

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-538047

(P2007-538047A)

(43) 公表日 平成19年12月27日(2007.12.27)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 235/08 (2006.01)	C07D 235/08 C S P	4C086
A61K 31/4184 (2006.01)	A61K 31/4184	
A61P 1/04 (2006.01)	A61P 1/04	
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 111	
	A61P 43/00 105	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 66 頁)

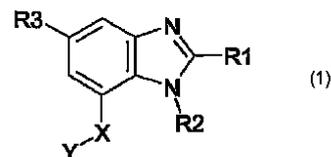
(21) 出願番号	特願2007-517241 (P2007-517241)	(71) 出願人	507229021 ニコメッド ゲゼルシャフト ミット ベ シュレンクテル ハフツング Nycomed GmbH ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ビイク ーグルデン-シュトラッセ 2 Byk-Gulden-Str. 2, D-78467 Konstanz, G ermany
(86) (22) 出願日	平成17年5月13日 (2005.5.13)	(74) 代理人	100061815 弁理士 矢野 敏雄
(85) 翻訳文提出日	平成18年11月10日 (2006.11.10)	(74) 代理人	100094798 弁理士 山崎 利臣
(86) 国際出願番号	PCT/EP2005/052196	(74) 代理人	100099483 弁理士 久野 琢也
(87) 国際公開番号	W02005/111000		
(87) 国際公開日	平成17年11月24日 (2005.11.24)		
(31) 優先権主張番号	04102191.6		
(32) 優先日	平成16年5月18日 (2004.5.18)		
(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】 7位置換されたベンゾイミダゾール及び胃酸分泌のインヒビターとしてのそれらの使用

(57) 【要約】

本発明は、式(1)で示され、その置換基及び記号が明細書に定義されたものである化合物を提供する。該化合物は、胃酸の分泌を阻害する。

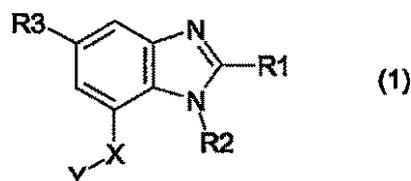


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 1

【化 1】



10

[式中、

R 1 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、C₂ ~ C₄ - アルケニル、C₂ ~ C₄ - アルキニル、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ又は C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 2 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、アリール、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ - C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、フルオロ - C₂ ~ C₄ - アルキル、アリール - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ又は C₁ ~ C₄ - アルコキシであり、

20

R 3 は、水素、ハロゲン、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルキル、カルボキシル、-CO-C₁ ~ C₄ - アルコキシ、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、シアノ、基 - CO - NR₃₁R₃₂、基 SO₂ - NR₃₁R₃₂ 又は基 Het であり、その際、

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

30

R 3 2 は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル又は C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルであるか、又は

R 3 1 及び R 3 2 は、一緒になって、その両者が結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、N - C₁ ~ C₄ - アルキルピペラジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、かつ

Het は、R 3 3、R 3 4 及び R 3 5 により置換された、オキサジアゾール、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイミダゾール、オキサゾール、イミダゾール、イソキサゾール、ジヒドロイソキサゾール、ピラゾール及びテトラゾールからなる群から選択される複素環基であり、その際、

40

R 3 3 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₂ ~ C₄ - アルケニルオキシ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル、カルボキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、カルボキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル - C₁ ~ C₄ - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリール、アリール - C₁ ~ C₄ - アルキル、アリールオキシ、アリール - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又はスルホニルであり、

50

R₃₄は、水素、C₁～C₄-アルキル、C₁～C₄-アルコキシ、C₁～C₄-アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

R₃₅は、水素、C₁～C₄-アルキル、C₁～C₄-アルコキシ、C₁～C₄-アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

Xは、O(酸素)又はNHであり、かつ

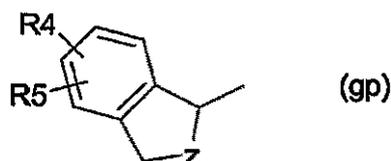
Yは、-CH₂-Arの意味を有し、その際、

Arは、R₄、R₅、R₆及びR₇により置換された、フェニル、ナフチル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、1,2,3-トリアゾリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、フリル、ベンゾフリル、チエニル、ベンゾチエニル、チアゾリル、イソキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル及びイソキノリニルからなる群から選択される、単環式もしくは二環式の芳香族基であるか、又は

10

Yは、基gp

【化2】



を示し、その際、

20

Zは、-CHR₈-又は-CHR₈-CHR₉-を意味し、その際、

Ar及びノ又は基gpにおいて、

R₄は、水素、C₁～C₄-アルキル、ヒドロキシ-C₁～C₄-アルキル、C₁～C₄-アルコキシ、C₂～C₄-アルケニルオキシ、C₁～C₄-アルキルカルボニル、カルボキシ、C₁～C₄-アルコキシカルボニル、カルボキシ-C₁～C₄-アルキル、C₁～C₄-アルコキシカルボニル-C₁～C₄-アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリール、アリール-C₁～C₄-アルキル、アリールオキシ、アリール-C₁～C₄-アルコキシ、トリフルオロメチル、フルオロ-C₁～C₄-アルコキシ、ニトロ、アミノ、モノ-もしくはジ-C₁～C₄-アルキルアミノ、C₁～C₄-アルキルカルボニルアミノ、C₁～C₄-アルコキシカルボニルアミノ、C₁～C₄-アルコキシ-C₁～C₄-アル

30

コキシカルボニルアミノ又はスルホニルであり、

R₅は、水素、C₁～C₄-アルキル、C₁～C₄-アルコキシ、C₁～C₄-アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

R₆は、水素、C₁～C₄-アルキル又はハロゲンであり、かつ

R₇は、水素、C₁～C₄-アルキル又はハロゲンであり、

R₈は、水素、C₁～C₇-アルキル、C₂～C₇-アルケニル、ヒドロキシル、C₁～C₄-アルコキシ、オキソ置換されたC₁～C₄-アルコキシ、C₃～C₇-シクロアルコキシ、C₃～C₇-シクロアルキル-C₁～C₄-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁～C₄-アルコキシ、C₁～C₄-アルコキシ-C₁～C₄-アルコキシ、C₁～C₄-アルコキシ-C₁～C₄-アルコキシ、C₃～C₇-シクロアルコキシ-C₁～C₄-アルコキシ、C₃～C₇-シクロアルキル-C₁～C₄-アルコキシ-C₁～C₄-アルコキシ、C₁～C₄-アルキルカルボニルオキシ、ハロゲン-C₁～C₄-アルコキシ、アミノ、モノ-もしくはジ-C₁～C₄-アルキルアミノ、C₁～C₄-アルキルカルボニルアミノ、C₁～C₄-アルコキシカルボニルアミノ、モノ-もしくはジ-C₁～C₄-アルキルアミノ-C₁～C₄-アルキルカルボニルオキシ、C₁～C₄-アルコキシ-C₁～C₄-アルコキシカルボニルアミノ又はC₁～C₄-アルコキシ-C₁～C₄-アルキルカルボニルオキシであり、

40

R₉は、水素、C₁～C₇-アルキル、C₂～C₇-アルケニル、ヒドロキシル、C₁～C₄-アルコキシ、オキソ置換されたC₁～C₄-アルコキシ、C₃～C₇-シクロアルコキシ、C₃～C₇-シクロアルキル-C₁～C₄-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁～C

50

4 - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシ、ハロゲン - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ - C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又はC₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシであり、

アリールは、フェニル又は、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、カルボキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシ及びシアノの群からの1個、2個又は3個の同一又は異なる置換基で置換されたフェニルである]で示される化合物及びそれらの塩。

10

【請求項2】

式1で示され、その式中、

R1は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、C₂ ~ C₄ - アルケニル、C₂ ~ C₄ - アルキニル、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ又はC₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

20

R2は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、アリール、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ - C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、フルオロ - C₂ ~ C₄ - アルキル、アリール - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ又はC₁ ~ C₄ - アルコキシであり、

R3は、水素、ハロゲン、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルキル、カルボキシル、-CO - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、シアノ、基 - CO - NR₃₁R₃₂、基SO₂ - NR₃₁R₃₂又は基Hetであり、その際、

30

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

R32は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル又はC₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルであるか、又は

R31及びR32は、一緒になって、その両者が結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ペリジノ基、ペラジノ基、N - C₁ ~ C₄ - アルキルペラジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、かつ

40

Hetは、R33、R34及びR35により置換された、オキサジアゾール、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイミダゾール、オキサゾール、イミダゾール、イソキサゾール、ジヒドロイソキサゾール、ピラゾール及びテトラゾールからなる群から選択される複素環基であり、その際、

R33は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₂ ~ C₄ - アルケニルオキシ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル、カルボキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、カルボキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル - C₁ ~ C₄ - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリール、アリール - C₁ ~ C₄ - アルキル、アリールオキシ、アリール - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキ

50

ルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ又はスルホニルであり、

R 3 4 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

R 3 5 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

X は、O (酸素) 又はNHであり、かつ

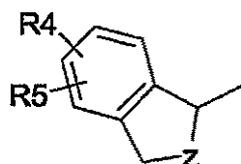
Y は、 $-CH_2 - Ar$ の意味を有し、その際、

Ar は、R 4、R 5、R 6 及び R 7 により置換された、フェニル、ナフチル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、フリル、ベンゾフリル、チエニル、ベンゾチエニル、チアゾリル、イソキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル及びイソキノリニルからなる群から選択される、単環式もしくは二環式の芳香族基であるか、又は

10

Y は、基 g p

【化 3】



(gp)

20

を示し、その際、

Z は、 $-CHR_8 -$ 又は $-CHR_8 - CHR_9 -$ を意味し、その際、

Ar 及び / 又は基 g p において、

R 4 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_2 \sim C_4$ - アルケニルオキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニル、カルボキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、カルボキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリー

30

ル、アリール - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、アリールオキシ、アリール - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、トリフルオロメチル、フルオロ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、ニトロ、アミノ、モノ

- もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アル

コキシカルボニルアミノ又はスルホニルであり、

R 5 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

R 6 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又はハロゲンであり、かつ

R 7 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又はハロゲンであり、

R 8 は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、 $C_2 \sim C_7$ - アルケニル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、オキソ置換された $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアル

40

コキシ、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アル

コキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルオキシ、ハロゲン - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、アミノ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ、モノ - もし

くはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルオキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルオキシであり、

50

R 9 は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、 $C_2 \sim C_7$ - アルケニル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、オキソ置換された $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルオキシ、ハロゲン - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、アミノ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルオキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルオキシであり、かつ

10

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

R 3 は、R 1 及び R 2 が水素又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルの意味を有し、かつ Y が CH_2 - フェニル又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ基により置換された CH_2 - フェニルを示す場合に、水素の意味を有さない、請求項 1 記載の化合物及びそれらの塩。

20

【請求項 3】

式 1 で示され、その式中、

R 1 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、 $C_2 \sim C_4$ - アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ - アルキニル、フルオロ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルオキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

R 2 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、アリール、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、フルオロ - $C_2 \sim C_4$ - アルキル、アリール - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシ又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシであり、

30

R 3 は、水素、ハロゲン、フルオロ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、カルボキシル、 $-CO-C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、フルオロ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、シアノ、基 - $CO-NR_3$ 、 R_3 、基 SO_2 - NR_3 、 R_3 又は基 Het であり、その際、

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

40

R 3 2 は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルであるか、又は

R 3 1 及び R 3 2 は、一緒になって、その両者が結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、 $N-C_1 \sim C_4$ - アルキルピペラジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、かつ

Het は、R 3 3、R 3 4 及び R 3 5 により置換された、オキサジアゾール、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイミダゾール、オキサゾール、イミダゾール、イソキサゾール、ジヒドロイソキサゾール、ピラゾール及びテトラゾールからなる群から選択される複素環基であり、その際、

50

R 3 3 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_2 \sim C_4$ - アルケニルオキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニル、カルボキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、カルボキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリーール、アリーール - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、アリーールオキシ、アリーール - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ又はスルホニルであり、

R 3 4 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

R 3 5 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

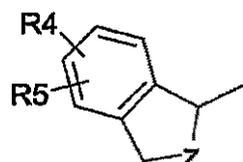
X は、O (酸素) 又は NH であり、かつ

Y は、 $-CH_2 - Ar$ の意味を有し、その際、

Ar は、R 4、R 5、R 6 及び R 7 により置換された、フェニル、ナフチル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、フリル、ベンゾフリル、チエニル、ベンゾチエニル、チアゾリル、イソキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル及びイソキノリニルからなる群から選択される、単環式もしくは二環式の芳香族基であるか、又は

Y は、基 g p

【化 4】



を示し、その際、

Z は、 $-CHR_8 -$ 又は $-CHR_8 - CHR_9 -$ を意味し、その際、

Ar 及び / 又は基 g p において、

R 4 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_2 \sim C_4$ - アルケニルオキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニル、カルボキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、カルボキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリーール、アリーール - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、アリーールオキシ、アリーール - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、トリフルオロメチル、フルオロ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ又はスルホニルであり、

R 5 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

R 6 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又はハロゲンであり、かつ

R 7 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又はハロゲンであり、

R 8 は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、 $C_2 \sim C_7$ - アルケニル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、オキソ置換された $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ

- C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシ、ハロゲン - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ - C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又はC₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシであり、

R₉ は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキル、C₂ ~ C₇ - アルケニル、ヒドロキシル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、オキソ置換されたC₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシ、ハロゲン - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ - C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又はC₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシであり、かつ

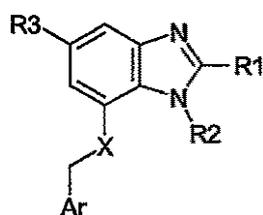
アリールは、フェニル又は、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、カルボキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシ及びシアノの群からの1個、2個又は3個の同一又は異なる置換基で置換されたフェニルであるが、但し、

R₃ は、R₁ が水素、C₁ ~ C₄ - アルキル又はヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルを示し、R₂ が水素、C₁ ~ C₄ - アルキル又はC₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルキルを示し、かつYがCH₂ - Arを示す場合に、水素又はハロゲンの意味を有さない、請求項1記載の化合物及びそれらの塩。

【請求項4】

式1a

【化5】



(1a)

[式中、

R₁ は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、C₂ ~ C₄ - アルケニル、C₂ ~ C₄ - アルキニル、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ又はC₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R₂ は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、アリール、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ - C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、フルオロ - C₂ ~ C₄ - アルキル、アリール - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ又はC₁ ~ C₄ - アルコキシであり、

10

20

30

40

50

R 3 は、水素、ハロゲン、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルキル、カルボキシル、 - CO - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、 C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、 C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、シアノ、基 -

CO - NR_{3 1} R_{3 2}、基 SO₂ - NR_{3 1} R_{3 2} 又は基 Het であり、その際、
R 3 1 は、水素、ヒドロキシル、 C₁ ~ C₇ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、 C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル又は C₃ ~ C₇ - シクロアルキル、アミノであり、かつ

R 3 2 は、水素、 C₁ ~ C₇ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル又は C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルであるか、又は

R 3 1 及び R 3 2 は、一緒になって、その両者が結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、N - C₁ ~ C₄ - アルキルピペラジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、かつ

Het は、R 3 3、R 3 4 及び R 3 5 により置換された、オキサジアゾール、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイミダゾール、オキサゾール、イミダゾール、イソキサゾール、ジヒドロイソキサゾール、ピラゾール及びテトラゾールからなる群から選択される複素環基であり、その際、

R 3 3 は、水素、 C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、 C₁ ~ C₄ - アルコキシ、 C₂ ~ C₄ - アルケニルオキシ、 C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル、カルボキシ、 C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、カルボキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、 C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル - C₁ ~ C₄ - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリール、アリール - C₁ ~ C₄ - アルキル、アリールオキシ、アリール - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、 C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、 C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ、 C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又はスルホニルであり、

R 3 4 は、水素、 C₁ ~ C₄ - アルキル、 C₁ ~ C₄ - アルコキシ、 C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

R 3 5 は、水素、 C₁ ~ C₄ - アルキル、 C₁ ~ C₄ - アルコキシ、 C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

X は、O (酸素) 又は NH であり、

Ar は、R 4、R 5、R 6 及び R 7 により置換された、フェニル、ナフチル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、フリル、ベンゾフリル、チエニル、ベンゾチエニル、チアゾリル、イソキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル及びイソキノリニルからなる群から選択される、単環式もしくは二環式の芳香族基であり、

R 4 は、水素、 C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、 C₁ ~ C₄ - アルコキシ、 C₂ ~ C₄ - アルケニルオキシ、 C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル、カルボキシ、 C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、カルボキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、 C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル - C₁ ~ C₄ - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリール、アリール - C₁ ~ C₄ - アルキル、アリールオキシ、アリール - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、トリフルオロメチル、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、 C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、 C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ、 C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又はスルホニルであり、

R 5 は、水素、 C₁ ~ C₄ - アルキル、 C₁ ~ C₄ - アルコキシ、 C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

R 6 は、水素、 C₁ ~ C₄ - アルキル又はハロゲンであり、かつ

R 7 は、水素、 C₁ ~ C₄ - アルキル又はハロゲンであり、

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

10

20

30

40

50

シ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシ及びシアノの群からの1個、2個又は3個の同一又は異なる置換基で置換されたフェニルである]で示される、請求項1記載の化合物及びそれらの塩。

