

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成25年4月4日 (2013.4.4)

【公表番号】特表2012-519159(P2012-519159A)

【公表日】平成24年8月23日 (2012.8.23)

【年通号数】公開・登録公報2012-033

【出願番号】特願2011-551464(P2011-551464)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/06	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/519	(2006.01)
A 6 1 K	31/55	(2006.01)
A 6 1 K	31/196	(2006.01)
A 6 1 K	31/44	(2006.01)
A 6 1 K	31/63	(2006.01)
A 6 1 K	31/444	(2006.01)
A 6 1 K	31/42	(2006.01)
A 6 1 K	31/365	(2006.01)
A 6 1 K	31/192	(2006.01)
A 6 1 K	31/405	(2006.01)
A 6 1 K	31/5415	(2006.01)
A 6 1 K	31/616	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
C 0 7 D	519/00	(2006.01)
C 0 7 D	495/04	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/06	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/55	
A 6 1 K	31/196	
A 6 1 K	31/44	
A 6 1 K	31/63	
A 6 1 K	31/444	
A 6 1 K	31/42	
A 6 1 K	31/365	
A 6 1 K	31/192	
A 6 1 K	31/405	
A 6 1 K	31/5415	
A 6 1 K	31/616	
A 6 1 K	45/00	
C 0 7 D	519/00	3 0 1
C 0 7 D	495/04	1 0 5 Z

【手続補正書】

【提出日】平成25年2月14日 (2013.2.14)

## 【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

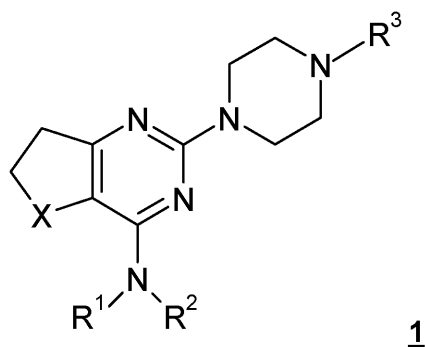
【請求項 1】

1 つ以上のPDE4阻害剤に加えて、少なくとも 1 つのNSAID (= 非ステロイド系抗炎症薬) (2) を含有することを特徴とする複合薬。

【請求項 2】

1 つ以上の、一般式 1

【化 87】



[ 式中、

X は、SO または SO<sub>2</sub> を意味し、

R<sup>1</sup> は、H、C<sub>1-6</sub>-アルキルを意味し、

R<sup>2</sup> は、H であるか、又は C<sub>1-10</sub>-アルキル及び C<sub>2-6</sub>-アルケニルの中から選択される基であり、これは、場合により、ハロゲン及び C<sub>1-3</sub>-フルオロアルキルから選択される 1 つ以上の基により置換されてもよく、又は場合により、OR<sup>2.1</sup>、COOR<sup>2.1</sup>、CONR<sup>2.2</sup>R<sup>2.3</sup>、SR<sup>2.1</sup>、SO-R<sup>2.1</sup>、SO<sub>2</sub>-R<sup>2.1</sup>、C<sub>6-10</sub>-アリール、het、ヘタリール、単環式もしくは二環式の C<sub>3-10</sub>-シクロアルキル、CH<sub>2</sub>-NR<sup>2.2</sup>R<sup>2.3</sup>、及び NR<sup>2.2</sup>R<sup>2.3</sup>の中から選択される 1 つ以上の基により置換されてもよく、これは、次に、場合により、OH、ハロゲン、OR<sup>2.1</sup>、オキソ、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>1-6</sub>-アルカノール、C<sub>6-10</sub>-アリール、COOR<sup>2.1</sup>、CH<sub>2</sub>-NR<sup>2.2</sup>R<sup>2.3</sup>、及び NR<sup>2.2</sup>R<sup>2.3</sup>の中から選択される 1 つ以上の基により置換されてもよく

( 式中、R<sup>2.1</sup> は、H であるか、又は C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>1-6</sub>-アルカノール、C<sub>1-3</sub>-ハロアルキル、単環式もしくは二環式の C<sub>3-10</sub>-シクロアルキル、C<sub>6-10</sub>-アリール - C<sub>1-6</sub>-アルキレン、単環式もしくは二環式のヘタリール - C<sub>1-6</sub>-アルキレン、het - C<sub>1-6</sub>-アルキレン、C<sub>3-10</sub>-シクロアルキル - C<sub>1-6</sub>-アルキレン、単環式もしくは二環式の C<sub>6-10</sub>-アリール、ヘタリール、及び het の中から選択される基であり、

これは、場合により、OH、O-(C<sub>1-3</sub>-アルキル)、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>-アルキル、及び C<sub>6-10</sub>-アリールの中から選択される 1 つ以上の基により置換されてもよく、

式中、R<sup>2.2</sup> 及び R<sup>2.3</sup> は、互いに独立して、H を意味するか、又は C<sub>1-6</sub>-アルキル、単環式もしくは二環式の C<sub>3-10</sub>-シクロアルキル、C<sub>6-10</sub>-アリール - C<sub>1-6</sub>-アルキレン、ヘタリール - C<sub>1-6</sub>-アルキレン、単環式もしくは二環式の C<sub>6-10</sub>-アリール、het、ヘタリール、CO-NH<sub>2</sub>、CO-NHCH<sub>3</sub>、CO-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>-(C<sub>1-2</sub>-アルキル)、CO-R<sup>2.1</sup>、及び COOR<sup>2.1</sup>

の中から選択される基を意味し、

これらは、場合により、OH、ハロゲン、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{6-10}$ -アリーール、及び $COOR^{2 \cdot 1}$ の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、

ここで、

hetは、互いに独立してN、S、又はOの中から選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含む3～11員の、単環式又は二環式の、飽和又は部分的に飽和の、場合により縮環又は場合により架橋される複素環基であり、

そして、

ヘタリールは、互いに独立してN、S、又はOの中から選択される1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含む5～11員の、単環式又は二環式の、場合により縮環されるヘテロアリーールであり、

そして、

シクロアルキルは、飽和又は部分的に飽和であってよい)

あるいは、

$R^2$ は、単環式又は多環式の $C_{3-10}$ シクロアルキルを意味し、これは、場合により、 $C_{1-3}$ -アルキル基により単一又は複数架橋されてもよく、そして、場合により、分岐又は非分岐の $C_{1-6}$ -アルカノール、 $C_{1-3}$ -フルオロアルキル、 $C_{1-3}$ -アルキレン- $OR^{2 \cdot 1}$ 、 $OR^{2 \cdot 1}$ 、 $COOR^{2 \cdot 1}$ 、 $SO_2-NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ 、het、 $C_{6-10}$ -アリーール、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{6-10}$ -アリーール- $C_{1-6}$ -アルキレン、ヘタリール- $C_{1-6}$ -アルキレン、単環式又は二環式の $C_{3-10}$ シクロアルキル、及び $NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ の中から選択される基により置換されてもよく、これは、場合により、OH、 $OR^{2 \cdot 1}$ 、オキソ、ハロゲン、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{6-10}$ -アリーール、及び $NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、

あるいは、

$R^2$ は、単環式又は多環式の $C_{6-10}$ -アリーールを意味し、これは、場合により、OH、SH、もしくはハロゲンによるか、又は $OR^{2 \cdot 1}$ 、 $COOR^{2 \cdot 1}$ 、 $NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ 、 $CH_2-NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ 、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、het、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{1-3}$ -フルオロアルキル、 $C_{6-10}$ -アリーール- $C_{1-6}$ -アルキレン、het- $C_{1-6}$ -アルキレン、ヘタリール- $C_{1-6}$ -アルキレン、 $C_{6-10}$ -アリーール、 $SO_2-CH_3$ 、 $SO_2-CH_2CH_3$ 、及び $SO_2-NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、これは、次に、場合により、OH、 $OR^{2 \cdot 1}$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、オキソ、ハロゲン、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{6-10}$ -アリーール、及び $NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、

あるいは、

$R^2$ は、het及びヘタリールの中から選択される基を意味し、これは、場合により、ハロゲン、OH、オキソ、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、及び $CH_2F$ の中から選択される1つ以上の基によるか、又は $OR^{2 \cdot 1}$ 、 $C_{1-3}$ -アルキレン- $OR^{2 \cdot 1}$ 、 $SR^{2 \cdot 1}$ 、 $SO-R^{2 \cdot 1}$ 、 $SO_2-R^{2 \cdot 1}$ 、 $COOR^{2 \cdot 1}$ 、 $COR^{2 \cdot 1}$ 、 $C_{1-6}$ -アルカノール、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、 $C_{6-10}$ -アリーール、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{6-10}$ -アリーール- $C_{1-6}$ -アルキレン、ヘタリール- $C_{1-6}$ -アルキレン、het、ヘタリール、 $C_{1-3}$ -アルキレン- $OR^{2 \cdot 1}$ 、及び $NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、これは、次に、場合により、OH、 $OR^{2 \cdot 1}$ 、オキソ、ハロゲン、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{6-10}$ -アリーール、及び $NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、

