

(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2010-509268

(P2010-509268A)

(43) 公表日 平成22年3月25日(2010.3.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 239/94 (2006.01)	C07D 239/94 CSP	4C063
A61K 31/505 (2006.01)	A61K 31/505	4C084
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 35/00	4C086
A61P 11/00 (2006.01)	A61P 11/00	
A61P 1/00 (2006.01)	A61P 1/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 65 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-535692 (P2009-535692)
 (86) (22) 出願日 平成19年11月3日 (2007.11.3)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年5月11日 (2009.5.11)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2007/061842
 (87) 国際公開番号 W02008/055854
 (87) 国際公開日 平成20年5月15日 (2008.5.15)
 (31) 優先権主張番号 06123820.0
 (32) 優先日 平成18年11月10日 (2006.11.10)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

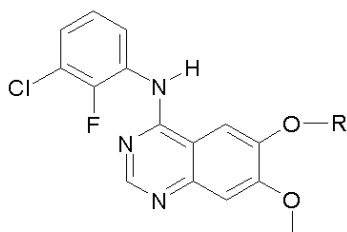
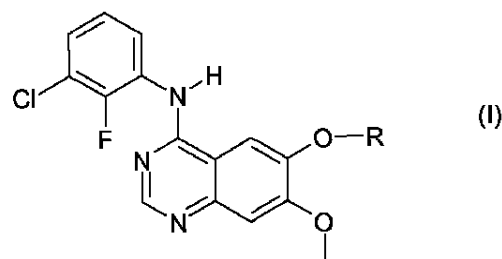
(71) 出願人 503385923
 ベーリンガー インゲルハイム インター
 ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
 シュレンクテル ハフツング
 ドイツ連邦共和国 55216 インゲル
 ハイム ビンガー シュトラーセ 173
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100084009
 弁理士 小川 信夫
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 二環式複素環、該化合物を含有する薬剤、その使用及びそれを調製するための方法

(57) 【要約】

本発明は、一般式(I)の二環式複素環、その互変異性体、立体異性体、混合物及び塩、特に無機酸又は有機酸による生理学的に適合性のある塩に関し、該化合物は有益な薬理学的特性、特にチロシンキナーゼによって誘発されるシグナル変換における阻害作用を有する。本発明はまた、疾患、特に腫瘍性疾患、良性前立腺過形成(BPH)、及び肺及び気道の疾患を治療するための該化合物の使用、及び該化合物の製造方法にも関する。

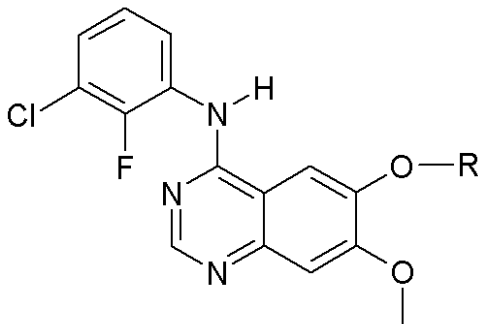


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式(1)の二環式複素環、或いはその互変異性体及び混合物の形態、及びその薬理的に許容される酸添加塩、溶媒和物及び水和物。

【化 1】



(1)

式中、

Rは、

- シス-4-アミノ-シクロヘキシル、トランス-4-アミノ-シクロヘキシル、
 シス-4-メチルアミノ-シクロヘキシル、トランス-4-メチルアミノ-シクロヘキシル、
 シス-4-(メトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(メトキシカルボニル
 アミノ)-シクロヘキシル、
 シス-4-(N-メトキシカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-メト
 キシカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、
 シス-4-(エチルオキシカルボニルアミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(エチルオキシカ
 ルボニルアミノ)-シクロヘキシル、
 シス-4-(N-エチルオキシカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-
 エチルオキシカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、
 シス-4-(tert.-ブトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(tert.-ブトキ
 シカルボニルアミノ)-シクロヘキシル、
 シス-4-(N-tert.-ブトキシカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(
 N-tert.-ブトキシカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、
 シス-4-(アセチルアミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(アセチルアミノ)-シクロヘキシ
 ル、
 シス-4-(N-アセチル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-アセチル-N-メ
 チル-アミノ)-シクロヘキシル、
 シス-4-(メトキシアセチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(メトキシアセチル-ア
 ミノ)-シクロヘキシル、
 シス-4-(N-メトキシアセチル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-メトキ
 シアセチル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、
 シス-4-(ジメチルアミノカルボニル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(ジメチルア
 ミノカルボニル-アミノ)-シクロヘキシル、
 シス-4-(N-ジメチルアミノカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(
 N-ジメチルアミノカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、
 シス-4-(モルホリノカルボニル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(モルホリノカル
 ボニル-アミノ)-シクロヘキシル、
 シス-4-(N-モルホリノカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-モ
 ルホリノカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、
 シス-4-(ピペラジン-1-イルカルボニル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(ピペラジ
 ン-1-イルカルボニル-アミノ)-シクロヘキシル、
 シス-4-(N-ピペラジン-1-イルカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-

10

20

30

40

50

4-(N-ピペラジン-1-イルカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、
 シス-4-[(4-メチル-ピペラジン-1-イルカルボニル)-アミノ]-シクロヘキシル、トランス-
 4-[(4-メチル-ピペラジン-1-イルカルボニル)-アミノ]-シクロヘキシル、
 シス-4-[N-(4-メチル-ピペラジン-1-イルカルボニル)-N-メチル-アミノ]-シクロヘキシル
 、トランス-4-[N-(4-メチル-ピペラジン-1-イルカルボニル)-N-メチル-アミノ]-シクロヘ
 キシル、
 シス-4-(メタンスルホニルアミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(メタンスルホニルアミ
 ノ)-シクロヘキシル、
 シス-4-(N-メタンスルホニルN-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-メタン
 スルホニルN-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、
 シス-4-フタルイミド-シクロヘキシル及びトランス-4-フタルイミド-シクロヘキシルの中
 から選択される基を意味する。

10

【請求項2】

Rが、

シス-4-(メトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(メトキシカルボニル
 アミノ)-シクロヘキシル、
 シス-4-(N-メトキシカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-メト
 キシカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、
 シス-4-(エチルオキシカルボニルアミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(エチルオキシカ
 ルボニルアミノ)-シクロヘキシル、
 シス-4-(N-エチルオキシカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-
 エチルオキシカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、
 シス-4-(tert.-ブトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(tert.-ブトキ
 シカルボニルアミノ)-シクロヘキシル、
 シス-4-(N-tert.-ブトキシカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(
 N-tert.-ブトキシカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、
 シス-4-(メトキシアセチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(メトキシアセチル-ア
 ミノ)-シクロヘキシル、
 シス-4-(N-メトキシアセチル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-メトキ
 シアセチル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、
 シス-4-(ジメチルアミノカルボニル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(ジメチルア
 ミノカルボニル-アミノ)-シクロヘキシル、
 シス-4-(N-ジメチルアミノカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(
 N-ジメチルアミノカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、
 シス-4-(モルホリノカルボニル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(モルホリノカル
 ボニル-アミノ)-シクロヘキシル、
 シス-4-(N-モルホリノカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-モ
 ルホリノカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、
 シス-4-(ピペラジン-1-イルカルボニル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(ピペラジ
 ン-1-イルカルボニル-アミノ)-シクロヘキシル、
 シス-4-(N-ピペラジン-1-イルカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-
 4-(N-ピペラジン-1-イルカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、
 シス-4-[(4-メチル-ピペラジン-1-イルカルボニル)-アミノ]-シクロヘキシル、トランス-
 4-[(4-メチル-ピペラジン-1-イルカルボニル)-アミノ]-シクロヘキシル、
 シス-4-[N-(4-メチル-ピペラジン-1-イルカルボニル)-N-メチル-アミノ]-シクロヘキシル
 、トランス-4-[N-(4-メチル-ピペラジン-1-イルカルボニル)-N-メチル-アミノ]-シクロヘ
 キシル、
 シス-4-(メタンスルホニルアミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(メタンスルホニルアミ
 ノ)-シクロヘキシル、
 シス-4-(N-メタンスルホニルN-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-メタン

20

30

40

50

スルホニルN-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、
シス-4-フタルイミド-シクロヘキシル及びトランス-4-フタルイミド-シクロヘキシルの中
から選択される基を意味する、

請求項1記載の化合物、或いはその互変異性体及び混合物の形態、及びその薬理的に
許容される酸添加塩、溶媒和物及び水和物。

【請求項3】

無機酸又は有機酸による、請求項1記載の化合物の生理学的に許容される塩。

【請求項4】

請求項1記載の化合物又は請求項2記載の生理学的に許容される塩を含有し、さらに1
種以上の不活性キャリア及び/又は希釈剤と一緒に含有していてもよい、医薬組成物。

10

【請求項5】

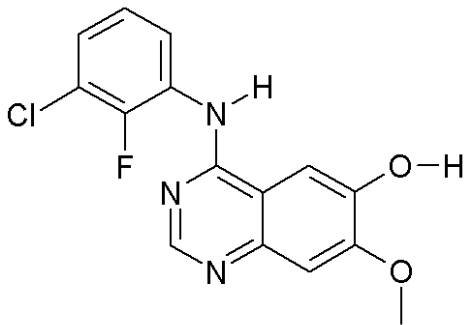
良性又は悪性の腫瘍の治療、気道及び肺の疾患の予防及び治療、並びに胃腸管、胆管及
び胆嚢の疾患の治療に好適な医薬組成物を調製するための、請求項1又は2記載の化合物
の使用。

【請求項6】

請求項1記載の一般式Iの化合物を調製するための方法であって、

a) 式(II)の化合物を、

【化2】



20

(II)

一般式(III)の化合物と反応させる工程、又は

【化3】

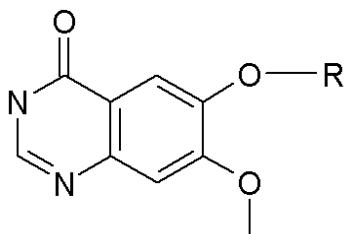
Z^1-R (III)

30

(式中、Rは請求項1の定義通りであり、 Z^1 は、脱離基又はヒドロキシ基を意味する。)

b) 一般式(IV)の化合物を、

【化4】



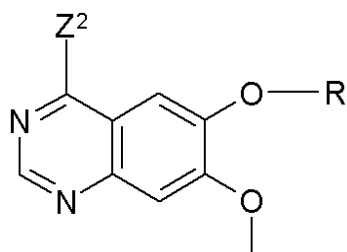
40

(IV)

(式中、Rは請求項1の定義通りである。)

ハロゲン化剤と反応させて一般式(V)の中間体化合物を形成する工程、及び

【化5】



(V)

(式中、Rは請求項1の定義通りであり、Z²はハロゲン原子を意味する。)

10

続いて3-クロロ-2-フルオロ-アニリンと反応させる工程、
を特徴とする、方法。

【請求項7】

請求項1記載の一般式(1)の化合物を調製するための方法であって、

Rが、

シス-4-(メトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(メトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(N-メトキシカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-メトキシカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(エチルオキシカルボニルアミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(エチルオキシカルボニルアミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(N-エチルオキシカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-エチルオキシカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(tert.-ブトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(tert.-ブトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(N-tert.-ブトキシカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-tert.-ブトキシカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(アセチルアミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(アセチルアミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(N-アセチル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-アセチル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(メトキシアセチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(メトキシアセチル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(N-メトキシアセチル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-メトキシアセチル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(ジメチルアミノカルボニル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(ジメチルアミノカルボニル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(N-ジメチルアミノカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-ジメチルアミノカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(モルホリノカルボニル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(モルホリノカルボニル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(N-モルホリノカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-モルホリノカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(ピペラジン-1-イルカルボニル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(ピペラジン-1-イルカルボニル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(N-ピペラジン-1-イルカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-ピペラジン-1-イルカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-[(4-メチル-ピペラジン-1-イルカルボニル)-アミノ]-シクロヘキシル、トランス-4-[(4-メチル-ピペラジン-1-イルカルボニル)-アミノ]-シクロヘキシル、シス-4-[N-(4-メチル-ピペラジン-1-イルカルボニル)-N-メチル-アミノ]-シクロヘキシル、トランス-4-[N-(4-メチル-ピペラジン-1-イルカルボニル)-N-メチル-アミノ]-シクロヘキシル、シス-4-(メタンスルホニルアミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(メタンスルホニルアミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(N-メタンスルホニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル及びトランス-4-(N-メタンスルホニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシルの中から選択される基を意味し、

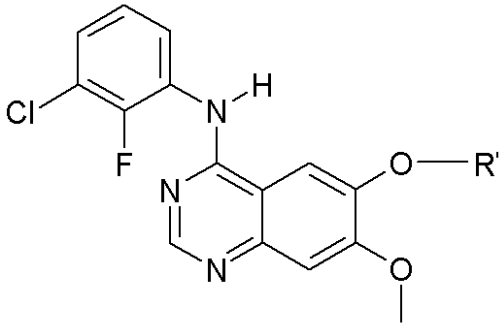
20

30

40

一般式(VI)の化合物を、

【化 6】



(VI)

(式中、R'は、シス-4-アミノ-シクロヘクス-1-イル、トランス-4-アミノ-シクロヘクス-1-イル、シス-4-(メチルアミノ)-シクロヘクス-1-イル又はトランス-4-(メチルアミノ)-シクロヘクス-1-イル基を意味する。)

対応するアシル化剤と反応させる、方法。

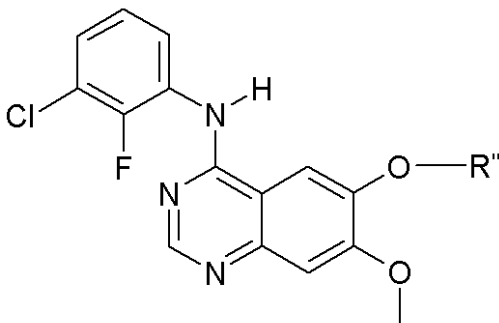
【請求項 8】

請求項 1 記載の一般式(I)の化合物を調製するための方法であって、

Rが、シス-4-フタルイミド-シクロヘクス-1-イル又はトランス-4-フタルイミド-シクロヘクス-1-イル基を意味し、及び

一般式(VII)の化合物を、

【化 7】



(VII)

(式中、R''はシス-4-アミノ-シクロヘキシル又はトランス-4-アミノ-シクロヘキシル基を意味する。)

無水フタル酸又はフタル酸の別の反応性誘導体と反応させる、方法。

【請求項 9】

請求項 1 又は 2 記載の式1の1種以上の化合物に加えて、さらなる活性物質として、ベータミメティック、抗コリン作用薬、コルチコステロイド、他のPDE4-阻害剤、LTD4-拮抗薬、EGFR-阻害剤、ドーパミン-作用薬、H1-抗ヒスタミン剤、PAF-拮抗薬、PI3-キナーゼ阻害剤、MRP4-阻害剤、iNOS-阻害剤及びSYK-阻害剤又はそれらの二種又は三種の組み合わせの分類の中から選択される1種以上の化合物を含有する、薬剤の組み合わせ。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、以下の一般式の二環式複素環、

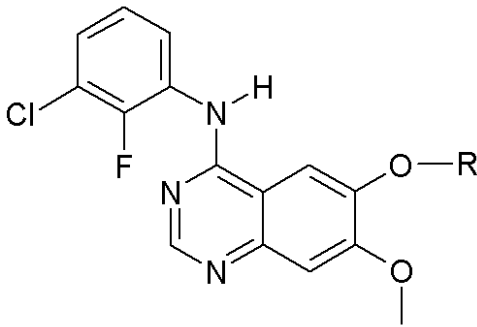
10

20

30

40

【化1】



(1)

その互変異性体、立体異性体、混合物及び塩、特に有益な薬理学的特性、特にチロシンキナーゼによって媒介されるシグナル変換における阻害効果を有する無機酸又は有機酸とのその生理学的に許容される塩、疾患、特に腫瘍性疾患並びに良性前立腺過形成(BPH)、肺及び気道の疾患を治療するためのその使用、及びその調製方法に関する。

【0002】

上記一般式(1)では、

Rは、シス-4-アミノ-シクロヘキシル、トランス-4-アミノ-シクロヘキシル、シス-4-メチルアミノ-シクロヘキシル、トランス-4-メチルアミノ-シクロヘキシル、シス-4-(メトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(メトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(N-メトキシカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-メトキシカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(エチルオキシカルボニルアミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(エチルオキシカルボニルアミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(N-エチルオキシカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-エチルオキシカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(tert.-ブトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(tert.-ブトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(N-tert.-ブトキシカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-tert.-ブトキシカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(アセチルアミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(アセチルアミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(N-アセチル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-アセチル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(メトキシアセチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(メトキシアセチル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(N-メトキシアセチル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-メトキシアセチル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(ジメチルアミノカルボニル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(ジメチルアミノカルボニル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(N-ジメチルアミノカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-ジメチルアミノカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(モルホリノカルボニル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(モルホリノカルボニル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(N-モルホリノカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-モルホリノカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(ピペラジン-1-イルカルボニル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(ピペラジン-1-イルカルボニル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(N-ピペラジン-1-イルカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-ピペラジン-1-イルカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-[(4-メチル-ピペラジン-1-イルカルボニル)-アミノ]-シクロヘキシル、トランス-4-[(4-メチル-ピペラジン-1-イルカルボニル)-アミノ]-シクロヘキシル、シス-4-[N-(4-メチル-ピペラジン-1-イルカルボニル)-N-メチル-アミノ]-シクロヘキシル、トランス-4-[N-(4-メチル-ピペラジン-1-イルカルボニル)-N-メチル-アミノ]-シクロヘキシル、シス-4-(メタンスルホニルアミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(メタンスルホニルアミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(N-メタンスルホニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-メタンスルホニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-フタルイミド-

10

20

30

40

50

シクロヘキシル及びトランス-4-フタルイミド-シクロヘキシル、或いはその互変異性体及びそれらの混合物、及びその薬理的に許容される酸添加塩、溶媒和物及び水和物の中から選択される基を意味する。

【0003】

好ましくは、

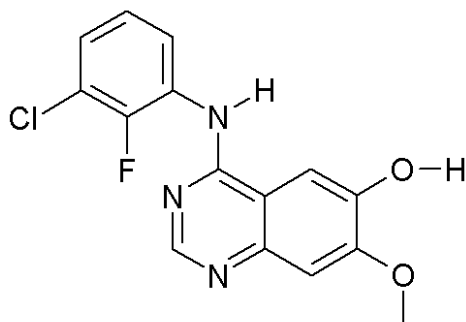
Rが、シス-4-(メトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(メトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(N-メトキシカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-メトキシカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(エチルオキシカルボニルアミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(エチルオキシカルボニルアミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(N-エチルオキシカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-エチルオキシカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(tert.-ブトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(tert.-ブトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(N-tert.-ブトキシカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-tert.-ブトキシカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(メトキシアセチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(メトキシアセチル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(N-メトキシアセチル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-メトキシアセチル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(ジメチルアミノカルボニル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(ジメチルアミノカルボニル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(N-ジメチルアミノカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-ジメチルアミノカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(モルホリノカルボニル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(モルホリノカルボニル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(N-モルホリノカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-モルホリノカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(ピペラジン-1-イルカルボニル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(ピペラジン-1-イルカルボニル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(N-ピペラジン-1-イルカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-ピペラジン-1-イルカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-[(4-メチル-ピペラジン-1-イルカルボニル)-アミノ]-シクロヘキシル、トランス-4-[(4-メチル-ピペラジン-1-イルカルボニル)-アミノ]-シクロヘキシル、シス-4-[N-(4-メチル-ピペラジン-1-イルカルボニル)-N-メチル-アミノ]-シクロヘキシル、トランス-4-[N-(4-メチル-ピペラジン-1-イルカルボニル)-N-メチル-アミノ]-シクロヘキシル、シス-4-(メタンスルホニルアミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(メタンスルホニルアミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(N-メタンスルホニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-メタンスルホニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-フタルイミド-シクロヘキシル及びトランス-4-フタルイミド-シクロヘキシルの中から選択される基を意味する化合物である。

