

(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2009-532417

(P2009-532417A)

(43) 公表日 平成21年9月10日(2009.9.10)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 513/04 (2006.01)	C07D 513/04	325 4C072
C07D 519/00 (2006.01)	C07D 519/00	CSP 4C086
A61K 31/429 (2006.01)	C07D 519/00	301
A61K 31/439 (2006.01)	A61K 31/429	
A61K 31/4439 (2006.01)	A61K 31/439	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 158 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-503536 (P2009-503536)	(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 ベシェレンクテル 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
(86) (22) 出願日	平成19年3月27日 (2007.3.27)	(74) 代理人	100082005 弁理士 熊倉 賢男
(85) 翻訳文提出日	平成20年12月4日 (2008.12.4)	(74) 代理人	100084009 弁理士 小川 信夫
(86) 國際出願番号	PCT/EP2007/052916	(74) 代理人	100084663 弁理士 箱田 篤
(87) 國際公開番号	W02007/115933	(74) 代理人	100093300 弁理士 浅井 賢治
(87) 國際公開日	平成19年10月18日 (2007.10.18)		
(31) 優先権主張番号	06112297.4		
(32) 優先日	平成18年4月6日 (2006.4.6)		
(33) 優先権主張国	歐州特許庁 (EP)		

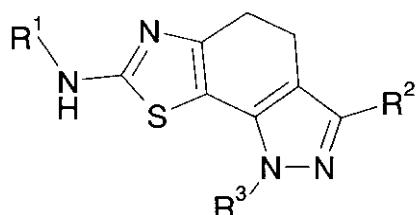
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】チアゾリルジヒドロインダゾール

(57) 【要約】

本発明は、下記一般式(I)

【化1】



(I)



(I)

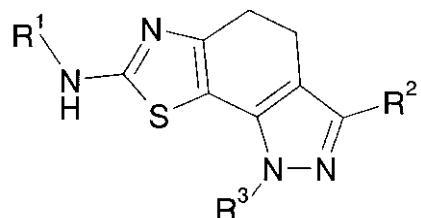
(式中、基R¹、R²及びR³は、特許請求の範囲及び明細書の定義通りである)の新規チアゾリルジヒドロインダゾール、その互変異性体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー及びその混合物、並びに妥当な場合、その薬理学的に安全な酸付加塩、溶媒和物及び水和物、並びにこれらのチアゾリルジヒドロインダゾールの調製方法及びその薬物としての使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式(I)：

【化 1】



10

(I)

(式中、

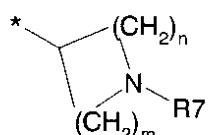
R¹は、水素、CO-CH₃、CO-CH₂-R⁴、CO-CHMe-R⁴、CO-OR⁴、CO-SR⁴、CO-NH₂又はCO-NHR⁴を表し；

R²は、C₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₄-アルキル-C₃₋₆-シクロアルキル、C₂₋₄-アルケニル-C₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₆-アルキル-C₅₋₆-シクロアルケニル、C₂₋₄-アルケニル-C₅₋₆-シクロアルケニル、C₂₋₄-アルキニル-C₅₋₆-シクロアルケニル、C₅₋₆-シクロアルキニル、C₁₋₆-アルキル-C₅₋₆-シクロアルキニル、C₂₋₄-アルケニル-C₅₋₆-シクロアルキニル-及びC₂₋₄-アルキニル-C₅₋₆-シクロアルキニルの中から選択される基（任意に1若しくは2個の基CH₃、F、OCH₃、OH又はNH₂で置換されていてもよい）を表し；

R³は、C₆-C₁₄-アリール、C₁₋₆-アルキル-C₆-C₁₄-アリール、C₂₋₆-アルケニル-C₆-C₁₄-アリール、C₂₋₆-アルキニル-C₆-C₁₄-アリール、C₅-C₁₀-ヘテロアリール、C₁₋₁₂-アルキル-C₅-C₁₀-ヘテロアリール、C₃₋₁₂-アルケニル-C₅-C₁₀-ヘテロアリール、C₃₋₁₂-アルキニル-C₅-C₁₀-ヘテロアリール、C₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₆-アルキル-C₃₋₆-シクロアルキル、C₂₋₄-アルケニル-C₃₋₆-シクロアルキル、C₂₋₄-アルキニル-C₃₋₆-シクロアルキル、C₅₋₆-シクロアルケニル、C₁₋₆-アルキル-C₅₋₆-シクロアルケニル、C₂₋₄-アルケニル-C₅₋₆-シクロアルケニル、C₂₋₄-アルキニル-C₅₋₆-シクロアルキニル、C₅₋₆-シクロアルキニル、C₁₋₆-アルキル-C₅₋₆-シクロアルキニル-及びC₂₋₄-アルキニル-C₅₋₆-シクロアルキニルの中から選択される基（任意に基R⁵及び3個までの基R⁶で置換されていてもよい）；

