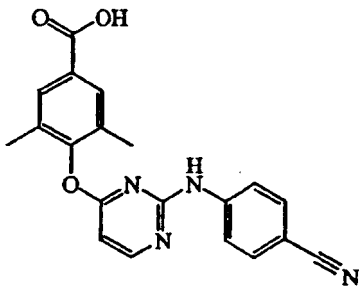
10

(A3.d-1に従い製造される)(0.0056モル)のHCl 3N(60ml)およびiPrOH(15ml)中混合物を一晩にわたり攪拌しそして還流した。沈澱を濾過し、H<sub>2</sub>Oで洗浄し、DIPE中に加えそして乾燥した。収量: 2.3gの中間体23(100%)。

b) 中間体56の製造

## 【0317】

## 【化91】



20

## 【0318】

中間体10(A4.aに従い製造される)(0.0012モル)のHCl 3N(26ml)およびiPrOH(4ml)中混合物を12時間にわたり攪拌しそして還流した。乾固まで溶媒を蒸発させた。残渣を(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO中に加えた。溶媒を蒸発させた。残渣をジエチルエーテル中に加えた。沈澱を濾別しそして乾燥した。収量: 0.4g(78.5%)。この画分を60で20分間にわたり攪拌した。収量: 0.19g。この画分をH<sub>2</sub>O/2-プロパノンから結晶化させた。沈澱を濾別しそして乾燥した。収量: 0.12gの中間体56(26%)。

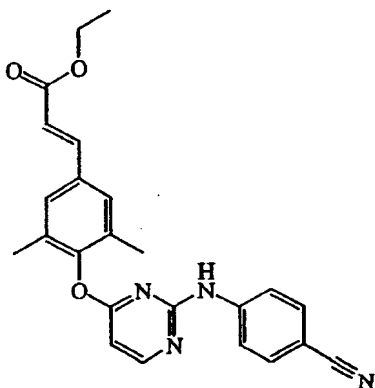
30

実施例A8

a) 中間体24の製造

## 【0319】

## 【化92】



40

## 【0320】

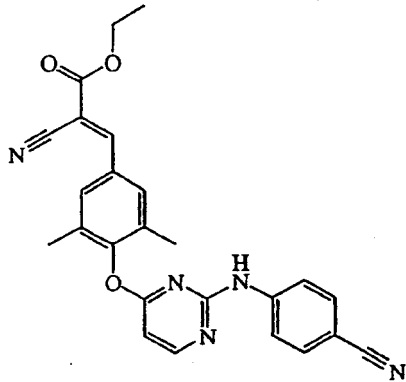
50

中間体 31 (A 4 . a に従い製造される) (0 . 0005 モル) および (トリフェニルホスホラニリデン) 酢酸エチルエステル [CAS 1099 - 45 - 2] (0 . 0006 モル) の THF (5 ml) 中混合物を 80 で 48 時間にわたり攪拌し、H<sub>2</sub>O 中に注ぎ出しそして CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣 (0 . 4 g) を DIPE から結晶化させた。沈澱を濾別しそして乾燥した。収量 : 0 . 08 g (33%)。この画分を DIPE / CH<sub>3</sub>CN から結晶化させた。沈澱を濾別しそして乾燥した。収量 : 中間体 24 (33%)。

b) 中間体 25 の製造

【0321】

【化93】



10

20

【0322】

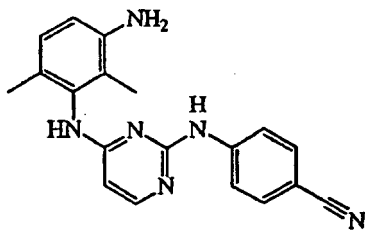
ピペリジン (0 . 0011 モル) を室温で 30 分間にわたり加えた。中間体 31 (A 4 . a に従い製造される) (0 . 0005 モル) を加えた。混合物を室温で 1 時間にわたり攪拌し、H<sub>2</sub>O 中に注ぎ出しそして CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した。沈澱を濾別しそして乾燥した。残渣 (0 . 2 g) を CH<sub>3</sub>CN / DIPE から結晶化させた。沈澱を濾別しそして乾燥した。収量 : 0 . 048 g の中間体 25 (19%) (融点 222 )。

実施例 A 9

中間体 26 の製造

【0323】

【化94】

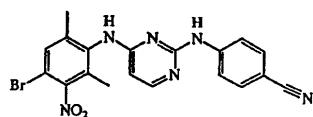


30

40

【0324】

【化95】



(A 3 . d - 1 に従い製造される)

【0325】

(0 . 0011 モル) および Pd / C (0 . 2 g) のメタノール (30 ml) 中混合物を室温で 2 時間にわたり 1 バール圧力下で水素化し、次にセライト上で濾過した。セライト

50



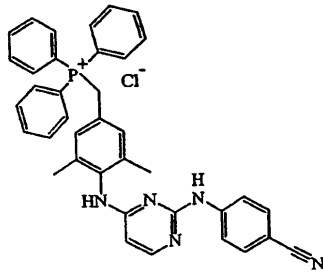
を  $\text{CH}_3\text{OH}$  で洗浄した。乾固まで濾液を蒸発させた。残渣 (0.3 g) を 2 - プロパノン /  $\text{CH}_3\text{OH}$  / ジエチルエーテルから結晶化させた。沈澱を濾別しそして乾燥した。収量 : 0.07 g の画分 1。画分 1 をカラムクロマトグラフィーによりクロマシル上で精製した (溶離剤 :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH}$  99.5 / 0.5 ; 5  $\mu\text{m}$ )。3 画分 (F1、F2、F3) を集めそして溶媒を蒸発させた。収量 : 0.0516 g の F1、0.1 g の F2 および 0.15 g の F3。F1 をジエチルエーテル中に加えた。沈澱を濾別しそして乾燥した。収量 : 0.028 g の中間体 26 (8%) (融点 272 )。

実施例 A 10

中間体 27 の製造

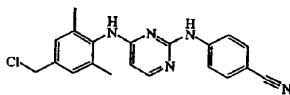
【0326】

【化96】



【0327】

【化97】



(A4. c に従い製造される) (0.0005 モル)

【0328】

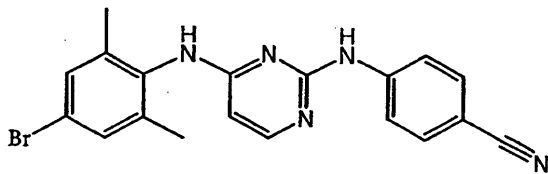
およびトリフェニルホスフィン (0.0005 モル) の  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 ml) 中混合物を週末にわたり攪拌しそして還流した。乾固まで溶媒を蒸発させた。残渣をジエチルエーテル中に加えた。沈澱を濾別しそして乾燥した。収量 : 0.34 g の中間体 27 (94%)。

実施例 A 11

中間体 58 の製造

【0329】

【化98】



【0330】

4 - プロモ - 2 , 6 - ジメチルベンゼンアミン (0.013 モル) および中間体 5 (0.013 モル) の混合物を 150 で 1 時間にわたり攪拌した。混合物を  $\text{K}_2\text{CO}_3$  10% 水溶液中に注ぎそして  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$  (95 / 5) で抽出した。有機層を分離し、乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣をジイソプロピルエーテルから結晶化させた。沈澱を濾別しそして乾燥した。収量 : 2.3 g (45%)。母液層をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した (溶離剤 :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH} - \text{NH}_4\text{OH}$  98.5 / 1.5 ; 15 - 40  $\mu\text{m}$ )。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量 : 0.90 g (17%)。中間体 5 の全収量は 3.2 g (62%) であった。

10

20

30

40

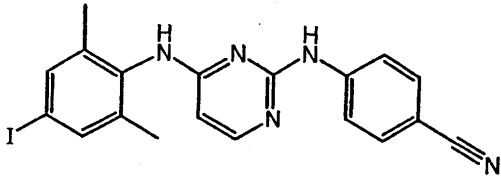
50

【0331】

中間体59は同様にして製造された。

【0332】

【化99】



中間体59

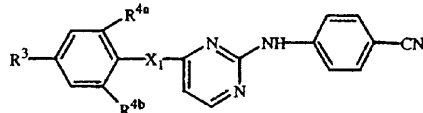
【0333】

表1および2は、本発明の化合物の製造に介在する中間体を挙げる。

【0334】

【表1】

表1



中間体 番号	実施例 番号	X <sub>1</sub>	R <sup>3</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>4b</sup>	物理的データ
11	A4b-1	O	-CH <sub>2</sub> -OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
12	A4c	O	-CH <sub>2</sub> -Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
16	A3e	NH	-CH(OH)-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
17	A3e	NH	-CH(OH)-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
18	A3e	NH	-CH(OH)-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
19	A4b-1	NH	-CH <sub>2</sub> -OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
15	A4c	NH	-CH <sub>2</sub> -Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
24	A8a	O	-CH=CH-C(=O)-O-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	融点 180°C; (E)
25	A8b	O		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	融点 222°C; (A)
35	A3d-1	NH	-CH=CH-C(=O)-O-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	融点 200°C; (E)
23	A7a	NH	-CH=CH-COOH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
34	A3e-3	NH	-CH(OH)-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	融点 182°C
36	A4b-1	NH	-CH <sub>2</sub> -OH	CH <sub>3</sub>	H	融点 210°C
37	A4b-2	NH	-CH <sub>2</sub> -OH	Cl	CH <sub>3</sub>	
38	A4b-1	NH	-CH <sub>2</sub> -OH	Cl	H	融点 226°C
39	A3e-1	O	-CH(OH)-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	融点 160°C
40	A4b-1	S	-CH <sub>2</sub> -OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	融点 173°C
41	A4b-1	NH	-CH <sub>2</sub> -OH	Br	H	融点 234°C
32	A3e-2	O	-CH(OH)-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	融点 193°C
42	A4b-1	NH	-CH <sub>2</sub> -OH	Br	CH <sub>3</sub>	融点 250°C
43	A4b-1	NH	-CH <sub>2</sub> -OH	OH	H	融点 124°C
44	A4b-1	NH	-CH <sub>2</sub> -OH	H	H	融点 215°C
45	A4b-1	NH	-CH <sub>2</sub> -OH	O-CH <sub>3</sub>	H	
46	A4b-1	NH	-CH <sub>2</sub> -OH	CF <sub>3</sub>	H	融点 194°C
47	A4c	NH	-CH <sub>2</sub> -Cl	Cl	CH <sub>3</sub>	
48	A4c	NH	-CH <sub>2</sub> -Cl	Cl	H	
49	A3e-1	O	-CH <sub>2</sub> -OH	CH <sub>3</sub>	H	
50	A4c	O	-CH <sub>2</sub> -Cl	CH <sub>3</sub>	H	
51	A4b-1	NH	-CH <sub>2</sub> -OH	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	
52	A4c	NH	-CH <sub>2</sub> -Cl	CH <sub>3</sub>	H	
53	A4b-1	NH	-CH <sub>2</sub> -OH	2-フルニル	CH <sub>3</sub>	
54	A4c	NH	-CH <sub>2</sub> -Cl	Br	CH <sub>3</sub>	
57	A7b	O	-CH=CH-COOH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	

10

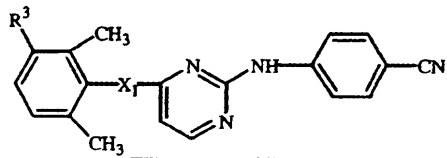
20

30

40

【表 2】

表2



中間体 番号	実施例 番号	X <sub>1</sub>	R <sup>3</sup>	物理的データ
20	A3e	NH	-CHOH-CH <sub>3</sub>	

10

【 0 3 3 6 】

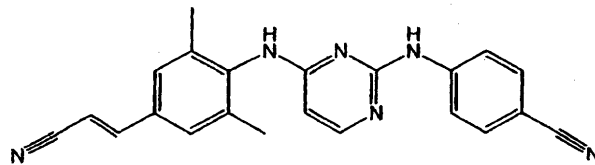
B . 最終化合物の製造

実施例 B 1

化合物 1 の製造

【 0 3 3 7 】

【 化 1 0 0 】



20

【 0 3 3 8 】

中間体 3 ( 0 . 0 3 4 モル ) および中間体 5 ( 0 . 0 1 7 4 モル ) の混合物を 1 5 0 で 1 時間 に わり 攪拌 し そして  $K_2CO_3$  1 0 % /  $CH_2Cl_2$  /  $CH_3OH$  中 に 加 えた 。 有 機 層 を 分 離 し 、 乾 燥 し (  $MgSO_4$  ) 、 濾 過 し 、 そして 溶 媒 を 蒸 発 さ せ た 。 残 渣 ( 1 0 g ) を カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に よ り シ リ カ ゲ ル 上 で 精 製 し た ( 溶 離 剤 :  $CH_2Cl_2$  / 酢 酸 エ チ ル 8 0 / 2 0 ; 1 5 - 4 0  $\mu m$  ) 。 画 分 1 を  $iPrOH$  から 結 晶 化 さ せ た 。 沈 澱 を 濾 別 し そして 乾 燥 し た 。 収 量 : 1 . 3 g の 4 - [ [ 4 - [ [ 4 - ( 2 - シ ア ノ エ テ ニ ル ) - 2 , 6 - ジ メ チ ル フェ ニ ル ] ア ミ ノ ] - 2 - ピ リ ミ ジ ニ ル ] ア ミ ノ ] ベ ン ゾ ニ ト リ ル ( E ) ( 化 合 物 1 ) ( 2 0 % ) 。

30

実施例 B 1 A

化合物 1 は 以 下 の 通 り に し て も 製 造 さ れ た :

9 3 . 9 g ( 0 . 4 5 モル ) の 実 施 例 A 1 c に 従 い 製 造 さ れ た 中 間 体 3 の 塩 酸 塩 お よ び 1 0 9 g ( 0 . 4 7 2 5 モル ) の 中 間 体 5 の 1 . 8 l の ア セ ト ニ ト リ ル 中 混 合 物 を 窒 素 雰 囲 気 下 で 製 造 し た 。 混 合 物 を 6 9 時 間 に わり 攪拌 し そして 還 流 し 、 次 に 5 5 に 放 冷 し た 。 混 合 物 を 濾 過 し そして 残 渣 を 2 0 0 m l の ア セ ト ニ ト リ ル で 洗 浄 し 、 引 き 続 き 減 圧 下 で 5 0 で 一 晩 に わり 乾 燥 し た 。 1 4 4 . 6 g ( 0 . 3 6 6 6 モル ) の 得 ら れ た 固 体 を 1 l の  $K_2CO_3$  1 0 % 水 溶 液 に し た 。 混 合 物 を 室 温 で 攪拌 し 、 引 き 続 き 濾 過 し た 。 得 ら れ た 残 渣 を 水 で 2 回 洗 浄 し 、 引 き 続 き 5 0 で 減 圧 下 で 乾 燥 し た 。 残 渣 を 6 . 5 5 l の イ ソ プ ロ パ ノール 中 に 加 え そして 混 合 物 を 還 流 し 、 次 に 一 晩 に わり 攪拌 し そして 室 温 で 濾 過 し た 。 残 渣 を 5 0 で 減 圧 下 で 乾 燥 し た 。 収 量 : 1 1 3 . 2 g ( 6 8 . 6 % ) の 4 - [ [ 4 - [ [ 4 - ( 2 - シ ア ノ エ テ ニ ル ) - 2 , 6 - ジ メ チ ル フェ ニ ル ] ア ミ ノ ] - 2 - ピ リ ミ ジ ニ ル ] ア ミ ノ ] ベ ン ゾ ニ ト リ ル ( E ) ( 化 合 物 1 ) 。

40

実施例 B 1 B

或 い は 、 化 合 物 1 は 以 下 の 通 り に し て も 製 造 さ れ た :

a ) 実 施 例 A 1 1 に 従 い 製 造 さ れ た 中 間 体 5 8 ( 0 . 0 0 0 2 1 モル ) 、 ア ク リ ロ ニ ト リ ル (  $CH_2 = CH - CN$  ) ( 0 . 0 0 2 1 3 モル ) 、  $Pd(OAc)_2$  ( 0 . 0 0 0 0 4

50

3モル)、N,N-ジエチルエタンアミン(0.000043モル)およびトリス(2-メチルフェニル)ホスフィン(0.00021モル)の $\text{CH}_3\text{CN}$ (7ml)中混合物を密封瓶の中で150で一晚に渡り攪拌した。 $\text{H}_2\text{O}$ を加えた。混合物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で洗浄した。有機層を分離し、乾燥し( $\text{MgSO}_4$ )、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣(0.15g)をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した(溶離剤: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /酢酸エチル 80/20; 15-40 $\mu\text{m}$ )。画分1を集めそして溶媒を蒸発させて、0.045gの4-[[4-[[4-(2-シアノエテニル)-2,6-ジメチルフェニル]アミノ]-2-ピリミジニル]アミノ]ベンゾニトリル(E/Z=80/20)を生成した。固体をジエチルエーテルから結晶化させた。収量:0.035gの4-[[4-[[4-(2-シアノエテニル)-2,6-ジメチルフェニル]アミノ]-2-ピリミジニル]アミノ]ベンゾニトリル(E)(化合物1)(55%)。

10

b) 4.41g(10ミリモル)の中間体59および15mlのN,N-ジメチルアセトアミドを100mlフラスコ中に窒素下に加えた。この混合物に0.98gの酢酸ナトリウム(12ミリモル)、107mg(0.1ミリモルPd)のPd/C10%(湿潤)および1ml(15ミリモル)のアクリロニトリルを加えた。混合物を140に加熱しそして反応の発生を液体クロマトグラフィーにより追跡した。この反応が4-[[4-[[4-(2-シアノエテニル)-2,6-ジメチルフェニル]アミノ]-2-ピリミジニル]アミノ]ベンゾニトリル(E/Z=80/20)を生成し、それを実施例B1Ba)に以上で記載された通りにして4-[[4-[[4-(2-シアノエテニル)-2,6-ジメチルフェニル]アミノ]-2-ピリミジニル]アミノ]ベンゾニトリル(E)に転化させることができる。

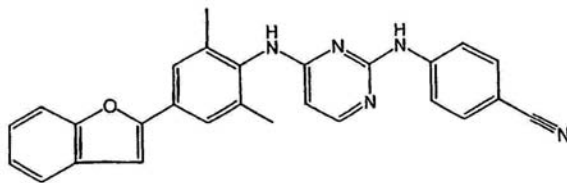
20

#### 実施例 B 2

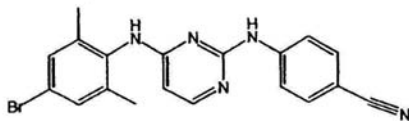
##### a) 化合物 2 の製造

【0339】

【化101】



30



(実施例A3. d-1に従い製造される)

【0340】

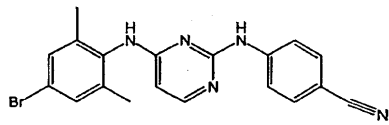
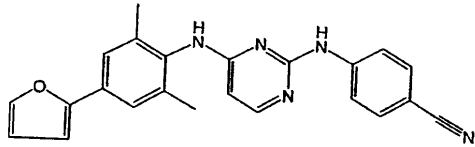
(0.0002モル)、2-ベンゾフラニルボロン酸(0.0005モル)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.00002モル)およびNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.0007モル)のDME(3ml)中混合物を密封管の中で3時間にわたり攪拌しそして乾燥した。 $\text{H}_2\text{O}$ を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、乾燥し( $\text{MgSO}_4$ )、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣(0.126g)をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した(溶離剤: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /CH<sub>3</sub>OH 98/2; 15-40 $\mu\text{m}$ )。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量:0.011gの化合物2(10%)。

40

##### b) 化合物 3 の製造

【0341】

## 【化102】



(実施例A3. d-1に従い製造される)

10

## 【0342】

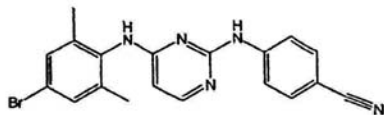
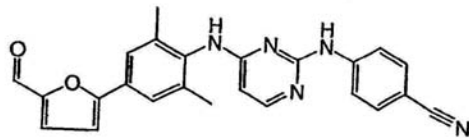
(0.0002モル)、トリブチル-2-フラニルスタナン(0.0005モル)およびPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.00001モル)のジオキサン(5ml)中混合物を80で撹拌した。溶媒を蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した(溶離剤:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 98/2;15-40μm)。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。残渣(0.025g)をDIPEから結晶化させた。沈澱を濾別しそして乾燥した。収量:0.021gの化合物3(22%)。

c) 化合物104の製造

## 【0343】

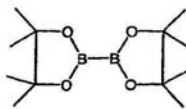
20

## 【化103】



(実施例A3. dに従い製造される)(0.005モル)、

30



## 【0344】

[CAS73183-34-3](0.0055モル)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.29g)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.8g、0.02モル)のトルエン(100ml)およびエタノール/水(5~10ml)中混合物を週末にわたり撹拌しそして還流した。5-プロモフラン-2-カルボアルデヒド(0.0055モル)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.4g、0.01モル)を加えた。溶媒を一晚にわたり撹拌しそして還流した。混合物(2.25g)をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した(溶離剤:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 100/0~99/1;15-40μm)。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量:0.135gの化合物104(6%)。

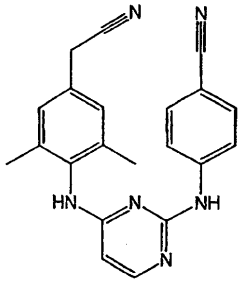
40

実施例B3

化合物4の製造

## 【0345】

## 【化104】



## 【0346】

10

中間体15(表1参照)(A4.cに従い製造される)(0.0005モル)およびNaCN(0.0011モル)のDMF(5ml)中混合物を80℃で一晩にわたり攪拌し、H<sub>2</sub>O中に注ぎ出しそして酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣(0.15g)をカラムクロマトグラフィーによりクロマシル上で精製した(溶離剤:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 99/1;10μm)。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。残渣(0.024g)をカラムクロマトグラフィーによりハイパーシル上で精製した(溶離剤:アセトニトリル/H<sub>2</sub>O 52/48;8μm)。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量:0.02gの化合物4(10%)。

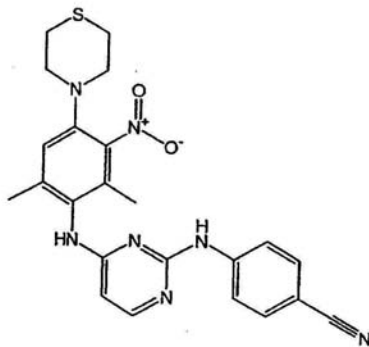
## 実施例B4

20

## a) 化合物5の製造

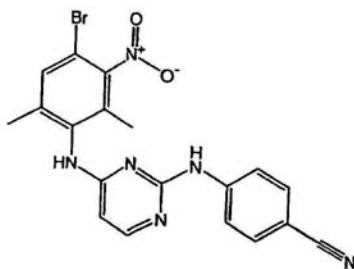
## 【0347】

## 【化105】



30

(A3.dに従い製造される)



