

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4436965号
(P4436965)

(45) 発行日 平成22年3月24日(2010.3.24)

(24) 登録日 平成22年1月8日(2010.1.8)

(51) Int. Cl.		F I
C07D 239/94	(2006.01)	C07D 239/94
A61K 31/517	(2006.01)	A61K 31/517
A61P 1/16	(2006.01)	A61P 1/16
A61P 3/10	(2006.01)	A61P 3/10
A61P 9/00	(2006.01)	A61P 9/00

請求項の数 6 (全 27 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-525397 (P2000-525397)
(86) (22) 出願日	平成10年12月11日(1998.12.11)
(65) 公表番号	特表2001-526273 (P2001-526273A)
(43) 公表日	平成13年12月18日(2001.12.18)
(86) 国際出願番号	PCT/EP1998/008097
(87) 国際公開番号	W01999/032460
(87) 国際公開日	平成11年7月1日(1999.7.1)
審査請求日	平成17年12月2日(2005.12.2)
(31) 優先権主張番号	197 56 388.0
(32) 優先日	平成9年12月18日(1997.12.18)
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)

(73) 特許権者	397056695
	サノフィーアベンティス・ドイツラン ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク テル・ハフツング
	ドイツ連邦共和国デー65929フラン クフルト・アム・マイン、ブリュニングシ ユトラーセ50
(74) 代理人	100127926
	弁理士 結田 純次
(74) 代理人	100091731
	弁理士 高木 千嘉
(74) 代理人	100080355
	弁理士 西村 公佑

最終頁に続く

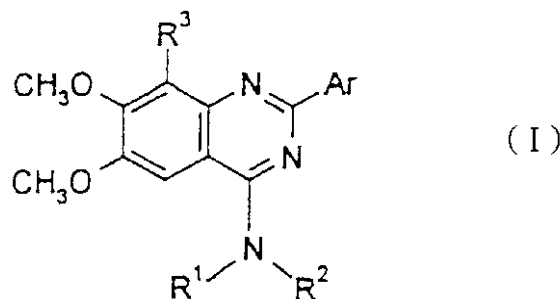
(54) 【発明の名称】 置換された2-アリアル-4-アミノキナゾリン、それらの製造方法及び医薬としての使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物

【化1】



10

及び/又は式Iの化合物の立体異性体形態及び/又はそのような形態のすべての比率の混合物及び/又は式Iの化合物の生理学的に許容し得る塩。

式Iにおいて、R¹及びR²の一方は

1. (C₁ - C₃) - アルキル (このアルキルはピリジンによりモノ置換されている)、
2. (C₅ - C₆) - シクロアルキル (このシクロアルキルは置換されていないか又は
 - 2.1 (C₁ - C₄) - アルキル、
 - 2.2 - OH、

20

2.3 - O - (C₁ - C₄) - アルキル
により置換されている) であり、そして
R¹及びR²のもう一方は

1 . 水素、

2 . (C₁ - C₃) - アルキルであり、

R³は水素又はメトキシであり、

Arはフェニル〔このフェニルは

1 . ハロゲン、

2 . - NO₂、

3 . - O - (C₁ - C₃) - アルキル、

4 . 置換されていないか又はハロゲンによりモノ - 、ジ - 又はトリ置換された (C₁ - C₂) - アルキル、

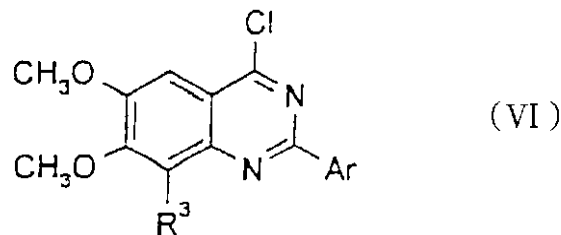
5 . - C(O) - NH₂

によりモノ - 、ジ - 又はトリ置換されている) である。

【請求項 2】

式VIの化合物

【化 2】



を式HN(R¹)R²のアミン(式中、R¹、R²、R³及びArは請求項1で定義した意味を有する)と反応させることからなる請求項1に記載の式Iの化合物の製造方法。

【請求項 3】

医薬として使用するための請求項1に記載の式Iの化合物及び/又はその生理学的に許容し得る塩。

【請求項 4】

請求項1に記載の式Iの少なくとも一つの化合物及び/又はその生理学的に許容し得る塩の有効な量を生理学的に許容し得る担体と一緒にしてなる医薬製剤。

【請求項 5】

請求項1に記載の式Iの化合物及び/又はその生理学的に許容し得る塩の低いcGMP水準と関連する病気の治療又は予防のための医薬の製造のための使用。

【請求項 6】

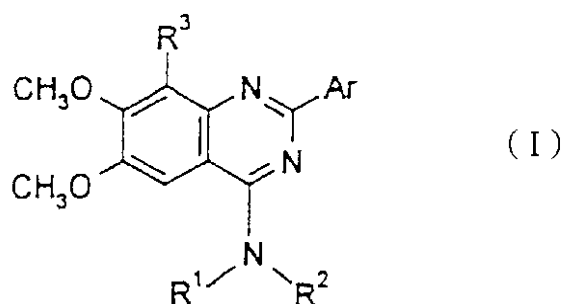
請求項1に記載の式Iの化合物及び/又はその生理学的に許容し得る塩の心臓血管疾患、内皮機能不全、心拡張不全、アテローム性動脈硬化症、高血圧症、安定又は不安定狭心症、血栓症、再狭窄症、心筋梗塞、発作、心不全症、肺循環昇圧、勃起不全、気管支喘息、慢性腎不全又は糖尿病の治療又は予防のための又は肝硬変の治療のための又は制限された学習能力又は記憶力を改善するための医薬の製造のための使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、例えば高血圧症、狭心症、心不全症、血栓症又はアテローム性動脈硬化症のような心臓血管疾患の予防及び治療のための医薬の製造に適する式Iの化合物

【化 3】



に関する。式 I の化合物は環状グアノシンーリン酸 (c G M P) の生体内 (endogenous) 生産を調節する能力を有し、一般に c G M P バランスの障害と関連する病気の治療及び予防に適する。

10

【 0 0 0 2 】

環状グアノシンーリン酸 (c G M P) は c G M P 依存性プロテインキナーゼ、ホスホジエステラーゼ及びイオンチャンネルの調節により数多くの種々の効果を誘発する重要な細胞内伝達物質である。効果の例は平滑筋の弛緩、血小板活性化の阻害及び平滑筋細胞増殖及び白血球付着の阻害である。c G M P は多くの細胞外及び細胞内刺激に対する応答として粒状及び可溶性のグアニレートシクラーゼにより生産される。粒状グアニレートシクラーゼの場合、刺激は本質的に例えば心房性ペプチド又は大脳ナトリウム排泄性ペプチドのようなペプチドシグナル物質により起こる。しかしながら、サイトゾルであり、ヘテロ二量体ヘムタンパク質である可溶性グアニレートシクラーゼ (s G C) は本質的に低分子量の酵素的に形成された因子の群により制御される。最も重要な刺激物質は一酸化窒素 (N O) 又は近縁物質であり、その他の因子例えば一酸化炭素又はヒドロキシル基の重要性はなお大部分が解明されていない。ペンタ配位ヘム - ニトロシル錯体の形成を伴う N O のヘムとの結合は活性化機構として論じられている。それと関連して基底状態で鉄に結合していたヒスチジンの放出は酵素を活性化された配座に変換する。活性の可溶性のグアニレートシクラーゼはそれぞれ 1 つの - 及び 1 つの - サブユニットで構成される。多くの種類のサブユニットが報告されており、それらは種々の発生段階における配列、組織特異的分布及び発現の点で互いに異なる。サブタイプ $_1$ 及び $_1$ は大部分が脳及び肺において発現され、一方 $_2$ は主として肝臓及び腎臓に見いだされる。ヒト胎児脳においてサブタイプ $_2$ を検出することが可能であった。 $_3$ 及び $_3$ と称するサブユニットがヒト脳から単離されそして $_1$ 及び $_1$ と相同であった。より最近の研究は $_2$ サブユニットについて触媒領域に挿入断片を含むことを示している。すべてのサブユニットは触媒領域の部分において大きな相同性を示す。酵素はおそらくヘテロ二量体当たり 1 つのヘムを含有しており、これは $_1$ - C y s - 7 8 及び / 又は $_1$ - H i s - 1 0 5 を介して結合し、調節中心の一部をなす。

20

30

【 0 0 0 3 】

病理学的条件下において、グアニレートシクラーゼ活性化因子の形成は減少することがあり得るか、又は遊離基の出現の増加によりその分解の増大の起こることがあり得る。これにより招来される s G C の活性化の減少はそれぞれの c G M P が仲介する細胞応答の減少を経て血圧上昇、血小板活性化及び細胞増殖及び細胞付着の増加を引き起こす。その結果、内皮機能不全、アテローム性動脈硬化症、高血圧症、安定及び不安定狭心症、血栓症、心筋梗塞、発作又は勃起不全が発生する。