又は任意に置換されていてもよい下記基

【化 2】



40

(式中、

n、mは相互独立に1又は2を表す）

を表し；

R⁴は、C₁₋₄-アルキル、C₂₋₁₀-アルケニル、C₂₋₁₀-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₃₋₁₀-アルケニル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₃₋₁₀-アルキニル、C₆-C₁₄-アリール、C₆-C₁₄-アリール-C₁₋₄-アルキル、C₅-C₁₀-ヘテロアリール、C₅-C₁₀-ヘテロアリール-C₁₋₄-アルキル-及びハロアルキルの中から選択される任意に置換されていてもよい基を表し；

50

R⁵は、CONR⁸R⁹、NR⁸COR⁹、NR⁸R⁹、OR⁹及び-C₁₋₄-アルキル-CONR⁸R⁹を表し；

R⁶は、同一又は異なってよく、F、Cl、Br、OH、CN、CF₃、CHF₂、

又はO-C₁₋₃-アルキル、O-C₃₋₄-アルケニル、O-C₃₋₄-アルキニル、C₁₋₃-アルキル、C₂₋₆-アルケニル及びC₂₋₃-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₂₋₄-アルケニル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₂₋₄-アルキニル、C₅₋₆-シクロアルケニル-C₁₋₄-アルキル、C₅₋₆-シクロアルケニル-C₃₋₁₀-アルケニル、C₅₋₆-シクロアルケニル-C₂₋₄-アルキニル、C_{6-C₁₄}-アリール-C₁₋₄-アルキル、C_{6-C₁₄}-アリール-C₂₋₄-アルケニル、C_{6-C₁₄}-アリール-C₂₋₄-アルキニル、C_{5-C₁₀}-ヘテロアリール-C₁₋₄-アルキル、C_{5-C₁₀}-ヘテロアリール-C₂₋₄-アルケニル及びC_{5-C₁₀}-ヘテロアリール-C₂₋₄-アルキニルの中から選択される任意に置換されていてもよい基を表し、

10

R⁷は、水素、COR⁹、CONR⁸R⁹、又は

C₁₋₁₀-アルキル、C₃₋₁₀-アルケニル、C₃₋₁₀-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₃₋₁₀-アルケニル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₃₋₁₀-アルキニル、C₅₋₆-シクロアルケニル-C₁₋₄-アルキル、C₅₋₆-シクロアルケニル-C₃₋₁₀-アルケニル、C₅₋₆-シクロアルケニル-C₃₋₁₀-アルキニル、C_{6-C₁₄}-アリール、C₁₋₁₀-アルキル-C_{6-C₁₄}-アリール、C₂₋₁₀-アルケニル-C_{6-C₁₄}-アリール、C_{5-C₁₀}-ヘテロアリール、C₁₋₁₂-アルキル-C_{5-C₁₀}-ヘテロアリール、C₃₋₁₂-アルケニル-C_{5-C₁₀}-ヘテロアリールの中から選択される基（任意に基R¹⁴及び基R¹³で置換されていてもよい）を表し；

R⁸は、水素、又は

20

C₁₋₁₀-アルキル、C₃₋₁₀-アルケニル、C₃₋₁₀-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₃₋₁₀-アルケニル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₄-アルキル、C₅₋₆-シクロアルケニル-C₃₋₁₀-アルキニル、C_{6-C₁₄}-アリール-C₁₋₄-アルキル、C_{6-C₁₄}-アリール-C₃₋₁₀-アルケニル-及びC_{6-C₁₄}-アリール-C₃₋₁₀-アルキニル、C_{5-C₁₀}-ヘテロアリール、C_{5-C₁₀}-ヘテロアリール-C₁₋₄-アルケニル、C_{5-C₁₀}-ヘテロアリール-C₁₋₄-アルキニル-及びC₃₋₁₂-アルキニル-C_{5-C₁₀}-ヘテロアリールの中から選択される基（任意に基R¹⁴及び基R¹³で置換されていてもよい）を表し；

