

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4980069号
(P4980069)

(45) 発行日 平成24年7月18日 (2012. 7. 18)

(24) 登録日 平成24年4月27日 (2012. 4. 27)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 473/04 (2006. 01)

C O 7 D 473/04

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 4 4

A 6 1 K 31/522 (2006. 01)

A 6 1 K 31/522

A 6 1 K 31/5025 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5025

A 6 1 P 3/10 (2006. 01)

A 6 1 P 3/10

請求項の数 14 (全 25 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-546011 (P2006-546011)
 (86) (22) 出願日 平成16年12月17日 (2004. 12. 17)
 (65) 公表番号 特表2007-515442 (P2007-515442A)
 (43) 公表日 平成19年6月14日 (2007. 6. 14)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2004/014399
 (87) 国際公開番号 W02005/063750
 (87) 国際公開日 平成17年7月14日 (2005. 7. 14)
 審査請求日 平成19年12月17日 (2007. 12. 17)
 (31) 優先権主張番号 10360835. 4
 (32) 優先日 平成15年12月23日 (2003. 12. 23)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)
 (31) 優先権主張番号 102004046530. 4
 (32) 優先日 平成16年9月24日 (2004. 9. 24)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(73) 特許権者 503385923
 ベーリンガー インゲルハイム インター
 ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
 シュレンクテル ハフツング
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
 ハイム アム ライン ビンガー シュト
 ラーセ 1 7 3
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100084009
 弁理士 小川 信夫
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

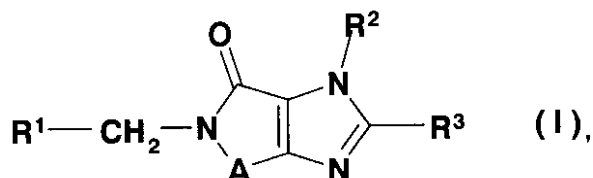
(54) 【発明の名称】 二環式イミダゾール誘導体、その製法及びその医薬組成物としての使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式の化合物、その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー若しくは異性体混合物又はそれらの塩。

【化 1】



(式中、

R¹が、基 R¹⁰及び R¹¹で置換されているピリジニル、フェニルピリジニル、(ピリジニルフェニル)カルボニル、キノリニル、フェニルキノリニル、イソキノリニル、フェニルイソキノリニル若しくはフェナントリジニル基(このとき、上記基の窒素原子は酸素原子で置換され、かつ

R¹⁰及び R¹¹は、同一又は異なってよく、水素原子、フッ素、塩素若しくは臭素原子又はメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ若しくはシアノ基を意味する)、

又は基 R¹⁰及び R¹¹で置換されているピリミジニル、フェニルピリミジニル、(ピリミジ

ニルフェニル)カルボニル、キナゾリニル、フェニルキナゾリニル、キノキサリニル、フェニルキノキサリニル若しくはナフチリジニル基(このとき、上記基の少なくとも1つの窒素原子は酸素原子で置換され、かつ R^{10} 及び R^{11} は前記定義どおりである)を意味し、
 R^2 が、2-ブチン-1-イル基を意味し、

R^3 が、3-アミノピペリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル若しくは[1,4]-ジアゼパン-1-イル基、又は

基 R^4 及び R^5 で置換されているアミノ基(ここで、

R^4 はメチル又はエチル基を意味し、かつ

R^5 は2-アミノエチル基(該2-アミノエチル基のエチル部分は1又は2個のメチル基で置換されていてもよい)を意味し、

かつAが、-CO-N(R^6)基(この基の窒素原子は一般式Iのイミダゾ環に結合しており、かつ

R^6 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル又はフェニル基を意味する)、

又は-N=C(R^7)-基(この基の炭素原子は一般式Iのイミダゾ環に結合しており、かつ R^7 は水素原子又はメチル基を意味する)を意味する。)

【請求項2】

式中、

R^1 が、基 R^{10} 及び R^{11} で置換されているフェニルピリジニル、キノリニル、イソキノリニル若しくはフェナントリジニル基(このとき、上記基の窒素原子は酸素原子で置換され、かつ

R^{10} は水素原子又はメチル、メトキシ若しくはシアノ基を意味し、かつ

R^{11} は水素原子又はメチル基を意味する)、

又は基 R^{10} 及び R^{11} で置換されているフェニルピリミジニル、キナゾリニル、キノキサリニル若しくはナフチリジニル基(このとき、上記基の少なくとも1つの窒素原子は酸素で置換され、かつ R^{10} 及び R^{11} は前記定義どおりである)を意味し、

R^2 が、2-ブチン-1-イル基を意味し、

R^3 が、3-アミノピペリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル若しくは[1,4]-ジアゼパン-1-イル基、又は

基 R^4 及び R^5 で置換されているアミノ基(ここで、

R^4 はメチル基を意味し、かつ

R^5 は2-アミノエチル基(該2-アミノエチル基のエチル部分は1又は2個のメチル基で置換されていてもよい)を意味する)を意味し、

かつAが、-CO-N(R^6)-基(この基の窒素原子は一般式Iのイミダゾ環に結合しており、かつ

R^6 は、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル又はフェニル基を意味する)、

又は-N=C(R^7)-基(この基の炭素原子は一般式Iのイミダゾ環に結合しており、かつ R^7 は水素原子又はメチル基を意味する)を意味する、請求項1記載の一般式Iの化合物、その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー若しくは異性体混合物又はそれらの塩。

【請求項3】

式中、 R^1 、 R^2 及びAが、請求項1～2と同様に定義され、かつ R^3 が3-アミノピペリジン-1-イル基を意味する、請求項1～2のいずれか1項に記載の化合物、その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー若しくは異性体混合物又はそれらの塩。

【請求項4】

式中、 R^1 、 R^2 及びAが、請求項1～2と同様に定義され、かつ R^3 がピペラジン-1-イル基を意味する、請求項1～2のいずれか1項に記載の化合物、その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー若しくは異性体混合物又はそれらの塩。

【請求項5】

式中、 R^1 、 R^2 及びAが、請求項1～2と同様に定義され、かつ R^3 が[1,4]-ジアゼ

10

20

30

40

50

パン-1-イル基を意味する、請求項1～2のいずれか1項に記載の化合物、その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー若しくは異性体混合物又はそれらの塩。

【請求項6】

式中、

R^1 が、キノリニル、イソキノリニル、メチルイソキノリニル若しくはフェナントリジニル基（このとき、上記基の窒素原子は酸素原子で置換されている）、キナゾリニル若しくはメチルキナゾリニル基（このとき、上記基の窒素原子は酸素原子で置換されている）、又はキノキサリニル基（ここで、両窒素原子は酸素原子で置換されている）を意味し、

R^2 が2-ブチン-1-イル基を意味し、

R^3 が3-アミノピペリジン-1-イル又はピペラジン-1-イル基を意味し、

かつAが-CO-N(R^6)-基（この基の窒素原子は一般式Iのイミダゾ環に結合しており、かつ R^6 はメチル基を意味する）、

又は-N=C(R^7)-基（この基の炭素原子は一般式Iのイミダゾ環に結合しており、かつ R^7 は水素原子を意味する）を意味する、

請求項1記載の一般式Iの化合物、その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー若しくは異性体混合物又はそれらの塩。

【請求項7】

請求項1記載の一般式Iの以下の化合物：

(a) 1-[(4-メチル-3-オキシ-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン、

(b) 1-[(1-オキシ-キノリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン、

(c) 1-[(3-メチル-2-オキシ-イソキノリン-1-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン、

(d) 1-[(5-オキシ-フェナントリジン-6-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン、

(e) 1-[(3-オキシ-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン、

(f) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(1-オキシ-キノリン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン並びにその互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー若しくは異性体混合物又はそれらの塩。

【請求項8】

請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物の、無機又は有機酸との生理学的に許容しうる塩。

【請求項9】

請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物又は請求項8記載の生理学的に許容しうる塩を含有し、任意に、1種以上の不活性な担体及び/又は希釈剤と一緒に含んでもよい、医薬組成物。

【請求項10】

請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物の、I型及びII型糖尿病、関節炎、肥満症、同種移植片移植及びカルシトニン誘導骨粗しょう症を治療するのに適した医薬組成物の調製のための使用。

【請求項11】

請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物を、1種以上の不活性な担体及び/又は希釈剤中に非化学的方法で組み入れることを特徴とする請求項9記載の医薬組成物の調製方法。

【請求項12】

請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物の調製方法であって、

10

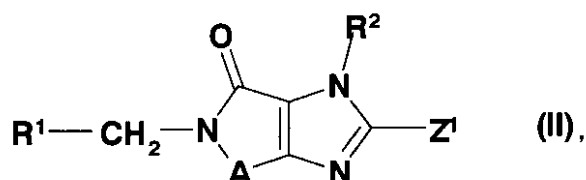
20

30

40

50

a) 下記一般式の化合物
【化 2】



(式中、 R^1 、 R^2 及びAは、請求項1～8に記載したとおりに定義され、かつ
 Z^1 はハロゲン原子、置換ヒドロキシ、メルカプト、スルフィニル、スルホニル又はスル
ホニルオキシ基からなる群から選択される脱離基を意味する)を R^3-H (R^3 は、前記定
義どおりである)、そのエナンチオマー若しくは塩と反応させ、