【請求項5】

式1aで示され、その式中、

R1は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコシカルボニル、 $C_2 \sim C_4$ - アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ - アルキニル、フルオロ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルオキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

10

R2は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、アリール、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコシカルボニル、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、フルオロ - $C_2 \sim C_4$ - アルキル、アリール - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシ又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシであり、

R3は、水素、ハロゲン、フルオロ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、カルボキシル、-CO - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、フルオロ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、シアノ、基 - CO - NR31R32、基SO2 - NR31R32又は基Hetであり、その際、

20

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

R32は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルであるか、又は

R31及びR32は、一緒になって、その両者が結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ペリリジノ基、ペラジノ基、N - $C_1 \sim C_4$ - アルキルピペラジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、かつ

30

Hetは、R33、R34及びR35により置換された、オキサジアゾール、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイミダゾール、オキサゾール、イミダゾール、イソキサゾール、ジヒドロイソキサゾール、ピラゾール及びテトラゾールからなる群から選択される複素環基であり、その際、

R33は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_2 \sim C_4$ - アルケニルオキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニル、カルボキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコシカルボニル、カルボキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコシカルボニル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリール、アリール - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、アリールオキシ、アリール - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコシカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコシカルボニルアミノ又はスルホニルであり、

40

R34は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

R35は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

Xは、O(酸素)又はNHであり、

Arは、R4、R5、R6及びR7により置換された、フェニル、ナフチル、ピロリル、

50

ピラゾリル、イミダゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、フリル、ベンゾフリル、チエニル、ベンゾチエニル、チアゾリル、イソキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル及びイソキノリニルからなる群から選択される、単環式もしくは二環式の芳香族基であり、

R 4 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_2 \sim C_4$ - アルケニルオキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニル、カルボキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、カルボキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリール、アリール - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、アリールオキシ、アリール - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、トリフルオロメチル、フルオロ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ又はスルホニルであり、

R 5 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

R 6 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又はハロゲンであり、かつ

R 7 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又はハロゲンであり、

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

R 3 は、R 1 及び R 2 が水素又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルを意味し、かつ Ar がフェニル又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ基により置換されたフェニルである場合に、水素を意味しない、請求項 4 記載の化合物及びこれらの化合物の塩。

【請求項 6】

式 1 a で示され、その式中、

R 1 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、 $C_2 \sim C_4$ - アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ - アルキニル、フルオロ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルオキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

R 2 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、アリール、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、フルオロ - $C_2 \sim C_4$ - アルキル、アリール - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシ又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシであり、

R 3 は、水素、ハロゲン、フルオロ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、カルボキシル、 $-CO-C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、フルオロ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、シアノ、基 - $CO-NR_3$ 、 R_3 、基 SO_2-NR_3 、 R_3 又は基 Het であり、その際、

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

R 3 2 は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルであるか、又は

R 3 1 及び R 3 2 は、一緒になって、その両者が結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、N - $C_1 \sim C_4$ - アルキルピペラジノ基、モルホリ

10

20

30

40

50

ノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、かつ

Het は、R 3 3、R 3 4 及び R 3 5 により置換された、オキサジアゾール、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイミダゾール、オキサゾール、イミダゾール、イソキサゾール、ジヒドロイソキサゾール、ピラゾール及びテトラゾールからなる群から選択される複素環基であり、その際、

R 3 3 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₂ ~ C₄ - アルケニルオキシ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル、カルボキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、カルボキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル - C₁ ~ C₄ - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリーール、アリーール - C₁ ~ C₄ - アルキル、アリーールオキシ、アリーール - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又はスルホニルであり、

R 3 4 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

R 3 5 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

X は、O (酸素) 又は NH であり、

Ar は、R 4、R 5、R 6 及び R 7 により置換された、フェニル、ナフチル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、フリル、ベンゾフリル、チエニル、ベンゾチエニル、チアゾリル、イソキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル及びイソキノリニルからなる群から選択される、単環式もしくは二環式の芳香族基であり、

R 4 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₂ ~ C₄ - アルケニルオキシ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル、カルボキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、カルボキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル - C₁ ~ C₄ - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリーール、アリーール - C₁ ~ C₄ - アルキル、アリーールオキシ、アリーール - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、トリフルオロメチル、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又はスルホニルであり、

R 5 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

R 6 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル又はハロゲンであり、かつ

R 7 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル又はハロゲンであり、

アリーールは、フェニル又は、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、カルボキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシ及びシアノの群からの 1 個、2 個又は 3 個の同一又は異なる置換基で置換されたフェニルであるが、但し、

R 3 は、R 1 が水素、C₁ ~ C₄ - アルキル又はヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルを示し、かつ R 2 が水素、C₁ ~ C₄ - アルキル又は C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルキルを示す場合に、水素又はハロゲンを意味しない、請求項 4 記載の化合物及びそれらの塩。

【請求項 7】

請求項 1 記載の式 1 の化合物であって、式 1 b

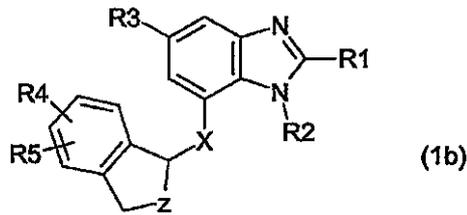
10

20

30

40

【化6】



[式中、

R 1 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、C₂ ~ C₄ - アルケニル、C₂ ~ C₄ - アルキニル、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ又は C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 2 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、アリール、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ - C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、フルオロ - C₂ ~ C₄ - アルキル、アリール - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ又は C₁ ~ C₄ - アルコキシであり、

R 3 は、水素、ハロゲン、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルキル、カルボキシル、-CO - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、シアノ、基 - CO - NR₃₁R₃₂、基 SO₂ - NR₃₁R₃₂ 又は基 Het であり、その際、

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

R 3 2 は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル又は C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルであるか、又は

R 3 1 及び R 3 2 は、一緒になって、その両者が結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ペリリジノ基、ペラジノ基、N - C₁ ~ C₄ - アルキルピペラジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、かつ

Het は、R 3 3、R 3 4 及び R 3 5 により置換された、オキサジアゾール、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイミダゾール、オキサゾール、イミダゾール、イソキサゾール、ジヒドロイソキサゾール、ピラゾール及びテトラゾールからなる群から選択される複素環基であり、その際、

R 3 3 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₂ ~ C₄ - アルケニルオキシ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル、カルボキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、カルボキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル - C₁ ~ C₄ - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリール、アリール - C₁ ~ C₄ - アルキル、アリールオキシ、アリール - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又はスルホニルであり、

R 3 4 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

R 3 5 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコ

10

20

30

40

50

キシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

Xは、O（酸素）又はNHであり、

Zは、-CHR₈-又は-CHR₈-CHR₉-を意味し、その際、

R₄は、水素、C₁~C₄-アルキル、ヒドロキシ-C₁~C₄-アルキル、C₁~C₄-アルコキシ、C₂~C₄-アルケニルオキシ、C₁~C₄-アルキルカルボニル、カルボキシ、C₁~C₄-アルコキシカルボニル、カルボキシ-C₁~C₄-アルキル、C₁~C₄-アルコキシカルボニル-C₁~C₄-アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリー
 ル、アリール-C₁~C₄-アルキル、アリールオキシ、アリール-C₁~C₄-アルコ
 キシ、トリフルオロメチル、フルオロ-C₁~C₄-アルコキシ、ニトロ、アミノ、モノ
 -もしくはジ-C₁~C₄-アルキルアミノ、C₁~C₄-アルキルカルボニルアミノ、
 C₁~C₄-アルコキシカルボニルアミノ、C₁~C₄-アルコキシ-C₁~C₄-アル
 コキシカルボニルアミノ又はスルホニルであり、

10

R₅は、水素、C₁~C₄-アルキル、C₁~C₄-アルコキシ、C₁~C₄-アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

R₈は、水素、C₁~C₇-アルキル、C₂~C₇-アルケニル、ヒドロキシル、C₁~
 C₄-アルコキシ、オキソ置換されたC₁~C₄-アルコキシ、C₃~C₇-シクロアル
 コキシ、C₃~C₇-シクロアルキル-C₁~C₄-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁~C
₄-アルコキシ、C₁~C₄-アルコキシ-C₁~C₄-アルコキシ、C₁~C₄-アル
 コキシ-C₁~C₄-アルコキシ-C₁~C₄-アルコキシ、C₃~C₇-シクロアルコ
 キシ-C₁~C₄-アルコキシ、C₃~C₇-シクロアルキル-C₁~C₄-アルコキシ
 -C₁~C₄-アルコキシ、C₁~C₄-アルキルカルボニルオキシ、ハロゲン-C₁~
 C₄-アルコキシ、アミノ、モノ-もしくはジ-C₁~C₄-アルキルアミノ、C₁~C
₄-アルキルカルボニルアミノ、C₁~C₄-アルコキシカルボニルアミノ、モノ-もし
 くはジ-C₁~C₄-アルキルアミノ-C₁~C₄-アルキルカルボニルオキシ、C₁~
 C₄-アルコキシ-C₁~C₄-アルコキシカルボニルアミノ又はC₁~C₄-アルコキシ
 -C₁~C₄-アルキルカルボニルオキシであり、

20

R₉は、水素、C₁~C₇-アルキル、C₂~C₇-アルケニル、ヒドロキシル、C₁~
 C₄-アルコキシ、オキソ置換されたC₁~C₄-アルコキシ、C₃~C₇-シクロアル
 コキシ、C₃~C₇-シクロアルキル-C₁~C₄-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁~C
₄-アルコキシ、C₁~C₄-アルコキシ-C₁~C₄-アルコキシ、C₁~C₄-アル
 コキシ-C₁~C₄-アルコキシ-C₁~C₄-アルコキシ、C₃~C₇-シクロアルコ
 キシ-C₁~C₄-アルコキシ、C₃~C₇-シクロアルキル-C₁~C₄-アルコキシ
 -C₁~C₄-アルコキシ、C₁~C₄-アルキルカルボニルオキシ、ハロゲン-C₁~
 C₄-アルコキシ、アミノ、モノ-もしくはジ-C₁~C₄-アルキルアミノ、C₁~C
₄-アルキルカルボニルアミノ、C₁~C₄-アルコキシカルボニルアミノ、モノ-もし
 くはジ-C₁~C₄-アルキルアミノ-C₁~C₄-アルキルカルボニルオキシ、C₁~
 C₄-アルコキシ-C₁~C₄-アルコキシカルボニルアミノ又はC₁~C₄-アルコキシ
 -C₁~C₄-アルキルカルボニルオキシであり、

30

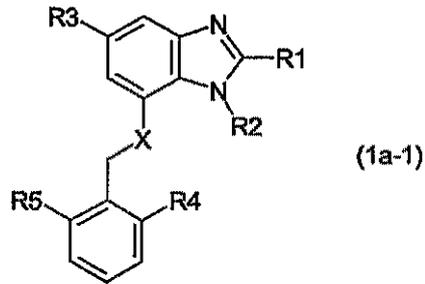
アリールは、フェニル又は、C₁~C₄-アルキル、C₁~C₄-アルコキシ、カルボキ
 シ、C₁~C₄-アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、トリ
 フルオロメトキシ、ヒドロキシ及びシアノの群からの1個、2個又は3個の同一又は異なる置換基で置換されたフェニルである]で示されることを特徴とする化合物及びそれらの塩。

40

【請求項8】

請求項4記載の式1aの化合物であって、式1a-1

【化 7】



10

[式中、

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

R 2 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ又はアリー - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 3 は、カルボキシル、-CO-C₁ ~ C₄ - アルコキシ、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、シアノ、基 - CO - NR₃₁

R 3 2、基 SO₂ - NR₃₁ R 3 2 又は基 Het であり、その際、

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

20

、かつ

R 3 2 は、水素又は C₁ ~ C₇ - アルキルであるか、又は

R 3 1 及び R 3 2 は、一緒になって、その両者が結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、N - C₁ ~ C₄ - アルキルピペラジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、かつ

Het は、R 3 3、R 3 4 及び R 3 5 により置換された、オキサジアゾール、ジヒドロオキサゾール及びジヒドロイミダゾールからなる群から選択される複素環基であり、その際、

R 3 3 は、水素又は C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 3 4 は、水素又は C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

30

R 3 5 は、水素又は C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 4 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、トリフルオロメチル、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又は C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノであり、

R 5 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル又は C₁ ~ C₄ - アルコキシであり、かつ

X は、O (酸素) 又は NH である] で示されることを特徴とする化合物及びそれらの塩。

【請求項 9】

式 1 a - 1 で示され、その式中、

40

R 1 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 2 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 3 は、基 - CO - NR₃₁ R 3 2 であり、その際、

R 3 1 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、かつ

R 3 2 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであるか、又は

R 3 1 及び R 3 2 は、一緒になって、その両者が結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基であり、

R 4 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 5 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

X は、NH である、請求項 8 記載の化合物及びそれらの塩。

50

【請求項10】

式1a-1で示され、その式中、

R1は、C₁～C₄-アルキルであり、

R2は、C₁～C₄-アルキルであり、

R3は、基-CO-NR₃₁R₃₂であり、その際、

R₃₁は、C₁～C₄-アルキルであり、かつ

R₃₂は、C₁～C₄-アルキルであり、

R4は、C₁～C₄-アルキルであり、

R5は、C₁～C₄-アルキルであり、

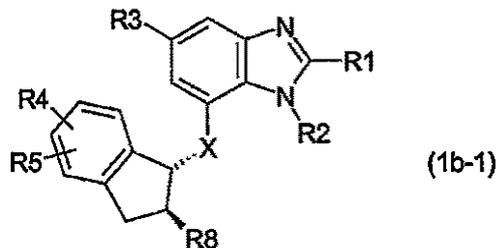
Xは、NHである、請求項8記載の化合物及びそれらの塩。

10

【請求項11】

請求項7記載の式1bの化合物であって、式1b-1

【化8】



20

[式中、

R1は、水素、C₁～C₄-アルキル、C₃～C₇-シクロアルキル、ヒドロキシ-C₁～C₄-アルキル又はC₁～C₄-アルコキシ-C₁～C₄-アルキルであり、

R2は、水素、C₁～C₄-アルキル、ヒドロキシ、C₁～C₄-アルコキシ又はアリー
ル-C₁～C₄-アルコキシ-C₁～C₄-アルキルであり、

R3は、カルボキシル、-CO-C₁～C₄-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁～C₄-アル
キル、C₁～C₄-アルコキシ-C₁～C₄-アルキル、シアノ、基-CO-NR₃₁

R₃₂、基SO₂-NR₃₁R₃₂又は基Hetであり、その際、

R₃₁は、水素、C₁～C₇-アルキル、ヒドロキシ-C₁～C₄-アルキル、C₁～C
4-アルコキシ-C₁～C₄-アルキル、C₃～C₇-シクロアルキル又はアミノであり

30

、かつ

R₃₂は、水素又はC₁～C₇-アルキルであるか、又は

R₃₁及びR₃₂は、一緒になって、その両者が結合される窒素原子を含んで、ピロリジ
ノ基、ペリリジノ基、ペラジノ基、N-C₁～C₄-アルキルペラジノ基、モルホリ
ノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、かつ

Hetは、R₃₃、R₃₄及びR₃₅により置換された、オキサジアゾール、ジヒドロオ
キサゾール及びジヒドロイミダゾールからなる群から選択される複素環基であり、その際

R₃₃は、水素又はC₁～C₄-アルキルであり、

40

R₃₄は、水素又はC₁～C₄-アルキルであり、

R₃₅は、水素又はC₁～C₄-アルキルであり、

R4は、水素、C₁～C₄-アルキル、C₁～C₄-アルコキシ又はハロゲンであり、

R5は、水素又はC₁～C₄-アルキルであり、

R8は、ヒドロキシル、C₁～C₄-アルコキシ、オキソ置換されたC₁～C₄-アルコ
キシ、C₃～C₇-シクロアルコキシ、C₃～C₇-シクロアルキル-C₁～C₄-アル
コキシ、ヒドロキシ-C₁～C₄-アルコキシ、C₁～C₄-アルコキシ-C₁～C₄-

アルコキシ、C₁～C₄-アルコキシ-C₁～C₄-アルコキシ-C₁～C₄-アルコキ
シ、C₃～C₇-シクロアルコキシ-C₁～C₄-アルコキシ、C₃～C₇-シクロアル
キル-C₁～C₄-アルコキシ-C₁～C₄-アルコキシ、C₁～C₄-アルキルカルボ

50

ニルオキシ、ハロゲン - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ - C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又はC₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシであり、Xは、O（酸素）又はNHである]で示されることを特徴とする化合物及びそれらの塩。

【請求項12】

式1b-1で示され、その式中、

R1は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R2は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R3は、基 - CO - NR₃₁R₃₂であり、その際、

R31は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R32は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R4は、水素であり、

R5は、水素であり、

R8は、ヒドロキシルであり、

Xは、O（酸素）である、請求項11記載の化合物及びそれらの塩。

【請求項13】

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

【請求項14】

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

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

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

【0002】

背景技術

欧州特許出願EP0266326号（米国特許第5,106,862号に相当する）において、広範な様々な置換基を有するベンゾイミダゾール誘導体が開示されており、これらは抗潰瘍剤として有効であると言われている。国際特許出願WO97/47603号（該出願は米国特許第6,465,505号に相当する）においては、非常に特化した置換型を有するベンゾイミダゾール誘導体が開示されており、これらは、胃酸分泌の阻害に適していると言われるため、胃腸炎症性疾患の予防及び治療に使用することができる。