R⁹は、水素、又は

30

C₁₋₁₂-アルキル、C₃₋₁₂-アルケニル、C₃₋₁₂-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₁₂-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₃₋₁₂-アルケニル、C₃₋₆-シクロアルケニル-C₁₋₄-アルキル、C₅₋₆-シクロアルケニル-C₃₋₁₀-アルケニル、C₅₋₆-シクロアルケニル-C₃₋₁₀-アルキニル、C_{6-C₁₄}-アリール-C₁₋₁₂-アルケニル-及びC_{6-C₁₄}-アリール-C₃₋₁₂-アルキニル、C_{6-C₁₄}-アリール-C₁₋₁₂-アルキル、C_{6-C₁₄}-アリール-C₃₋₁₂-アルケニル、C_{6-C₁₄}-アリール-C₁₋₁₂-アルキル、C₂₋₁₂-アルケニル-C_{6-C₁₄}-アリール、C₂₋₁₂-アルケニル-C_{6-C₁₄}-アリール、C₂₋₁₂-アルキニル-C_{6-C₁₄}-アリール、C_{5-C₁₀}-ヘテロアリール、C_{5-C₁₀}-ヘテロアリール-C₁₋₁₂-アルキル、C_{5-C₁₀}-ヘテロアリール-C₃₋₁₂-アルケニル、C_{5-C₁₀}-ヘテロアリール-C₃₋₁₂-アルキニル、C₃₋₈-シクロアルキル、C₅₋₈-シクロアルケニル、NR¹¹R¹²-C₃₋₈-シクロアルキル、NR¹¹R¹²-C₅₋₈-シクロアルケニルの中から選択される任意に置換されていてもよい基、又は

40

任意に置換されていてもよいC₃₋₈-ヘテロシクロアルキル-(CH₂)_q基（該3員～8員ヘテロ環式基中に少なくとも1個のNR¹⁰基を含む）を表し、

或いは

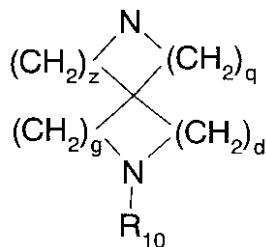
R⁸とR⁹が一緒に飽和若しくは不飽和の4員～7員アルキルブリッジ（任意にO原子又はS(O)_p基を含んでよい）を形成し（ここで、p、qは、相互独立に0、1又は2を表す）；

或いは

NR⁸R⁹が、5員～6員ヘテロ環式基（任意に、さらにN原子を含んでよく、かつ任意にR¹⁰、NR¹¹R¹²及びNR¹¹R¹²C₁₋₄-アルキルの中から選択される基で置換されていてもよい）、又は下記基

50

【化3】



(式中、
z、q、g、dは、相互独立に1、2又は3を表す)
を表し;

R¹⁰は、水素、又は

C₁₋₁₀-アルキル、C₃₋₁₀-アルケニル、C₃₋₁₀-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₁₀-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₃₋₁₀-アルケニル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₃₋₁₀-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₁₋₆-アルキル-C₃₋₇-シクロアルキル、C₂₋₄-アルケニル-C₃₋₇-シクロアルキル、C₂₋₄-アルキニル-C₃₋₇-シクロアルキル、C₂₋₄-アルキニル-C₃₋₇-シクロアルキル、テトラヒドロピラニル及び(NR⁴)₂CH-C₁₋₁₀-アルキルの中から選択される任意に置換されていてもよい基を表し、

R¹¹、R¹²は、同一又は異なってよく、水素、又は

C₁₋₁₀-アルキル、C₃₋₁₀-アルケニル、C₃₋₁₀-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₄-アルキル-及びC₃₋₆-シクロアルキルの中から選択される任意に置換されていてもよい基を表し、

或いは

R¹¹とR¹²が一緒に4員～7員アルキル鎖（任意にヘテロ原子を含んでよい）を形成し；

R¹³は、F、Cl、Br、OH、CN、CF₃、CHF₂又はC₁₋₄-アルキル-Oを表し、

R¹⁴は、NR¹¹R¹²、又は任意に置換されていてもよいC₃₋₈-ヘテロシクロアルキル-(CH₂)_q基（該3員～8員ヘテロ環式基中に少なくとも1個のNR¹⁰基を含む）を表し、或いは