10

このようにして得た一般式Iの化合物をそのエナンチオマー及び/又はジアステレオマ
ーに分割し、及び/又は

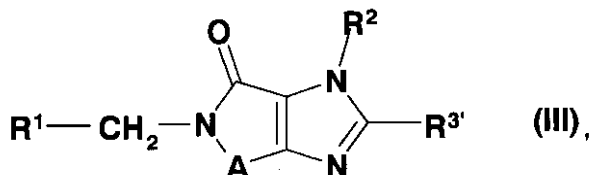
このようにして得た式Iの化合物をその無機若しくは有機酸との塩に変換する
ことを特徴とする方法。

【請求項13】

請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物の調製方法であって、
下記一般式の化合物を脱保護し、

【化 3】

20



(式中、 R^1 、 R^2 及びAは、請求項1～8に記載したとおりに定義され、かつ $R^{3'}$ は前記
 R^3 の定義として与えた基の1つを意味し、ここで、該アミノ又はイミノ基は、保護基で
保護されている)

及び/又は

30

次に、反応中に用いたいずれの保護基も切断し、及び/又は

このようにして得た一般式Iの化合物をそのエナンチオマー及び/又はジアステレオマ
ーに分割し、及び/又は

このようにして得た式Iの化合物をその無機若しくは有機酸との塩に変換する
ことを特徴とする方法。

【請求項14】

前記塩が医薬品用の生理学的に許容しうる塩である、請求項12又は13に記載の調製
方法。

【発明の詳細な説明】

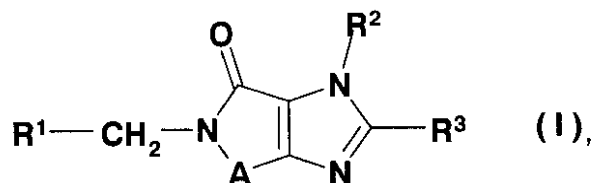
【発明の詳細な説明】

40

【0001】

本発明は、有益な薬理学的特性、特に酵素ジペプチジルペプチダーゼ-IV(DPP-IV)の活
性に対する阻害効果を有する下記一般式の新規な二環式イミダゾール化合物、その互変異
性体、エナンチオマー、立体異性体、その混合物及び塩、特にその無機若しくは有機酸と
の生理学的に許容しうる塩、その製法、その上昇したDPP-IV活性に関連し或いはDPP-IV活
性を低減することで予防又は軽減可能な病気又は状態、特にI型若しくはII型糖尿病の予
防又は治療のための使用、上記一般式(I)の化合物を含有する医薬組成物又はその生理学
的に許容しうる塩及びその調製方法に関する。

【化 1】



【 0 0 0 2 】

上式 I 中、

R^1 は、基 $R^{10} \sim R^{12}$ で置換されているピリジニル、フェニルピリジニル、(ピリジニルフェニル)カルボニル、キノリニル、フェニルキノリニル、イソキノリニル、フェニルイソキノリニル若しくはフェナントリジニル基（このとき、上記基の窒素原子は酸素原子で置換され、かつ

R^{10} は、水素原子、フッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子、
 C_{1-4} -アルキル、ヒドロキシ若しくは C_{1-4} -アルキルオキシ基、
 ニトロ、アミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ、ジ-(C_{1-3} -アルキル)アミノ、ピロリジン-1-イル、
 ピペリジン-1-イル若しくはモルフォリン-4-イル基、
 C_{1-3} -アルキル-カルボニルアミノ若しくは N-(C_{1-3} -アルキル)- C_{1-3} -アルキル-カルボ
 ニルアミノ基、

C_{1-3} -アルキルスルホニルアミノ若しくは N-(C_{1-3} -アルキル)- C_{1-3} -アルキル-スルホニ
 ルアミノ基、

C_{1-3} -アルキル-カルボニル基、
 シアノ、アミノカルボニル、(C_{1-3} -アルキルアミノ)カルボニル、[ジ-(C_{1-3} -アルキル)
 アミノ]カルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル、ピペリジン-1-イルカルボニル若し
 くはモルフォリン-4-イルカルボニル基、

1 ~ 3 個のフッ素原子で置換されているメチル若しくはメトキシ基、
 C_{1-3} -アルキルスルファニル、 C_{1-3} -アルキルスルフィニル若しくは C_{1-3} -アルキルスル
 ホニル基、

C_{2-4} -アルケニル若しくは C_{2-4} -アルキニル基、

C_{3-4} -アルケニルオキシ若しくは C_{3-4} -アルキニルオキシ基、

C_{3-6} -シクロアルキル若しくは C_{3-6} -シクロアルキルオキシ基、

C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル若しくは C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキルオ
 キシ基又は

アリール、アリールオキシ、アリール- C_{1-3} -アルキル若しくはアリール- C_{1-3} -アルキル
 オキシ基を意味し、

R^{11} 及び R^{12} は、同一又は異なってよく、水素原子、フッ素、塩素若しくは臭素原子又
 はメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、ト
 リフルオロメトキシ若しくはシアノ基を意味する）、

又は基 $R^{10} \sim R^{12}$ で置換されているピリダジニル、フェニルピリダジニル、(ピリダジニ
 ルフェニル)カルボニル、ピリミジニル、フェニルピリミジニル、(ピリミジニルフェニル)
)カルボニル、ピラジニル、フェニルピラジニル、(ピラジニルフェニル)カルボニル、キ
 ノリニル、フェニルキノリニル、キナゾリニル、フェニルキナゾリニル、フタラジニル、
 フェニルフタラジニル、キノキサリニル、フェニルキノキサリニル、ナフチリジニル若し
 くはフェニルナフチリジニル基（上記基の少なくとも 1 つの窒素原子は酸素原子で置換さ
 れ、かつ $R^{10} \sim R^{12}$ は前記定義どおりである）を意味し、

R^2 は、2-メチル-2-プロペン-1-イル、2-クロロ-2-プロペン-1-イル若しくは 3-プロモ-
 2-プロペン-1-イル基、

1-ブテン-1-イル、3-メチル-1-ブテン-1-イル、3-メチル-2-ブテン-1-イル、2-ブテン-1-
 イル、2-メチル-2-ブテン-1-イル若しくは 2,3-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、

2-ブチン-1-イル基、

10

20

30

40

50

1-シクロペンテン-1-イルメチル基又は

ベンジル、2-フルオロベンジル、2-クロロベンジル、2-ブロモベンジル若しくは2-シアノベンジル基を意味し、

R^3 は、3-アミノピペリジン-1-イル、3-アミノ-アゼパン-1-イル、ピペラジン-1-イル若しくは[1,4]-ジアゼパン-1-イル基、

又は基 R^4 及び R^5 で置換されているアミノ基（ここで、

R^4 は、メチル又はエチル基を意味し、かつ

R^5 は、2-アミノエチル基を意味し、同時に該2-アミノエチル基のエチル部分は1若しくは2個のメチル基で置換されていてもよい）を意味し、

かつAは、 $-CON(R^6)-$ 基（この基の窒素原子は、一般式Iのイミダゾ環に結合しており、かつ

R^6 は水素原子、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル若しくはアリール基を意味する）、

R^6 で置換されている $-CH=CH-$ 基（ R^6 は前記定義どおりである）、

$-C(R^7)=N-$ 基（この基の窒素原子は、一般式Iのイミダゾ環に結合しており、かつ

R^7 は水素原子、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル若しくはアリール基を意味する）、

又は $-N=C(R^7)$ 基（この基の炭素原子は一般式Iのイミダゾ環に結合しており、かつ R^7 は前記定義どおりである）を意味し、

同時に、上記基の定義で述べたアリール基は、 R^{10} 及び R^{11} で置換されているフェニル基を意味し、かつ R^{10} 及び R^{11} は前記定義どおりであり、

かつ上記アルキル及びアルケニル基は、直鎖又は分岐してよく、その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、その混合物及び塩。

【0003】

一般式Iの好ましい化合物は、式中、

R^1 が、基 R^{10} 及び R^{11} で置換されているピリジニル、フェニルピリジニル、(ピリジニルフェニル)カルボニル、キノリニル、フェニルキノリニル、イソキノリニル、フェニルイソキノリニル若しくはフェナントリジニル基（このとき、上記基の窒素原子は酸素原子で置換され、かつ

R^{10} 及び R^{11} は、同一又は異なってよく、水素原子、フッ素、塩素若しくは臭素原子又はメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ若しくはシアノ基を意味する）、

又は基 R^{10} 及び R^{11} で置換されているピリミジニル、フェニルピリミジニル、(ピリミジニルフェニル)カルボニル、キナゾリニル、フェニルキナゾリニル、キノキサリニル、フェニルキノキサリニル若しくはナフチリジニル基（このとき、上記基の少なくとも1つの窒素原子は酸素原子で置換され、かつ R^{10} 及び R^{11} は前記定義どおりである）を意味し、

R^2 が、2-プチン-1-イル基を意味し、

R^3 が、3-アミノピペリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル若しくは[1,4]-ジアゼパン-1-イル基、又は

基 R^4 及び R^5 で置換されているアミノ基（ここで、

R^4 はメチル又はエチル基を意味し、かつ

R^5 は2-アミノエチル基（該2-アミノエチル基のエチル部分は1又は2個のメチル基で置換されていてもよい）を意味し、

かつAが、 $-CO-N(R^6)$ 基（この基の窒素原子は一般式Iのイミダゾ環に結合しており、かつ

R^6 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル又はフェニル基を意味する）、

又は $-N=C(R^7)-$ 基（この基の炭素原子は一般式Iのイミダゾ環に結合しており、かつ

R^7 は水素原子又はメチル基を意味する）を意味する、化合物、

その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、その混合物及び塩である。

【 0 0 0 4 】

特に好ましくは、式中、

R^1 が、基 R^{10} 及び R^{11} で置換されているフェニルピリジニル、キノリニル、イソキノリニル若しくはフェナントリジニル基（このとき、上記基の窒素原子は酸素原子で置換され、かつ