【0003】

Torigoe他は、Phytochemistry, 1972, 11, 1623において、タバコ髓カルス生検（tobacco pith callus bioassay）におけるアザインデン、アザナフタレン、ナフタレン及びインドールの誘導体のサイトカイン活性を記載している。

【0004】

Dincer他は、Indian Journal of Chemistry, Section B, 1995, 34(11), 982において、4-（置換ベンジルアミノ）ベンゾイミダゾール誘導体の合成を記載しており、その化合物は、その構造とサイトカイン活性の間の相関に洞察が予想されている。

【0005】

米国特許第6,083,961号は、ブラジキニンアンタゴニストとしての活性を有するベンゾイミダゾール化合物を記載しており、該化合物は、幾つかの疾病、例えばアレルギー、炎症、自己免疫疾患、ショック、疼痛などの治療に有用であると言われている。

【0006】

10

20

30

40

50

Brauninger 他は、Archiv der Pharmazie, 1966, 299(3)において、幾つかのベンゾイミダゾール誘導体の合成及びそれらのキネチン活性を記載している。

【0007】

国際特許出願WO04/054984号では、4位置換された広範な種類の置換基を有するベンゾイミダゾール誘導体が開示されており、該化合物は、胃腸疾患の抑制及び治療に有用である。

【0008】

国際特許出願WO94/18199号(米国特許5,665,730号に相当する)では、イミダゾピリジン誘導体及び胃腸疾患の治療におけるその使用が開示されている。

10

【0009】

発明の開示

技術的課題

胃酸分泌を $H^+ / K^+ - ATP$ アーゼの遮断により阻害する全体の一連の化合物は先行技術から公知である。プロトンポンプインヒビター(PPI)として呼称される化合物、例えばオメプラゾール、エソメプラゾール、ランソプラゾール、パントプラゾール又はラベプラゾールは、 $H^+ / K^+ - ATP$ アーゼに不可逆的に結合する。PPIは、既に長年にわたり治療薬として利用されている。可逆的プロトンポンプインヒビター(rPPI)又はアシッドポンプアンタゴニスト(APA)と称される新規の化合物クラスは、 $H^+ / K^+ - ATP$ アーゼに可逆的に結合する。rPPI又はAPAは20年以上知られていて、多くの企業がその開発に携わっているが、どのrPPI又はAPAも現在でも治療に利用されていない。従って、本発明の基礎を成す技術的課題は、治療に使用できるアシッドポンプアンタゴニストを提供することである。

20

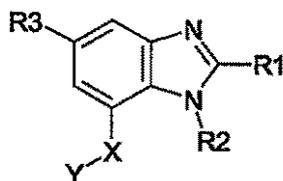
【0010】

技術的解決

本発明は、式1

【0011】

【化1】



(1)

30

[式中、

R1は、水素、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル、 $C_2 \sim C_4$ -アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ -アルキニル、フルオロ- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、モノ-もしくはジ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニルオキシ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルであり、

40

R2は、水素、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、アリール、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシカルボニル、モノ-もしくはジ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニル、ヒドロキシ- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、フルオロ- $C_2 \sim C_4$ -アルキル、アリール- $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、ヒドロキシ又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシであり、

R3は、水素、ハロゲン、フルオロ- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、カルボキシル、-CO- $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、ヒドロキシ- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ-

50

$C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、フルオロ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、シアノ、基 - $CO - NR_{31}R_{32}$ 、基 $SO_2 - NR_{31}R_{32}$ 又は基 Het であり、その際、 R_{31} は、水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル、アミノであり、かつ

R_{32} は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルであるか、又は

R_{31} 及び R_{32} は、一緒になって、その両者が結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ペリリジノ基、ペラジノ基、 $N - C_1 \sim C_4$ - アルキルペラジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、かつ

Het は、 R_{33} 、 R_{34} 及び R_{35} により置換された、オキサジアゾール、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイミダゾール、オキサゾール、イミダゾール、イソキサゾール、ジヒドロイソキサゾール、ピラゾール及びテトラゾールからなる群から選択される複素環基であり、その際、

R_{33} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_2 \sim C_4$ - アルケニルオキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニル、カルボキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、カルボキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリール、アリール - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、アリールオキシ、アリール - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ又はスルホニルであり、

R_{34} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

R_{35} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

X は、 O (酸素) 又は NH であり、かつ

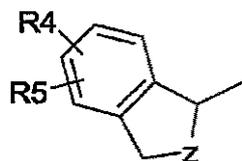
Y は、 $-CH_2 - Ar$ の意味を有し、その際、

Ar は、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 により置換された、フェニル、ナフチル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、フリル、ベンゾフリル、チエニル、ベンゾチエニル、チアゾリル、イソキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル及びイソキノリニルからなる群から選択される、単環式もしくは二環式の芳香族基であるか、又は

Y は、基 gp

【0012】

【化2】



(gp)

を示し、その際、

Z は、 $-CHR_8 -$ 又は $-CHR_8 - CHR_9 -$ を意味し、その際、

Ar 及び $/$ 又は基 gp において、

R_4 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_2 \sim C_4$ - アルケニルオキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニル、カルボキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、カルボキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 C_1

10

20

30

40

50

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

R 5 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキ
 シカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

R 6 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル又はハロゲンであり、かつ

R 7 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル又はハロゲンであり、

10

R 8 は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキル、C₂ ~ C₇ - アルケニル、ヒドロキシル、C₁ ~
 C₄ - アルコキシ、オキソ置換された C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアル
 コキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄
 - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アル
 コキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルコ
 キシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルコキシ
 - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシ、ハロゲン - C₁ ~
 C₄ - アルコキシ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄
 - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ、モノ - もし
 くはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ - C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシ、C₁ ~
 C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又は C₁ ~ C₄ - アルコキ
 シ - C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシであり、

20

R 9 は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキル、C₂ ~ C₇ - アルケニル、ヒドロキシル、C₁ ~
 C₄ - アルコキシ、オキソ置換された C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアル
 コキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄
 - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アル
 コキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルコ
 キシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルコキシ
 - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシ、ハロゲン - C₁ ~
 C₄ - アルコキシ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄
 - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ、モノ - もし
 くはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ - C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシ、C₁ ~
 C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又は C₁ ~ C₄ - アルコキ
 シ - C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシであり、かつ

30

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

40

【0013】

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

【0014】

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

【0015】

C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルキルは、前記の C₃ ~ C₇ - シクロア
 ルキル基の 1 つによって置換されている前記の C₁ ~ C₄ - アルキル基の 1 つを表す。挙

50

げられる例は、シクロプロピルメチル基、シクロヘキシルメチル基及びシクロヘキシルエチル基である。

【0016】

$C_1 \sim C_4$ - アルコキシは、酸素原子の他に1～4個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルキル基を有する基を表す。挙げられる例は、ブトキシ、イソブトキシ、*s*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ及び、有利にはエトキシ基及びメトキシ基である。

【0017】

$C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルは、前記の $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ基の1つにより置換された前記の $C_1 \sim C_4$ - アルキル基の1つを表す。挙げられる例は、メトキシメチル基、メトキシエチル基及びブトキシエチル基である。

10

【0018】

$C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル (-CO- $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ)は、前記の $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ基の1つが結合されたカルボニル基を表す。挙げられる例は、メトキシカルボニル ($CH_3O-C(O)-$) 及びエトキシカルボニル ($CH_3CH_2O-C(O)-$) 基である。

【0019】

$C_2 \sim C_4$ - アルケニルは、2～4個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルケニル基を表す。挙げられる例は、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-プロペニル基及び2-プロペニル基(アリル基)である。

20

【0020】

$C_2 \sim C_4$ - アルキニルは、2～4個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルキニル基を表す。挙げられる例は、2-ブチニル基、3-ブチニル基、及び有利に2-プロピニル基(プロパルギル基)である。

【0021】

フルオロ- $C_1 \sim C_4$ - アルキルは、1つ又は複数のフッ素原子により置換されている前記の $C_1 \sim C_4$ - アルキル基の1つを表す。挙げられる例は、トリフルオロメチル基である。

【0022】

ヒドロキシ- $C_1 \sim C_4$ - アルキルは、ヒドロキシル基で置換された前記の $C_1 \sim C_4$ - アルキル基を表す。挙げられる例は、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基及び3-ヒドロキシプロピル基である。

30

【0023】

$C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルは、カルボニル基の他に前記の $C_1 \sim C_4$ - アルキル基の1つを有する基を表す。挙げられる例は、アセチル基である。

【0024】

モノ-もしくはジ- $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノは、上記の $C_1 \sim C_4$ - アルキル基からの又は2個の同じ又は異なる基により置換されたアミノ基を表す。挙げられる例は、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基及びジイソプロピルアミノ基である。

【0025】

モノ-もしくはジ- $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ- $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルは、1つのモノ-もしくはジ- $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ基により置換された $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニル基を表す。挙げられる例は、ジメチルアミノメチルカルボニル基及びジメチルアミノエチルカルボニル基である。

40

【0026】

フルオロ- $C_2 \sim C_4$ - アルキルは、1つ又は複数のフッ素原子により置換されている1つの $C_2 \sim C_4$ - アルキル基を表す。挙げられる例は、2, 2, 2-トリフルオロエチル基である。

【0027】

アリール- $C_1 \sim C_4$ - アルコキシは、アリール置換された $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ基

50

を表す。挙げられる例は、ベンジルオキシ基である。

【0028】

アリール - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルは、前記の C₁ ~ C₄ - アルキル基の1つであって、それが前記のアリール - C₁ ~ C₄ - アルコキシ基の1つによって置換されている基を表す。挙げられる例は、ベンジルオキシメチル基である。

【0029】

本発明の意味上の範囲内ではハロゲンハ素、塩素及びフッ素である。

【0030】

C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシは、他の C₁ ~ C₄ - アルコキシ基により置換された前記の C₁ ~ C₄ - アルコキシ基の1つを表す。挙げられる例は、2 - (メトキシ)エトキシ (CH₃ - O - CH₂ - CH₂ - O -) 及び 2 - (エトキシ)エトキシ (CH₃ - CH₂ - O - CH₂ - CH₂ - O -) 基である。

10

【0031】

C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルは、前記の C₁ ~ C₄ - アルコキシ基の1つにより置換された前記の C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル基の1つを表す。挙げられる例は、2 - (メトキシ)エトキシメチル (CH₃ - O - CH₂ - CH₂ - O - CH₂ -) 基である。

【0032】

フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルは、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ基により置換された前記の C₁ ~ C₄ - アルキル基の1つを表す。この場合、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルコキシは、前記の C₁ ~ C₄ - アルコキシ基の1つを表し、この基は完全に又は主にフッ素により置換されている。完全にもしくは主にフッ素で置換された C₁ ~ C₄ - アルコキシ基の挙げられる例は、1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - プロポキシ基、2 - トリフルオロメチル - 2 - プロポキシ基、1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロポキシ基、ペルフルオロ - t - ブトキシ基、2, 2, 3, 3, 4, 4, 4 - ヘプタフルオロ - 1 - ブトキシ基、4, 4, 4 - トリフルオロ - 1 - ブトキシ基、2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロプロポキシ基、ペルフルオロエトキシ基又は 1, 2, 2 - トリフルオロエトキシ基であり、特に 1, 1, 2, 2 - テトラフルオロエトキシ基、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ基、トリフルオロメトキシ基及び有利にジフルオロメトキシ基である。挙げられるフルオロ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル基の例は、1, 1, 2, 2 - テトラフルオロエトキシメチル基、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシメチル基、トリフルオロメトキシメチル基、1, 1, 2, 2 - テトラフルオロエトキシエチル基、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシエチル基、トリフルオロメトキシエチル基であり、有利にはジフルオロメトキシメチル基及びジフルオロメトキシエチル基である。

20

30

【0033】

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

40

【0034】

C₂ ~ C₄ - アルケニルオキシは、酸素原子の他に前記の C₂ ~ C₄ - アルケニル基の1つを有する基を表す。挙げられる例は、2 - ブテニルオキシ基、3 - ブテニルオキシ基、1 - プロペニルオキシ基及び 2 - プロペニルオキシ基 (アリルオキシ基) である。

【0035】

カルボキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルは、カルボキシ基により置換された C₁ ~ C₄ - アルキル基を表す。挙げられる例は、カルボキシメチル基及び 2 - カルボキシエチル基である。

50

【0036】

$C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル - $C_1 \sim C_4$ - アルキルは、前記の $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル基の1つによって置換されている $C_1 \sim C_4$ - アルキル基を表す。挙げられる例は、メトキシカルボニルメチル基及びエトキシカルボニルメチル基である。

【0037】

アリール - $C_1 \sim C_4$ - アルキルは、アリール置換された $C_1 \sim C_4$ - アルキル基を表す。挙げられる例は、ベンジル基である。

【0038】

$C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルアミノは、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニル基が結合しているアミノ基を表す。挙げられる例は、プロピオニルアミノ基 ($C_3H_7C(O)NH-$) 及びアセチルアミノ基 (アセトアミド基) ($CH_3C(O)NH-$) である。

10

【0039】

$C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノは、上記の $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル基の1つにより置換されたアミノ基を表す。挙げられる例は、エトキシカルボニルアミノ基及びメトキシカルボニルアミノ基である。

【0040】

$C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルは、前記の $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ基の1つと結合するカルボニル基を表す。挙げられる例は、2 - (メトキシ)エトキシカルボニル ($CH_3-O-CH_2CH_2-O-CO-$) 及び2 - (エトキシ)エトキシカルボニル ($CH_3CH_2-O-CH_2CH_2-O-CO-$) 基である。

20

【0041】

$C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノは、上記の $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル基の1つにより置換されたアミノ基を表す。挙げられる例は、2 - (メトキシ)エトキシカルボニルアミノ基及び2 - (エトキシ)エトキシカルボニルアミノ基である。

【0042】

$C_2 \sim C_7$ - アルケニルは、2 ~ 7個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルケニル基を表す。挙げられる例は、2 - ブテニル基、3 - ブテニル基、1 - プロペニル基及び2 - プロペニル基 (アリル) 及びビニル基である。上記の $C_2 \sim C_4$ - アルケニル基は有利

30

【0043】

$C_2 \sim C_7$ - アルケニルは、2 ~ 7個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルケニル基を表す。挙げられる例は、2 - ブテニル基、3 - ブテニル基、1 - プロペニル基及び2 - プロペニル基 (アリル) 及びビニル基である。上記の $C_2 \sim C_4$ - アルケニル基は有利

【0044】

オキソ置換された $C_1 \sim C_4$ - アルコキシは、メチレン基の代わりにカルボニル基を有する $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ基を表す。挙げられる例は、2 - オキソプロポキシ基である。

40

【0045】

$C_3 \sim C_7$ - シクロアルコキシは、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ及びシクロヘプチルオキシを表し、そのうちシクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ及びシクロペンチルオキシが有利である。

【0046】

$C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシは、前記の $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル基の1つによって置換されている前記の $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ基の1つを表す。挙げられる例は、シクロプロピルメトキシ基、シクロブチルメトキシ基及びシクロヘキシルエトキシ基である。

【0047】

50

ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシは、ヒドロキシル基で置換された前記の C₁ ~ C₄ - アルコキシ基を表す。挙げられる有利な例は、2 - ヒドロキシエトキシ基である。

【0048】

C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシは、前記の C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ基の1つにより置換された前記の C₁ ~ C₄ - アルコキシ基の1つを表す。挙げられる有利な例は、メトキシエトキシエトキシ基である。

【0049】

C₃ ~ C₇ - シクロアルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシは、前記の C₃ ~ C₇ - シクロアルコキシ基の1つによって置換されている前記の C₁ ~ C₄ - アルコキシ基の1つを表す。挙げられる例は、シクロプロポキシメトキシ基、シクロブトキシメトキシ基及びシクロヘキシルオキシエトキシ基である。

10

【0050】

C₃ ~ C₇ - シクロアルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシは、前記の C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルコキシ基の1つにより置換された前記の C₁ ~ C₄ - アルコキシ基の1つを表す。挙げられる例は、シクロプロピルメトキシエトキシ基、シクロブチルメトキシエトキシ基及びシクロヘキシルエトキシエトキシ基である。

【0051】

C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシは、酸素原子に結合された C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル基を表す。挙げられる例は、アセトキシ基 (CH₃CO-O-) である。

20

【0052】

C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルは、前記の C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシ基の1つにより置換された前記の C₁ ~ C₄ - アルキル基の1つを表す。挙げられる例は、アセトキシメチル基 (CH₃CO-O-CH₂) である。