【0004】

一般式(1)の化合物は、例えば以下の方法によって調製され得る：

a) 以下の式の化合物を、

【化2】



(11)

10

20

30

40

50

以下の一般式の化合物と反応させる工程。

【化3】

Z^1 -R (III)

(式中、Rは上記定義通りであり、 Z^1 は、脱離基、例えば、ハロゲン原子、例えば、塩素又は臭素原子、スルホニルオキシ基、例えばメタンスルホニルオキシ又はp-トルエンスルホニルオキシ基又はヒドロキシ基を意味する。)

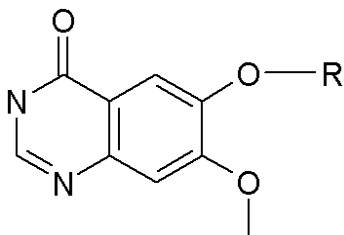
該反応は、都合良くは、溶媒、例えば、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド又はN-メチルピロリジノンにおいて、任意に炭酸カリウム又はN-エチル-ジイソプロピルアミンなどの塩基の存在下で、20 ~ 160 の温度、好ましくは80 ~ 140 の温度で行われる。

Z^1 がヒドロキシ基を意味する一般式(III)の化合物では、該反応は脱水化剤の存在下、好ましくはホスフィン及びアゾジカルボン酸誘導体、例えばトリフェニルホスフィン/ジエチルアゾジカルボキシレートの存在下で、都合良くは溶媒、例えば塩化メチレン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン又はエチレングリコールジエチルエーテルにおいて-50 ~ 150 の温度、好ましくは-20 ~ 80 の温度で行われる。

【0005】

b) 以下の一般式の化合物を、

【化4】

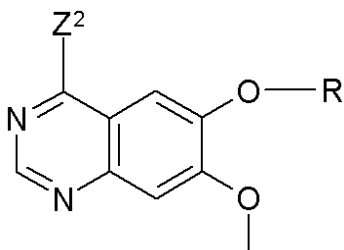


(IV)

(式中、Rは上記定義通りである。)

ハロゲン化剤、例えば、塩化チオニル、臭化チオニル、三塩化リン、六塩化リン又はオキシ塩化リンなどの酸ハライドと反応させて、一般式(V)の中間体化合物を形成する工程、及び

【化5】



(V)

(式中、Rは上記定義通りであり、 Z^2 は塩素又は臭素原子などのハロゲン原子を意味する。)

続いて3-クロロ-2-フルオロ-アニリン又はその塩と反応させる工程。

【0006】

ハロゲン化剤との反応は、塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル又はトルエンなどの溶媒で行ってよく、N,N-ジエチルアニリン又はN-エチル-ジイソプロピルアミンなどの塩基の存在下で20 ~ 160、好ましくは40 ~ 120 の温度で行ってもよい。しかし、好ましくは、該反応は塩化チオニル及び触媒量のジメチルホルムアミドと共に反応混合物の沸点で行われる。

10

20

30

40

50

一般式(V)の化合物と3-クロロ-2-フルオロ-アニリン又はその塩との反応は、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、ジオキサソラン又はジメチルホルムアミドなどの溶媒中において、任意に炭酸カリウム又はN-エチル-ジイソプロピルアミンなどの塩基の存在下で、20 ~ 160 °C、好ましくは60 ~ 120 °Cの温度下で都合良く行われる。しかし、好ましくは、該反応はイソプロパノール中において反応混合物の沸点で行われる。

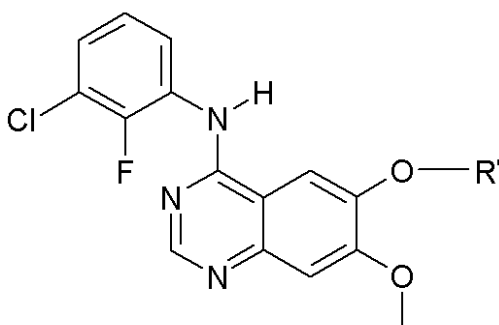
【0007】

c) 一般式(I)の化合物、

(式中、Rは、シス-4-(メトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(メトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(N-メトキシカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-メトキシカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(エチルオキシカルボニルアミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(エチルオキシカルボニルアミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(N-エチルオキシカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-エチルオキシカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(tert.-ブトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(tert.-ブトキシカルボニルアミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(N-tert.-ブトキシカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-tert.-ブトキシカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(アセチルアミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(アセチルアミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(N-アセチル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-アセチル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(メトキシアセチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(メトキシアセチル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(N-メトキシアセチル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-メトキシアセチル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(ジメチルアミノカルボニル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(ジメチルアミノカルボニル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(N-ジメチルアミノカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-ジメチルアミノカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(モルホリノカルボニル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(モルホリノカルボニル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(N-モルホリノカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-モルホリノカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(ピペラジン-1-イルカルボニル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(ピペラジン-1-イルカルボニル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(N-ピペラジン-1-イルカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(N-ピペラジン-1-イルカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル、シス-4-[(4-メチル-ピペラジン-1-イルカルボニル)-アミノ]-シクロヘキシル、トランス-4-[(4-メチル-ピペラジン-1-イルカルボニル)-アミノ]-シクロヘキシル、シス-4-[N-(4-メチル-ピペラジン-1-イルカルボニル)-N-メチル-アミノ]-シクロヘキシル、トランス-4-[N-(4-メチル-ピペラジン-1-イルカルボニル)-N-メチル-アミノ]-シクロヘキシル、シス-4-(メタンスルホニルアミノ)-シクロヘキシル、トランス-4-(メタンスルホニルアミノ)-シクロヘキシル、シス-4-(N-メタンスルホニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル及びトランス-4-(N-メタンスルホニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシルの中から選択される基を意味する。)

を調製するために、一般式(VI)の化合物を、

【化6】



10

20

30

40

50

(VI)

(式中、R'は、シス-4-アミノ-シクロヘクス-1-イル、トランス-4-アミノ-シクロヘクス-1-イル、シス-4-(メチルアミノ)-シクロヘクス-1-イル又はトランス-4-(メチルアミノ)-シクロヘクス-1-イル基を意味する。)

対応するアシル化剤、例えばメチルクロロホルメート、エチルクロロホルメート、ジメチルピロカーボネート、ジエチルピロカーボネート、無水酢酸、メトキシアセチルクロライド、ジメチルカルバモイルクロライド、モルホリン-4-カルボニルクロライド、4-メチル-ピペラジン-1-イル-カルボニルクロライド、4-(tert-ブチルオキシカルボニル)-ピペラジン-1-イル-カルボニルクロライド又はメタンシルホニルクロライドと反応させる工程。

10

【0008】

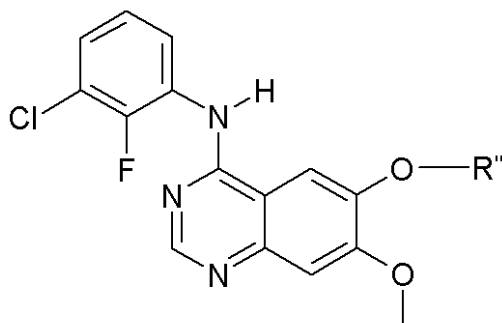
該反応は、塩化メチレン、アセトニトリル、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド又はN-メチルピロリジノンなどの溶媒中において、好ましくはテトラヒドロフラン又はジオキサン中において、任意に炭酸カリウム、水酸化ナトリウム溶液又はN-エチル-ジイソプロピルアミンなどの塩基の存在下で、-20 ~ 80、好ましくは0 ~ 40の温度下で都合よく行われる。

【0009】

d)Rが、シス-4-フタルイミド-シクロヘクス-1-イル又はトランス-4-フタルイミド-シクロヘクス-1-イル基を意味する一般式(1)の化合物を調製するために、一般式(VII)の化合物を、

20

【化7】



(VII)

30

(式中、R''はシス-4-アミノ-シクロヘキシル又はトランス-4-アミノ-シクロヘキシル基を意味する。)

無水フタル酸又はフタル酸の別の反応性誘導体と反応させる工程。

【0010】

該反応は、都合よくは、溶媒、例えば酢酸、アセトニトリル、トルエン、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又はN-メチルピロリジノン、好ましくは酢酸において、任意に炭酸カリウム又はN-エチル-ジイソプロピルアミンなどの塩基の存在下で、60 ~ 160、好ましくは80 ~ 120の温度で行われる。しかし、好ましくは、該反応は酢酸において80 ~ 120の温度で行われる。

40

上記反応では、存在する任意の反応基、例えばアミノ、アルキルアミノ又はイミノ基が、反応後に再び開裂される従来の保護基によって反応中に保護され得る。

アミノ、アルキルアミノ又はイミノ基のための保護基は、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、メトキシカルボニル、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い。

【0011】

用いられる任意の保護基は、任意に続いて例えば加水分解により、水性溶媒、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/水において、トリフルオロ酢酸、塩酸又は硫酸などの酸の存在下又は水酸化ナトリウム又は水酸化カリ

50

ウムなどのアルカリ金属塩基又は非プロトン性アリルの存在下、例えばヨードトリメチルシランの存在下で、0~120℃、好ましくは10~100℃の温度下で開裂される。

しかし、ベンジル、メトキシベンジル又はベンジロキシカルボニル基は、例えば水素添加分解的に、水素により、パラジウム/木炭などの触媒の存在下で、メタノール、エタノール、酢酸エチル又は氷酢酸などの好適な溶媒中で、任意に塩酸などの酸を加えて0~100℃、好ましくは20~60℃の温度下及び1~7bar、好ましくは3~5barの水素圧力下で開裂される。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においてアニソールの存在下で開裂される。

【0012】

tert.ブチル又はtert.ブチロキシカルボニル基は、好ましくはトリフルオロ酢酸又は塩酸などの酸による処理、又はヨードトリメチルシランにより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などの溶媒を用いる処理によって開裂される。

トリフルオロアセチル基は、好ましくは塩酸などの酸により、任意に酢酸などの溶媒の存在下で50~120℃の温度での処理、又は水酸化ナトリウム溶液により、任意にテトラヒドロフラン又はメタノールなどの溶媒の存在下で0~50℃の温度での処理によって開裂される。

メトキシカルボニル又はエトキシカルボニル基は、好ましくは水酸化ナトリウム溶液により、任意にテトラヒドロフラン又はメタノールなどの溶媒の存在下で0~50℃の温度での処理によって開裂される。

【0013】

さらに、得られた一般式Iの化合物は、上記のようにそれらのジアステレオマーに分離され得る。従って、例えば、シス/トランス混合物は、クロマトグラフィー又は結晶化によってそれらのシス及びトランス異性体に分離され得る。

さらに、得られた式(I)の化合物は、特に無機酸又は有機酸によるその生理学的に許容される塩への医薬的使用のために、それらの塩に転化され得る。酸の例は、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を含む。

出発物質として用いられる一般式(II)~(VII)の化合物はいくつかの文献から知られており(例えば、WO 03/82290又はWO 03/082831)、或いは任意にさらなる保護基を用いて該文献(実施例I~X参照)から公知の方法によって得られ得る。

本発明の一般式Iの化合物及びその生理学的に許容される塩は、有益な薬理学的特性、特に表皮性成長因子受容体(EGF-R)によって媒介されるシグナル変換における障害作用を有し、これは例えば、リガンド結合、受容体二量化又はチロシンキナーゼ自体の障害によって引き起こすことができる。さらに、さらに下流にある成分への信号伝送を遮断することができる。

【0014】

新規化合物の生物学的特性は以下のように試験した：

ヒトEGF受容体キナーゼの障害は、細胞質チロシンキナーゼドメイン(Nature 309 (1984), 418で公開されているシーケンスに基づくメチオニン664~アラニン1186)によって決定した。このために、該蛋白質は、Sf9昆虫細胞にGST融合蛋白質としてバキュロウイルス発現系により発現させた。

酵素活性の測定は、連続希釈法で該試験化合物の存在下又は不存在下において行った。SIGMAからのポリマー-pEY(4:1)を基質として用いた。生合成したpEY(bio-pEY)をトレーサー/基質として加えた。各100µLの反応溶液は、50%のDMSOで10µLの障害剤、20µLの基質溶液(200mMのHEPES、pH 7.4、50mMの酢酸マグネシウム、2.5mg/mLのポリ(EY)、5µg/mLのbio-pEY)及び20µLの酵素調製液を含有した。酵素反応は、10mMの塩化マグネシウムに50µLで100µMのATP溶液を加えることによって開始した。酵素調製液の希釈は、bio-pEYへのリン酸塩導入が、時間及び酵素の量に対して一定であるように調節した。酵素調製液は、20mMのHEPES、pH 7.4、1mMのEDTA、130mMの塩化ナトリウム、0.05%のTriton X-100、1mMのDTT及び10%のグリセロールに希釈した。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 5 】

酵素評価は室温下で30分を行い、50 μ Lの停止溶液(20mMのHEPESにおける250mMのEDTA、pH 7.4)を加えて停止した。100 μ Lをストレプタビジン被覆マイクロタイタープレートに移し、室温下で60分間培養した。続いてプレートを200 μ Lの洗浄溶液(50mMのtris、0.05%のTween 20)で洗浄した。100 μ LのHRPO-ラベル付きAnti-PY抗体(Transduction LaboratoriesからのPY20H Anti-PTyr:HRP、250ng/mL)を加えた後、混合物を60分間培養した。マイクロタイタープレートを200 μ Lの洗浄溶液で3回洗浄した。サンプルを100 μ LのTMB-ペロキシダーゼ溶液(A:B=1:1、Kirkegaard Perry laboratories)で処理した。反応を10分後に停止した。死滅はOD_{450nm}でELISAリーダーにより測定した。全てのデータ点は三回測定した。

10

データは、可変のHill pitchを有するS字曲線のための分析プログラム(Graph Pad Prism Version 3.0)を用いる繰り返し計算によって合わせた。公開されている全ての繰り返しデータは0.9以上の相関係数を有し、曲線の上限及び下限の値は5の少なくとも1種の因子の広がりを示した。曲線から、EGF受容体キナーゼの活性を50%(IC₅₀)まで阻害する活性化化合物濃度が導かれた。本発明の化合物は100 μ m未満のIC₅₀値を有する。好ましくは、本発明の化合物は1 μ m未満のIC₅₀値を有する。

従って、本発明の一般式Iの化合物はシグナル変換をチロシンキナーゼによりヒトEGF受容体の実施例で説明されているように阻害するため、チロシンキナーゼの機能亢進によって引き起こされる病理生態学的プロセスの治療に有用である。例えば、良性又は悪性の腫瘍、特に上皮性及び神経上皮性由来の腫瘍、転移形成及び血管内皮細胞の異常増殖(新血管形成)がある。

20

【 0 0 1 6 】

本発明の化合物は、例えば、気道の炎症性疾患、例えば急性気管支炎、慢性気管支炎、慢性閉塞性気管支炎(COPD)、喘息、気管支拡張症、アレルギー性又は非アレルギー性鼻炎又は副鼻腔炎、嚢胞性線維症、1-抗トリプシン欠損症、又は咳、肺気腫、肺線維症及び過敏性気道、並びに鼻粘膜及び副鼻腔の急性及び慢性疾患、例えば急性及び慢性鼻炎、副鼻腔炎及び鼻ポリープにおいてチロシンキナーゼの刺激によって引き起こされる粘液製造の増加又は変化に関連する気道及び肺の疾患の予防及び治療に有用である。

該化合物はまた、急性又は慢性炎症性変化、例えば胆嚢炎、クローン疾患、潰瘍性大腸炎、及び胃腸管における潰瘍又はポリープ症で見出されるか、又は分泌増加に関連する胃腸管の疾患、例えばメネトリエ疾患、分泌アデノーマ又は蛋白質欠損症候群で生じ得るようなチロシンキナーゼの活性障害に関連する胃腸管及び胆管及び胆嚢の炎症性疾患を治療するのにも好適であり、及び関節の炎症性疾患、例えばリウマチ様関節炎、皮膚及び眼の炎症性疾患、炎症性疑似ポリープ、深在性嚢胞性大腸炎又は腸壁嚢胞状気腫を治療するのにも好適である。該化合物はCNS及び脊髄損傷を治療するのにも用いられ得る。

30

【 0 0 1 7 】

好ましい投与分野は、呼吸器系器官又は腸の炎症性疾患、例えば慢性気管支炎(COPD)、慢性副鼻腔炎、喘息、クローン疾患、潰瘍性大腸炎又は腸のポリープ症である。

特に好ましい投与分野は、気道又は肺の炎症性疾患、例えば慢性気管支炎(COPD)又は喘息、又は鼻粘膜及び副鼻腔粘膜の疾患並びに鼻ポリープである。

40

さらに、一般式(I)の化合物及びその生理学的に許容される塩は、チロシンキナーゼの機能異常によって引き起こされる他の疾患、例えば表皮性過剰増殖(乾癬)、良性前立腺過形成(BPH)、炎症性プロセス、免疫系の疾患、造血細胞の過剰増殖、鼻ポリープなどの治療に用いることができる。

それらの生物学的特性のために、本発明の化合物は、単独か又は他の薬理的に活性化化合物との組み合わせ、例えば単独治療剤による腫瘍治療又は抗腫瘍治療剤との組み合わせ、例えば、トポイソメラーゼ阻害剤(例えばエトポシド)、細胞分裂阻害剤(例えばビンブラスチン)、核酸と相互作用する化合物(例えば、シス-プラチン、シクロホスファミド、アドリアマイシン)、ホルモン拮抗薬(例えばタモキシフェン)、代謝プロセスの阻害剤(例えば5-FUなど)、サイトカイン(例えばインターフェロン)、抗体などとの組み合わせで

50

用いることができる。胃腸管領域の疾患の治療には、これらの化合物を単独か又は運動性又は分泌性の影響物質と組み合わせても同様にもよい。これらの組み合わせは同時又は連続して投与することができる。

気道疾患の治療のために、これらの化合物は、単独か又は他の気道治療剤、例えば分泌活性を有する化合物(例えば、アンブロキシール、N-アセチルシステイン)、気管支活性(例えば、チオトロピウム又はイプラトロピウム又はフェノテロール、サルメテロール、サルブタモール)及び/又は抗炎症性活性(例えば、テオフィリン又はグルココルチコイド)などと組み合わせ用いることができる。