R^{10} は水素原子又はメチル、メトキシ若しくはシアノ基を意味し、かつ

R^{11} は水素原子又はメチル基を意味する）、

又は基 R^{10} 及び R^{11} で置換されているフェニルピリミジニル、キナゾリニル、キノキサリニル若しくはナフチリジニル基（このとき、上記基の少なくとも1つの窒素原子は酸素で置換され、かつ R^{10} 及び R^{11} は前記定義どおりである）を意味し、

R^2 が、2-ブチン-1-イル基を意味し、

R^3 が、3-アミノピペリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル若しくは[1,4]-ジアゼパン-1-イル基、又は

基 R^4 及び R^5 で置換されているアミノ基（ここで、

R^4 はメチル基を意味し、かつ

R^5 は2-アミノエチル基（該2-アミノエチル基のエチル部分は1又は2個のメチル基で置換されていてもよい）を意味する）を意味し、

かつ A が、 $-CO-N(R^6)$ -基（この基の窒素原子は一般式 I のイミダゾ環に結合しており、かつ

R^6 は、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル又はフェニル基を意味する）、

又は $-N=C(R^7)$ -基（この基の炭素原子は一般式 I のイミダゾ環に結合しており、かつ

R^7 は水素原子又はメチル基を意味する）を意味する、一般式 I の化合物、

その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、その混合物及び塩である。

【 0 0 0 5 】

第1の亜群は、式中、 R^1 、 R^2 及び A が前記定義どおりであり、かつ R^3 が3-アミノピペリジン-1-イル基を意味する上記式 I の化合物、その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、その混合物及び塩である。

第2の亜群は、式中、 R^1 、 R^2 及び A が前記定義どおりであり、かつ R^3 がピペラジン-1-イル基を意味する上記式 I の化合物、その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、その混合物及び塩である。

第3の亜群は、式中、 R^1 、 R^2 及び A が前記定義どおりであり、かつ R^3 が[1,4]-ジアゼパン-1-イル基を意味する上記式 I の化合物、その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、その混合物及び塩である。

最も好ましくは、式中、

R^1 が、キノリニル、イソキノリニル、メチルイソキノリニル若しくはフェナントリジニル基（このとき、上記基の窒素原子は酸素原子で置換されている）、

キナゾリニル若しくはメチルキナゾリニル基（このとき、上記基の窒素原子は酸素原子で置換されている）、

又はキノキサリニル基（ここで、両窒素原子は酸素原子で置換されている）を意味し、

R^2 が2-ブチン-1-イル基を意味し、

R^3 が3-アミノピペリジン-1-イル又はピペラジン-1-イル基を意味し、

かつ A が $-CO-N(R^6)$ -基（この基の窒素原子は一般式 I のイミダゾ環に結合しており、かつ R^6 はメチル基を意味する）、

又は $-N=C(R^7)$ -基（この基の炭素原子は一般式 I のイミダゾ環に結合しており、かつ R^7 は水素原子を意味する）を意味する、一般式 I の化合物、

その互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、その混合物及び塩であり；

特に一般式 I の以下の化合物に言及すべきである：

(a) 1-[(4-メチル-3-オキシ-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン、

(b) 1-[(1-オキシ-キノリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-((R)-3-

10

20

30

40

50

アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン、

(c) 1-[(3-メチル-2-オキシ-イソキノリン-1-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン、

(d) 1-[(5-オキシ-フェナントリジン-6-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン、

(e) 1-[(3-オキシ-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン、

(f) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(1-オキシ-キノリン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン、

(g) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(3-オキシ-キナゾリン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン、

(h) 2-(ピペラジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(4-メチル-3-オキシ-キナゾリン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン、

(i) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(4-メチル-3-オキシ-キナゾリン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン、

(j) 1-[(2-オキシ-イソキノリン-3-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン及び

(k) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-(2-オキシ-イソキノリン-3-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン、

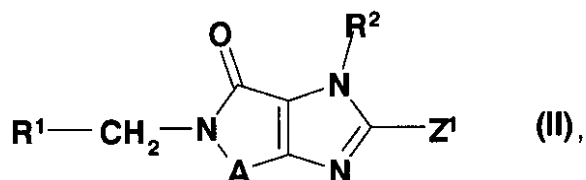
並びにその互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、その混合物及び塩。

【0006】

本発明により、それ自体公知の例えば以下の方法によって、一般式 I の化合物が得られる。

a) 下記一般式の化合物

【化2】



(式中、

R^1 、 R^2 及びAは前記定義どおりであり、かつ

Z^1 は、ハロゲン原子、置換ヒドロキシ、メルカプト、スルフィニル、スルホニル又はスルホニルオキシ基のような脱離基、例えば、塩素又は臭素原子、メタンスルホニル又はメタンスルホニルオキシ基を意味する)

を R^3-H 、そのエナンチオマー又は塩(式中、 R^3 は前記定義どおりである)と反応させる工程。

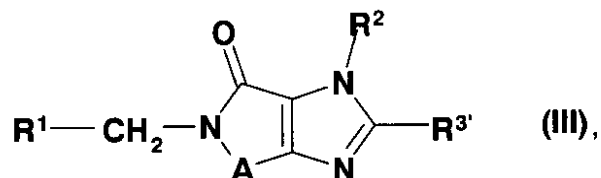
【0007】

反応は、便宜上、溶媒、例えばイソプロパノール、ブタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールジエチルエーテル、N-メチル-ピロリジン-2-オン又はスルホラン中、任意に、無機若しくは三級有機塩基、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム若しくは水酸化カリウム、三級有機塩基、例えばトリエチルアミンの存在下、或いはN-エチル-ジイソプロピルアミン(ヒューニツヒ塩基)の存在下(これら有機塩基が同時に溶媒として作用してもよい)、かつ任意に、反応促進剤、例えばアルカリ金属ハライド又はパラジウム系触媒の存在下、-20~180 の温度、好ましくは-10~120 の温度で行う。しかし、溶媒なしで、又は過剰のアミノ化合物 R^3-H 中で反応を行ってもよい。

【0008】

b) 下記一般式の化合物を脱保護する工程。

【化 3】



(式中、 R^1 、 R^2 及びAは前記定義どおりであり、かつ $R^{3'}$ は前記 R^3 の定義として与えた基の1つを意味し、ここで、該アミノ又はイミノ基は、保護基、例えばtert.-ブチルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ホルミル又はトリフルオロアセチル基で保護されており、該アミノ官能については、保護基としてさらにフタリル基も可能である。)

10

【0009】

tert.-ブチルオキシカルボニル基は、好ましくは、任意に溶媒、例えば塩化メチレン、酢酸エチル、ジオキサン、メタノール、イソプロパノール若しくはジエチル エーテルを用い、0～80 の温度で、酸、例えばトリフルオロ酢酸若しくは塩酸と処理することによって、又はプロモトリメチルシラン若しくはヨードトリメチルシランと処理することによって切断される。

しかし、ベンジルオキシカルボニル基は、例えば、パラジウム/木炭のような触媒の存在下、適切な溶媒、例えばメタノール、エタノール、酢酸エチル又は氷酢酸中、任意に塩酸のような酸を添加して、0～100 の温度、好ましくは20～60 の温度、及び1～7 バール、好ましくは3～5 バールの水素圧の水素で水素化分解的に切断される。

20

ホルミル及びトリフルオロアセチル基は、例えば、水性溶媒中、例えば水、イソプロパノール/水、酢酸/水、テトラヒドロフラン/水又はジオキサン/水中、トリフルオロ酢酸、塩酸若しくは硫酸などの酸の存在下、又は水酸化ナトリウム若しくは水酸化カリウムなどのアルカリ金属塩基の存在下、0～120 の温度、好ましくは10～100 の温度で加水分解によって切断される。

フタリル基は、好ましくは、ヒドラジン又は一級アミン、例えばメチルアミン、エチルアミン若しくはn-ブチルアミンの存在下、メタノール、エタノール、イソプロパノール、トルエン/水又はジオキサンなどの溶媒中、20～50 の温度で切断される。

30

前記反応において、アミノ、アルキルアミノ又はイミノ基などの存在するいずれの反応基も反応中、反応後に切断される通常の保護基で保護することができる。

例えば、アミノ、アルキルアミノ又はイミノ基の保護基は、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ベンジル、メトキシベンジル又は2,4-ジメトキシベンジル基でよく、さらにアミノ基の場合はフタリル基でもよい。

使用するいずれの保護基も任意に、引き続き、例えば、水性溶媒中、例えば水、イソプロパノール/水、酢酸/水、テトラヒドロフラン/水若しくはジオキサン/水中、トリフルオロ酢酸、塩酸若しくは硫酸のような酸の存在下、又は水酸化ナトリウム若しくは水酸化カリウムのようなアルカリ金属塩基の存在下で加水分解によって、或いは非プロトンの、例えばヨードトリメチルシランの存在下、0～120 の温度、好ましくは10～100 の温度で切断される。

40

しかし、ベンジル、メトキシベンジル又はベンジルオキシカルボニル基は、例えば、パラジウム/木炭のような触媒の存在下、適切な溶媒、例えばメタノール、エタノール、酢酸エチル又は氷酢酸中、任意に塩酸のような酸を添加して、0～100 の温度、好ましくは20～60 の温度、及び1～7 バール、好ましくは3～5 バールの水素圧の水素で水素化分解的に切断される。しかし、2,4-ジメトキシベンジル基は、好ましくはトリフルオロ酢酸中、アニソールの存在下で切断される。

tert.-ブチル又はtert.-ブチルオキシカルボニル基は、好ましくは、任意に、塩化メチレン、ジオキサン、メタノール又はジエチルエーテルのような溶媒を用い、トリフルオロ