40

## 【0348】

(0.0006モル)およびチオモルホリン(0.5g)の混合物を120℃で48時間にわたり攪拌し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中に加えそして溶媒を蒸発させた。残渣(0.44g)をカラムクロマトグラフィーによりクロマシル上で精製した(溶離剤:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 99/1;10μm)。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量:0.06g(20%)。この画分をジエチルエーテル/2-プロパノンから結晶化させた。沈澱

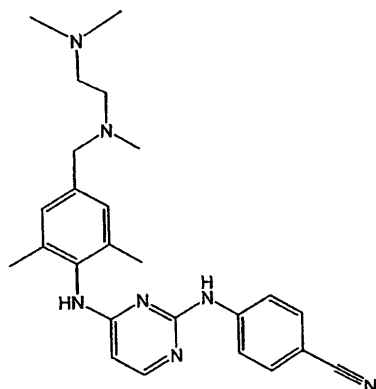
50

を濾別しそして乾燥した。収量：0.035 g の化合物 5。

b) 化合物 6 の製造

【0349】

【化106】



10

【0350】

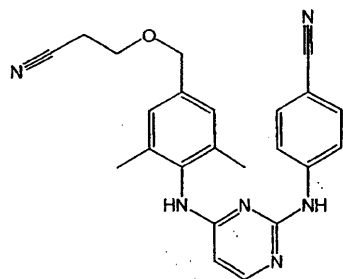
中間体 15 (表 1 参照) (A 4 . c に従い製造される) (0.000137 モル) の N , N , N ' - トリメチル - 1 , 2 - エタンジアミン (2 当量、0.000275 モル) および  $K_2CO_3$  (2 当量、0.000275 モル) の  $CH_3CN$  (充分量) 中混合物を 80 で 12 時間にわたり攪拌した。  $H_2O$  を加えた。混合物を  $CH_2Cl_2$  で抽出した。抽出物の溶媒を蒸発させた。残渣をクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量：0.006 g の化合物 6 (10.16%)。

20

c) 化合物 7 の製造

【0351】

【化107】



30

【0352】

中間体 15 (表 1 参照) (A 4 . c に従い製造される) (0.0005 モル) の 3 - ヒドロキシ - プロパニトリル (2 ml) 中混合物を一晩にわたり攪拌し、  $H_2O$  中に注ぎ出しそして  $CH_2Cl_2$  で抽出した。有機層を分離し、乾燥し ( $MgSO_4$ )、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した (溶離剤： $CH_2Cl_2 / CH_3OH / NH_4OH$  99 / 1 / 0.1 ; 15 - 40  $\mu$  m)。2 画分 (F 1、F 2) を集めそして溶媒を蒸発させた。収量：0.034 g の F 1 および 0.514 g の F 2。F 2 を  $HCl$  3 N で洗浄しそして  $CH_2Cl_2$  で抽出した。有機層を分離し、乾燥し ( $MgSO_4$ )、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣を DIPE から結晶化させた。沈澱を濾別しそして乾燥した。収量：0.039 g の化合物 7 (18%)。

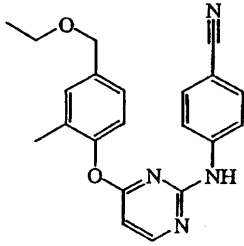
40

d) 化合物 105 の製造

【0353】



## 【化108】



## 【0354】

10

中間体50(A4cに従い製造される)(0.001モル)、KCN(0.0011モル)およびKI(0.00005モル)のEtOH(15ml)中混合物を4時間にわたり攪拌しそして還流した。乾固まで溶媒を蒸発させた。残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>Oの中に加えた。混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣(0.31g)をカラムクロマトグラフィーによりクロマシル上で精製した(溶離剤:シクロヘキサン/EtOAc 70/30; 10μm)。3画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量:0.044gの画分1、0.11gの画分2および0.055gの画分3。画分3をDIPEから結晶化させた。沈澱を濾別しそして乾燥した。収量:0.046gの化合物105(12%)(融点140)。

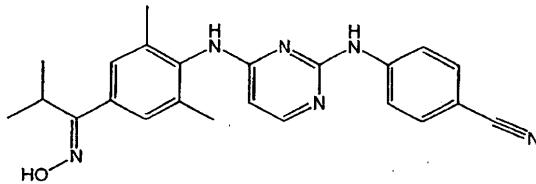
## 実施例B5

20

## a) 化合物8の製造

## 【0355】

## 【化109】



## 【0356】

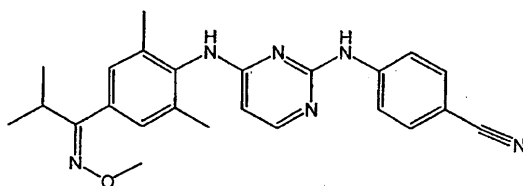
30

中間体9(0.0001モル)およびヒドロキシルアミン(0.0002モル)のEtOH(7ml)中混合物を室温で3時間にわたり攪拌し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>10%中に注ぎ出しそしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣(0.1g)をDIPE/CH<sub>3</sub>CNから結晶化させた。沈澱を濾別しそして乾燥した。収量:0.026gの化合物8。

## b) 化合物9の製造

## 【0357】

## 【化110】



40

## 【0358】

中間体9(0.0002モル)およびO-メチルヒドロキシルアミン(0.0003モル)のEtOH(10ml)中混合物を室温で一晩にわたり攪拌し、H<sub>2</sub>O中に注ぎ出しそしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣(0.13g)をカラムクロマトグラフィーによりクロマシル上で精製した(溶離剤:シクロヘキサン/iPrOH/NH<sub>4</sub>OH; 5μm)。純粋画分を

50

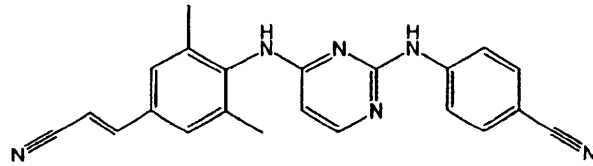
集めそして溶媒を蒸発させた。残渣 (0.06 g) を DIPE から結晶化させた。沈澱を濾別しそして乾燥した。収量: 0.036 g の化合物 9 (34%)。

実施例 B 6

a) 化合物 1 および 10 の製造

【0359】

【化111】



化合物1=(E); 化合物10=(Z)

10

【0360】

(シアノメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド (0.0022 モル) およびカリウム tert. - ブトキシド (0.0022 モル) の THF (7 ml) 中混合物を 5 で 30 分間にわたり N<sub>2</sub> 流下で攪拌し、次に 5 で 30 分間にわたり攪拌した。中間体 13 (0.0015 モル) の THF (7 ml) 中混合物を加えた。混合物を 8 時間にわたり暗所で攪拌し、H<sub>2</sub>O 中に注ぎ出しそして CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣 (1.4 g) をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した (溶離剤: トルエン / iPrOH / NH<sub>4</sub>OH 96 / 4 / 0.1; 15 - 40 μm)。2 画分 (F1、F2) を集めそして溶媒を蒸発させた。収量: 0.165 g の F1 (E / Z = 32 / 68) (30%) および 0.225 g の F2 (E / Z = 90 / 10) (41%)。F2 を CH<sub>3</sub>CN / ジエチルエーテルから結晶化させた。収量: 0.036 g の化合物 1 (7%)。F1 をカラムクロマトグラフィーによりクロマシル上で精製した (溶離剤: シクロヘキサン / iPrOH 98 / 2; 5 μm)。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量: 0.029 g の化合物 10 (5%)。

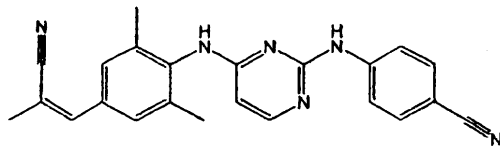
20

b) 化合物 11 (Z) および化合物 103 (E) の製造

30

【0361】

【化112】



【0362】

カリウム tert. - ブトキシド (0.0196 モル) を 5 で (1 - シアノエチル) - ホスホン酸ジエチルエステル (0.0196 モル) の THF (25 ml) 中混合物に N<sub>2</sub> 流下で一部分ずつ加えた。混合物を 5 で 30 分間にわたり、次に室温で 30 分間にわたり攪拌した。中間体 13 (0.0130 モル) の THF (25 ml) 中溶液を加えた。混合物を室温で一晩にわたり攪拌し、H<sub>2</sub>O 中に注ぎ出しそして CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣 (5.8 g) をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した (溶離剤: トルエン / iPrOH / NH<sub>4</sub>OH 92 / 8 / 0.5; 15 - 40 μm)。4 画分 (F1、F2、F3、F4) を集めそして溶媒を蒸発させた。収量: 0.21 g の F1 (混合物 E / Z = 90 / 10)、0.836 g の F2 (混合物 E / Z = 57 / 43)、0.9 g の F3 および 0.87 g の F4。F3 を DIPE / iPrOH から結晶化させて 0.7 g の化合物

40

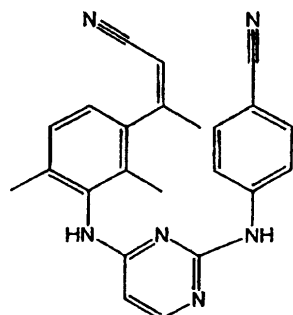
50

11 (14%) を与えた。F4 を DIPE / iPrOH から結晶化させて 0.67 g の化合物 103 (13%) を与えた。

c) 化合物 12 および 13 の製造

【0363】

【化113】



化合物12=(E)  
化合物13=(Z)

10

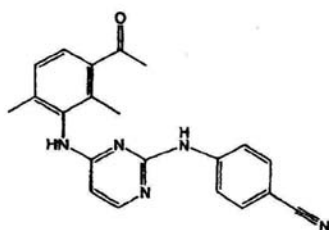
【0364】

カリウム tert. - ブトキシド (0.0008 モル) を 5 で (シアノメチル) ホスホン酸ジエチルエステル (0.0005 モル) の THF (20 ml) 中混合物に N<sub>2</sub> 流下で一部分ずつ加えた。混合物を室温で 30 分間にわたり攪拌した。

20

【0365】

【化114】



(A3. d-1 に従い製造される)

30

【0366】

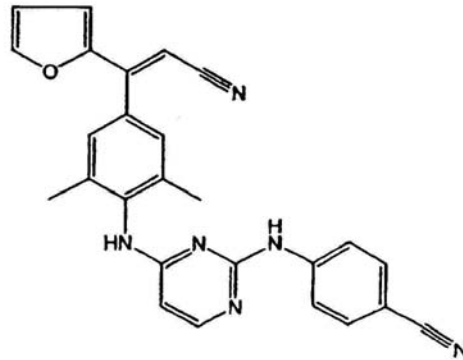
(0.0005 モル) の THF (4 ml) 中溶液を滴下した。混合物を室温で 4 時間にわたり攪拌し、H<sub>2</sub>O 中に注ぎ出しそして CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。収量 0.3 g。この画分をカラムクロマトグラフィーによりクロマシル上で精製した (溶離剤: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / CH<sub>3</sub>OH 99 / 1; 5 μm)。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量: 0.21 g。この画分をカラムクロマトグラフィーによりクロマシル上で精製した (溶離剤: シクロヘキサン / 酢酸エチル 50 / 50; 10 μm)。2 画分 (F1、F2) を集めそして溶媒を蒸発させた。収量: 0.04 g の F1 および 0.047 g の F2。F1 を 70 で 2 時間にわたり乾燥した。収量: 0.038 g の化合物 13 (18%)。F2 を 70 で 2 時間にわたり乾燥した。収量: 0.041 g の化合物 12 (20%)。

40

d) 化合物 14 の製造

【0367】

## 【化 1 1 5】



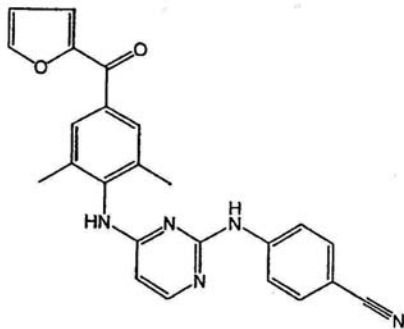
10

## 【0368】

カリウム *tert.*-ブトキシド (0.0013 モル) を 5 で (シアノメチル) ホスホン酸ジエチルエステル (0.0013 モル) の THF (10 ml) 中混合物に  $N_2$  流下で一部分ずつ加えた。混合物を 5 で 30 分間にわたり攪拌した。

## 【0369】

## 【化 1 1 6】



20

(A3. d-1 に従い製造される)

## 【0370】

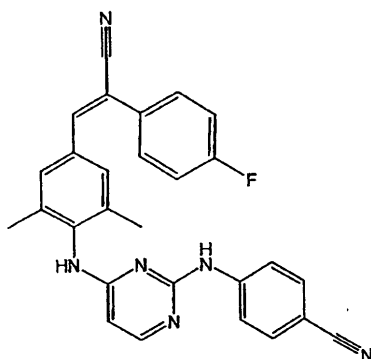
(0.0009 モル) の THF (10 ml) 中混合物を加えた。混合物を室温で 4 時間にわたり攪拌し、 $H_2O$  中に注ぎ出しそして酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、乾燥し ( $MgSO_4$ )、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣 (0.17 g) をカラムクロマトグラフィーによりクロマシル上で精製した (溶離剤:  $CH_2Cl_2$  100 ~  $CH_2Cl_2/CH_3OH$  99/1; 5  $\mu m$ )。2 画分 (F1、F2) を集めそして溶媒を蒸発させた。収量: 0.054 g の F1 および 0.05 g の F2。F1 を DIPE /  $CH_3CN$  から結晶化させた。沈澱を濾別しそして乾燥した。収量: 0.046 g の化合物 14 (12%)。

30

e) 化合物 15 の製造

## 【0371】

## 【化 1 1 7】



40

50

## 【0372】

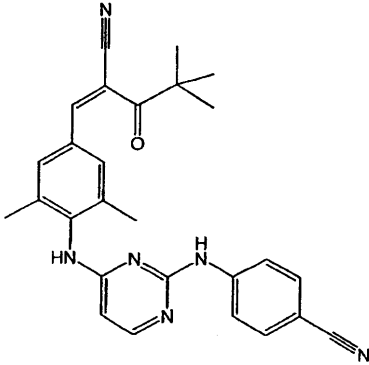
4-フルオロベンゼンアセトニトリル(1.2当量、0.000175ml)を中間体13(0.000146モル)のCH<sub>3</sub>OH(1ml)中混合物に加えた。NaOCH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH(1.2当量、0.000175モル)を室温に加えた。混合物を60で2時間にわたり加え、次に氷水中に注ぎ出しそしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。溶媒を蒸発させた。残渣をクロマトグラフィーにより精製した。生成物画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量：0.009gの化合物15(13.42%)。

f) 化合物106の製造

## 【0373】

## 【化118】

10



20

## 【0374】

中間体13(A5.aに従い製造される)(0.0005モル)およびピペリジン(0.0005モル)のエタノール(5ml)中混合物を室温で30分間にわたり攪拌した。4,4-ジメチル-3-オキソ-ペンタンニトリル(0.0011モル)を加えた。混合物を室温で一晩にわたり攪拌し、H<sub>2</sub>O中に注ぎ出しそしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣(0.3g)をカラムクロマトグラフィーによりクロマシル上で精製した(溶離剤：CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 99/1; 10μm)。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。残渣(0.2g)をDIPEから結晶化させた。沈澱を濾別しそして乾燥した。収量：0.141gの化合物106(54%)(融点193)。

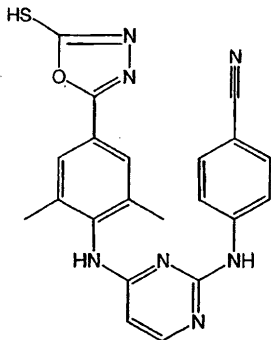
30

実施例B7

化合物16の製造

## 【0375】

## 【化119】



40

## 【0376】

中間体14(0.00005モル)およびカルボノチオ酸ジクロリド(0.001モル)のジオキサン(10ml)中混合物を室温で攪拌した。H<sub>2</sub>Oを加えた。混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。この画分をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した(溶離剤：CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 90/10/0.1; 15-40

50

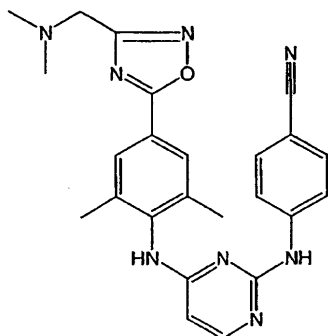
$\mu\text{m}$ )。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量：0.027 g の化合物 16 (9.5.6%)。

実施例 B 8

化合物 17 の製造

【0377】

【化120】



10

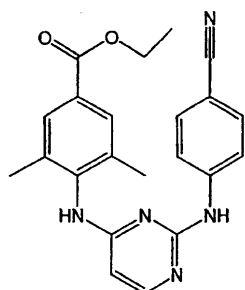
【0378】

$\text{NaOCH}_3$  (0.001 mol) および 2-(ジメチルアミノ)-N-ヒドロキシ-エタンイミドアミド (0.001 mol) の EtOH (10 ml) 中混合物を室温で 30 分間にわたり攪拌した。

20

【0379】

【化121】



(A3. d-1 に従い製造される)

30

【0380】

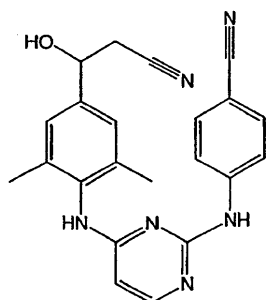
(0.0005 mol) を加えた。混合物を一晩にわたり攪拌しそして還流した。 $\text{H}_2\text{O}$  を加えた。混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。残渣をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した (溶離剤： $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH} / \text{NH}_4\text{OH}$  95/5/0.1; 15-40  $\mu\text{m}$ )。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量：0.07 g の化合物 17 (31%)。

実施例 B 9

化合物 18 の製造

【0381】

【化122】



50

## 【0382】

nBuLi (0.0038モル)を -70 で iPr<sub>2</sub>NH (0.0038モル)の THF (5ml)中混合物に N<sub>2</sub> 流下で滴下した。混合物を -20 にし、30分間にわたり攪拌しそして再び -70 に冷却した。CH<sub>3</sub>CN (0.0038モル)の THF (6ml)中溶液を滴下した。混合物を -20 にし、1時間にわたり攪拌し、再び -70 に冷却した。中間体13 (0.0009モル)の THF (1ml)中混合物を加えた。混合物を2時間にわたり攪拌し、-30 で氷上に注ぎ出しそして酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣 (0.433g)をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した (溶離剤: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / CH<sub>3</sub>OH 98 / 2; 35 - 70 μm)。2画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量: 0.056gの F1および0.23gの F2 (78%)。F1を DIPE / CH<sub>3</sub>CNから結晶化させた。沈澱を濾別しそして乾燥した。収量: 0.036gの化合物18。

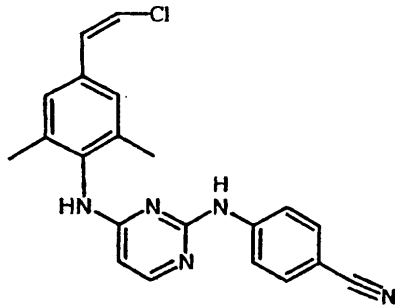
10

## 実施例 B9A

a) 化合物107の製造

## 【0383】

## 【化123】



20

## 【0384】

nBuLi [1.6] (0.0026モル)を -70 で中間体13 (A5.Aに従い製造される) (0.0008モル)の THF (10ml)中混合物に N<sub>2</sub> 流下で滴下した。混合物を -70 で30分間にわたり攪拌した。(クロロメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド (0.0026モル)の THF (5ml)中溶液を滴下した。混合物を室温で一晩にわたり攪拌し、H<sub>2</sub>O中に注ぎ出しそしてEtOAcで抽出した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣 (0.7g)をカラムクロマトグラフィーによりクロマシル上で精製した (溶離剤: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / CH<sub>3</sub>OH 99 / 1; 10 μm)。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。残渣 (0.155g)をカラムクロマトグラフィーによりC18上で精製した (溶離剤: CH<sub>3</sub>CN / NH<sub>4</sub>Ac 0.5% 60 / 40)。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。残渣 (0.051g)を DIPE から結晶化させた。沈澱を濾別しそして乾燥した。収量: 0.029gの化合物107 (9%)。(融点250 )

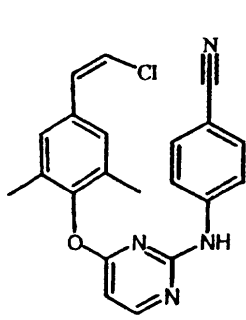
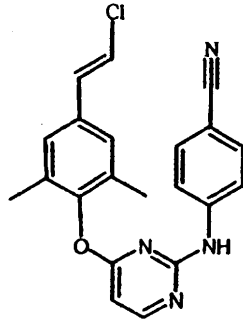
30

40

b) 化合物108および109の製造

## 【0385】

## 【化124】

(Z)  
化合物108(E)  
化合物109

10

## 【0386】

nBuLi [1.6] (0.00261モル)を-70 で(クロロメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド(0.00261モル)のTHF(10ml)中混合物にN<sub>2</sub>流下で滴下した。混合物を30分間にわたり攪拌した。中間体31(A4.aに従い製造される)(0.00087モル)のTHF(5ml)中溶液を滴下した。混合物を室温で一晩にわたり攪拌し、次にH<sub>2</sub>O中に注ぎ出しそしてEtOAcで抽出した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣(1.1g)をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した(溶離剤:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 98/2/0.1;15-40μm)。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。残渣(0.3g)をカラムクロマトグラフィーによりハイパーシルC18上で精製した(溶離剤:CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>Ac 0.5% 70/30)。2画分(F1、F2)を集めそして溶媒を蒸発させた。収量:0.097gのF1および0.085gのF2。F1をDIPEから結晶化させた。沈澱を濾別しそして乾燥した。収量:0.045gの化合物108(14%)(融点165)。F2をDIPEから結晶化させた。沈澱を濾別しそして乾燥した。収量:0.049gの化合物109(15%)。(融点200)。