あるいは、式中、

$NR^1R^2$ は、一緒になって、場合により架橋されてもよい複素環式の4～7員環を意味し、これは、N、O、及びSから選択される1、2、又は3個のヘテロ原子を含有し、

そして、場合により、 $\text{OH}$ 、 $\text{OR}^{2 \cdot 1}$ 、 $\text{C}_{1-3}$ -アルキレン- $\text{OR}^{2 \cdot 1}$ 、オキソ、ハロゲン、 $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{C}_{6-10}$ -アリール、 $\text{COOR}^{2 \cdot 1}$ 、 $\text{CH}_2$ - $\text{NR}^{2 \cdot 2}$ - $\text{COO}-\text{R}^{2 \cdot 1}$ 、 $\text{CH}_2$ - $\text{NR}^{2 \cdot 2}$ - $\text{CO}-\text{R}^{2 \cdot 1}$ 、 $\text{CH}_2$ - $\text{NR}^{2 \cdot 2}$ - $\text{CO}-\text{CH}_2$ - $\text{NR}^{2 \cdot 2}$ - $\text{R}^{2 \cdot 3}$ 、 $\text{CH}_2$ - $\text{NR}^{2 \cdot 2}$ - $\text{SO}_2$ - $\text{C}_{1-3}$ -アルキル、 $\text{CH}_2$ - $\text{NR}^{2 \cdot 2}$ - $\text{SO}_2$ - $\text{NR}^{2 \cdot 2}$ - $\text{R}^{2 \cdot 3}$ 、 $\text{CH}_2$ - $\text{NR}^{2 \cdot 2}$ - $\text{CO}-\text{NR}^{2 \cdot 2}$ - $\text{R}^{2 \cdot 3}$ 、 $\text{CO}-\text{NR}^{2 \cdot 2}$ - $\text{R}^{2 \cdot 3}$ 、 $\text{CH}_2$ - $\text{NR}^{2 \cdot 2}$ - $\text{R}^{2 \cdot 3}$ 、及び $\text{NR}^{2 \cdot 2}$ - $\text{R}^{2 \cdot 3}$ の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、

そして、式中、

$\text{R}^3$ は、 $\text{het}$ 及びヘタリールの中から選択される基であり、これは、場合により、ハロゲン、 $\text{C}_{1-3}$ -フルオロアルキル、 $\text{CN}$ 、 $\text{OH}$ 、オキソ、 $-\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $-\text{O}-\text{R}^{2 \cdot 1}$ 、 $-\text{COOR}^{2 \cdot 1}$ 、 $\text{SO}-\text{R}^{2 \cdot 1}$ 、 $\text{SO}_2-\text{R}^{2 \cdot 1}$ 、 $\text{C}_{6-10}$ -アリール、 $\text{C}_{1-3}$ -アルキレン- $\text{C}_{6-10}$ -アリール、 $-\text{C}_{1-3}$ -アルキレン- $\text{NR}^{2 \cdot 2}$ - $\text{R}^{2 \cdot 3}$ 、 $-\text{NR}^{2 \cdot 2}$ - $\text{R}^{2 \cdot 3}$ 、 $\text{C}_{3-10}$ -シクロアルキル、 $\text{C}_{1-3}$ -アルキレン- $\text{C}_{3-10}$ -シクロアルキル、 $\text{het}$ 、ヘタリール、 $\text{C}_{1-3}$ -アルキレン-ヘタリール、及び $\text{C}_{1-3}$ -アルキレン- $\text{het}$ の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、これは、次に、場合により、 $\text{OH}$ 、ハロゲン、 $-\text{C}_{1-3}$ -フルオロアルキル、 $\text{C}_{1-6}$ -アルキル、 $\text{C}_{6-10}$ -アリール、 $-\text{COO}(\text{C}_{1-3}$ -アルキル)、及び $\text{O}-(\text{C}_{1-3}$ -アルキル)の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよい]

で表されるPDE4阻害剤に加えて、少なくとも1つのNSAID(=非ステロイド系抗炎症薬)(2)を含有することを特徴とする、請求項1記載の複合薬。

#### 【請求項3】

$\text{X}$ が、 $\text{SO}$ を意味し、

$\text{R}^1$ が、 $\text{H}$ を意味し、

$\text{R}^2$ が、 $\text{H}$ 又は $\text{C}_{1-6}$ -アルキルであり、これは、場合により、 $\text{F}$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CHF}_2$ 、もしくは $\text{CH}_2\text{F}$ から選択される1つ以上の基により置換されてもよい、又はこれは、場合により、 $\text{OR}^{2 \cdot 1}$ 、 $\text{COOR}^{2 \cdot 1}$ 、 $\text{CONR}^{2 \cdot 2}$ - $\text{R}^{2 \cdot 3}$ 、 $\text{SR}^{2 \cdot 1}$ 、 $\text{SO}-\text{R}^{2 \cdot 1}$ 、 $\text{SO}_2-\text{R}^{2 \cdot 1}$ 、フェニル、 $\text{het}$ 、ヘタリール、単環式 $\text{C}_{3-7}$ -シクロアルキル、 $\text{CH}_2$ - $\text{NR}^{2 \cdot 2}$ - $\text{R}^{2 \cdot 3}$ 、及び $\text{NR}^{2 \cdot 2}$ - $\text{R}^{2 \cdot 3}$ の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、

これは、次に、場合により、 $\text{OH}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CHF}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{OR}^{2 \cdot 1}$ 、オキソ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $\text{C}_{1-2}$ -アルカノール、フェニル、 $\text{COOR}^{2 \cdot 1}$ 、 $\text{CH}_2$ - $\text{NR}^{2 \cdot 2}$ - $\text{R}^{2 \cdot 3}$ 、及び $\text{NR}^{2 \cdot 2}$ - $\text{R}^{2 \cdot 3}$ の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく

(式中、 $\text{R}^{2 \cdot 1}$ は、 $\text{H}$ であるか、又はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、単環式 $\text{C}_{3-7}$ -シクロアルキル、フェニル- $\text{C}_{1-2}$ -アルキレン、ヘタリール- $\text{C}_{1-2}$ -アルキレン、 $\text{het}$ - $\text{C}_{1-2}$ -アルキレン、 $\text{C}_{3-7}$ -シクロアルキル- $\text{C}_{1-2}$ -アルキレン、フェニル、ヘタリール、及び $\text{het}$ の中から選択される基であり、

これは、場合により、 $\text{OH}$ 、ハロゲン、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $\text{O}$ -メチル、 $\text{O}$ -エチル、 $\text{O}$ -プロピル、 $\text{O}$ -イソプロピル、及びフェニルの中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、

式中、 $\text{R}^{2 \cdot 2}$ 及び $\text{R}^{2 \cdot 3}$ は、互いに独立して、 $\text{H}$ を意味するか、又はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、単環式 $\text{C}_{3-7}$ -シクロアルキル、フェニル- $\text{C}_{1-3}$ -アルキレン、ヘタリール- $\text{C}_{1-3}$ -アルキレン、フェニル、 $\text{het}$ 、ヘタリール、 $\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $\text{CO}-\text{NHCH}_3$ 、 $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_2\text{-アルキル})$ 、 $\text{CO}-\text{R}^{2 \cdot 1}$ 、及び $\text{COOR}^{2 \cdot 1}$ の中から選択される基を意味し、

これらは、場合により、 $\text{OH}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フェニル、及び $\text{COOR}^{2 \cdot 1}$ の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、

ここで、

h e t は、独立して N、S、又は O の中から選択される 1、2、又は 3 個のヘテロ原子を含む 3 ~ 7 員の、単環式の、飽和又は部分的に飽和の複素環基であり、  
そして、

ヘタリールは、独立して N、S、又は O の中から選択される 1、2、又は 3 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 6 員の、単環式の、芳香族ヘテロアリールであり、  
そして、

シクロアルキルは、飽和又は部分的に飽和であってよい)、  
あるいは、

$R^2$  が、単環式  $C_{3-7}$  シクロアルキルを意味し、これは、場合により、分岐又は非分岐の  $C_{1-2}$  - アルカノール、 $C_{1-3}$  - フルオロアルキル、 $C_{1-3}$  - アルキレン -  $OR^{2 \cdot 1}$ 、 $OR^{2 \cdot 1}$ 、 $COOR^{2 \cdot 1}$ 、 $SO_2 - NR^{2 \cdot 2} R^{2 \cdot 3}$ 、h e t、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フェニル、フェニル -  $C_{1-2}$  - アルキレン、ヘタリール -  $C_{1-2}$  - アルキレン、単環式  $C_{3-7}$  シクロアルキル、及び  $NR^{2 \cdot 2} R^{2 \cdot 3}$  の中から選択される基により置換されてもよく、