【0018】

任意に、式1の化合物はWと組み合わせられても用いられ、Wは薬理的に活性な物質を意味し、例えば、ベータミメティック、抗コリン作用薬、コルチコステロイド、PDE4-阻害剤、LTD4-受容体(cysLT1、cysLT2、cysLT3)拮抗薬、EGFR-阻害剤、ドーパミン-作用薬、H1-抗ヒスタミン剤、PAF-拮抗薬、SYK-阻害剤、PDE3阻害剤、リポキシンA4誘導体、FPRL1調節剤、LTB4-受容体(BLT1、BLT2)拮抗薬、ヒスタミンH1受容体拮抗薬、ヒスタミンH4受容体拮抗薬、PI3キナーゼ阻害剤、非受容体チロシンキナーゼの阻害剤、例えば、LYN、LCK、SYK、ZAP-70、FYN、BTK又はITK、MAPキナーゼの阻害剤、例えば、p38、ERK1、ERK2、JNK1、JNK2、JNK3又はSAP、NF-B 信号経路の阻害剤、例えば、IKKキナーゼ阻害剤、iNOS阻害剤、MRP4阻害剤、ロイコトリエン合成阻害剤、例えば5-リポキシゲナーゼ(5-LO)阻害剤、cPLA2阻害剤、ロイコトリエンA4ヒドロラーゼ阻害剤又はFLAP阻害剤、非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)、CRTH2拮抗薬、DP1-受容体調節剤、トロンボキサン受容体拮抗薬、ケモカイン受容体拮抗薬、例えばCCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、CCR11、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6、CX3CR1、ニューロキニン(NK1、NK2、NK3)拮抗薬、スフィンゴシン1-リン酸塩受容体調節剤、アデノシン受容体調節剤、プリン作動性受容体調節剤、例えばP2X7、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)活性剤、ブラジキニン(BK1、BK2)拮抗薬、カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)の調節剤、例えばCGRP拮抗薬、TACE阻害剤、粘液調整剤、PPARガンマ作用薬、ローキナーゼ阻害剤、インターロイキン1-ベータ変換酵素(ICE)阻害剤、トル様受容体(TLR)調節剤、HM G-CoA還元酵素阻害剤、VLA-4拮抗薬、ICAM-1阻害剤、SHIP作用薬、TNF拮抗薬、GABAa受容体拮抗薬、免疫療法薬、上皮Na⁺チャネル(ENaC)調節剤、例えばENaC阻害剤、気道膨張抑制物質及び鎮咳剤の中から選択される。

【0019】

さらに、Wの二種又は三種の組み合わせが、式1の化合物と組合され得る。例として挙げられるWの組み合わせは、以下を含む：

Wは、抗コリン作用薬、コルチコステロイド、PDE4-阻害剤、EGFR-阻害剤又はLTD4-受容体拮抗薬と組合されたベータミメティックを意味する、

Wは、ベータミメティック、コルチコステロイド、PDE4-阻害剤、EGFR-阻害剤又はLTD4-受容体拮抗薬と組み合わせられた抗コリン作用薬を意味する、

Wは、PDE4-阻害剤、EGFR-阻害剤又は抗コリン作用薬と組み合わせられたコルチコステロイドを意味する、

Wは、EGFR-阻害剤又は抗コリン作用薬と組み合わせられたPDE4-阻害剤を意味する、

Wは、抗コリン作用薬と組み合わせられたEGFR-阻害剤を意味する。

【0020】

ベータミメティックの例は、好ましくは、アルブテロール、アルホルモテロール、バムブテロール、ピトルテロール、プロキサテロール、カルブテロール、クレンプテロール、フェノテロール、ホルモテロール、ヘキサプレナリン、イブテロール、イソエタリン、イソプレナリン、レボサルブタモール、マブテロール、メルアドリン、メタプロテレノール、オルシプレナリン、ピルブテロール、プロカテロール、レプロテロール、リミテロール、リトドリン、サルメファモール、サルメテロール、ソテレノール、スルホンテロール、テルブタリン、チアラミド、トルブテロール、ジンテロール、CHF-1035、HOKU-81、KUL-1248、及び

- 3-(4-{6-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチルアミノ]-ヘキシルオキシ}-ブチル)-ベンジル-スルホンアミド、
- 5-[2-(5,6-ジエチル-インダン-2-イルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル]-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン、
- 4-ヒドロキシ-7-[2-{[2-{[3-(2-フェニルエトキシ)プロピル]スルホニル}エチル]-アミノ}エチル]-2(3H)-ベンゾチアゾロン、
- 1-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-[4-(1-ベンズイミダゾリル)-2-メチル-2-ブチルアミノ]エタノール、
- 1-[3-(4-メトキシベンジル-アミノ)-4-ヒドロキシフェニル]-2-[4-(1-ベンズイミダゾリル)-2-メチル-2-ブチルアミノ]エタノール、
- 1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2-[3-(4-N,N-ジメチルアミノフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール、
- 1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール、
- 1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2-[3-(4-n-ブチルオキシフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール、
- 1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2-{4-[3-(4-メトキシフェニル)-1,2,4-トリアゾル-3-イル]-2-メチル-2-ブチルアミノ}エタノール、
- 5-ヒドロキシ-8-(1-ヒドロキシ-2-イソプロピルアミノブチル)-2H-1,4-ベンゾキサジン-3-(4H)-オン、
- 1-(4-アミノ-3-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-2-tert.-ブチルアミノ)エタノール、
- 6-ヒドロキシ-8-{1-ヒドロキシ-2-[2-(4-メトキシ-フェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-エチル}-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン、
- 6-ヒドロキシ-8-{1-ヒドロキシ-2-[2-(エチル 4-フェノキシアセテート)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-エチル}-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン、
- 6-ヒドロキシ-8-{1-ヒドロキシ-2-[2-(4-フェノキシ酢酸)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-エチル}-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン、
- 8-{2-[1,1-ジメチル-2-(2,4,6-トリメチルフェニル)-エチルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン、
- 6-ヒドロキシ-8-{1-ヒドロキシ-2-[2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-エチル}-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン、
- 6-ヒドロキシ-8-{1-ヒドロキシ-2-[2-(4-イソプロピル-フェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-エチル}-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン、
- 8-{2-[2-(4-エチル-フェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン、
- 8-{2-[2-(4-エトキシフェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン、
- 4-(4-{2-[2-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-2-メチル-プロピル}-フェノキシ)-酪酸、
- 8-{2-[2-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン、
- 1-(4-エトキシカルボニルアミノ-3-シアノ-5-フルオロフェニル)-2-(tert-ブチルアミノ)エタノール、2-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシ-2-{2-[4-(2-ヒドロキシ-2-フェニル-エチルアミノ)-フェニル]-エチルアミノ}-エチル)-ベンズアルデヒド、
- N-[2-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシ-2-{2-[4-(2-ヒドロキシ-2-フェニル-エチルアミノ)-フェニル]-エチルアミノ}-エチル)-フェニル]-ホルムアミド、
- 8-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシ-2-{2-[4-(6-メトキシ-ビフェニル-3-イルアミノ)-フェニル]-エチルアミノ}-エチル)-1H-キノリン-2-オン、
- 8-ヒドロキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-(6-フェネチルアミノ-ヘキシルアミノ)-エチル]-1H-キノ

10

20

30

40

50

ノリン-2-オン、

5-[2-(2-{4-[4-(2-アミノ-2-メチル-プロポキシ)-フェニルアミノ]-フェニル}-エチルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル]-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン、

[3-(4-{6-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチルアミノ]-ヘキシルオキシ}-ブチル)-5-メチル-フェニル]-尿素、

4-(2-{6-[2-(2,6-ジクロロ-ベンジルオキシ)-エトキシ]-ヘキシルアミノ}-1-ヒドロキシ-エチル)-2-ヒドロキシメチル-フェノール、

3-(4-{6-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチルアミノ]-ヘキシルオキシ}-ブチル)-ベンゼンスルホンアミド、

3-(3-{7-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチルアミノ]-ヘプチルオキシ}-プロピル)-ベンゼンスルホンアミド、

4-(2-{6-[4-(3-シクロペンタンスルホニルフェニル)-プトキシ]-ヘキシルアミノ}-1-ヒドロキシ-エチル)-2-ヒドロキシメチル-フェノール、

N-アダマンタン-2-イル-2-(3-{2-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチルアミノ]-プロピル}-フェニル)-アセトアミド、

(R,S)-4-(2-{[6-(2,2-ジフルオロ-4-フェニルプトキシ)ヘキシル]アミノ}-1-ヒドロキシ-エチル)-2-(ヒドロキシメチル)フェノール、

(R,S)-4-(2-{[6-(2,2-ジフルオロ-2-フェニルエトキシ)ヘキシル]アミノ}-1-ヒドロキシ-エチル)-2-(ヒドロキシメチル)フェノール、

(R,S)-4-(2-{[4,4-ジフルオロ-6-(4-フェニルプトキシ)ヘキシル]アミノ}-1-ヒドロキシ-エチル)-2-(ヒドロキシメチル)フェノール、

(R,S)-4-(2-{[6-(4,4-ジフルオロ-4-フェニルプトキシ)ヘキシル]アミノ}-1-ヒドロキシ-エチル)-2-(ヒドロキシメチル)フェノール、

(R,S)-5-(2-{[6-(2,2-ジフルオロ-2-フェニルエトキシ)ヘキシル]アミノ}-1-ヒドロキシ-エチル)-8-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン、

(R,S)-[2-{[6-[2,2-ジフルオロ-2-(3-メチルフェニル)エトキシ]ヘキシル]アミノ}-1-ヒドロキシエチル]-2-(ヒドロキシメチル)フェノール、

4-(1R)-2-{[6-(2,2-ジフルオロ-2-フェニルエトキシ)ヘキシル]アミノ}-1-ヒドロキシエチル)-2-(ヒドロキシメチル)フェノール、

(R,S)-2-(ヒドロキシメチル)-4-(1-ヒドロキシ-2-{[4.4.5]5-テトラフルオロ-6-(3-フェニルプロポキシ)ヘキシル]アミノ}エチル)フェノール、

(R,S)-[5-(2-{[6-(2,2-ジフルオロ-2-フェニルエトキシ)ヘキシル]アミノ}-1-ヒドロキシ-エチル)-2-ヒドロキシフェニル]ホルムアミド、

(R,S)-4-[2-(6-[2-(3-プロモフェニル)-2,2-ジフルオロエトキシ]ヘキシル}アミノ)-1-ヒドロキシエチル]-2-(ヒドロキシメチル)フェノール、

(R,S)-N-[3-(1.1-ジフルオロ-2-{[6-(2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)-フェニル]-エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}エチル)フェニル]尿素、

3-[3-(1,1-ジフルオロ-2-{[6-(2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}-アミノ)ヘキシル]オキシ}エチル)フェニル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

、
(R,S)-4-[2-(6-[2,2-ジフルオロ-2-(3-メトキシフェニル)エトキシ]ヘキシル}アミノ)-1-ヒドロキシエチル]-2-(ヒドロキシメチル)フェノール、

5-((1R)-2-{[6-(2,2-ジフルオロ-2-フェニルエトキシ)ヘキシル]アミノ}-1-ヒドロキシエチル)-8-ヒドロキシキノリン-2(1H)-オン、

4-((1R)-2-{[4,4-ジフルオロ-6-(4-フェニルプトキシ)ヘキシル]アミノ}-1-ヒドロキシ-エチル)-2-(ヒドロキシメチル)フェノール、

(R,S)-4-(2-{[6-(3,3-ジフルオロ-3-フェニルプロポキシ)ヘキシル]アミノ}-1-ヒドロキシエチル)-2-(ヒドロキシメチル)フェノール、

(R,S)-(2-{[6-(2,2-ジフルオロ-2-フェニルエトキシ)-4,4-ジフルオロヘキシル]アミノ}-1-ヒドロキシエチル)-2-(ヒドロキシメチル)フェノール、

10

20

30

40

50

(R,S)-4-(2-([6-(2,2-ジフルオロ-3-フェニルプロポキシ)ヘキシル]アミノ)-1-ヒドロキシ-エチル)-2-(ヒドロキシメチル)フェノール、

或いはそのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、及びその薬理的に許容される酸添加塩、溶媒和物又は水和物の中から選択される化合物を含む。本発明では、ベータミメティックの酸添加塩が、好ましくは塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロ硫酸塩、ヒドロリン酸塩、ヒドロメタンスルホン酸塩、ヒドロ硝酸塩、ヒドロマレイン酸塩、ヒドロ酢酸塩、ヒドロクエン酸塩、ヒドロフマル酸塩、ヒドロ酒石酸塩、ヒドロシュウ酸塩、ヒドロコハク酸塩、ヒドロ安息香酸塩及びヒドロ-p-トルエンスルホン酸塩の中から選択される。

【0021】

用いられる抗コリン作用薬は、好ましくは:GSK233705B、GSK573719、AD-237、ALKS-27、LAS-34273、LAS-35201、CHF-5407、QAT-370及びチオトロピウム塩、好ましくはプロマイド塩、オキシトロピウム塩、好ましくはプロマイド塩、フルトロピウム塩、好ましくはプロマイド塩、イプラトロピウム塩、好ましくはプロマイド塩、グリコピロニウム塩、好ましくはプロマイド塩、トロスピウム塩、好ましくは塩化物、トルテロジンのの中から選択される化合物である。上記塩では、カチオンは薬理的に活性な成分である。アニオンとして、上記塩は好ましくは、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硫酸塩、リン酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩又はp-トルエンスルホン酸塩を含有し、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硫酸塩、メタンスルホン酸塩又はp-トルエンスルホン酸塩が対イオンとして好ましい。全ての塩では、塩化物、臭化物、ヨウ化物及びメタンスルホン酸塩が特に好ましい。

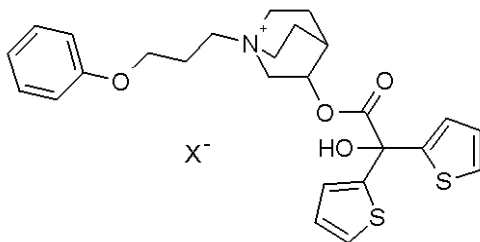
10

20

【0022】

他の好ましい抗コリン作用薬は、式AC-1の塩から選択される。

【化8】



AC-1

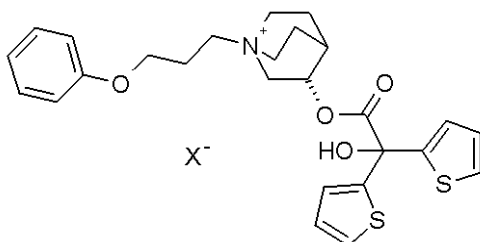
(式中、X⁻は、負の一価を有するアニオン、好ましくはフッ化物、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硫酸塩、リン酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩又はp-トルエンスルホン酸塩の中から選択されるアニオン、好ましくは負の一価を有するアニオン、特に好ましくは臭化物の中から選択されるアニオン、或いはそのラセミ体、エナンチオマー又は水和物の形態を意味する。)

30

40

特に重要なものは、式AC-1-enのエナンチオマーを含有する薬剤組み合わせである。

【化9】



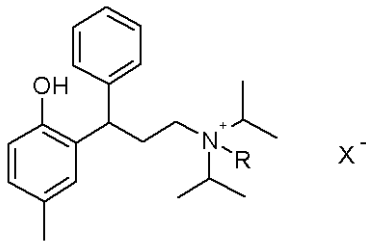
AC-1-en

50

(式中、 X^- は上記意味を有し得る。)

他の好ましい抗コリン作用薬は式AC-2の塩から選択される。

【化10】



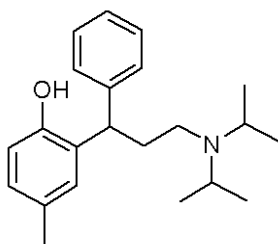
AC-2

10

(式中、Rはメチル又はエチルを意味し、 X^- は上記意味を有し得る。)

別の実施態様では、式AC-2の化合物は、遊離塩基AC-2-baseの形態でも存在し得る。

【化11】



AC-2-base

20

【0023】

他の特定の化合物は：

- トロペノール2,2-ジフェニルプロピオネートメトプロマイド、
- スコピン2,2-ジフェニルプロピオネートメトプロマイド、
- スコピン2-フルオロ-2,2-ジフェニルアセテートメトプロマイド、
- トロペノール2-フルオロ-2,2-ジフェニルアセテートメトプロマイド、
- トロペノール3,3',4,4'-テトラフルオロベンジレートメトプロマイド、
- スコピン3,3',4,4'-テトラフルオロベンジレートメトプロマイド、
- トロペノール4,4'-ジフルオロベンジレートメトプロマイド、
- スコピン4,4'-ジフルオロベンジレートメトプロマイド、
- トロペノール3,3'-ジフルオロベンジレートメトプロマイド、
- スコピン3,3'-ジフルオロベンジレートメトプロマイド、
- トロペノール9-ヒドロキシ-フルオレン-9-カルボキシレートメトプロマイド、
- トロペノール9-フルオロ-フルオレン-9-カルボキシレートメトプロマイド、
- スコピン9-ヒドロキシ-フルオレン-9-カルボキシレートメトプロマイド、
- スコピン9-フルオロ-フルオレン-9-カルボキシレートメトプロマイド、
- トロペノール9-メチル-フルオレン-9-カルボキシレートメトプロマイド、
- スコピン9-メチル-フルオレン-9-カルボキシレートメトプロマイド、
- シクロプロピルトロピンベンジレートメトプロマイド、
- シクロプロピルトロピン2,2-ジフェニルプロピオネートメトプロマイド、
- シクロプロピルトロピン9-ヒドロキシ-キサンテン-9-カルボキシレートメトプロマイド
- 、
- シクロプロピルトロピン9-メチル-フルオレン-9-カルボキシレートメトプロマイド、
- シクロプロピルトロピン9-メチル-キサンテン-9-カルボキシレートメトプロマイド、
- シクロプロピルトロピン9-ヒドロキシ-フルオレン-9-カルボキシレートメトプロマイド
- 、
- シクロプロピルトロピンメチル4,4'-ジフルオロベンジレートメトプロマイド、
- トロペノール9-ヒドロキシ-キサンテン-9-カルボキシレートメトプロマイド、

30

40

50

-スコピン9-ヒドロキシ-キサンテン-9-カルボキシレートメトプロマイド、
 -トロペノール9-メチル-キサンテン-9-カルボキシレート-メトプロマイド、
 -スコピン9-メチル-キサンテン-9-カルボキシレート-メトプロマイド、
 -トロペノール9-エチル-キサンテン-9-カルボキシレートメトプロマイド、
 -トロペノール9-ジフルオロメチル-キサンテン-9-カルボキシレートメトプロマイド、
 -スコピン9-ヒドロキシメチル-キサンテン-9-カルボキシレートメトプロマイド、
 である。

【0024】

上記化合物は本発明の範囲内では塩としても用いられ、メトプロマイドの代わりに、メ
 ト-X塩が用いられ、式中、Xは上記にX⁻として与えられた意味を有し得る。

コルチコステロイドとして、ベクロメタゾン、ベータメタゾン、ブデソニド、ブチキソ
 コルト、シクレソニド、デフラザコルト、デキサメタゾンチプレドノール、フルニソリド
 、フルチカゾン、ロテプレドノール、モメタゾン、プレドニゾロン、プレドニゾン、ロフ
 レボニド、トリアムシノロン、RPR-106541、NS-126、CP-4112、NCX-1020、NCX-1024、NS-
 126、PLD-177、PL-2146 QAE-397、及び

(S)-フルオロメチル6,9-ジフルオロ-17-[(2-フランイルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキ
 シ-16-メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオネート、

(S)-(2-オキソ-テトラヒドロ-フラン-3S-イル)6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル
 -3-オキソ-17-プロピオニルオキシ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオネート、
 シアノメチル6、9 -ジフルオロ-11 -ヒドロキシ-16 -メチル-3-オキソ-17 -(2.2.3
 .3-テトラメチルシクロ-プロピルカルボニル)オキシ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17 -カ
 ルボキシレート、

或いはそのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、及びその塩及び誘導体、溶
 媒和物及び/又は水和物の中から選択される化合物を用いるのが好ましい。ステロイドに
 対する全ての参照は、存在し得るその全ての塩又は誘導体、水和物又は溶媒和物に対する
 参照を含む。ステロイドの可能な塩及び誘導体の例は、アルカリ金属塩、例えばナトリウ
 ム又はカリウム塩、スルホベンゾエート、リン酸塩、イソニコチネート、アセテート、ジ
 クロロアセテート、プロピオネート、二水素リン酸塩、パルミテート、ピバレート又はフ
 ロエートでよい。