【0053】

ハロゲン - C₁ ~ C₄ - アルコキシは、完全にもしくは主にハロゲンにより置換されている C₁ ~ C₄ - アルコキシ基を表す。本願明細書中の“主に”とは、C₁ ~ C₄ - アルコキシ基中の水素原子の半分より多くがハロゲン原子により置換されていることを意味する。ハロゲン - C₁ ~ C₄ - アルコキシ基は、第一に塩素及び/又は殊にフッ素置換された C₁ ~ C₄ - アルコキシ基である。ハロゲン置換された C₁ ~ C₄ - アルコキシ基の挙げられる例は、2, 2, 2 - トリクロロエトキシ基、ヘキサクロロイソプロポキシ基、ペンタクロロイソプロポキシ基、1, 1, 1 - トリクロロ - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - プロポキシ基、1, 1, 1 - トリクロロ - 2 - メチル - 2 - プロポキシ基、1, 1, 1 - トリクロロ - 2 - プロポキシ基、3 - プロモ - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロポキシ基、3 - プロモ - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ブトキシ基、4 - プロモ - 3, 3, 4, 4 - テトラフルオロ - 1 - ブトキシ基、クロロジフルオロメトキシ基、1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - プロポキシ基、2 - トリフルオロメチル - 2 - プロポキシ基、1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロポキシ基、ペルフルオロ - t - ブトキシ基、2, 2, 3, 3, 4, 4, 4 - ヘプタフルオロ - 1 - ブトキシ基、4, 4, 4 - トリフルオロ - 1 - ブトキシ基、2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロプロポキシ基、ペルフルオロエトキシ基、1, 2, 2 - トリフルオロエトキシ基、特に 1, 1, 2, 2 - テトラフルオロエトキシ基、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ基、トリフルオロメトキシ基及び有利にはジフルオロメトキシ基である。

30

40

【0054】

モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ - C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシは、上記のモノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ基の1つにより置換された C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシ基を表す。挙げられる例は、ジメチルアミノメチルカルボニルオキシ基及びジメチルアミノエチルカルボニルオキシ基である。

【0055】

50

C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシは、前記の C₁ ~ C₄ - アルコキシ基の1つによって置換された、前記の C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシ基の1つを表す。挙げられる例は、メトキシメチルカルボニルオキシ基である。

【0056】

この点に関して、式1の化合物の適当な塩は、置換に依存して、殊に全ての酸付加塩である。薬学で慣用に使用される無機酸及び有機酸の薬理的に認容性の塩を特に挙げることができる。好適にはこれらは、酸、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、酢酸、クエン酸、D-グルコン酸、安息香酸、2-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、酪酸、スルホサリチル酸、マレイン酸、ラウリン酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、シュウ酸、酒石酸、エンボン酸、ステアリン酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸又は3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸との水溶性又は非水溶性の酸付加塩であり、前記酸は、この酸が一塩基酸であるか又は多塩基酸であるかに依存して、及びどの塩が所望であるかに依存して、塩の製造において等モル比又はそれとは異なる比で使用される。

10

【0057】

本発明による化合物の工業的規模での製造の間に、例えばプロセス生成物としてまずは得ることができる薬理的に非認容性の塩は当業者に公知の方法によって薬理的に認容性の塩に変換される。

【0058】

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

20

【0059】

本発明の一実施態様(実施態様1)は、式1で示され、その式中、

Xは、O(酸素)であり、

R₁、R₂、R₃及びYは、冒頭に示した意味を有する化合物及びこれらの化合物の塩に関する。

【0060】

本発明のもう一つの実施態様(実施態様2)は、式1で示され、その式中、

Xは、NHであり、

R₁、R₂、R₃及びYは、冒頭に示した意味を有する化合物及びこれらの化合物の塩に関する。

30

【0061】

本発明のもう一つの実施態様(実施態様3)は、式1で示され、その式中、

Xは、水素であり、

R₁、R₂、R₃及びYは、冒頭に示した意味を有する化合物及びこれらの化合物の塩に関する。

【0062】

本発明の更にもう一つの実施態様(実施態様4)は、式1で示され、その式中、

R₃は、水素を意味せず、

R₁、R₂、X及びYは、冒頭に示した意味を有する化合物及びこれらの化合物の塩に関する。

40

【0063】

本発明の更にもう一つの実施態様(実施態様5)は、式1で示され、その式中、

R₃は、ハロゲン、フルオロ-C₁ ~ C₄-アルキル、カルボキシル、-CO-C₁ ~ C₄-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁ ~ C₄-アルキル、C₁ ~ C₄-アルコキシ-C₁ ~ C₄-アルキル、C₁ ~ C₄-アルコキシ-C₁ ~ C₄-アルコキシ-C₁ ~ C₄-アルキル、フルオロ-C₁ ~ C₄-アルコキシ-C₁ ~ C₄-アルキル、シアノ、基-CO-NR₃₁R₃₂、基SO₂-NR₃₁R₃₂又は基Hetであり、その際、

R₃₁は、水素、ヒドロキシル、C₁ ~ C₇-アルキル、ヒドロキシ-C₁ ~ C₄-アル

50

キル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル、アミノであり、かつ

R 3 2 は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルであるか、又は

R 3 1 及び R 3 2 は、一緒になって、その両者が結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、N - $C_1 \sim C_4$ - アルキルピペラジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、かつ

H e t は、R 3 3、R 3 4 及び R 3 5 により置換された、オキサジアゾール、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイミダゾール、オキサゾール、イミダゾール、イソキサゾール、ジヒドロイソキサゾール、ピラゾール及びテトラゾールからなる群から選択される複素環基であり、その際、

R 3 3 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_2 \sim C_4$ - アルケニルオキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニル、カルボキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、カルボキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリアル、アリアル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、アリアルオキシ、アリアル - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ又はスルホニルであり、

R 3 4 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

R 3 5 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

R 1、R 2、X 及び Y は、冒頭に示した意味を有する化合物及びこれらの化合物の塩に関する。

【0064】

また本発明は、式 1 で示され、その式中、

R 1 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、 $C_2 \sim C_4$ - アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ - アルキニル、フルオロ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルオキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

R 2 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、アリアル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、フルオロ - $C_2 \sim C_4$ - アルキル、アリアル - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシ又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシであり、

R 3 は、水素、ハロゲン、フルオロ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、カルボキシル、-CO - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、フルオロ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、シアノ、基 - CO - NR 3 1 R 3 2、基 SO₂ - NR 3 1 R 3 2 又は基 H e t であり、その際、

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

R 3 2 は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルであるか、又は

10

20

30

40

50

R 3 1 及び R 3 2 は、一緒になって、その両者が結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、N - C₁ ~ C₄ - アルキルピペラジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、かつ

H e t は、R 3 3、R 3 4 及び R 3 5 により置換された、オキサジアゾール、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイミダゾール、オキサゾール、イミダゾール、イソキサゾール、ジヒドロイソキサゾール、ピラゾール及びテトラゾールからなる群から選択される複素環基であり、その際、

R 3 3 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₂ ~ C₄ - アルケニルオキシ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル、カルボキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、カルボキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル - C₁ ~ C₄ - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリール、アリール - C₁ ~ C₄ - アルキル、アリールオキシ、アリール - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又はスルホニルであり、

R 3 4 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

R 3 5 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

X は、O (酸素) 又は NH であり、かつ

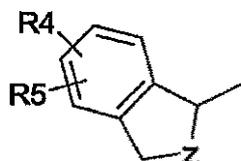
Y は、- CH₂ - Ar の意味を有し、その際、

Ar は、R 4、R 5、R 6 及び R 7 により置換された、フェニル、ナフチル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、フリル、ベンゾフリル、チエニル、ベンゾチエニル、チアゾリル、イソキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル及びイソキノリニルからなる群から選択される、単環式もしくは二環式の芳香族基であるか、又は

Y は、基 g p

【0065】

【化3】



(gp)

を示し、その際、

Z は、- CHR 8 - 又は - CHR 8 - CHR 9 - を意味し、その際、

Ar 及び / 又は基 g p において、

R 4 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₂ ~ C₄ - アルケニルオキシ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル、カルボキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、カルボキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル - C₁ ~ C₄ - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリール、アリール - C₁ ~ C₄ - アルキル、アリールオキシ、アリール - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、トリフルオロメチル、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又はスルホニルであり、

R 5 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

R 6 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又はハロゲンであり、かつ

R 7 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又はハロゲンであり、

R 8 は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、 $C_2 \sim C_7$ - アルケニル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、オキソ置換された $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルオキシ、ハロゲン - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、アミノ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルオキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルオキシであり、

R 9 は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、 $C_2 \sim C_7$ - アルケニル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、オキソ置換された $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルオキシ、ハロゲン - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、アミノ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルオキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルオキシであり、かつ

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

R 3 は、R 1 及び R 2 が水素又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルを意味し、かつ Y が CH_2 - フェニル又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ基により置換された CH_2 - フェニルを示す場合に、水素を意味しない化合物及びこれらの化合物の塩に関する。

【0066】

また本発明は、式 1 で示され、その式中、

R 1 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、 $C_2 \sim C_4$ - アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ - アルキニル、フルオロ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルオキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

R 2 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、アリール、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、フルオロ - $C_2 \sim C_4$ - アルキル、アリール - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシ又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシであり、

R 3 は、水素、ハロゲン、フルオロ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、カルボキシル、 $-CO-$ $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$

10

20

30

40

50

- アルキル、フルオロ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、シアノ、基 - $CO - NR_3 R_3$ 、基 $SO_2 - NR_3 R_3$ 又は基 Het であり、その際、
 R_3 は、水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル、アミノであり、かつ

R_3 は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルであるか、又は

R_3 及び R_3 は、一緒になって、その両者が結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ペリリジノ基、ペラジノ基、 $N - C_1 \sim C_4$ - アルキルペラジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、かつ

Het は、 R_3 、 R_3 及び R_3 により置換された、オキサジアゾール、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイミダゾール、オキサゾール、イミダゾール、イソキサゾール、ジヒドロイソキサゾール、ピラゾール及びテトラゾールからなる群から選択される複素環基であり、その際、

R_3 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_2 \sim C_4$ - アルケニルオキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニル、カルボキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、カルボキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリール、アリール - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、アリールオキシ、アリール - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ又はスルホニルであり、

R_3 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

R_3 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

X は、 O (酸素) 又は NH であり、かつ

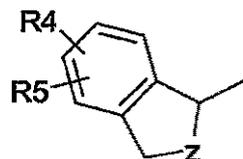
Y は、 $-CH_2 - Ar$ の意味を有し、その際、

Ar は、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 により置換された、フェニル、ナフチル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、フリル、ベンゾフリル、チエニル、ベンゾチエニル、チアゾリル、イソキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル及びイソキノリニルからなる群から選択される、単環式もしくは二環式の芳香族基であるか、又は

Y は、基 gp

【0067】

【化4】



(gp)

を示し、その際、

Z は、 $-CHR_8 -$ 又は $-CHR_8 - CHR_9 -$ を意味し、その際、

Ar 及び Y 又は基 gp において、

R_4 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_2 \sim C_4$ - アルケニルオキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニル、カルボキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、カルボキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリー

10

20

30

40

50

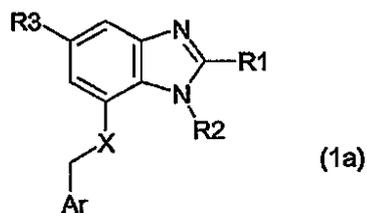
ル、アリール - C₁ ~ C₄ - アルキル、アリールオキシ、アリール - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、トリフルオロメチル、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又はスルホニルであり、
 R 5 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、
 R 6 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル又はハロゲンであり、かつ
 R 7 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル又はハロゲンであり、
 R 8 は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキル、C₂ ~ C₇ - アルケニル、ヒドロキシル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、オキソ置換された C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシ、ハロゲン - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ - C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又は C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシであり、
 R 9 は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキル、C₂ ~ C₇ - アルケニル、ヒドロキシル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、オキソ置換された C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシ、ハロゲン - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ - C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又は C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシであり、かつ
 アリールは、フェニル又は、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、カルボキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシ及びシアノの群からの 1 個、2 個又は 3 個の同一又は異なる置換基で置換されたフェニルであるが、但し、
 R 3 は、R 1 が水素、C₁ ~ C₄ - アルキル又はヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルを示し、R 2 が水素、C₁ ~ C₄ - アルキル又は C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルキルを示し、かつ Y が CH₂ - Ar を示す場合に、水素又はハロゲンを意味しない化合物及びこれらの化合物の塩に関する。

【0068】

一態様において、本発明は、式 1 a

【0069】

【化5】



[式中、

R 1 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、C₂ ~ C₄ - アルケニル、C₂ ~ C₄ - アルキニル、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ又は C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 2 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、アリール、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ - C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、フルオロ - C₂ ~ C₄ - アルキル、アリール - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ又は C₁ ~ C₄ - アルコキシであり、

R 3 は、水素、ハロゲン、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルキル、カルボキシル、-CO - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、シアノ、基 - CO - NR₃₁R₃₂、基 SO₂ - NR₃₁R₃₂ 又は基 Het であり、その際、

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

R 3 2 は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル又は C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルであるか、又は

R 3 1 及び R 3 2 は、一緒になって、その両者が結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ペリリジノ基、ペラジノ基、N - C₁ ~ C₄ - アルキルピペラジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、かつ

Het は、R 3 3、R 3 4 及び R 3 5 により置換された、オキサジアゾール、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイミダゾール、オキサゾール、イミダゾール、イソキサゾール、ジヒドロイソキサゾール、ピラゾール及びテトラゾールからなる群から選択される複素環基であり、その際、

R 3 3 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₂ ~ C₄ - アルケニルオキシ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル、カルボキシル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、カルボキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル - C₁ ~ C₄ - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリール、アリール - C₁ ~ C₄ - アルキル、アリールオキシ、アリール - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又はスルホニルであり、

R 3 4 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

10

20

30

40

50

R 3 5 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

X は、O (酸素) 又は NH であり、

Ar は、R 4、R 5、R 6 及び R 7 により置換された、フェニル、ナフチル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、フリル、ベンゾフリル、チエニル、ベンゾチエニル、チアゾリル、イソキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル及びイソキノリニルからなる群から選択される、単環式もしくは二環式の芳香族基であり、

R 4 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_2 \sim C_4$ - アルケニルオキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニル、カルボキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、カルボキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリーール、アリーール - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、アリーールオキシ、アリーール - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、トリフルオロメチル、フルオロ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ又はスルホニルであり、

R 5 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

R 6 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又はハロゲンであり、かつ

R 7 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又はハロゲンであり、

アリーールは、フェニル又は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、カルボキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシ及びシアノの群からの 1 個、2 個又は 3 個の同一又は異なる置換基で置換されたフェニルである] で示される化合物及びこれらの化合物の塩に関する。

【0070】

更なる一態様では、本発明は、式 1 a で示され、その式中、

R 1 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、 $C_2 \sim C_4$ - アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ - アルキニル、フルオロ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルオキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

R 2 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、アリーール、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、フルオロ - $C_2 \sim C_4$ - アルキル、アリーール - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシ又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシであり、

R 3 は、水素、ハロゲン、フルオロ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、カルボキシル、-CO - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、フルオロ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、シアノ、基 - CO - NR₃₁R₃₂、基 SO₂ - NR₃₁R₃₂ 又は基 Het であり、その際、

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

R 3 2 は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルであるか、又は

10

20

30

40

50

R 3 1 及び R 3 2 は、一緒になって、その両者が結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、N - C₁ ~ C₄ - アルキルピペラジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、かつ

He t は、R 3 3、R 3 4 及び R 3 5 により置換された、オキサジアゾール、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイミダゾール、オキサゾール、イミダゾール、イソキサゾール、ジヒドロイソキサゾール、ピラゾール及びテトラゾールからなる群から選択される複素環基であり、その際、

R 3 3 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₂ ~ C₄ - アルケニルオキシ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル、カルボキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、カルボキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル - C₁ ~ C₄ - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリーール、アリーール - C₁ ~ C₄ - アルキル、アリーールオキシ、アリーール - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又はスルホニルであり、

R 3 4 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

R 3 5 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

X は、O (酸素) 又は NH であり、

Ar は、R 4、R 5、R 6 及び R 7 により置換された、フェニル、ナフチル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、フリル、ベンゾフリル、チエニル、ベンゾチエニル、チアゾリル、イソキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル及びイソキノリニルからなる群から選択される、単環式もしくは二環式の芳香族基であり、

R 4 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₂ ~ C₄ - アルケニルオキシ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル、カルボキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、カルボキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル - C₁ ~ C₄ - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリーール、アリーール - C₁ ~ C₄ - アルキル、アリーールオキシ、アリーール - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、トリフルオロメチル、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又はスルホニルであり、

R 5 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

R 6 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル又はハロゲンであり、かつ

R 7 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル又はハロゲンであり、

アリーールは、フェニル又は、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、カルボキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシ及びシアノの群からの 1 個、2 個又は 3 個の同一又は異なる置換基で置換されたフェニルであるが、但し、

R 3 は、R 1 及び R 2 が水素又は C₁ ~ C₄ - アルキルを意味し、かつ Ar がフェニル又は C₁ ~ C₄ - アルコキシ基により置換されたフェニルである場合に、水素を意味しない化合物及びこれらの化合物の塩に関する。

【0071】

更なる一態様では、本発明は、式 1 a で示され、その式中、

R 1 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ

- C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、C₂ ~ C₄ - アルケニル、C₂ ~ C₄ - アルキニル、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ又はC₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R₂ は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、アリール、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ - C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、フルオロ - C₂ ~ C₄ - アルキル、アリール - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ又はC₁ ~ C₄ - アルコキシであり、

R₃ は、水素、ハロゲン、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルキル、カルボキシル、-CO - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、シアノ、基 - CO - NR₃ 1 R₃ 2、基SO₂ - NR₃ 1 R₃ 2又は基Hetであり、その際、