これは、場合により、OH、 $OR^{2 \cdot 1}$ 、オキソ、ハロゲン、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フェニル、及び  $NR^{2 \cdot 2} R^{2 \cdot 3}$  の中から選択される 1 つ以上の基により置換されてもよく、  
あるいは、

$R^2$  が、フェニルを意味し、これは、場合により、OH、SH、F、Cl、もしくは Br によるか、又は、 $OR^{2 \cdot 1}$ 、 $COOR^{2 \cdot 1}$ 、 $NR^{2 \cdot 2} R^{2 \cdot 3}$ 、 $CH_2 - NR^{2 \cdot 2} R^{2 \cdot 3}$ 、 $C_{3-7}$  - シクロアルキル、h e t、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、フェニル -  $C_{1-2}$  - アルキレン、h e t -  $C_{1-2}$  - アルキレン、ヘタリール -  $C_{1-2}$  - アルキレン、フェニル、 $SO_2 - CH_3$ 、 $SO_2 - CH_2CH_3$ 、及び  $SO_2 - NR^{2 \cdot 2} R^{2 \cdot 3}$  の中から選択される 1 つ以上の基により置換されてもよく、

これは、次に、場合により、OH、 $OR^{2 \cdot 1}$ 、オキソ、F、Cl、Br、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フェニル、及び  $NR^{2 \cdot 2} R^{2 \cdot 3}$  の中から選択される 1 つ以上の基により置換されてもよく、  
あるいは、

$R^2$  が、h e t 及びヘタリールの中から選択される基を意味し、これは、場合により、F、Cl、Br、OH、オキソ、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$  及び SH の中から選択される 1 つ以上の基によるか、又は  $OR^{2 \cdot 1}$ 、 $C_{1-3}$  - アルキレン -  $OR^{2 \cdot 1}$ 、 $SR^{2 \cdot 1}$ 、 $SO - R^{2 \cdot 1}$ 、 $SO_2 - R^{2 \cdot 1}$ 、 $COOR^{2 \cdot 1}$ 、 $COR^{2 \cdot 1}$ 、 $C_{1-2}$  - アルカノール、 $C_{3-10}$  - シクロアルキル、フェニル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フェニル -  $C_{1-2}$  - アルキレン、ヘタリール -  $C_{1-2}$  - アルキレン、h e t、ヘタリール、 $C_{1-2}$  - アルカノール、及び  $NR^{2 \cdot 2} R^{2 \cdot 3}$  の中から選択される 1 つ以上の基により置換されてもよく、

これは、次に、場合により、OH、 $OR^{2 \cdot 1}$ 、オキソ、F、Cl、Br、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $C_{1-6}$  - アルキル、フェニル、及び  $NR^{2 \cdot 2} R^{2 \cdot 3}$  の中から選択される 1 つ以上の基により置換されてもよく、  
そして、式中

$R^3$  が、飽和又は部分的に飽和の単環式 3 ~ 7 員複素環基、飽和又は部分的に飽和の二環式 5 ~ 11 員複素環基、単環式 5 ~ 6 員ヘテロアリール、及び二環式 7 ~ 11 員ヘテロアリールの中から選択される基であり、

これは、いずれの場合も、互いに独立して N、O 及び S の中から選択される 1、2、3、又は 4 個のヘテロ原子を含み、

そして、場合により、いずれの場合も、ハロゲン、 $C_{1-3}$  - フルオロアルキル、CN、OH、オキソ、 $-C_{1-6}$  - アルキル、 $-OR^{2 \cdot 1}$ 、 $-COOR^{2 \cdot 1}$ 、 $SO - R^{2 \cdot 1}$ 、 $SO_2 - R^{2 \cdot 1}$ 、 $C_{6-10}$  - アリール、 $C_{1-3}$  - アルキレン -  $C_{6-10}$  - アリール、 $-C_{1-3}$  - アルキレン -  $NR^{2 \cdot 2} R^{2 \cdot 3}$ 、 $-NR^{2 \cdot 2} R^{2 \cdot 3}$ 、

C<sub>3</sub> - 10 - シクロアルキル、C<sub>1</sub> - 3 - アルキレン - C<sub>3</sub> - 10 - シクロアルキル、het、ヘタリール、C<sub>1</sub> - 3 - アルキレン - ヘタリール、及び C<sub>1</sub> - 3 - アルキレン - het の中から選択される 1 つ以上の基により置換されてもよく、

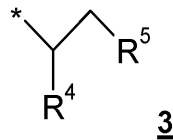
これは、次に、場合により、OH、ハロゲン、- C<sub>1</sub> - 3 - フルオロアルキル、C<sub>1</sub> - 6 - アルキル、C<sub>6</sub> - 10 - アリール、- COO (C<sub>1</sub> - 3 - アルキル)、及び O - (C<sub>1</sub> - 3 - アルキル) の中から選択される 1 つ以上の基により置換されてもよい

1 つ以上の、一般式 1 で表される PDE4 阻害剤に加えて、  
少なくとも 1 つの NSAID (2) を含有することを特徴とする、請求項 1 又は 2 記載の複合薬。

【請求項 4】

R<sup>2</sup> が、式 3

【化 88】



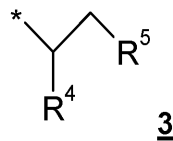
(式中、R<sup>5</sup> は、OH 又は NH<sub>2</sub> であり、そして、

式中、R<sup>4</sup> は、C<sub>1</sub> - 4 - アルキル、ヘタリール、及びフェニルの中から選択される基を意味し、これは、場合により、OH、F、Br、OR<sup>2</sup>・<sup>1</sup>、オキソ、メチル、エチル、C<sub>1</sub> - 2 - アルカノール、フェニル、COOR<sup>2</sup>・<sup>1</sup>、CH<sub>2</sub> - NR<sup>2</sup>・<sup>2</sup>R<sup>2</sup>・<sup>3</sup>、及び NR<sup>2</sup>・<sup>2</sup>R<sup>2</sup>・<sup>3</sup> の中から選択される 1 つ以上の基により置換されてもよい) の基である、1 つ以上の、一般式 1 で表される PDE4 阻害剤に加えて、  
少なくとも 1 つの NSAID (2) を含有することを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載の複合薬。

【請求項 5】

R<sup>2</sup> が、式 3

【化 89】



(式中、R<sup>5</sup> は、OH 又は NH<sub>2</sub> であり、そして、

式中、R<sup>4</sup> は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルを意味する) の基である、1 つ以上の、一般式 1 で表される PDE4 阻害剤に加えて、  
少なくとも 1 つの NSAID (2) を含有することを特徴とする、請求項 4 記載の複合薬。

【請求項 6】

R<sup>2</sup> が、場合により、- CH<sub>2</sub> - OR<sup>2</sup>・<sup>1</sup>、分岐又は非分岐の C<sub>2</sub> - 6 - アルキレン - OR<sup>2</sup>・<sup>1</sup>、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピル、- CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、及び C<sub>2</sub> - 4 - フルオロアルキルの中から選択される基によりスピロ位において置換されてもよい単環式の、3、4、5、6、又は 7 員のシクロアルキル環である(式中、

R<sup>2</sup>・<sup>1</sup> は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルの中から選択される)

1 つ以上の、一般式 1 で表される PDE4 阻害剤に加えて、  
少なくとも 1 つの NSAID (2) を含有することを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載の複合薬。

## 【請求項 7】

$R^2$  が、場合により、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、F、Cl、Br、OH、 $OR^{2 \cdot 1}$ 、 $COOR^{2 \cdot 1}$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $NH_2$ 、及び  $N(CH_3)_2$  の中から選択される 1 つ以上の基により一方又は両方のメタ位において置換されてもよいフェニルである（式中、 $R^{2 \cdot 1}$  は、H、メチル、又はエチルであってよい）、

1 つ以上のの、一般式 1 で表される PDE4 阻害剤に加えて、

少なくとも 1 つの NSAID (2) を含有することを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載の複合薬。

## 【請求項 8】

$R^2$  が、いずれの場合も N、O、及び S の中から選択される 1、2、又は 3 個のヘテロ原子を含む単環式の、飽和 3、4、5、6、又は 7 員の複素環基を意味し、これは、場合により、フッ素、塩素、臭素、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、OH、オキソ、及び SH の中から選択される 1 つ以上の基によるか、又は  $OR^{2 \cdot 1}$ 、 $C_{1-3}$ -アルキレン- $OR^{2 \cdot 1}$ 、 $SR^{2 \cdot 1}$ 、 $SO-R^{2 \cdot 1}$ 、 $SO_2-R^{2 \cdot 1}$ 、 $COOR^{2 \cdot 1}$ 、 $COR^{2 \cdot 1}$ 、 $C_{1-6}$ -アルカノール、 $C_{3-10}$ -シクロアルキル、フェニル、 $C_{1-6}$ -アルキル、フェニル- $C_{1-6}$ -アルキレン、ヘタリール- $C_{1-6}$ -アルキレン、het、ヘタリール、及び  $NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$  の中から選択される 1 つ以上の基により置換されてもよく、これは、次に、場合により、OH、 $OR^{2 \cdot 1}$ 、オキソ、F、Cl、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $C_{1-6}$ -アルキル、フェニル、及び  $NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$  の中から選択される 1 つ以上の基により置換されてもよい