50

酢酸若しくは塩酸のような酸で処理し、又はヨードトリメチルシランで処理して切断される。

トリフルオロアセチル基は、好ましくは、任意に酢酸のような溶媒の存在下、50～120の温度にて塩酸のような酸で処理し、又は任意にテトラヒドロフランのような溶媒の存在下、0～50の温度にて水酸化ナトリウム溶液で処理して切断される。

フタリル基は、好ましくは、ヒドラジン又は一級アミン、例えばメチルアミン、エチルアミン若しくはn-ブチルアミンの存在下、メタノール、エタノール、イソプロパノール、トルエン/水又はジオキサンのような溶媒中、20～50の温度で切断される。

【0010】

さらに、得られた一般式Iの化合物は、上述したように、そのエナンチオマー及び/又はジアステレオマーに分割することができる。従って、例えば、シス/トランス混合物をそのシス及びトランス異性体に分割することができ、少なくとも1つの光学的に活性な酸素原子を有する化合物はそのエナンチオマーに分離することができる。

従って、例えば、得られたシス/トランス化合物は、クロマトグラフィーでそのシス及びトランス異性体に分離することができ、ラセミ化合物として存在する一般式Iの化合物は、それ自体公知の方法(Allinger N. L. and Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971参照)でその光学エナンチオマーに分離することができ、少なくとも2つの不斉炭素原子を有する一般式Iの化合物は、その物理的・化学的差異に基づいてそれ自体公知の方法、例えばクロマトグラフィー及び/又は分別結晶によってそのジアステレオマーに分割することができ、かつ、これら化合物がラセミ形態で得られた場合、引き続き上述したようにエナンチオマーに分割することができる。

エナンチオマーは、好ましくは、キラル相上でのカラム分離によって、又は光学的に活性な溶媒からの再結晶によって、又は該ラセミ化合物と塩若しくは誘導体、例えばエステル若しくはアミド等を形成する光学的に活性な物質、特に酸及びその活性誘導体若しくはアルコールと反応させ、このようにして得た塩若しくは誘導体のジアステレオマー混合物を、例えば溶解度の差異に基づいて分離すると同時に適切な薬剤の作用で該純粋ジアステレオマー塩若しくは誘導体から自由な対掌体を遊離させることによって分離される。常用の光学的に活性な酸は、例えば、D型及びL型の酒石酸又はジベンゾイル酒石酸、ジ-*o*-トリル酒石酸、リンゴ酸、マンデル酸、樟脳スルホン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸又はキナ酸である。光学的に活性なアルコールは、例えば、(+)若しくは(-)-メタノールでよく、アミド中の光学的に活性なアシル基は、例えば、(+)若しくは(-)-メンチルオキシカルボニルでよい。

さらに、式Iの化合物は、その塩、特に医薬用途のため無機若しくは有機酸との生理学的に許容しうる塩に変換することができる。この目的のために使用しうる酸として、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、リン酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸、酒石酸又はマレイン酸が挙げられる。

出発化合物として用いる一般式II及びIIIの化合物は文献公知であり、或いは文献公知の方法で調製することができる(実施例I～X参照)。

【0011】

既に前述したように、本発明の一般式Iの化合物及びその生理学的に許容しうる塩は、有益な薬理学的特性、特に酵素DPP-IVに対する阻害効果を有する。

これら新規化合物の生物学的特性を以下のように研究した。

該物質及びその対応する塩のDPP-IV活性を阻害する能力は、ヒト結腸癌細胞系Caco-2の抽出物をDPP-IV源として用いる実験で実証することができる。DPP-IV発現を誘発するための該細胞の分化は、Reiherらの表題“腸細胞系Caco-2発現の増加”の論文(Proc. Natl. Acad. Sci. Vol. 90, pp. 5757-5761 (1993))の記載に従って行った。緩衝液(10mM Tris HCl, 0.15 M NaCl, 0.04 t.i.u. アプロチニン, 0.5% Nonidet-P40, pH 8.0)に可溶化した細胞から35,000gで30分間4 にて遠心分離(細胞デブリを除去するため)によって細胞抽出物を得た。

【0012】

DPP-IVアッセイは以下のように行った。

50 μ lの基質溶液(AFC ; AFCはアミド-4-トリフルオロメチルクマリンである)、最終濃度100 μ Mを空の微量定量プレートに入れた。20 μ lのアッセイ緩衝液(最終濃度50mM Tris HCl, pH 7.8, 50mM NaCl, 1% DMSO)をピペットで入れた。30 μ lの可溶化Caco-2タンパク質(最終濃度0.14 μ gのタンパク質/ウェル)を添加して反応を開始した。調査中の試験物質は、典型的に、予め20 μ lに希釈して加え、その分アッセイ緩衝液の体積を減らした。反応は周囲温度で行い、インキュベーション時間は60分だった。次に、励起波長405nm及び発光波長535nmでVictor 1420 Multilabel Counterにて蛍光を測定した。Caco-2タンパク質のない混合物(アッセイ緩衝液で体積を置き換えた)でダミー値(0%活性に相当する)を得、いかなる物質も添加しない混合物で対照値(100%活性に相当する)を得た。IC₅₀値として表される、問題の試験物質の効力は、各場合に11の測定点から成る用量/活性-曲線から計算した。以下の結果が得られた。

【0013】

化合物 (実施例番号)	DPP-IV阻害 IC ₅₀ [nM]
1	2
1(1)	1
1(2)	4
1(3)	6
1(4)	2

【0014】

本発明に従って調製した化合物は、例えば10mg/kgの実施例1の化合物の経口投与後のラットで毒性副作用が検出されなかったように、良く耐えられる。

DPP-IV活性を阻害する能力に照らして、本発明の一般式Iの化合物及びその対応する医薬的に許容しうる塩は、DPP-IV活性の阻害によって影響されうるいずれの状態又は疾患にも影響を及ぼすのに適する。従って、本発明の化合物は、I型及びII型糖尿病、前糖尿病、低糖耐性又は空腹時血糖の変化、糖尿病合併症(例えば、網膜症、腎症又は神経障害)、代謝性アシドーシス若しくはケトーシス、反応性低血糖症、インスリン耐性、種々起源の異脂肪血症、関節炎、アテローム性動脈硬化症及び関連疾患、肥満症、同種移植片移植及びカルシトニンに起因する骨粗しょう症のような疾患又は状態の予防又は治療に適すると予想される。さらに、これら物質は、B細胞変性、例えば、膵臓B細胞のアポトーシス又は壊死の予防に適する。本物質は、膵臓細胞の機能を改善又は回復し、さらに膵臓B細胞の大きさと数を増やすのに適する。また、グルカゴン様ペプチド、例えば、GLP-1及びGLP-2等の役割及びそのDPP-IV阻害との関係に基づき、本発明の化合物は、とりわけ、鎮静作用又は精神安定作用、並びに手術又はホルモンスレス反応後の異化状態に対する好ましい作用或いはおそらく心筋梗塞後の死亡率と罹患率を下げるのに適すると予測される。さらに、本物質は、上記作用と関連し、またGLP-1又はGLP-2によって媒介されるいずれの状態の治療にも適する。本発明の化合物は利尿薬又は抗高血圧薬として使用することもでき、急性腎不全の予防及び治療にも好適である。本発明の化合物を用いて気道の炎症性苦情を治療することもできる。本物質は、慢性炎症性腸疾患、例えば、過敏性腸症候群(IBS)、クローン病又は潰瘍性結腸炎及び膵炎の予防及び治療にも好適である。大腸炎及び腸炎で生じるような胃腸管に対するすべてのタイプの損傷又は傷害のために本物質を使用することも予想される。さらに、DPP-IVインヒビターひいては本発明の化合物を用いて、ヒト又は哺乳類の不妊症を治療し、或いは繁殖性を改善することができると予想される(特に不妊症がインスリン耐性又は多嚢胞性卵巣症候群に関連する場合)。他方、これら物質は精子運動率を左右するのに適するので、男性用避妊薬としての使用に適する。また、本物質は、制限された成長に係る成長ホルモン欠損症の治療にも適し、成長ホルモンを使用しうるすべての適応症で合理的に使用できる。本発明の化合物は、そのDPP-IVに対する阻害作用に基づき、種々の自己免疫疾患、例えば、リウマチ性関節炎、多発性

硬化症、甲状腺炎及びバセドー病などの治療にも好適である。本物質を用いてウイルス性疾患、例えば、HIV感染症を治療することもでき、良性前立腺肥大症、歯肉炎では血液生産を刺激するため、並びに神経細胞の欠陥及び神経変性疾患、例えばアルツハイマー病の治療でも使用しうる。本化合物は、腫瘍の治療のため、特に腫瘍浸潤及び転移を調節するためにも使用しうる；この例は、T細胞リンパ腫、急性リンパ芽球性白血病、細胞ベース脾癌、基底細胞癌又は乳癌の治療における本化合物の使用である。他の適応症は、脳卒中、種々の起源の虚血、パーキンソン病及び偏頭痛である。また、さらなる適応症として、濾胞性及び表皮性過角化症、高ケラチノサイト増殖、乾癬、脳脊髄炎、糸球体腎炎、リボジストロフィ、並びに心身症、うつ病及び全種類の神経精神疾患が挙げられる。