R¹³とR¹⁴が一緒に飽和若しくは不飽和の4員～7員アルキルブリッジ（任意にO原子又はS(O)_p基を含んでよい）を形成している）

の化合物であって、任意にその互変異性体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー及び混合物の形態でよく、並びに任意にその薬理学的に許容しうる酸付加塩、溶媒和物及び水和物でよい、前記化合物。

【請求項2】

式中、

R¹及びR³～R¹⁴が前記意味を有し、かつ

R²が、任意に1若しくは2個の基CH₃、F、OCH₃、OH又はNH₂で置換されていてもよい、C₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₆-アルキル-C₃₋₆-シクロアルキル-及びC₂₋₄-アルケニル-C₃₋₆-シクロアルキルの中から選択される基を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

式中、

R¹、R²及びR⁴～R¹⁴が前記意味を有し、かつ

R³が、フェニル及びC₅₋₆-シクロアルキルの中から選択される基（任意に基R⁵及び3個までの基R⁶で置換されていてもよい）、

又は任意に置換されていてもよい下記基

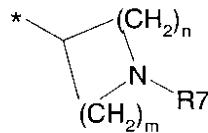
10

20

30

40

【化4】



(式中、

n、mは、相互独立に1又は2を表す)
を表す、請求項1又は2に記載の化合物。

10

【請求項4】

式中、

R¹ ~ R⁷ 及び R¹⁰ ~ R¹⁴ が前記意味を有し、かつR⁸ が、水素、又はC₁₋₁₀-アルキル、C₃₋₁₀-アルケニル、C₃₋₁₀-アルキニル及びC₁₋₄-アルキル-O-C₂₋₄-アルキルの中から選択される任意に置換されていてもよい基を表し；R⁹ が、水素、又はC₁₋₁₂-アルキル、C₃₋₁₂-アルケニル、C₃₋₁₂-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₁₂-アルキル、C₆-C₁₄-アリール、C₁₋₁₂-アルキル-C₆-C₁₄-アリール、C₂₋₁₂-アルケニル-C₆-C₁₄-アリール、C₂₋₁₂-アルキニル-C₆-C₁₄-アリール、C₅-C₁₀-ヘテロアリール、C₅-C₁₀-ヘテロアリール-C₁₋₁₂-アルキル、C₅-C₁₀-ヘテロアリール-C₃₋₁₂-アルケニル、C₅-C₁₀-ヘテロアリール-C₃₋₁₂-アルキニル、C₃₋₈-シクロアルキル、C₅₋₈-シクロアルケニル及びNR¹¹R¹²-C₃₋₈-シクロアルキルの中から選択される任意に置換されていてもよい基、

又は

任意に置換されていてもよいC₃₋₈-ヘテロシクロアルキル-(CH₂)_q- (該3員 ~ 8員ヘテロ環式基中に少なくとも1個のNR¹⁰基を含む)を表し、

或いは

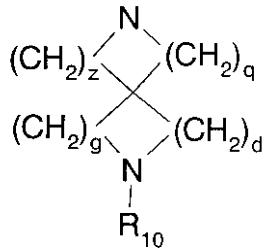
R⁸とR⁹が一緒に飽和若しくは不飽和の4員 ~ 7員アルキルブリッジ(任意に0原子又はS(O)_p基を含んでよい)を形成し(ここで、p、qは、相互独立に0、1又は2を表す)；

或いは

NR⁸R⁹が、5員 ~ 6員ヘテロ環式基(任意にさらにN原子を含んでよく、かつ任意に、R¹⁰、N R¹¹R¹²及びNR¹¹R¹²C₁₋₄-アルキルの中から選択される基で置換されていてもよい)、又は下記基

20

【化5】



30

(式中、

z、q、g、dは、相互独立に1、2又は3を表す)
を表す、請求項1 ~ 3のいずれか1項に記載の化合物。

40

【請求項5】

式中、

R¹ ~ R⁷ 及び R¹⁰ ~ R¹⁴ が前記意味を有し、かつR⁸ が、水素、又はC₁₋₁₀-アルキル、C₃₋₁₀-アルケニル、C₃₋₁₀-アルキニル及びC₁₋₄-アルキル-O-C₁₋₄-アル