40

【 0 0 0 4 】

s G C の薬理的刺激は c G M P 生産の正常化のための一つの可能性を提供しそしてそれによりこれらの病気の治療又は予防を可能にする。s G C の薬理的刺激のため、現在まで、例えば、硝酸塩のような化合物がもっぱら使用されてきたが、その作用は N O の中間放出に基づく。この治療方法の欠点は耐性の発生、そしてそれにより高い投与量が必要になることである。

【 0 0 0 5 】

種々のキナゾリン及びキナゾリンの薬理的な作用は既に知られている。 2 - (p - クロロ

50

フェニル) - 4 - (1 - ジエチルアミノ - 4 - ペンチルアミノ) - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン二塩酸塩が発表されたが、抗マラリア作用を有する化合物に関連する能力については述べていない (R.L. McKee, M.K. McKee及びR.W. Bost, J. Amer. Chem. Soc. 68巻、1902-1903ページ (1946年))。

【 0 0 0 6 】

2 - アルキルキナゾリンが気管支拡張及び降圧性化合物として開示されている (US-A-3 594 480)。4 - アミノ置換基にニトрат基を含む特別の2 - フェニルキナゾリンが抗アンギナ剤として記載されている (DE-A-2 338 669)。ホスホナト基を含む2 - アリールキナゾリンがさらに高脂血症、高血圧症及び糖尿病の治療のための薬剤として記載されている (EP-A-0 655 456)。

10

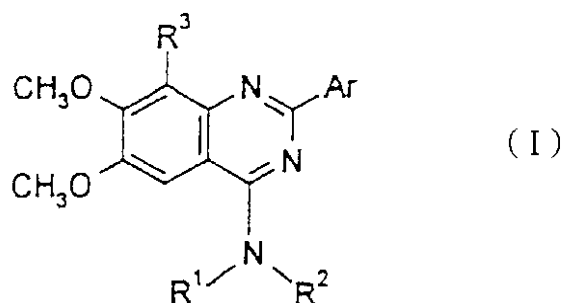
【 0 0 0 7 】

障害を受けた c G M P バランスと関連する疾病状態の治療及び予防に適する環状グアノシンーリン酸 (c G M P) の生体内生産の調節のために有効な化合物を発見しようとする試みの中で、今回、グアニレートシクラーゼの強い活性化をもたらし、それにより低い c G M P 水準と関連する病気の治療に適する式 I のキナゾリンを見いだした。

【 0 0 0 8 】

従って本発明は式 I の化合物

【 化 4 】



20

及び / 又は式 I の化合物の立体異性体形態及び / 又はそのような形態のすべての比率の混合物及び / 又は式 I の化合物の生理学的に許容し得る塩に関する。

【 0 0 0 9 】

式 I において、R¹及びR²は同じか又は異なり、互いに独立して

30

- 1 . 水素、
- 2 . (C₁ - C₅) - アルキル、
- 3 . (C₁ - C₅) - アルキル (このアルキルは
 - 3.1 - O H、
 - 3.2 - O - (C₁ - C₆) - アルキル、
 - 3.3 - S H、
 - 3.4 - S R⁴ (式中、R⁴は (C₁ - C₆) - アルキルである)、
 - 3.5 - N (R⁶) R⁷ (式中、R⁶及びR⁷は同じか又は異なり、互いに独立して水素又は (C₁ - C₆) - アルキルである)、

【 0 0 1 0 】

40

- 3.6 - C (O) - N (R⁶) R⁷ (式中、R⁶及びR⁷は同じか又は異なり、互いに独立して水素又は (C₁ - C₆) - アルキルであるか、又はR⁶及びR⁷はそれらが結合しているN原子と一緒にモルホリン、ピペラジン、イミダゾール、ピペリジン、ピロリジン、チオモルホリン、1 - オキソチオモルホリン、1, 1 - ジオキソチオモルホリン又はヘキサメチレンイミン基を形成する)、
- 3.7 - O - (C₁ - C₆) - アルキル (このアルキルは
 - 3.7.1 - O H、
 - 3.7.2 - S H、
 - 3.7.3 = O、
 - 3.7.4 - C O O H

50

によりモノ -、ジ - 又はトリ置換されている)、

3.8 -COOH、

3.9 -C(O)-O-R⁸ (式中、R⁸は(C₁-C₆)-アルキルである)、

【0011】

3.10 フェニル、

3.11 フェニル (このフェニルは

3.11.1 -O-(C₁-C₄)-アルキル、

3.11.2 -O-フェニル、

3.11.3 (C₁-C₄)-アルキル、

3.11.4 -NO₂、

3.11.5 ハロゲン、

3.11.6 -C(R⁹)(R¹⁰)R¹¹ (式中、R⁹、R¹⁰及びR¹¹は互いに独立して水素又はハロゲンである)

によりモノ -、ジ - 又はトリ置換されている)、

【0012】

3.12 モルホリン、ピペラジン、イミダゾール、ピペリジン、ピロリジン、ピリジン、チオモルホリン、1-オキソチオモルホリン、1,1-ジオキソチオモルホリン、ヘキサメチレンイミン、ピロール、ピラゾール、ピリダジン、ピラジン、ピリミジン、インドリジン、インドール、インダゾール、プリン、キノキサリン、フラン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、インドリン、ピラゾリン、チオフエン、キサンチン、イミダゾリン及びピランからなる群よりの複素環基、

3.13 3.12に記載した複素環基 (この複素環基は

3.13.1 (C₁-C₄)-アルキル、

3.13.2 =O、

3.13.3 ハロゲン、

3.13.4 -O-(C₁-C₄)-アルキル、

3.13.5 -NO₂

によりモノ -、ジ -、トリ - 又はテトラ置換されている)

によりモノ -、ジ - 又はトリ置換されている)、

【0013】

4 (C₃-C₇)-シクロアルキル (このシクロアルキルは置換されていないか又は

4.1 (C₁-C₄)-アルキル、

4.2 -OH、

4.3 -O-(C₁-C₄)-アルキル、

4.4 -NH₂

により置換されている)、

5 .モルホリン、ピペラジン、イミダゾール、ピペリジン、ピロリジン、ピリジン、チオモルホリン、1-オキソチオモルホリン、プリン、1,1-ジオキソチオモルホリン、ヘキサメチレンイミン、ピロール、ピラゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、インドール、インダゾール、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラン、フラザン、インドリン、ピラゾリン、チオフエン、キサンチン、イミダゾリン及びピランからなる群よりの複素環基 (ここでこの複素環は置換されていないか又は

5.1 3.1から3.13に記載した基、

5.2 (C₁-C₆)-アルキル、

5.3 3.1から3.13に記載したように置換された(C₁-C₆)-アルキル

により置換されている)

であるか、又は

【0014】

10

20

30

40

50

R^1 及び R^2 はそれらが結合しているN原子と一緒にピロール、ピロリジン、イミダゾール、ピラゾール、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ピラゾリン、イミダゾリン、チオモルホリン、チアゾリジン、1 - オキソチオモルホリン、1, 1 - ジオキソチオモルホリン及びヘキサメチレンイミンからなる群よりの複素環基を形成し、ここでこの複素環は置換されていないか又は

- 1 . 3.1から3.13に記載した基、
 - 2 . $(C_1 - C_6)$ - アルキル、
 - 3 . 3.1から3.13に記載したように置換された $(C_1 - C_6)$ - アルキル
- により置換されており、

【 0 0 1 5 】

R^3 は水素又はメトキシであり、

Arはフェニル〔このフェニルは

- 1 . ハロゲン、
- 2 . $-NO_2$ 、
- 3 . $-O - (C_1 - C_6)$ - アルキル、
- 4 . 置換されていないか又はハロゲンによりモノ - 、ジ - 又はトリ置換された $(C_1 - C_6)$ - アルキル、
- 5 . $-CN$ 、
- 6 . $-C(O) - N(R^{12})R^{13}$ (式中、 R^{12} 及び R^{13} は同じか又は異なり、互いに独立して水素又は $(C_1 - C_6)$ - アルキルである)

によりモノ - 、ジ - 又はトリ置換されている)であり、ここで

- 2 - (p - クロロフェニル) - 4 - ((1 - ジエチルアミノ - 4 - ペンチル)アミノ) - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン二塩酸塩及び2 - (p - クロロフェニル) - 4 - (4 - ヒドロキシブチル)アミノ - 6 , 7 , 8 - トリメトキシキナゾリンを除く。