【0025】

用いられ得るPDE4-阻害剤は、好ましくは、エンプロフィリン、テオフィリン、ロフル
 ミラスト、アリフロ(シロミラスト)、トフィミラスト、ブマフェントリン、リリミラスト
 、アプレミラスト、アロフィリン、アチゾラム、オグレミラスト、テトミラスト、D-44
 18、Bay-198004、BY343、CP-325,366、D-4396(Sch-351591)、AWD-12-281(GW-842470)、NC
 S-613、CDP-840、D-4418、PD-168787、T-440、T-2585、V-11294A、CI-1018、CDC-801、CD
 C-3052、D-22888、YM-58997、Z-15370、GSK256066、ELB-353、ELB-526、GRC-4039、HT-07
 12、L-826141、及び

N-(3,5-ジクロロ-1-オキソ-ピリジン-4-イル)-4-ジフルオロメトキシ-3-シクロプロピル
 メトキシベンズアミド、

(-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-エトキシ1,2,3,4,4a,10b-ヘキサヒドロ-8-メトキシ-2-メチルベン
 ゴ[s][1,6]ナフチリジン-6-イル]-N,N-ジイソプロピルベンズアミド、

(R)-(+)-1-(4-プロモベンジル)-4-[(3-シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-
 ピロリドン、

3-(シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-1-(4-N'-[N-2-シアノ-S-メチル-イソチ
 オウレイド]ベンジル)-2-ピロリドン、

シス[4-シアノ-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)シクロヘキサン-1-カル
 ボン酸]、

2-カルボメトキシ-4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニ
 ル)-シクロヘキサン-1-オン、

シス[4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘ

10

20

30

40

50

キサン-1-オール]、

(R)-(+)-エチル[4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-イリデン]アセテート、

(S)-(-)-エチル[4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-イリデン]アセテート、

9-シクロペンチル-5,6-ジヒドロ-7-エチル-3-(2-チエニル)-9H-ピラゾロ[3,4-c]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン、

9-シクロペンチル-5,6-ジヒドロ-7-エチル-3-(tert-ブチル)-9H-ピラゾロ[3,4-c]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン、

或いはそのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、及びその薬理的に許容される酸添加塩、溶媒和物又は水和物の中から選択される化合物である。本発明では、好ましい酸添加塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロ硫酸塩、ヒドロリン酸塩、ヒドロメタンスルホン酸塩、ヒドロ硝酸塩、ヒドロマレイン酸塩、ヒドロ酢酸塩、ヒドロクエン酸塩、ヒドロフマル酸塩、ヒドロ酒石酸塩、ヒドロシュウ酸塩、ヒドロコハク酸塩、ヒドロ安息香酸塩及びヒドロ-p-トルエンスルホン酸塩の中から選択される。

【0026】

用いられ得るEGFR阻害剤は、好ましくはセテュキマブ、トラスツズマブ、ABX-EGF、Mab ICR-62、及び

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-(N,N-ジエチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、

4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-{{4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン、

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{{4-((R)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{{4-((R)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ]-キナゾリン、

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{{4-((R)-2-メトキシメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[2-((S)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-({4-[N-(2-メトキシ-エチル)-N-メチル-アミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ)-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン、

4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-{{4-(N,N-ビス-(2-メトキシ-エチル)-アミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、

4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-({4-[N-(2-メトキシ-エチル)-N-エチル-アミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ)-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、

4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-({4-[N-(2-メトキシ-エチル)-N-メチル-アミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ)-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、

4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-({4-[N-(テトラヒドロピラン-4-イル)-N-メチル-アミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ)-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-キナゾリン、

10

20

30

40

50

- 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ}-7-((S)-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-({4-[N-(2-メトキシ-エチル)-N-メチル-アミノ]-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ)-7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-(N-シクロプロピル-N-メチル-アミノ)-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ}-7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ}-7-[(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ}-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、
- 4-[(3-エチルフェニル)アミノ]-6,7-ビス-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[3-(モルホリン-4-イル)-プロピルオキシ]-6-[(ビニルカルボニル)アミノ]-キナゾリン、
- 4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、
- 3-シアノ-4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ}-7-エトキシキノリン、
- 4-{{3-クロロ-4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル}アミノ}-6-(5-{{(2-メタンスルホニルエチル)アミノ}メチル}-フラン-2-イル)キナゾリン、
- 4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-{{4-((R)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ}-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ}-7-[(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-({4-[N,N-ビス-(2-メトキシ-エチル)-アミノ]-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ)-7-[(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、
- 4-[(3-エチルフェニル)アミノ]-6-{{4-(5,5-ジメチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ}-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-7-[(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-7-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-6-[(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{2-[4-(2-オキソ-モルホリン-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[1-(tert.-ブチルオキシカルボニル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-アミノ-シクロヘキサノ-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-メタンスルホニルアミノ-シクロヘキサノ-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-3-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(メトキシメチル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、

10

20

30

40

50

- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(ピペリジン-3-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[1-(2-アセチルアミノ-エチル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-エトキシキナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-7-ヒドロキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{トランス-4-[(ジメチルアミノ)スルホニルアミノ]-シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{トランス-4-[(モルホリン-4-イル)カルボニルアミノ]-シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{トランス-4-[(モルホリン-4-イル)スルホニルアミノ]-シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-(2-アセチルアミノ-エトキシ)-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-(2-メタンスルホニルアミノ-エトキシ)-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(ピペリジン-1-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-アミノカルボニルメチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(テトラヒドロピラン-4-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(モルホリン-4-イル)スルホニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-エタンスルホニルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ)-7-エトキシキナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ)-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[1-(2-メトキシ-アセチル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-アセチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-エチルフェニル)アミノ]-6-[1-(tert.-ブチルオキシカルボニル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-エチルフェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(ピペリジン-1-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(4-メチル-ピペラジン-1-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、

10

20

30

40

50

- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{シス-4-[(モルホリン-4-イル)カルボニルアミノ]-シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エチル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、
- 4-[(3-エチルフェニル)アミノ]-6-(1-アセチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-エチルフェニル)アミノ]-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-エチルフェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-イソプロピルオキシカルボニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-メチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{シス-4-[N-(2-メトキシ-アセチル)-N-メチル-アミノ]-シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-エチルフェニル)アミノ]-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-エチルフェニル)アミノ]-6-[1-(2-メトキシ-アセチル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-エチルフェニル)アミノ]-6-{1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(シス-2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(2-メチル-モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(S,S)-(2-オキサ-5-アザ-ビシクロ[2,2,1]ヘプト-5-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(N-メチル-N-2-メトキシエチル-アミノ)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-エチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(2-メトキシエチル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(3-メトキシプロピル-アミノ)-カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[シス-4-(N-メタンスルホニルN-メチル-アミノ)-シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[シス-4-(N-アセチル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-メチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[トランス-4-(N-メタンスルホニルN-メチル-アミノ)-シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、
- 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-ジメチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、

10

20

30

40

50

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-{N-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、
 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、
 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、
 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-シアノ-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、

或いはそのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、及びその薬理的に許容される酸添加塩、溶媒和物又は水和物の中から選択される化合物である。本発明では、好ましい酸添加塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロ硫酸塩、ヒドロリン酸塩、ヒドロメタンスルホン酸塩、ヒドロ硝酸塩、ヒドロマレイン酸塩、ヒドロ酢酸塩、ヒドロクエン酸塩、ヒドロフマル酸塩、ヒドロ酒石酸塩、ヒドロシュウ酸塩、ヒドロコハク酸塩、ヒドロ安息香酸塩及びヒドロ-p-トルエンスルホン酸塩の中から選択される化合物である。

10

【0027】

用いられるドーパミン受容体作用薬は、好ましくは、プロモクリプチン、カベルゴリン、アルファ-ジヒドロエルゴクリプチン、リスリド、ペルゴリコ、プラミペキソール、ロキシンドール、ロビニロール、タリベキソール、テルグリド及びピオザン、或いはそのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、及びその薬理的に許容される酸添加塩、溶媒和物又は水和物の中から選択される化合物である。本発明では、好ましい酸添加塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロ硫酸塩、ヒドロリン酸塩、ヒドロメタンスルホン酸塩、ヒドロ硝酸塩、ヒドロマレイン酸塩、ヒドロ酢酸塩、ヒドロクエン酸塩、ヒドロフマル酸塩、ヒドロ酒石酸塩、ヒドロシュウ酸塩、ヒドロコハク酸塩、ヒドロ安息香酸塩及びヒドロ-p-トルエンスルホン酸塩の中から選択される。

20

用いられるPAF-拮抗薬は、好ましくは、レキシパファント、及び

4-(2-クロロフェニル)-9-メチル-2-[3(4-モルホリニル)-3-プロパノン-1-イル]-6H-チエノ-[3,2-f]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン、
 6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロ-1-メチル-8-[(4-モルホリニル)カルボニル]-4H,7H-シクロ-ペンタ-[4,5]チエノ-[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン、

30

或いはそのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、及びその薬理的に許容される酸添加塩、溶媒和物又は水和物の中から選択される化合物である。本発明では、好ましい酸添加塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロ硫酸塩、ヒドロリン酸塩、ヒドロメタンスルホン酸塩、ヒドロ硝酸塩、ヒドロマレイン酸塩、ヒドロ酢酸塩、ヒドロクエン酸塩、ヒドロフマル酸塩、ヒドロ酒石酸塩、ヒドロシュウ酸塩、ヒドロコハク酸塩、ヒドロ安息香酸塩及びヒドロ-p-トルエンスルホン酸塩の中から選択される。

【0028】

用いられるLTB4-受容体拮抗薬は、好ましくは、AM-103、BIIL 284及びBIIL260、或いはそのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、及びその薬理的に許容される酸添加塩、溶媒和物又は水和物の中から選択される化合物である。本発明では、好ましい酸添加塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロ硫酸塩、ヒドロリン酸塩、ヒドロメタンスルホン酸塩、ヒドロ硝酸塩、ヒドロマレイン酸塩、ヒドロ酢酸塩、ヒドロクエン酸塩、ヒドロフマル酸塩、ヒドロ酒石酸塩、ヒドロシュウ酸塩、ヒドロコハク酸塩、ヒドロ安息香酸塩及びヒドロ-p-トルエンスルホン酸塩の中から選択される。

40

用いられるLTD4-受容体拮抗薬は、好ましくはモンテルカスト、ブランルカスト、ザフィールカスト、MCC-847(ZD-3523)、MN-001、MEN-91507(LM-1507)、VUF-5078、VUF-K-8707、CR-3465、ONO-RS-531、L-733321、BAY-u9773、及び

1-(((R)-(3-(2-(6,7-ジフルオロ-2-キノリンイル)エテニル)フェニル)-3-(2-(2-ヒドロキシ-2-プロピル)フェニル)チオ)メチルシクロプロパン-酢酸、

1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-ジクロロチエノ[3,2-b]ピリジン-5-イル)-(E)-エテニル)フェニ

50

ル)-3-(2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニル)プロピル)チオ)メチル)シクロプロパン酢酸、

[2-[[2-(4-tert-ブチル-2-チアゾリル)-5-ベンゾフランイル]オキシメチル]フェニル]酢酸、

或いはそのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、及びその薬理的に許容される酸添加塩、溶媒和物又は水和物の中から選択される化合物である。本発明では、好ましい酸添加塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロ硫酸塩、ヒドロリン酸塩、ヒドロメタンスルホン酸塩、ヒドロ硝酸塩、ヒドロマレイン酸塩、ヒドロ酢酸塩、ヒドロクエン酸塩、ヒドロフマル酸塩、ヒドロ酒石酸塩、ヒドロシュウ酸塩、ヒドロコハク酸塩、ヒドロ安息香酸塩及びヒドロ-p-トルエンスルホン酸塩の中から選択される。

10

【0029】

LTD4-受容体拮抗薬が形成し得る塩又は誘導体により、例えば：アルカリ金属塩、例えばナトリウム又はカリウム塩、アルカリ土類金属塩、スルホベンゾエート、リン酸塩、イソニコチネート、アセテート、プロピオネート、二水素リン酸塩、パルミテート、ピバレート又はフロエートなどが意味される。

用いられ得るヒスタミンH1受容体拮抗薬は、好ましくは、エピナスチン、セチリジン、アゼラスチン、フェクソフェナジン、レボカバスチン、ロラタジン、ミゾラスチン、ケトチフェン、エメダスチン、ジメチンデン、クレマスチン、パミピン、セクスクロルフェニラミン、フェニラミン、ドキシラミン、クロロフェノキサミン、ジメンヒドリネート、ジフェンヒドラミン、プロメタジン、エバスチン、オロパタジン、デスロラチジン及びメクロジン、或いはそのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、及びその薬理的に許容される酸添加塩、溶媒和物又は水和物の中から選択される化合物である。本発明では、好ましい酸添加塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロ硫酸塩、ヒドロリン酸塩、ヒドロメタンスルホン酸塩、ヒドロ硝酸塩、ヒドロマレイン酸塩、ヒドロ酢酸塩、ヒドロクエン酸塩、ヒドロフマル酸塩、ヒドロ酒石酸塩、ヒドロシュウ酸塩、ヒドロコハク酸塩、ヒドロ安息香酸塩及びヒドロ-p-トルエンスルホン酸塩の中から選択される。

20

用いられ得るヒスタミンH4受容体拮抗薬は、好ましくは、JNJ-7777120、或いはそのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、及びその薬理的に許容される酸添加塩、溶媒和物又は水和物の中から選択される化合物である。本発明では、好ましい酸添加塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロ硫酸塩、ヒドロリン酸塩、ヒドロメタンスルホン酸塩、ヒドロ硝酸塩、ヒドロマレイン酸塩、ヒドロ酢酸塩、ヒドロクエン酸塩、ヒドロフマル酸塩、ヒドロ酒石酸塩、ヒドロシュウ酸塩、ヒドロコハク酸塩、ヒドロ安息香酸塩及びヒドロ-p-トルエンスルホン酸塩の中から選択される。

30

【0030】

用いられ得る非受容体チロシンキナーゼの阻害剤、例えば、LYN、LCK、SYK、ZAP-70、FYN、BTK又はITKは、好ましくは以下の中から選択される：

2-[(2-アミノエチル)アミノ]-4-[(3-プロモフェニル)アミノ]-5-ピリミジンカルボキサミド；

2-[[7-(3,4-ジメトキシフェニル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-5-イル]アミノ]-3-ピリジンカルボキサミド；

40

6-[[5-フルオロ-2-[3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ]-4-ピリミジニル]アミノ]-2,2-ジメチル-2H-ピリド[3,2-b]-1,4-オキサジン-3(4H)-オン；

N-[3-プロモ-7-(4-メトキシフェニル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン-7-(4-メトキシフェニル)-N-メチル-1,6-ナフチリジン-5-アミン；

N-[7-(4-メトキシフェニル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン；

N-[7-(2-チエニル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン；

N-[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,2-エタンジアミン；

N-[7-(4-メトキシフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン；

50

N-[7-(4-メトキシフェニル)-3-フェニル-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
 N-(7-フェニル-1,6-ナフチリジン-5-イル)-1,3-プロパンジアミン;
 N-[7-(3-フルオロフェニル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
 N-[7-(3-クロロフェニル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
 N-[7-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5イル]-1,3-プロパンジアミン;
 N-[7-(4-フルオロフェニル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
 N-[7-(4-フルオロフェニル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
 N-[7-(4-クロロフェニル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
 N-[7-(4'-メチル[1,1'-ピフェニル]-4-イル)-1,6-ナフチリジン-1,3-プロパンジアミン;
 N-[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
 N-[7-[4-(ジエチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
 N-[7-[4-(4-モルホリニル)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
 N-[7-[4-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]メチルアミノ]フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
 N-[7-(4-ブロモフェニル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
 N-[7-(4-メチルフェニル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
 N-[7-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
 N-[7-[4-(1-メチルエチル)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
 7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-N-メチル-1,6-ナフチリジン-5-アミン;
 7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-N,N-ジメチル-1,6-ナフチリジン-5-アミン;
 N-[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,4-ブタンジアミン;
 N-[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,5-ペンタンジアミン;
 3-[[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]オキシ]-1-プロパノール;
 4-[5-(4-アミノプトキシ)-1,6-ナフチリジン-7-イル]-N,N-ジメチル-ベンゼンアミン;
 4-[[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]アミノ]-1-ブタノール;
 N-[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-N-メチル-1,3-プロパンジアミン;
 N-[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-N'-メチル-1,3-プロパンジアミン;
 N-[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-N,N'-ジメチル-1,3-プロパンジアミン;
 1-アミノ-3-[[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]アミノ]-2-プロパノール;
 N-[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-2,2-ジメチル-1,3-プロパンジアミン;
 7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-N-(3-ピリジンイルメチル)-1,6-ナフチリジン-5-アミン;
 N-[(2-アミノフェニル)メチル]-7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-アミン;
 N-[7-[6-(ジメチルアミノ)[1,1'-ピフェニル]-3-イル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
 N-[7-[3-クロロ-4-(ジエチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
 N-[7-[4-(ジメチルアミノ)-3-メトキシフェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
 N-[7-[4-(ジエチルアミノ)フェニル]-3-メチル-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;

10

20

30

40

50

- N-[7-(3'-フルオロ[1,1'-ピフェニル]-3-イル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,2-エタンジ
アミン;
- N-[7-(4-メトキシフェニル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,6-ナフチリジン-1,3-プロパン
ジアミン;
- N,N'-ビス(3-アミノプロピル)-7-(4-メトキシフェニル)-2,5-ジアミン;
- N-[7-(4-メトキシフェニル)-2-(フェニルメトキシ)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,6-ナフ
チリジン-1,3-プロパンジアミン;
- N5-(3-アミノプロピル)-7-(4-メトキシフェニル)-N2-(フェニルメチル)-2,5-ジアミン;
- N-[7-(2-ナフタレニル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
- N-[7-(2'-フルオロ[1,1'-ピフェニル]-4-イル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパン
ジアミン; 10
- N-[7-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
- N-[7-(3,4-ジメチルフェニル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
- 1-アミノ-3-[[7-(2-ナフタレニル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]アミノ]-2-プロパノール;
- 1-アミノ-3-[[7-(2'-フルオロ[1,1'-ピフェニル]-4-イル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]ア
ミノ]-2-プロパノール;
- 1-アミノ-3-[[7-(4'-メトキシ[1,1'-ピフェニル]-4-イル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]ア
ミノ]-2-プロパノール;
- 1-アミノ-3-[[7-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]アミノ]-2-ブ
ロパノール; 20
- 1-アミノ-3-[[7-(4-プロモフェニル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]アミノ]-2-プロパノール
;
- N-[7-(4'-メトキシ[1,1'-ピフェニル]-4-イル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-2,2-ジメチル
-1,3-プロパンジアミン;
- 1-[[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]アミノ]-2-プロパノー
ル;
- 2-[[2-[[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]アミノ]エチル]チ
オ]-エタノール;
- 7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-N-(3-メチル-5-イソキサゾリル)-1,6-ナフチリジン-5-
アミン; 30
- 7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-N-4-ピリミジニル-1,6-ナフチリジン-5-アミン;
- N-[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-シクロヘキサンジ
アミン;
- N,N-ジメチル-4-[5-(1-ピペラジニル)-1,6-ナフチリジン-7-イル]-ベンゼンアミン;
- 4-[5-(2-メトキシエトキシ)-1,6-ナフチリジン-7-イル]-N,N-ジメチル-ベンゼンアミン;
- 1-[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-4-ピペリジノール;
- 1-[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-3-ピロリジノール;
- 7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-N-(2-フランイルメチル)-1,6-ナフチリジン-5-アミン;
- 7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-N-[3-(1H-イミダゾル-1-イル)プロピル]-1,6-ナフチリ
ジン-5-アミン; 40
- 1-[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-4-ピペリジンカルボキ
サミド;
- 1-[3-[[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]アミノ]プロピル]-2
-ピロリジノン;
- N-[3'-[5-[(3-アミノプロピル)アミノ]-1,6-ナフチリジン-7-イル][1,1'-ピフェニル]-3-
イル]-アセトアミド;
- N-[7-(4'-フルオロ[1,1'-ピフェニル]-4-イル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパン
ジアミン;
- N-[4'-[5-[(3-アミノプロピル)アミノ]-1,6-ナフチリジン-7-イル][1,1'-ピフェニル]-3-
イル]-アセトアミド; 50