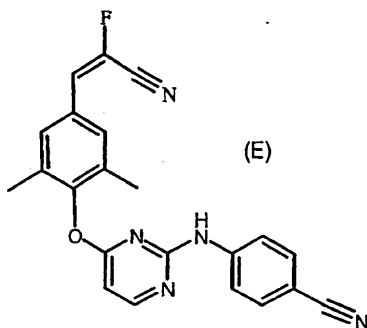
20

30

c) 化合物110の製造

## 【0387】

## 【化125】



(E)

40

## 【0388】

nBuLi [1.6] (1.1ml、0.0017モル)を-70 で1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラザン(HN(TMS)<sub>2</sub>)(0.0017モル)のTHF(6ml)中混合物に滴下した。混合物を-70 で30分間にわたり攪拌した。シアノフルオロメチル(0.0017モル)を加えた。混合物を30分間にわたり攪拌した。ホスホクロリジン酸ジエチルエステル(0.0017モル)を加えた。混合物を-70 で15分間にわたり攪拌した。nBuLi [1.6] (1.1ml、0.0017モル)

50

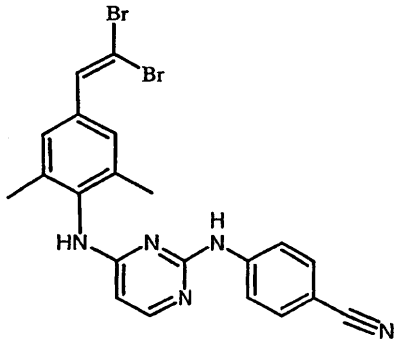


を滴下した。混合物を30分間にわたり攪拌した。中間体31(A4.aに従い製造される)(0.0008モル)のTHF(4ml)中溶液を加えた。混合物を室温で一晩にわたり攪拌し、H<sub>2</sub>O中に注ぎ出しそしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣(0.5g)をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した(溶離剤:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 95/5; 15-40μm)。4画分(F1、F2、F3、F4)を集めそして溶媒を蒸発させた。収量:0.026gの化合物10(8%)(融点254)。

d) 化合物111の製造

【0389】

【化126】



10

20

【0390】

(CuCl)<sub>2</sub>(0.00015モル)の水性NH<sub>3</sub>(500μl)中溶液を中間体21(A5.bに従い製造される)(0.0014モル)のDMSO(1ml)中混合物に加えた。CBr<sub>4</sub>(0.0044モル)のDMSO(1.5ml)中溶液を0で加えた。混合物を室温で一晩にわたり攪拌し、氷上に注ぎ出しそして濾過した。有機層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣(2.73g)をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した(溶離剤:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 100/0~99/1; 15-40μm)。2画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量:0.07gの画分1および0.11gの画分2。画分2をDIPEから結晶化させた。沈澱を濾別しそして乾燥した。収量:0.075gの化合物111(融点223)。

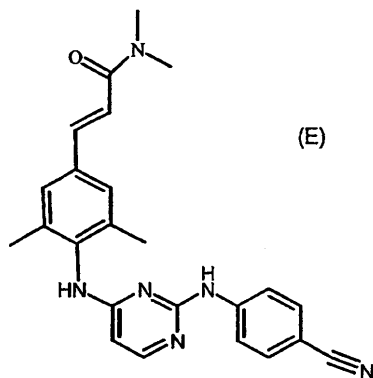
30

実施例B9B

a) 化合物112の製造

【0391】

【化127】



(E)

40

【0392】

中間体23(0.0005モル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.0007モル)およびEDCI(0.0007モル)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10ml)およびTHF(2ml)中混合物を攪拌した。NH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·HCl(0.0006モル)およびE

50

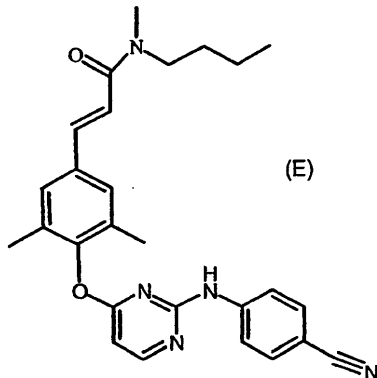
$t_3N$  (0.0005モル)の溶液を加えた。混合物を室温で12時間にわたり攪拌した。H<sub>2</sub>Oを加えた。混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィーによりクロマシル上で精製した(溶離剤: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / CH<sub>3</sub>OH 100 / 0 ~ 90 / 10; 5 μm)。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量: 0.124 g (58%)。この画分をカラムクロマトグラフィーによりクロマシル上で精製した(溶離剤: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / CH<sub>3</sub>OH 99 / 1; 5 μm)。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量: 0.045 gの化合物112 (21%) (融点 > 264 )。

b) 化合物113の製造

【0393】

【化128】

10



20

【0394】

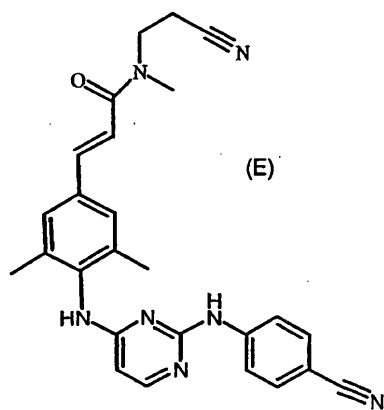
中間体57 (A7. bに従い製造された) (0.0002モル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.0003モル) およびEDCI (0.0003モル)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml)中混合物を攪拌した。N-メチル-1-ブタンアミン [CAS 110-68-9] (0.0002モル)を加えた。混合物を室温で12時間にわたり攪拌した。H<sub>2</sub>Oを加えた。混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。収量: 0.149 g。この画分をカラムクロマトグラフィーによりクロマシル上で精製した(溶離剤: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / CH<sub>3</sub>OH 100 / 0 ~ 90 / 10; 5 μm)。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量: 0.065 g。この画分をDIPE中に加えた。沈澱を濾別しそして乾燥した。収量: 0.035 gの化合物113 (30%) (融点 212 )。

30

c) 化合物114の製造

【0395】

【化129】



40

【0396】

中間体23 (A7. aに従い製造される) (0.0005モル)、1-ヒドロキシベン

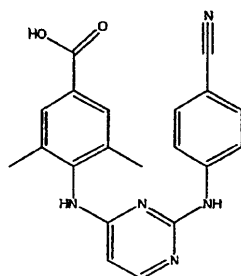
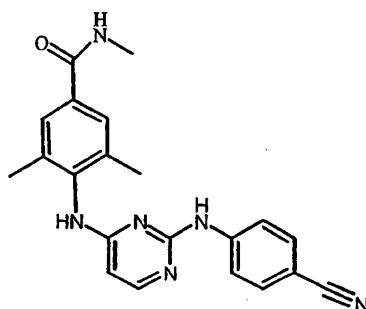
50

ゾトリアゾール (0.0007モル) および EDCI (0.0007モル) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10ml) および THF (2ml) 中混合物を撹拌した。3-(メチルアミノ)プロパンニトリル (0.0006モル) を加えた。混合物を室温で12時間にわたり撹拌した。H<sub>2</sub>Oを加えた。混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィーによりクロマシル上で精製した (溶離剤:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH}$  100/0 ~ 90/10; 5  $\mu\text{m}$ )。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量: 0.068g。この画分を DIPE から結晶化させた。沈澱を濾別しそして乾燥した。収量: 0.032g の化合物 114 (14%) (融点 168 )。

d) 化合物 115 の製造

【0397】

【化130】



【0398】

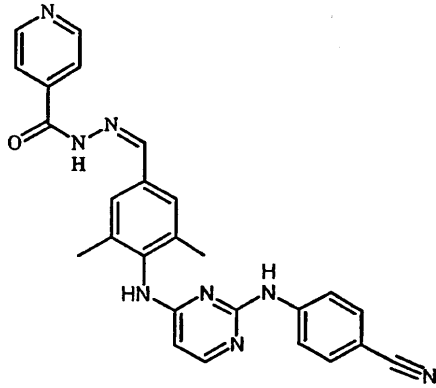
(0.000195モル) およびメチルアミン (2当量、0.000390モル) の THF (5ml) および Et<sub>3</sub>N (0.054ml) 中混合物を室温で撹拌した。EDCI (2当量、0.000390モル) および 1-ヒドロキシ-ベンゾトリアゾール (2当量、0.000390モル) を加えた。反応混合物を室温で12時間にわたり撹拌しそして H<sub>2</sub>O 中に加えた。有機層を分離し、乾燥し、濾過しそして溶媒を蒸発させた。生成物を単離しそしてカラムクロマトグラフィーにより精製した。収量: 0.026g の化合物 115 (17.92%)。

実施例 B9C

化合物 116 の製造

【0399】

## 【化 1 3 1】



10

## 【 0 4 0 0】

中間体 1 3 ( A 5 . a に従い製造される ) ( 0 . 0 0 0 2 9 1 モル ) およびイソニコチン酸ヒドラジド ( 2 . 5 当量、 0 . 0 0 0 7 2 8 モル ) のエタノール ( 1 m l ) および  $C H_2 C l_2$  ( 2 m l ) 中混合物を 1 2 時間 にわたり 攪拌 し そして 還流 した。乾固 まで 溶媒 を 蒸発 させた。残渣 を カラム クロマト グラフィー により 精製 した。収量 : 0 . 0 3 3 g の 化合物 1 1 6 ( 2 4 . 5 0 % )。

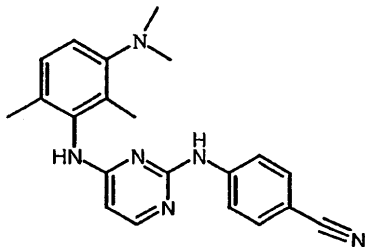
## 実施例 B 9 D

a ) 化合物 1 1 7 の 製造

20

## 【 0 4 0 1】

## 【化 1 3 2】



30

## 【 0 4 0 2】

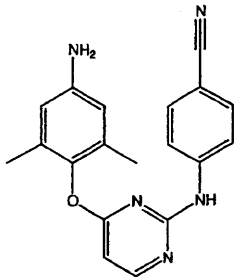
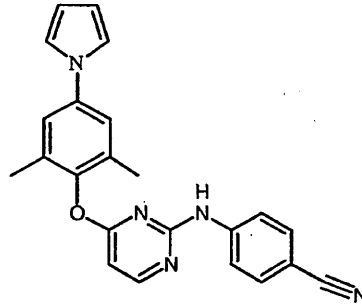
シアノホウ水素化ナトリウム ( 0 . 0 0 2 4 モル ) を室温 で 中間体 2 6 ( A 9 に従い製造される ) ( 0 . 0 0 0 8 モル ) のホルムアルデヒド ( 0 . 5 m l ) および  $C H_3 C N$  ( 2 0 m l ) 中溶液 に  $N_2$  流下 で 加えた。酢酸 ( 0 . 5 m l ) を 加えた。混合物 を 室温 で 2 時間 にわたり 攪拌 し、 $H_2 O / K_2 C O_3$  1 0 % 中 に 注ぎ 出し そして  $C H_2 C l_2$  で 抽出 した。有機層 を 分離 し、乾燥 し (  $M g S O_4$  )、濾過 し、そして 溶媒 を 蒸発 させた。残渣 ( 0 . 3 g ) を カラム クロマト グラフィー により ハイパーゾル 上で 精製 した ( 溶離剤 :  $C H_2 C l_2 / C H_3 O H$  9 7 / 3 ; 5  $\mu m$  )。純粋画分 を 集め そして 溶媒 を 蒸発 させた。収量 : 0 . 0 8 g ( 2 8 % )。この画分 を 2 - プロパノン / ジエチル エーテル から 結晶 化 させた。沈澱 を 濾別 し そして 乾燥 した。収量 : 0 . 0 1 2 g の 化合物 1 1 7 ( 5 % ) ( 融点 1 3 2 )。

40

b ) 化合物 1 1 8 の 製造

## 【 0 4 0 3】

## 【化 1 3 3】



10

## 【 0 4 0 4 】

(A 9 に従い製造される) (0.0015 モル) およびテトラヒドロ - 2, 5 - ジメトキシフラン (0.0077 モル) の酢酸 (10 ml) 中混合物を 1 時間にわたり攪拌しそして還流し、次に氷水および  $K_2CO_3$  の中に注ぎ出しそして  $CH_2Cl_2$  で抽出した。有機層を分離し、乾燥し ( $MgSO_4$ )、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣 (1 g) をカラムクロマトグラフィによりシリカゲル上で精製した (溶離剤: シクロヘキサン / EtOAc 95 / 5; 15 - 40  $\mu m$ )。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量: 0.23 g。この画分を DIPE / ジエチルエーテルから結晶化させた。沈澱を濾別しそして乾燥した。収量: 0.075 g。この画分を DIPE / ジエチルエーテルから再び結晶化させた。沈澱を濾別しそして乾燥した。収量: 0.027 g の化合物 118 (5%)。

20

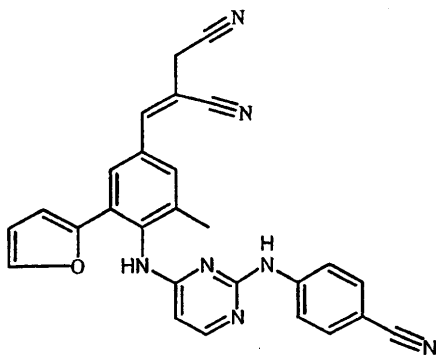
## 実施例 B 9 E

a) 化合物 119 の製造

30

## 【 0 4 0 5 】

## 【化 1 3 4】



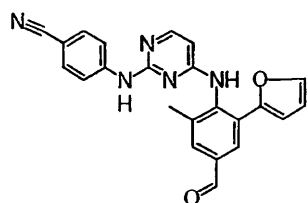
40

## 【 0 4 0 6 】

トリブチルホスフィン (0.0015 モル) をブト - 2 - エンジニトリル (0.0015 モル) の THF (8 ml) 中混合物に加えた。混合物を 2 時間にわたり攪拌しそして還流した。

## 【 0 4 0 7 】

## 【化 1 3 5】



(A 5. a に従い製造される)

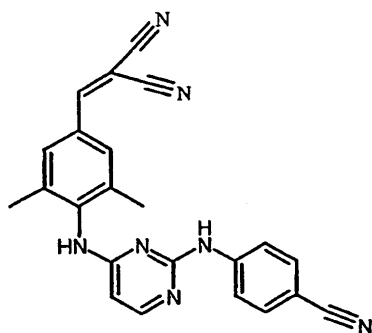
## 【0 4 0 8】

(0.0005 モル) を加えた。混合物を一晩ににわたり攪拌しそして還流した。H<sub>2</sub>O を加えた。混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣 (0.618 g) をカラムクロマトグラフィーによりクロマシル上で精製した (溶離剤: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 100; 10 μm)。2 画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量: 0.03 g の化合物 119 (13%)。

b) 化合物 120 の製造

## 【0 4 0 9】

## 【化 1 3 6】



## 【0 4 1 0】

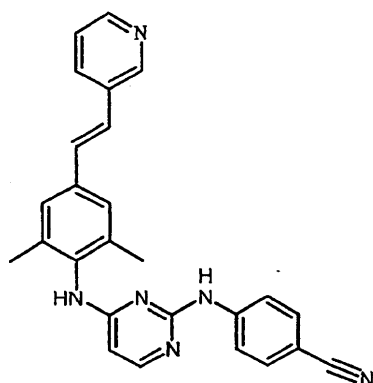
中間体 13 (A 5. a に従い製造される) (0.002 モル) をプロパンジニトリル (0.004 モル) およびピペリジン (0.004 モル) のエタノール (10 ml) 中混合物に加えた。混合物を室温で 5 分間にわたり攪拌した。溶媒を蒸発させた。残渣を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中に加えそしてカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した (溶離剤: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / CH<sub>3</sub>OH 98 / 2; 15 - 40 μm)。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量: 0.6 g の化合物 120。

実施例 B 9 F

化合物 122 の製造

## 【0 4 1 1】

## 【化 1 3 7】



## 【0 4 1 2】

10

20

30

40

50

nBuLi [1.6M] (0.0016モル)を-78 で中間体27 (A10に従い製造される) (0.0004モル)のTHF (10ml)中混合物にN<sub>2</sub>流下で滴下した。混合物を-78 で1時間にわたり攪拌し、次に室温にし、30分間にわたり攪拌しそして-78 に冷却した。2-ピリジンカルボキシアルデヒド (0.0004モル)のTHF (10ml)中溶液を加えた。混合物を室温で2時間にわたり攪拌し、氷上に注ぎ出しそしてEtOAcで抽出した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣(0.32g)をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した(溶離剤:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 98/2/0.1;10μm)。2画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量:0.021gの化合物122 (10.4%)。(融点120 )

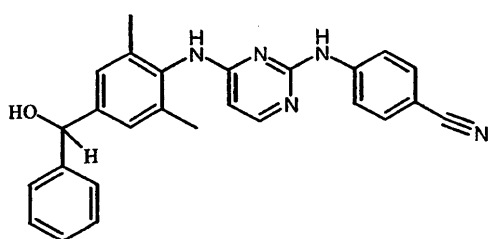
10

実施例B10

化合物20の製造

【0413】

【化138】



20

【0414】

NaBH<sub>4</sub> (0.0015モル)を5 で化合物19 (表3参照) (B1に従い製造される) (0.0014モル)のCH<sub>3</sub>OH (15ml)中混合物にN<sub>2</sub>流下で一部分ずつ加えた。混合物を5 で1時間にわたり攪拌し、H<sub>2</sub>O中に注ぎ出しそしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣(0.15g)をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した(溶離剤:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 99/1;10μm)。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。残渣(0.068g、12%)をDIPEから結晶化させた。沈澱を濾別しそして乾燥した。収量:0.032gの化合物20。

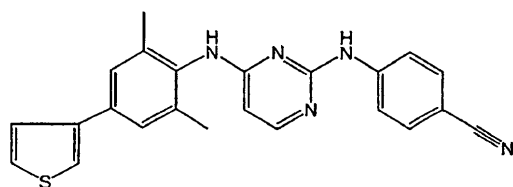
30

実施例B11

化合物21の製造

【0415】

【化139】



40

【0416】

化合物2 (表3参照) (0.0002モル)、3-チエニルボロン酸 (0.0005モル)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.00002モル)およびNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.0007モル)のDME (3ml)中混合物を密封管の中で3時間にわたり攪拌しそして還流した。H<sub>2</sub>Oを加えた。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した(溶離剤:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 98/2;15-40μm)。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量:0.04gの化合物21 (40%)。

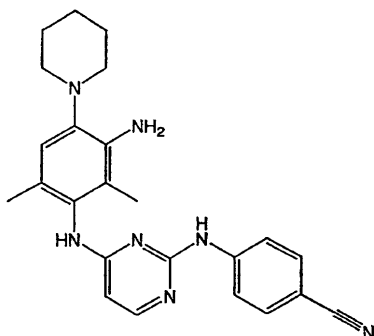
実施例B12

50

## 化合物 23 の製造

【0417】

【化140】



10

【0418】

化合物 22 (表 3 参照) (B 4 . a に従い製造される) (0 . 0002 モル) およびラネーニッケル (0 . 1 g) の  $\text{CH}_3\text{OH}$  (10 ml) 中混合物を室温で 15 分間にわたり  $\text{H}_2$  の 2 バール圧力下で攪拌し、次にセライト上で過した。セライトを  $\text{CH}_3\text{OH}$  で洗浄した。濾液を蒸発させた。収量: 0 . 48 g。この画分をカラムクロマトグラフィーによりクロマシル上で精製した (溶離剤:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH}$  99 / 1 ; 15 - 40  $\mu\text{m}$ )。2 画分 (F 1、F 2) を集めそして溶媒を蒸発させた。収量: 0 . 13 g の F 1 および 0 . 13 g の F 2。F 2 をジエチルエーテルから結晶化させた。沈澱を濾別しそして乾燥した。収量: 0 . 09 g の化合物 23 (20%)。

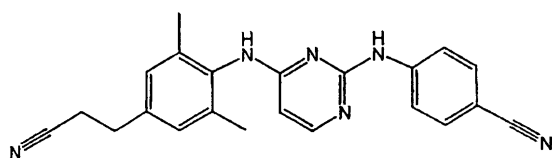
20

## 実施例 B 13

## 化合物 24 の製造

【0419】

【化141】



30

【0420】

化合物 1 (0 . 0004 モル) および Pd / C (0 . 07 g) の  $\text{CH}_3\text{OH}$  (10 ml) 中混合物を室温で 5 時間にわたり  $\text{H}_2$  の 3 バール圧力下で水素化し、次にセライト上で濾過し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で洗浄しそして乾固まで溶媒を蒸発させた。残渣を DIPE から結晶化させた。沈澱を濾別しそして乾燥した。残渣 (0 . 7 g) をカラムクロマトグラフィーによりクロマシル上で精製した (溶離剤:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH}$  100 / 0 ~ 99 / 1 ; 5  $\mu\text{m}$ )。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。残渣 (0 . 06 g) を DIPE から結晶化させた。沈澱を濾別しそして乾燥した。収量: 0 . 04 g の化合物 24 (27%)。

40

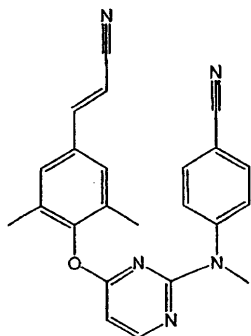
## 実施例 B 14

## 化合物 26 の製造

【0421】



## 【化 1 4 2】



10

## 【0 4 2 2】

NaH 60% (0.0004モル)を室温で化合物25(表4参照)(B6.cに従い製造される)(0.0004モル)のTHF(30ml)中混合物に加えた。混合物を室温で1時間にわたり攪拌した。ICH<sub>3</sub>(0.0004モル)のTHF(30ml)中溶液を加えた。混合物を60℃で2時間にわたり攪拌し、次に冷却し、H<sub>2</sub>O中に注ぎ出しそしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣(0.12g)をカラムクロマトグラフィーによりクロマシル上で精製した(溶離剤:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 99/1;10μm)。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量:0.049gの化合物26(32%)。