【0015】

本発明の化合物は、他の活性物質と共に使用してもよい。このような併用に好適な治療薬として、例えば、メトホルミン、スルホニルウレア(例えば、グリベンクラミド、トルブタミド、グリメピリド(glimepiride))、ナテグリニド、レパグリド、チアジリジンジオン(例えば、ロシグリタゾン(rosiglitazone)、ピオグリタゾン(pioglitazone))、PPAR- α アゴニスト(例えばGI 262570)及びアンタゴニスト、PPAR- γ モジュレーター(例えばKR P 297)、PPAR- δ モジュレーター、AMPKアクチベーター、ACC1及びACC2インヒビター、DGATインヒビター、SMT3レセプターアゴニスト、11 β -HSDインヒビター、FGF19アゴニスト又はミメチック、 α -グルコシダーゼインヒビター(例えばアカルボース、ボグリボース(voglibose))、他のDPPIVインヒビター、 β 2アンタゴニスト、インスリン及びインスリン類似体、GLP-1及びGLP-1類似体(例えばエキセンディン-4(exendin-4))又はアミリンのような抗糖尿病薬が挙げられる。また、SGLT2インヒビター、例えばT-1095又はKGT-1251(869682)、タンパク質チロシンホスファターゼ1のインヒビター、肝臓内における調節が解除されたグルコース生成に影響を及ぼす物質、例えばグルコース-6-ホスファターゼ、又はフルクトース-1,6-ビスホスファターゼのインヒビター、グリコーゲンホスホリラーゼ、グリコーゲンレセプターアンタゴニスト及びホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼのインヒビター、グリコーゲンシンターゼキナーゼ又はピルビン酸デヒドロキナーゼ、脂質低減薬、例えばHMG-CoA-レダクターゼインヒビター(例えばシンバスタチン(simvastatin)、アトルバスタチン(atorvastatin))、フィブラート系薬剤(例えばベザフィブラート、フェノフィブラート)、ニコチン酸及びその誘導体、PPAR- α アゴニスト、PPAR- γ アゴニスト、ACATインヒビター(例えばアバシミベ(avasimibe))又はコレステロール吸収インヒビター、例えばエゼチミベ、胆汁酸結合物質、例えばコレステラミン、回腸の胆汁酸輸送のインヒビター、HDL-上昇化合物、例えばCETPのインヒビター又はABC1若しくはLXRアンタゴニストのレギュレーター、LXR β アゴニスト若しくはLXR α レギュレーター又は肥満症の治療用活性物質、例えばシブトラミン若しくはテトラヒドロリポスタチン、デクスフェンフルアミン(dexfenfluramine)、アトキシン(axokine)、カンナビノイド1レセプターのアンタゴニスト、MCH-1レセプターアンタゴニスト、MC4レセプターアゴニスト、NPY5若しくはNPY2アンタゴニスト又は δ -アゴニスト、例えばSB-418790若しくはAD-9677並びに5HT2cレセプターのアゴニストが挙げられる。

【0016】

また、高血圧治療用薬物、例えば、すべてのアンタゴニスト若しくはACEインヒビター、利尿薬、 α -ブロッカー、Ca-アンタゴニスト等又はこれらの組合せと本化合物を併用することもできる。

このような効果を果たすために必要な用量は、便宜上静脈内経路で1~100mg、好ましくは1~30mgであり、経口で1~1000mg、好ましくは1~100mgであり、各場合に1日1~4回である。この目的では、本発明により調製される式Iの化合物(任意に他の活性物質と併用してもよい)は、1種以上の不活性な通常担体及び/又は希釈剤、例えば、コーンスターチ、ラクトース、グルコース、微結晶性セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、クエン酸、酒石酸、水、水/エタノール、水/グリセロール、水/ソルビトール、水/ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、セチルステアリルアルコール、カルボキシメチルセルロース又は脂肪物質(例えば硬質脂肪)又はこれら

10

20

30

40

50

の適宜の混合物と共に通常のカレックス製剤、プレーン錠剤若しくはコーティング錠剤、カプセル剤、散剤、懸濁剤又は座剤に組み入れることができる。

【 0 0 1 7 】

以下の実施例は、本発明を説明することを意図する。

〔 出発化合物の調製 〕

〔 実施例 I 〕

1-[(4-メチル-3-オキシ-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-[(R)-3-(tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-キサンチン

50mlのアセトニトリル中の300mgの3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-[(R)-3-(tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-キサンチン、151mgの2-クロロメチル-4-メチル-キナゾリン-3-オキシオ及び220mgの炭酸カリウムの混合物をマイクロ波内170

にて数分間加熱する。次いで蒸留でアセトニトリルを除去し、溶出液として酢酸エチル/メタノール(100:0 90:10)を用いてフラスコ残渣をシリカゲルカラムに通してクロマトグラフ処理する。

収量：121mg(理論の29%)

R_f 値：0.60 (シリカゲル, 酢酸エチル/メタノール = 9:1)

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 589 [M+H]⁺

【 0 0 1 8 】

〔 実施例 II 〕

3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-[(R)-3-(tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-キサンチン

11.00gの(R)-3-tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ-ピペリジンを100mlのジメチルスルホキシド中の15.00gの3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-プロモ-キサンチン及び16.00gの炭酸カリウムに加え、この濃厚な明るいベージュ色の懸濁液を約114 にて4時間機械式攪拌棒で攪拌する。次いで、10mlのジメチルスルホキシドに溶かした別の900mgの(R)-3-tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ-ピペリジンを反応混合物に加え、これをさらに2時間114 で攪拌する。周囲温度に冷却後、反応混合物を多量の水で希釈する。生じた沈殿をかたまりが残らなくなるまで完全に摩砕し、吸引ろ過する。この明るい固体再び水で懸濁させ、吸引ろ過し、水とジエチルエーテルで洗浄し、循環空気乾燥器内で60 にて乾燥させる。

収量：19.73g(理論の94%)

R_f 値：0.64 (シリカゲル, 酢酸エチル)

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 417 [M+H]⁺

以下の化合物は、実施例IIと同様に得られる。

(1) 2-[(R)-3-(tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-3-(2-ブチン-1-イル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

(N,N-ジメチルホルムアミド中、80 で行う)

R_f 値：0.55 (シリカゲル, 酢酸エチル)

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 387 [M+H]⁺

【 0 0 1 9 】

〔 実施例 III 〕

3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-プロモ-キサンチン

17.06gの1-プロモ-2-ブチンを370mlのN,N-ジメチルホルムアミド中の30.17gの3-メチル-8-プロモ-キサンチン及び27.00mlのヒューニツヒ塩基に加える。反応混合物を2時間周囲温度で攪拌してからさらに1mlの1-プロモ-2-ブチンを加え、周囲温度でさらに1時間攪拌を続ける。反応を仕上げるため、混合物を約300mlの水で希釈する。生じた明るい沈殿を吸引ろ過し、水洗する。フィルターケーキを少量のエタノールとジエチルエーテルで洗浄し、循環空気乾燥器内で60 にて乾燥させる。

収量：30.50g(理論の84%)

R_f 値：0.24 (シリカゲル, 塩化メチレン/メタノール = 95:5)

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 297, 299 [M+H]⁺

【 0 0 2 0 】

〔 実施例 IV 〕

1-[(1-オキシ-キノリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-[(R)-3-(tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-キサンチン

5mlのN,N-ジメチルホルムアミド中の450mgの3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-[(R)-3-(tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-キサンチン、245mgの2-クロロメチル-キノリン-1-オキシド及び800mgの炭酸カリウムを80 に加熱することによって調製する。

収量 : 622mg (理論の100%)

R_f 値 : 0.26 (シリカゲル, 酢酸エチル)

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 574 [M+H]⁺

以下の化合物は、実施例 IV と同様に得られる。

(1) 1-[(3-メチル-2-オキシ-イソキノリン-1-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-[(R)-3-(tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-キサンチン

R_f 値 : 0.17 (シリカゲル, 酢酸エチル)

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 588 [M+H]⁺

(2) 1-[(5-オキシ-フェナントリジン-6-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-[(R)-3-(tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-キサンチン

R_f 値 : 0.47 (シリカゲル, 酢酸エチル)

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 624 [M+H]⁺

(3) 1-[(3-オキシ-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-[(R)-3-(tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-キサンチン

R_f 値 : 0.29 (シリカゲル, 酢酸エチル)

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 575 [M+H]⁺

(4) 1-[(1,4-ジオキシ-キノキサリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-[(R)-3-(tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-キサンチン

R_f 値 : 0.53 (シリカゲル, 酢酸エチル)

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 591 [M+H]⁺

(5) 2-[(R)-3-(tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(1-オキシ-キノリン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 544 [M+H]⁺

(6) 2-[(R)-3-(tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(3-メチル-2-オキシ-イソキノリン-1-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 558 [M+H]⁺

(7) 2-[(R)-3-(tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(5-オキシ-フェナントリジン-6-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 594 [M+H]⁺

(8) 2-[(R)-3-(tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(3-オキシ-キナゾリン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 545 [M+H]⁺

(9) 2-[(R)-3-(tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(1,4-diオキシ-キノキサリン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 561 [M+H]⁺

(10) 2-ブロモ-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(4-メチル-3-オキシ-キナゾリン-2-イル)メチル]

10

20

30

40

50

] -3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

R_f 値: 0.30 (シリカゲル, 酢酸エチル)

質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 439, 441$ [M+H]⁺

(11) 2-[(R)-3-(tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(4-メチル-3-オキシ-キナゾリン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