1 つ以上のの、一般式 1 で表される PDE4 阻害剤に加えて、

少なくとも 1 つの NSAID (2) を含有することを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載の複合薬。

## 【請求項 9】

$R^2$  が、N、O、及び S の中から選択されるヘテロ原子を含む単環式飽和 6 員複素環基であり、これは、場合により、F、Cl、Br、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、OH、オキソ、 $NH_2$ 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、及びエトキシの中から選択される 1 つ以上の基により置換されてもよい

1 つ以上のの、一般式 1 で表される PDE4 阻害剤に加えて、

少なくとも 1 つの NSAID (2) を含有することを特徴とする、請求項 8 記載の複合薬。

## 【請求項 10】

$R^2$  が、ピペリジン又はテトラヒドロピランの中から選択される基を意味し、これは、場合により、F、Cl、Br、OH、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $NH_2$ 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、オキソ、メチル及びメトキシの中から選択される 1 つ以上の基により置換されてもよい、

1 つ以上のの、一般式 1 で表される PDE4 阻害剤に加えて、

少なくとも 1 つの NSAID (2) を含有することを特徴とする、請求項 8 又は 9 記載の複合薬。

## 【請求項 11】

$R^3$  が、F、Cl、Br、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、CN、OH、-メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、-O-メチル、O-エチル、-COOメチル、-COOエチル、 $SO_2-(CH_3)$ 、 $SO-(CH_3)$ 、 $SO_2-(CH_2CH_3)$ 、 $SO-(CH_2CH_3)$ 、フェニル、-メチレン-フェニル、-エチレン-フェニル、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、-メチレン- $NH_2$ 、-メチレン- $NH(CH_3)$ 、-メチレン- $N(CH_3)_2$ 、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、メチレン- $C_{3-6}$ -シクロアルキル、飽和又は部分的に飽和の 5 ~ 6 員の複素環基、5 又は 6 員のヘテロアリール、-メチレン-ヘタリール、及び -メチレン-het の中から選択される 1 つ以上の基により置換されてもよい単環式の 5 又は 6 員のヘテロアリール環であり、これは、次に、場合

により、OH、F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フェニル、-COO(CH<sub>3</sub>)、-O-メチル、及び-O-エチルの中から選択される1つ以上の基により置換されてもよい、

1つ以上のの、一般式1で表されるPDE4阻害剤に加えて、少なくとも1つのNSAID(2)を含有することを特徴とする、請求項1~10のいずれか一項記載の複合薬。

【請求項12】

R<sup>3</sup>が、二環式の、9~11員の、飽和、不飽和又は部分的に飽和の複素環基であり、これは、場合により、F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、CN、OH、-メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、-O-メチル、O-エチル、-COOメチル、-COOエチル、SO<sub>2</sub>-(CH<sub>3</sub>)、SO-(CH<sub>3</sub>)、SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、SO-(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、フェニル、-メチレン-フェニル、-エチレン-フェニル、-NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>3</sub>)、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-メチレン-NH<sub>2</sub>、-メチレン-NH(CH<sub>3</sub>)、-メチレン-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>-シクロアルキル、メチレン-C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>-シクロアルキル、飽和、部分的に不飽和又は不飽和の5~6員複素環基、5~6員ヘテロアリール、-メチレン-ヘタリール、及び-メチレン-h e tの中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、

これは、次に、場合により、OH、F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フェニル、-COO(CH<sub>3</sub>)、-O-メチル、及び-O-エチルの中から選択される1つ以上の基により置換されてもよい、

1つ以上のの、一般式1で表されるPDE4阻害剤に加えて、少なくとも1つのNSAID(2)を含有することを特徴とする、請求項1~10のいずれか一項記載の複合薬。

【請求項13】

R<sup>3</sup>が、ピロール、ピラゾール、フラン、チオフェン、チアゾール、イミダゾール、オキサゾール、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、チアジアゾール、オキサジアゾール、トリアジン、イソオキサゾール、イソチアゾール、及びピリジンの中から選択される単環式の5又は6員のヘテロアリール環であり、

これは、場合により、F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、-メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、-O-メチル、O-エチル、-COOメチル、-COOエチル、SO<sub>2</sub>-(CH<sub>3</sub>)、SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、フェニル、-メチレン-フェニル、-エチレン-フェニル、-NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>3</sub>)、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-メチレン-NH<sub>2</sub>、-メチレン-NH(CH<sub>3</sub>)、-メチレン-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>-シクロアルキル、メチレン-C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>-シクロアルキル、h e t、ヘタリール、-メチレン-ヘタリール、及び-メチレン-h e tの中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、

これは、次に、場合により、OH、F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フェニル、-COO(CH<sub>3</sub>)、-O-メチル、及び-O-エチルの中から選択される1つ以上の基により置換されてもよい

1つ以上のの、一般式1で表されるPDE4阻害剤に加えて、少なくとも1つのNSAID(2)を含有することを特徴とする、請求項11記載の複合薬。

【請求項14】

R<sup>3</sup>が、ベンゾオキサゾール、ベンゾジオキサソール、ジヒドロベンゾジオキシシン、ベンゾジオキシシン、ベンズイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、チエノピリミジン、フロピリミジン、チエノピリジン、フロピリジン、インドール、イソインドール、キノキサリン、ナフチリジン、ピリドピラジン、ピリドピリミジン、キノリン、イソキノリン、ベンゾイミダゾール、6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[2,3-d]アゼピン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、キナゾリン、インダゾール、イソベンゾフラン、及びプテリジンの中から選択される二環式の9~11員の複素環基を意味し、



これは、場合により、F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、CN、OH、  
-メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、-O-メチル、O-エチル、-COOメチル、  
-COOエチル、SO<sub>2</sub>-(CH<sub>3</sub>)、SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、フェニル、-メチレン-フェニル、  
-エチレン-フェニル、-NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>3</sub>)、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-メチレン-NH<sub>2</sub>、  
-メチレン-NH(CH<sub>3</sub>)、-メチレン-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>-シクロアルキル、  
メチレン-C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>-シクロアルキル、het、ヘタリール、-メチレン-ヘタリール、  
及び-メチレン-hetの中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、

これは、次に、場合により、OH、F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、  
メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フェニル、-COO(CH<sub>3</sub>)、-O-メチル、  
及び-O-エチルの中から選択される1つ以上の基により置換されてもよい、

1つ以上の、一般式1で表されるPDE4阻害剤に加えて、

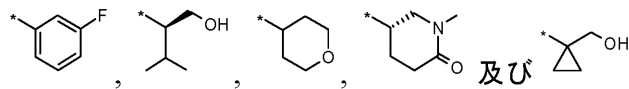
少なくとも1つのNSAID(2)を含有することを特徴とする、請求項12記載の複合薬。