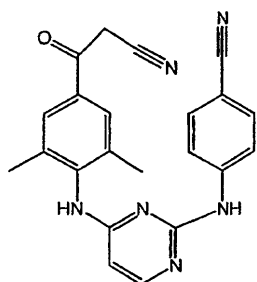
20

## 実施例 B 1 5

## a) 化合物 1 2 3 の製造

## 【0 4 2 3】

## 【化 1 4 3】



30

## 【0 4 2 4】

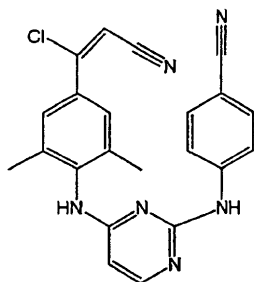
ジーンズ試薬(0.0056モル)を5℃で化合物18(B9に従い製造される)(0.0029モル)の2-プロパノン(20ml)中混合物にN<sub>2</sub>流下で加えた。混合物を5℃で2時間にわたり攪拌し、次にH<sub>2</sub>O中に注ぎ出し、NaHCO<sub>3</sub>で塩基性としそしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣(1.5g)をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した(溶離剤:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH 98/2/0.1;15-40μm)。2画分(F1、F2)を集めそして溶媒を蒸発させた。収量:0.122gのF1(11%)および0.19gのF2(17%)。F2をDIPEから結晶化させた。沈澱を濾別しそして乾燥した。収量:0.034gの化合物123(融点150℃)。

40

## b) 化合物 1 2 4 の製造

## 【0 4 2 5】

## 【化 1 4 4】



## 【 0 4 2 6】

10

化合物 1 2 3 ( 0 . 0 0 0 5 モル ) の  $\text{POCl}_3$  ( 1 . 5 \text{ ml } ) 中混合物を 8 0 ° で 2 4 時間 に わり 攪拌 し、氷 および  $\text{K}_2\text{CO}_3$  1 0 % の 中 に 注ぎ 出し、そして  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /  $\text{CH}_3\text{OH}$  で 抽出 した。有機層を分離し、乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣 ( 0 . 1 4 \text{ g } ) をカラムクロマトグラフィーによりクロマシル上で精製した ( 溶離剤 :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /  $\text{CH}_3\text{OH}$  9 9 / 1 ; 1 0 \mu\text{m} ) 。純粋画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量 : 0 . 0 2 6 \text{ g } の化合物 1 2 4 。

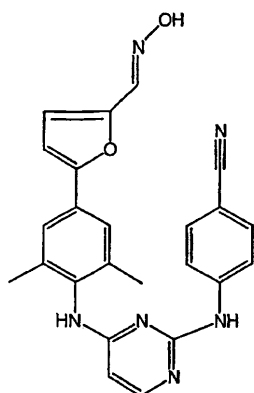
## 実施例 B 1 6

## a ) 化合物 1 2 5 の製造

## 【 0 4 2 7】

20

## 【化 1 4 5】



30

## 【 0 4 2 8】

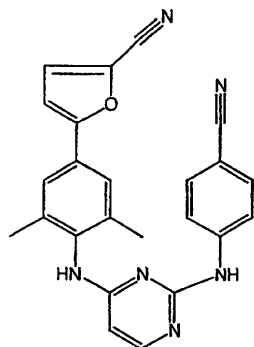
$\text{NaOH}$  5 \text{ N} ( 2 \text{ ml } ) を 5 0 ° で化合物 1 0 4 ( 表 3 参照 ) ( B 2 . c に従い製造される ) ( 0 . 0 0 0 3 モル ) および  $\text{NH}_2\text{OH}$  ,  $\text{HCl}$  ( 0 . 0 0 0 4 モル ) のエタノール ( 1 0 \text{ ml } ) 中混合物に滴下した。混合物を 5 0 ° で 2 時間 に わり 攪拌 した。混合物の 2 / 3 を蒸発させた。混合物を  $\text{H}_2\text{O}$  中 に 注ぎ 出し して  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で 抽出 した。有機層を  $\text{K}_2\text{CO}_3$  1 0 % で洗浄し、乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。収量 : 0 . 2 1 \text{ g } の化合物 1 2 5 。

## b ) 化合物 1 2 6 の製造

## 【 0 4 2 9】

40

## 【化 1 4 6】



10

## 【0 4 3 0】

1, 1' - カルボニルジイミダゾール (0.0012 モル) を化合物 125 (0.0003 モル) の THF (20 ml) 中混合物に加えた。混合物を一晩にわたり攪拌しそして還流し、H<sub>2</sub>O 中に注ぎ出しそして CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣 (0.17 g) をカラムクロマトグラフィーによりクロマシル上で精製した (溶離剤: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / CH<sub>3</sub>OH 98 / 2; 10 μm)。2 画分を集めそして溶媒を蒸発させた。収量: 0.035 g の画分 1 および 0.05 g の画分 2。両方の画分を混合しそしてジエチルエーテルから結晶化させた。沈澱を濾別しそして乾燥した。収量: 0.05 g の化合物 126 (38%) (融点 > 260)。

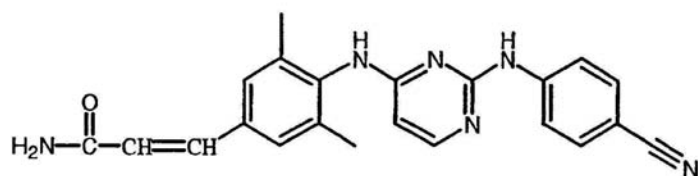
20

## 実施例 B 17

## 化合物 253 の製造

## 【0 4 3 1】

## 【化 1 4 7】



(E)

30

## 【0 4 3 2】

a) 2.53 ml のアセトニトリル、0.056 g (0.253 ミリモル) の Pd(OAc)<sub>2</sub> および 0.154 g (0.506 ミリモル) のトリス(2-メチルフェニル)ホスフィンを 100 ml フラスコ中で窒素下で一緒にしそして混合物を 10 分間にわたり攪拌した。混合物に 1 g (2.53 ミリモル) の中間体 58、0.51 ml (3.8 ミリモル) の N,N-ジエチルエタンアミンおよび 0.36 g (5.06 ミリモル) のアクリルアミドを加えた。混合物を還流 (80) 下で 5 日間にわたり加熱して 28% の化合物 253 を生成した。

40

b) 100 ml フラスコ中に N<sub>2</sub> 下で 0.8 g (4.33 ミリモル、1 当量) の中間体 3a (E)、1 g (4.33 ミリモル、1 当量) の中間体 5 および 16 ml の 2-プロパノールを導入した。この混合物に 0.72 ml の 2-プロパノール中 HCl 6 N を加えた。混合物を還流下で 72 時間にわたり攪拌しそして次に冷却して化合物 253 の塩酸塩、すなわち化合物 254、を生成した。

## 【0 4 3 3】

化合物 254 は当業界で既知の方式に従い遊離塩基に転化させることができる (実施例 B 1 A も参照のこと)。

## 【0 4 3 4】

化合物 253 は実施例 A 1 c) y) に以上で記載された方法に従い化合物 1 に転化させ

50

ることができる。

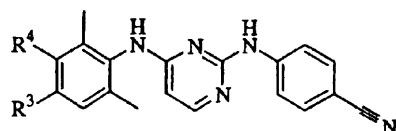
【0435】

以下の表3、4および5は上記実施例の1つ(実施例番号)に従い製造された式(I)の化合物を挙げる。

【0436】

【表3】

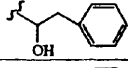
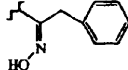
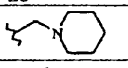
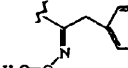
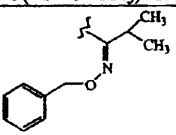
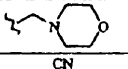
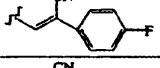
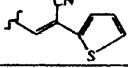
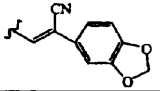
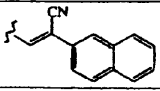
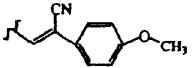
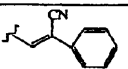
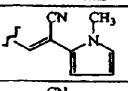
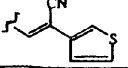
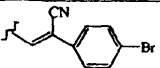
表3



化合物番号	実施例番号	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	物理的データ 融点°C/ (MH+)*
2	B2a	2-ベンゾフラニル	H	融点> 240
21	B11	3-チエニル	H	融点220
3	B2b	2-フラニル	H	融点228
28	B2a	2-チエニル	H	融点235
29	B2a	フェニル	H	融点230
1	B1/B6a	-CH=CH-CN	H	融点245, (E)
30	B2a	2,4-ジクロロフェニル	H	(460)
31	B2a	2-ベンゾ[b]チエニル	H	(448)
32	B2a	1-ナフタレニル	H	(442)
33	B2a	3-クロロフェニル	H	(426)
34	B2a	3-アセチルフェニル	H	(434)
35	B2a	3-メチルフェニル	H	(406)
36	B2a	2-ナフタレニル	H	(442)
37	B2a	4-クロロフェニル	H	(426)
38	B2a	4-メキシフェニル	H	(422)
39	B2a	4-メチルチオフェニル	H	(438)
40	B2a		H	
19	B1		H	融点220
8	B5a	-C(=N-OH)-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	融点156
20	B10		H	融点205
27	B1		H	融点193

【0437】

【表 4】

化合物 番号	实施例 番号	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	物理的 $T_m$ 融点°C / (MH+)*
41	B10		H	融点200
42	B5a		H	融点155
43	B4b		H	融点110
44	B5b		H	融点110
45	B5a	-C(=N-OH)-CH <sub>3</sub>	H	融点135
9	B5b	-C(=N-O-CH <sub>3</sub> )-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	融点185
46	B5b		H	融点164
47	B4b	-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	融点150
48	B4b		H	融点 85
15	B6e		H	(461)
49	B6e		H	(449)
50	B6e		H	(487)
51	B6e		H	(493)
52	B6e		H	(473)
53	B6e		H	(443)
54	B6e		H	(446)
55	B6e		H	(449)
56	B6e		H	(521)

10

20

30

40

【 0 4 3 8 】

【表 5】

化合物 番号	実施例 番号	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	物理的データ 融点°C/ (MH+)*
57	B6e		H	(457)
6	B4b	-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(430)
58	B4b		H	(506)
59	B4b		H	(428)
60	B4b		H	(532)
61	B4b		H	(504)
62	B4b		H	(503)
63	B4b		H	(472)
64	B4b		H	(491)
65	B4b	-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	(415)
66	B4b		H	(442)
67	B4b		H	(410)
68	B4b	-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	(401)
69	B4b		H	(399)
70	B4b		H	(396)
71	B4b	-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(461)
72	B4b		H	(485)
73	B4b		H	(456)
74	B4b		H	(492)
75	B4b	-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CN	H	(412)

10

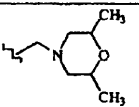
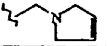
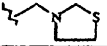
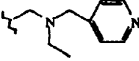
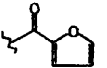
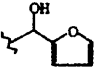
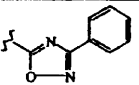
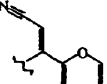
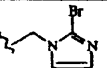
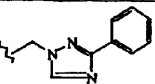
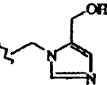
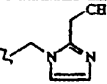
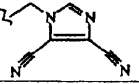
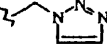
20

30

40

【 0 4 3 9 】

【表 6】

化合物 番号	実施例 番号	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	物理的データ 融点°C/ (MH <sup>+</sup> )*
76	B4b		H	(443)
77	B4b		H	(397)
78	B4b		H	(417)
79	B4b		H	(464)
80	B4b	$-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$	H	融点105
81	B1		H	融点240
82	B10		H	融点170
24	B13	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	融点208
83	B8		H	融点>250°C
14	B6d		H	融点158
84	B6c	$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CN}$	H	融点224°C (E)
18	B9	$-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	融点252°C
85	B4b		H	(474)
86	B4b		H	(473)
87	B4b		H	(426)
88	B4b		H	(424)
89	B4b		H	(446)
90	B4b		H	(397)

10

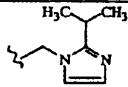
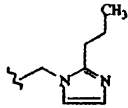
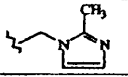

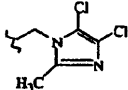
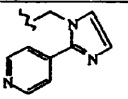
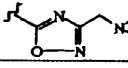
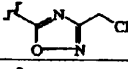
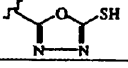
20

30

40

【 0 4 4 0 】

【表7】

化合物番号	実施例番号	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	物理的データ 融点°C/ (MH+)*
91	B4b		H	(438)
92	B4b		H	(438)
93	B4b		H	(410)
94	B4b		H	(410)
95	B4b		H	(478)
96	B4b		H	(473)
103	B6b	-CH=C(CH <sub>3</sub> )-CN	H	融点 201°C (E)
11	B6b	-CH=C(CH <sub>3</sub> )-CN	H	融点 246°C (Z)
10	B6a	-CH=CH-CN	H	融点 258°C (Z)
4	B3	-CH <sub>2</sub> -CN	H	
17	B8		H	融点 110°C
97	B8		H	融点 240°C
16	B7		H	融点 >250°C
7	B4c	-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CN	H	融点 >260
5	B4a	4-チオモルホリニル	-NO <sub>2</sub>	融点 268
98	B4a	4-モルホリニル	-NO <sub>2</sub>	融点 210
22	B4a	1-ピペリジニル	-NO <sub>2</sub>	融点 252
23	B12	1-ピペリジニル	-NH <sub>2</sub>	融点 262
12	B6c	H	-C(CH <sub>3</sub> )=CH-CN	(E) (381)
13	B6c	H	-C(CH <sub>3</sub> )=CH-CN	(Z) (381)
127	B1	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	融点 228°C
123	B15a	-C(=O)-CH <sub>2</sub> -CN	H	融点 150°C

10

20

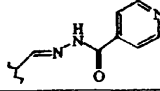
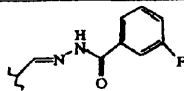
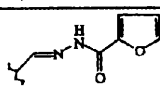
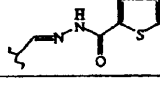
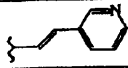
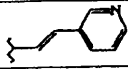
30

40

【0441】



【表 8】

化合物 番号	実施例 番号	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	物理的データ 融点°C/ (MH+)*
116	B9C		H	(463)
128	B9C		H	(480)
129	B9C		H	(452)
130	B9C	-CH=N-NH-C(=O)-CH <sub>3</sub>	H	(400)
131	B9C	-CH=N-NH-C(=O)-CH <sub>2</sub> -CN	H	(425)
132	B9C		H	(468)
115	B9Bd	-C(=O)-NH-CH <sub>3</sub>	H	(373)
134	B9Bd	-C(=O)-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(387)
135	B9Bd	-C(=O)-N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	(401)
136	B9Bd	-C(=O)-N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(415)
137	B9Bd	-C(=O)-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	(387)
138	B9Bd	-C(=O)-NH-CH <sub>2</sub> -CN	H	(398)
139	B9Bd	-C(=O)-N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CN	H	(412)
140	B9Bd	-C(=O)-NH-CH <sub>2</sub> -C≡CH	H	(397)
141	B9Bd	-C(=O)-NH-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H	(399)
142	B9Bd	-C(=O)-NH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(401)
143	B1	-N[CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	H	融点 238°C
144	B13	-CH <sub>2</sub> -CH(CN) <sub>2</sub>	H	融点 160°C
106	B6f	-CH=C(CN)-C(=O)-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(E), 融点 193°C
145	B9F		H	(E), 融点 229°C
146	B9F		H	(Z), 融点 258°C
147	B9Ea	-CH=C(CN)-CH <sub>2</sub> -CN	H	(Z/E=88/12) (406)
148	B6c	-C(CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> )=CH-CN	H	(E), 融点 173°C
149	B6c	-C(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )=CH-CN	H	(E), 融点 132°C
150	B6c	-C(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )=CH-CN	H	(Z), 融点 132°C
151	B6b	-CH=C(CH <sub>3</sub> )-CN	H	(Z), 融点 246°C

10

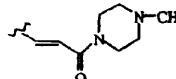
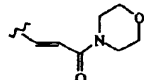
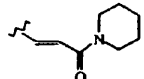
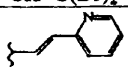
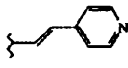
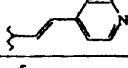
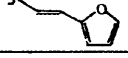
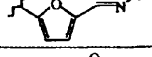
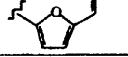

20

30

40

【 0 4 4 2 】

【表 9】

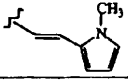
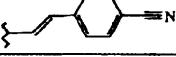

化合物 番号	实施例 番号	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	物理的 <sup>1</sup> - <sup>2</sup> 融点°C/ (MH+)*
152	B6b	-CH=C(CH <sub>3</sub> )-CN	H	(E), 融点 201°C
153	B13	-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-CN	H	融点 187°C
124	B15b	-C(Cl)=CH-CN	H	
154	B9Ba	-CH=CH-C(=O)-N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CN	H	(E)
112	B9Ba	-CH=CH-C(=O)-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(E), 融点 >264°C
155	B9Bc		H	(E), 融点 156°C
156	B9Bc		H	(E), 融点 168°C
157	B9Bc		H	(E), 融点 >265°C
158	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	(E), 融点 >260°C
114	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-N(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CN	H	(E), 融点 168°C
159	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(E), 融点 249°C
160	B6b	-C(CH <sub>3</sub> )=C(CH <sub>3</sub> )-CN	H	(E)
107	B9Aa	-CH=CH-Cl	H	(Z), 融点 250°C
161	B9Aa	-CH=CH-Br	H	(Z), 融点 248°C
111	B9Ad	-CH=C(Br) <sub>2</sub>	H	融点 223°C
122	B9F		H	(E), 融点 120°C
162	B9F		H	(E), 融点 >260°C
163	B9F		H	融点 128°C
164	B9FF		H	融点 104°C
125	B16a		H	
104	B2c		H	
165	B9F		H	融点 112°C

10

20

30

【表 1 0】

化合物番号	実施例番号	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	物理的データ 融点°C / (MH <sup>+</sup> )*
166	B9F		H	融点194°C
167	B9F		H	融点191°C
126	B16b		H	融点>260°C
168	B4c	-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	融点201°C
117	B9Da	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	融点132°C
120	B9Eb	-CH=C(CN) <sub>2</sub>	H	
253	B17a/b	-CH=CH-C(=O)NH <sub>2</sub>	H	(E)
254	B17b	-CH=CH-C(=O)NH <sub>2</sub>	H	(E) HCl

\* (MH<sup>+</sup>)はプロトン化された化合物の質量を定義し、それは4極分析器付きの電子噴霧プローブを装備したマイクロマス(MicroMass)分光計を用いて測定された。

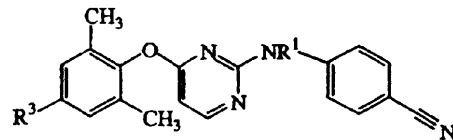
10



20

【 0 4 4 4 】

【表 1 1】

表4





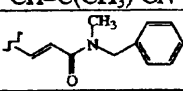
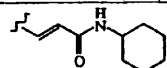
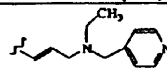
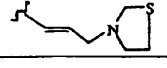
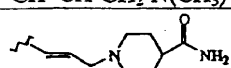
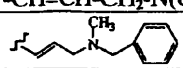
化合物番号	実施例番号	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	物理的データ 融点°C / (MH <sup>+</sup> )*
25	B6c	-CH=CH-CN	H	融点 256°C
99	B3	-CH <sub>2</sub> -CN	H	融点 184°C
100	B4b	-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	融点 172°C
102	B13	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CN	H	融点 224°C
101	B4b	-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CN	H	融点 196°C
26	B14	-CH=CH-CN	CH <sub>3</sub>	融点 195°C
169	B9Bd	-C(=O)-N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	融点 172°C
170	B4b	-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CN	H	
171	B4b		H	(398)
172	B2a		H	融点 158°C

30

40

【 0 4 4 5 】

【表 1 2】

化合物 番号	実施例 番号	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	物理的データ 融点°C / (MH <sup>+</sup> )*
173	B4b	-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	融点196°C
174	B4b	-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )-CH=N-CN	H	融点254°C
175	B14	2-フラニル	CH <sub>3</sub>	融点178°C
118	B9Db		H	164°C
176	B14		CH <sub>3</sub>	融点188°C
177	B9Aa	-CH=CH-Br	H	(Z), 融点169°C
110	B9Ac	-CH=C(F)-CN	H	(E), 融点254°C
178	B6b	-CH=C(CH <sub>3</sub> )-CN	H	(Z)
179	B6b	-CH=C(CH <sub>3</sub> )-CN	H	(E)
180	B9Bb		H	(E)
181	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-シクロプロピル	H	(E) (426)
182	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(E) (427)
183	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	H	(E)(458)
184	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(E)(442)
185	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CN	H	(E)439
186	B9Bc		H	(E)(468)
187	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(E)(471)
188	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	(E)(472)
189	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	(E)(414)
190	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	H	(E)(444)
191	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(E)(428)
192	B4b		H	(E)(491)
193	B4b		H	(E)(444)
194	B4b	-CH=CH-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CN	H	(E)(439)
195			H	(E)(483)
196	B4b	-CH=CH-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	(E)(488)
197	B4b		H	(E)(476)
198	B4b	-CH=CH-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	(E)(428)

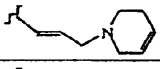
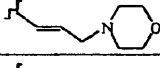
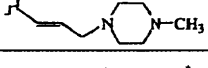
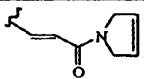
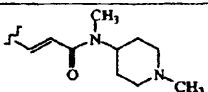
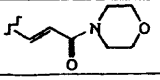
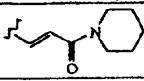
10

20

30

40

【表 1 3】

化合物 番号	実施例 番号	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	物理的 $\tau$ - $\tau$ 融点 °C / (MH+)*
199	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	H	(E)(485)
200	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{CH}_3$	H	(E)(414)
201	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	H	(E)(456)
202	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	(E)(442)
203	B4b		H	(E)(438)
204	B4b		H	(E)(442)
205	B4b		H	(E)(455)
206	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{ベンジル})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	(E)(533)
207	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	(E)(457)
208	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{イソプロピル})_2$	H	(E)(456)
121	B9Bb	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$	H	(E)
209	B9Bb		H	(E), 融点 116°C
210	B9Bb		H	(E), 融点 254°C
211	B9Bb	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	H	(E), 融点 222°C
212	B9Ba	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	(E), 198°C
213	B6c	$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CN}$	H	(E)
214	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	(E), 融点 204°C
215	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	(E), 融点 211°C
216	B9Bc		H	(E), 融点 246°C
217	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	H	(E), 融点 226°C
218	B9Bc		H	(E), 融点 196°C
219	B9Ba	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	(E), 融点 225°C
220	B9E	$-\text{CH}=\text{C}(\text{CN})-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	(Z), 融点 195°C
109	B9Ab	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{Cl}$	H	(E), 融点 200°C
108	B9Ab	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{Cl}$	H	(Z), 融点 165°C
221	B9Ba	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_3$	H	(E), 融点 260°C
222	B9Bb	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$	H	(E), 融点 158°C