R_f 値: 0.40 (シリカゲル, 酢酸エチル/メタノール = 9:1)

質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 559$ [M+H]⁺

(12) 1-[(2-オキシ-イソキノリン-3-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-[(R)-3-(tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-キサンチン

R_f 値: 0.35 (シリカゲル, 塩化メチレン/メタノール = 95:5)

質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 574$ [M+H]⁺

(13) 2-[(R)-3-(tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-3-(2-ブチン-1-イル)-5-(2-オキシ-イソキノリン-3-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

R_f 値: 0.10 (シリカゲル, 酢酸エチル/メタノール = 98:2)

質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 544$ [M+H]⁺

【 0 0 2 1 】

〔 実施例 V 〕

1-クロロメチル-3-メチル-イソキノリン-2-オキシド

3mlの塩化メチレン中の300mgの1-クロロメチル-3-メチル-イソキノリンの溶液を390mgの3-クロロペルオキ安息香酸と混ぜ合わせて周囲温度で一晩攪拌する。反応混合物をいくつかの塩化メチレンで希釈し、炭酸水素ナトリウム飽和溶液で抽出する。混ぜ合わせた有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつエバポレートする。固体の黄色がかった粗生成物をtert.-ブチルメチルエーテルと摩砕し、吸引ろ過し、tert.-ブチルメチルエーテルで洗浄して乾燥させる。

収量: 285mg(理論の88%)

R_f 値: 0.31 (シリカゲル, 酢酸エチル/石油エーテル = 3:2)

質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 208, 210$ [M+H]⁺

以下の化合物は、実施例Vと同様に得られる。

(1) 6-クロロメチル-フェナントリジン-5-オキシド

R_f 値: 0.66 (シリカゲル, 酢酸エチル/石油エーテル = 3:2)

質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 244, 246$ [M+H]⁺

【 0 0 2 2 】

〔 実施例 VI 〕

2-プロモメチル-キナゾリン-3-オキシド

30mlの氷酢酸中の1.00gの2-メチル-キナゾリン-3-オキシドの溶液を10mlの氷酢酸中の0.48mlの臭素の溶液と一滴ずつ混ぜ合わせ、周囲温度で一晩攪拌する。次いで、反応混合物を80℃でさらに2時間攪拌する。蒸留して大部分の氷酢酸を除去し、残留物を炭酸水素ナトリウム飽和溶液と攪拌する。生じたかたまりの沈殿を酢酸エチルに取る。再び蒸留して酢酸エチルを除去し、微細な沈殿を吸引ろ過し、エタノールとtert.-ブチルメチルエーテルで洗浄して乾燥させる。溶出液として酢酸エチルを用いて粗生成物をシリカゲルカラムに通してクロマトグラフィーで精製する。

収量: 654mg(理論の44%)

R_f 値: 0.52 (シリカゲル, 酢酸エチル)

質量スペクトル (ESI⁺): $m/z = 239, 241$ [M+H]⁺

〔 実施例 VII 〕

2-プロモ-3-(2-ブチン-1-イル)-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

1mlのエタノールに溶かした0.31mlのヒドラジン水和物(99%)を一滴ずつ周囲温度で25mlのエタノール中の1.80gのメチル 2-プロモ-3-(2-ブチン-1-イル)-5-ホルミル-3H-イミダ

10

20

30

40

50

ゾール-4-カルボン酸メチルの溶液に添加する。5分後、1.5mlの濃酢酸を加え、混合物を30分間還流させる。冷却後、沈殿した固体を吸引ろ過し、10mlのエタノールと20mlのジエチルエーテルで洗浄して乾燥させる。

収量：1.25g(理論の74%)

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 267, 269 [M+H]⁺

1H-NMRスペクトル(d6-DMSO): = 1.80 (s, 3H); 5.28 (s, 2H); 8.38 (s, 1H); 12.99 (s, 1H) ppm

【0023】

〔実施例VIII〕

2-ブromo-3-(2-ブチン-1-イル)-5-ホルミル-3H-イミダゾール-4-カルボン酸メチル

10

43mlの1M溶液ジイソブチル-アルミニウムヒドريد(テトラヒドロフラン中)を、220mlのテトラヒドロフラン中の13.5gの2-ブromo-1-(2-ブチン-1-イル)-1H-イミダゾール-4,5-ジカルボン酸ジメチルの溶液に一滴ずつアルゴン雰囲気下-70℃にて20分以内に添加する。混合物をさらに4時間-70℃で撹拌してから1Mの塩酸とテトラヒドロフランの混合物20mlを一滴ずつ加える。周囲温度に加熱後、約200mlの水を加え、混合物を70mlの酢酸エチルで3回抽出する。混ぜ合わせた抽出液を乾燥させ、エバポレートする。このようにして得た粗生成物を、溶出液として石油エーテル/酢酸エチル(80:20 50:50)を用いてシリカゲルに通してカラムクロマトグラフィーで精製する。

収量：6.40g(理論の52%)

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 285, 287 [M+H]⁺

20

1H-NMRスペクトル(d6-DMSO): = 1.80 (s, 3H); 3.93 (s, 3H); 5.11 (s, 2H); 10.12 (s, 1H) ppm

【0024】

〔実施例IX〕

2-ブromo-1-(2-ブチン-1-イル)-1H-イミダゾール-4,5-ジカルボン酸ジメチル

280mlのテトラヒドロフラン中の15.0gの2-ブromo-イミダゾール-4,5-ジカルボン酸ジメチル、5.15mlの1-ブromo-2-ブチン及び50mlのN,N-ジイソプロピルエチルアミンの溶液を1時間還流させる。混合物をエバポレーションで濃縮し、残留物を約100mlの水と混ぜ合わせて70mlの酢酸エチルで3回抽出する。抽出液を50mlの水で洗浄し、乾燥させ、エバポレートする。このようにして得た粗生成物を、溶出液として塩化メチレン/エタノール(100:0 98:2)を用いてシリカゲルに通してカラムクロマトグラフィーで精製する。

30

収量：13.50g(理論の75%)

R_f値：0.82 (シリカゲル, 塩化メチレン/エタノール = 9:1)

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 315, 317 [M+H]⁺

〔実施例X〕

3-クロロメチル-イソキノリン-2-オキシド

3-クロロメチル-イソキノリンを70℃にて氷酢酸中の35%の過酸化水素溶液で処理することによって調製する。

R_f値：0.30(シリカゲル, 酢酸エチル/メタノール = 98:2)

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 194, 196 [M+H]⁺

40

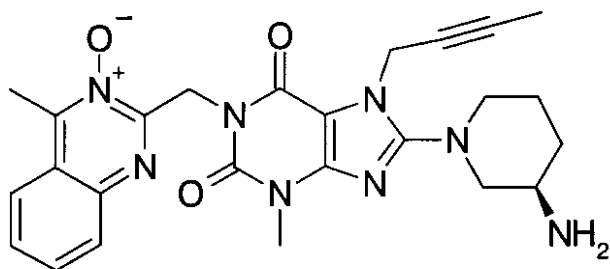
【0025】

〔最終化合物の調製〕

〔実施例1〕

1-[(4-メチル-3-オキシ-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-(R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン

【化4】



【0026】

10

4mlの塩化メチレン中の121mgの1-[(4-メチル-3-オキシ-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-[(R)-3-(tert.-ブチルオキシカルボニルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-キサンチンと0.59mlのトリフルオロ酢酸の混合物を1時間周囲温度で撹拌する。反応を仕上げるため、混合物を塩化メチレンと水で希釈し、1Nの水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にして塩化メチレンで抽出する。有機相を塩化ナトリウム飽和溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、エバポレートする。茶色がかった固体が残る。

収量：84mg(理論の84%)

R_f 値：0.50(既製の逆相TLCプレート(E. Merck), アセトニトリル/水/ トリフルオロ酢酸 = 50:50:1)

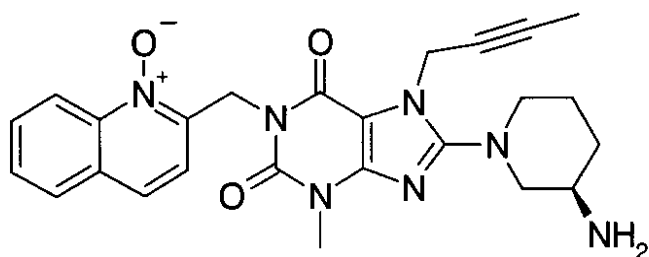
質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 489 [M+H]⁺

20

以下の化合物は、実施例1と同様に得られる。

(1) 1-[(1-オキシ-キノリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン

【化5】



30

【0027】

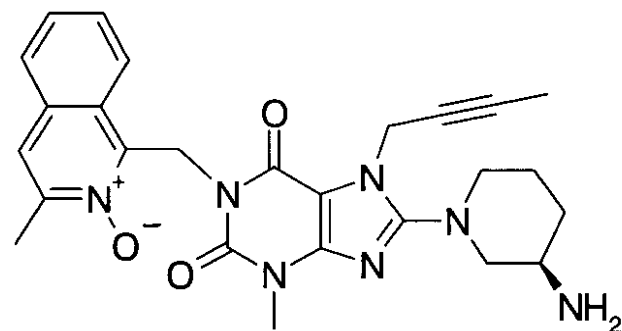
(塩化メチレン中イソプロパノール性塩酸(5-6M)で行う)

R_f 値：0.53 (シリカゲル, 塩化メチレン/メタノール/濃アンモニア水 = 90:10:1)

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 474 [M+H]⁺

(2) 1-[(3-メチル-2-オキシ-イソキノリン-1-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン

【化6】



40

【0028】

50

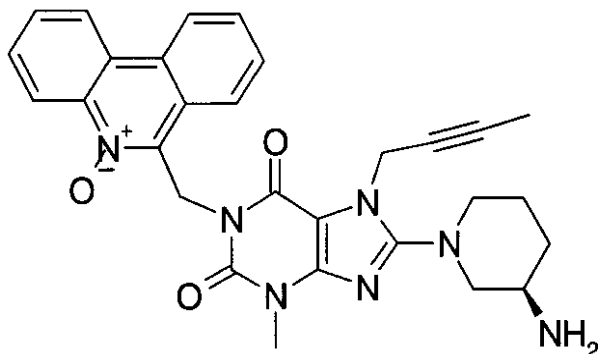
(塩化メチレン中イソプロパノール性塩酸(5-6M)で行う)

R_f 値: 0.39 (シリカゲル, 塩化メチレン/メタノール/濃アンモニア水 = 90:10:1)

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 488 [M+H]⁺

(3) 1-[(5-オキシ-フェナントリジン-6-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン

【化7】



10

【0029】

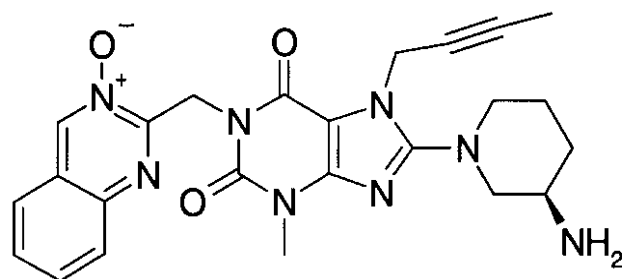
(塩化メチレン中イソプロパノール性塩酸(5-6M)で行う)

R_f 値: 0.47 (シリカゲル, 塩化メチレン/メタノール/濃アンモニア水 = 90:10:1)

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 524 [M+H]⁺

(4) 1-[(3-オキシ-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン

【化8】



20

30

【0030】

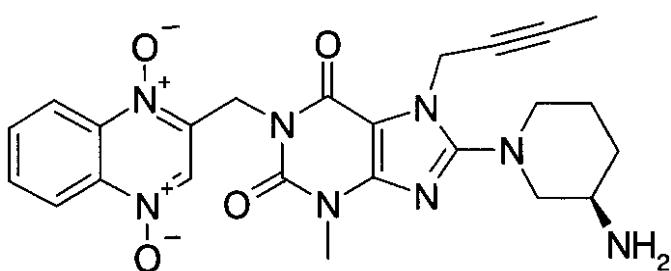
(塩化メチレン中イソプロパノール性塩酸(5-6M)で行う)

R_f 値: 0.41 (シリカゲル, 塩化メチレン/メタノール/濃アンモニア水 = 90:10:1)

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 475 [M+H]⁺

(5) 1-[(1,4-ジオキシ-キノキサリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン

【化9】



40

【0031】

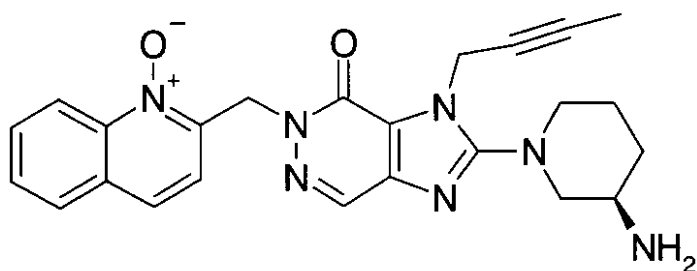
(塩化メチレン中イソプロパノール性塩酸(5-6M)で行う)

R_f 値: 0.55 (シリカゲル, 塩化メチレン/メタノール/濃アンモニア水 = 90:10:1)

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 491 [M+H]⁺

50

(6) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(1-オキシ-キノリン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン
【化10】



10

【0032】

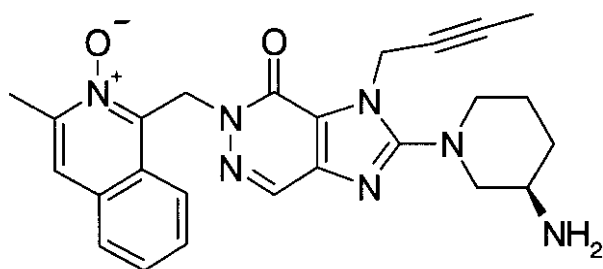
(塩化メチレン中イソプロパノール性塩酸(5-6M)で行う)

R_f 値: 0.33 (シリカゲル, 塩化メチレン/メタノール/濃アンモニア水 = 90:10:1)

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 444 [M+H]⁺

(7) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(3-メチル-2-オキシ-イソキノリン-1-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化11】



20

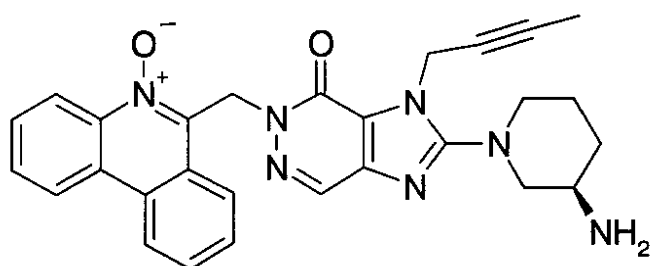
【0033】

R_f 値: 0.27 (シリカゲル, 塩化メチレン/メタノール/濃アンモニア水 = 90:10:1)

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 458 [M+H]⁺

(8) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(5-オキシ-フェナントリジン-6-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化12】



40

【0034】

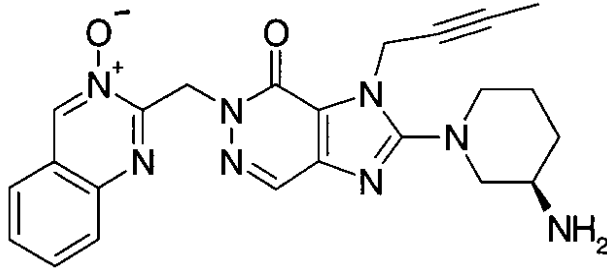
(塩化メチレン中イソプロパノール性塩酸(5-6M)で行う)

R_f 値: 0.24 (シリカゲル, 塩化メチレン/メタノール/濃アンモニア水 = 90:10:1)

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 494 [M+H]⁺

(9) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(3-オキシ-キナゾリン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 1 3】



【 0 0 3 5】

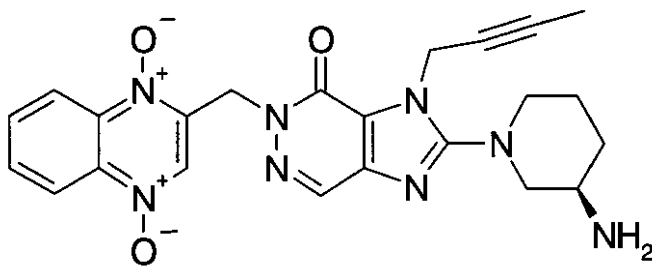
10

R_f 値： 0.24 (シリカゲル, 塩化メチレン/メタノール/濃アンモニア水 = 90:10:1)

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 445 [M+H]⁺

(10) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(1,4-ジオキシ-キノキサリン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 1 4】



20

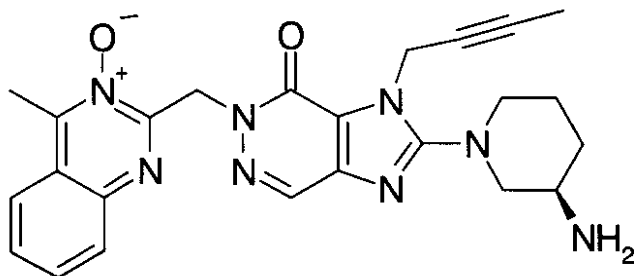
【 0 0 3 6】

R_f 値： 0.26 (シリカゲル, 塩化メチレン/メタノール/濃アンモニア水 = 90:10:1)

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 461 [M+H]⁺

(11) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(4-メチル-3-オキシ-キナゾリン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 1 5】



30

【 0 0 3 7】

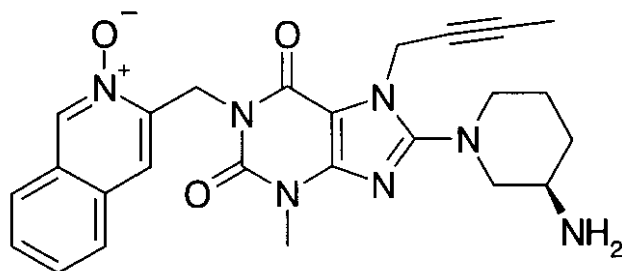
R_f 値： 0.60 (既製の逆相TLCプレート(E. Merck), アセトニトリル/水/ トリフルオロ酢酸 = 50:50:1)

40

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 459 [M+H]⁺

(12) 1-[(2-オキシ-イソキノリン-3-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン

【化 16】



【0038】

10

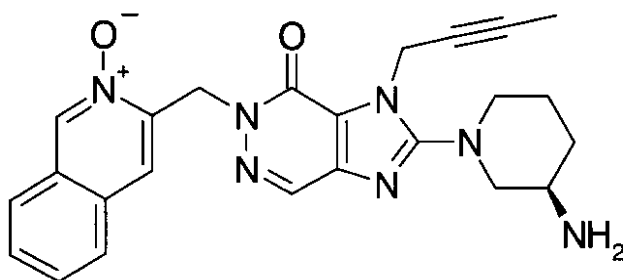
(塩化メチレン中イソプロパノール性塩酸(5-6M)で行う)