R₃ 1 は、水素、ヒドロキシル、C₁ ~ C₇ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル又はC₃ ~ C₇ - シクロアルキル、アミノであり、かつ

R₃ 2 は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル又はC₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルであるか、又は

R₃ 1 及びR₃ 2 は、一緒になって、その両者が結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ペリリジノ基、ペララジノ基、N - C₁ ~ C₄ - アルキルピペラジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、かつ

Het は、R₃ 3、R₃ 4 及びR₃ 5 により置換された、オキサジアゾール、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイミダゾール、オキサゾール、イミダゾール、イソキサゾール、ジヒドロイソキサゾール、ピラゾール及びテトラゾールからなる群から選択される複素環基であり、その際、

R₃ 3 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₂ ~ C₄ - アルケニルオキシ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル、カルボキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、カルボキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル - C₁ ~ C₄ - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリール、アリール - C₁ ~ C₄ - アルキル、アリールオキシ、アリール - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又はスルホニルであり、

R₃ 4 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

R₃ 5 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

X は、O (酸素) 又はNHであり、

Ar は、R₄、R₅、R₆ 及びR₇ により置換された、フェニル、ナフチル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、フリル、ベンゾフリル、チエニル、ベンゾチエニル、チアゾリル、イソキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル及びイソキノリニルからなる群から選択される、単環式もしくは二環式の芳香族基であり、

R₄ は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₂ ~ C₄ - アルケニルオキシ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル、カルボキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、カルボキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル - C₁ ~ C₄ - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリール、アリール - C₁ ~ C₄ - アルキル、アリールオキシ、アリール - C₁ ~ C₄ - アルコ

10

20

30

40

50

キシ、トリフルオロメチル、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又はスルホニルであり、

R₅ は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

R₆ は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル又はハロゲンであり、かつ

R₇ は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル又はハロゲンであり、

アリールは、フェニル又は、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、カルボキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、トリ 10
フルオロメトキシ、ヒドロキシ及びシアノの群からの 1 個、2 個又は 3 個の同一又は異なる置換基で置換されたフェニルであるが、但し、

R₃ は、R₁ が水素、C₁ ~ C₄ - アルキル又はヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルであり、かつ R₂ が水素、C₁ ~ C₄ - アルキル又は C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルキルである場合に、水素又はハロゲンを意味しない化合物及びこれらの化合物の塩に関する。

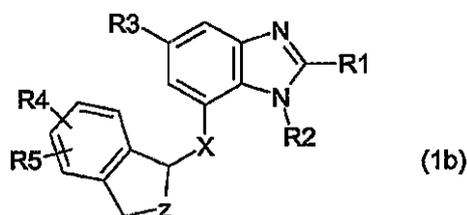
【0072】

もう一つの態様では、本発明は、式 1 b

【0073】

【化 6】

20



[式中、

R₁ は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル、C₃ ~ C₇ - シク 30
ロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、C₂ ~ C₄ - アルケニル、C₂ ~ C₄ - アルキニル、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ又は C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R₂ は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、アリール、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ - C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル、ヒド 40
ロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、フルオロ - C₂ ~ C₄ - アルキル、アリール - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ又は C₁ ~ C₄ - アルコキシであり、

R₃ は、水素、ハロゲン、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルキル、カルボキシル、-CO - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、シアノ、基 - CO - NR₃₁R₃₂、基 SO₂ - NR₃₁R₃₂ 又は基 Het であり、その際、

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

R₃₂ は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル又は C₁ ~ 50

C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルであるか、又は

R₃₁ 及び R₃₂ は、一緒になって、その両者が結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、N - C₁ ~ C₄ - アルキルピペラジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、かつ

Het は、R₃₃、R₃₄ 及び R₃₅ により置換された、オキサジアゾール、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイミダゾール、オキサゾール、イミダゾール、イソキサゾール、ジヒドロイソキサゾール、ピラゾール及びテトラゾールからなる群から選択される複素環基であり、その際、

R₃₃ は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₂ ~ C₄ - アルケニルオキシ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル、カルボキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、カルボキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル - C₁ ~ C₄ - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリーール、アリーール - C₁ ~ C₄ - アルキル、アリーールオキシ、アリーール - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又はスルホニルであり、

R₃₄ は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

R₃₅ は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

X は、O (酸素) 又は NH であり、かつ

Z は、- CHR₈ - 又は - CHR₈ - CHR₉ - の意味を有し、その際、

R₄ は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₂ ~ C₄ - アルケニルオキシ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル、カルボキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、カルボキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル - C₁ ~ C₄ - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリーール、アリーール - C₁ ~ C₄ - アルキル、アリーールオキシ、アリーール - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、トリフルオロメチル、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又はスルホニルであり、

R₅ は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

R₈ は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキル、C₂ ~ C₇ - アルケニル、ヒドロキシル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、オキソ置換された C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシ、ハロゲン - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ - C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又は C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシであり、

R₉ は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキル、C₂ ~ C₇ - アルケニル、ヒドロキシル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、オキソ置換された C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アル

コキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシ、ハロゲン - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ - C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又は C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシであり、かつ

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

10

【0074】

式 1 b の化合物は、親構造中にキラル中心を 3 つまで有する。従って、本発明は、相互の全ての所望の混合比での、考えられる全ての立体異性体（本発明の有利な対象である純粋なエナンチオマーを含める）に関する。

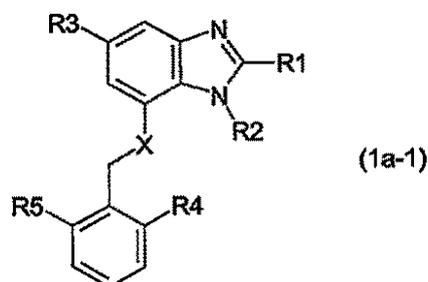
【0075】

式 1 a の化合物のうち、有利な化合物は、式 1 a - 1

【0076】

20

【化 7】



30

[式中、

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

R 2 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ又はアリール - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 3 は、カルボキシル、-CO - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、シアノ、基 - CO - NR₃₁

R 3 2、基 SO₂ - NR₃₁ R 3 2 又は基 Het であり、その際、

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

40

R 3 2 は、水素又は C₁ ~ C₇ - アルキルであるか、又は

R 3 1 及び R 3 2 は、一緒になって、その両者が結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ペピリジノ基、ペペラジノ基、N - C₁ ~ C₄ - アルキルピペラジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、かつ

Het は、R 3 3、R 3 4 及び R 3 5 により置換された、オキサジアゾール、ジヒドロオキサゾール及びジヒドロイミダゾールからなる群から選択される複素環基であり、その際、

R 3 3 は、水素又は C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 3 4 は、水素又は C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

50

R 3 5 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、
 R 4 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、トリフルオロメチル、フルオロ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、アミノ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノであり、
 R 5 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシであり、かつ
 X は、O (酸素) 又は NH である] で示される化合物及びこれらの化合物の塩である。

【0077】

式 1 a の化合物のうち、特に有利な化合物は、式 1 a - 1 で示され、その式中、
 R 1 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又はヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、
 R 2 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、
 R 3 は、カルボキシル、-CO - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は基 - CO - NR 3 1 R 3 2 であり、その際、
 R 3 1 は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキルであり、かつ
 R 3 2 は、水素又は $C_1 \sim C_7$ - アルキルであるか、又は
 R 3 1 及び R 3 2 は、一緒になって、その両者が結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ペリリジノ基、ペラジノ基、N - $C_1 \sim C_4$ - アルキルピペラジノ基、モルホリ
 ノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、
 R 4 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、トリフルオロメチル、アミノ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノであり、
 R 5 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシであり、かつ
 X は、O (酸素) 又は NH である化合物及びこれらの化合物の塩である。

【0078】

強調される化合物は、式 1 a - 1 で示され、その式中、
 R 1 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、
 R 2 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、
 R 3 は、カルボキシル、-CO - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は基 - CO - NR 3 1 R 3 2 であり、その際、
 R 3 1 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキルであり、かつ
 R 3 2 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルであるか、又は
 R 3 1 及び R 3 2 は、一緒になって、その両者が結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ペリリジノ基、ペラジノ基、N - $C_1 \sim C_4$ - アルキルピペラジノ基、モルホリ
 ノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、
 R 4 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルアミノであり、
 R 5 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、
 X は、O (酸素) 又は NH である化合物及びそれらの塩である。

【0079】

また強調される化合物は、式 1 a - 1 で示され、その式中、
 R 1 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、
 R 2 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、
 R 3 は、カルボキシル、-CO - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は基 - CO - NR 3 1 R 3 2 であり、その際、
 R 3 1 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C$

4 - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル又は C₃ ~ C₇ - シクロアルキルであり、かつ
 R₃₂ は、水素又は C₁ ~ C₄ - アルキルであり、
 R₄ は、C₁ ~ C₄ - アルキル又は C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノであり、
 R₅ は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、
 X は、O (酸素) 又は NH である化合物及びそれらの塩である。

【0080】

また特に強調される化合物は、式 1 a - 1 で示され、その式中、
 R₁ は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、
 R₂ は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、
 R₃ は、基 - CO - NR₃₁ R₃₂ であり、その際、
 R₃₁ は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、かつ
 R₃₂ は、C₁ ~ C₄ - アルキルであるか、又は
 R₃₁ 及び R₃₂ は、一緒になって、その両者が結合される窒素原子を含んで、ピロリジ
 ノ基であり、
 R₄ は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、
 R₅ は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、
 X は、NH である化合物及びそれらの塩である。

10

【0081】

また特に強調される化合物は、式 1 a - 1 で示され、その式中、
 R₁ は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、
 R₂ は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、
 R₃ は、基 - CO - NR₃₁ R₃₂ であり、その際、
 R₃₁ は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、かつ
 R₃₂ は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、
 R₄ は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、
 R₅ は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、
 X は、NH である化合物及びそれらの塩である。

20

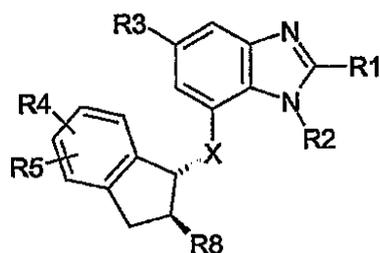
【0082】

式 1 b の化合物のうち、有利な化合物は、式 1 b - 1

【0083】

30

【化 8】



(1b-1)

[式中、
 R₁ は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル又は C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルであり、
 R₂ は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ又はアリー
 ル - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルであり、
 R₃ は、カルボキシル、-CO-C₁ ~ C₄ - アルコキシ、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - ア
 ルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、シアノ、基 - CO - NR₃₁ R₃₂、
 R₃₁ は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アル
 コキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル又はアミノであり、
 R₃₂ は、基 SO₂ - NR₃₁ R₃₂ 又は基 Het であり、その際、
 R₃₁ は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アル
 コキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル又はアミノであり、
 R₄ は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アル
 コキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₃ ~ C₇ - シ
 クロアルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アル
 キル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル又はアミノであり、かつ

40

50

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

R 3 1 及び R 3 2 は、一緒になって、その両者が結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、N - $C_1 \sim C_4$ - アルキルピペラジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、かつ

H e t は、R 3 3、R 3 4 及び R 3 5 により置換された、オキサジアゾール、ジヒドロオキサゾール及びジヒドロイミダゾールからなる群から選択される複素環基であり、その際

R 3 3 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

R 3 4 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

R 3 5 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

R 4 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ又はハロゲンであり、

R 5 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

R 8 は、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、オキソ置換された $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ -

アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボ

ニルオキシ、ハロゲン - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、アミノ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ

カルボニルアミノ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルオキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルオキシであり、

X は、O (酸素) 又は NH である] で示される化合物及びそれらの塩である。

【0084】

特に有利な化合物は、式 1 b - 1 で示され、その式中、

R 1 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又はヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

R 2 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

R 3 は、カルボキシル、-CO - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は基 - CO - NR 3 1 R 3 2

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

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

R 3 1 及び R 3 2 は、一緒になって、その両者が結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、N - $C_1 \sim C_4$ - アルキルピペラジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、

R 4 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ又はハロゲンであり、

R 5 は、水素又はアルキルであり、

R 8 は、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、オキソ置換された $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ -

アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボ

ニルオキシ、ハロゲン - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、アミノ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ - $C_1 \sim C_4$ - アル

キルカルボニルオキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルオキシであり、

10

20

30

40

50

X は、O (酸素) 又は NH である化合物及びそれらの塩である。

【0085】

更に特に有利な化合物は、式 1 b - 1 で示され、その式中、

R 1 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 2 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 3 は、カルボキシル、-CO-C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル又は基 - CO - NR₃₁R₃₂ であり、その際、

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

R 3 2 は、水素又は C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 4 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ又はハロゲンであり、

R 5 は、水素であり、

R 8 は、ヒドロキシル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、オキソ置換された C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシ、ハロゲン - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ - C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又は C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシであり、

X は、O (酸素) 又は NH である化合物及びそれらの塩である。

【0086】

更に特に有利な化合物は、式 1 b - 1 で示され、その式中、

R 1 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 2 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 3 は、カルボキシル、-CO-C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル又は基 - CO - NR₃₁R₃₂ であり、その際、

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

R 3 2 は、水素又は C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 4 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ又はハロゲンであり、

R 5 は、水素であり、

R 8 は、ヒドロキシル又は C₁ ~ C₄ - アルコキシであり、

X は、O (酸素) 又は NH である化合物及びそれらの塩である。

【0087】

強調される化合物は、式 1 b - 1 で示され、その式中、

R 1 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 2 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 3 は、基 - CO - NR₃₁R₃₂ であり、その際、

R 3 1 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、かつ

R 3 2 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 4 は、水素であり、

R 5 は、水素であり、

R 8 は、ヒドロキシルであり、

X は、O (酸素) である化合物及びそれらの塩である。

【0088】

一般式 1 a の化合物は、反応式 1 に示されるように、式 2 の置換されたベンゾイミダゾ

10

20

30

40

50

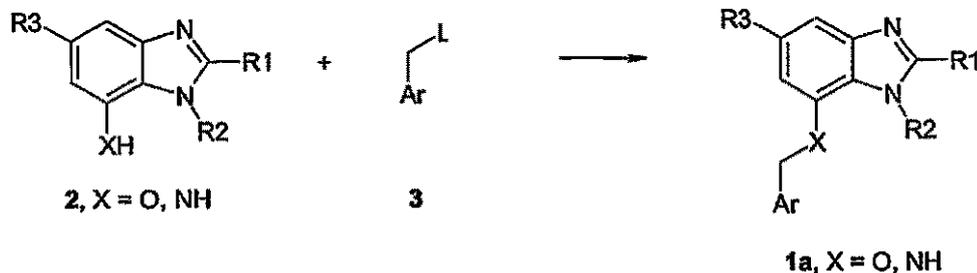
ール化合物と、式 3 で示され、その式中、L が好適な離脱基、例えば好適なハロゲン原子、例えば塩素である化合物とを反応させることによって得ることができる。

【 0 0 8 9 】

反応式 1 :

【 0 0 9 0 】

【 化 9 】



10

【 0 0 9 1 】

式 1 a で示され、その式中、X が NH である化合物のもう一つの製造方法は、一般式 2 で示され、その式中、X が NH である置換されたベンゾイミダゾール化合物と、式 4 で示される置換されたケトンとを反応させ、そして引き続きえられたイミン中間体を、好適な還元剤、例えばホウ水素化ナトリウムによって還元させることからなる（還元的アミノ化、反応式 2）。

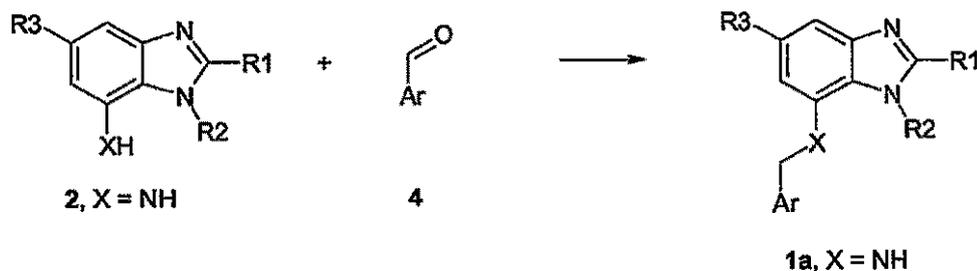
20

【 0 0 9 2 】

反応式 2 :

【 0 0 9 3 】

【 化 1 0 】



30

【 0 0 9 4 】

同様に、一般式 1 b の化合物は、式 2 で示される置換されたベンゾイミダゾールと、式 5 で示され、任意の所望の置換基 R 4 及び R 5 を有する 1, 2 - エポキシインダン（化合物 1 b - 1 については式 3 を参照）とを反応させることによって得られる。1, 2 - エポキシインダンは、例えば W . F . Whitmore ; A . I . Gebhart , J . Am . Chem . Soc . 1942 , 64 , 912 に記載されている。一般に、置換されたアルキル - 、アルコキシ - 又はハロゲノ - エポキシインダンは、相応の置換されたインダンから、文献から公知の方法（例えばエポキシ化）によって製造することができる。