10

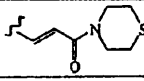
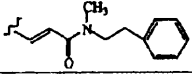
20

30

40

【 0 4 4 7 】

【表 1 4】

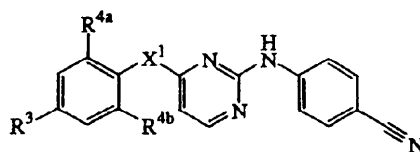
化合物番号	実施例番号	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	物理的データ 融点°C / (MH <sup>+</sup> )*
223	B9Bb		H	(E), 融点 208°C
224	B9Bb		H	(E), 融点 208°C
113	B9Bb	-CH=CH-C(=O)-N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	(E), 融点 212°C
225	B4b	-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CN) <sub>2</sub>	H	融点 154°C
226	B2a	2-フラニル	H	融点 162°C

\* (MH<sup>+</sup>)はプロトン化された化合物の質量を定義し、それは4極分析器付きの電子噴霧プローブを装備したマイクロマス(MicroMass)分光計を用いて測定された。

【 0 4 4 8 】

【表 1 5】

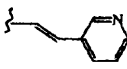
表5:



化合物番号	実施例番号	R <sup>3</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>4b</sup>	X <sup>1</sup>	物理的データ 融点°C
227	B13	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CN	CH <sub>3</sub>	H	-NH	融点 186°C
228	B4b	-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CN	CH <sub>3</sub>	H	-NH	融点 138°C
229	B6b	-CH=C(CH <sub>3</sub> )-CN	CH <sub>3</sub>	H	-NH	融点 190°C
230	B6c	-CH=CH-CN	CH <sub>3</sub>	H	-O-	(E), 融点 254°C
231	B6b	-CH=C(CH <sub>3</sub> )-CN	CH <sub>3</sub>	H	-O-	融点 150°C
232	B6c	-C(CH <sub>3</sub> )=CH-CN	CH <sub>3</sub>	H	-O-	(E), 融点 234°C
105	B4d	-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	-O-	融点 140°C
233	B6b	-CH=C(CH <sub>3</sub> )-CN	CH <sub>3</sub>	Cl	-NH	融点 214°C
234	B13	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CN	CH <sub>3</sub>	H	-O-	融点 199°C
235	B13	-CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CN	CH <sub>3</sub>	H	-O-	融点 195°C
236	B13	-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-CN	CH <sub>3</sub>	H	-O-	融点 161°C
237	B6c	-CH=CH-CN	CH <sub>3</sub>	H	-NH	(E), 融点 >264°C
238	B3	-CH <sub>2</sub> -CN	CH <sub>3</sub>	Cl	-NH	融点 184°C
239	B6c	-CH=CH-CN	CH <sub>3</sub>	2-フラニル	-NH	(E) 融点 175°C
119	B9E	-CH=C(CN)-CH <sub>2</sub> -CN	CH <sub>3</sub>	2-フラニル	-NH	

【 0 4 4 9 】

【表 16】

化合物番号	実施例番号	R <sup>3</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>b</sup>	X <sup>1</sup>	物理的データ 融点°C
240	B9F		CH <sub>3</sub>	Cl	-NH	融点 248°C Z/E=50/50
241	B4b	-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CN	CH <sub>3</sub>	Br	-NH	融点 148°C
242	B1	-CH=CH-CN	H	イソプロピル	-NH	(E) 30%-(Z) 70%
243	B4b	-CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CN	CH <sub>3</sub>	Cl	-NH	融点 85°C
244	B6c	-CH=CH-CN	H	Br	-NH	(E), 融点 270°C
245	B6c	-CH=CH-CN	H	-OCH <sub>3</sub>	-NH	(E), 融点 258°C
246	B6b	-C(CH <sub>3</sub> )=C(CH <sub>3</sub> )-CN	CH <sub>3</sub>	H	-O-	(E), 融点 214°C
247	B6b	-CH=C(CH <sub>3</sub> )-CN	CH <sub>3</sub>	Br	-NH	融点 212°C
248	B6c	-CH=CH-CN	CH <sub>3</sub>	Br	-NH	(E), 融点 250°C
249	B6b	-CH=C(CH <sub>3</sub> )-CN	H	-OCH <sub>3</sub>	-NH	融点 166°C
250	B6b	-CH=C(CH <sub>3</sub> )-CN	H	Br	-NH	融点 186°C
251	B13	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CN	H	-OCH <sub>3</sub>	-NH	融点 228°C
252	B4c	-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CN	H	Cl	-NH	融点 168°C
133	B6c	-CH=CH-CN	CH <sub>3</sub>	Cl	-NH	(E), 融点 258°C

10

20

30

40

50

## 【0450】

## C. 薬理学的実施例

本化合物の薬理学的活性を下記の試験を用いて試験した。

## 【0451】

抗 HIV 剤のインビトロ評価のために、迅速で、感度がよく且つ自動化された検定工程を用いた。HIV 感染症に関して高度に感受性であり且つ許容性である今までに示された (Koyanagi 他、Int. J. Cancer, 36, 445-451, 1985) HIV-1 形質転換 T4-細胞系が標的細胞系として供された。HIV-誘発細胞変性効果の阻害を終点として使用した。HIV-および偽-感染細胞を 3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムプロミド (MTT) のその場での還元により分光光度計評価した。50%細胞毒性濃度 (CC<sub>50</sub>, M) は、偽感染対照試料の吸収を 50%減少させた化合物の濃度として定義された。HIV-感染細胞中で化合物により得られる %保護は下記の式：

## 【0452】

## 【数 1】

$$\frac{(OD_T)_{HIV} - (OD_C)_{HIV}}{(OD_C)_{MOCK} - (OD_C)_{HIV}} \% \text{で表示}$$

## 【0453】

により計算され、それによると (OD<sub>T</sub>)<sub>HIV</sub> は HIV-感染細胞中の試験化合物の特定濃度で測定された光学濃度であり、(OD<sub>C</sub>)<sub>HIV</sub> は対照未処置 HIV-感染細胞に関して測定された光学濃度であり、(OD<sub>C</sub>)<sub>MOCK</sub> は対照未処置の偽感染細胞に関して測定された光学濃度であり、全ての光学濃度値は 540 nm で測定された。上記式に従い 50%保護を得る薬用量が 50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>, M) として定義された。CC<sub>50</sub> 対 IC<sub>50</sub> の比が選択率指数 (SI) として定義された。

## 【 0 4 5 4 】

表6は式(I)の化合物に関する $pIC_{50}$  ( $-\log IC_{50}$ )、 $pCC_{50}$  ( $-\log CC_{50}$ )および $pSI$  ( $pCC_{50} - pIC_{50}$ )値を挙げる。例えば、 $10^{-9}$  Mの $IC_{50}$ 値、すなわち $pIC_{50} = 9$ および $10^{-5}$  Mの $CC_{50}$ 値、すなわち $pCC_{50} = 5$ を有する化合物は $10^{-5}$  M /  $10^{-9}$  M = 10,000のSI、すなわち $5 - 9 = -4$ の $pSI$ を有する。

## 【 0 4 5 5 】

## 【表17】

表6

化合物 番号	$pIC_{50}$ (M)	$pCC_{50}$ (M)	$pSI$
21	8.4	4.9	-3.5
3	8.4	5.5	-2.9
1	9.4	5.0	-4.4
34	8.0	4.8	-3.2
19	8.4	4.8	-3.6
45	8.7	5.0	-3.8
49	8.0	4.8	-3.2
70	8.1	4.8	-3.3
75	9.0	5.0	-4.0
78	8.4	4.9	-3.5
79	8.0	5.3	-2.7
84	9.0	4.5	-4.5
18	8.8	4.9	-4.0
25	9	4	-5
24	9.1	5.7	-3.4
81	9.1	5.6	-3.5
11	9.2	5.7	-3.5
10	9.2	6.3	-2.9
174	8.8	5.3	-3.5
227	9.5	<4.0	<-5.5
144	8.6	6.4	-2.2

## 【 0 4 5 6 】

10

20

30



【表 18】

化合物 番号	pIC50 (M)	pCC50 (M)	pSI
229	8.8	<4.0	<-4.8
118	8.4	4.1	<-4.1
177	8.3	<4.0	<-4.3
106	7.7	5.2	-2.5
145	8.7	5.3	-3.4
147	9.4	5.7	-3.7
148	8.8	4.9	-3.9
230	9.2	<4.0	<-5.2
231	9.2	<4.0	<-5.2
232	8.4	<4.0	<-4.4
105	7.2	<4.0	<-3.2
110	8.6	4.3	-4.3
233	9.3	5.7	-3.6
234	8.7	<4.0	<-4.7
235	9.3	<4.0	<-5.3
236	8.8	<4.0	<-4.8
149	9.1	5.3	-3.8
150	8.8	4.8	-4.0
237	8.9	<4.0	<-4.9
151	9.1	5.5	-3.6
152	9.1	4.8	-4.3
178	8.8	5.7	-3.1
179	8.9	<4.0	<-4.9
153	9.2	6.3	-2.9
124	8.5	4.7	-3.8
238	9.5	5.6	-3.9
112	9.1	4.9	-4.2
244	9.2	4	-5.2
209	8.6	4.9	-3.7
210	8.3	4.8	-3.5
155	8.8	6.3	-2.5
156	7.7	5.1	-2.6
158	8	5.5	-2.5
212	9.1	5	-4.1
114	8.6	5.1	-3.5

10

20

30

40

【0457】

【表 19】

化合物番号	pIC50 (M)	pCC50 (M)	pSI
213	9	4.8	-4.2
214	8.6	5.1	-3.5
215	9.1	5.5	-3.6
216	8.2	5	-3.6
219	9.1	5	-4.1
245	8.8	4	-4.8
146	8.4	5.4	-3
247	9.2	6.2	-3
248	9.3	5.7	-3.5
249	8.5	4	-4.5
42	9	6.3	-2.7
251	8.9	5	-3.9
133	9.2	4	-5.2
9	8.8	4.8	-4
239	8.9	5	-3.9
241	9.4	5.3	-4.1
126	8.4	4.9	-3.5

10

20

【0458】

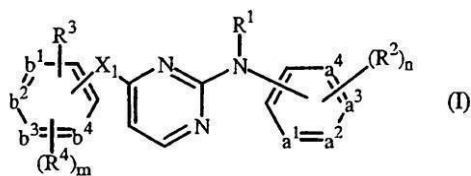
以下に本発明の主な特徴と態様を列挙する。

【0459】

1. 式

30

【化148】



[式中、

- a<sup>1</sup> = a<sup>2</sup> - a<sup>3</sup> = a<sup>4</sup> - は式

【化149】

-CH=CH-CH=CH- (a-1);

-N=CH-CH=CH- (a-2);

-N=CH-N=CH- (a-3);

-N=CH-CH=N- (a-4);

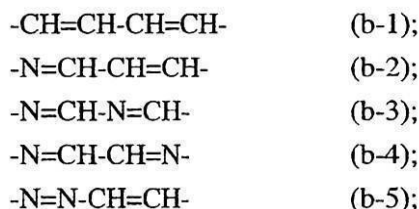
-N=N-CH=CH- (a-5);

40

の2価基を表し、

- b<sup>1</sup> = b<sup>2</sup> - b<sup>3</sup> = b<sup>4</sup> - は式

## 【化 1 5 0】



の 2 価基を表し、

$n$  は 0、1、2、3 または 4 であり、そして  $-a^1 = a^2 - a^3 = a^4 -$  が  $(a - 1)$  である場合には、 $n$  は 5 でもあることができ、

10

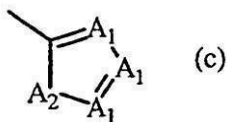
$m$  は 1、2、3 であり、そして  $-b^1 = b^2 - b^3 = b^4 -$  が  $(b - 1)$  である場合には、 $m$  は 4 でもあることができ、

$R^1$  は水素；アリアル；ホルミル； $C_{1-6}$  アルキルカルボニル； $C_{1-6}$  アルキル； $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル；ホルミル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニルオキシで置換された  $C_{1-6}$  アルキル； $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニルで置換された  $C_{1-6}$  アルキルオキシ  $C_{1-6}$  アルキルカルボニルであり、

各  $R^2$  は独立してヒドロキシ、ハロ、場合によりシアノもしくは  $-\text{C}(=\text{O})R^6$  で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、場合により 1 個もしくはそれ以上のハロゲン原子もしくはシアノで置換されていてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル、場合により 1 個もしくはそれ以上のハロゲン原子もしくはシアノで置換されていてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ-もしくはジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ、ポリハロメチル、ポリハロメチルチオ、 $-\text{S}(=\text{O})_p R^6$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_p R^6$ 、 $-\text{C}(=\text{O})R^6$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})R^6$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})R^6$  または式

20

## 【化 1 5 1】



30

の基であり、

ここで各  $A_1$  は独立して N、CH または  $\text{CR}^6$  であり、そして

$A_2$  は NH、O、S または  $\text{NR}^6$  であり、

$X_1$  は  $-\text{NR}^5-$ 、 $-\text{NH}-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $C_{1-4}$  アルカンジイル、 $-\text{CHOH}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_p-$ 、 $-\text{X}_2-C_{1-4}$  アルカンジイル - または  $-C_{1-4}$  アルカンジイル -  $X_2-$  であり、

$X_2$  は  $-\text{NR}^5-$ 、 $-\text{NH}-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CHOH}$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_p-$  であり、

40

$R^3$  は  $\text{NHR}^{13}$ ； $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ； $-\text{C}(=\text{O})-\text{NHR}^{13}$ ； $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ； $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{15}$ ； $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{16}$ ；シアノ、 $\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-C_{1-6}$  アルキルもしくは  $R^7$  から各々独立して選択される 1 個もしくはそれ以上の置換基で置換された  $C_{1-6}$  アルキル；シアノ、 $\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-C_{1-6}$  アルキルもしくは  $R^7$  から各々独立して選択される 1 個もしくはそれ以上の置換基で置換され且つ同一炭素原子に結合された 2 個の水素原子が  $C_{1-4}$  アルカンジイルにより置換された  $C_{1-6}$  アルキル；ヒドロキシおよびシアノ、 $\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-C_{1-6}$  アルキルもしくは  $R^7$  から選択される第二の置換基で置

50

換された  $C_{1-6}$  アルキル；場合によりシアノ、 $NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$  アルキルもしくは  $R^7$  から各々独立して選択される 1 個もしくはそれ以上の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルオキシ  $C_{1-6}$  アルキル；ハロ、シアノ、 $NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$  アルキルもしくは  $R^7$  から各々独立して選択される 1 個もしくはそれ以上の置換基で置換された  $C_{2-6}$  アルケニル；ハロ、シアノ、 $NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$  アルキルもしくは  $R^7$  から各々独立して選択される 1 個もしくはそれ以上の置換基で置換された  $C_{2-6}$  アルキニル； $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$  アルキル； $R^7$  または  $-X_3-R^7$  であり、

$X_3$  は  $-NR^5-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)_p-$ 、 $-X_2-C_{1-4}$  アルカンジイル、 $-C_{1-4}$  アルカンジイル- $X_2$ <sub>a</sub>、 $-C_{1-4}$  アルカンジイル- $X_2$ <sub>b</sub>- $C_{1-4}$  アルカンジイル、 $-C(=N-OR^8)-C_{1-4}$  アルカンジイル-であり、

$X_2$ <sub>a</sub> は  $-NH-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)_p-$  であり、そして

$X_2$ <sub>b</sub> は  $-NH-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)_p-$  であり、

$R^4$  はハロ、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ、シアノ、ニトロ、ポリハロ  $C_{1-6}$  アルキル、ポリハロ  $C_{1-6}$  アルキルオキシ、アミノカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、ホルミル、アミノ、モノ-もしくはジ( $C_{1-4}$  アルキル)アミノまたは  $R^7$  であり、

$R^5$  は水素；アリール；ホルミル； $C_{1-6}$  アルキルカルボニル； $C_{1-6}$  アルキル； $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル；ホルミル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニルもしくは  $C_{1-6}$  アルキルカルボニルオキシで置換された  $C_{1-6}$  アルキル； $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニルで置換された  $C_{1-6}$  アルキルオキシ  $C_{1-6}$  アルキルカルボニルであり、

$R^6$  は  $C_{1-4}$  アルキル、アミノ、モノ-もしくはジ( $C_{1-4}$  アルキル)アミノまたはポリハロ  $C_{1-4}$  アルキルであり、

$R^7$  は単環式、二環式もしくは三環式の飽和、部分的飽和または芳香族炭素環、或いは単環式、二環式もしくは三環式の飽和、部分的飽和または芳香族複素環であり、ここで該炭素環または複素環系の各々は場合によりハロ、ヒドロキシ、メルカプト、 $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル、アミノ  $C_{1-6}$  アルキル、モノもしくはジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ  $C_{1-6}$  アルキル、ホルミル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、シアノ、ニトロ、ポリハロ  $C_{1-6}$  アルキル、ポリハロ  $C_{1-6}$  アルキルオキシ、アミノカルボニル、 $-CH(=N-O-R^8)$ 、 $R^{7a}$ 、 $-X_3-R^{7a}$  または  $R^{7a}-C_{1-4}$  アルキルから各々独立して選択される 1、2、3、4 もしくは 5 個の置換基で置換されていてもよく、

$R^{7a}$  は単環式、二環式もしくは三環式の飽和、部分的飽和または芳香族炭素環、或いは単環式、二環式もしくは三環式の飽和、部分的飽和または芳香族複素環であり、ここで該炭素環または複素環系の各々は場合によりハロ、ヒドロキシ、メルカプト、 $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル、アミノ  $C_{1-6}$  アルキル、モノもしくはジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノ  $C_{1-6}$  アルキル、ホルミル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、シアノ、ニトロ、ポリハロ  $C_{1-6}$  アルキル、ポリハロ  $C_{1-6}$  アルキルオキシ、アミノカルボニル、 $-CH(=N-O-R^8)$  から各々独立して選択される 1、2、3、4 もしくは 5 個の置換基で置換されていてもよく、

$R^8$  は水素、 $C_{1-4}$  アルキル、アリールまたはアリール  $C_{1-4}$  アルキルであり、

$R^9$  および  $R^{10}$  は各々独立して水素；ヒドロキシ； $C_{1-6}$  アルキル； $C_{1-6}$  アルキ

10

20

30

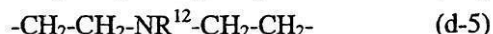
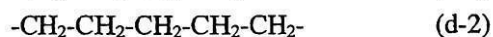
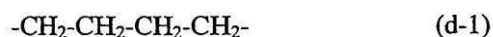
40

50

ルオキシ； $C_{1-6}$  アルキルカルボニル； $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル；アミノ；モノ - もしくはジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ；モノ - もしくはジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノカルボニル； $-CH(=NR^{11})$  または  $R^7$  であり、ここで上記の  $C_{1-6}$  アルキル基の各々は場合により且つ各々個別にヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキルオキシ、カルボキシル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル、シアノ、アミノ、イミノ、モノ - もしくはジ ( $C_{1-4}$  アルキル) アミノ、ポリハロメチル、ポリハロメチルオキシ、ポリハロメチルチオ、 $-S(=O)_p R^6$ 、 $-NH-S(=O)_p R^6$ 、 $-C(=O)R^6$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-C(=O)NHNH_2$ 、 $-NHC(=O)R^6$ 、 $-C(=NH)R^6$ 、 $R^7$  から各々独立して選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換されていてもよく、或いは

$R^9$  および  $R^{10}$  は一緒になって式

【化 152】



の 2 価または 3 価基を形成することができ、

$R^{11}$  はシアノ；場合により  $C_{1-4}$  アルキルオキシ、シアノ、アミノ、モノ - もしくはジ ( $C_{1-4}$  アルキル) アミノまたはアミノカルボニルで置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル； $C_{1-4}$  アルキルカルボニル； $C_{1-4}$  アルキルオキシカルボニル；アミノカルボニル；モノ - もしくはジ ( $C_{1-4}$  アルキル) アミノカルボニルであり、

$R^{12}$  は水素または  $C_{1-4}$  アルキルであり、

$R^{13}$  および  $R^{14}$  は各々独立して場合によりシアノもしくはアミノカルボニルで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、場合によりシアノもしくはアミノカルボニルで置換されていてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル、場合によりシアノもしくはアミノカルボニルで置換されていてもよい  $C_{2-6}$  アルキニルであり、

$R^{15}$  はシアノもしくはアミノカルボニルで置換された  $C_{1-6}$  アルキルであり、

$R^{16}$  は場合によりシアノもしくはアミノカルボニルで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、または  $R^7$  であり、

$p$  は 1 または 2 であり、

アリールはフェニル、またはハロ、ヒドロキシ、メルカプト、 $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル、アミノ  $C_{1-6}$  アルキル、モノもしくはジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、シアノ、ニトロ、ポリハロ  $C_{1-6}$  アルキル、ポリハロ  $C_{1-6}$  アルキルオキシ、アミノカルボニル、 $R^7$  または  $-X_3-R^7$  から各々独立して選択される 1、2、3、4 もしくは 5 個の置換基で置換されたフェニルである]

の化合物、その N - オキシド、薬剤学的に許容可能な付加塩、第四級アミンおよび立体化学的異性体形態。

【0460】

2.  $R^3$  がシアノ、アミノカルボニル、 $NR^9 R^{10}$  もしくは  $R^7$  から選択される少なくとも 1 個の置換基で置換された  $C_{1-6}$  アルキル；シアノ、アミノカルボニル、 $NR^9 R^{10}$  もしくは  $R^7$  から選択される少なくとも 1 個の置換基で置換され且つ同一炭素原子に結合された 2 個の水素原子が  $C_{1-4}$  アルカンジイルにより置換された  $C_{1-6}$  アルキル；ヒドロキシおよびシアノ、アミノカルボニル、 $NR^9 R^{10}$  もしくは  $R^7$  から選択され