【 0 0 1 6 】

好ましい式Iの化合物及び/又は式Iの化合物の立体異性体形態及び/又はそのような形態のすべての比率の混合物及び/又は式Iの化合物の生理学的に許容し得る塩は、

R^1 及び R^2 は同じか又は異なり、互いに独立して

- 1 . 水素、
 - 2 . $(C_1 - C_3)$ - アルキル、
 - 3 . $(C_1 - C_3)$ - アルキル〔このアルキルは
- 3.1 $-OH$ 、
 - 3.2 $-O - (C_1 - C_3)$ - アルキル、
 - 3.3 $-N(R^6)R^7$ (式中、 R^6 及び R^7 は同じか又は異なり、互いに独立して水素又は $(C_1 - C_3)$ - アルキルである)、
 - 3.4 $-C(O) - N(R^6)R^7$ (式中、 R^6 及び R^7 は同じか又は異なり、互いに独立して水素又は $(C_1 - C_4)$ - アルキルであるか、又は R^6 及び R^7 はそれらが結合しているN原子と一緒にモルホリン、ピペラジン、イミダゾール、ピペリジン、ピロリジン、チオモルホリン、1 - オキソチオモルホリン、1, 1 - ジオキソチオモルホリン又はヘキサメチレンイミン基である)、

【 0 0 1 7 】

- 3.5 $-OH$ によりモノ置換された $-O - (C_1 - C_6)$ - アルキル、
 - 3.6 $-COOH$ 、
 - 3.7 $-C(O) - O - R^8$ (式中、 R^8 は $(C_1 - C_4)$ - アルキルである)、
 - 3.8 フェニル、
 - 3.9 フェニル (このフェニルは
- 3.9.1 $-O - (C_1 - C_4)$ - アルキル、
 - 3.9.2 $-O$ - フェニル、
 - 3.9.3 $(C_1 - C_4)$ - アルキル、
 - 3.9.4 $-NO_2$

10

20

30

40

50

によりモノ -、ジ - 又はトリ置換されている)、

3.10 モルホリン、ピペラジン、イミダゾール、ピペリジン、ピロリジン、ピリジン、チオモルホリン、1 - オキソチオモルホリン、1,1 - ジオキソチオモルホリン、ヘキサメチレンイミン、ピロール、ピラゾール、プリン及びピリミジンからなる群よりの複素環基、

【0018】

3.11 3.10に記載した複素環基(この複素環基は

3.11.1 (C₁ - C₄) - アルキル、

3.11.2 = O、

によりモノ -、ジ -、トリ - 又はテトラ置換されている)

10

によりモノ -、ジ - 又はトリ置換されている)、

4 . (C₅ - C₆) - シクロアルキル(このシクロアルキルは置換されていないか又は

4.1 (C₁ - C₄) - アルキル、

4.2 - OH、

4.3 - O - (C₁ - C₄) - アルキル、

4.4 - NH₂

により置換されている)、

【0019】

5 . ピロール、ピロリジン、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、オキサゾール、イソオキサゾリン、チアゾール、イソチアゾール、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ピラゾリン、イミダゾリン、チオモルホリン、チアゾリジン、1 - オキソチオモルホリン、1,1 - ジオキソチオモルホリン及びヘキサメチレンイミンからなる群よりの複素環基(ここでこの複素環は置換されていないか、又は

20

5.1 3.1から3.11に記載した基、

5.2 (C₁ - C₆) - アルキル、

5.3 3.1から3.11に記載したように置換された(C₁ - C₆) - アルキル

によりモノ -、ジ - 又はトリ置換されている)

であるか、又は

【0020】

R¹及びR²はそれらが結合しているN原子と一緒にピロール、ピロリジン、イミダゾール、ピラゾール、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ピラゾリン、イミダゾリン、チオモルホリン、チアゾリジン、1 - オキソチオモルホリン、1,1 - ジオキソチオモルホリン、及びヘキサメチレンイミンからなる群よりの複素環基を形成し、ここでこの複素環は置換されていないか又は

30

1 . 3.1から3.11に記載した基、

2 . (C₁ - C₄) - アルキル、

3 . 3.1から3.11に記載したように置換された(C₁ - C₄) - アルキル

によりモノ -、ジ - 又はトリ置換されており、

【0021】

R³は水素又はメトキシであり、

40

Arはフェニル(このフェニルは

1 . ハロゲン、

2 . - NO₂、

3 . - O - (C₁ - C₃) - アルキル、

4 . 置換されていないか又はハロゲンによりモノ -、ジ - 又はトリ置換された(C₁ - C₂) - アルキル、

5 . - C(O) - NH₂

によりモノ -、ジ - 又はトリ置換されている)である式Iの化合物である。

【0022】

特に好ましい式Iの化合物及び/又は式Iの化合物の立体異性体形態及び/又はそのよう

50

な形態のすべての比率の混合物及び/又は式 I の化合物の生理学的に許容し得る塩は、
 R^1 及び R^2 は同じか又は異なり、互いに独立して

- 1 . 水素、
- 2 . $(C_1 - C_3)$ - アルキル、
- 3 . $(C_1 - C_3)$ - アルキル〔このアルキルは
 - 3.1 - OH、
 - 3.2 - O - CH_3 、
 - 3.3 - $N(R^6)R^7$ (式中、 R^6 及び R^7 は同じか又は異なり、互いに独立して水素又は $(C_1 - C_3)$ - アルキルである)、
 - 3.4 - OH によりモノ - 又はジ置換された - O - $(C_1 - C_2)$ - アルキル、
 - 3.5 モルホリン及びピリジンからなる群よりの複素環基によりモノ - 又はジ置換されている)、

10

【0023】

- 4 . $(C_5 - C_6)$ - シクロアルキル (このシクロアルキルは置換されていないか又は
 - 4.1 $(C_1 - C_4)$ - アルキル、
 - 4.2 - OH、
 - 4.3 - O - $(C_1 - C_4)$ - アルキル、
 - 4.4 - NH_2
 により置換されている)

20

であるか、又は

【0024】

R^1 及び R^2 はそれらが結合している N 原子と一緒にピペラジン基を形成し、このピペラジン基は置換されていないか又は

- 1 . - CH_2 - フェニル、
 - 2 . - CH_2 - C(O) - モルホリノ、
 - 3 . - CH_2 - C(O) - NH_2 、
 - 4 . - OH によりモノ置換された $(C_1 - C_3)$ - アルキル、
 - 5 . メチル又はエチル、
 - 6 . - CH_2 - C(O) - $NH - CH(CH_3)_2$
- により置換されており、

30

【0025】

R^3 は水素又はメトキシであり、

Ar はフェニル (このフェニルは

- 1 . ハロゲン、
- 2 . - NO_2 、
- 3 . - O - $(C_1 - C_3)$ - アルキル、
- 4 . 置換されていないか又はハロゲンによりモノ - 、ジ - 又はトリ置換された $(C_1 - C_2)$ - アルキル、
- 5 . - C(O) - NH_2

によりモノ - 、ジ - 又はトリ置換されている) である式 I の化合物である。

40

【0026】

特に好ましい式 I の化合物及び/又は式 I の化合物の立体異性体形態及び/又はそのような形態のすべての比率の混合物及び/又は式 I の化合物の生理学的に許容し得る塩は R^1 及び R^2 基の一方又は両方が置換されていないか又は置換されたシクロアルキル基であるようなものである。例えば、 R^1 及び R^2 基の一方が置換されていないか又は置換されたシクロアルキルであり、そして R^1 及び R^2 基の他方が別の意味を有すること、例えば水素又はアルキルであることができ、又は R^1 及び R^2 基の両方がシクロアルキルであることができる。この型の化合物における好ましいシクロアルキル基は置換されていないシクロアルキル基及び 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基、特に 1 つ又は 2 つの置換基を有する置換されたシクロアルキル基である。この型の置換されたシクロアルキル基における好ましい置換基

50

はアルキル基及びヒドロキシル基、特にヒドロキシル基である。極めて特に好ましい置換されたシクロアルキル基は置換基として一つのヒドロキシル基を担持するようなシクロアルキル基である。この型の式 I の好ましい化合物におけるシクロアルキル基は好ましくはシクロペンチル基及びシクロヘキシル基である。この型の化合物における特に好ましい置換されたシクロアルキル基はヒドロキシシクロペンチル基及びヒドロキシシクロヘキシル基、例えば 4 - ヒドロキシシクロヘキシル基である。しかしながら、置換されたシクロアルキル基の置換基はいずれの所望の位置に位置決めされてもよく、いずれの所望の立体化学的配置で存在することそして互いに独立してシス位又はトランス位で存在することもできる。

【 0 0 2 7 】

本発明の化合物の特定の群は式 I の化合物及び / 又は式 I の化合物の立体異性体形態及び / 又は式 I の化合物の生理学的に許容し得る塩により形成され、式 I において、 R^1 及び R^2 は同じか又は異なり、互いに独立して