50

キルの中から選択される任意に置換されていてもよい基を表し、

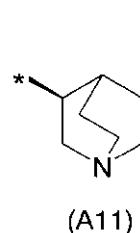
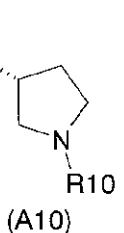
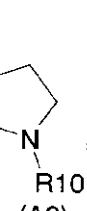
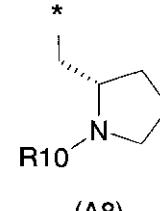
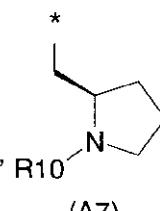
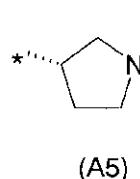
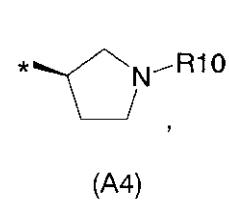
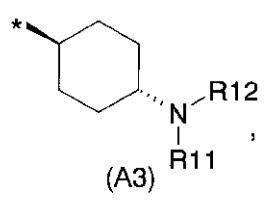
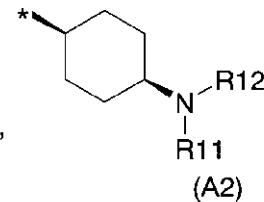
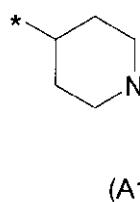
R^9 が、水素、又は

C_{1-12} -アルキル、 C_{3-12} -アルケニル、 C_{3-12} -アルキニル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-12} -アルキル、 C_6-C_{14} -アリール、 C_{1-12} -アルキル- C_6-C_{14} -アリール、 C_{2-12} -アルケニル- C_6-C_{14} -アリール、 C_{2-12} -アルキニル- C_6-C_{14} -アリール、 C_5-C_{10} -ヘテロアリール、 C_5-C_{10} -ヘテロアリール- C_{1-12} -アルキル、 C_5-C_{10} -ヘテロアリール- C_{3-12} -アルケニル、 C_5-C_{10} -ヘテロアリール- C_{3-12} -アルキニル、 C_{3-8} -シクロアルキル、 C_{3-8} -シクロアルケニル及び $NR^{11}R^{12}$ - C_{3-8} -シクロアルキルの中から選択される任意に置換されていてもよい基、

又は下記一般式(A1)～(A12)

【化6】

10



及び



20

30

の中から選択される任意に置換されていてもよい基を表し、

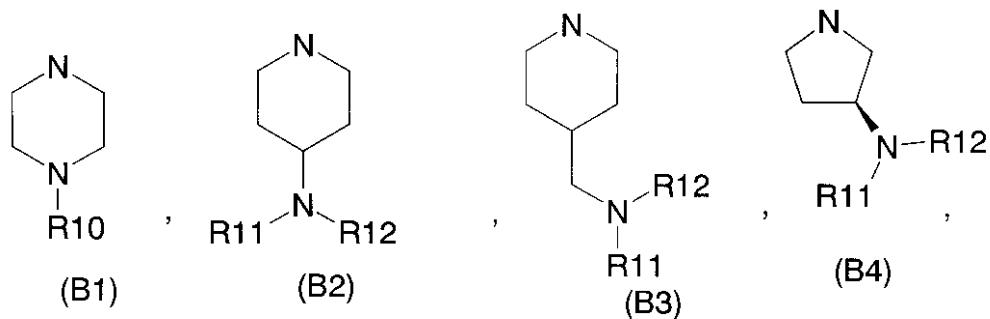
或いは

R^8 と R^9 が一緒に飽和若しくは不飽和の4員～7員アルキルブリッジ（任意に0原子又は $S(O)_p$ 基を含んでよい）を形成し（ここで、 p 、 q は、相互独立に0、1又は2を表す）；