10

20

30

40

50

る第二の置換基で置換された  $C_{1-6}$  アルキル；シアノ、アミノカルボニル、 $NR^9R^{10}$  もしくは  $R^7$  から選択される少なくとも1個の置換基で置換された  $C_{1-6}$  アルキルオキシ  $C_{1-6}$  アルキル；シアノ、アミノカルボニル、 $NR^9R^{10}$  もしくは  $R^7$  から選択される少なくとも1個の置換基で置換された  $C_{2-6}$  アルケニル；シアノ、アミノカルボニル、 $NR^9R^{10}$  もしくは  $R^7$  から選択される少なくとも1個の置換基で置換された  $C_{2-6}$  アルキニル； $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$  アルキル； $R^7$  または  $-X_3-R^7$  であり、 $R^4$  がハロ、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ、シアノ、ニトロ、ポリハロ  $C_{1-6}$  アルキル、ポリハロ  $C_{1-6}$  アルキルオキシ、アミノカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、ホルミル、アミノ、モノ-もしくはジ ( $C_{1-4}$  アルキル) アミノであり、 $R^7$  が単環式、二環式もしくは三環式の飽和、部分的飽和または芳香族炭素環、或いは単環式、二環式もしくは三環式の飽和、部分的飽和または芳香族複素環であり、ここで該炭素環または複素環系の各々は場合によりハロ、ヒドロキシ、メルカプト、 $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル、アミノ  $C_{1-6}$  アルキル、モノもしくはジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、シアノ、ニトロ、ポリハロ  $C_{1-6}$  アルキル、ポリハロ  $C_{1-6}$  アルキルオキシ、アミノカルボニル、 $R^{7a}$ 、 $-X_3-R^{7a}$  または  $R^{7a}-C_{1-4}$  アルキルから各々独立して選択される1、2、3、4もしくは5個の置換基で置換されていてもよく、 $R^{7a}$  が単環式、二環式もしくは三環式の飽和、部分的飽和または芳香族炭素環、或いは単環式、二環式もしくは三環式の飽和、部分的飽和または芳香族複素環であり、ここで該炭素環または複素環系の各々は場合によりハロ、ヒドロキシ、メルカプト、 $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル、アミノ  $C_{1-6}$  アルキル、モノもしくはジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、シアノ、ニトロ、ポリハロ  $C_{1-6}$  アルキル、ポリハロ  $C_{1-6}$  アルキルオキシ、アミノカルボニルから各々独立して選択される1、2、3、4もしくは5個の置換基で置換されていてもよく、 $R^9$  および  $R^{10}$  が各々独立して水素；ヒドロキシ； $C_{1-6}$  アルキル； $C_{1-6}$  アルキルオキシ； $C_{1-6}$  アルキルカルボニル； $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル；アミノ；モノ-もしくはジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ；モノ-もしくはジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノカルボニルまたは  $R^7$  であり、ここで上記の  $C_{1-6}$  アルキル基の各々は場合により且つ各々個別にヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルキルオキシ、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキルオキシ、カルボキシル、 $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル、シアノ、アミノ、イミノ、モノ-もしくはジ ( $C_{1-4}$  アルキル) アミノ、ポリハロメチル、ポリハロメチルオキシ、ポリハロメチルチオ、 $-S(=O)_pR^6$ 、 $-NH-S(=O)_pR^6$ 、 $-C(=O)R^6$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-C(=O)NHNH_2$ 、 $-NHC(=O)R^6$ 、 $-C(=NH)R^6$ 、 $R^7$  から各々独立して選択される1もしくは2個の置換基で置換されていてもよい、1.に記載の化合物。

10

20

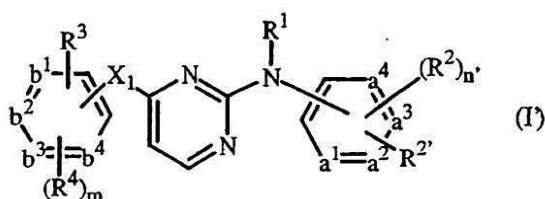
30

40

【0461】

3. 式

【化153】



[式中、

-  $a^1 = a^2 - a^3 = a^4$  -、-  $b^1 = b^2 - b^3 = b^4$  -、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、

50

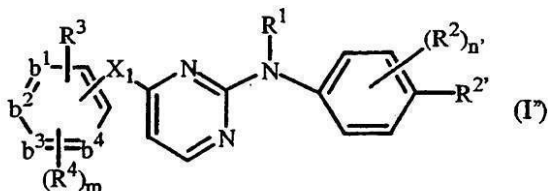
mおよび $X_1$ は1.で定義されている通りであり、  
 $n'$ は0、1、2または3であり、そして $-a^1 = a^2 - a^3 = a^4 -$ が $(a - 1)$ である場合には、 $n'$ は4でもあることができ、  
 $R^{2'}$ はハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、トリハロメチル、トリハロメチルオキシ、シアノ、アミノカルボニル、シアノもしくはアミノカルボニルで置換された $C_{1-6}$ アルキルであり、  
 但し条件として $R^{2'}$ は $NR^1$ 部分に関してパラ位置で置換される]  
 を有する1.または2.に記載の化合物。

【0462】

4.式

10

【化154】



[式中、

$-b^1 = b^2 - b^3 = b^4 -$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、mおよび $X_1$ は1.で定義されている通りであり、

$n'$ および $R^{2'}$ は3.で定義されている通りである]

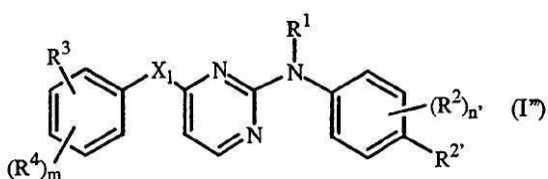
を有する1.~3.のいずれかに記載の化合物。

【0463】

5.式

20

【化155】



30

[式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $X_1$ は1.で定義されている通りであり、

$n'$ および $R^{2'}$ は3.で定義されている通りである]

を有する1.~4.のいずれかに記載の化合物。

【0464】

6.  $R^{2'}$ がシアノ、アミノカルボニルまたはシアノもしくはアミノカルボニルで置換された $C_{1-6}$ アルキルである、3.~5.のいずれかに記載の化合物。

【0465】

40

7. 医薬としての使用のための1.~6.のいずれかに記載の化合物。

【0466】

8. HIV(ヒト免疫不全ウイルス)感染症の予防または処置用医薬の製造のための1.~6.のいずれかで定義された化合物の使用。

【0467】

9. 医薬耐性HIV感染症の予防または処置用医薬の製造のための8.に記載の化合物の使用。

【0468】

10. 薬剤学的に許容可能な担体および有効成分としての治療有効量の1.~6.のいずれかで請求された化合物を含んでなる薬剤組成物。

50

【0469】

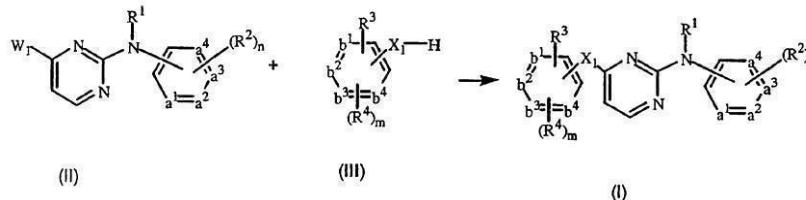
11. 治療有効量の1. ~ 6. のいずれかに記載された化合物を薬剤学的に許容可能な担体と密に混合することを特徴とする、10. に記載の薬剤組成物の製造方法。

【0470】

12.

a) 式(II)の中間体を式(III)の中間体と反応させ

【化156】

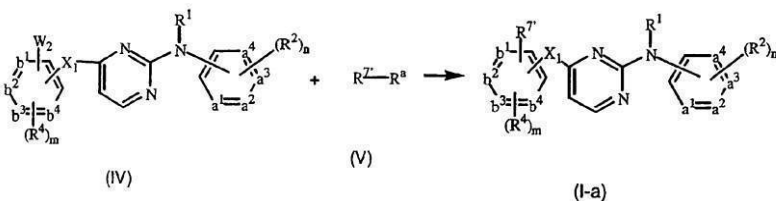


10

[式中、 $W_1$  は適当な脱離基であり、そして  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $X_1$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $-a^1 = a^2 - a^3 = a^4$  - および  $-b^1 = b^2 - b^3 = b^4$  - は1. で定義されている通りである]、

b) 適当な触媒、適当な塩および適当な溶媒の存在下で式(IV)の中間体を式(V)の中間体と反応させ

【化157】

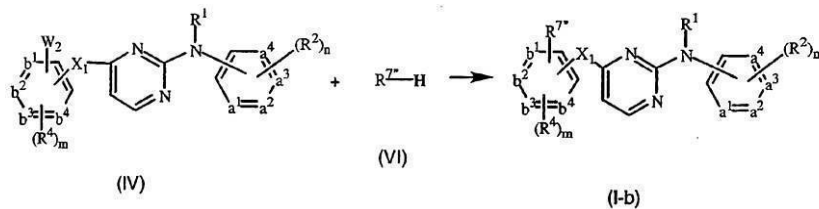


20

[式中、 $W_2$  は適当な脱離基であり、そして  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $X_1$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $-a^1 = a^2 - a^3 = a^4$  - および  $-b^1 = b^2 - b^3 = b^4$  - は1. で定義されている通りでありそして  $R^7$  は単環式、二環式または三環式の芳香族環系を表しそして  $R^8$  はボロネートまたはトリ( $C_{1-4}$ アルキル)スタナンを表す]、

c) 式(IV)の中間体を式(VI)の中間体と反応させ

【化158】



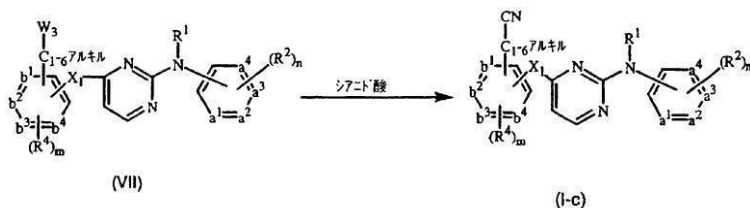
30

[式中、 $W_2$  は適当な脱離基であり、そして  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $X_1$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $-a^1 = a^2 - a^3 = a^4$  - および  $-b^1 = b^2 - b^3 = b^4$  - は1. で定義されている通りでありそして  $R^7$  は単環式、二環式または三環式の飽和環系を表す]、

40

d) 適当な溶媒の存在下で式(VII)の中間体を適当なシアニド塩と反応させ

【化159】



[式中、 $W_3$  は適当な脱離基であり、そして  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $X_1$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $-a^1 = a^2 - a^3 = a^4$  - および  $-b^1 = b^2 - b^3 = b^4$  - は1. で定義されている通りであ

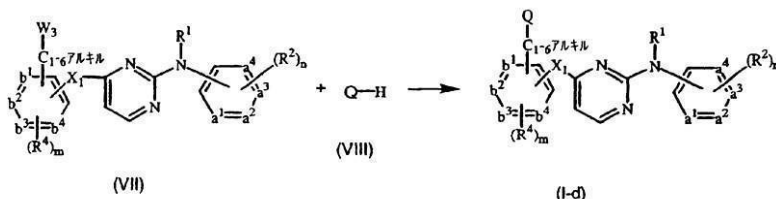
50



る ]、

e) 場合により適当な塩および適当な溶媒の存在下で式 (VII) の中間体を式 (VIII) の中間体と反応させ

【化 160】

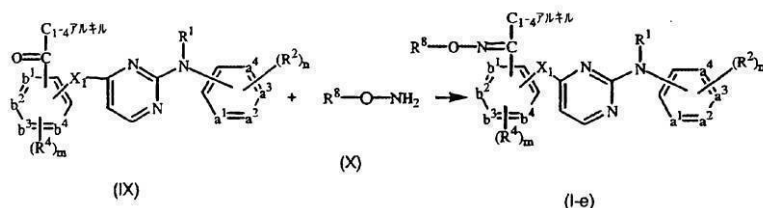


10

[ 式中、 $W_3$  は適当な脱離基であり、そして  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $X_1$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $-a^1 = a^2 - a^3 = a^4$  - および  $-b^1 = b^2 - b^3 = b^4$  - は 1 . で定義されている通りでありそして  $Q$  は  $R^7$  ;  $NR^9N^{10}$  または場合により  $CN$ 、 $R^7$  もしくは  $NR^9N^{10}$  置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルオキシを表す ]、

f) 適当な溶媒の存在下で式 (IX) の中間体を式 (X) の中間体と反応させ

【化 161】

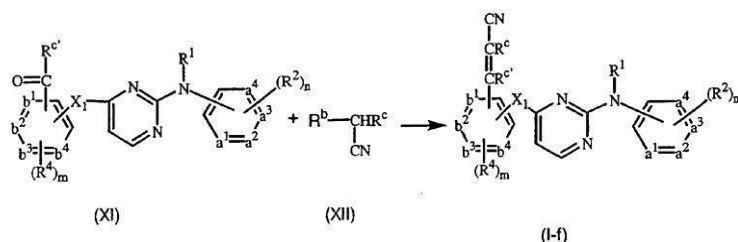


20

[ 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^8$ 、 $X_1$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $-a^1 = a^2 - a^3 = a^4$  - および  $-b^1 = b^2 - b^3 = b^4$  - は 1 . で定義されている通りである ]、

g) 適当な塩および適当な溶媒の存在下で式 (XI) の中間体を燐イリドの適当な前駆体を表す式 (XII) のウィッティッヒまたはホルナー - エモンス試薬と反応させ

【化 162】

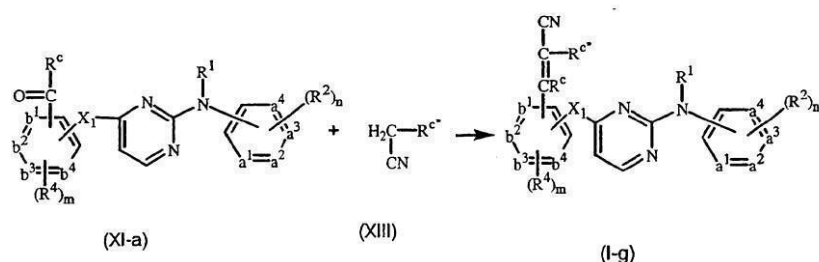


30

[ 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $X_1$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $-a^1 = a^2 - a^3 = a^4$  - および  $-b^1 = b^2 - b^3 = b^4$  - は 1 . で定義されている通りであり、 $R^c$  は水素または  $C_{1-4}$  アルキルを表し、 $R^{c'}$  は水素、 $C_{1-4}$  アルキルまたは  $R^7$  を表し、但し条件として  $CR^{c'} = CR^c$  は  $C_{2-6}$  アルケニルに限定され、そして  $R^b$  は  $(\text{フェニル})_3P^+Cl^-$  または  $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O})_2P(=O)-$  を表す ]、

h) 適当な溶媒の存在下で式 (XI) の中間体を式 (XIII) の中間体と反応させ

【化 163】



40

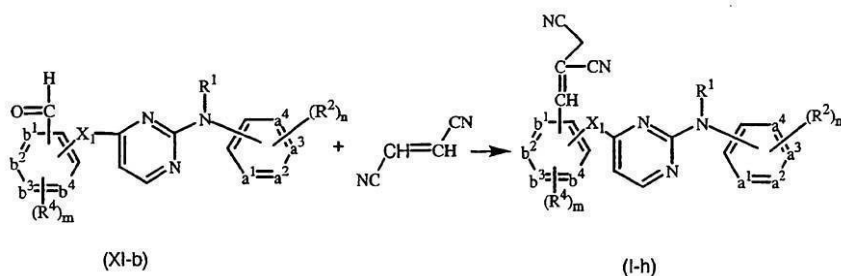
[ 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^7$ 、 $X_1$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $-a^1 = a^2 - a^3 = a^4$  - および -

50

$b^1 = b^2 - b^3 = b^4 -$  は 1 . で定義されている通りであり、 $R^c$  は水素または  $C_{1-4}$  アルキルを表し、 $R^{c'}$  は  $NR^9N^{10}$ 、 $-C(=O)-NR^9N^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$  アルキルまたは  $R^7$  を表す ]、

i) トリブチルホスフィンおよび適当な溶媒の存在下で式 (XI-b) の中間体を 2-ブテンジニトリルと反応させ

【化 164】

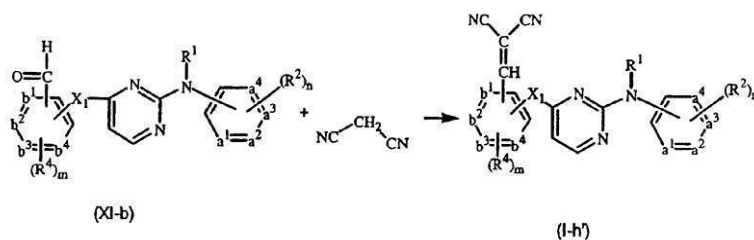


10

[ 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $X_1$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $-a^1 = a^2 - a^3 = a^4 -$  および  $-b^1 = b^2 - b^3 = b^4 -$  は 1 . で定義されている通りである ]、

j) 適当な塩基および適当な溶媒の存在下で式 (XI-b) の中間体をプロパンジニトリルと反応させ

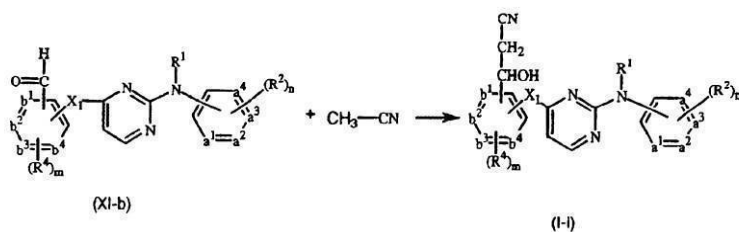
【化 165】



20

k) 適当なプロトン吸引剤、プロトン吸引剤用の適当な基質の存在下でそして適当な溶媒の存在下で式 (XI-b) の中間体を  $CH_3-CN$  と反応させ

【化 166】

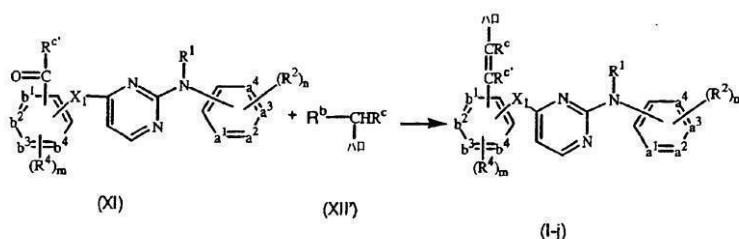


30

[ 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $X_1$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $-a^1 = a^2 - a^3 = a^4 -$  および  $-b^1 = b^2 - b^3 = b^4 -$  は 1 . で定義されている通りである ]、

l)  $nBuLi$  および適当な溶媒の存在下で式 (XI) の中間体を燐イリドの適当な前駆体を表す式 (XII') のウィッティッヒまたはホルナー-エモンズ試薬と反応させ

【化 167】

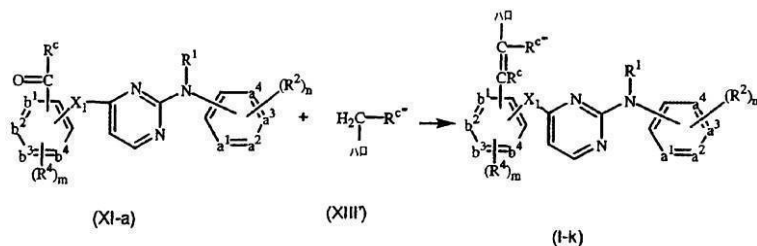


40

[ 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $X_1$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $-a^1 = a^2 - a^3 = a^4 -$  および  $-b^1 = b^2 - b^3 = b^4 -$  は 1 . で定義されている通りであり、 $R^c$  は水素または  $C_{1-4}$  アル

50

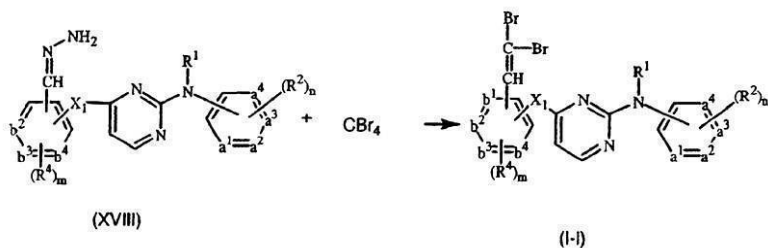
キルを表し、 $R^c$  は水素、 $C_{1-4}$  アルキルまたは  $R^7$  を表し、但し条件として  $C R^c = C R^c$  は  $C_{2-6}$  アルケニルに限定され、そして  $R^b$  は (フェニル)<sub>3</sub>P<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> または (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-O)<sub>2</sub>P(=O)- である ]、  
 m) 適当なホルナー-エモンズ試薬、 $nBuLi$ 、1,1,1-トリメチル-N-(トリメチルシリル)-シランアミン、および適当な溶媒の存在下で式 (XI-a) の中間体を式 (XIII') の中間体と反応させ  
 【化168】



10

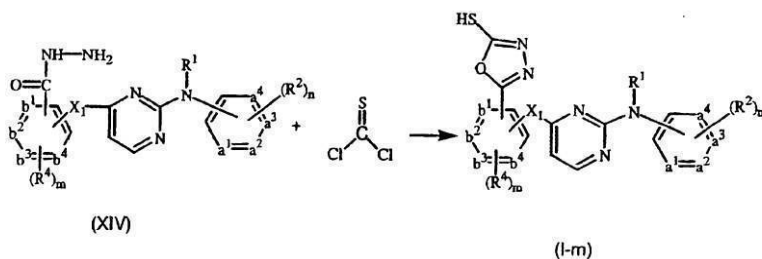
[ 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $X_1$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $-a^1 = a^2 - a^3 = a^4$  - および  $-b^1 = b^2 - b^3 = b^4$  - は 1. で定義されている通りであり、 $R^c$  は水素または  $C_{1-4}$  アルキルを表し、 $R^{c'}$  は  $CN$ 、 $NR^9N^{10}$ 、 $-C(=O)-NR^9N^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$  アルキルまたは  $R^7$  を表す ]、  
 n) 適当な触媒塩、適当な塩基および適当な溶媒の存在下で式 (XVII) の中間体を  $CBr_4$  と反応させ  
 【化169】

20



30

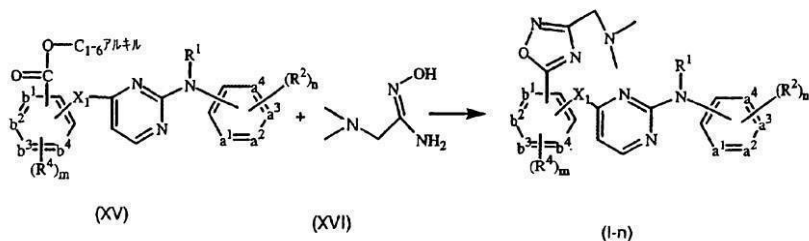
o) 適当な溶媒の存在下で式 (XIV) の中間体を  $Cl_2C=S$  と反応させ  
 【化170】