- 1 . 水素原子、
- 2 . $(C_1 - C_5)$ - アルキル、
- 3 . $(C_1 - C_5)$ - アルキル〔このアルキルは
 - 3.1 - OH、
 - 3.2 - O - $(C_1 - C_6)$ - アルキル、
 - 3.3 - SH、
 - 3.5 - SR^4 (式中、 R^4 は $(C_1 - C_6)$ - アルキルである)、
 - 3.6 - NH_2 、
 - 3.7 - $N(R^6)R^7$ (式中、 R^6 及び R^7 は同じか又は異なり、互いに独立して水素原子又は $(C_1 - C_6)$ - アルキルである)、
 - 3.8 - $C(O) - NH_2$ 、
 - 3.9 - $C(O) - N(R^6)R^7$ (式中、 R^6 及び R^7 は同じか又は異なり、互いに独立して水素原子又は $(C_1 - C_6)$ - アルキルであるか、又は R^6 及び R^7 はそれらが結合している N 原子と一緒にモルホリン、ピペラジン、イミダゾール、ピペリジン、ピロリジン、ピリジン、チオモルホリン、1 - オキソチオモルホリン、1,1 - ジオキソチオモルホリン又はヘキサメチレンイミン基を形成する)、

【 0 0 2 8 】

- 3.10 - O - $(C_1 - C_6)$ - アルキル (このアルキルは
 - 3.10.1 - OH、
 - 3.10.2 - SH、
 - 3.10.3 = O、又は
 - 3.10.4 - COOH
 によりモノ - 、ジ - 又はトリ置換されている)、
 - 3.11 - COOH、
 - 3.12 - $C(O) - O - R^8$ (式中、 R^8 は $(C_1 - C_6)$ - アルキルである)、
 - 3.13 フェニル、
 - 3.14 フェニル (このフェニル環は
 - 3.14.1 - O - $(C_1 - C_4)$ - アルキル、
 - 3.14.2 - O - フェニル、
 - 3.14.3 $(C_1 - C_4)$ - アルキル、
 - 3.14.4 - NO_2 、
 - 3.14.5 ハロゲン、又は
 - 3.14.6 - $C(R^9)(R^{10})R^{11}$ (式中、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} は互いに独立して水素原子又はハロゲンである)
 によりモノ - 、ジ - 又はトリ置換されている)、

【 0 0 2 9 】

- 3.15 モルホリン、ピペラジン、イミダゾール、ピペリジン、ピロリジン、ピリジン、チ

10

20

30

40

50

オモルホリン、1 - オキソチオモルホリン、1,1 - ジオキソチオモルホリン、ヘキサメチレンイミン、ピロール、ピラゾール、ピリダジン、ピラジン、ピリミジン、インドリジン、インドール、インダゾール、プリンキノキサリン、フラン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、インドリン、ピラゾリン、チオフエン、キサンチン、イミダゾリン又はピランからなる群よりの複素環基、又は

3.16 3.15に記載した複素環基（この複素環基は

3.16.1 (C₁ - C₄) - アルキル、

3.16.2 = O、

3.16.3 ハロゲン、

3.16.4 - O - (C₁ - C₄) - アルキル、又は

3.16.5 - NO₂

によりモノ -、ジ -、トリ - 又はテトラ置換されている)

によりモノ -、ジ - 又はトリ置換されている)、

【0030】

4 . (C₃ - C₇) - シクロアルキル、又は

5 . モルホリン、ピペラジン、イミダゾール、ピペリジン、ピロリジン、ピリジン、チオモルホリン、1 - オキソチオモルホリン、プリン、1,1 - ジオキソチオモルホリン、ヘキサメチレンイミン、ピロール、ピラゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、インドール、インダゾール、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラン、フラザン、インドリン、ピラゾリン、チオフエン、キサンチン、イミダゾリン又はピランからなる群よりの複素環基（ここでこの複素環基は置換されていないか又は

1 . 3.1から3.16に記載した基、

2 . (C₁ - C₆) - アルキル、又は

3 . 3.1から3.16に記載したように置換された(C₁ - C₆) - アルキルにより置換されている)

であるか、又は

【0031】

R¹及びR²はそれらが結合しているN原子と一緒にピロール、ピロリジン、イミダゾール、ピラゾール、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ピラゾリン、イミダゾリン、チオモルホリン、チアゾリジン、1 - オキソチオモルホリン、1,1 - ジオキソチオモルホリン及びヘキサメチレンイミンからなる群よりの複素環基を形成し、ここでこの複素環基は置換されていないか又は

1 . 3.1から3.16に記載した基、

2 . (C₁ - C₆) - アルキル、又は

3 . 3.1から3.16に記載したように置換された(C₁ - C₆) - アルキルにより置換されており、

【0032】

R³は水素原子又はメトキシであり、そして

Arはフェニル〔このフェニルは

1 . ハロゲン、

2 . - NO₂、

3 . - O - (C₁ - C₆) - アルキル、

4 . 置換されていないか又はハロゲンによりモノ -、ジ - 又はトリ置換された - (C₁ - C₆) - アルキル、

5 . - C(O) - NH₂、又は

6 . - C(O) - N(R¹²)R¹³ (式中、R¹²及びR¹³は同じか又は異なり、互いに独立して水素原子又は(C₁ - C₆) - アルキルである)

によりモノ -、ジ - 又はトリ置換されている)である。

10

20

30

40

50

【0033】

A_rであることができる置換されたフェニル基の例はハロフェニル基、例えば3-クロロフェニル又は4-クロロフェニルのようなクロロフェニル基、アルキルフェニル基、例えば3-メチルフェニル又は4-メチルフェニルのようなメチルフェニル基、又はトリフルオロメチルフェニル基、例えば4-トリフルオロメチルフェニル又は3,5-ビストリフルオロメチルフェニルである。式Iの化合物の下位の群はA_rであるフェニル基が1つの置換基、例えばハロゲン及び(C₁-C₄)-アルキルからなる群より選ばれる置換基のみを担持するような化合物からなる。第二の下位の群はA_rであるフェニル基が2つ又は3つの同じか又は異なる置換基を担持するような式Iの化合物からなる。さらに別の下位の群はヒドロキシル基がR¹及び/又はR²基に存在するような化合物からなる。-N(R⁶)R⁷基の例は-NH₂基であり、-C(O)-N(R⁶)R⁷及び-C(O)-N(R¹²)R¹³基の例は-C(O)-NH₂基である。

10

【0034】

式Iの化合物中の基が多数の置換基により置換されることができる場合、すべての場合において置換基はすべて同じであることができるか又は場合により同じであることができるか又はすべて異なることができる。これは式Iの化合物の定義において基の可能な置換基として特に挙げた置換基に適用され、そして同じ型の数個の置換基、例えば数個のハロゲン原子及び/又は数個の(C₁-C₄)-アルキル基が基の中に存在する場合にも適用され、後者の基は、例えば、メチル基及び/又はエチル基及び/又はブチル基であることができる。関与する置換によって得られる式Iの基又は分子が安定であり、不都合な性質を示さない場合、置換基は基の中で任意の望ましい組合せで存在することができ、任意の望ましい位置に位置決めすることができる。しかしながら、本発明の式Iの化合物は一般に2つより多くのニトロ基を分子中に含まない。

20

【0035】

アルキル基は直鎖又は分枝鎖であることができる。これはそれらが、例えばフェニル基又はヒドロキシルにより置換されている場合、又はそれらが他の基、例えばアルコキシ基に含まれる場合も適用される。アルキル基の例はメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、3,3-ジメチルブチル、n-ヘプチル、n-オクチルである。用語アルキルは本明細書では不飽和アルキル基、特に1つ又は2つの二重結合又は1つ又は2つの三重結合又は1つの二重結合及び1つの三重結合を含むアルキル基をも意味すると理解すべきである。そのような基の例はビニル基、2-プロペニル基(アリル基)、2-ブテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、エチニル基、2-プロピニル基(プロパルギル基)又は3-ブチニル基である。

30

【0036】

シクロアルキルの例はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル又はシクロヘプチルである。置換されたシクロアルキル基は好ましくは1つ、2つ、3つ又は4つの同じか又は異なる置換基、特に好ましくは1つか又は2つの同じか又は異なる置換基で置換されている。

ハロゲンはフッ素、塩素、臭素又はヨウ素、好ましくはフッ素又は塩素である。

40

【0037】

モノ置換されたフェニル基においては、置換基は2位、3位又は4位に位置することができる。フェニルがジ置換されている場合、置換基は2,3位、2,4位、2,5位、2,6位、3,4位又は3,5位に位置することができる。トリ置換されたフェニル基の場合、置換基は2,3,4位、2,3,5位、2,4,5位、2,4,6位、2,3,6位又は3,4,5位に位置することができる。

【0038】

複素環基は、それが置換基のそれぞれの定義と一致する場合、すべての適当な原子を介して、炭素原子及び窒素原子の両方を介して結合することができる。例えば、ピペリジン基は1-ピペリジニル基(=ピペリジノ基)、2-ピペリジニル基、3-ピペリジニル基又

50

は4 - ピペリジニル基であることができる。イミダゾリルは1 - イミダゾリル、2 - イミダゾリル、4 - イミダゾリル又は5 - イミダゾリルであることができ、ピリジルは2 - ピリジル、3 - ピリジル又は4 - ピリジルであることができる。