N-[7-[4-(1,3-ベンゾジオキソ1-5-イル)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
 N-[7-[4-(2-チエニル)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
 N-[7-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
 N-[7-[4-(3-ピリジンイル)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
 N-[7-(1,3-ベンゾジオキソ1-5-イル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
 N-[7-(6-メトキシ-2-ナフタレニル)-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,3-プロパンジアミン;
 7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-N-(4-ピリジンイルメチル)-1,6-ナフチリジン-5-アミン;
 3-[[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]メチルアミノ]-プロパンニトリル;
 7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-N-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-1,6-ナフチリジン-5-アミン;
 N-[7-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,6-ナフチリジン-5-イル]-1,2-シクロヘキサンジアミン、

10

或いはそのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマーの形態、及びその薬理的に許容される酸添加塩、溶媒和物又は水和物の形態の中から選択される化合物である。本発明では、好ましい酸添加塩が、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロ硫酸塩、ヒドロリン酸塩、ヒドロメタンスルホン酸塩、ヒドロ硝酸塩、ヒドロマレイン酸塩、ヒドロ酢酸塩、ヒドロクエン酸塩、ヒドロフマル酸塩、ヒドロ酒石酸塩、ヒドロシュウ酸塩、ヒドロコハク酸塩、ヒドロ安息香酸塩及びヒドロ-p-トルエンスルホン酸塩の中から選択される。

20

【0031】

用いられるMAPキナーゼ阻害剤は、好ましくは:SC10-323、SX-011、SD-282、SD-169、NP C-037282、SX-004、VX-702、GSK-681323、GSK-856553、ARRY-438162、ARRY-p38-002、ARRY-371797、AS-602801、AS-601245、AS-602183、CEP-1347、KC706、TA-5493、RO-6226、Ro-1487、SC-409及びBIRB-796、或いはそのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマーの形態、及びその薬理的に許容される酸添加塩、プロドラッグ、溶媒和物又は水和物の形態の中から選択される化合物である。

30

用いられるNF- β 信号経路又はIKKキナーゼの阻害剤は、好ましくは、MD-1041、MLN-041及びAVE-0547の中から選択される化合物、或いはそのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマーの形態、及びその薬理的に許容される酸添加塩、溶媒和物又は水和物の形態の中から選択される化合物である。

【0032】

用いられるiNOS-阻害剤は、好ましくは、S-(2-アミノエチル)イソチオ尿素、アミノグアニジン、2-アミノメチルピリジン、AMT、L-カナバニン、2-イミノピペリジン、S-イソプロピルイソチオ尿素、S-メチルイソチオ尿素、S-エチルイソチオ尿素、S-メチルチオシトルリン、S-エチルチオシトルリン、L-NA(N-ニトロ-L-アルギニン)、L-NAME(N-ニトロ-L-アルギニンメチルエステル)、L-NMMA(N-モノメチル-L-アルギニン)、L-NIO(N-イミノエチル-L-オルニチン)、L-NIL(N-イミノエチル-リシン)、(S)-6-アセトイミドイルアミノ-2-アミノ-ヘキサ酸(1H-テトラゾル-5-イル)-アミド(SC-51)、1400W、(S)-4-(2-アセトイミドイルアミノ-エチルスルファニル)-2-アミノ-酪酸(GW274150)、2-[2-(4-メトキシ-ピリジン-2-イル)-エチル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(BYK191023)、2-((R)-3-アミノ-1-フェニル-プロポキシ)-4-クロロ-5-フルオロベンゾニトリル、2-((1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-チアゾル-5-イル-ブチルスルファニル)-6-トリフルオロメチル-ニコチノニトリル、2-((1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-チアゾル-5-イル-ブチルスルファニル)-4-クロロ-ベンゾニトリル、2-((1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-チアゾル-5-イル-ブチルスルファニル)-5-クロロ-ベンゾニトリル、(2S,4R)-2-アミノ-4-(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル)-4-チアゾル-5-イル-ブタン-1-オール、2-(

40

50

(1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-チアゾル-5-イル-ブチルスルファニル)-5-クロロ-ニコチノニトリル、4-((S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-ブチルスルファニル)-6-メトキシ-ニコチノニトリル、置換3-フェニル-3,4-ジヒドロ-1-イソキノリンアミン、例えばAR-C102222など、(1S,5S,6R)-7-クロロ-5-メチル-2-アザ-ピシクロ[4.1.0]ヘプト-2-エン-3-イルアミン(ONO-1714)、(4R,5R)-5-エチル-4-メチル-チアゾリジン-2-イリデンアミン、(4R,5R)-5-エチル-4-メチル-セレナゾリジン-2-イリデンアミン、4-アミノテトラヒドロ-ピオプテリン、(E)-3-(4-クロロ-フェニル)-N-(1-{2-オキソ-2-[4-(6-トリフルオロメチル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ピペリジン-1-イル]-エチルカルバモイル}-2-ピリジン-2-イル-エチル)-アクリルアミド(FR260330)、3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-6-[2-(4-イミダゾール-1-イルメチル-フェノキシ)-エトキシ]-2-フェニル-ピリジン(PPA250)、メチル3-[[[ベンゾ[1,3]ジオキソル-5-イルメチル]-カルバモイル]-メチル]-4-(2-イミダゾール-1-イル-ピリミジン-4-イル)-ピペラジン-1-カルボキシレート(BBS-1)、(R)-1-(2-イミダゾール-1-イル-6-メチル-ピリミジン-4-イル)-ピロリジン-2-カルボキシレート(2-ベンゾ[1,3]ジオキソル-5-イル-エチル)-アミド(BBS-2)及びその医薬用塩、プロドラッグ又は溶媒和物の中から選択される化合物である。

10

【0033】

本発明の範囲内のiNOS-阻害剤として、アンチセンスオリゴヌクレオチド、特にiNOSコーティング核酸を結合するアンチセンスオリゴヌクレオチドを用いることもできる。例えば、WO 01/52902は、iNOSの発現を調節するためのアンチセンスオリゴヌクレオチド、特にiNOSコーティング核酸を結合するアンチセンスオリゴヌクレオチドを記載している。

20

用いられるMRP4-阻害剤は、好ましくは、N-アセチル-ジニトロフェニル-システイン、cGMP、コレート、ジクロフェナク、デヒドロエピアンドロステロン3-グルクロニド、デヒドロエピアンドロステロン3-硫酸塩、ジラゼブ、ジニトロフェニル-s-グルタチオン、エストラジオール17-β-グルクロニド、エストラジオール3,17-二硫酸塩、エストラジオール3-グルクロニド、エストラジオール3-硫酸塩、エストロン3-硫酸塩、フルビプロフェン、フォレート、n5-ホルミル-テトラヒドロフォレート、グリココレート、グリコリトコール酸硫酸塩、イブプロフェン、インドメタシン、インドプロフェン、ケトプロフェン、リトコール酸硫酸塩、メトトレキサート、MK571((E)-3-[[[3-[2-(7-クロロ-2-キノリンイル)エテニル]フェニル]-[[3-ジメチルアミノ)-3-オキソプロピル]チオ]メチル]チオ]-プロパノン酸)、β-ナフチル-β-D-グルクロニド、ニトロベンジルメルカプトプリンリボシド、プロベネシド、PSC833、シルデナフィル、スルフィネピラゾン、タウロケノデオキシコレート、タウロコレート、タウロデオキシコレート、タウロリトコレート、タウロリトコール酸硫酸塩、トポテカン、トレキンジン及びザプリナスト、ジピリダモール、或いはそのラセミ体、エナンチオマー及びジアステレオマーの形態及びその薬理的に許容される酸添加塩及び水和物の形態の中から選択される化合物である。

30

【0034】

特に好ましくは、N-アセチル-ジニトロフェニル-システイン、デヒドロエピアンドロステロン3-硫酸塩、ジラゼブ、ジニトロフェニル-S-グルタチオン、エストラジオール3,17-二硫酸塩、フルビプロフェン、グリココレート、グリコリトコール酸硫酸塩、イブプロフェン、インドメタシン、インドプロフェン、リトコール酸硫酸塩、MK571、PSC833、シルデナフィル、タウロケノデオキシコレート、タウロコレート、タウロリトコレート、タウロリトコール酸硫酸塩、トレキンジン及びザプリナスト、ジピリダモール、或いはそのラセミ体、エナンチオマー及びジアステレオマーの形態及びその薬理的に許容される酸添加塩及び水和物である。

40

用いられるロイコトリエン生合成阻害剤、例えば5-リボキシゲナーゼ(5-LO)阻害剤、cPLA2阻害剤、ロイコトリエンA4ヒドロラーゼ阻害剤又はFLAP阻害剤の中から選択されるものなどは、好ましくは、ジレウトン、チペルカスト、リコフェロン、ダラブラジブ、TA-270、IDEA-033、IDEA-070、NIK-639、ABT-761、フェンレウトン、テボキサリン、Abbott-79175、Abbott-85761、PLT-3514、CMI-903、PEP-03、CMI-977、MLN-977、CMI-947、LDP-977、エフィブラジブ、PLA-695、ベリフラボン、MK-591、MK-886及びBAYx1005、或いはその

50

ラセミ体、エナンチオマー及びジアステレオマーの形態及びその薬理的に許容される酸添加塩、プロドラッグ、溶媒和物及び水和物の形態の中から選択される化合物である。

【0035】

用いられ得る非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)は、好ましくは、ピロキシカム、ジクロフェナク、ナプロキセン、フルルピプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、アンジブプロフェン、ニメスリド、インドメタシン、スリンダク、アザプロパゾン、フェニルブタゾン、アスピリン、メロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、ルマロコキシブ、パレコキシブ、テノキシカム及びエトリコキシブ、或いはそのラセミ体、エナンチオマー及びジアステレオマーの形態及びその薬理的に許容される酸添加塩、プロドラッグ、溶媒和物及び水和物の形態の中から選択される化合物である。

10

用いられ得るCRTH2拮抗薬は、好ましくは、ラマトロバン、AP-761、ODC-9101、SAR-398171、SAR-389644、ラロピプラント、TM-30642、TM-30643及びTM-30089、或いはそのラセミ体、エナンチオマー及びジアステレオマーの形態及びその薬理的に許容される酸添加塩、プロドラッグ、溶媒和物及び水和物の形態の中から選択される化合物である。

用いられ得るDP1-受容体調節剤は、好ましくは、S-5751、ラロピプラント、SAR-389644及びTS-002、或いはそのラセミ体、エナンチオマー及びジアステレオマーの形態及びその薬理的に許容される酸添加塩、プロドラッグ、溶媒和物及び水和物の形態の中から選択される化合物である。

【0036】

用いられ得るトロンボキサン受容体拮抗薬は、好ましくはセラトロダスト、BM-573、(+/-)-ナトリウム[2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノメチル)-インダン-5-イル]アセテート水和物(Z-335)及びKP-496、或いはそのラセミ体、エナンチオマー及びジアステレオマーの形態及びその薬理的に許容される酸添加塩、プロドラッグ、溶媒和物及び水和物の形態の中から選択される化合物である。

20

用いられ得るケモカイン受容体拮抗薬は、好ましくは、BX-471、SH-T-04268-H、MLN-3701、MLN-3897、MLX-010、MLX-025、MLX-011、MLX-031、MLX-045、AVE-0545、CP-481715、INCB-003284、INCB-8696、INCB-15050、INCB-9471、JNJ-27553292、Sch-417690、CCX-282、SB-656933、SCH-527123、SB-656933及びAMD-3100、或いはそのラセミ体、エナンチオマー及びジアステレオマーの形態及びその薬理的に許容される酸添加塩、プロドラッグ、溶媒和物及び水和物の形態の中から選択される化合物である。

30

用いられ得るニューロキニン(NK1又はNK2)拮抗薬は、好ましくは、サレデュタント、ネパデュタント、PRX-96026及びフィゴピタント、或いはそのラセミ体、エナンチオマー及びジアステレオマーの形態及びその薬理的に許容される酸添加塩、プロドラッグ、溶媒和物及び水和物の形態の中から選択される化合物である。

用いられ得るスフィンゴシン1-リン酸塩受容体調節剤は、好ましくは、c-6448及びFTY720、或いはそのラセミ体、エナンチオマー及びジアステレオマーの形態及びその薬理的に許容される酸添加塩、プロドラッグ、溶媒和物及び水和物の形態の中から選択される化合物である。

【0037】

用いられ得る粘液調整剤は、好ましくは、MSI-2216、エルドステイン、フルオロベント、タルニフルメート、INO-4995、BIO-11006、VR-496、フドステイン及びENACブロッカー552617、或いはそのラセミ体、エナンチオマー及びジアステレオマーの形態及びその薬理的に許容される酸添加塩、プロドラッグ、溶媒和物及び水和物の形態の中から選択される化合物である。

40

用いられ得るPPARガンマ作用薬は、好ましくは、ロシグリタゾン、シグリタゾン、ピオグリタゾン及びSMP-028、或いはそのラセミ体、エナンチオマー及びジアステレオマーの形態及びその薬理的に許容される酸添加塩、プロドラッグ、溶媒和物及び水和物の形態の中から選択される化合物である。

用いられ得るRhoキナーゼ阻害剤は、好ましくは、ファスジル、或いはそのラセミ体、エナンチオマー及びジアステレオマーの形態及びその薬理的に許容される酸添加塩、プ

50

ロドラッグ、溶媒和物及び水和物の形態の中から選択される化合物である。

用いられ得るアデノシン受容体調節剤は、好ましくは、CGH-2466、CVT-6883、MRS-1754、UK-432097及びL-971、或いはそのラセミ体、エナンチオマー及びジアステレオマーの形態及びその薬理的に許容される酸添加塩、プロドラッグ、溶媒和物及び水和物の形態の中から選択される化合物である。

【0038】

用いられ得るブラジキニン(BK2又はBK1)拮抗薬は、好ましくは、イカチバント及びMEN-16132、或いはそのラセミ体、エナンチオマー及びジアステレオマーの形態及びその薬理的に許容される酸添加塩、プロドラッグ、溶媒和物及び水和物の形態の中から選択される化合物である。

用いられ得るエンドセリン拮抗薬は、好ましくは、アクテリオン-1、アムプリセンタン、シタクスセンタン、TBC-3711、TBC-3214及びボセンタン、或いはそのラセミ体、エナンチオマー及びジアステレオマーの形態及びその薬理的に許容される酸添加塩、プロドラッグ、溶媒和物及び水和物の形態の中から選択される化合物である。

用いられ得るインターロイキン1-ベータ変換酵素(ICE)阻害剤は、好ましくは、ブラルナカサン、VRT-18858、RU-36384、VX-765及びVRT-43198、或いはそのラセミ体、エナンチオマー及びジアステレオマーの形態及びその薬理的に許容される酸添加塩、プロドラッグ、溶媒和物及び水和物の形態の中から選択される化合物である。

用いられ得るトル様受容体(TLR)調節剤は、好ましくは、レジクイモド、PF-3512676、AVE-0675、ヘプリサブ、IMO-2055、CpG-28、TAK-242、SAR-21609、RC-52743198及び852A、或いはそのラセミ体、エナンチオマー及びジアステレオマーの形態及びその薬理的に許容される酸添加塩、プロドラッグ、溶媒和物及び水和物の形態の中から選択される化合物である。

【0039】

用いられ得るHMG-CoA還元酵素阻害剤は、好ましくは、ロバスタチン、シムバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン及びアボルバスタチン、或いはそのラセミ体、エナンチオマー及びジアステレオマーの形態及びその薬理的に許容される酸添加塩、プロドラッグ、溶媒和物及び水和物の形態の中から選択される化合物である。

用いられ得るVLA-4拮抗薬は、好ましくは、ナタリズマブ、バラテグラスト、TBC-4746、CDP-323及びTL-1102、或いはそのラセミ体、エナンチオマー及びジアステレオマーの形態及びその薬理的に許容される酸添加塩、プロドラッグ、溶媒和物及び水和物の形態の中から選択される化合物である。

用いられ得るICAM-1阻害剤は、好ましくは、BIRT-2584、或いはそのラセミ体、エナンチオマー及びジアステレオマーの形態及びその薬理的に許容される酸添加塩、プロドラッグ、溶媒和物及び水和物の形態の中から選択される化合物である。

用いられ得るSHIP作用薬は、好ましくは、AQX-MN100及びMN-106、或いはそのラセミ体、エナンチオマー及びジアステレオマーの形態及びその薬理的に許容される酸添加塩、プロドラッグ、溶媒和物及び水和物の形態の中から選択される化合物である。

【0040】

用いられ得るTNF 拮抗薬は、好ましくは、インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ、サイトファブ及びエタネルセプト、或いはそのラセミ体、エナンチオマー及びジアステレオマーの形態及びその薬理的に許容される酸添加塩、プロドラッグ、溶媒和物及び水和物の形態の中から選択される化合物である。

用いられ得る気道の膨張を抑制するための物質は、好ましくは、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、プセウドフェドリン、オキシメタゾリン、エピネフリン、ナファゾリン、キシロメタゾリン、プロピルヘキセドリン及びジェボ-デソキシエフェドリン、或いはそのラセミ体、エナンチオマー及びジアステレオマーの形態及びその薬理的に許容される酸添加塩、プロドラッグ、溶媒和物及び水和物の形態の中から選択される化合物である。

用いられ得る鎮咳性物質は、好ましくは、ヒドロコドン、カラミフェン、カルベタペン

10

20

30

40

50

タン及びデクストラメトルファン、或いはそのラセミ体、エナンチオマー及びジアステレオマーの形態及びその薬理的に許容される酸添加塩、プロドラッグ、溶媒和物及び水和物の形態の中から選択される化合物である。

【0041】

これらの化合物は、それら単独又は他の活性物質との組み合わせのいずれかで、静脈内、皮下、筋内、腹腔内又は鼻腔内経路、吸入、又は経皮又は経口経路によって投与され、エアロゾル製剤が吸入に特に好適である。

医薬投与のために、本発明の化合物は、一般的に体重1kg当たり0.001-100mg/kg、好ましくは0.1-15mg/kgの用量で、温血脊椎動物、特にヒトに用いられる。投与のために、それらは1種以上の従来の不活性キャリア及び/又は希釈剤、例えば、トウモロコシスターチ、ラクトース、グルコース、微小質セルロース、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、ステアリールアルコール、カルボキシメチルセルロース又は脂肪性物質、例えば固い脂肪又は好適なそれらの混合物と共に一緒に導入され、従来の生薬製剤、例えば錠剤、被覆錠剤、カプセル、粉末、懸濁液、溶液、スプレー又は座薬を形成する。