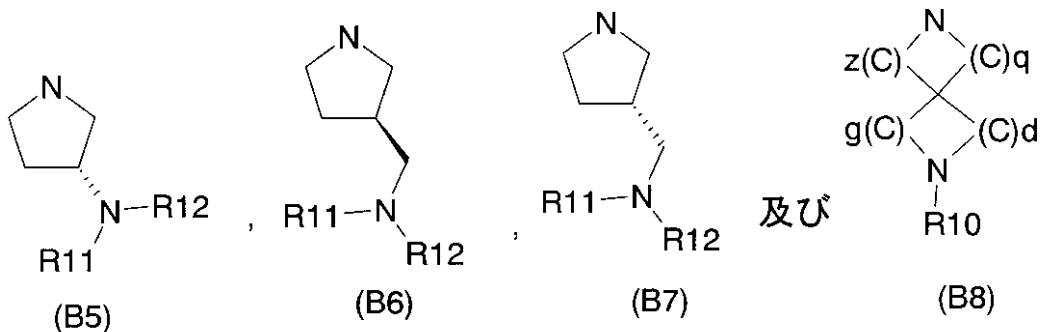
或いは

NR^8R^9 が、下記一般式(B1)～(B8)

【化7】



10



20

(式中、
 z 、 q 、 g 、 d は、相互独立に1、2又は3を表す)

の中から選択される任意に置換されていてもよい基を表す、
請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項6】

式中、
 R^1 ～ R^8 及び R^{10} ～ R^{12} が前記意味を有し、かつ
 R^7 が COR^9 又は $CONR^8R^9$ を表す、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物。

30

【請求項7】

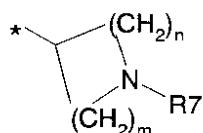
式中、
 R^1 ～ R^5 及び R^7 ～ R^{14} が前記意味を有し、かつ
 R^6 が、同一又は異なるてよく、 F 、 Cl 、 CF_3 、又は
任意に置換されていてもよい基 $0-C_{1.3}-$ アルキル若しくは $C_{1.3}-$ アルキルを表す、
請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

40

【請求項8】

式中、
 R^4 ～ R^6 及び R^{10} ～ R^{12} が前記意味を有し、かつ
 R^1 が $CO-CH_3$ 、 $CO-CH_2-R^4$ を表し、
 R^2 が、任意に1若しくは2個の基 CH_3 、 F 、 OCH_3 、 OH 又は NH_2 で置換されていてもよいシクロ
プロピルを表し、
 R^3 が、任意に置換されていてもよい下記式

【化8】



(式中、
 n 、 m は、相互独立に1又は2を表す)

50

の基を表し、

R⁷が水素、COR⁹、又はCONR⁸R⁹を表し、

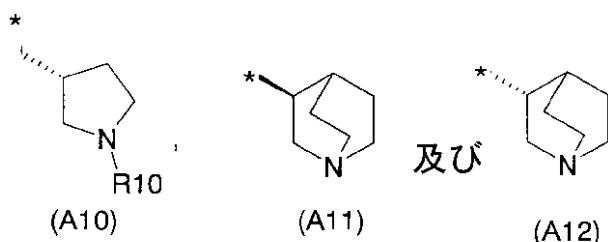
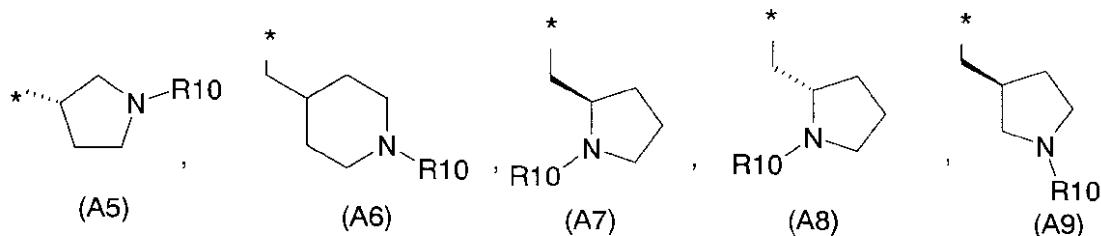
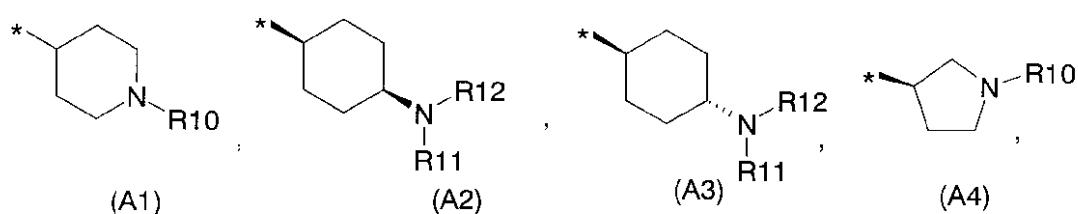
R⁸が水素又はC₁₋₁₀-アルキルを表し、