【0039】

適当な置換である場合、式Iの化合物は立体異性体形態又は立体異性体形態の混合物として存在することができる。式Iの化合物が1つ又は1つより多くの不斉中心を含む場合、これらは互いに独立してS配置又はR配置をとることができる。本発明はすべての可能な立体異性体、例えば鏡像異性体及びジアステレオマー、及び2つ又は2つより多くの立体異性体形態の混合物、例えばすべての比率の鏡像異性体及び/又はジアステレオマーの混合物を包含する。従って本発明は左旋性及び右旋性の両方の対掌体として鏡像異性体的に純粋な形態における、ラセミ体の形態における、そして2つの鏡像異性体のすべての比率の混合物の形体における鏡像異性体に関する。シス/トランス異性の存在する場合、本発明はシス形態及びトランス形態の両方及びこれらの異性体のすべての比率の混合物に関する。個々の立体異性体は、所望により、通常の方法による、例えばクロマトグラフィー又は結晶化による混合物の分割により、合成の際立体化学的に均質な出発物質の使用により又は立体選択的な合成により製造することができる。適当であるなら、誘導体化は立体異性体の分離の前に実行することができる。立体異性体混合物は式Iの化合物の段階又は合成過程における出発物質又は中間体の段階で分離することができる。互変異性体形態の存在する場合、本発明はすべての可能な互変異性体も包含する。

【0040】

式Iの化合物が1つ又は1つより多くの酸性又は塩基性基を含む場合、本発明は相当する生理学的又は毒物学的に許容し得る塩、特に医薬的に利用可能な塩にも関連する。従って1つ又は1つより多くの酸性基、例えばフェニル環中のCOOH基又は酸性ヒドロキシル基をこれらの基に含む式Iの化合物が存在することができ、そして本発明により例えば、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩又はアンモニウム塩として使用することができる。そのような塩の例はナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩又はアンモニア又は有機アミン、例えば、エチルアミン、エタノールアミン、トリエタノールアミン又はアミノ酸との塩である。1つ又は1つより多くの塩基性の、すなわちプロトン化可能な基を含む式Iの化合物は無機又は有機酸との付加塩の形態で存在することができ、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、硝酸、メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、シュウ酸、酢酸、酒石酸、乳酸、サリチル酸、安息香酸、ギ酸、プロピオン酸、ピバリン酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、スルファミン酸、フェニルプロピオン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、イソニコチン酸、クエン酸、アジピン酸などとの塩として本発明に使用する身とができる。式Iの化合物が分子内に同時に酸性及び塩基性基を含む場合、上述の塩形態に加えて、本発明はさらに内部塩又はベタインを含む。塩は式Iの化合物から、例えば溶媒又は分散剤中で有機又は無機酸又は塩基と合わせるか、又は他の塩からアニオン交換又はカチオン交換によるような当業者に知られた通常の方法により得ることができる。本発明は生理学的な許容性が低いことから直接医薬に使用するには適していないが、例えば、化学反応の中間体として又は生理学的に許容し得る塩の製造に適している式Iの化合物のすべての塩も包含する。

【0041】

本発明はさらに式Iの化合物のすべての溶媒和物、例えば水和物又はアルコールとの付加物、及び式Iの化合物の誘導体、例えばエステル、プロドラッグ及び活性代謝産物も包含する。

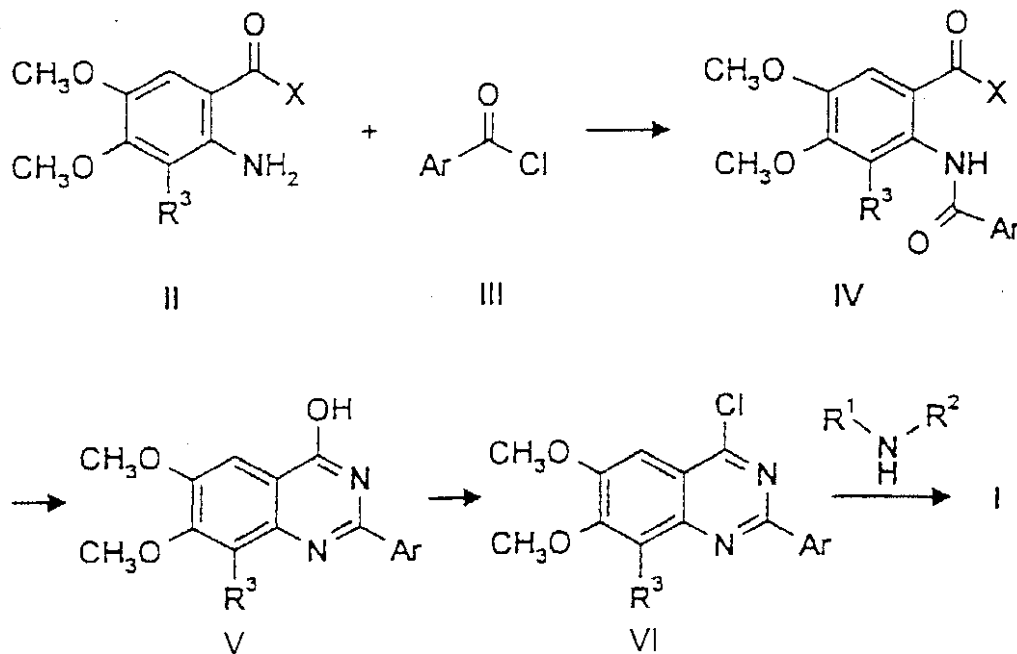
【0042】

本発明はさらに式Iの化合物の製造方法に関する。式Iの化合物の製造方法のための出発物質は式IIのo - アミノベンズアミド又はo - アミノ安息香酸エステルであり、式中、Xは、例えば、アミノ又は - O - (C₁ - C₄) - アルキルであることができる。式IIの化合物は安息香酸又はその活性化誘導体、例えば式IIIの塩化ベンゾイルと反応させて式IVの

化合物を得ることができる。次に式IVの化合物を反応させて式Vの4-ヒドロキシキノリンを得、このキノリンを、例えば塩素化剤を使用して塩素化反応させて式VIの化合物を得ることができる。次に式VIの化合物及び式 $\text{HN}(\text{R}^1)\text{R}^2$ の所望のアミンから、塩素原子をアミノ基で置換することにより式Iの化合物を得ることができる。この置換反応に適切な溶媒は、例えば、水、アルコール、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジメチルホルムアミド(DMF)、N-メチルピロリドン(NMP)、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン及びジクロロベンゼンである。

【0043】

【化5】



10

20

【0044】

式VIの化合物を生ずる式Vの化合物の塩素化は、例えば、オキシ塩化リン及び/又は五塩化リンのような塩化リンを使用して又はその他の塩素化剤を使用して都合よく実施することができる。式Vの化合物への環化は酸により、特に都合よくは塩基を使用することにより実施することができる。XがO-アルキルである式II及びIVの化合物の場合、アンモニアが環化に必要である。次いで反応を高められた圧力下で都合よく実施することができる。アリールカルボン酸誘導体例えば式IIIの酸塩化物を用いる式IIのアミノ化合物のアシル化はアミド製造の既知の変法により実施することができる。

30

【0045】

これらの反応は広い温度範囲で実施することができる。20~150の反応温度が好ましい。第一、第二及び最終段階の反応は塩基例えば重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ナトリウムアルコキッド又はピリジン及び最終段階ではさらに過剰のアミンにより促進することができる。中間体及び式Iの最終化合物は通常の方法例えば結晶化、昇華又はクロマトグラフィー、例えばカラムクロマトグラフィーにより反応混合物から分離しそして精製することができる。式II及びIIIの出発化合物さらに式 $\text{R}^1(\text{R}^2)\text{NH}$ のアミンは商業的に入手可能であるか又は文献に記載されているか、又は既知の標準の反応により製造することができる。

40

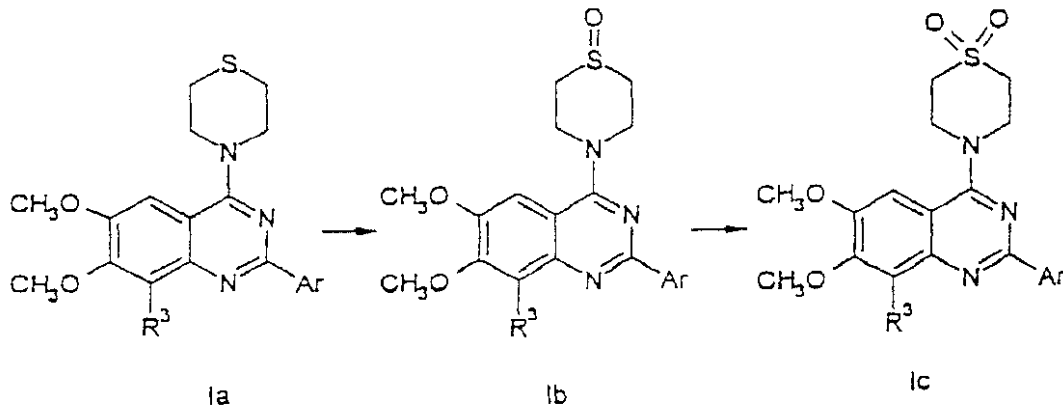
【0046】

チオモルホリノ基を含む式Iの化合物は既知の方法により、例えば氷酢酸中で過酸化水素を使用して対応するスルホキッド及びスルホンに酸化すること、例えば式Iaの化合物を式Ibの化合物及び式Icの化合物にすることができる。