10

【0042】

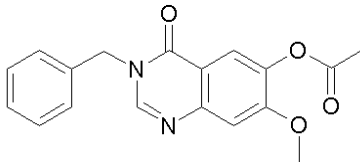
以下の実施例は、本発明を限定することなく説明するためのものである：

出発化合物の調製：

実施例 I

20

【化12】



3-ベンズイル-3,4-ジヒドロ-4-オキソ-6-アセチルオキシ-7-メトキシ-キナゾリン

169gの3,4-ジヒドロ-4-オキソ-6-アセチルオキシ-7-メトキシ-キナゾリン、118.8mLのベンジルプロマイド及び138.2gの炭酸カリウムを、1600mLのアセトンにおいて8時間35-40で加熱した。混合物を15時間室温で攪拌し、続いて2000mLの水と混合した。懸濁液を0まで冷却し、沈殿物を吸引濾過し、400mLの水及び400mLのtert.-ブチルメチルエーテルで洗浄し、及び50で乾燥した。該固体を4000mLの塩化メチレンに溶解し、濾過し、及びエバポレートした。残渣をtert.-ブチルメチルエーテルに懸濁し、吸引濾過し、及び50で乾燥させた。

30

収量:203g(理論量の86%)

R_f値:0.80(シリカゲル、塩化メチレン/エタノール=9:1)

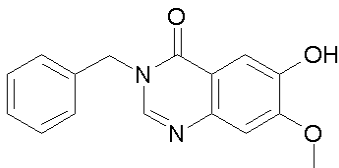
質量スペクトル(ESI⁺):m/z=325[M+H]⁺

【0043】

実施例 II

40

【化13】



3-ベンズイル-3,4-ジヒドロ-4-オキソ-6-ヒドロキシ-7-メトキシ-キナゾリン

方法A:

168.5gの6-ヒドロキシ-7-メトキシ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-4-オンを1200mLのトルエンに溶解し、74.7mLのベンジルアミンを加えた。混合物を15時間還流し、続いて室温まで冷却した。沈殿物を濾過し、tert.-ブチルメチルエーテルで洗浄した。

50

収量:124g(理論量の72%)

方法B:

200gの3-ベンジル-3,4-ジヒドロ-4-オキソ-6-アセチルオキシ-7-メトキシ-キナゾリンを、200mLの水及び1000mLのエタノールに懸濁した。300mLの10N水酸化ナトリウム溶液を室温に加え、混合物を30分で1時間加熱した。172mLの酢酸及び2000mLの水を加えた後、混合物を20時間室温下で攪拌した。沈殿物を吸引濾過し、水及びアセトンで洗浄し、及び60分で乾燥した。

収量:172.2g(理論量の98%)

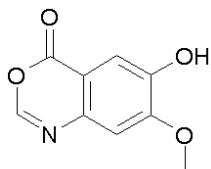
R_f値:0.25(シリカゲル、塩化メチレン/エタノール=19:1)

質量スペクトル(ESI⁺):m/z=283[M+H]⁺

【0044】

実施例III

【化14】



6-ヒドロキシ7-メトキシ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-4-オン

1gの2-アミノ-5-ヒドロキシ-4-メトキシ-安息香酸(メチル2-ニトロ-4,5-ジメトキシ-ベンゾエートと水酸化カリウム溶液を反応させて2-ニトロ-5-ヒドロキシ-4-メトキシ-安息香酸-カリウム塩を形成し、続いて活性炭上のパラジウムの存在下で触媒水素化することによって調製した)及び20mLのトリエチルオルト蟻酸エステルを100まで2.5時間で加熱した。室温まで冷却した後、沈殿物を吸引濾過してジエチルエーテルで洗浄した。

収量:0.97g(理論量の93%)

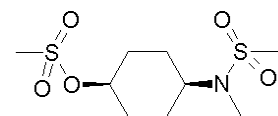
R_f値:0.86(シリカゲル、塩化メチレン/メタノール/酢酸=90:10:1)

質量スペクトル(ESI⁺):m/z=194[M+H]⁺

【0045】

実施例IV

【化15】



シス-1-(メタンスルホニルオキシ)-4-(N-メタンスルホニルN-メチル-アミノ)-シクロヘキサン

シス-1-ヒドロキシ-4-メチルアミノ-シクロヘキサンと塩化メタンスルホン酸をテトラヒドロフラン中においてトリエチルアミンの存在下で反応させることによって調製した。

質量スペクトル(ESI⁺):m/z=286[M+H]⁺

【0046】

以下のものは、実施例IVと同様に得られ得る:

10

20

30

40

【表 1】

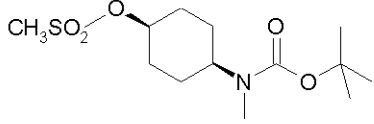
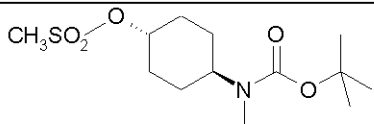
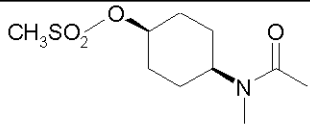
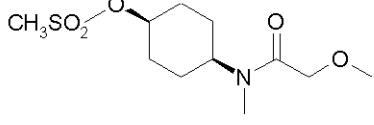
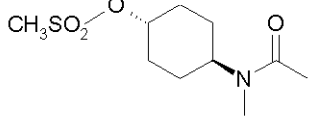
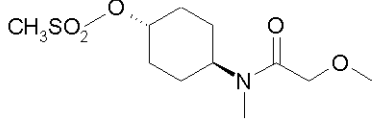
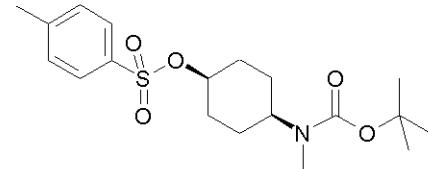
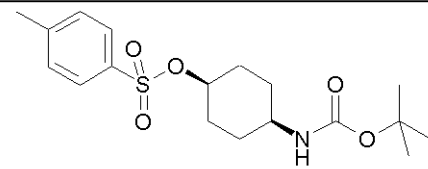
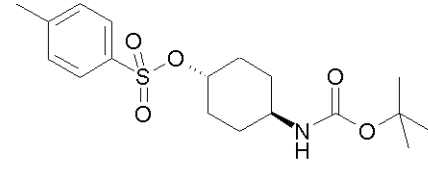
実施例	構造式
IV(1)	
IV(2)	
IV(3)	
IV(4)	
IV(5)	
IV(6)	
IV(7)	

10

20

30

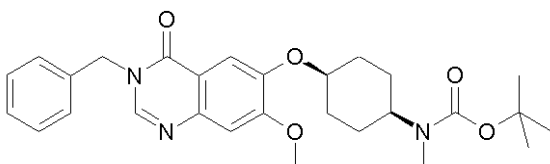
【 0 0 4 7 】

IV(8)	 <p>質量スペクトル (ESI⁺): m/z=308 [M+H]⁺</p>	
IV(9)	 <p>質量スペクトル (ESI⁺): m/z=308 [M+H]⁺</p>	
IV(10)		10
IV(11)		
IV(12)		20
IV(13)		
IV(14)	 <p>質量スペクトル (ESI⁺): m/z=401 [M+NH₄]⁺</p>	
IV(15)	 <p>質量スペクトル (ESI⁺): m/z=370 [M+H]⁺</p>	30
IV(16)	 <p>質量スペクトル (ESI⁺): m/z=387 [M+NH₄]⁺</p>	40

【 0 0 4 8 】

実施例V

【 化 1 6 】



3-ベンズイル-3,4-ジヒドロ-4-オキソ-6-{シス-4-[N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-N-メチル-アミノ]-シクロヘキシル-オキシ}-7-メトキシ-キナゾリン

4gの3-ベンズイル-3,4-ジヒドロ-4-オキソ-6-ヒドロキシ-7-メトキシ-キナゾリン及び8.77gのシス-1-メタンスルホニルオキシ-4-[N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-N-メチル-アミノ]-シクロヘキサンを4.33gの炭酸カリウムの存在下で32mLのN-メチル-ピロリジノン中において100-120 で反応させることによって調製した。

R_f 値:0.78(シリカゲル;酢酸エチル/メタノール=95:5)

質量スペクトル(ESI⁺):m/z=494[M+H]⁺

【0049】

以下のものは、実施例Vと同様に得られ得る：

10

【表2】

実施例	構造式
V(1)	
V(2)	
V(3)	
V(4)	
V(5)	
V(6)	

20

30

40

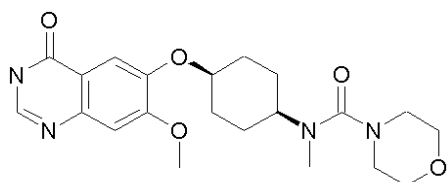
【0050】

V(7)		
V(8)		
V(9)		10
V(10)		
V(11)		20
V(12)		
V(13)		30

【 0 0 5 1 】

実施例VI

【化 1 7】



3,4-ジヒドロ-4-オキソ-6-[シス-4-(N-モルホリノカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル-オキシ]-7-メトキシ-キナゾリン

1.4gの3-ベンジル-3,4-ジヒドロ-4-オキソ-6-[シス-4-(N-モルホリノカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル-オキシ]-7-メトキシ-キナゾリン及び20mLの氷酢酸の混合物を、活性炭上の0.3gのパラジウム(10%Pd)の存在下で80℃において50psiの水素圧力下で反応が完了するまで水素化した。触媒を吸引濾過し、濾過物を乾燥までエバポレートし、15mLの酢酸エチルと混合した。沈殿物を吸引濾過し、5mLの酢酸エチルで洗浄し、及び乾燥した。

収量:0.8g(理論量の70%)

40

50

R_f 値:0.40(シリカゲル、塩化メチレン/メタノール=9:1)

質量スペクトル(ESI⁺):m/z=417[M+H]⁺

【 0 0 5 2 】

以下のものは、実施例VIと同様に得られ得る:

【表 3】

実施例	構造式
VI(1)	
VI(2)	
VI(3)	
VI(4)	
VI(5)	
VI(6)	
VI(7)	

10

20

30

40

【 0 0 5 3 】

VI(8)	
VI(9)	
VI(10)	
VI(11)	
VI(12)	
VI(13)	
VI(14)	
VI(15)	

10

20

30

40

50

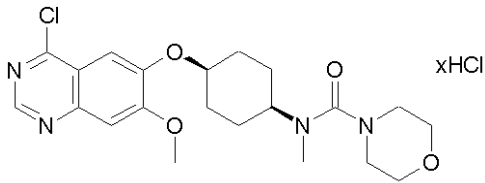
【 0 0 5 4 】

VI(16)	
VI(17)	

【 0 0 5 5 】

実施例VII

【 化 1 8 】



4-クロロ-6-[シス-4-(N-モルホリノカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル-オキシ]-7-メトキシ-キナゾリン-ヒドロクロライド

800mgの3,4-ジヒドロ-4-オキソ-6-[シス-4-(N-モルホリノカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル-オキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、7mLの塩化チオニル及び0.1mLのジメチルホルムアミドを3時間還流した。反応混合物の揮発性成分をロータリーエバポレーターによって除去し、残渣をトルエンと混合して再びロータリーエバポレーターで濃縮した。

質量スペクトル(ESI⁺):m/z=435、437[M+H]⁺

遊離塩基はアルカリ性のワークアップによっても得られ得る。

【 0 0 5 6 】

以下のものは、実施例VIIと同様に得られ得る：

【 表 4 】

実施例	構造式
VII(1)	
VII(2)	
VII(3)	
VII(4)	

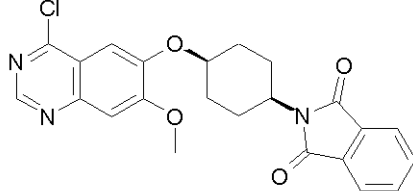
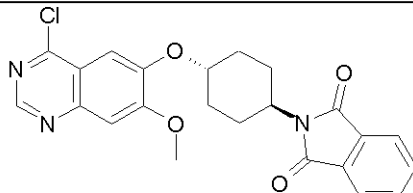
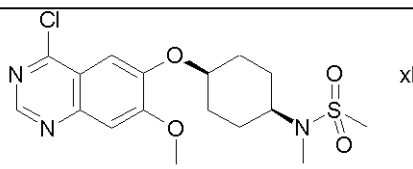
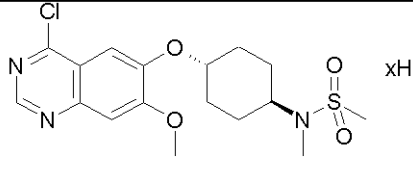
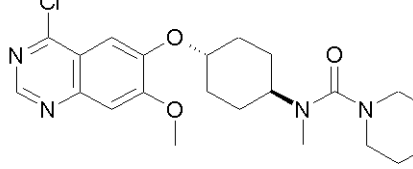
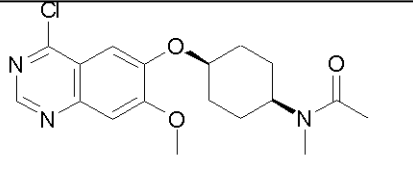
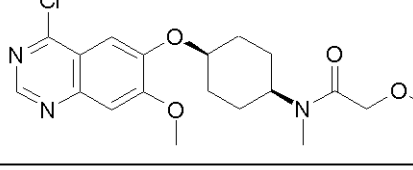
【 0 0 5 7 】

10

20

30

40

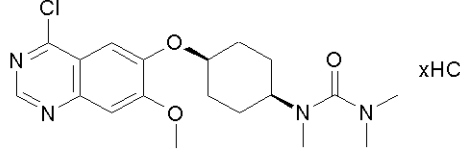
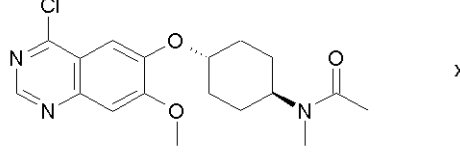
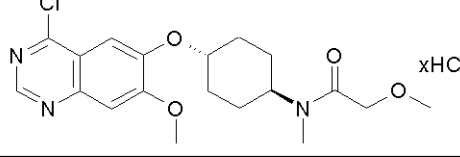
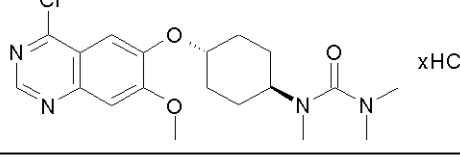
VII (5)	 xHCl
VII (6)	 xHCl
VII (7)	 xHCl
VII (8)	 xHCl
VII (9)	 xHCl
VII (10)	 xHCl
VII (11)	 xHCl

10

20

30

【 0 0 5 8 】

VII(12)	
VII(13)	
VII(14)	
VII(15)	

10

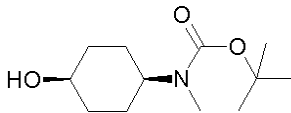
上記化合物の遊離塩基はアルカリ性のワークアップによっても得られ得る。

20

【0059】

実施例VIII

【化19】



シス-1-ヒドロキシ-4-(N-tert-ブチルオキシカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキサン

シス-1-ヒドロキシ-4-メチルアミノ-シクロヘキサンとジ-tert-ブチルピロカーボネートを酢酸エチル中にて室温下で反応させることによって調製した。

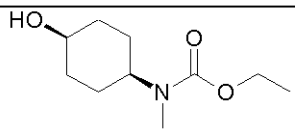
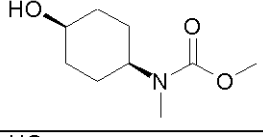
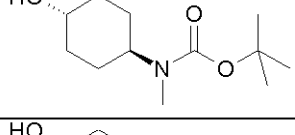
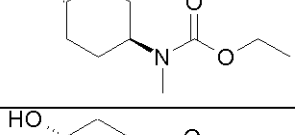
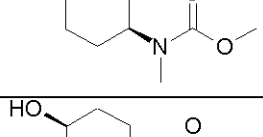
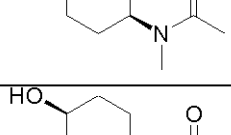
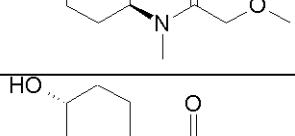
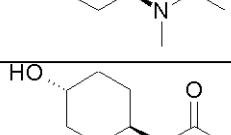
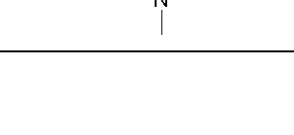
30

質量スペクトル(ESI⁺):m/z=230[M+H]⁺

【0060】

以下のものは、実施例VIIIと同様に得られ得る：

【表 5】

実施例	構造式
VIII (1)	
VIII (2)	
VIII (3)	
VIII (4)	
VIII (5)	
VIII (6)	
VIII (7)	
VIII (8)	
VIII (9)	

10

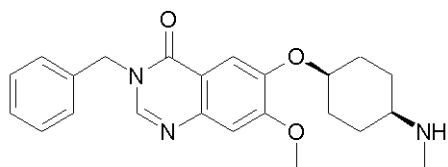
20

30

【 0 0 6 1 】

実施例 IX

【化 2 0】



40

3-ベンズイル-3,4-ジヒドロ-4-オキシ-6-(シス-4-メチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン-ヒドロクロライド

3-ベンジル-3,4-ジヒドロ-4-オキシ-6-{シス-4-[N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-N-メチル-アミノ]-シクロヘキシル-オキシ}-7-メトキシ-キナゾリンをイソプロパノール塩酸塩でエタノール中において40 で処理することによって調製した。

質量スペクトル(ESI⁺): m/z=394[M+H]⁺

【 0 0 6 2 】

50

以下のものは、実施例IXと同様に得られ得る：

【表6】

実施例	構造式
IX(1)	
IX(2)	
IX(3)	

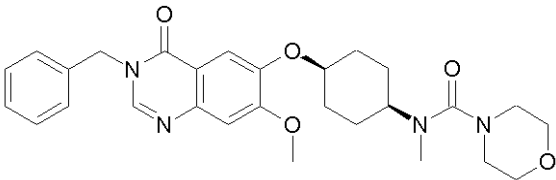
10

【0063】

実施例X

【化21】

20



3-ベンズイル-3,4-ジヒドロ-4-オキソ-6-[シス-4-(N-モルホリノカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル-オキシ]-7-メトキシ-キナゾリン

5mLのアセトニトリルに溶解した1.18mLの塩化モルホリノカルボニルを、3gの3-ベンズイル-3,4-ジヒドロ-4-オキソ-6-(シス-4-メチルアミノ-シクロヘキシル-オキシ)-7-メトキシ-キナゾリン-ヒドロクロライド、2.67mLのN-エチル-ジイソプロピルアミン及び25mLのアセトニトリルの混合物に滴下し、氷浴で冷却した。終夜室温下で攪拌した後、反応混合物を50mLの水及び30mLの酢酸エチルに分けた。水相を50mLの酢酸エチルで抽出し、混合した有機相を20mLの水及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ、及びエバポレートした。残渣をクロマトグラフィーにより塩化メチレン/メタノール(97:3~95:5)を有するシリカゲルカラムに通して精製した。

30

収量:1.5g(理論量の42%)

R_f値:0.60(シリカゲル;塩化メチレン/メタノール=9:1)