【請求項15】

R<sup>1</sup>が、Hであり、

R<sup>2</sup>が、以下

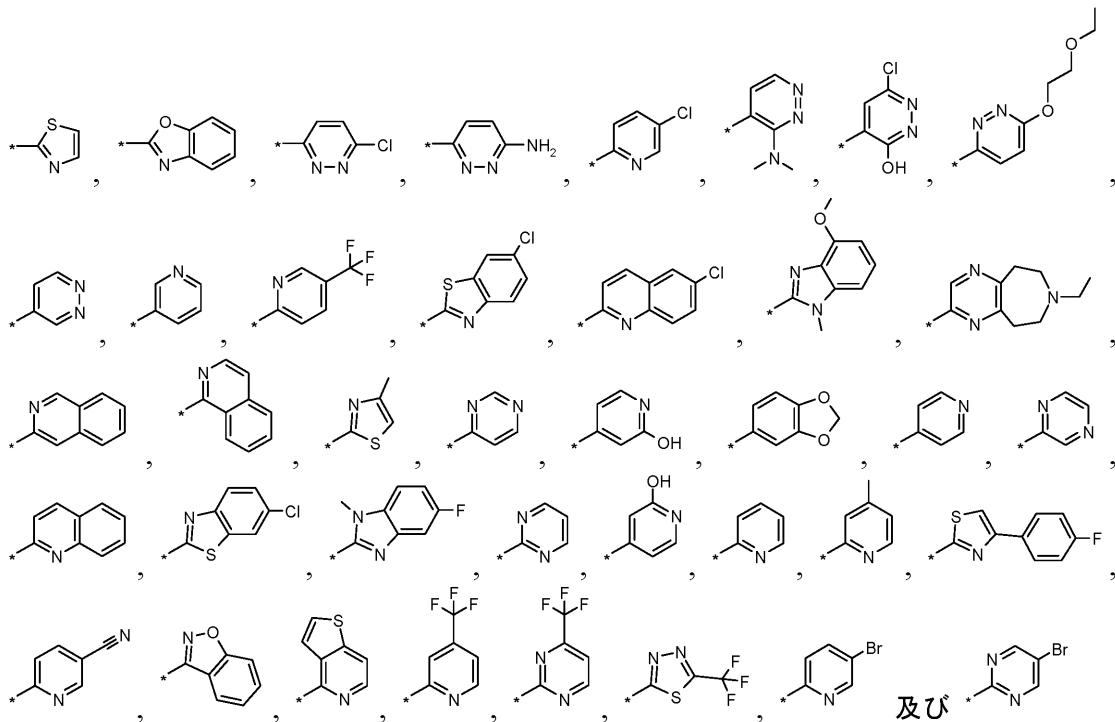
【化90】



の中から選択される基であり、

R<sup>3</sup>が、以下

【化91】



の中から選択される基である、

1つ以上の、式1で表されるPDE4阻害剤に加えて、

少なくとも1つのNSAID(2)を含有することを特徴とする、請求項1~3のいずれか一項記載の複合薬。

【請求項16】

以下の中から選択される、1つ以上の、式1で表されるPDE4阻害剤

1. 1 (3 - フルオロフェニル) - [ 5 - オキソ - 2 - ( 4 - チアゾール - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] - アミン
1. 2 ( R ) - 3 - メチル - 2 - [ 5 - オキソ - 2 - ( 4 - チアゾール - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イルアミノ ] - ブタン - 1 - オール
1. 3 [ 2 - ( 4 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] - ( 3 - フルオロフェニル ) - アミン
1. 4 [ 2 - ( 4 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) - アミン
1. 5 ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( 6 - クロロピリダジン - 3 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 3 - メチルブタン - 1 - オール
1. 6 { 2 - [ 4 - ( 6 - クロロピリダジン - 3 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル } - ( 3 - フルオロフェニル ) - アミン
1. 7 ( R ) - 2 - [ 2 - ( 4 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イルアミノ ] - 3 - メチルブタン - 1 - オール
1. 8 ( 1 - { 2 - [ 4 - ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - シクロプロピル ) - メタノール
1. 9 { 2 - [ 4 - ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル } - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) - アミン
1. 10 { 2 - [ 4 - ( 3 - ジメチルアミノピリダジン - 4 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル } - ( 3 - フルオロフェニル ) - アミン
1. 11 6 - クロロ - 4 - { 4 - [ 4 - ( 3 - フルオロフェニルアミノ ) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] - ピペラジン - 1 - イル } - ピリダジン - 3 - オール
1. 12 2 - { 4 - [ 6 - ( 2 - エトキシエトキシ ) - ピリダジン - 3 - イル ] - ピペラジン - 1 - イル } - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - ( 3 - フルオロフェニル ) - アミン
1. 13 ( 3 - フルオロフェニル ) - [ 5 - オキソ - 2 - ( 4 - ピリダジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] - アミン
1. 14 ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( 4 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 3 - メチルブタン - 1 - オール
1. 15 ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( 7 - エチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピラジノ [ 2 , 3 - d ] アゼピン - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 3 - メチルブタン - 1 - オール
1. 16 ( R ) - 3 - メチル - 2 - [ 5 - オキソ - 2 - ( 4 - ピリミジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリ

ミジン - 4 - イルアミノ] - ブタン - 1 - オール

1. 17 4 - { 4 - [ 4 - ( ( R ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチルプロピルアミノ ) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] - ピペラジン - 1 - イル } - ピリジン - 2 - オール

1. 18 ( R ) - 3 - メチル - 2 - [ 5 - オキソ - 2 - ( 4 - ピリジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イルアミノ ] - ブタン - 1 - オール

1. 19 ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( 3 - ジメチルアミノピリダジン - 4 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 3 - メチルブタン - 1 - オール

1. 20 6 - クロロ - 4 - { 4 - [ 4 - ( ( R ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチルプロピルアミノ ) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] - ピペラジン - 1 - イル } - ピリダジン - 3 - オール

1. 21 ( R ) - 2 - ( 2 - { 4 - [ 6 - ( 2 - エトキシエトキシ ) - ピリダジン - 3 - イル ] - ピペラジン - 1 - イル } - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イルアミノ ) - 3 - メチルブタン - 1 - オール

1. 22 ( R ) - 3 - メチル - 2 - [ 5 - オキソ - 2 - ( 4 - ピリダジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イルアミノ ] - ブタン - 1 - オール

1. 23 { 1 - [ 5 - オキソ - 2 - ( 4 - ピリミジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イルアミノ ] - シクロプロピル } - メタノール

1. 24 { 1 - [ 5 - オキソ - 2 - ( 4 - ピリジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イルアミノ ] - シクロプロピル } - メタノール

1. 25 ( S ) - 1 - メチル - 5 - [ 5 - オキソ - 2 - ( 4 - ピリミジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イルアミノ ] - ピペリジン - 2 - オン

1. 26 { 2 - [ 4 - ( 5 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル } - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) - アミン

1. 27 [ 5 - オキソ - 2 - ( 4 - ピリジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) - アミン

1. 28 ( 3 - フルオロフェニル ) - { 2 - [ 4 - ( 4 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル } - アミン

1. 29 { 2 - [ 4 - ( 7 - エチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピラジノ [ 2 , 3 - d ] アゼピン - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル } - ( 3 - フルオロフェニル ) - アミン

1. 30 ( 3 - フルオロフェニル ) - [ 5 - オキソ - 2 - ( 4 - ピリミジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] - アミン

1. 31 4 - { 4 - [ 4 - ( 3 - フルオロフェニルアミノ ) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] - ピペラジン - 1 - イル } - ピリジン - 2 - オール

1. 32 ( 3 - フルオロフェニル ) - [ 5 - オキソ - 2 - ( 4 - ピリジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] - アミン

1 . 3 3 ( 3 - フルオロフェニル ) - ( 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) -  
チアゾール - 2 - イル ] - ピペラジン - 1 - イル } - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5  
H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - アミン

1 . 3 4 [ 2 - ( 4 - ベンゾ [ d ] イソオキサゾール - 3 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン  
- 4 - イル ] - ( 3 - フルオロフェニル ) - アミン

1 . 3 5 ( R ) - 2 - ( 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - チアゾール - 2  
- イル ] - ピペラジン - 1 - イル } - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チ  
エノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イルアミノ ) - 3 - メチルブタン - 1 - オール

1 . 3 6 ( R ) - 2 - [ 2 - ( 4 - ベンゾ [ d ] イソオキサゾール - 3 - イル - ピペラ  
ジン - 1 - イル ) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d  
] ピリミジン - 4 - イルアミノ ] - 3 - メチルブタン - 1 - オール

に加えて、少なくとも 1 つの NSAID ( 2 ) を含有することを特徴とする、請求項 1 ~ 3 の  
いずれか一項記載の複合薬。

【請求項 1 7】

1 つ以上の、一般式 1 で表される PDE4 阻害剤に加えて、COX1 阻害剤又は COX2 阻害剤の中  
から選択される少なくとも 1 つの NSAID ( 2 ) を含有することを特徴とする、請求項 1 ~  
1 6 のいずれか一項記載の複合薬。