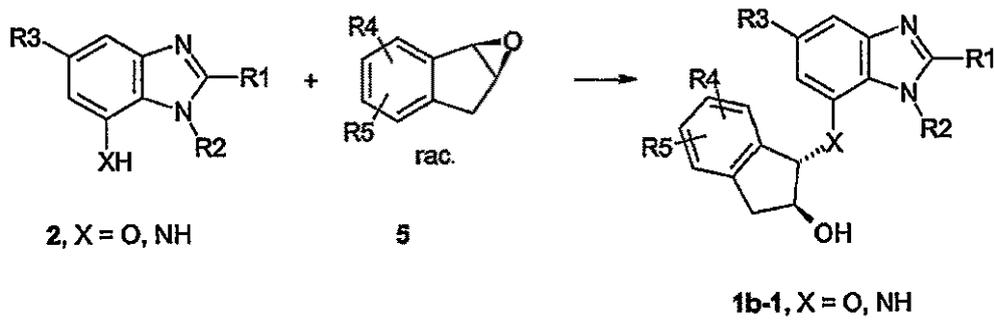
40

【 0 0 9 5 】

反応式 3 :

【 0 0 9 6 】

【化 1 1】



10

【0097】

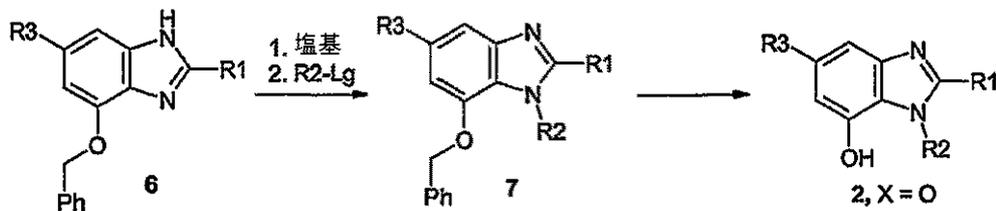
式 2 で示され、その式中、X が O である出発化合物は、例えば反応式 4 に示される反応順序に従って得ることができる。式 6 の化合物を、好適な塩基、例えば n - ブチルリチウムを用いて脱プロトン化させ、引き続き好適な R 2 前駆体である R 2 - L g (その前駆体 R 2 - L g は、好適な離脱基 L g、例えばハロゲン原子、例えばヨウ素原子で置換された R 2 基である) と反応させる。前記の反応により、式 7 の化合物が得られ、これを当業者に公知の方法によって転化させて、式 2 で示され、その式中、X が O (酸素) である所望の化合物を得ることができる。

【0098】

反応式 4 :

【0099】

【化 1 2】



30

【0100】

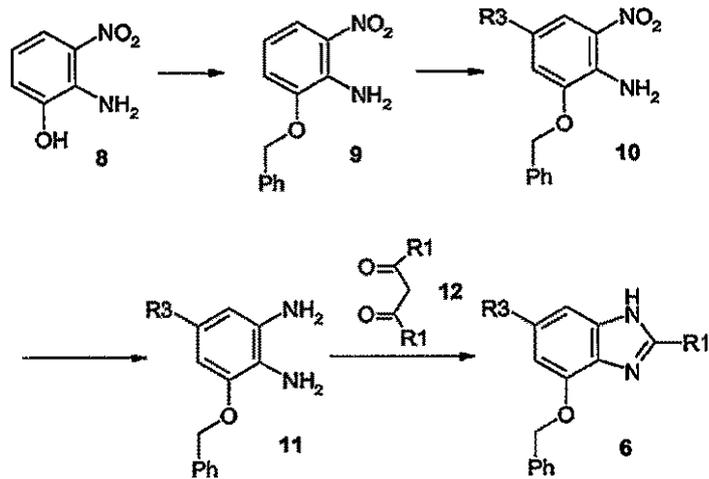
式 6 の化合物は式 8 の化合物から、例えば反応式 5 に示される反応順序に従って製造することができる。

【0101】

反応式 5 :

【0102】

【化 1 3】



10

【0103】

3-ニトロ-2-アミノフェノールを、第一工程で、好適なベンジル誘導体、例えば塩化ベンジルと反応させて、式9の反応生成物を形成させることができ、その生成物は、例えば *J. Heterocyclic Chem.* (1983), 20, 1525 から公知である。式9の化合物中に、置換基 R3 を導入することができ、例えば臭素置換基を、好適な臭素化試薬、例えば N-プロモスクシンイミドを用いた臭素化反応によって導入することができる。引き続き、式10の化合物を標準的条件下で、例えばヒドラジン N_2H_4 を用いて、 $FeCl_3$ の存在下で還元させることによって、式11の化合物が形成され、該化合物を当業者に公知の方法によって、例えば式12のジケトンでの環化反応によって変換させて、式6のベンゾイミダゾール誘導体を得ることができる。

20

【0104】

式2で示され、その式中、XがNHである出発化合物は、例えば反応式6に示される反応順序に従って得ることができる。式13の置換されたジニトロクロロベンゼンから出発して、式14の第一級アミンと反応させることによって、式15の化合物 (*L. A. Summers, Austr. J. Chem.* 1965, 18, 1695-1698) が得られ、該化合物を当業者に公知の方法によって還元させて、式16のフェニレンジアミンが得られる。次いで、式2のベンゾイミダゾールは、式16の化合物を、例えば式12のジケトンにより環化反応させて、式17の化合物を得て、引き続きその NO_2 基を、触媒的水素化又は文献から公知の他の方法によって還元させることによって得ることができる (反応式6)。

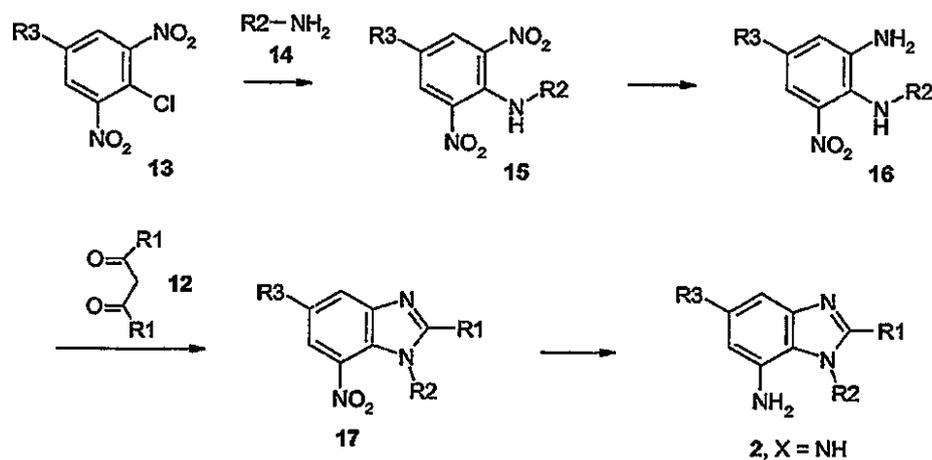
30

【0105】

反応式6:

【0106】

【化 1 4】



10

【0107】

上記に概説される反応工程は、例えば実施例でより詳細に記載されるような自体公知の方法で実施される。前記の反応式 1、2 及び 3 に従って得られる化合物の誘導体化（例えばある基 R₃ を別の基 R₃ に変換すること、又は H である基 R₂ を別の基 R₂ に変換すること、又はヒドロキシル基をアルコキシ基又はエステル基に変換すること）は、それが必要であれば、それは同様に専門家に公知のように実施される。式中の R₃ が -CO-C₁~C₄-アルコキシであるか、又は R₃ が -CO-NR₃₁R₃₂ である化合物が望ましいのであれば、好適な誘導体化を専門家に公知のように（例えば相応のプロモ化合物の金属触媒によるカルボニル化又はエステルのアミドへの変換）、式 2 のベンゾイミダゾールの段階で（反応式 1、2 及び 3）、又はより後の時点で実施してよい。

20

【0108】

優れた効果

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

30

【0109】

灌流されるラット胃に対する分泌抑制作用の試験

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

【0110】

表 A

【0111】

【表 1】

番号	用量 ($\mu\text{mol/kg}$) i.d.	酸分泌の阻害 (%)
1	1	> 50
2	1	> 50
3	1	> 50

40

【0112】

方法

麻酔処理したラット（CDラット、メス、200~250g；1.5g/kg i.m. 50

・ウレタン)の腹部を気管切開後に正中上腹部切開により開放し、かつPVCカテーテルを経口により食道に固定し、かつチューブの端部がちょうど胃管腔に設置されるように幽門を介してもう1つのカテーテルを固定した。幽門から通るカテーテルは側方の開放部を通して外側の右腹壁に通じていた。

【0113】

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

10

【0114】

胃液分泌を、同時に、手術(つまり2つの予備的なフラクションの測定後)の終了の約30分後に静脈内ペントガストリン(左大腿静脈)の $1\ \mu\text{g}/\text{kg}$ ($= 1.65\text{ ml}/\text{h}$)の連続的な注入により刺激した。試験すべき物質を十二指腸内に液体体積 $2.5\text{ ml}/\text{kg}$ でペントガストリンの連続的な注入の開始60分後に投与した。動物の体温を赤外線照射及び加熱パッドにより一定の $37.8\sim 38$ に維持した(自動、直腸温度センサによる無段制御)。

【0115】

発明の実施様式

以下の実施例は本発明をより詳細に説明するものであり、それを制限するものではない。製造方法が明記されていない他の式1の化合物は、同様に又は当業者に公知の方法で慣用の処理技術を用いて製造できる。例として特に名称を記載した化合物及びこれらの化合物の塩は、本発明の有利な対象である。省略形のminは分を表し、hは時間を表し、m.p.は融点を表し、かつeeはエナンチオマー過剰を表す。

20

【0116】

I. 式1の最終化合物

1. 7-(トランス-2,3-ジヒドロ-2-ヒドロキシ-1-インデニルオキシ)-5-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)-1,2-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール

30

0.38g(1.63ミリモル)の7-ヒドロキシ-1,2-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸ジメチルアミドと0.8g(6.1ミリモル)の1,2-エポキシインダンとを4mlのメタノール及び1mlの水の中に入れた懸濁液に、0.45mlのトリエチルアミンを添加し、そして該混合物を70で1時間加熱した。その冷却した溶液を、ジクロロメタンと水との間で分離させた。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして蒸発させた。ジクロロメタン:メタノール(13:1)を用いてシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製し、そして酢酸エチルから結晶化させることで、0.45g(76%)の表題化合物が無色の固体(融点230)として得られた。

【0117】

2. 6-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)-4-(2,6-ジメチルベンジルアミノ)-2,3-ジメチル-3H-ベンゾイミダゾール

40

0.54g(1.56ミリモル)の6-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)-4-(2,6-ジメチル-ベンジリデン-アミノ)-2,3-ジメチル-3H-ベンゾイミダゾールを10mlのメタノール中に溶かした溶液に、0.09g(2.38ミリモル)のホウ水素化ナトリウムをゆっくりと添加した。10分後に、該反応混合物を、飽和水性塩化アンモニウムとジクロロメタンとの間で分離させた。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして蒸発させる。残留物を酢酸エチル/n-ヘプタンから結晶化させることで、0.52g(95%)の表題化合物が無色の固体(融点187~188)として得られた。

50

【0118】

3. 4 - (2, 6 - ジメチル - ベンジルアミノ) - 2, 3 - ジメチル - 6 - (N - ピロリジノカルボニル) - 3H - ベンゾイミダゾール

0.5 g (1.94 ミリモル) の 4 - アミノ - 2, 3 - ジメチル - 6 - (N - ピロリジノカルボニル) - 3H - ベンゾイミダゾールと 0.39 g (2.9 ミリモル) の 2, 6 - ジメチルベンゾアルデヒドとを 15 ml のジクロロメタン及び 5 ml の酢酸中に溶かした溶液に、0.82 mg (3.9 ミリモル) のトリアセトキシホウ水素化ナトリウムを添加した。2 時間後に、TLC により不完全な反応であると示され、そして該混合物を蒸発乾涸させた。その残留物を、20 ml のメタノール中に溶解させ、そして過剰のホウ水素化ナトリウムで処理した。反応が完了した後に、該混合物を、飽和水性塩化アンモニウムとジクロロメタンとの間で分離させた。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして蒸発させる。ジクロロメタン：メタノール (20 : 1) を用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製し、そして酢酸エチル / n - ヘプタンから結晶化させることで、0.41 g (56%) の表題化合物が無色の固体 (融点 188 ~ 189) として得られた。

10

【0119】

II. 出発化合物

A. 2 - ベンジルオキシ - 4 - ブロモ - 6 - ニトロアニリン

50 g (325 ミリモル) の 2 - アミノ - 3 - ニトロフェノール、45 g (325 ミリモル) の炭酸カリウム及び 2 g (13 ミリモル) のヨウ化ナトリウムを 400 ml のエタノール中に入れた懸濁液に、47 ml (408 ミリモル) の塩化ベンジルを添加し、そして該混合物を 80 に加熱した。2 時間後に、該反応混合物を冷却し、そして溶剤を蒸発させた。残留物を酢酸エチル中に溶解させ、そして水で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして蒸発させた。ジクロロメタンでの同時蒸発により、暗褐色の油状残留物が得られ、これを 400 ml のアセトニトリル中に溶解させた。63.4 g (356 ミリモル) の N - プロモスクシンイミドを添加した後に、該反応混合物を 1 時間還流させた。冷却した後に、400 g のシリカゲルを添加し、そして該混合物を蒸発乾涸させた。得られた固体をカラムに載せ、そして生成物を酢酸エチル / 軽油エーテル (light petroleum ether) (4 : 1) を用いて溶出させた。溶出液の蒸発により固体が得られ、これを酢酸エチル / n - ヘプタンから再結晶化させることで、62 g (59%) の表題化合物が赤色の固体 (融点 90) として得られた。

20

30

【0120】

B. 2 - アミノ - 3 - ベンジルオキシ - 5 - ブロモアニリン

3.23 g (10 ミリモル) の 2 - ベンジルオキシ - 4 - ブロモ - 6 - ニトロアニリンを 60 ml のメタノール及び 15 ml の濃塩酸中に入れた懸濁液に、2.23 g (40 ミリモル) の鉄のヤスリ屑を少しずつ 60 で添加した。10 分後に、該混合物を冷却し、そして 6 N の水性水酸化ナトリウムで中和した。活性炭を添加し、そして懸濁液を濾過した。濾液を、ジクロロメタンと水との間で分離させた。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして蒸発させる。残留物を酢酸エチル / n - ヘプタンから結晶化させることで、2.05 g (70%) の表題化合物が無色の固体 (融点 108) として得られた。

40

【0121】

C. 4 - ベンジルオキシ - 6 - ブロモ - 2 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール

2.0 g (6.82 モル) の 2 - アミノ - 3 - ベンジルオキシ - 5 - ブロモ - アニリンを 20 ml のエタノール中に入れた懸濁液に、5 ml の 5 N の塩酸を添加した。その反応混合物を 60 に加熱し、そして 1.41 ml (13.6 モル) の 2, 4 - ペンタンジオンを一回で添加した。1 時間還流させた後に、該混合物を冷却し、そして 6 N の水性水酸化ナトリウムで中和した。該混合物を、ジクロロメタンと水との間で分離させた。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして蒸発させる。残留物を酢酸エチル / n - ヘプタンから結晶化させることで、2.12 g (98%) の表題化合物が無色の固体 (融点

50

174)として得られた。

【0122】

D. 7-ベンジルオキシ-2-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸ジメチルアミド

2.0g(6.3ミリモル)の4-ベンジルオキシ-6-ブromo-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾールを30mlのジメチルアミン(テトラヒドロフラン中3.2M)中に入れた懸濁液に、210mg(0.95ミリモル)の酢酸パラジウム(II)及び495mg(1.9ミリモル)のトリフェニルホスフィンを添加した。その混合物をオートクレーブ中に移し、16時間にわたりカルボニル化(一酸化炭素圧5バール、120)した。該反応混合物を冷却し、そして蒸発させた。残留物を、ジクロロメタン/メタノール(13:1)を用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより生成することで、1.53g(79%)の表題化合物が淡褐色の油状物として得られ、それを後続段階で更に精製することなく使用した。

10

【0123】

E. 7-ベンジルオキシ-1,2-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸ジメチルアミド

1.53g(4.7ミリモル)の7-ベンジルオキシ-2-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸ジメチルアミドを25mlの無水テトラヒドロフラン中に溶かした溶液に、3.1ml(5ミリモル)のn-ブチルリチウム(ヘキサン中1.6M)を-78でゆっくりと添加した。0.32ml(5.1ミリモル)のヨウ化メチルを添加した後に、該反応混合物を室温へと加温した。16時間後に、該混合物を、ジクロロメタンと水との間で分離させた。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして蒸発させた。ジクロロメタン/メタノール(13:1)を用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製し、そして酢酸エチル/n-ヘプタンから結晶化させることで、0.79g(52%)の表題化合物が無色の固体(融点117~118)として得られた。

20

【0124】

F. 7-ヒドロキシ-1,2-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸ジメチルアミド

0.7g(2.2ミリモル)の7-ベンジルオキシ-1,2-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸ジメチルアミドを25mlのメタノール及び0.1mlの酢酸中に溶かした溶液を、0.25gの10%Pd/C(25、1バールのH₂)上で16時間水素化した。触媒を濾別し、濾液を蒸発させた。残留物を酢酸エチルから結晶化させることで、0.44g(87%)の表題化合物が無色の固体(融点209)として得られた。