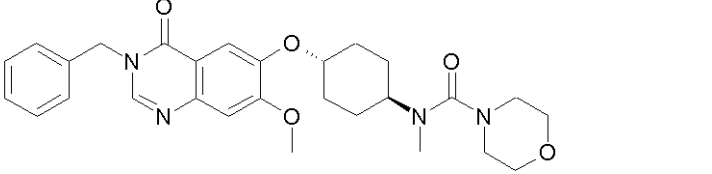
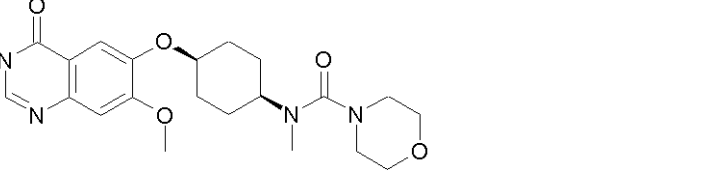
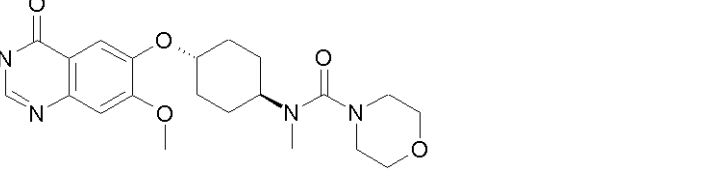
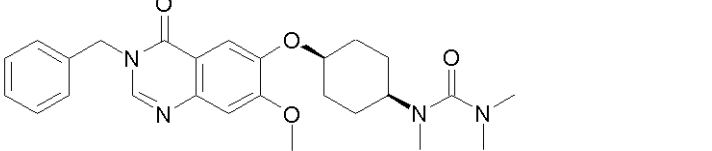
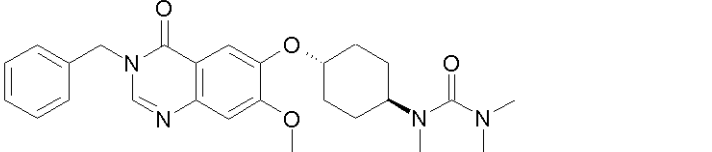
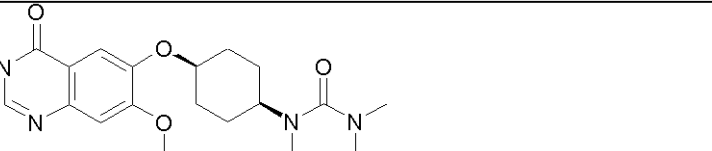
質量スペクトル(ESI⁺):m/z=507[M+H]⁺

【0064】

以下のものは、実施例Xと同様に得られ得る：

40

【表 7】

実施例	構造式
X(1)	
X(2)	
X(3)	
X(4)	
X(5)	
X(6)	

10

20

30

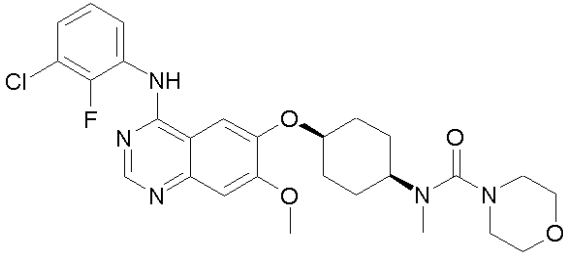
【 0 0 6 5 】

X(7)		
X(8)		
X(9)		10
X(10)		
X(11)		20
X(12)		
X(13)		30
X(14)		
X(15)		40

【 0 0 6 6 】

最終化合物の調製：
実施例1

【化 2 2】



4-[(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[シス-4-(N-モルホリノカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル-オキシ]-7-メトキシ-キナゾリン

10

800mgの3,4-ジヒドロ-4-オキソ-6-[シス-4-(N-モルホリノカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル-オキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、7mLの塩化チオニル及び0.1mLのジメチルホルムアミドを3時間還流した。反応混合物の揮発性成分をロータリーエバポレーターで除去し、残渣をトルエンと混合して再びロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣を30mLのイソプロパノール及び643mgの3-クロロ-2-フルオロ-アニリンと混合した。混合物を1.5時間還流した。続いて、乾燥するまでエバポレートし、残渣を70mLの酢酸エチル及び30mLの10%炭酸カリウム水溶液に分けた。有機相を水及び食塩水で洗浄し、乾燥させ、及びエバポレートした。残渣をクロマトグラフィーにより塩化メチレン/メタノール(95:5~70:30)を有するシリカゲルカラムを通して精製した。

20

収量:580mg(理論量の56%)

R_f値:0.55(シリカゲル;塩化メチレン/メタノール=7:1)

質量スペクトル(ESI⁺):m/z=544、546[M+H]⁺

【0067】

以下のものは、実施例1と同様に得られ得る。

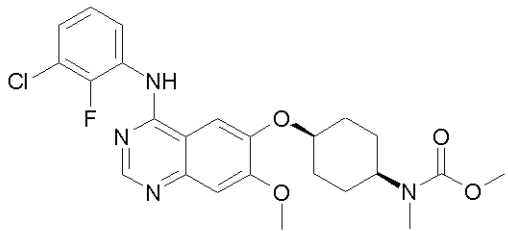
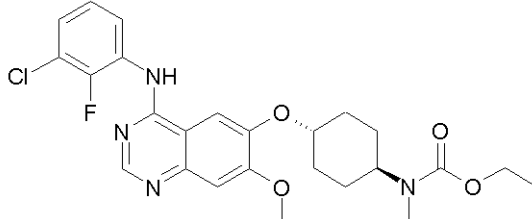
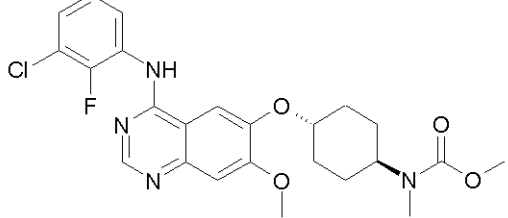
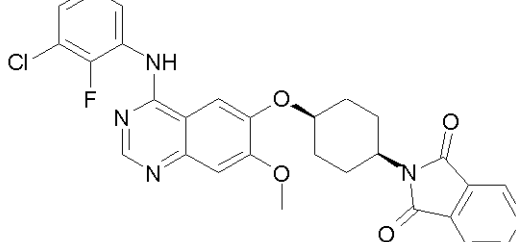
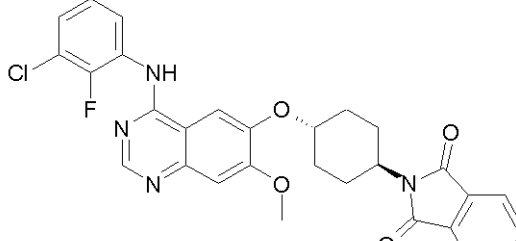
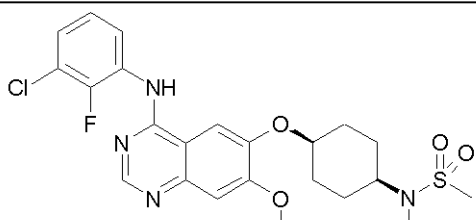
【表 8】

実施例1	構造式
(1)	<p>質量スペクトル(ESI⁺):m/z=544、546[M+H]⁺</p>
(2)	

30

40

【0068】

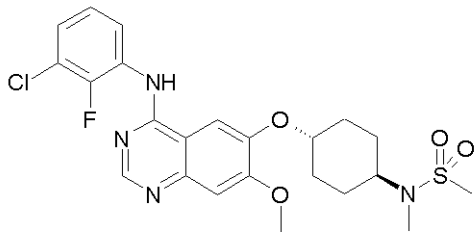
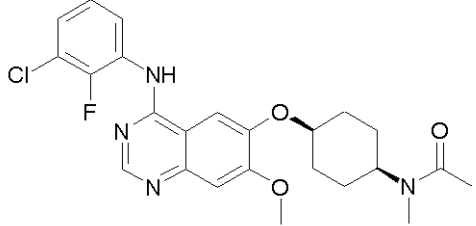
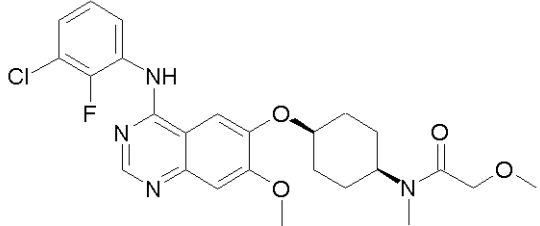
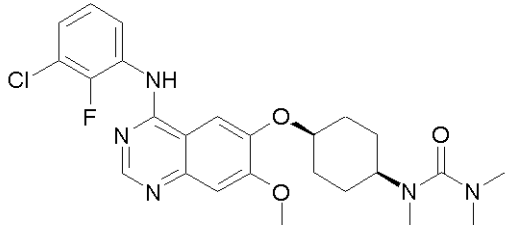
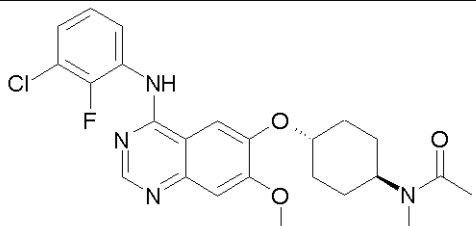
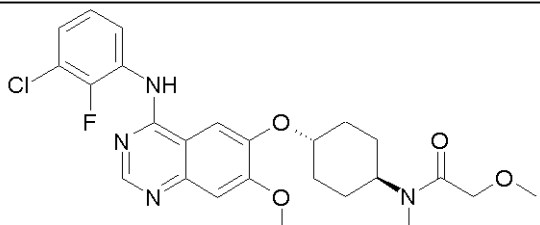
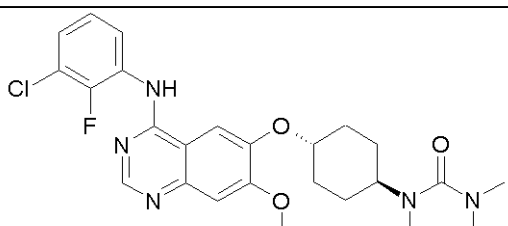
(3)	
(4)	
(5)	
(6)	
(7)	
(8)	

10

20

30

40

(9)	
(10)	
(11)	
(12)	
(13)	
(14)	
(15)	

10

20

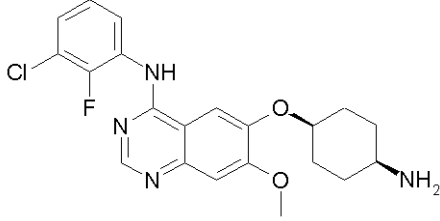
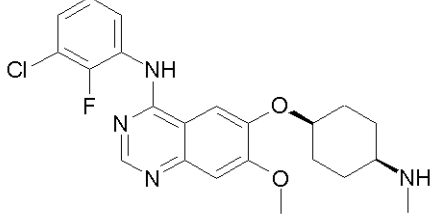
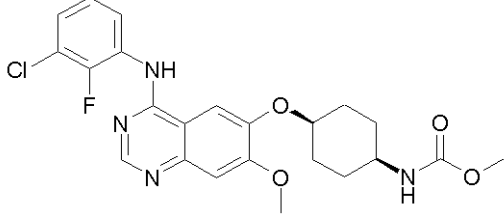
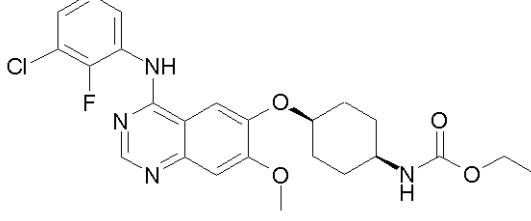
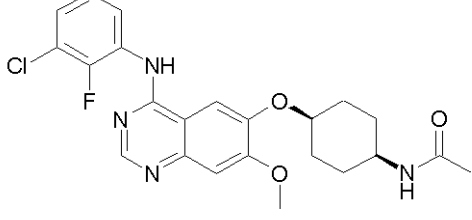
30

40

【 0 0 7 0 】

以下の化合物は、上記化合物と同様に該文献のから公知の他の方法でも得られ得る。

【表 9】

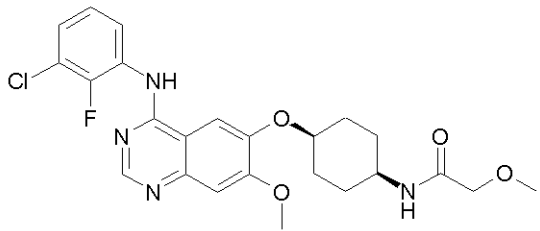
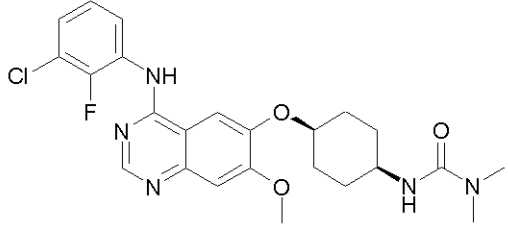
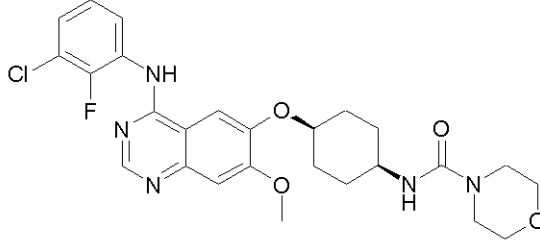
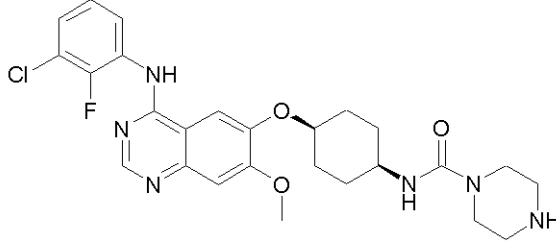
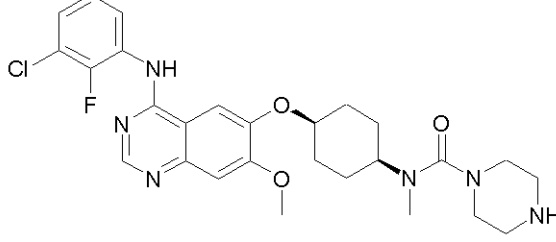
実施例1	構造式
(16)	
(17)	
(18)	
(19)	
(20)	

10

20

30

【 0 0 7 1 】

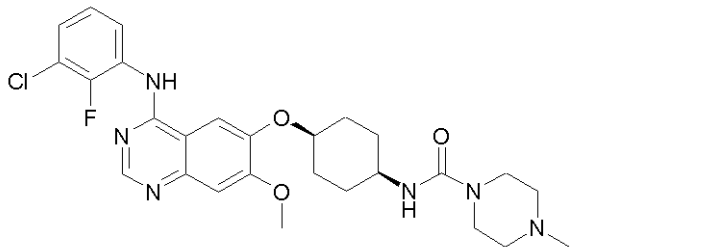
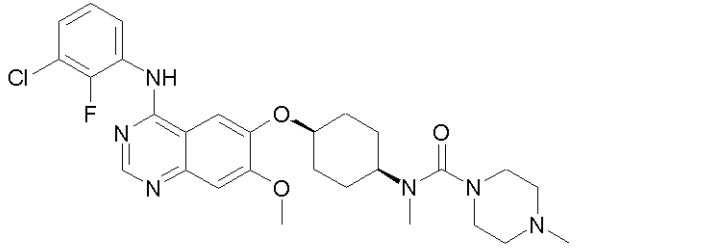
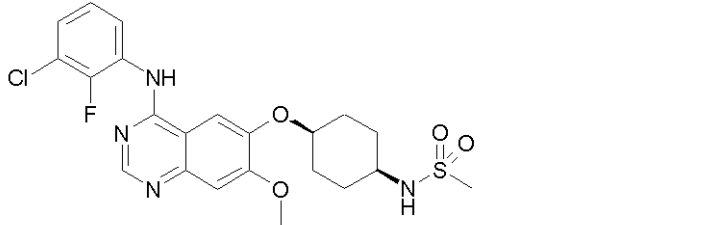
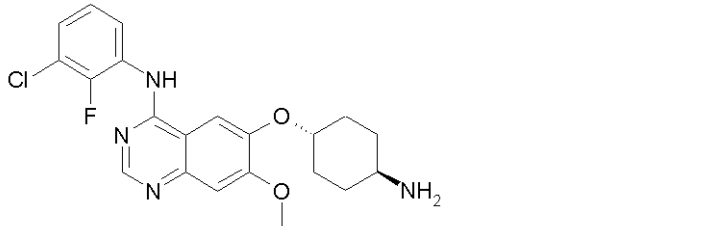
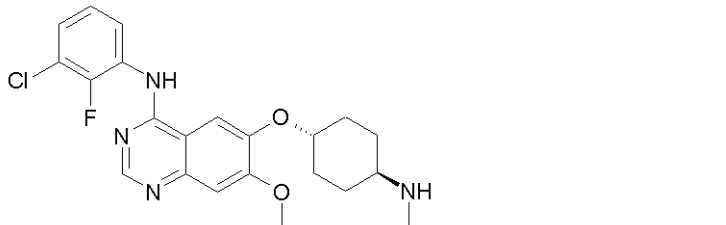
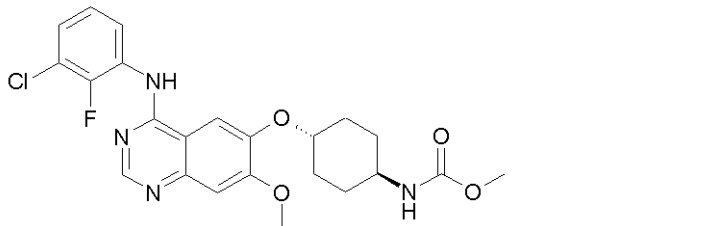
(21)	
(22)	
(23)	 <p>質量スペクトル (ESI⁺): m/z=530、532 [M+H]⁺</p>
(24)	
(25)	

10

20

30

【 0 0 7 2 】

(26)	
(27)	
(28)	
(29)	
(30)	
(31)	

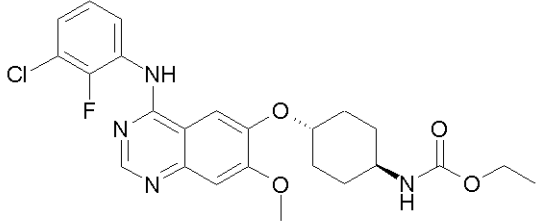
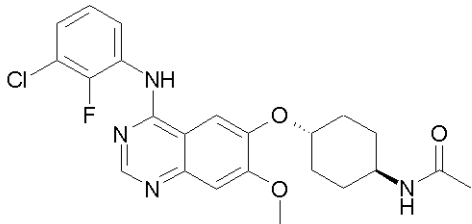
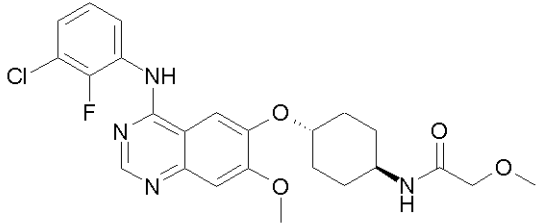
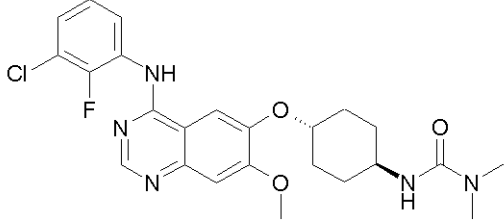
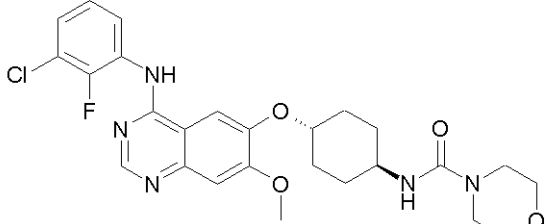
10