【0047】

【化6】

50



10

【0048】

式Iの化合物の合成のための出発化合物に含まれるか又は式Iの最終化合物に当然含まれる官能基に応じて、そして使用する合成方法に応じて、望ましくない反応又は副反応を避けるため合成段階によっては保護基技術を使用するのが適当である。しかしながら、適当な保護基により一時的に官能基を封鎖する代わりに、それらを最初は前駆物質の形態で存在させ、それをその後ろに所望の基に変換すること、例えばアミノ基をニトロ基又はシアノ基の形態にすることもできる。

【0049】

本発明の式Iの化合物は可溶性グアニレートシクラーゼ(cGC)の活性化によりcGMP濃度の増加を引き起こし、それにより低い又は低下したcGMP水準と関連するか又はそのような水準によって引き起こされる病気の治療又は予防のために価値のある薬剤であり、その治療及び予防のために現在のcGMP水準の向上が望ましい。式Iの化合物によるsGCの活性化は、例えば、下記に説明する活性アッセイにおいて調査することができる。

20

【0050】

低いcGMP水準と関連するか又はcGMP水準の向上が望ましく、その治療及び予防のために式Iの化合物を使用することができる病気及び病理学的状態は、例えば、心臓血管疾患例えば内皮機能不全、心拡張不全、アテローム性動脈硬化症、高血圧症、安定又は不安定狭心症、血栓症、再狭窄症、心筋梗塞、発作、心不全症又は肺循環昇圧、又は、例えば、勃起不全、気管支喘息、慢性腎不全及び糖尿病である。式Iの化合物はさらに肝硬変の治療及び制限された学習能力又は記憶力の改善にも使用することができる。

30

【0051】

従って式Iの化合物及びそれらの生理学的に許容し得る塩及びその他の生理学的に許容し得る誘導体、例えばプロドラッグは動物、好ましくは哺乳動物、そして特にヒトに対する医薬としてそれ自体を、相互の混合物として又は医薬製剤の形態で使用することができる。従って本発明は式Iの化合物及びそれらの生理学的に許容し得る塩及び誘導体の医薬としての使用、それらの障害を受けたcGMPバランスの正常化のための使用、特にそれらの上述の症候群の治療及び予防における使用、そしてこれらのための医薬の製造のためのそれらの使用にも関する。本発明はさらに化合物の使用、それ自体既知の2-(p-クロロフェニル)-4-((1-ジエチルアミノ-4-ペンチル)アミノ)-6,7-ジメトキシキナゾリン二塩酸塩及び2-(p-クロロフェニル)-4-(4-ヒドロキシブチル)アミノ-6,7,8-トリメトキシキナゾリンの医薬としての使用、それらの可溶性グアニレートシクラーゼの活性化及び障害を受けたcGMPバランスの正常化のための使用、それらの上述の症候群の治療及び予防における使用、そしてこれらのための医薬の製造のためのそれらの使用にも関する。

40

【0052】

本発明は少なくとも一種の式Iの化合物及び/又はそれらの生理学的に許容し得る塩及び/又はその他の生理学的に許容し得る誘導体、例えばプロドラッグの有効な量を医薬的に

50

適当でありそして生理学的に許容し得る担体と一緒にしてなる医薬及び医薬製剤にも関する。医薬製剤は通常一回分量として0.2～500mg、好ましくは1～200mgの式Iの活性化合物及び/又はその生理学的に許容し得る塩及び/又は誘導体を含有する。

【0053】

医薬は経口的に、例えば丸剤、錠剤、フィルムコート錠、糖衣錠、顆粒、硬及び軟ゼラチンカプセル、水性、アルコール性又は油性溶液、シロップ、エマルジョン又は懸濁液の形態で、又は直腸内に、例えば坐剤の形態で投与することができる。しかしながら、投与は非経口的に、例えば皮下、筋肉内又は静脈内に注射溶液又は注入溶液の形態で実施することもできる。さらに別の適当な投与形態は、例えば、経皮又は局所投与、例えば軟膏、チンキ、スプレー又は経皮治療系の形態による、又は鼻腔スプレー又はエアロゾル混合物の形態での吸入による投与、又は、例えばマイクロカプセル、インプラント又はロッドである。好ましい投与形態は、例えば、治療する病気及びその重さによる。

10

【0054】

医薬製剤は通常0.5～90重量%の式Iの化合物及び/又はそれらの生理学的に許容し得る塩及び/又は誘導体を含む。医薬製剤はそれ自体公知の方法により製造することができる。このためには、1つ又は1つより多くの式Iの化合物及び/又はそれらの生理学的に許容し得る塩及び/又は誘導体を1つ又は1つより多くの固体又は液体の医薬用賦形剤そして、所望により、治療又は予防活性を有するその他の医薬活性化合物と組み合わせて適当な投与形態又は投薬形態とし、その後ヒト又は動物の医療における医薬として使用することができる。

20

【0055】

例えば、丸剤、錠剤、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセルの製造に関しては、ラクトース、澱粉、例えばコーンスターチ、又は澱粉誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩を使用することが可能である。軟ゼラチンカプセル及び坐剤用賦形剤は、例えば、脂肪、ワックス、半固体及び液体ポリオール、天然又は硬化油である。溶液、例えば注射溶液の、又はエマルジョン又はシロップの製造のための適当な賦形剤は、例えば、水、生理食塩水、アルコール例えばエタノール、グリセロール、ポリオール、スクロース、転化糖、グルコース、マンニトール、植物油である。式Iの化合物及びそれらの生理学的に許容し得る塩は凍結乾燥することもできそして得られる凍結乾燥物は、例えば、注射又は注入用製剤の製造に使用することができる。マイクロカプセル、インプラント又はロッドのための適当な賦形剤は、例えば、グリコール酸及び乳酸のコポリマーである。

30

【0056】

活性化合物及び賦形剤の外に、医薬製剤はさらに通常の添加物、例えば、充填剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、湿潤剤、安定剤、乳化剤、分散剤、保存料、甘味料、着色料、香料又は着香料、増粘剤、希釈剤、緩衝物質、さらに溶媒又は可溶化剤又は貯蔵効果を獲得するための薬剤、浸透圧を変えるための塩、被覆剤又は抗酸化剤を含有することができる。それらはさらに1つ又は1つより多くの医薬活性化合物を含むことができる。

【0057】

投与される式Iの活性化合物及び/又はそれらの生理学的に許容し得る塩及び/又は誘導体の投与量は個々の状況により、そして最適の作用にとって通例であるように個々の状態に対して調整しなければならない。従って、それらは治療する病気の性質及び重さ及び治療するヒト又は動物の性別、年齢、体重及び個々の応答性、使用する化合物の効力及び作用の持続時間、又は実施する治療が急性又は長期又は予防のいずれであるか、又は式Iの化合物の外に別の活性化合物を投与するか否かにより左右される。一般に、ほぼ0.01～100mg/kg、好ましくは0.1～10mg/kg、特に0.3～5mg/kg(それぞれの場合体重kg当たりmg)の1日量が約75kgの体重の成人に投与する場合有効な結果を得るために適当である。1日量は1回の個別用量で投与することができるか又は、特に比較的大量を投与する場合、数回、例えば2回、3回又は4回の個別用量に分けることができる。適切には、個々の挙動に応じて指示された1日量から上方又は下方に変動させることが必要である。

40

50

【0058】

式Iの化合物は可溶性グアニレートシクラーゼを活性化する。この性質により、ヒト及び動物の医療における医薬活性化合物として使用されるのとは別に、それらは科学的手段として又はこの型のグアニレートシクラーゼの作用を指向する生化学的研究の補助として、そして診断目的、例えば細胞試料又は組織試料のインビトロ診断において使用することもできる。さらに、式Iの化合物及びそれらの塩は、例えば式Iの化合物から官能基の修飾又は置換基の導入により得ることができる別の医薬活性化合物の製造のための中間体として使用することができる。

次の実施例は本発明を例証しており、それを限定するものではない。

【0059】

実施例1

2 - (4 - クロロベンゾイルアミノ) - 3, 4, 5 - トリメトキシ安息香酸メチル (中間体)

60mlのTHF中20.3gの4 - クロロベンゾイルクロリドの溶液を100mlのTHF中25.3gの2 - アミノ - 3, 4, 5 - トリメトキシ安息香酸メチル及び16mlのトリメチルアミンの溶液に滴加した。混合物を1時間還流し、氷浴中で冷却し、濾過した。濃縮後、無色の残留物が残った。収量：34.1g。融点：116。