30

【0125】

G. 4-メチルアミノ-3,5-ジニトロベンゼン-カルボン酸

25.0g(101ミリモル)の4-クロロ-3,5-ジニトロベンゼン-カルボン酸を、120mlの水性メチルアミン(40%)中にゆっくりと添加し、そして該混合物を還流加熱した。1時間後に、該混合物を冷却し、そして蒸発乾涸させた。その残留物を水中に溶解させ、そしてpHを、6Nの塩酸を添加することにより5までのpHに調整した。沈殿物を回収し、それを水で洗浄し、そして乾燥させることで、21.6g(90%)の表題化合物が黄色の固体(融点184~188)として得られた。

40

【0126】

H. 1,2-ジメチル-7-ニトロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸

4.0g(16.6ミリモル)の4-メチルアミノ-3,5-ジニトロベンゼン-カルボン酸を50mlのエタノール中に入れた懸濁液に、40mlの2Nの水性アンモニウムポリスルフィドを添加した。1時間後に、過剰のエタノールを蒸発させ、そして残留物を6Nの塩酸で中和した。その固体を濾別し、そして濾液を蒸発乾涸させた。残留物を100mlのエタノール及び20mlの5N塩酸中に懸濁させた。その沸騰した混合物に、4

50

． 1 m l (4 0 ミリモル) の 2 , 5 - ペンタンジオンを添加した。 4 時間後に、溶剤を除去し、そして残留物を水で希釈し、そして 4 0 % の水性水酸化ナトリウムで中和した。沈殿物を回収し、そしてそれを 3 0 m l のメタノール及び 1 0 m l の水中に懸濁させた。その混合物に、 0 . 9 6 g (4 0 ミリモル) の水酸化リチウムを添加し、そして該懸濁液を 7 0 に加熱した。 3 0 分後に、反応混合物の p H を、 4 N 塩酸を添加することによって 6 までの p H に調整した。過剰のメタノールを除去し、そして沈殿物を回収し、そして水で洗浄することで、 0 . 8 g (2 1 %) の表題化合物が無色の固体 (融点 3 0 3 ~ 3 0 5) として得られた。

【 0 1 2 7 】

I . 6 - (N , N - ジメチルアミノカルボニル) - 4 - (2 , 6 - ジメチル - ベンジリデン - アミノ) - 2 , 3 - ジメチル - 3 H - ベンゾイミダゾール 10

0 . 8 g (3 . 4 ミリモル) の 1 , 2 - ジメチル - 7 - ニトロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸を 1 0 m l のメタノール及び 1 m l の酢酸中に入れた懸濁液を、活性炭上パラジウム (3 時間、 8 0) で水素化した。該反応混合物を、 4 0 % の水性水酸化ナトリウムで中和し、そして触媒を濾別した。その濾液を蒸発させ、そして残留物を 1 5 m l のメタノール及び 1 0 m l の酢酸中に再溶解させ、そして 2 , 6 - ジメチルベンゾアルデヒドで処理することで、相応のイミンが得られ、これを 1 0 m l のジメチルホルムアミド及び 1 0 m l のジクロロメタン中に溶解させた。前記溶液に、 1 . 5 g (4 . 7 ミリモル) の O - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N , N - テトラメチル - ウロニウムテトラフルオロボレート (T B T U) を添加し、そして該混合物を 5 0 に加熱した。 2 0 分後に、 5 m l (1 0 ミリモル) のジメチルアミン (テトラヒドロフラン中 2 M) を周囲温度で添加した。 3 0 分後に、該反応混合物を、飽和水性炭酸水素ナトリウムとジクロロメタンとの間で分離させた。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして蒸発させる。ジクロロメタン : メタノール (1 0 : 1) を用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製し、そして酢酸エチル / n - ヘプタンから結晶化させることで、 0 . 6 g (5 1 %) の表題化合物が淡黄色の固体 (融点 1 6 5 ~ 1 6 6) として得られた。 20

【 0 1 2 8 】

J . 4 - メチルアミノ - 3 , 5 - ジニトロ - N - ピロリジニル - ベンザミド 30

2 . 0 g (8 . 3 ミリモル) の 4 - メチルアミノ - 3 , 5 - ジニトロベンゼン - カルボン酸及び 4 . 0 g (1 2 . 4 ミリモル) の O - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N , N - テトラメチル - ウロニウムテトラフルオロボレート (T B T U) を 2 5 m l のクロロホルム中に入れた懸濁液に、 2 . 5 m l (3 0 ミリモル) のピロリジンを 4 5 で添加した。 3 0 分後に、更なる量の 4 . 0 g の T B T U 及び 2 . 5 m l のピロリジンを添加し、そして攪拌を 4 5 分間継続した。該反応混合物を、飽和水性炭酸水素ナトリウムとジクロロメタンとの間で分離させた。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして蒸発させる。ジクロロメタン : メタノール (1 0 0 : 1) を用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製し、そして酢酸エチル / n - ヘプタンから結晶化させることで、 1 . 7 2 g (7 0 %) の表題化合物が橙色の固体 (融点 1 4 8 ~ 1 5 0) として得られた。 40

【 0 1 2 9 】

K . 2 , 3 - ジメチル - 4 - ニトロ - 6 - (N - ピロリジノカルボニル) - 3 H - ベンゾイミダゾール

1 . 6 5 g (5 . 6 ミリモル) の 4 - メチルアミノ - 3 , 5 - ジニトロ - N - ピロリジニル - ベンザミド及び 3 3 0 m g の活性炭上ルテニウム (5 %) を 3 0 m l のエタノール中に入れた混合物に、 0 . 5 5 m l (1 1 . 2 ミリモル) のヒドラジン水和物を 7 5 でゆっくりと添加した。 1 . 5 時間後に、触媒を濾別し、そして濾液を蒸発乾涸させた。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーによって、ジクロロメタン : メタノール (2 0 : 1) を用いて精製した。その中間生成物を、 2 5 m l のメタノール及び 5 m l の 5 N 塩酸中に懸濁させた。前記懸濁液に、 1 . 1 5 m l (1 1 . 2 ミリモル) の 2 , 4 40

- ペンタンジオンを 80 で添加した。30分後に、該反応混合物を冷却させ、40%の水性水酸化ナトリウムで中和し、そしてジクロロメタンで抽出した。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして蒸発させる。ジクロロメタン：メタノール(20:1)を用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製し、そして酢酸エチル/n-ヘプタンから結晶化させることで、0.91g(56%)の表題化合物が橙色の固体(融点114~117)として得られた。

【0130】

L. 4-アミノ-2,3-ジメチル-6-(N-ピロリジノカルボニル)-3H-ベンゾイミダゾール

0.82g(2.84ミリモル)の2,3-ジメチル-4-ニトロ-6-(N-ピロリジノカルボニル)-3H-ベンゾイミダゾールを20mlのメタノール及び1mlの酢酸中に溶かした溶液を、300mgの活性炭上パラジウム(10%、2.5時間、50)で水素化した。触媒を濾別し、反応混合物を蒸発乾涸させた。残留物を酢酸エチル/n-ヘプタンで結晶化させることで、0.61g(83%)のベージュ色の固体(融点250~251)が得られた。

【0131】

産業上利用可能性

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

【0132】

“胃及び腸の保護”とは、本願明細書中において、胃腸疾患、殊に、例えば微生物(例えばヘリコバクターピロリ)、細菌毒素、医薬品(例えばある種の抗炎症薬及び抗リウマチ薬、例えばNSAID類及びCOX阻害剤類)、化学薬品(例えばエタノール)、胃酸又はストレス環境により引き起こされ得る胃腸炎症疾患及び損傷(例えば胃潰瘍、消化性潰瘍、例えば消化性潰瘍出血、十二指腸潰瘍、胃炎、胃酸過多又は医薬品に関連する機能的消化不良)の予防及び治療の意味であると解釈される。“胃及び腸の保護”とは、一般知識によれば、制限されないが胸やけ及び/又は逆流が含まれる症状の胃食道逆流疾患(GERD)が含まれると解される。

【0133】

その優れた特性において、本発明による化合物は、驚異的にも、抗潰瘍発生特性及び抗分泌特性が確定された種々のモデルにおける先行技術から公知の化合物に明確に勝ることが判明した。その特性のため、式1の化合物及びその薬理学的に認容性の塩は、ヒト医学及び獣医学における使用において顕著に適当であり、その際、前記化合物及び塩は殊に胃及び/又は腸の疾患の治療及び/又は予防のために使用される。

【0134】

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

【0135】

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

【0136】

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

【0137】

本発明の他の対象は、1種以上の式1の化合物及び/又はその薬理学的に認容性の塩を含有する医薬品である。

【0138】

10

20

30

40

50

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

【0139】

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

10

【0140】

活性化合物を、経口的、非経口的又は経皮的に投与することができる。

【0141】

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

20

【0142】

本発明による化合物及び/又はその塩を上記疾患の治療のために使用すべき場合には、医薬製剤は、他の薬剤の群の一つ又はそれ以上の薬理学的活性成分、例えば：トランキライザー（例えばベンゾジアゼピンの群からのもの、例えばジアゼパム）、鎮痙薬（例えばピエタミベリン又はカミロフィン）、抗コリン作用薬（例えばオキシフェンシクリミン又はフェンカルバミド）、局所麻酔薬（例えばテトラカイン又はプロカイン）及び場合によっては更に酵素、ビタミン又はアミノ酸を含有することもできる。

【0143】

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

30

40

【0144】

式1の化合物はその優れた胃及び腸の保護作用の観点で、一定の潰瘍発生に有効であることが公知である医薬品（例えば特定の抗炎症薬及び抗リウマチ薬、例えばNSAID類）との自由な、又は固定された組合せのために適切である。更に、式1の化合物は、運動性変性剤との自由な、又は固定された組合せのために適切である。

【手続補正書】

【提出日】平成18年2月21日(2006.2.21)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

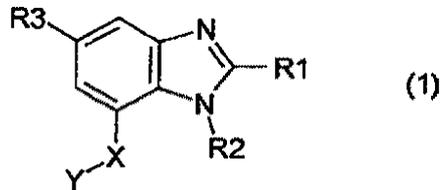
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式1

【化1】



[式中、

R1は、水素、C₁～C₄-アルキル、C₃～C₇-シクロアルキル、C₃～C₇-シクロアルキル-C₁～C₄-アルキル、C₁～C₄-アルコキシ、C₁～C₄-アルコキシ-C₁～C₄-アルキル、C₁～C₄-アルコキシカルボニル、C₂～C₄-アルケニル、C₂～C₄-アルキニル、フルオロ-C₁～C₄-アルキル、ヒドロキシ-C₁～C₄-アルキル、モノ-もしくはジ-C₁～C₄-アルキルアミノ又はC₁～C₄-アルキルカルボニルオキシ-C₁～C₄-アルキルであり、

R2は、水素、C₁～C₄-アルキル、アリール、C₃～C₇-シクロアルキル、C₃～C₇-シクロアルキル-C₁～C₄-アルキル、C₁～C₄-アルコキシカルボニル、モノ-もしくはジ-C₁～C₄-アルキルアミノ-C₁～C₄-アルキルカルボニル、ヒドロキシ-C₁～C₄-アルキル、フルオロ-C₂～C₄-アルキル、アリール-C₁～C₄-アルコキシ-C₁～C₄-アルキル、ヒドロキシ又はC₁～C₄-アルコキシであり、

R3は、水素、ハロゲン、フルオロ-C₁～C₄-アルキル、カルボキシル、-CO-C₁～C₄-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁～C₄-アルキル、C₁～C₄-アルコキシ-C₁～C₄-アルキル、C₁～C₄-アルコキシ-C₁～C₄-アルコキシ-C₁～C₄-アルキル、フルオロ-C₁～C₄-アルコキシ-C₁～C₄-アルキル、シアノ、基-CO-NR₃₁R₃₂、基SO₂-NR₃₁R₃₂又は基Hetであり、その際、

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

R32は、水素、C₁～C₇-アルキル、ヒドロキシ-C₁～C₄-アルキル又はC₁～C₄-アルコキシ-C₁～C₄-アルキルであるか、又は

R31及びR32は、一緒になって、その両者が結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ペリリジノ基、ペラジノ基、N-C₁～C₄-アルキルピペラジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、かつ

Hetは、R33、R34及びR35により置換された、オキサジアゾール、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイミダゾール、オキサゾール、イミダゾール、イソキサゾール、ジヒドロイソキサゾール、ピラゾール及びテトラゾールからなる群から選択される複素環基であり、その際、

R33は、水素、C₁～C₄-アルキル、ヒドロキシ-C₁～C₄-アルキル、C₁～C₄-アルコキシ、C₂～C₄-アルケニルオキシ、C₁～C₄-アルキルカルボニル、カルボキシ、C₁～C₄-アルコキシカルボニル、カルボキシ-C₁～C₄-アルキル、C₁～C₄-アルコキシカルボニル-C₁～C₄-アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリ

ール、アリール - C₁ ~ C₄ - アルキル、アリールオキシ、アリール - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又はスルホンニルであり、

R₃₄ は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

R₃₅ は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

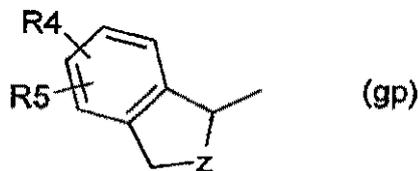
X は、O (酸素) 又は NH であり、かつ

Y は、-CH₂-Ar の意味を有し、その際、

Ar は、R₄、R₅、R₆ 及び R₇ により置換された、フェニル、ナフチル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、フリル、ベンゾフリル、チエニル、ベンゾチエニル、チアゾリル、イソキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル及びイソキノリニルからなる群から選択される、単環式もしくは二環式の芳香族基であるか、又は

Y は、基 gp

【化 2】



を示し、その際、

Z は、-CHR₈- 又は -CHR₈-CHR₉- を意味し、その際、

Ar 及び / 又は基 gp において、

R₄ は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₂ ~ C₄ - アルケニルオキシ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル、カルボキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、カルボキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル - C₁ ~ C₄ - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリール、アリール - C₁ ~ C₄ - アルキル、アリールオキシ、アリール - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、トリフルオロメチル、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又はスルホンニルであり、

R₅ は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

R₆ は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル又はハロゲンであり、かつ

R₇ は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル又はハロゲンであり、

R₈ は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキル、C₂ ~ C₇ - アルケニル、ヒドロキシル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、オキソ置換された C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシ、ハロゲン - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ - C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシ、C₁ ~

C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又は C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシであり、

R₉ は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキル、C₂ ~ C₇ - アルケニル、ヒドロキシル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、オキソ置換された C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシ、ハロゲン - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ - C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又は C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシであり、かつ

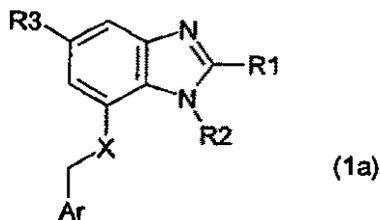
アリールは、フェニル又は、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、カルボキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシ及びシアノの群からの 1 個、2 個又は 3 個の同一又は異なる置換基で置換されたフェニルであるが、但し、

R₃ は、R₁ が水素、C₁ ~ C₄ - アルキル又はヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルを示し、R₂ が水素、C₁ ~ C₄ - アルキル又は C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルキルを示し、かつ Y が CH₂ - Ar を示す場合に、水素又はハロゲンの意味を有さない] で示される化合物及びそれらの塩。

【請求項 2】

請求項 1 記載の式 1 の化合物であって、式 1 a

【化 3】



[式中、

R₁ は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、C₂ ~ C₄ - アルケニル、C₂ ~ C₄ - アルキニル、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ又は C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R₂ は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、アリール、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ - C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、フルオロ - C₂ ~ C₄ - アルキル、アリール - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ又は C₁ ~ C₄ - アルコキシであり、

R₃ は、水素、ハロゲン、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルキル、カルボキシル、-CO-C₁ ~ C₄ - アルコキシ、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、シアノ、基 -

C O - N R 3 1 R 3 2、基 - S O₂ - N R 3 1 R 3 2 又は基 H e t であり、その際、
R 3 1 は、水素、ヒドロキシル、C₁ ~ C₇ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル又は C₃ ~ C₇ - シクロアルキル、アミノであり、かつ

R 3 2 は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル又は C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルであるか、又は

R 3 1 及び R 3 2 は、一緒になって、その両者が結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ペリリジノ基、ペララジノ基、N - C₁ ~ C₄ - アルキルピペラジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、かつ

H e t は、R 3 3、R 3 4 及び R 3 5 により置換された、オキサジアゾール、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイミダゾール、オキサゾール、イミダゾール、イソキサゾール、ジヒドロイソキサゾール、ピラゾール及びテトラゾールからなる群から選択される複素環基であり、その際、

R 3 3 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₂ ~ C₄ - アルケニルオキシ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル、カルボキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、カルボキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル - C₁ ~ C₄ - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリーール、アリーール - C₁ ~ C₄ - アルキル、アリーールオキシ、アリーール - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又はスルホニルであり、

R 3 4 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

R 3 5 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

X は、O (酸素) 又は NH であり、

A r は、R 4、R 5、R 6 及び R 7 により置換された、フェニル、ナフチル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、フリル、ベンゾフリル、チエニル、ベンゾチエニル、チアゾリル、イソキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル及びイソキノリニルからなる群から選択される、単環式もしくは二環式の芳香族基であり、