【請求項 1 8】

1 つ以上の、一般式 1 で表される PDE4 阻害剤に加えて、以下：

アセクロフェナク ( 2 . 1 )、アセメタシン ( 2 . 2 )、アセチルサリチル酸 ( 2 . 3 )  
、アルクロフェナク ( 2 . 4 )、アルミノプロフェン ( 2 . 5 )、アンフェナク ( 2 .  
6 )、アンピロキシカム ( 2 . 7 )、アントルメチングアシル ( 2 . 8 )、アニロラク ( 2 .  
9 )、アントラフェニン ( 2 . 1 0 )、アザプロバゾン ( 2 . 1 1 )、ベノリラート  
( 2 . 1 2 )、ベルモプロフェン ( 2 . 1 3 )、ビンダリット ( 2 . 1 4 )、ブロムフェ  
ナク ( 2 . 1 5 )、ブクロキシニン酸 ( 2 . 1 6 )、ブコローム ( 2 . 1 7 )、ブフェキサ  
マク ( 2 . 1 8 )、ブマジゾン ( 2 . 1 9 )、ブチブフェン ( 2 . 2 0 )、ブチキシラ  
ート ( 2 . 2 1 )、カルバサラートカルシウム ( 2 . 2 2 )、カルプロフェン ( 2 . 2 3 )  
、コリンマグネシウムトリサリチル酸 ( 2 . 2 4 )、セレコキシブ ( 2 . 2 5 )、シンメ  
タシン ( 2 . 2 6 )、シンノキシカム ( 2 . 2 7 )、クリダナク ( 2 . 2 8 )、クロブザ  
リット ( 2 . 2 9 )、デボキサメト ( 2 . 3 0 )、デクスイブプロフェン ( 2 . 3 1 )、  
デクスケットプロフェン ( 2 . 3 2 )、ジクロフェナク ( 2 . 3 3 )、ジフルニサル ( 2 .  
3 4 )、ドロキシカム ( 2 . 3 5 )、エルテナク ( 2 . 3 6 )、エンフェナム酸 ( 2 . 3  
7 )、エテルサラート ( 2 . 3 8 )、エトドラク ( 2 . 3 9 )、エトフェナメート ( 2 .  
4 0 )、エトリコキシブ ( 2 . 4 1 )、フェクロブゾン ( 2 . 4 2 )、フェルピナク ( 2  
. 4 3 )、フェンブフェン ( 2 . 4 4 )、フェンクロフェナク ( 2 . 4 5 )、フェノプロ  
フェン ( 2 . 4 6 )、フェンチアザク ( 2 . 4 7 )、フェブラジノール ( 2 . 4 8 )、フ  
ェブラゾン ( 2 . 4 9 )、フロブフェン ( 2 . 5 0 )、フロクタフェニン ( 2 . 5 1 )、  
フルフェナム酸 ( 2 . 5 2 )、フルフェニサル ( 2 . 5 3 )、フルノキサプロフェン ( 2 .  
5 4 )、フルルビプロフェン ( 2 . 5 5 )、フルルビプロフェンアキセチル ( 2 . 5  
6 )、フロフェナク ( 2 . 5 7 )、フルプロフェン ( 2 . 5 8 )、ゲルカメタシン ( 2 .  
5 9 )、イブフェナク ( 2 . 6 0 )、イブプロフェン ( 2 . 6 1 )、インドブフェン ( 2  
. 6 2 )、インドメタシン ( 2 . 6 3 )、インドメタシンファルネシル ( 2 . 6 4 )、イ  
ンドプロフェン ( 2 . 6 5 )、イソキセバック ( 2 . 6 6 )、イソキシカム ( 2 . 6 7 )  
、ケトプロフェン ( 2 . 6 8 )、ケトロラク ( 2 . 6 9 )、ロベンザリット ( 2 . 7 0 )  
、ロナゾラク ( 2 . 7 1 )、ロルノキシカム ( 2 . 7 2 )、ロキソプロフェン ( 2 . 7 3  
 )、ルミラコキシブ ( 2 . 7 4 )、メクロフェナム酸 ( 2 . 7 5 )、メクロフェン、メフ  
ェナム酸 ( 2 . 7 6 )、メロキシカム ( 2 . 7 7 )、メサラジン ( 2 . 7 8 )、ミロプロ  
フェン ( 2 . 7 9 )、モフェゾラク ( 2 . 8 0 )、ナブメトン ( 2 . 8 1 )、ナブロキセ  
ン ( 2 . 8 2 )、ニフルム酸 ( 2 . 8 3 )、オルサラジン ( 2 . 8 4 )、オキサプロジン

( 2 . 8 5 )、オキシピナク ( 2 . 8 6 )、オキシフェンブタゾン ( 2 . 8 7 )、パレコキシブ ( 2 . 8 8 )、フェニルブタゾン ( 2 . 8 9 )、ペルピプロフェン ( 2 . 9 0 )、ピメプロフェン ( 2 . 9 1 )、ピラゾラク ( 2 . 9 2 )、ピロキシカム ( 2 . 9 3 )、ビルプロフェン ( 2 . 9 4 )、プラノプロフェン ( 2 . 9 5 )、プリフェロン ( 2 . 9 6 )、プリノモド ( 2 . 9 7 )、プログルメタシン ( 2 . 9 8 )、プロカゾン ( 2 . 9 9 )、プロチジン酸 ( 2 . 1 0 0 )、ロフェコキシブ ( 2 . 1 0 1 )、ロマザリット ( 2 . 1 0 2 )、サリチルアミド ( 2 . 1 0 3 )、サリチル酸 ( 2 . 1 0 4 )、サルミステイン ( 2 . 1 0 5 )、サルナセジン ( 2 . 1 0 6 )、サルサレート ( 2 . 1 0 7 )、スリンダク ( 2 . 1 0 8 )、スドキシカム ( 2 . 1 0 9 )、スプロフェン ( 2 . 1 1 0 )、タルニフルマト ( 2 . 1 1 1 )、テニダップ ( 2 . 1 1 2 )、テノサール ( 2 . 1 1 3 )、テノキシカム ( 2 . 1 1 4 )、テボキサリン ( 2 . 1 1 5 )、チアプロフェン酸 ( 2 . 1 1 6 )、チアラミド ( 2 . 1 1 7 )、チルノプロフェンアルバメル ( 2 . 1 1 8 )、チメガジン ( 2 . 1 1 9 )、チノリジン ( 2 . 1 2 0 )、チオピナク ( 2 . 1 2 1 )、トルフェナム酸 ( 2 . 1 2 2 )、トルメチン ( 2 . 1 2 3 )、ウフェナマート ( 2 . 1 2 4 )、バルデコキシブ ( 2 . 1 2 5 )、キシモプロフェン ( 2 . 1 2 6 )、ザルトプロフェン ( 2 . 1 2 7 )、及びゾリプロフェン ( 2 . 1 2 8 ) の中から選択される少なくとも 1 つの NSAID ( 2 ) を含有することを特徴とする、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項記載の複合薬。

【請求項 1 9】

1 つ以上の、一般式 1 で表される PDE4 阻害剤に加えて、セレコキシブ ( 2 . 2 5 )、エトリコキシブ ( 2 . 4 1 )、ルミラコキシブ ( 2 . 7 4 )、パレコキシブ ( 2 . 8 8 )、ロフェコキシブ ( 2 . 1 0 1 )、及びバルデコキシブ ( 2 . 1 2 5 ) の中から選択される少なくとも 1 つの COX2 阻害剤を NSAID ( 2 ) として含有することを特徴とする、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか一項記載の複合薬。

【請求項 2 0】

1 つ以上の、一般式 1 で表される PDE4 阻害剤に加えて、アセチルサリチル酸 ( 2 . 3 )、セレコキシブ ( 2 . 2 5 )、ジクロフェナク ( 2 . 3 3 )、イブプロフェン ( 2 . 6 1 )、インドメタシン ( 2 . 6 3 )、ルミラコキシブ ( 2 . 7 4 )、メロキシカム ( 2 . 7 7 )、ナプロキセン ( 2 . 8 2 )、及びピロキシカム ( 2 . 9 3 ) の中から選択される少なくとも 1 つの NSAID ( 2 ) を含有することを特徴とする、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか一項記載の複合薬。

【請求項 2 1】

1 つ以上の、一般式 1 で表される PDE4 阻害剤に加えて、アセチルサリチル酸 ( 2 . 3 )、ジクロフェナク ( 2 . 3 3 )、メロキシカム ( 2 . 7 7 )、ナプロキセン ( 2 . 8 2 )、及びイブプロフェン ( 2 . 6 1 ) の中から選択される少なくとも 1 つの NSAID ( 2 ) を含有することを特徴とする、請求項 2 0 記載の複合薬。

【請求項 2 2】

一般式 1 で表される PDE4 阻害剤を、0 . 0 1 mg ~ 5 0 mg の単回用量で用いることを特徴とする、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項記載の複合薬。

【請求項 2 3】

用いられる NSAID ( 2 ) が、5 0 ~ 2 0 0 0 mg の単回用量のアセチルサリチル酸 ( 2 . 3 )、2 5 mg ~ 1 5 0 mg の単回用量のジクロフェナク ( 2 . 3 3 )、7 . 5 mg ~ 3 0 mg の単回用量のメロキシカム ( 2 . 7 7 )、2 5 0 ~ 1 0 0 0 mg の単回用量のナプロキセン、及び 2 0 0 ~ 2 4 0 0 mg の単回用量のイブプロフェンのいずれかであることを特徴とする、請求項 2 1 記載の複合薬。

【請求項 2 4】

呼吸器病、肺疾患、胃腸病及び胃腸疾患、そして、また関節、皮膚又は目の炎症性疾患、癌、及び末梢神経系又は中枢神経系の疾患の中から選択される疾患の治療において、1 つ以上の PDE4 阻害剤の副作用を低減するための医薬を製造するための NSAID ( 2 )の使用。