40

[ 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $X_1$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $-a^1 = a^2 - a^3 = a^4$  - および  $-b^1 = b^2 - b^3 = b^4$  - は 1. で定義されている通りである ]、  
 p) 適当な溶媒の存在下で式 (XV) の中間体を式 (XVI) の中間体と反応させ

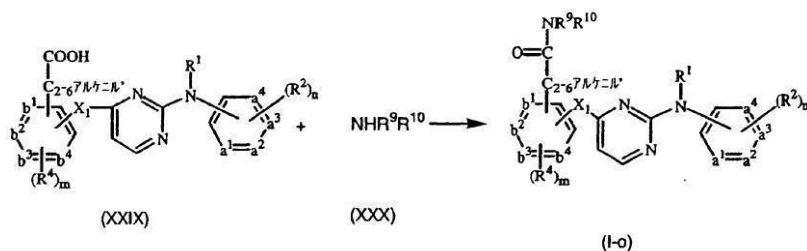
## 【化 1 7 1】



[ 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $X_1$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $-a^1 = a^2 - a^3 = a^4$  - および  $-b^1 = b^2 - b^3 = b^4$  - は 1 . で定義されている通りである ]、

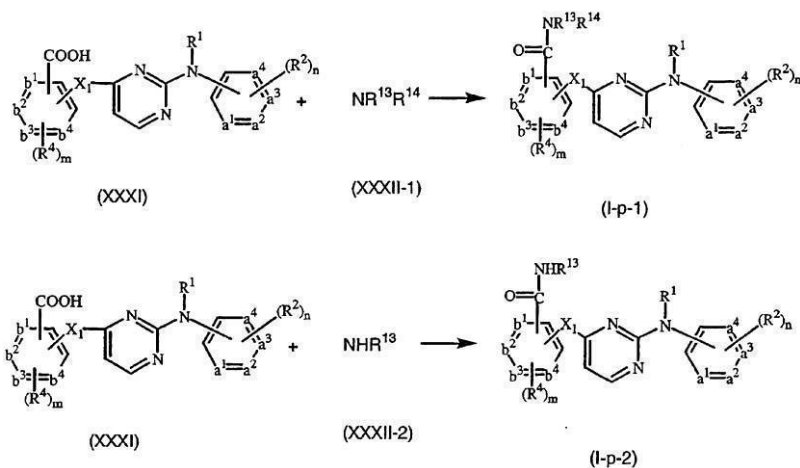
q) ヒドロキシベンゾトリアゾールおよびエチルジメチルアミノプロピルカルボジイミド、適当な溶媒の存在下でそして場合により適当な塩基の存在下で式 (XXXIX) の中間体を式 (XXX) の中間体と反応させ

## 【化 1 7 2】



[ 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $X_1$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $-a^1 = a^2 - a^3 = a^4$  - および  $-b^1 = b^2 - b^3 = b^4$  - は 1 . で定義されている通りでありそして  $C_{2-6}$  アルケニル' は場合によりシアノで置換されていてもよい  $C_{2-6}$  アルケニルを表す ]、  
r) ヒドロキシベンゾトリアゾール、エチルジメチルアミノプロピルカルボジイミドおよび適当な溶媒の存在下で、そして場合により適当な塩基の存在下で式 (XXXI) の中間体を式 (XXXII-1) または (XXXII-2) の中間体と反応させ

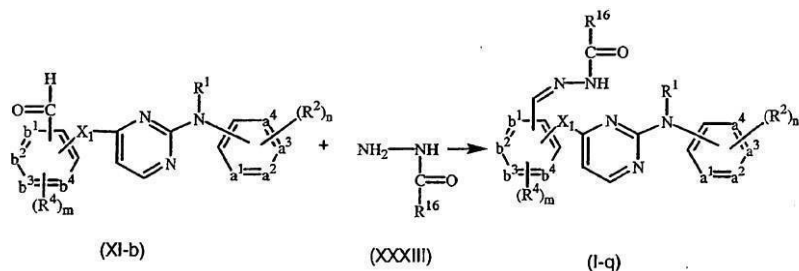
## 【化 1 7 3】



[ 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $X_1$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $-a^1 = a^2 - a^3 = a^4$  - および  $-b^1 = b^2 - b^3 = b^4$  - は 1 . で定義されている通りである ]、

s) 適当な溶媒の存在下で式 (XI-b) の中間体を式 (XXXIII) の中間体と反応させ

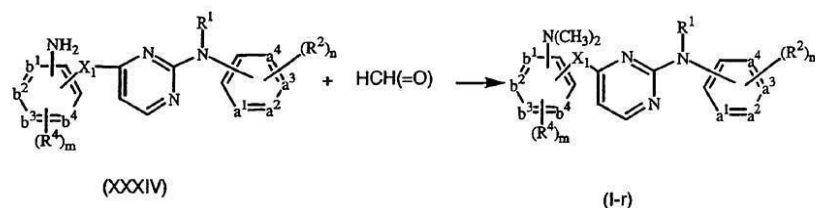
## 【化174】



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^{16}$ 、 $X_1$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $-a^1 = a^2 - a^3 = a^4$  - および  $-b^1 = b^2 - b^3 = b^4$  - は1.で定義されている通りである]、

t) 適当な触媒、適当な還元剤および適当な溶媒の存在下で式 (XXXIV) の中間体をホルムアルデヒドで還元メチル化し

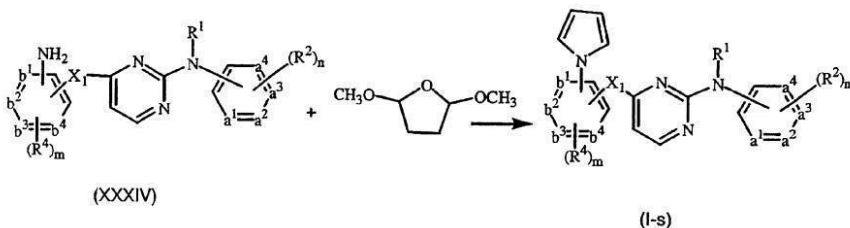
## 【化175】



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $X_1$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $-a^1 = a^2 - a^3 = a^4$  - および  $-b^1 = b^2 - b^3 = b^4$  - は1.で定義されている通りである]、

u) 適当な酸の存在下で式 (XXXIV) の中間体を2,5-ジメトキシテトラヒドロフランと反応させ

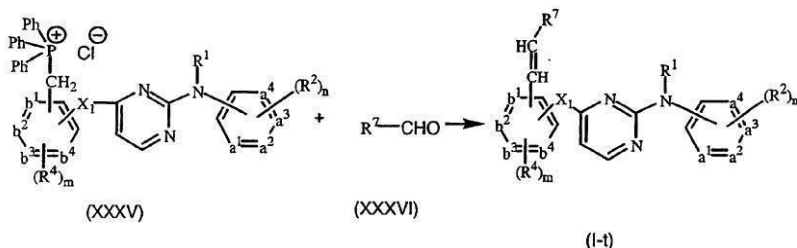
## 【化176】



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $X_1$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $-a^1 = a^2 - a^3 = a^4$  - および  $-b^1 = b^2 - b^3 = b^4$  - は1.で定義されている通りである]、

v) B u L i および適当な溶媒の存在下で式 (XXXV) の中間体を式 (XXXVI) の中間体と反応させ

## 【化177】



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^7$ 、 $X_1$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $-a^1 = a^2 - a^3 = a^4$  - および  $-b^1 = b^2 - b^3 = b^4$  - は1.で定義されている通りである]、

そして、所望するなら、式 (I) の化合物を当該技術で既知の変換法に従い互いに転化し、そしてさらに、所望するなら、式 (I) の化合物を酸との処理により治療的に有効な無毒の酸付加塩に転化するか、或いは逆に、酸付加塩形態をアルカリとの処理により遊離塩基に転化し、そして、所望するなら、その立体化学的異性体形態、N-オキシド形態また

10

20

30

40

50

は第四級アミン類を製造する

ことにより特徴づけられる、1. で請求された化合物の製造方法。

【0471】

13. HIV感染症の同時、別個または順次的使用のための組み合わせ調剤としての、(a) 1. ~ 6. のいずれかに記載の化合物および(b)別の抗レトロウイルス化合物を含有する製品。

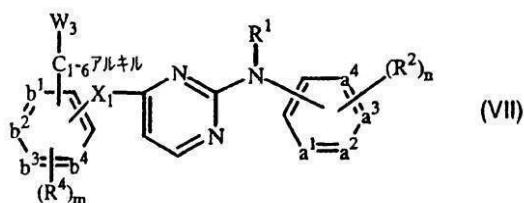
【0472】

14. 薬剤学的に許容可能な担体、並びに有効成分としての(a) 1. ~ 6. のいずれかに記載の化合物および(b)別の抗レトロウイルス化合物を含んでなる薬剤組成物。

【0473】

15. 式

【化178】



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $X_1$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $-a^1 = a^2 - a^3 = a^4$  - および  $-b^1 = b^2 - b^3 = b^4$  - は1. で定義されている通りでありそして $W_3$ は適当な脱離基を表す]

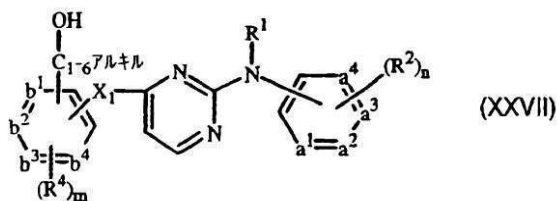
20

の化合物、そのN-オキシド、薬剤学的に許容可能な付加塩、第四級アミンおよび立体化学的異性体形態。

【0474】

16. 式

【化179】



30

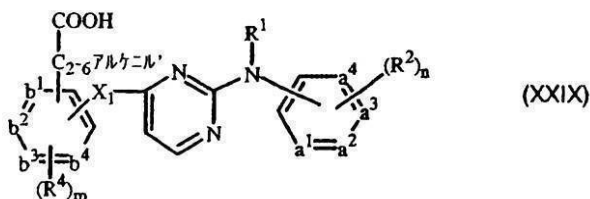
[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $X_1$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $-a^1 = a^2 - a^3 = a^4$  - および  $-b^1 = b^2 - b^3 = b^4$  - は1. で定義されている通りである]

の化合物、そのN-オキシド、薬剤学的に許容可能な付加塩、第四級アミンおよび立体化学的異性体形態。

【0475】

17. 式

【化180】



40

[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $X_1$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $-a^1 = a^2 - a^3 = a^4$  - および  $-b^1 = b^2 - b^3 = b^4$  - は1. で定義されている通りでありそして $C_{2-6}$ アルケニル'は場

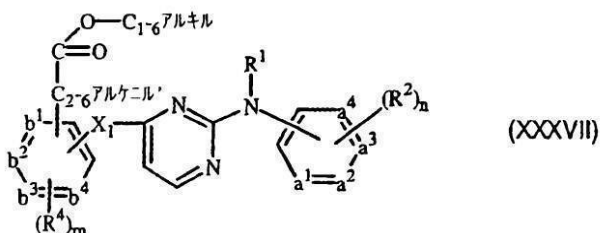
50

合によりシアノで置換されていてもよい  $C_{2-6}$  アルケニルである ]  
 の化合物、その N - オキシド、薬剤学的に許容可能な付加塩、第四級アミンおよび立体化学的異性体形態。

【 0 4 7 6 】

1 8 . 式

【 化 1 8 1 】



10

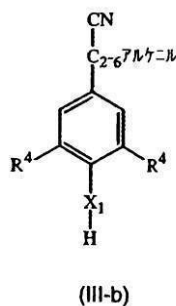
[ 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $X_1$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $-a^1 = a^2 - a^3 = a^4$  - および  $-b^1 = b^2 - b^3 = b^4$  - は 1 . で定義されている通りでありそして  $C_{2-6}$  アルケニル' は場合によりシアノで置換されていてもよい  $C_{2-6}$  アルケニルである ]  
 の化合物、その N - オキシド、薬剤学的に許容可能な付加塩、第四級アミンおよび立体化学的異性体形態。

【 0 4 7 7 】

20

1 9 . 式

【 化 1 8 2 】



30

[ 式中、 $R^4$  および  $X_1$  は 1 . で定義されている通りである ]  
 の化合物、その N - オキシド、薬剤学的に許容可能な付加塩、第四級アミンおよび立体化学的異性体形態。

【 手続補正書 】

【 提出日 】平成23年8月23日 (2011.8.23)

【 手続補正 1 】

【 補正対象書類名 】特許請求の範囲

【 補正対象項目名 】全文

【 補正方法 】変更

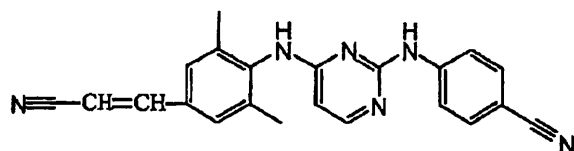
【 補正の内容 】

【 特許請求の範囲 】

【 請求項 1 】

以下の構造

## 【化 1】

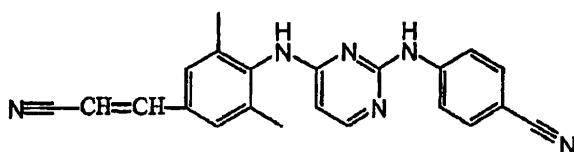


を有する化合物である 4 - [ [ 4 - [ [ 4 - ( 2 - シアノエテニル ) - 2 , 6 - ジメチルフェニル ] アミノ ] - 2 - ピリミジニル ] アミノ ] ベンゾニトリル、その N - オキシド、薬剤学的に許容可能な付加塩、第四級アミンまたは立体化学的異性体形態。

## 【請求項 2】

化合物が以下の構造

## 【化 2】

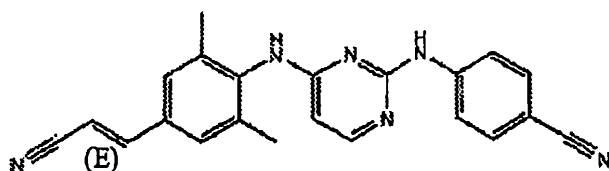


を有する 4 - [ [ 4 - [ [ 4 - ( 2 - シアノエテニル ) - 2 , 6 - ジメチルフェニル ] アミノ ] - 2 - ピリミジニル ] アミノ ] ベンゾニトリルの立体化学的異性体形態、その N - オキシド、薬剤学的に許容可能な付加塩または第四級アミンである、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

化合物が以下の構造

## 【化 3】



を有する 4 - [ [ 4 - [ [ 4 - ( 2 - シアノエテニル ) - 2 , 6 - ジメチルフェニル ] アミノ ] - 2 - ピリミジニル ] アミノ ] ベンゾニトリル ( E )、その N - オキシド、薬剤学的に許容可能な付加塩または第四級アミンである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

化合物が 4 - [ [ 4 - [ [ 4 - ( 2 - シアノエテニル ) - 2 , 6 - ジメチルフェニル ] アミノ ] - 2 - ピリミジニル ] アミノ ] ベンゾニトリル ( E ) である、請求項 3 に記載の化合物。

## 【請求項 5】

化合物が 4 - [ [ 4 - [ [ 4 - ( 2 - シアノエテニル ) - 2 , 6 - ジメチルフェニル ] アミノ ] - 2 - ピリミジニル ] アミノ ] ベンゾニトリル ( E ) の薬剤学的に許容可能な付加塩である、請求項 3 に記載の化合物。

## 【請求項 6】

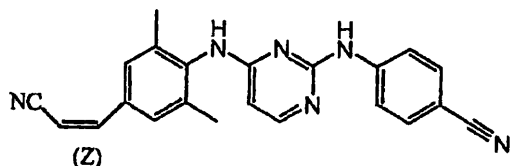
化合物が 4 - [ [ 4 - [ [ 4 - ( 2 - シアノエテニル ) - 2 , 6 - ジメチルフェニル ] アミノ ] - 2 - ピリミジニル ] アミノ ] ベンゾニトリル ( E ) の塩酸塩である、請求項 5 に記載の化合物。

## 【請求項 7】

化合物が以下の構造



## 【化 4】

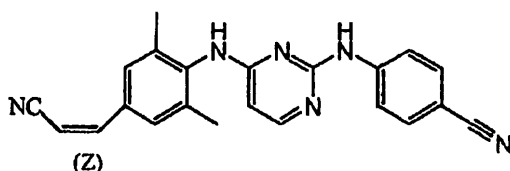


を有する 4 - [ [ 4 - [ [ 4 - ( 2 - シアノエテニル ) - 2 , 6 - ジメチルフェニル ] アミノ ] - 2 - ピリミジニル ] アミノ ] ベンゾニトリル ( Z )、その N - オキシド、薬剤学的に許容可能な付加塩または第四級アミンである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

## 【請求項 8】

化合物が以下の構造

## 【化 5】



を有する 4 - [ [ 4 - [ [ 4 - ( 2 - シアノエテニル ) - 2 , 6 - ジメチルフェニル ] アミノ ] - 2 - ピリミジニル ] アミノ ] ベンゾニトリル ( Z ) である、請求項 7 に記載の化合物。

## 【請求項 9】

医薬としての使用のための請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項 10】

H I V ( ヒト免疫不全ウイルス ) 感染症の予防または処置用医薬の製造のための請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物の使用。

## 【請求項 11】

医薬耐性 H I V 感染症の予防または処置用医薬の製造のための請求項 10 に記載の化合物の使用。

## 【請求項 12】

H I V 感染症の処置用医薬の製造のための請求項 10 または 11 に記載の化合物の使用。

## 【請求項 13】

薬剤学的に許容可能な担体および有効成分としての治療有効量の請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物を含んでなる薬剤組成物。

## 【請求項 14】

請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物が 1000 nm より小さい有効平均粒子寸法を維持するのに十分な量のその表面上に吸着された表面改質剤を有するナノ粒子の形態である、請求項 13 に記載の薬剤組成物。

## 【請求項 15】

表面改質剤が非イオン性またはアニオン性界面活性剤である、請求項 14 に記載の薬剤組成物。

## 【請求項 16】

治療有効量の請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物を薬剤学的に許容可能な担体と密に混合することを特徴とする、請求項 13 に記載の薬剤組成物の製造方法。

## 【請求項 17】

( a ) 請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物および ( b ) 別の抗レトロウイルス化合物を含んでなる、H I V 感染症の処置における同時、別個または順次的使用のための組み合わせ調剤製品。

**【請求項 18】**

請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物および別の抗レトロウイルス化合物を含んでなる組み合わせ製剤。

**【請求項 19】**

別の抗レトロウイルス化合物がヌクレオシド逆転写酵素阻害剤である、請求項 17 または 18 に記載の組み合わせ製剤。

**【請求項 20】**

ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤がジドブジン ( z i d o v u d i n e )、ジダノシン ( d i d a n o s i n e )、ザルシタピン ( z a l c i t a b i n e )、ラミブジン ( l a m i v u d i n e )、スタブジン ( s t a v u d i n e ) またはアバカビル ( a b a c a v i r ) から選択される、請求項 19 に記載の組み合わせ製剤。

**【請求項 21】**

別の抗レトロウイルス化合物がヌクレオシド類似逆転写酵素阻害剤である、請求項 17 または 18 に記載の組み合わせ製剤。

**【請求項 22】**

ヌクレオシド類似逆転写酵素阻害剤がテノフォビル ( t e n o f o v i r ) である、請求項 21 に記載の製品、薬剤組成物または組み合わせ製剤。

**【請求項 23】**

別の抗レトロウイルス化合物がプロテアーゼ阻害剤である、請求項 17 または 18 に記載の組み合わせ製剤。

**【請求項 24】**

プロテアーゼ阻害剤がインジナビル ( i n d i n a v i r )、リトナビル ( r i t o n a v i r )、サキナビル ( s a q u i n a v i r )、ロピナビル ( l o p i n a v i r )、ネルフィナビル ( n e l f i n a v i r )、アンブレナビル ( a m p r e n a v i r )、BMS - 232632 または VX - 175 から選択される、請求項 23 に記載の組み合わせ製剤。

**【請求項 25】**

薬剤学的に許容可能な担体、並びに有効成分としての ( a ) 請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物および ( b ) 別の抗レトロウイルス化合物を含んでなる薬剤組成物。

**【請求項 26】**

別の抗レトロウイルス化合物がヌクレオシド逆転写酵素阻害剤である、請求項 25 に記載の薬剤組成物。

**【請求項 27】**

ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤がジドブジン ( z i d o v u d i n e )、ジダノシン ( d i d a n o s i n e )、ザルシタピン ( z a l c i t a b i n e )、ラミブジン ( l a m i v u d i n e )、スタブジン ( s t a v u d i n e ) またはアバカビル ( a b a c a v i r ) から選択される、請求項 26 に記載の薬剤組成物。

**【請求項 28】**

別の抗レトロウイルス化合物がヌクレオシド類似逆転写酵素阻害剤である、請求項 25 に記載の薬剤組成物。

**【請求項 29】**

ヌクレオシド類似逆転写酵素阻害剤がテノフォビル ( t e n o f o v i r ) である、請求項 28 に記載の薬剤組成物。

**【請求項 30】**

別の抗レトロウイルス化合物がプロテアーゼ阻害剤である、請求項 25 に記載の薬剤組成物。

**【請求項 31】**

プロテアーゼ阻害剤がインジナビル ( i n d i n a v i r )、リトナビル ( r i t o n a v i r )、サキナビル ( s a q u i n a v i r )、ロピナビル ( l o p i n a v i r )、ネルフィナビル ( n e l f i n a v i r )、アンブレナビル ( a m p r e n a v i r )

、 B M S - 2 3 2 6 3 2 または V X - 1 7 5 から選択される、請求項 3 0 に記載の薬剤組成物。

【請求項 3 2】

( a ) 請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物、および

( b ) 1 種もしくはそれ以上の薬剤学的に許容可能な水溶性重合体を含んでなる固体分散液。

【請求項 3 3】

請求項 3 ~ 6 のいずれかに記載の化合物を含んでなる、請求項 3 2 に記載の固体分散液。

【請求項 3 4】

請求項 4 に記載の化合物を含んでなる、請求項 3 3 に記載の固体分散液。

【請求項 3 5】

水溶性重合体が 2 0 における 2 % ( w / v ) 水溶液中への溶解時に 1 ~ 5 0 0 0 m P a . s の見掛け粘度を有する重合体である、請求項 3 2 ~ 3 4 のいずれかに記載の固体分散液。

【請求項 3 6】

水溶性重合体が 2 0 における 2 % ( w / v ) 水溶液中への溶解時に 1 ~ 7 0 0 m P a . s の見掛け粘度を有する重合体である、請求項 3 5 に記載の固体分散液。