R_f 値: 0.48 (シリカゲル, 塩化メチレン/メタノール/濃アンモニア水 = 90:10:1)

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 474 [M+H]⁺

(13) 2-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-(2-オキシ-イソキノリン-3-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 17】



20

【0039】

(塩化メチレン中イソプロパノール性塩酸(5-6M)で行う)

R_f 値: 0.38 (シリカゲル, 塩化メチレン/メタノール/濃アンモニア水 = 90:10:1)

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 444 [M+H]⁺

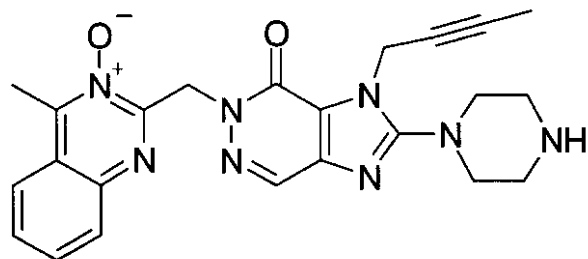
【0040】

〔実施例 2〕

30

2-(ピペラジン-1-イル)-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(4-メチル-3-オキシ-キナゾリン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

【化 18】



40

【0041】

5mlのN,N-ジメチルホルムアミド中の250mgの2-ブromo-3-(2-ブチン-1-イル)-5-[(4-メチル-3-オキシ-キナゾリン-2-イル)メチル]-3,5-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オンと250mgのピペラジンの混合物をマイクロ波内で200℃にて5分間加熱する。次いで、真空蒸留で溶媒を除去し、フラスコ残渣を塩化メチレンに溶かす。この溶液を水と塩化ナトリウム飽和溶液で洗浄し、真空中エバポレートする。溶出液として塩化メチレン/メタノール/メタノール性濃アンモニア(99:0.9:0.1 80:18:2)を用いて粗生成物をシリカゲルカラムに通して精製する。

収量: 35mg(理論の14%)

50

R_f 値：0.60(シリカゲル，塩化メチレン/メタノール/メタノール性濃アンモニア = 90:9:1)

質量スペクトル (ESI⁺): m/z = 445 [M+H]⁺

【 0 0 4 2 】

〔実施例 3〕

75mgの活性物質を含有するコーティング錠

1 錠剤コアは以下の成分を含む：

活性物質	75.0mg
リン酸カルシウム	93.0mg
コーンスターチ	35.5mg
ポリビニルピロリドン	10.0mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	15.0mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5mg
	230.0mg

10

製法：

活性物質をリン酸カルシウム、コーンスターチ、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び指定量の半分のステアリン酸マグネシウムと混合する。錠剤製造機で直径約13mmのブランクを生成し、適切な機械を用いてこれらブランクをメッシュサイズ1.5mmの篩いで裏ごしし、残りのステアリン酸マグネシウムと混合する。この顆粒を錠剤製造機で圧縮して所望形状の錠剤を形成する。

20

コアの重量：230mg

ダイ：9mm、凸状

このようにして生成した錠剤コアを本質的にヒドロキシプロピルメチルセルロースから成るフィルムでコーティングする。この完成フィルムコーティング錠を蜜蝋で磨く。

コーティング錠の重量：245mg。

【 0 0 4 3 】

〔実施例 4〕

100mgの活性物質を含有する錠剤

組成：

1 錠剤は以下の成分を含む：

活性物質	100.0mg
ラクトース	80.0mg
コーンスターチ	34.0mg
ポリビニルピロリドン	4.0mg
ステアリン酸マグネシウム	2.0mg
	220.0mg

30

製法：

活性物質、ラクトース及びコーンスターチと一緒に混合し、ポリビニルピロリドンの水溶液で一様に湿らせる。この湿った組成物を篩い（2.0mmのメッシュサイズ）、ラック型の乾燥器内50 で乾燥させた後、再び篩って（1.5mmのメッシュサイズ）潤沢剤を添加する。完成混合物を圧縮して錠剤を形成する。

40

錠剤の重量：220mg

直径：10mm、二平面、両面に小面を切り出し、一面に刻み目をつける。

【 0 0 4 4 】

〔実施例 5〕

150mgの活性物質を含有する錠剤

組成：

1 錠剤は以下の成分を含む：

活性物質	150.0mg
粉末ラクトース	89.0mg

50

コーンスターチ	40.0mg
コロイドシリカ	10.0mg
ポリビニルピロリドン	10.0mg
ステアリン酸マグネシウム	1.0mg
	300.0mg

製法：

ラクトース、コーンスターチ及びシリカと混合した活性物質を20%のポリビニルピロリドン水溶液で湿らせ、メッシュサイズ1.5mmの篩に通す。45℃で乾燥させた顆粒を同じ篩いに再び通し、指定量のステアリン酸マグネシウムと混合する。この混合物から錠剤をプレス加工する。

10

錠剤の重量：300mg

ダイ：10mm、フラット

【0045】

〔実施例6〕

150mgの活性物質を含有する硬ゼラチンカプセル剤

1カプセルは以下の成分を含む：

活性物質	150.0mg
コーンスターチ（乾燥）	約180.0mg
ラクトース（粉末）	約87.0mg
ステアリン酸マグネシウム	3.0mg
	約420.0mg

20

製法：

活性物質を賦形剤と混合し、メッシュサイズ0.75mmの篩に通し、適切な装置を用いて均質に混合する。完成混合物を1号サイズの硬ゼラチンカプセルに詰める。

カプセル充填物質：約320mg

カプセルシェル：1号サイズの硬ゼラチンカプセル

【0046】

〔実施例7〕

150mgの活性物質を含有する座剤

1座剤は以下の成分を含む：

活性物質	150.0mg
ポリエチレングリコール1500	550.0mg
ポリエチレングリコール6000	460.0mg
ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート	840.0mg
	2,000.0mg

30

製法：

座剤練薬を溶融後、その中に活性物質を均質に分散させて溶融物をチルド型に注ぐ。

【0047】

〔実施例8〕

50mgの活性物質を含有する懸濁剤

40

100mlの懸濁剤は以下の成分を含む：

活性物質	1.00 g
カルボキシメチルセルロース-Na塩	0.10 g
p-ヒドロキシ安息香酸メチル	0.05 g
p-ヒドロキシ安息香酸プロピル	0.01 g
グルコース	10.00 g
グリセロール	5.00 g
70%ソルビトール溶液	20.00 g
香料	0.30 g
蒸留水を加えて	100ml

50

製法：

蒸留水を70 に加熱する。この中でp-ヒドロキシ安息香酸メチルとp-ヒドロキシ安息香酸プロピルをグリセロール及びカルボキシメチルセルロースのナトリウム塩と一緒に撈拌しながら溶かす。この溶液を周囲温度に冷まし、この中に活性物質を加えて撈拌しながら均質に分散させる。糖、ソルビトール溶液及び香料を添加かつ溶解後、懸濁液を撈拌しながら排気して空気を除去する。

5 mlの懸濁剤は50mgの活性物質を含有する。

【 0 0 4 8 】

〔 実施例 9 〕

10mgの活性物質を含有するアンプル

10

組成：

活性物質	10.0mg
0.01Nの塩酸	適量
2 回蒸留した水を加えて	2.0ml

製法：

活性物質を必要量の0.01N HClに溶かし、塩化ナトリウムと等張にし、滅菌ろ過して2mlのアンプルに移す。

〔 実施例10 〕

50mgの活性物質を含有するアンプル

20

組成：

活性物質	50.0mg
0.01Nの塩酸	適量
2 回蒸留した水を加えて	10.0ml

製法：

活性物質を必要量の0.01N HClに溶かし、塩化ナトリウムと等張にし、滅菌ろ過して10mlのアンプルに移す。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 ヒンメルスバッハ フランク

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 1 ミッテルビベラッハ アーホルンヴェーク 1 6

(72)発明者 ランクコープフ エルケ

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 7 ヴァルトハウゼン シュロス 3

(72)発明者 エックハルト マティアス

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ キルシェンヴェーク 7

(72)発明者 ハウエル ノルベルト

ドイツ連邦共和国 8 8 4 3 3 シェンマーホーフェン マルダーヴェーク 1 2

(72)発明者 トーマス レオ

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ ゲオルク シンバイン シュトラーセ 2 2 1

(72)発明者 タダイオン モハンマド

ドイツ連邦共和国 8 9 0 8 3 ウルム シューリンシュトラーセ 3 1

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 国際公開第2 0 0 4 / 1 1 1 0 5 1 (WO, A 1)

国際公開第2 0 0 4 / 0 1 8 4 6 8 (WO, A 1)

特開2 0 0 2 - 3 0 2 4 4 5 (JP, A)

国際公開第2 0 0 2 / 0 6 8 4 2 0 (WO, A 1)

国際公開第2 0 0 3 / 1 0 4 2 2 9 (WO, A 1)

国際公開第2 0 0 3 / 0 7 6 4 1 7 (WO, A 1)

国際公開第2 0 0 3 / 0 3 3 4 7 8 (WO, A 1)

国際公開第2 0 0 2 / 0 8 3 6 5 7 (WO, A 1)

国際公開第2 0 0 2 / 0 6 4 5 7 2 (WO, A 1)

国際公開第2 0 0 1 / 0 2 7 1 1 3 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 473/04

C07D 487/04

A61K 31/5025~22

A61P 3/04~10

A61P 19/02~10

A61P 43/00

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)