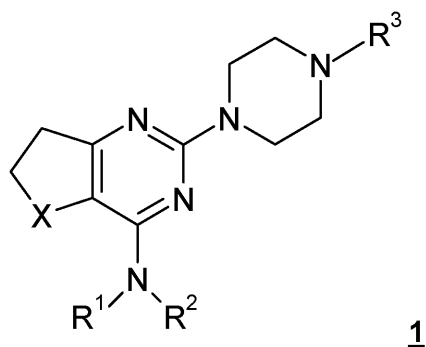
【請求項 2 5】

呼吸器病、肺疾患、胃腸病及び胃腸疾患、そして、また関節、皮膚又は目の炎症性疾患、癌、及び末梢神経系又は中枢神経系の疾患の中から選択される疾患を治療するための医薬を製造するための、1つ以上のPDE4阻害剤及び少なくとも1つのNSAID(2)を含有する組み合わせの使用。

【請求項26】

1つ以上のPDE4阻害剤が、一般式1

【化92】



(式中、X、 $R^1$ 、 $R^2$ 、及び $R^3$ は、請求項1～16のいずれか一項に定義の通りである)

で表される化合物であることを特徴とする、請求項24又は25記載の使用。

【請求項27】

COPD、慢性副鼻腔炎、喘息、クローン病、及び潰瘍性大腸炎から選択される疾患を治療するための、請求項24～26のいずれか一項記載の使用。

【請求項28】

PDE4阻害剤及び少なくとも1つのNSAID(2)が、単一合剤で同時に投与されることを特徴とする、請求項24～27のいずれか一項記載の使用。

【請求項29】

PDE4阻害剤及び少なくとも1つのNSAID(2)が、0～6時間の時間的間隔内に2つの別々の製剤で投与されることを特徴とする、請求項24～27のいずれか一項記載の使用。

【請求項30】

PDE4阻害剤を含有する製剤が、経口又は吸入製剤であり、そして、少なくとも1つのNSAID(2)を含有する製剤が、経口製剤である、請求項29記載の使用。

【請求項31】

PDE4阻害剤を含有する製剤が、1日1回投与され、そして、少なくとも1つのNSAID(2)を含有する製剤が、1日2回投与される、請求項29又は30記載の使用。

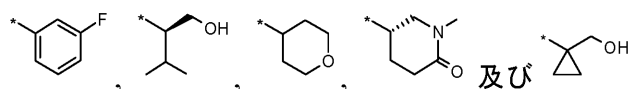
【請求項32】

PDE4阻害剤が、

$R^1$ が、Hであり、

$R^2$ が、以下

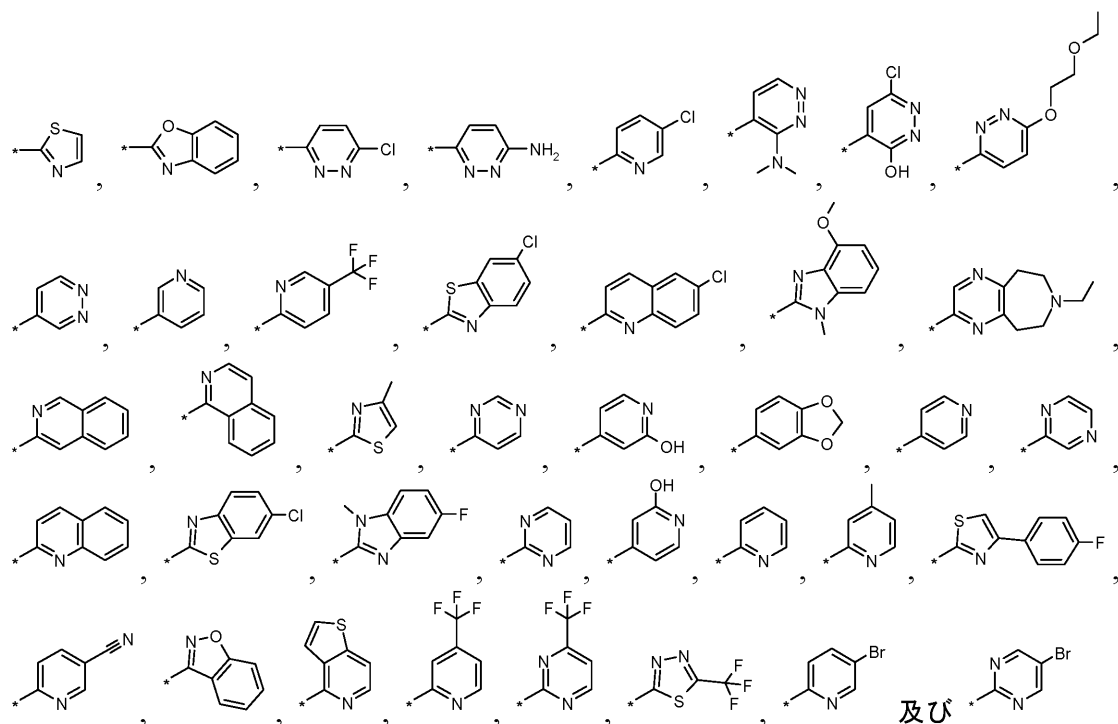
【化93】



の中から選択される基であり、

$R^3$ が、以下

## 【化 9 4】



の中から選択される基である、

一般式 1 で表される化合物であることを特徴とする、請求項 2 4 ~ 3 1 のいずれか一項記載の使用。

## 【請求項 3 3】

PDE4 阻害剤が、以下：

1. 1 (3 - フルオロフェニル) - [ 5 - オキソ - 2 - ( 4 - チアゾール - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] - アミン
1. 2 ( R ) - 3 - メチル - 2 - [ 5 - オキソ - 2 - ( 4 - チアゾール - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イルアミノ ] - ブタン - 1 - オール
1. 3 [ 2 - ( 4 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] - ( 3 - フルオロフェニル ) - アミン
1. 4 [ 2 - ( 4 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) - アミン
1. 5 ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( 6 - クロロピリダジン - 3 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 3 - メチルブタン - 1 - オール
1. 6 { 2 - [ 4 - ( 6 - クロロピリダジン - 3 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル } - ( 3 - フルオロフェニル ) - アミン
1. 7 ( R ) - 2 - [ 2 - ( 4 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イルアミノ ] - 3 - メチルブタン - 1 - オール
1. 8 ( 1 - { 2 - [ 4 - ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン -

4 - イルアミノ } - シクロプロピル ) - メタノール

1 . 9 { 2 - [ 4 - ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 <sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル } - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) - アミン

1 . 10 { 2 - [ 4 - ( 3 - ジメチルアミノピリダジン - 4 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 <sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル } - ( 3 - フルオロフェニル ) - アミン

1 . 11 6 - クロロ - 4 - { 4 - [ 4 - ( 3 - フルオロフェニルアミノ ) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 <sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] - ピペラジン - 1 - イル } - ピリダジン - 3 - オール

1 . 12 2 - { 4 - [ 6 - ( 2 - エトキシエトキシ ) - ピリダジン - 3 - イル ] - ピペラジン - 1 - イル } - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 <sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - ( 3 - フルオロフェニル ) - アミン

1 . 13 ( 3 - フルオロフェニル ) - [ 5 - オキソ - 2 - ( 4 - ピリダジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 <sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] - アミン

1 . 14 ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( 4 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 <sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 3 - メチルブタン - 1 - オール

1 . 15 ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( 7 - エチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピラジノ [ 2 , 3 - d ] アゼピン - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 <sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 3 - メチルブタン - 1 - オール

1 . 16 ( R ) - 3 - メチル - 2 - [ 5 - オキソ - 2 - ( 4 - ピリミジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 <sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イルアミノ ] - ブタン - 1 - オール

1 . 17 4 - { 4 - [ 4 - ( ( R ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチルプロピルアミノ ) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 <sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] - ピペラジン - 1 - イル } - ピリジン - 2 - オール

1 . 18 ( R ) - 3 - メチル - 2 - [ 5 - オキソ - 2 - ( 4 - ピリジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 <sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イルアミノ ] - ブタン - 1 - オール

1 . 19 ( R ) - 2 - { 2 - [ 4 - ( 3 - ジメチルアミノピリダジン - 4 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 <sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 3 - メチルブタン - 1 - オール

1 . 20 6 - クロロ - 4 - { 4 - [ 4 - ( ( R ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチルプロピルアミノ ) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 <sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] - ピペラジン - 1 - イル } - ピリダジン - 3 - オール

1 . 21 ( R ) - 2 - ( 2 - { 4 - [ 6 - ( 2 - エトキシエトキシ ) - ピリダジン - 3 - イル ] - ピペラジン - 1 - イル } - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 <sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イルアミノ ) - 3 - メチルブタン - 1 - オール

1 . 22 ( R ) - 3 - メチル - 2 - [ 5 - オキソ - 2 - ( 4 - ピリダジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 <sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イルアミノ ] - ブタン - 1 - オール

1 . 23 { 1 - [ 5 - オキソ - 2 - ( 4 - ピリミジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 <sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イルアミノ ] - シクロプロピル } - メタノール