【請求項 3 7】

水溶性重合体が 2 0 における 2 % ( w / v ) 水溶液中への溶解時に 1 ~ 1 0 0 m P a . s の見掛け粘度を有する重合体である、請求項 3 6 に記載の固体分散液。

【請求項 3 8】

水溶性重合体がアルキルセルロース類、ヒドロキシアルキルセルロース類、ヒドロキシアルキルアルキルセルロース類、カルボキシアルキルセルロース類、カルボキシアルキルセルロース類のアルカリ金属塩類、カルボキシアルキルアルキルセルロース類、カルボキシアルキルセルロースエステル類、澱粉、ペクチン類、キチン誘導体、二 - 、オリゴ - および多糖類、アルギン酸またはそのアルカリ金属およびアンモニウム塩類、カラゲナン類、ガラクトマンナン類、トラガカント、寒天、アラビアゴム、グアーゴムおよびキサンタンゴム、ポリアクリル酸類およびそれらの塩類、ポリメタクリル酸類およびそれらの塩類、メタクリレート共重合体、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドンと酢酸ビニルの共重合体、ポリビニルアルコールとポリビニルピロリドンの組み合わせ、ポリアルキレンオキシド類、エチレンオキシドとプロピレンオキシドの共重合体、シクロデキストリン類から選択される、請求項 3 5 ~ 3 7 のいずれかに記載の固体分散液。

【請求項 3 9】

水溶性重合体がヒドロキシプロピルメチルセルロースである、請求項 3 8 に記載の固体分散液。

【請求項 4 0】

( a ) および ( b ) を含んでなる固溶体の形態である、請求項 3 2 ~ 3 9 のいずれかに記載の固体分散液。

【請求項 4 1】

固体分散液が非晶質、微結晶性もしくは結晶性 ( a ) 、または非晶質、微結晶性もしくは結晶性 ( b ) 、或いは両者が、 ( b ) もしくは ( a ) を含んでなる別の相、または ( a ) および ( b ) を含んでなる固溶体の中に大体均一に分散されている範囲または小さい領域を有する系である、請求項 3 2 ~ 3 9 のいずれかに記載の固体分散液。

【請求項 4 2】

請求項 3 2 ~ 4 1 のいずれかに記載の固体分散液よりなる粒子。

【請求項 4 3】

粒子が 6 0 0 μ m より小さい粒子寸法を有する、請求項 4 2 に記載の粒子。

【請求項 4 4】

粒子が 400 μm より小さい粒子寸法を有する、請求項 43 に記載の粒子。

【請求項 45】

粒子が 125 μm より小さい粒子寸法を有する、請求項 44 に記載の粒子。

【請求項 46】

二成分 (a) および (b) を適当な溶媒中に溶解させそして生じた溶液を噴霧乾燥器のノズルを通して噴霧し、引き続き生じた小滴から溶媒を高められた温度で蒸発させる段階を含んでなる、請求項 32 ~ 45 のいずれかに記載の固体分散液を製造する方法。

【手続補正書】

【提出日】平成23年8月29日(2011.8.29)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

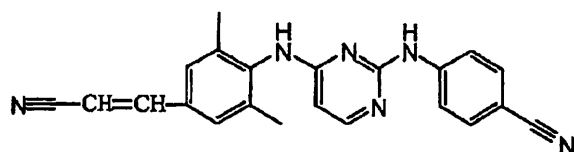
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の構造

【化1】

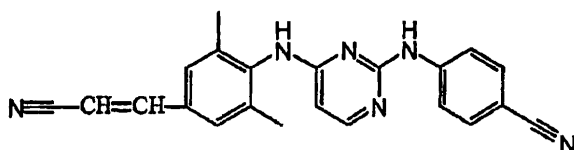


を有する化合物である 4 - [ [ 4 - [ [ 4 - ( 2 - シアノエテニル ) - 2 , 6 - ジメチルフェニル ] アミノ ] - 2 - ピリミジニル ] アミノ ] ベンゾニトリル、その N - オキシド、薬剤学的に許容可能な付加塩、第四級アミンまたは立体化学的異性体形態。

【請求項2】

化合物が以下の構造

【化2】

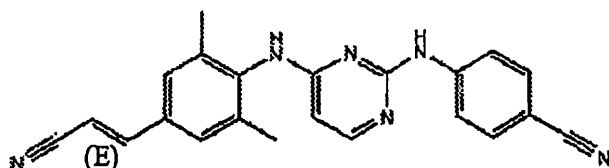


を有する 4 - [ [ 4 - [ [ 4 - ( 2 - シアノエテニル ) - 2 , 6 - ジメチルフェニル ] アミノ ] - 2 - ピリミジニル ] アミノ ] ベンゾニトリルの立体化学的異性体形態、その N - オキシド、薬剤学的に許容可能な付加塩または第四級アミンである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

化合物が以下の構造

【化3】



を有する 4 - [ [ 4 - [ [ 4 - ( 2 - シアノエテニル ) - 2 , 6 - ジメチルフェニル ] アミノ ] - 2 - ピリミジニル ] アミノ ] ベンゾニトリル ( E )、その N - オキシド、薬剤学的に許容可能な付加塩または第四級アミンである、請求項1または2に記載の化合物。

## 【請求項 4】

化合物が 4 - [ [ 4 - [ [ 4 - ( 2 - シアノエテニル ) - 2 , 6 - ジメチルフェニル ] アミノ ] - 2 - ピリミジニル ] アミノ ] ベンゾニトリル ( E ) である、請求項 3 に記載の化合物。

## 【請求項 5】

化合物が 4 - [ [ 4 - [ [ 4 - ( 2 - シアノエテニル ) - 2 , 6 - ジメチルフェニル ] アミノ ] - 2 - ピリミジニル ] アミノ ] ベンゾニトリル ( E ) の薬剤学的に許容可能な付加塩である、請求項 3 に記載の化合物。

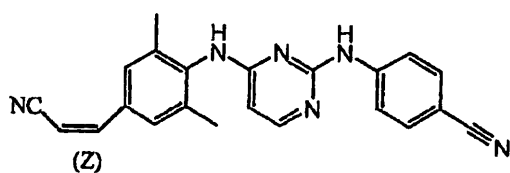
## 【請求項 6】

化合物が 4 - [ [ 4 - [ [ 4 - ( 2 - シアノエテニル ) - 2 , 6 - ジメチルフェニル ] アミノ ] - 2 - ピリミジニル ] アミノ ] ベンゾニトリル ( E ) の塩酸塩である、請求項 5 に記載の化合物。

## 【請求項 7】

化合物が以下の構造

## 【化 4】

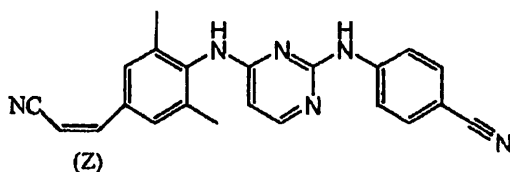


を有する 4 - [ [ 4 - [ [ 4 - ( 2 - シアノエテニル ) - 2 , 6 - ジメチルフェニル ] アミノ ] - 2 - ピリミジニル ] アミノ ] ベンゾニトリル ( Z )、その N - オキシド、薬剤学的に許容可能な付加塩または第四級アミンである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

## 【請求項 8】

化合物が以下の構造

## 【化 5】



を有する 4 - [ [ 4 - [ [ 4 - ( 2 - シアノエテニル ) - 2 , 6 - ジメチルフェニル ] アミノ ] - 2 - ピリミジニル ] アミノ ] ベンゾニトリル ( Z ) である、請求項 7 に記載の化合物。

## 【請求項 9】

医薬としての使用のための請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項 10】

H I V ( ヒト免疫不全ウイルス ) 感染症の予防または処置用医薬の製造のための請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物の使用。

## 【請求項 11】

医薬耐性 H I V 感染症の予防または処置用医薬の製造のための請求項 10 に記載の化合物の使用。

## 【請求項 12】

H I V 感染症の処置用医薬の製造のための請求項 10 または 11 に記載の化合物の使用。

## 【請求項 13】

薬剤学的に許容可能な担体および有効成分としての治療有効量の請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物を含んでなる薬剤組成物。

## 【請求項 14】

請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物が 1000 nm より小さい有効平均粒子寸法を維持するのに十分な量のその表面上に吸着された表面改質剤を有するナノ粒子の形態である、請求項 13 に記載の薬剤組成物。

## 【請求項 15】

表面改質剤が非イオン性またはアニオン性界面活性剤である、請求項 14 に記載の薬剤組成物。

## 【請求項 16】

治療有効量の請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物を薬剤学的に許容可能な担体と密に混合することを特徴とする、請求項 13 に記載の薬剤組成物の製造方法。

## 【請求項 17】

(a) 請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物および (b) 別の抗レトロウイルス化合物を含んでなる、HIV 感染症の処置における同時、別個または順次的使用のための組み合わせ調剤製品。

## 【請求項 18】

請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物および別の抗レトロウイルス化合物を含んでなる組み合わせ製剤。

## 【請求項 19】

別の抗レトロウイルス化合物がヌクレオシド逆転写酵素阻害剤である、請求項 17 または 18 に記載の組み合わせ製剤。

## 【請求項 20】

ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤がジドブジン (zidovudine)、ジダノシン (didanosine)、ザルシタピン (zalcitabine)、ラミブジン (lamivudine)、スタブジン (stavudine) またはアバカビル (abacavir) から選択される、請求項 19 に記載の組み合わせ製剤。

## 【請求項 21】

別の抗レトロウイルス化合物がヌクレオシド類似逆転写酵素阻害剤である、請求項 17 または 18 に記載の組み合わせ製剤。

## 【請求項 22】

ヌクレオシド類似逆転写酵素阻害剤がテノフォビル (tenofovir) である、請求項 21 に記載の製品、薬剤組成物または組み合わせ製剤。

## 【請求項 23】

別の抗レトロウイルス化合物がプロテアーゼ阻害剤である、請求項 17 または 18 に記載の組み合わせ製剤。

## 【請求項 24】

プロテアーゼ阻害剤がインジナビル (indinavir)、リトナビル (ritonavir)、サキナビル (saquinavir)、ロピナビル (lopinavir)、ネルフィナビル (nelfinavir)、アンブレナビル (amprenavir)、BMS-232632 または VX-175 から選択される、請求項 23 に記載の組み合わせ製剤。

## 【請求項 25】

薬剤学的に許容可能な担体、並びに有効成分としての (a) 請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物および (b) 別の抗レトロウイルス化合物を含んでなる薬剤組成物。

## 【請求項 26】

別の抗レトロウイルス化合物がヌクレオシド逆転写酵素阻害剤である、請求項 25 に記載の薬剤組成物。

## 【請求項 27】

ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤がジドブジン (zidovudine)、ジダノシン (didanosine)、ザルシタピン (zalcitabine)、ラミブジン (lamivudine)、スタブジン (stavudine) またはアバカビル (abacavir) から選択される、請求項 26 に記載の薬剤組成物。

v i r ) から選択される、請求項 26 に記載の薬剤組成物。

【請求項 28】

別の抗レトロウイルス化合物がヌクレオシド類似逆転写酵素阻害剤である、請求項 25 に記載の薬剤組成物。

【請求項 29】

ヌクレオシド類似逆転写酵素阻害剤がテノフォビル ( t e n o f o v i r ) である、請求項 28 に記載の薬剤組成物。

【請求項 30】

別の抗レトロウイルス化合物がプロテアーゼ阻害剤である、請求項 25 に記載の薬剤組成物。

【請求項 31】

プロテアーゼ阻害剤がインジナビル ( i n d i n a v i r )、リトナビル ( r i t o n a v i r )、サキナビル ( s a q u i n a v i r )、ロピナビル ( l o p i n a v i r )、ネルフィナビル ( n e l f i n a v i r )、アンブレナビル ( a m p r e n a v i r )、BMS-232632 または VX-175 から選択される、請求項 30 に記載の薬剤組成物。

【請求項 32】

( a ) 請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物、および  
( b ) 1 種もしくはそれ以上の薬剤学的に許容可能な水溶性重合体を含んでなる固体分散体。

【請求項 33】

請求項 3 ~ 6 のいずれかに記載の化合物を含んでなる、請求項 32 に記載の固体分散体。

【請求項 34】

請求項 4 に記載の化合物を含んでなる、請求項 33 に記載の固体分散体。

【請求項 35】

水溶性重合体が 20 における 2 % ( w / v ) 水溶液中への溶解時に 1 ~ 5000 m P a . s の見掛け粘度を有する重合体である、請求項 32 ~ 34 のいずれかに記載の固体分散体。

【請求項 36】

水溶性重合体が 20 における 2 % ( w / v ) 水溶液中への溶解時に 1 ~ 700 m P a . s の見掛け粘度を有する重合体である、請求項 35 に記載の固体分散体。

【請求項 37】

水溶性重合体が 20 における 2 % ( w / v ) 水溶液中への溶解時に 1 ~ 100 m P a . s の見掛け粘度を有する重合体である、請求項 36 に記載の固体分散体。

【請求項 38】

水溶性重合体がアルキルセルロース類、ヒドロキシアルキルセルロース類、ヒドロキシアルキルアルキルセルロース類、カルボキシアルキルセルロース類、カルボキシアルキルセルロース類のアルカリ金属塩類、カルボキシアルキルアルキルセルロース類、カルボキシアルキルセルロースエステル類、澱粉、ペクチン類、キチン誘導体、二 - 、オリゴ - および多糖類、アルギン酸またはそのアルカリ金属およびアンモニウム塩類、カラゲナン類、ガラクトマンナン類、トラガカント、寒天、アラビアゴム、グアーゴムおよびキサンタンゴム、ポリアクリル酸類およびそれらの塩類、ポリメタクリル酸類およびそれらの塩類、メタクリレート共重合体、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドンと酢酸ビニルの共重合体、ポリビニルアルコールとポリビニルピロリドンの組み合わせ、ポリアルキレンオキシド類、エチレンオキシドとプロピレンオキシドの共重合体、シクロデキストリン類から選択される、請求項 35 ~ 37 のいずれかに記載の固体分散体。

【請求項 39】

水溶性重合体がヒドロキシプロピルメチルセルロースである、請求項 38 に記載の固体

分散体。

【請求項 4 0】

( a ) および ( b ) を含んでなる固溶体の形態である、請求項 3 2 ~ 3 9 のいずれかに記載の固体分散体。

【請求項 4 1】

固体分散体が非晶質、微結晶性もしくは結晶性 ( a )、または非晶質、微結晶性もしくは結晶性 ( b )、或いは両者が、( b ) もしくは ( a ) を含んでなる別の相、または ( a ) および ( b ) を含んでなる固溶体の中に大体均一に分散されている範囲または小さい領域を有する系である、請求項 3 2 ~ 3 9 のいずれかに記載の固体分散体。

【請求項 4 2】

請求項 3 2 ~ 4 1 のいずれかに記載の固体分散体よりなる粒子。

【請求項 4 3】

粒子が 6 0 0  $\mu\text{m}$  より小さい粒子寸法を有する、請求項 4 2 に記載の粒子。

【請求項 4 4】

粒子が 4 0 0  $\mu\text{m}$  より小さい粒子寸法を有する、請求項 4 3 に記載の粒子。

【請求項 4 5】

粒子が 1 2 5  $\mu\text{m}$  より小さい粒子寸法を有する、請求項 4 4 に記載の粒子。

【請求項 4 6】

二成分 ( a ) および ( b ) を適当な溶媒中に溶解させそして生じた溶液を噴霧乾燥器のノズルを通して噴霧し、引き続き生じた小滴から溶媒を高められた温度で蒸発させる段階を含んでなる、請求項 3 2 ~ 4 5 のいずれかに記載の固体分散体を製造する方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 2 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 2 3】

経口または直腸投与用の他の適する組成物は、式 ( I ) の化合物および 1 種もしくはそれ以上の適当な薬剤学的に許容可能な水溶性重合体を含んでなる固体分散体よりなる粒子を含んでなる。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 2 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 2 4】

以下で使用される用語「固体分散体」は、少なくとも二種の成分、この場合には式 ( I ) の化合物および水溶性重合体、を含んでなる固体状態 ( 液体または気体状態に反して ) の系を定義し、ここでは一方の成分が他方の 1 種または複数の成分 ( この場合には当該技術で既知である追加の薬剤学的に許容可能な調合剤、例えば可塑剤、防腐剤などが含まれる ) 中に大体均一に分散されている。成分の該分散体があるような場合には、系は全体に化学的および物理的に均一もしくは均質であるかまたは熱力学で定義されると一相よりなっており、そのような固体分散体は「固溶体」と称されるであろう。固溶体中の成分は一般的にそれらが投与される生体に対して容易にバイオアベイラブルであるため、固溶体が好ましい物理的系である。この利点は多分、固溶体が例えば胃腸液の如き液体媒体と接触した時に液体溶液を容易に形成しうることにより説明することができる。溶解の容易さは、少なくとも一部は、固溶体からの成分の溶解に必要なエネルギーが結晶性または微結晶性固相からの成分の溶解に必要なものより少ないことによる。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書



【補正対象項目名】 0 2 2 5

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0 2 2 5】

用語「固体分散体」は、固溶体より全体的に均質でない分散体も含んでなる。そのような分散体は全体に化学的および物理的に均一でないかまたは1つより多い相を含んでなる。例えば、用語「固体分散体」は式(Ⅰ)の非晶質、微結晶性もしくは結晶性化合物、または非晶質、微結晶性もしくは結晶性水溶性重合体、或いは両者が、水溶性重合体もしくは式(Ⅰ)の化合物を含んでなる別の相または式(Ⅰ)の化合物および水溶性重合体を含んでなる固溶体の中に大体均一に分散されている範囲または小さい領域を有する系もさす。該範囲は、幾つかの物理的特徴により顕著に特徴づけられる固体分散体内の領域であり、寸法が小さく、そして固体分散体全体にわたり均一に且つ不規則的に分布されている。

【手続補正5】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 2 2 6

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0 2 2 6】

固体分散体を製造するためには、溶融 - 押し出し、噴霧 - 乾燥および溶解 - 蒸発を包含する種々の技術が存在する。

【手続補正6】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 2 2 9

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0 2 2 9】

固体分散体を製造するための好ましい技術は下記の段階を含んでなる溶融 - 押し出し法である：

- a) 式(Ⅰ)の化合物および適当な水溶性重合体を混合し、
- b) 場合により、添加剤をこのようにして得られた混合物と配合し、
- c) このようにして得られた配合物を均質な溶融物が得られるまで加熱しそして混和し、
- d) このようにして得られた溶融物を1つもしくはそれ以上のノズルの中に強制的に送り、そして
- e) 溶融物をそれが固化するまで冷却する。

【手続補正7】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 2 3 1

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0 2 3 1】

上記のようにして固体分散体を製造した後に、得られた生成物を場合により粉碎しそしてふるいにかけることができる。

【手続補正8】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 2 3 2

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0 2 3 2】

固体分散体生成物を、600 μmより小さい、好ましくは400 μmより小さい、そして最も好ましくは125 μmより小さい、粒子寸法を有する粒子に粉碎または破砕するこ

とができる。

【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 3 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 3 4】

上記の固体分散体調剤技術のパラメーター、例えば最適な溶媒、操作温度、使用する装置の種類、噴霧 - 乾燥速度、溶融 - 押し出し器中の生産速度、を当業者が最適化しうることとは認識されよう。

## 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 K 31/7072 (2006.01)	A 6 1 K 31/7072	
A 6 1 K 31/513 (2006.01)	A 6 1 K 31/513	
A 6 1 K 31/7076 (2006.01)	A 6 1 K 31/7076	
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/10	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/40 (2006.01)	A 6 1 K 47/40	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1

- (72)発明者 ジエローム・エミール・ジヨルジユ・ギルモン  
フランス・エフ - 9 2 7 8 7 イシ - レ - ムーリヌオ・テイーエスエイ 9 1 0 0 3 ・リユカミーユデ  
スムーラン 1 ・ジャンセン - シラグ・エス・エイ
- (72)発明者 パトリス・パランジャン  
フランス・エフ - 9 2 7 8 7 イシ - レ - ムーリヌオ・テイーエスエイ 9 1 0 0 3 ・リユカミーユデ  
スムーラン 1 ・ジャンセン - シラグ・エス・エイ
- (72)発明者 マルク・ルネ・ド・ヨング  
ベルギー・ビー - 2 3 4 0 ビールセ・トウルンホウトセベーク 3 0 ・ジャンセン・ファーマシユー  
チカ・ナムローゼ・フエンノートシャツプ
- (72)発明者 ルシエン・マリア・ヘンリクス・コイマンス  
ベルギー・ビー - 2 3 4 0 ビールセ・トウルンホウトセベーク 3 0 ・ジャンセン・ファーマシユー  
チカ・ナムローゼ・フエンノートシャツプ
- (72)発明者 ヘンドリック・マールテン・ピンケルス  
ベルギー・ビー - 2 3 4 0 ビールセ・トウルンホウトセベーク 3 0 ・ジャンセン・ファーマシユー  
チカ・ナムローゼ・フエンノートシャツプ
- (72)発明者 フレデリク・フラン・デジレ・デヤアール  
ベルギー・ビー - 2 3 4 0 ビールセ・トウルンホウトセベーク 3 0 ・ジャンセン・ファーマシユー  
チカ・ナムローゼ・フエンノートシャツプ
- (72)発明者 ジヤン・ヘーレス  
ベルギー・ビー - 2 3 4 0 ビールセ・トウルンホウトセベーク 3 0 ・ジャンセン・ファーマシユー  
チカ・ナムローゼ・フエンノートシャツプ
- (72)発明者 ケン・ジャンヌ・アルフォン・バン・アケン  
ベルギー・ビー - 8 5 0 0 コルトリーク・ブルイングストラート 3
- (72)発明者 パウルス・ジオアネ・レビ  
ベルギー・ビー - 2 3 4 0 ビールセ・トウルンホウトセベーク 3 0 ・ジャンセン・ファーマシユー  
チカ・ナムローゼ・フエンノートシャツプ
- (72)発明者 パウル・アドリアーン・ジヤン・ジャンセン  
ベルギー・ビー - 2 3 4 0 ビールセ・トウルンホウトセベーク 3 0 ・ジャンセン・ファーマシユー  
チカ・ナムローゼ・フエンノートシャツプ

F ターム(参考) 4C076 AA16 AA29 CC35 EE06A EE09A EE16A EE23A EE30A EE31A EE36A  
EE37A EE38A EE39A EE48A  
4C084 AA19 MA02 NA05 ZB331 ZC551 ZC751  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 MA01 MA02 MA04 MA05 NA14 ZB33  
ZC55