【0060】

実施例2

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 6, 7, 8 - トリメトキシキナゾリン (中間体)

200mlのメタノール中28.5gの2 - (4 - クロロベンゾイルアミノ) - 3, 4, 5 - トリメトキシ安息香酸メチルの懸濁液を150mlの液体アンモニアで処理し、オートクレーブ中で100で5時間加熱した。冷却すると沈殿が沈積し、これを吸引濾別し、減圧下で乾燥させた。収量：25g。融点：289。

【0061】

実施例3

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - クロロ - 6, 7, 8 - トリメトキシキナゾリン (中間体)

18.2gの2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 6, 7, 8 - トリメトキシキナゾリンを120mlのオキシ塩化リン中で100で3時間加熱した。過剰のオキシ塩化リンを溜去し、油状残留物を氷水と一緒に撹拌した。固体を吸引濾別し、減圧下で乾燥させた。収量：15.0g。融点：159。

【0062】

実施例4

2 - ニトロ - 4, 5 - ジメトキシベンズアミド (中間体)

45.5gの2 - ニトロ - 4, 5 - ジメトキシ安息香酸及び120mlの塩化チオニルの混合物を80で透明な溶液が形成されるまで加熱した。過剰の塩化チオニルを溜去し、残留物をトルエンで処理し、混合物を再度濃縮した。油状残留物を300mlの濃アンモニア水に滴加した。短時間撹拌した後、沈殿を吸引濾別し、減圧下で乾燥させた。収量：29g。融点：201。

【0063】

実施例5

2 - アミノ - 4, 5 - ジメトキシベンズアミド (中間体)

28gの2 - ニトロ - 4, 5 - ジメトキシベンズアミドの懸濁液を1.5gの二酸化白金水合物の存在下で常圧下で水素がもはや吸収されなくなるまで水素化した。触媒を吸引濾別し、濾液を蒸発させ、残留物を減圧下で乾燥させた。収量：24.1g。融点：147。

【0064】

実施例 6

2 - (4 - クロロベンゾイルアミノ) - 4,5 - ジメトキシベンズアミド (中間体)
 13.7 g の 2 - アミノ - 4,5 - ジメトキシベンズアミド、8.1 g のトリエチルアミン、
 13.8 g の 4 - クロロベンゾイルクロリド及び 300 ml の塩化メチレンの混合物を冷
 却しないで 2 時間攪拌した。沈殿を吸引濾別し、水と一緒に攪拌し、吸引濾別し、減圧下
 で乾燥させた。収量：22.5 g。融点：243 。

【0065】

実施例 7

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 6,7 - ジメトキシキナゾリン (中間体)
 21.3 g の 2 - (4 - クロロベンゾイルアミノ) - 4,5 - ジメトキシベンズアミドを 2
 50 ml の 10% 濃度の水酸化ナトリウム溶液中で 100 度で 2 時間加熱した。この間に
 出発化合物は徐々に溶液中に移り、少し後で沈殿が再び沈積した。混合物を 500 ml の水で
 希釈し、濃塩酸を使用して pH = 4 に調節した。さらに 2 時間攪拌した後、固体を吸引濾
 別し、多量の水で洗浄し、減圧下で 40 度で乾燥させた。収量：19.0 g。融点：32
 9 。

【0066】

実施例 8

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - クロロ - 6,7 - ジメトキシキナゾリン (中間体)
 実施例 3 と同様に製造を実施した。融点：290 。

実施例 9

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - ベンジルピペラジノ) - 6,7,8 - トリメトキ
 シキナゾリン
 2.0 g の 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - クロロ - 6,7,8 - トリメトキシキナゾリ
 ン及び 5.0 g の N - ベンジルピペラジンの混合物を 150 度で 1 時間加熱した。冷却後
 、20 ml の氷水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウム上で
 乾燥させ、濃縮した。このようにして得られた油状生成物をイソプロパノールから再結晶
 した。収量：1 g。融点：150 。

【0067】

次の化合物を同様に製造した。

実施例 10

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジノ) - 6,
 7,8 - トリメトキシキナゾリン

融点：157

実施例 11

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (2 - ジイソプロピルアミノエチルアミノ) - 6,7,
 8 - トリメトキシキナゾリン塩酸塩

融点：189

実施例 12

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - (モルホリノカルボニルメチル) ピペラジノ)
 - 6,7,8 - トリメトキシキナゾリン

融点：177

実施例 13

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジノ) - 6,
 7,8 - トリメトキシキナゾリン

融点：175

実施例 14

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (3 - モルホリノプロピルアミノ) - 6,7,8 - トリ
 メトキシキナゾリン塩酸塩

融点：190

10

20

30

40

50

- 実施例 1 5
2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン (中間体)
融点 : 3 3 8
- 実施例 1 6
2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン (中間体)
融点 : 1 8 1
- 実施例 1 7
2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - メチルピペラジノ) - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン塩酸塩 10
融点 : 2 4 9
- 実施例 1 8
2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (2 - ジイソプロピルアミノエチルアミノ) - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン二塩酸塩
融点 : 2 4 6
- 実施例 1 9
2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - ベンジルピペラジノ) - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン二塩酸塩 20
融点 : 2 2 5
【 0 0 6 8 】
- 実施例 2 0
2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ) - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン
融点 : 2 3 6
- 実施例 2 1
2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (3 - (1 - イミダゾリル) プロピルアミノ) - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン
融点 : 2 4 2
- 実施例 2 2 30
2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ((1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン
融点 : 2 5 2
- 実施例 2 3
2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジノ) - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン
融点 : 1 6 3
- 実施例 2 4
2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - (イソプロピルアミノカルボニルメチル) ピペラジノ) - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン 40
融点 : 1 8 7
- 実施例 2 5
2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ((アミノカルボニルメチル) アミノ) - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン
融点 : 2 9 1
- 実施例 2 6
2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ((2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン
融点 : 2 3 1
- 実施例 2 7 50

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (3 - (2 - オキソピロリジノ) プロピルアミノ) - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン

融点: 210

実施例 28

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ((3 - ピリジルメチル) アミノ) - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン

融点: 232

実施例 29

2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン (中間体)

融点: 305

【0069】

実施例 30

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - (モルホリノカルボニルメチル) ピペラジノ) - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン

融点: 198

実施例 31

2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン (中間体)

融点: 289

実施例 32

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (3 - ヒドロキシプロピルアミノ) - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン

融点: 187

実施例 33

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチルアミノ) - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン

融点: 188

実施例 34

N - (2 - (4 - クロロフェニル) - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イル) アミノ酢酸

融点: 270 (分解)

実施例 35

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ジメチルアミノ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン

融点: 148

実施例 36

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (2 - メトキシエチルアミノ) - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン

融点: 178

実施例 37

2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ) - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン

融点: 217

実施例 38

2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - ((3 - ピリジルメチル) アミノ) - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン

融点: 239

実施例 39

2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - (4 - メチルピペラジノ) - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン

融点: 166

【0070】

10

20

30

40

50

実施例 4 0

2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - (2 - ジイソプロピルアミノエチルアミノ) - 6 , 7
- ジメトキシキナゾリン

融点 : 8 1

実施例 4 1

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチルアミノ) - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン

融点 : 1 2 9

実施例 4 2

2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ) - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン

10

融点 : 2 1 0

実施例 4 3

2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 4 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジノ) - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン

融点 : 1 7 6

実施例 4 4

2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 4 - ((3 - ピリジルメチル) アミノ) - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン

融点 : 2 3 8

20

実施例 4 5

2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 4 - (4 - メチルピペラジノ) - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン

融点 : 1 3 9

実施例 4 6

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (2 - (4 - フェノキシフェニル) エチルアミノ) - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン

融点 : 2 1 6

実施例 4 7

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ((メトキシカルボニルメチル) アミノ) - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン

30

融点 : 1 9 6

実施例 4 8

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - モルホリノ - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン

融点 : 1 7 8

実施例 4 9

2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - モルホリノ - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン

融点 : 2 0 0

【 0 0 7 1 】

実施例 5 0

40

2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 4 - モルホリノ - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン

融点 : 2 0 7

実施例 5 1

2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - ((4 - ピリジルメチル) アミノ) - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン

融点 : 2 0 8

実施例 5 2

2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - ((2 - ピリジルメチル) アミノ) - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン

50

融点：196	
実施例53	
2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - ((2 - (2 - ピリジル) エチル) アミノ) - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン	
融点：204	
実施例54	
2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ((3 - ピリジルメチル) アミノ) - 6 , 7 , 8 - トリメトキシキナゾリン	
融点：262	
実施例55	10
2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - モルホリノ - 6 , 7 , 8 - トリメトキシキナゾリン	
融点：153	
実施例56	
2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ピペラジノ - 6 , 7 , 8 - トリメトキシキナゾリン	
融点：156	
実施例57	
2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ) - 6 , 7 , 8 - トリメトキシキナゾリン	
融点：202	
実施例58	20
2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (2 - メトキシエチルアミノ) - 6 , 7 , 8 - トリメトキシキナゾリン	
融点：165	
実施例59	
2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (3 - (1 - イミダゾリル) プロピルアミノ) - 6 , 7 , 8 - トリメトキシキナゾリン	
融点：245	
【 0 0 7 2 】	
実施例60	
2 - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 6 , 7 , 8 - トリメトキシキナゾリン (中間体)	30
融点：335	
実施例61	
2 - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) - 4 - クロロ - 6 , 7 , 8 - トリメトキシキナゾリン (中間体)	
融点：163	
実施例62	
2 - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) - 4 - (4 - メチルピペラジノ) - 6 , 7 , 8 - トリメトキシキナゾリン	
融点：176	40
実施例63	
2 - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) - 4 - (2 - ジイソプロピルアミノエチルアミノ) - 6 , 7 , 8 - トリメトキシキナゾリン	
融点：128	
実施例64	
2 - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) - 4 - モルホリノ - 6 , 7 , 8 - トリメトキシキナゾリン	
融点：170	
実施例65	
2 - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) - 4 - ((3 - ピリジルメチル) アミ	50

ノ) - 6, 7, 8 - トリメトキシキナゾリン

融点: 229

実施例 66

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - チオモルホリノ - 6, 7, 8 - トリメトキシキナゾリン

融点: 174

実施例 67

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - アミノカルボニルピペリジノ) - 6, 7, 8 - トリメトキシキナゾリン

融点: 215

実施例 68

10

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (1 - オキソチオモルホリノ) - 6, 7, 8 - トリメトキシキナゾリン

融点: 198

実施例 69

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (1, 1 - ジオキソチオモルホリノ) - 6, 7, 8 - トリメトキシキナゾリン

融点: 241

【0073】

実施例 70

2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - ((3 - メトキシフェニルメチル) アミノ) - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン 塩酸塩

20

融点: 278

実施例 71

2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - (2 - (3 - メトキシフェニル) エチルアミノ) - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン 塩酸塩

融点: 256

実施例 72

2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - ((3 - ニトロフェニルメチル) アミノ) - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン

融点: 250

30

実施例 73

2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - (2 - (2 - メトキシフェニル) エチルアミノ) - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン

融点: 205

実施例 74

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - チオモルホリノ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン

融点: 214

実施例 75

2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - チオモルホリノ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン

融点: 213

40

実施例 76

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (1 - オキソチオモルホリノ) - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン

融点: 226

実施例 77

2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - (1 - オキソチオモルホリノ) - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン

融点: 216

実施例 78

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - (2 - ピリジル) ピペラジノ) - 6, 7, 8 - ト

50

リメトキシキナゾリン

融点：141

実施例79

2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - (4 - (2 - ピリジル)ピペラジノ) - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン

融点：191

【0074】

実施例80

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ジプロピルアミノ - 6, 7, 8 - トリメトキシキナゾリン

10

融点：109

実施例81

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ジプロピルアミノ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン

融点：223

実施例82

2 - (3, 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) - 4 - ジプロピルアミノ - 6, 7, 8 - トリメトキシキナゾリン

融点：121

実施例83

2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - (2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン (シス/トランス混合物)

20

融点：177

実施例84

2 - (4 - メチルフェニル) - 4 - (3 - メトキシプロピルアミノ) - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン

融点：162

実施例85

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン (シス/トランス混合物)

融点：165

30

実施例86

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (3 - メトキシプロピルアミノ) - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン

融点：240

実施例87

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (ジ(2 - メトキシエチル)アミノ) - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン

融点：油状物

実施例88

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - アミノカルボニルピペリジノ) - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン

40

融点：225

実施例89

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヘキサメチレンイミノ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン

融点：189

【0075】

実施例90

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (シス - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン

50

融点：223

実施例91

2-(4-クロロフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-6,7,8-トリメトキシキナゾリン塩酸塩

融点：202

実施例92

2-(4-クロロフェニル)-4-シクロペンチルアミノ-6,7-ジメトキシキナゾリン

融点：231

実施例93

2-(4-クロロフェニル)-4-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-6,7-ジメトキシキナゾリン

融点：261

実施例94

2-(4-クロロフェニル)-4-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-6,7,8-トリメトキシキナゾリン

融点：199

実施例95

2-(4-クロロフェニル)-4-(4-ヒドロキシピペリジノ)-6,7,8-トリメトキシキナゾリン

融点：176

実施例96

2-(4-メチルフェニル)-4-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-6,7-ジメトキシキナゾリン

融点：243

実施例97

2-(4-メチルフェニル)-4-(N-メチル-N-(3-ピリジルメチル)アミノ)-6,7-ジメトキシキナゾリン

融点：165

実施例98

2-(4-メチルフェニル)-4-シクロペンチルアミノ-6,7-ジメトキシキナゾリン

融点：101

【0076】

薬理学的研究

可溶性グアニレートシクラーゼの活性化

グアノシン三リン酸(GTP)の環状グアノシナーリン酸(cGMP)及びピロリン酸への転化に触媒作用を及ぼす可溶性グアニレートシクラーゼ(sGC)の本発明の化合物による活性化をAmershamから入手した酵素イムノアッセイ(EIA)により定量した。このため、試験物質を最初にマイクロタイタープレート中でsGCと一緒にインキュベートし、次に生成するcGMPの量を測定した。使用したsGCはウシ肺から単離した(Methods in Enzymology, 195巻、377ページを参照)。試験溶液(ウェル当たり100 μ l)は50mMのトリエタノールアミン(TEA)緩衝液(pH7.5)、3mMのMgCl₂、3mMの還元型グルタチオン(GSH)、0.1mMのGTP、1mMの3-イソブチル-1-メチルキサンチン(IBMx)、適当に希釈した酵素溶液及び試験物質又は、対照試験の場合、溶媒を含有していた。試験物質をジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、溶液をDMSO/水で試験溶液中の試験物質の最終濃度が50 μ Mとなるように希釈した。試験溶液中のDMSO濃度は5%(v/v)であった。反応はsGCの添加により開始した。反応混合物を37 $^{\circ}$ Cで15~20分間インキュベートし、次に氷冷及び停止試薬(50mMのEDTA, pH8.0)の添加により停止した。50 μ lのアリコートを採取し、Amers

10

20

30

40

50

hamのcGMP EIAキットのアセチル化プロトコルを使用するcGMP含量の測定に使用した。試料の吸収をマイクロタイタープレートリーダーで450nm(基準波長620nm)で測定した。cGMP濃度を同じ試験条件下で得られた検量線により求めた。試験物質によるsGCの活性化は対照試験(試験物質の代わりに溶媒使用)により得られた基底酵素活性のn-倍刺激(式

$n\text{-倍刺激} = \frac{[\text{cGMP}] \text{ 試験物質}}{[\text{cGMP}] \text{ 対照}}$
により計算する)として示す。

次の結果が得られた。

【0077】

【表1】

<u>実施例</u>	<u>n-倍刺激</u>	<u>濃度 (μM)</u>	
9	4	50	
11	6	50	
12	6	50	
13	7	50	
14	3	50	
17	4	50	10
20	5	50	
23	4	50	
24	3	50	
25	3	50	
28	5	50	
32	5	50	
33	3	50	20
35	5	50	
36	5	50	
37	4	50	
38	7	50	
39	3	50	
42	3	50	
44	4	50	30
67	7	50	
79	6	50	
92	6	50	
93	14	50	
94	13	50	
95	7	50	
96	16	50	40
98	8	50	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/04
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	15/10 (2006.01)	A 6 1 P	15/10
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1

- (72)発明者 ウルズラ・シンドラー
ドイツ連邦共和国デー - 6 5 8 1 2 パートゾーデン . ローベルト - シュトルツ - シュトラッセ 5 6
- (72)発明者 ペーター・シンドラー
ドイツ連邦共和国デー - 6 5 8 1 2 パートゾーデン . ローベルト - シュトルツ - シュトラッセ 5 6
- (72)発明者 カール・シェーナフィンガー
ドイツ連邦共和国デー - 6 3 7 5 5 アルツェナウ . ホルンダーヴェーク 8
- (72)発明者 ハルトムート・シュトロベール
ドイツ連邦共和国デー - 6 5 8 3 5 リーダーパハ . エアレンヴェーク 2 2

審査官 大野 晃

- (56)参考文献 西独国特許出願公開第 0 2 3 3 8 6 6 9 (D E , A)
特開平 0 7 - 1 2 6 2 5 5 (J P , A)
特開平 0 8 - 0 9 9 9 6 2 (J P , A)
国際公開第 9 5 / 0 0 0 5 2 4 (W O , A 1)
英国特許出願公開第 0 1 3 9 0 0 1 5 (G B , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C07D 239/94
A61K 31/517
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)