1 . 24 { 1 - [ 5 - オキソ - 2 - ( 4 - ピリジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 <sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イルアミ



ノ] - シクロプロピル} - メタノール

1. 25 (S) - 1 - メチル - 5 - [ 5 - オキソ - 2 - ( 4 - ピリミジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イルアミノ ] - ピペリジン - 2 - オン

1. 26 { 2 - [ 4 - ( 5 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル } - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) - アミン

1. 27 [ 5 - オキソ - 2 - ( 4 - ピリジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] - ( テトラヒドロピラン - 4 - イル ) - アミン

1. 28 ( 3 - フルオロフェニル ) - { 2 - [ 4 - ( 4 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル } - アミン

1. 29 { 2 - [ 4 - ( 7 - エチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピラジノ [ 2 , 3 - d ] アゼピン - 2 - イル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル } - ( 3 - フルオロフェニル ) - アミン

1. 30 ( 3 - フルオロフェニル ) - [ 5 - オキソ - 2 - ( 4 - ピリミジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] - アミン

1. 31 4 - { 4 - [ 4 - ( 3 - フルオロフェニルアミノ ) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] - ピペラジン - 1 - イル } - ピリジン - 2 - オール

1. 32 ( 3 - フルオロフェニル ) - [ 5 - オキソ - 2 - ( 4 - ピリジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] - アミン

1. 33 ( 3 - フルオロフェニル ) - ( 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペラジン - 1 - イル } - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) - アミン

1. 34 [ 2 - ( 4 - ベンゾ [ d ] イソオキサゾール - 3 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] - ( 3 - フルオロフェニル ) - アミン

1. 35 (R) - 2 - ( 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピペラジン - 1 - イル } - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イルアミノ ) - 3 - メチルブタン - 1 - オール

1. 36 (R) - 2 - [ 2 - ( 4 - ベンゾ [ d ] イソオキサゾール - 3 - イル - ピペラジン - 1 - イル ) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5<sup>4</sup> - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イルアミノ ] - 3 - メチルブタン - 1 - オール

の中から選択される、式 1 で表される化合物であることを特徴とする、請求項 24 ~ 32 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 34】

少なくとも 1 つの NSAID ( 2 ) が以下：

アセクロフェナク ( 2 . 1 ) 、アセメタシン ( 2 . 2 ) 、アセチルサリチル酸 ( 2 . 3 ) 、アルクロフェナク ( 2 . 4 ) 、アルミノプロフェン ( 2 . 5 ) 、アンフェナク ( 2 . 6 ) 、アンピロキシカム ( 2 . 7 ) 、アントルメチングアシル ( 2 . 8 ) 、アニロラク ( 2 . 9 ) 、アントラフェニン ( 2 . 10 ) 、アザプロパゾン ( 2 . 11 ) 、ベノリラート ( 2 . 12 ) 、ベルモプロフェン ( 2 . 13 ) 、ビンダリット ( 2 . 14 ) 、ブロムフェナク ( 2 . 15 ) 、ブクロキシ酸 ( 2 . 16 ) 、ブコローム ( 2 . 17 ) 、ブフェキサマク ( 2 . 18 ) 、ブマジゾン ( 2 . 19 ) 、ブチブフェン ( 2 . 20 ) 、ブチキシラート ( 2 . 21 ) 、カルバサラートカルシウム ( 2 . 22 ) 、カルプロフェン ( 2 . 23 )

、コリンマグネシウムトリサリチル酸(2.24)、セレコキシブ(2.25)、シンメタシン(2.26)、シンノキシカム(2.27)、クリダナク(2.28)、クロブザリット(2.29)、デボキサメト(2.30)、デクスイブプロフェン(2.31)、デクスケトプロフェン(2.32)、ジクロフェナク(2.33)、ジフルニサル(2.34)、ドロキシカム(2.35)、エルテナク(2.36)、エンフェナム酸(2.37)、エテルサラート(2.38)、エトドラク(2.39)、エトフェナメート(2.40)、エトリコキシブ(2.41)、フェクロブゾン(2.42)、フェルビナク(2.43)、フェンブフェン(2.44)、フェンクロフェナク(2.45)、フェノプロフェン(2.46)、フェンチアザク(2.47)、フェブラジノール(2.48)、フェブラゾン(2.49)、フロブフェン(2.50)、フロクタフェニン(2.51)、フルフェナム酸(2.52)、フルフェニサル(2.53)、フルノキサプロフェン(2.54)、フルルビプロフェン(2.55)、フルルビプロフェンアキセチル(2.56)、フロフェナク(2.57)、フルプロフェン(2.58)、ゲルカメタシン(2.59)、イブフェナク(2.60)、イブプロフェン(2.61)、インドブフェン(2.62)、インドメタシン(2.63)、インドメタシンファルネシル(2.64)、インドプロフェン(2.65)、イソキセバック(2.66)、イソキシカム(2.67)、ケトプロフェン(2.68)、ケトロラク(2.69)、ロベンザリット(2.70)、ロナゾラク(2.71)、ロルノキシカム(2.72)、ロキソプロフェン(2.73)、ルミラコキシブ(2.74)、メクロフェナム酸(2.75)、メクロフェン、メフェナム酸(2.76)、メロキシカム(2.77)、メサラジン(2.78)、ミロプロフェン(2.79)、モフェゾラク(2.80)、ナブメトン(2.81)、ナブロキセン(2.82)、ニフルム酸(2.83)、オルサラジン(2.84)、オキサプロジン(2.85)、オキシピナク(2.86)、オキシフェンブタゾン(2.87)、パレコキシブ(2.88)、フェニルブタゾン(2.89)、ペルビプロフェン(2.90)、ピメプロフェン(2.91)、ピラゾラク(2.92)、ピロキシカム(2.93)、ピルプロフェン(2.94)、プラノプロフェン(2.95)、プリフェロン(2.96)、プリノモド(2.97)、プロゲルメタシン(2.98)、プロカゾン(2.99)、プロチジン酸(2.100)、ロフェコキシブ(2.101)、ロマザリット(2.102)、サリチルアミド(2.103)、サリチル酸(2.104)、サルミステイン(2.105)、サルナセジン(2.106)、サルサレート(2.107)、スリンダク(2.108)、スドキシカム(2.109)、スプロフェン(2.110)、タルニフルマト(2.111)、テニダップ(2.112)、テノサル(2.113)、テノキシカム(2.114)、テボキサリン(2.115)、チアプロフェン酸(2.116)、チアラミド(2.117)、チルノプロフェンアルバメル(2.118)、チメガジン(2.119)、チノリジン(2.120)、チオピナク(2.121)、トルフェナム酸(2.122)、トルメチン(2.123)、ウフェナマート(2.124)、バルデコキシブ(2.125)、キシモプロフェン(2.126)、ザルトプロフェン(2.127)、及びゾリプロフェン(2.128)の中から選択されることを特徴とする、請求項24~33のいずれか一項記載の使用。

【請求項35】

少なくとも1つのNSAID(2)が、アセチルサリチル酸(2.3)、セレコキシブ(2.25)、ジクロフェナク(2.33)、イブプロフェン(2.61)、インドメタシン(2.63)、ルミラコキシブ(2.74)、メロキシカム(2.77)、ナブロキセン(2.82)、及びピロキシカム(2.93)の中から選択されることを特徴とする、請求項24~34のいずれか一項記載の使用。

【請求項36】

少なくとも1つのNSAID(2)が、アセチルサリチル酸(2.3)、ジクロフェナク(2.33)、メロキシカム(2.77)、ナブロキセン(2.82)及びイブプロフェン(2.61)の中から選択されることを特徴とする、請求項24~35のいずれか一項記載の使用。

## 【請求項 37】

一般式 1 で表されるPDE4阻害剤を、0.01mg～50mgの単回用量で用いることを特徴とする、請求項 26～36 のいずれか一項記載の使用。

## 【請求項 38】

用いられるNSAIDが、50～2000mgの用量のアセチルサリチル酸(2.3)、25mg～150mgの単回用量のジクロフェナク(2.33)、7.5mg～30mgの用量のメロキシカム(2.77)、250～1000mgの用量のナプロキセン、又は200～2400mgの用量のイブプロフェンのいずれかであり、ここで、この単回用量を1日1回又は2回投与してよいことを特徴とする、請求項 24～37 のいずれか一項記載の使用。

## 【請求項 39】

用いられるNSAIDが、100～500mgの単回用量のアセチルサリチル酸(2.3)、25mg～100mgの用量のジクロフェナク(2.33)、10mg～20mgの用量のメロキシカム(2.77)、250～750mgの用量のナプロキセン、又は200～800mgの用量のイブプロフェンのいずれかであり、ここで、この単回用量を1日1回又は2回投与してよいことを特徴とする、請求項 38 記載の使用。