20

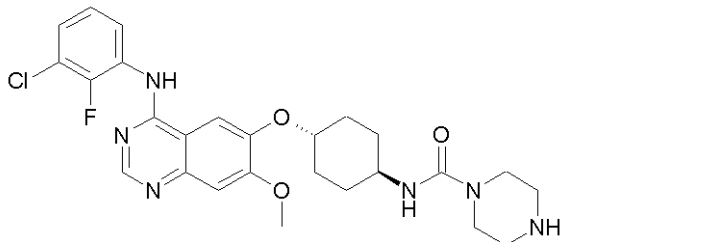
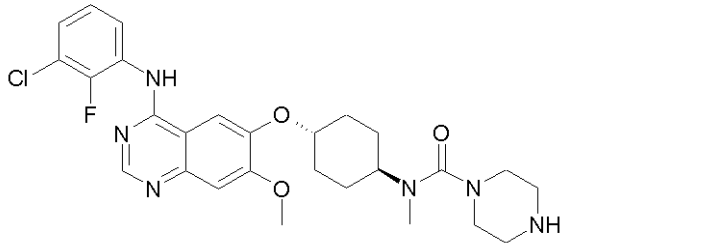
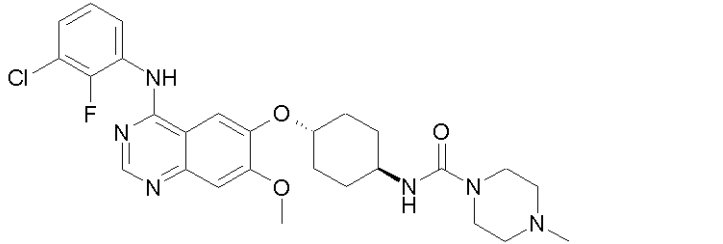
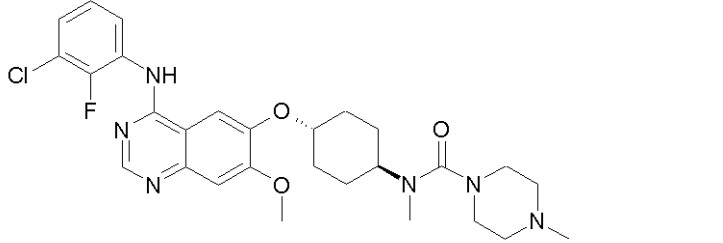
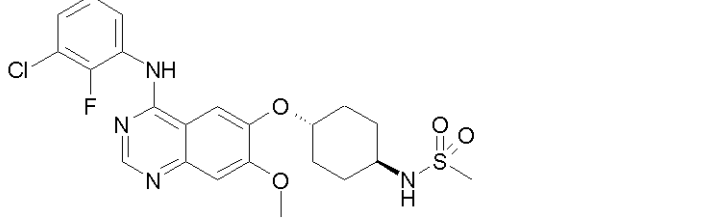
30

40

【 0 0 7 3 】

(32)		10
(33)		20
(34)		30
(35)		30
(36)	 <p data-bbox="384 1406 948 1440">質量スペクトル (ESI⁺): m/z=530、532 [M+H]⁺</p>	30

【 0 0 7 4 】

(37)	
(38)	
(39)	
(40)	
(41)	

10

20

30

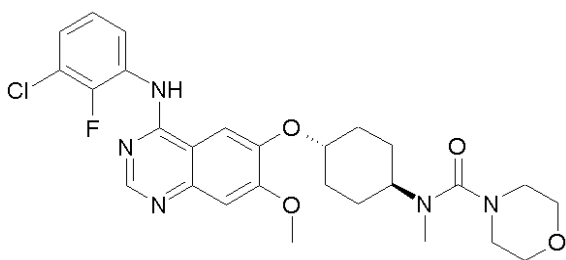
40

50

【 0 0 7 5 】

実施例2

【化23】



4-[(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[トランス-4-(N-モルホリノカルボニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキシル-オキシ]-7-メトキシ-キナゾリン

2600mgの4-[(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[トランス-4-(メチルアミノ)-シクロヘキシル-オキシ]-7-メトキシ-キナゾリン-ヒドロクロライドを20mLのアセトニト

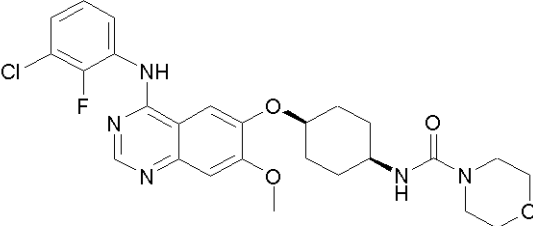
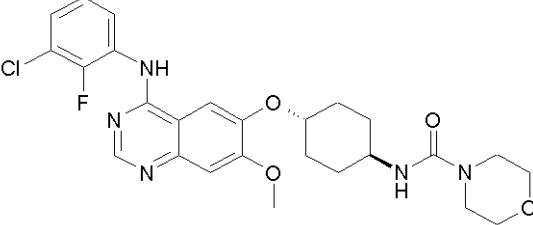
リルに懸濁し、続いて3.1mLのトリエチルアミンを加え、及び5mLのアセトニトリルに溶解した0.723mLのモルホリン-N-カルボニルクロライドを<8 で滴下した。終夜室温下で攪拌した後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機相を水及び食塩水で抽出した。有機相を乾燥し、エバポレートした。残渣をアセトニトリルと共に攪拌し、固体を吸引濾過し、及び乾燥した。

質量スペクトル(ESI⁺):m/z=544、546 [M+H]⁺

【0076】

以下のものは、実施例2と同様に得られ得る。

【表10】

実施例2	構造式
(1)	 <p>質量スペクトル(ESI⁺):m/z=530、532 [M+H]⁺</p>
(2)	 <p>質量スペクトル(ESI⁺):m/z=530、532 [M+H]⁺</p>

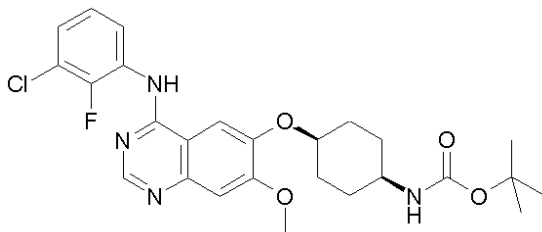
10

20

【0077】

実施例3

【化24】



30

4-[(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[シス-4-(tert.-ブトキシカルボニル-アミノ)-シクロヘキシル-オキシ]-7-メトキシ-キナゾリン

5gの4-[(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-ヒドロキシ-7-メトキシ-キナゾリン及び8.7gの実施例IV(16)の化合物を4.3gの炭酸カリウムの存在下で40mLのN,N-ジメチルホルムアミド中において80 で反応させることによって調製した。

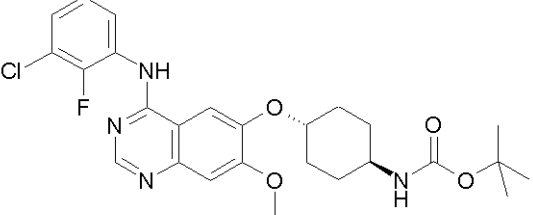
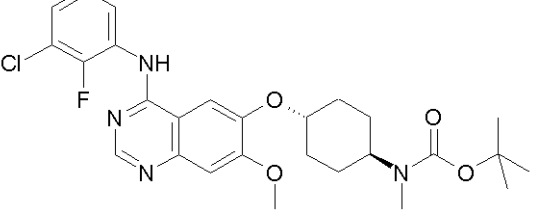
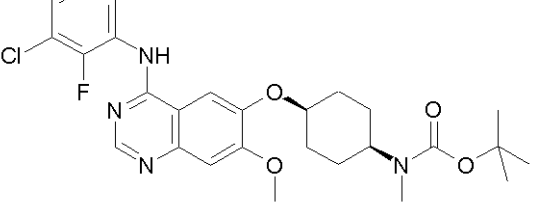
40

質量スペクトル(ESI⁺):m/z=517、519[M+H]⁺

【0078】

以下のものは、実施例3と同様に得られ得る。

【表 1 1】

実施例3	構造式
(1)	 <p>質量スペクトル (ESI⁺): m/z=517、519 [M+H]⁺</p>
(2)	 <p>質量スペクトル (ESI⁺): m/z=531、533 [M+H]⁺</p>
(3)	 <p>質量スペクトル (ESI⁺): m/z=531、533 [M+H]⁺</p>

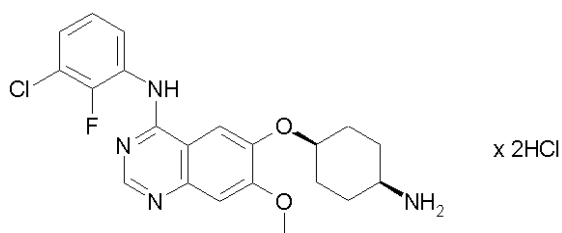
10

20

【 0 0 7 9 】

実施例 4

【 化 2 5 】



30

4-[(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[シス-4-(アミノ)-シクロヘキシル-オキシ]-7-メトキシ-キナゾリン-ジヒドロクロライド

843mgの実施例3の化合物を3.3mLのイソプロパノール塩酸塩(5-6M)で8mLのジクロロメタンにおいて室温下で処理することによって調製した。

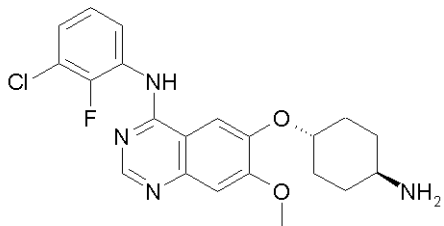
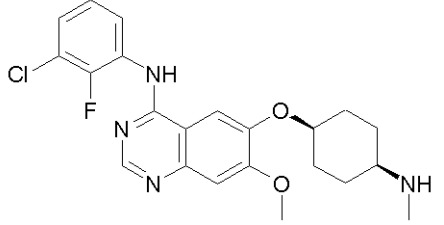
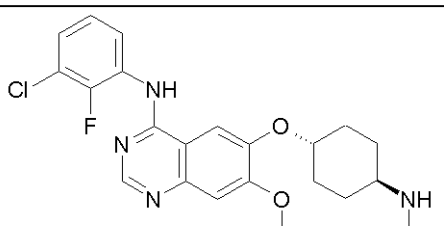
質量スペクトル (ESI⁺): m/z=417、419 [M+H]⁺

40

【 0 0 8 0 】

以下の化合物は実施例4と同様に得られ得る。

【表 1 2】

実施例4	構造式
(1)	 <p>質量スペクトル (ESI⁺): m/z=417、419 [M+H]⁺</p>
(2)	 <p>質量スペクトル (ESI⁺): m/z=431、433 [M+H]⁺</p>
(3)	 <p>質量スペクトル (ESI⁺): m/z=431、433 [M+H]⁺</p>

10

20

【 0 0 8 1 】

実施例5

75mgの活性物質を含有する被覆錠剤

1個の錠剤コアは以下を含有する：

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

30

調製：

該活性物質を、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規定量の半分のステアリン酸マグネシウムと混合した。直径約13mmの空白を錠剤製造機につくり、これらに1.5mmのメッシュサイズを有する篩を介して好適な機械によって詰め、残りのステアリン酸マグネシウムと混合した。この顆粒を錠剤製造機で圧縮し、所望の形状の錠剤を形成した。

40

コアの質量：230mg

ダイ：9mm、凸状

製造した錠剤コアを、本質的にヒドロキシプロピルメチルセルロースからなるフィルムで被覆した。最終的なフィルム-被覆錠剤をビーズワックスで磨いた。

被覆錠剤の質量：245mg

【 0 0 8 2 】

実施例6

50

100mgの活性物質を含有する錠剤

組成:

1個の錠剤は以下を含有する:

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

調製方法:

該活性物質、ラクトース及びスターチを共に混合し、ポリビニルピロリドン水溶液で均一に湿らせた。湿った組成物を篩い分け(2.0mmメッシュサイズ)し、ラックタイプの乾燥機で50にて乾燥させた後、再び篩い分け(1.5mmメッシュサイズ)し、潤滑剤を加えた。最終混合物を圧縮して錠剤を形成した。

錠剤の質量:220mg

直径:10mm、二面体、両面をカットして片面に刻みを入れた

【0083】

実施例7

150mgの活性物質を含有する錠剤

組成:

1個の錠剤は以下を含有する:

活性物質	150.0mg
粉末化ラクトース	89.0mg
コーンスターチ	40.0mg
コロイダルシリカ	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

調製:

該活性物質をラクトース、コーンスターチ及びシリカと混合し、20%ポリビニルピロリドン水溶液で湿らせ、及び1.5mmのメッシュサイズを有する篩に通した。45で乾燥させた顆粒を同じ篩に再び通し、規定量のステアリン酸マグネシウムと混合した。錠剤を混合物からプレスした。

錠剤の質量:300mg

ダイ:10mm、平面

【0084】

実施例8

150mgの活性物質を含有するハードゼラチンカプセル

1個のカプセルは以下を含有する:

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

調製:

該活性物質を賦形剤と混合し、0.75mmのメッシュサイズを有する篩に通し、及び好適な装置で均一に混合した。最終混合物をサイズ1のハードゼラチンカプセルに充填した。

カプセル充填物:約320mg

カプセルシェル:サイズ1のハードゼラチンカプセル

【0085】

10

20

30

40

50

実施例9

150mgの活性物質を含有する座薬

1個の座薬は以下を含有する：

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

調製：

座薬の塊を融解した後、該活性物質をそこに均一に分散させ、融解物を冷たい鋳型に注いだ。 10

【0086】

実施例10

50mgの活性物質を含有する懸濁液

100mLの懸濁液は以下を含有する：

活性物質	1.00g	
カルボキシメチルセルロース-Na-塩	0.10g	
メチルp-ヒドロキシベンゾエート	0.05g	
プロピルp-ヒドロキシベンゾエート	0.01g	
グルコース	10.00g	20
グリセロール	5.00g	
70%ソルビトール溶液	20.00g	
香料	0.30g	
蒸留水	100mLまで	

調製：

蒸留水を70 まで加熱した。メチル及びプロピルp-ヒドロキシベンゾエート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共に、攪拌しながらそこに溶解させた。溶液を室温まで冷却し、活性物質を加えて攪拌しながらそこに均一に分散させた。糖、ソルビトール溶液及び香料を加えて溶解させた後、懸濁液を攪拌しながら排気し、空気を除去した。 30

5mLの懸濁液は50mgの活性物質を含有した。

【0087】

実施例11

10mgの活性物質を含有するアンプル

組成：

活性物質	10.0mg
0.01N塩酸	適量
二回蒸留した水	2.0mLまで

調製：

該活性物質を必要量の0.01NのHClに溶解し、共通の塩で等張性にし、滅菌濾過し、及び 40
2mLのアンプルに移した。

【0088】

実施例12

50mgの活性物質を含有するアンプル

組成：

活性物質	50.0mg
0.01N塩酸	適量
二回蒸留した水	10.0mLまで

調製：

該活性物質を必要量の0.01NのHClに溶解し、共通の塩で等張性にし、滅菌濾過し、及び 50

10mLのアンブルに移した。

【 0 0 8 9 】

実施例13

5mgの活性物質を含有する粉末吸入用カプセル

1個のカプセルは以下を含有する：

活性物質	5.0mg
吸入用ラクトース	15.0mg
	20.0mg

調製：

該活性物質を吸入用ラクトースと混合した。混合物をカプセルにカプセル製造機で充填した(空のカプセルの質量は約50mg)。 10

カプセルの質量:70.0mg

カプセルのサイズ:3

【 0 0 9 0 】

実施例14

2.5mgの活性物質を含有する携帯型噴霧器のための吸入用溶液

1つのスプレーは以下を含有する：

活性物質	2.500mg
塩化ベンズアルコニウム	0.001mg
1N塩酸	適量
エタノール/水(50/50)	15.000mgまで

調製：

該活性物質及び塩化ベンズアルコニウムをエタノール/水(50/50)に溶解した。溶液のpHを1N塩酸で調節した。得られた溶液を濾過し、携帯用噴霧器(カートリッジ)における使用のための好適な容器に移した。

容器含有量:4.5g

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/061842

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D239/94 A61K31/505 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/028469 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BRADBURY ROBERT HUGH [GB] 31 March 2005 (2005-03-31) page 5, line 15 - page 5, line 21; claims 1-36; examples 1-12	1-9
A	WO 2005/028470 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BRADBURY ROBERT HUGH [GB] 31 March 2005 (2005-03-31) page 5, line 15 - page 5, line 21; claims 1-44; examples 1-9	1-9
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier 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
2 April 2008		10/04/2008
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 Schmid, Arnold

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/061842

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005028469 A	31-03-2005	AT 352550 T	15-02-2007
		AU 2004274227 A1	31-03-2005
		BR PI0414532 A	07-11-2006
		CA 2538752 A1	31-03-2005
		DE 602004004553 T2	25-10-2007
		DK 1667992 T3	30-04-2007
		ES 2279441 T3	16-08-2007
		HK 1091489 A1	01-06-2007
		HR 20070113 T3	30-04-2007
		IS 8412 A	12-04-2006
		JP 4036885 B2	23-01-2008
		JP 2007505875 T	15-03-2007
		JP 2008037874 A	21-02-2008
		KR 20060089742 A	09-08-2006
		MX PA06003113 A	20-06-2006
		UY 28522 A1	29-04-2005
		WO 2005028470 A	31-03-2005
DE 602004004811 T2	22-11-2007		
ES 2281007 T3	16-09-2007		
HK 1091486 A1	22-06-2007		
JP 2007505878 T	15-03-2007		
US 2007037837 A1	15-02-2007		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/061842

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C07D239/94 A61K31/505 A61P35/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte(r) Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07D A61K A61P		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2005/028469 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BRADBURY ROBERT HUGH [GB] 31. März 2005 (2005-03-31) Seite 5, Zeile 15 - Seite 5, Zeile 21; Ansprüche 1-36; Beispiele 1-12	1-9
A	WO 2005/028470 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BRADBURY ROBERT HUGH [GB] 31. März 2005 (2005-03-31) Seite 5, Zeile 15 - Seite 5, Zeile 21; Ansprüche 1-44; Beispiele 1-9	1-9
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
2. April 2008		10/04/2008
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5816 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 940-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 940-3016		Bevollmächtigter Beauftragter Schmid, Arnold

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT				Internationales Aktenzeichen	
Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören				PCT/EP2007/061842	
Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung		
WO 2005028469 A	31-03-2005	AT 352550 T	15-02-2007		
		AU 2004274227 A1	31-03-2005		
		BR PI0414532 A	07-11-2006		
		CA 2538752 A1	31-03-2005		
		DE 602004004553 T2	25-10-2007		
		DK 1667992 T3	30-04-2007		
		ES 2279441 T3	16-08-2007		
		HK 1091489 A1	01-06-2007		
		HR 20070113 T3	30-04-2007		
		IS 8412 A	12-04-2006		
		JP 4036885 B2	23-01-2008		
		JP 2007505875 T	15-03-2007		
		JP 2008037874 A	21-02-2008		
		KR 20060089742 A	09-08-2006		
		MX PA06003113 A	20-06-2006		
		UY 28522 A1	29-04-2005		
		WO 2005028470 A	31-03-2005	AT 353888 T	15-03-2007
DE 602004004811 T2	22-11-2007				
ES 2281007 T3	16-09-2007				
HK 1091486 A1	22-06-2007				
JP 2007505878 T	15-03-2007				
US 2007037837 A1	15-02-2007				

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, 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, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(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 ユンク ビルジット

ドイツ連邦共和国 8 8 4 7 1 ラウプハイム シュローゼッカー 9

F ターム (参考) 4C063 AA01 BB08 CC31 DD07 EE01

4C084 AA19 MA02 NA05 ZA59 ZA66 ZB26

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC46 BC50 BC73 GA07 GA09 GA12

MA01 MA02 MA04 NA14 ZA59 ZA66 ZB26