R⁹が水素、又は

C₃₋₈-シクロアルキル及びNR¹¹R¹²-C₃₋₈-シクロアルキルの中から選択される任意に置換されていてもよい基、

又は下記一般式(A1)～(A12)

【化9】



の中から選択される任意に置換されていてもよい基を表し、

或いは

NR⁸R⁹が、1～3個のN原子を含有する5員～6員ヘテロ環式基（任意に、R¹⁰、NR¹¹R¹²及びNR¹¹R¹²C₁₋₄-アルキルの中から選択される基で置換されていてもよい）を表す、

請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

式中、

R⁴～R⁶及びR¹⁰～R¹²が前記意味を有し、かつ

R¹が、CO-CH₃、CO-CH₂-R⁴を表し；

R²が、任意に1若しくは2個の基CH₃、F、OCH₃、OH又はNH₂で置換されていてもよいC₃₋₆-シクロアルキルを表し；

R³が、フェニル及びC₅₋₆-シクロアルキルの中から選択される基（任意にR⁵及び3個までのR⁶で置換されていてもよい）を表し；

R⁵が、NR⁸R⁹、CONR⁸R⁹、NR⁸COR⁹又は-C₁₋₄-アルキル-CONR⁸R⁹を表し；

R⁶が、同一又は異なってよく、F、Cl、Br、CF₃、又はO-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₄-アルキル及びC₆-C₁₄-アリール-C₁₋₄-アルキルの中から選択される任意に置換されていてもよい基を表し；

R⁸が、水素、又は

任意に置換されていてもよいC₁₋₁₀-アルキルを表し；

40

50

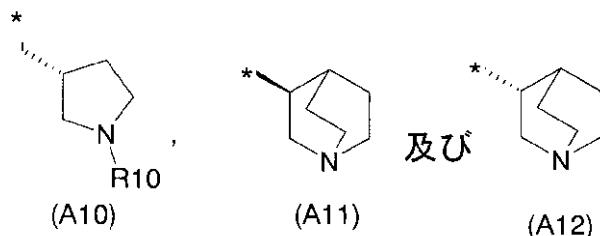
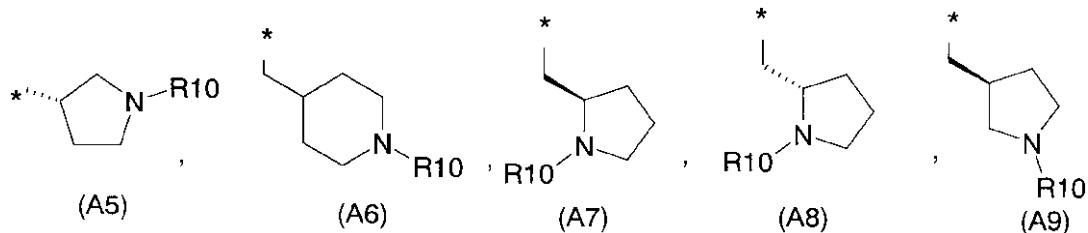
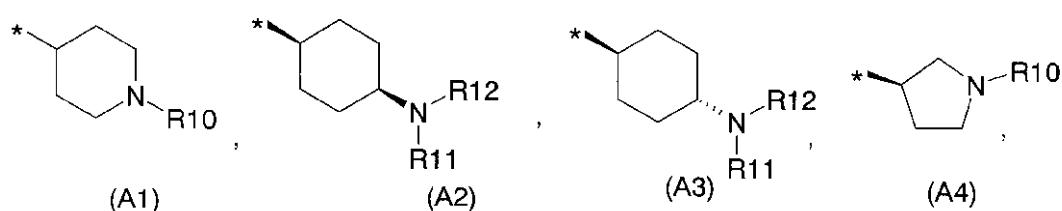
R^9 が水素、又は