R 4 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₂ ~ C₄ - アルケニルオキシ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル、カルボキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、カルボキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル - C₁ ~ C₄ - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリーール、アリーール - C₁ ~ C₄ - アルキル、アリーールオキシ、アリーール - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、トリフルオロメチル、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又はスルホニルであり、

R 5 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

R 6 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル又はハロゲンであり、かつ

R 7 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル又はハロゲンであり、

アリーールは、フェニル又は、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、カルボキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシ及びシアノの群からの 1 個、2 個又は 3 個の同一又は異なる置換基で置換されたフェニルであるが、但し、

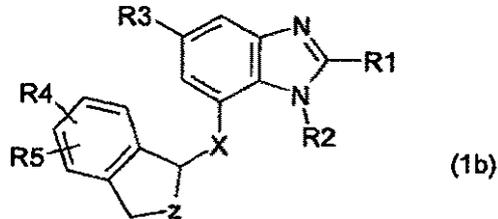
R 3 は、R 1 が水素、C₁ ~ C₄ - アルキル又はヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルを示

し、かつ R₂ が水素、C₁ ~ C₄ - アルキル又は C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルキルを示す場合に、水素又はハロゲンの意味を有さない]で示される化合物及びそれらの塩。

【請求項 3】

請求項 1 記載の式 1 の化合物であって、式 1 b

【化 4】



[式中、

R₁ は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、C₂ ~ C₄ - アルケニル、C₂ ~ C₄ - アルキニル、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ又は C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R₂ は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、アリール、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ - C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、フルオロ - C₂ ~ C₄ - アルキル、アリール - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ又は C₁ ~ C₄ - アルコキシであり、

R₃ は、水素、ハロゲン、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルキル、カルボキシル、-CO-C₁ ~ C₄ - アルコキシ、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、フルオロ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、シアノ、基 - CO - NR₃₁R₃₂、基 SO₂ - NR₃₁R₃₂ 又は基 Het であり、その際、

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

R₃₂ は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル又は C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルであるか、又は

R₃₁ 及び R₃₂ は、一緒になって、その両者が結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ペリジノ基、ペラジノ基、N - C₁ ~ C₄ - アルキルピペラジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、かつ

Het は、R₃₃、R₃₄ 及び R₃₅ により置換された、オキサジアゾール、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイミダゾール、オキサゾール、イミダゾール、イソキサゾール、ジヒドロイソキサゾール、ピラゾール及びテトラゾールからなる群から選択される複素環基であり、その際、

R₃₃ は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₂ ~ C₄ - アルケニルオキシ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル、カルボキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、カルボキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル - C₁ ~ C₄ - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリール、アリール - C₁ ~ C₄ - アルキル、アリールオキシ、アリール - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキ

ルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ又はスルホニルであり、

R 3 4 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

R 3 5 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

X は、O (酸素) 又はNHであり、かつ

Z は、-CHR 8 - 又は -CHR 8 - CHR 9 - を意味し、その際、

R 4 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_2 \sim C_4$ - アルケニルオキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニル、カルボキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、カルボキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アリーール、アリーール - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、アリーールオキシ、アリーール - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、トリフルオロメチル、フルオロ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ又はスルホニルであり、

R 5 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル又はヒドロキシであり、

R 8 は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、 $C_2 \sim C_7$ - アルケニル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、オキソ置換された $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルオキシ、ハロゲン - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、アミノ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルオキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルオキシであり、

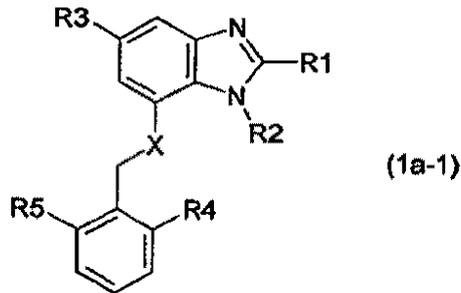
R 9 は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、 $C_2 \sim C_7$ - アルケニル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、オキソ置換された $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルオキシ、ハロゲン - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、アミノ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルオキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニルアミノ又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルオキシであり、かつ

アリーールは、フェニル又は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、カルボキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシカルボニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシ及びシアノの群からの 1 個、2 個又は 3 個の同一又は異なる置換基で置換されたフェニルである] で示される化合物及びそれらの塩。

【請求項 4】

請求項 2 記載の式 1 a の化合物であって、式 1 a - 1

【化5】



[式中、

R 1 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル又は C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルであり、
 R 2 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ又はアリー
 ル - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルであり、
 R 3 は、カルボキシル、-CO-C₁ ~ C₄ - アルコキシ、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - ア
 ルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、シアノ、基 - CO - NR₃₁
 R 3 2、基 SO₂ - NR₃₁ R 3 2 又は基 H e t であり、その際、
 R 3 1 は、水素、C₁ ~ C₇ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C
 4 - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₃ ~ C₇ - シクロアルキル又はアミノであり
 、かつ
 R 3 2 は、水素又は C₁ ~ C₇ - アルキルであるか、又は
 R 3 1 及び R 3 2 は、一緒になって、その両者が結合される窒素原子を含んで、ピロリジ
 ノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、N - C₁ ~ C₄ - アルキルピペラジノ基、モルホリ
 ノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、かつ
 H e t は、R 3 3、R 3 4 及び R 3 5 により置換された、オキサジアゾール、ジヒドロオ
 キサゾール及びジヒドロイミダゾールからなる群から選択される複素環基であり、その際
 、
 R 3 3 は、水素又は C₁ ~ C₄ - アルキルであり、
 R 3 4 は、水素又は C₁ ~ C₄ - アルキルであり、
 R 3 5 は、水素又は C₁ ~ C₄ - アルキルであり、
 R 4 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄
 - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニル、トリフルオロメチル、フルオロ - C
 1 ~ C₄ - アルコキシ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁
 ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又は C₁
 ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノであり、
 R 5 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル又は C₁ ~ C₄ - アルコキシであり、かつ
 X は、O (酸素) 又は NH である] で示される化合物及びそれらの塩。

【請求項5】

式 1 a - 1 で示され、その式中、

R 1 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、
 R 2 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、
 R 3 は、基 - CO - NR₃₁ R 3 2 であり、その際、
 R 3 1 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、かつ
 R 3 2 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであるか、又は
 R 3 1 及び R 3 2 は、一緒になって、その両者が結合される窒素原子を含んで、ピロリジ
 ノ基であり、
 R 4 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、
 R 5 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、
 X は、NH である、請求項 4 記載の化合物及びそれらの塩。

【請求項6】

式1a-1で示され、その式中、

R1は、C₁～C₄-アルキルであり、

R2は、C₁～C₄-アルキルであり、

R3は、基-CO-NR₃₁R₃₂であり、その際、

R31は、C₁～C₄-アルキルであり、かつ

R32は、C₁～C₄-アルキルであり、

R4は、C₁～C₄-アルキルであり、

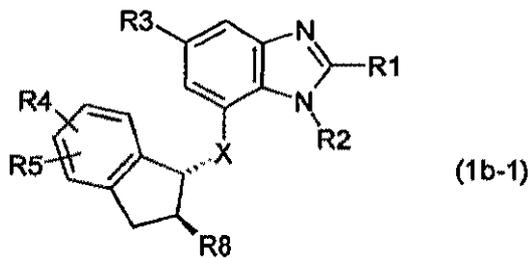
R5は、C₁～C₄-アルキルであり、

Xは、NHである、請求項4記載の化合物及びそれらの塩。

【請求項7】

請求項3記載の式1bの化合物であって、式1b-1

【化6】



[式中、

R1は、水素、C₁～C₄-アルキル、C₃～C₇-シクロアルキル、ヒドロキシ-C₁～C₄-アルキル又はC₁～C₄-アルコキシ-C₁～C₄-アルキルであり、

R2は、水素、C₁～C₄-アルキル、ヒドロキシ、C₁～C₄-アルコキシ又はアリール-C₁～C₄-アルコキシ-C₁～C₄-アルキルであり、

R3は、カルボキシル、-CO-C₁～C₄-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁～C₄-アルキル、C₁～C₄-アルコキシ-C₁～C₄-アルキル、シアノ、基-CO-NR₃₁

R32、基SO₂-NR₃₁R₃₂又は基Hetであり、その際、

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

R32は、水素又はC₁～C₇-アルキルであるか、又は

R31及びR32は、一緒になって、その両者が結合される窒素原子を含んで、ピロリジノ基、ペリリジノ基、ペラジノ基、N-C₁～C₄-アルキルピペラジノ基、モルホリノ基、アジリジノ基又はアゼチジノ基であり、かつ

Hetは、R33、R34及びR35により置換された、オキサジアゾール、ジヒドロオキサゾール及びジヒドロイミダゾールからなる群から選択される複素環基であり、その際、

R33は、水素又はC₁～C₄-アルキルであり、

R34は、水素又はC₁～C₄-アルキルであり、

R35は、水素又はC₁～C₄-アルキルであり、

R4は、水素、C₁～C₄-アルキル、C₁～C₄-アルコキシ又はハロゲンであり、

R5は、水素又はC₁～C₄-アルキルであり、

R8は、ヒドロキシル、C₁～C₄-アルコキシ、オキソ置換されたC₁～C₄-アルコキシ、C₃～C₇-シクロアルコキシ、C₃～C₇-シクロアルキル-C₁～C₄-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁～C₄-アルコキシ、C₁～C₄-アルコキシ-C₁～C₄-アルコキシ、C₁～C₄-アルコキシ-C₁～C₄-アルコキシ、C₃～C₇-シクロアルコキシ-C₁～C₄-アルコキシ、C₃～C₇-シクロアル

キル - C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシ、ハロゲン - C₁ ~ C₄ - アルコキシ、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ - C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシ、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルコキシカルボニルアミノ又はC₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシであり、Xは、O（酸素）又はNHである]で示される化合物及びそれらの塩。

【請求項8】

式1b-1で示され、その式中、

R1は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R2は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R3は、基 - CO - NR₃₁R₃₂であり、その際、

R31は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R32は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R4は、水素であり、

R5は、水素であり、

R8は、ヒドロキシルであり、

Xは、O（酸素）である、請求項7記載の化合物及びそれらの塩。

【請求項9】

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

【請求項10】

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

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Inte: 1 Application No PC 1 / CI 2005/052196
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D235/08 A61K31/4184 A61P1/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category ^o	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 266 326 A (AKTIEBOLAGET HÄSSLE) 4 May 1988 (1988-05-04) cited in the application the whole document	1-6, 8-10,13, 14
X	WO 97/47603 A (ASTRA AKTIEBOLAG) 18 December 1997 (1997-12-18) cited in the application the whole document	1-6, 8-10,13, 14
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
^o Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
1 August 2005		11/08/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Allard, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int. Patent Application No.
 PCT/JP2005/052196

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TORIGOE Y ET AL: "Cytokinin activity of azaindene, azanaphthalene, naphthalene, and indole derivatives" PHYTOCHEMISTRY, vol. 11, 1972, pages 1623-1631, XP002936901 cited in the application the whole document, particularly page 1624, compound (VIII)	1,4
X	DINCER S ET AL: "Synthesis of new 4-(substituted benzylamino)benzimidazole derivatives" INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, SECTION B, vol. 34, no. 11, November 1995 (1995-11), pages 982-984, XP002298063 cited in the application— the whole document	1,2,4,5
X	US 6 083 961 A (OKU T ET AL) 4 July 2000 (2000-07-04) cited in the application column 40, preparation 14(3)	1,2,4,5
X	BRÄUNIGER H ET AL: "Darstellung von Desazaanalogen des Kinetins" ARCHIV DER PHARMAZIE, vol. 299, no. 3, March 1966 (1966-03), pages 193-196, XP008036004 cited in the application the whole document	1,2,4,5
P,X	WO 2004/054984 A (ALTANA PHARMA AG) 1 July 2004 (2004-07-01) cited in the application the whole document	1-14
A	WO 94/18199 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH) 18 August 1994 (1994-08-18) cited in the application the whole document	1,13,14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
 PCT/EP2005/052196
Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. Claims Nos.:
 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
 Although claim 14 is directed to a method of treatment of the human/animal body (Article 52(4) EPC), the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
 because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int'l Application No
 PCT/JP2005/052196

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0266326	A	04-05-1988	AT 86616 T 15-03-1993
			AU 7949887 A 28-04-1988
			CN 87107175 A 11-05-1988
			DD 264433 A5 01-02-1989
			DE 3784624 D1 15-04-1993
			DE 3784624 T2 17-06-1993
			DK 555387 A 28-04-1988
			EP 0266326 A1 04-05-1988
			ES 2053587 T3 01-08-1994
			FI 874702 A 28-04-1988
			HU 45236 A2 28-06-1988
			IE 872768 L 27-04-1988
			JP 2738932 B2 08-04-1998
			JP 63122675 A 26-05-1988
			NO 874454 A 28-04-1988
			NZ 222104 A 26-07-1990
			PL 268455 A1 01-09-1988
			PT 86008 A ,B 01-11-1987
			SU 1597100 A3 30-09-1990
			US 5106862 A 21-04-1992
ZA 8707400 A 27-04-1988			
WO 9747603	A	18-12-1997	AT 227273 T 15-11-2002
			AU 712173 B2 28-10-1999
			AU 3199297 A 07-01-1998
			BR 9709666 A 09-05-2000
			CA 2256687 A1 18-12-1997
			CN 1226236 A ,C 18-08-1999
			CZ 9804039 A3 12-05-1999
			DE 69716904 D1 12-12-2002
			DE 69716904 T2 24-07-2003
			DK 906288 T3 06-01-2003
			EE 9800430 A 15-06-1999
			EP 0906288 A1 07-04-1999
			ES 2184097 T3 01-04-2003
			HK 1017351 A1 21-02-2003
			HU 0002952 A2 28-05-2001
			ID 18431 A 09-04-1998
			JP 2000512291 T 19-09-2000
			KR 2000016484 A 25-03-2000
			NO 985764 A 09-12-1998
			NZ 332965 A 26-05-2000
			PL 330525 A1 24-05-1999
			PT 906288 T 28-02-2003
			RU 2184113 C2 27-06-2002
			WO 9747603 A1 18-12-1997
			SI 906288 T1 30-04-2003
			SK 165498 A3 11-06-1999
			TR 9802554 T2 22-03-1999
TW 470742 B 01-01-2002			
UA 64714 C2 15-03-2004			
US 6465505 B1 15-10-2002			
ZA 9704681 A 25-08-1998			
US 6083961	A	04-07-2000	AU 2991595 A 04-03-1996
			EP 0774462 A1 21-05-1997
			WO 9604251 A1 15-02-1996
			US 6194396 B1 27-02-2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int'l Application No
 PCT/JP2005/052196

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004054984	A	01-07-2004	AU 2003294831 A1 WO 2004054984 A1	09-07-2004 01-07-2004
WO 9418199	A	18-08-1994	AT 192151 T AU 678434 B2 AU 6039194 A BG 62773 B1 BG 99855 A CA 2156078 A1 CN 1119863 A ,C CZ 9502088 A3 DE 59409312 D1 DK 683780 T3 WO 9418199 A1 EP 0683780 A1 ES 2148317 T3 FI 953838 A GR 3033846 T3 HU 72436 A2 IL 108520 A JP 3447292 B2 JP 8506333 T NO 953187 A NZ 261579 A PL 310171 A1 PT 683780 T RO 117917 B1 RU 2136682 C1 SG 55184 A1 SK 99795 A3 US 5665730 A ZA 9400990 A	15-05-2000 29-05-1997 29-08-1994 31-07-2000 30-04-1996 18-08-1994 03-04-1996 13-12-1995 31-05-2000 25-09-2000 18-08-1994 29-11-1995 16-10-2000 06-09-1995 31-10-2000 29-04-1996 30-09-1997 16-09-2003 09-07-1996 14-08-1995 24-03-1997 27-11-1995 31-10-2000 30-09-2002 10-09-1999 21-12-1998 06-12-1995 09-09-1997 17-08-1994

フロントページの続き

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

(74) 代理人 100110593

弁理士 杉本 博司

(74) 代理人 100114890

弁理士 アインゼル・フェリックス＝ラインハルト

(74) 代理人 230100044

弁護士 ラインハルト・アインゼル

(72) 発明者 ベーター ヤン ツィマーマン

ドイツ連邦共和国 ラードルフツェル ツム レルヒェンタール 4 3 / 1

(72) 発明者 ヴィルム プーア

ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ツム キルヒェンヴァルト 2 0

(72) 発明者 マリア ヴィットリア キエーザ

ドイツ連邦共和国 コンスタンツ アルベンシュトラッセ 5

(72) 発明者 アンドレアス パルマー

ドイツ連邦共和国 ジンゲン メークデベルクシュトラッセ 2

(72) 発明者 クリストフ ブレーム

ドイツ連邦共和国 コンスタンツ リッヒェンタールシュトラッセ 8

(72) 発明者 ヴォルフガング - アレクサンダー ジーモン

ドイツ連邦共和国 コンスタンツ シューベルトシュトラッセ 1 7

(72) 発明者 シュテファン ポスティウス

ドイツ連邦共和国 コンスタンツ アウシュトラッセ 4 ベー

(72) 発明者 ヴォルフガング クローマー

ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ヒンターハウザーシュトラッセ 5

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC39 MA01 MA04 NA14 ZA68 ZB21 ZC02

ZC51