C_{1-12} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-12} -アルキル、 C_6-C_{14} -アリール、 C_{1-12} -アルキル- C_6-C_{14} -アリール、 C_5-C_{10} -ヘテロアリール、 C_5-C_{10} -ヘテロアリール- C_{1-12} -アルキル、 C_{3-8} -シクロアルキル、 C_{5-8} -シクロアルケニル及び $NR^{11}R^{12}-C_{3-8}$ -シクロアルキルの中から選択される任意に置換されていてもよい基、

又は

下記一般式 (A1) ~ (A12)

【化 1 0】



の中から選択される任意に置換されていてもよい基を表し、

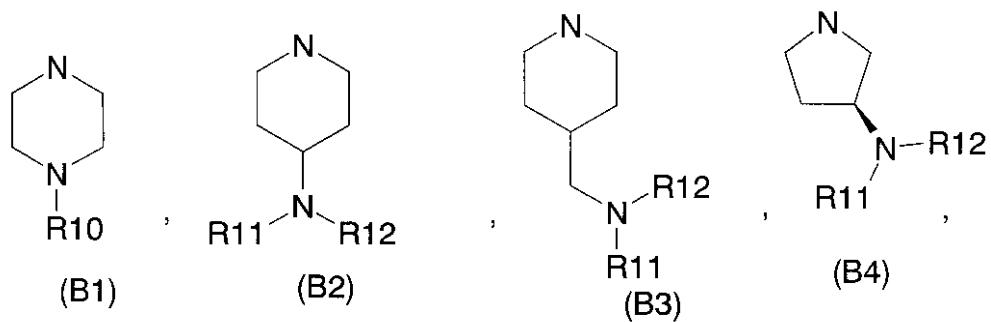
或いは

R^8 と R^9 が一緒に飽和若しくは不飽和の4員 ~ 7員アルキルブリッジ (任意に0原子又は $S(O)_p$ 基を含んでよい) を形成し (ここで、 p 、 q は相互独立に0、1又は2を表す) ;

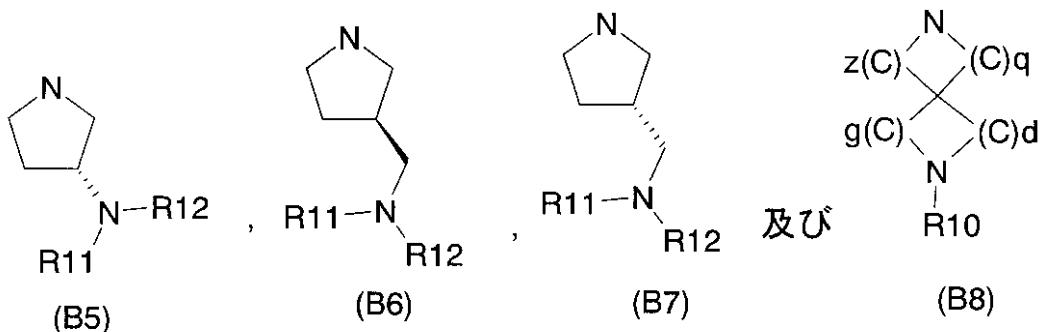
或いは

NR^8R^9 が、下記一般式 (B1) ~ (B8)

【化11】



10



20

(式中、

z、q、g、dは相互独立に1、2又は3を表す)

の中から選択される任意に置換されていてもよい基を表し、

R¹⁰が、水素、又はC₁₋₁₀-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₁₀-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₁₋₆-アルキル-C₃₋₇-シクロアルキル、テトラヒドロピラニル及び(NR⁴)₂CH-C₁₋₁₀-アルキルの中から選択される任意に置換されていてもよい基を表す、

請求項1~7のいずれか1項に記載の化合物。

30

【請求項10】

医薬組成物として使うための請求項1~9のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項11】

その病理がPI3-キナーゼの活性に関係する疾患の治療用医薬組成物を調製するための請求項1~9のいずれか1項に記載の化合物の使用であって、治療的に有効な用量の式(I)の化合物が治療的利益を与える、前記使用。

【請求項12】

前記疾患が、気道の炎症性及びアレルギー性疾患であることを特徴とする請求項11に記載の使用。

【請求項13】

前記疾患が、慢性気管支炎、急性気管支炎、細菌若しくはウイルス感染又は真菌若しくは蠕虫に起因する気管支炎、アレルギー性気管支炎、毒性気管支炎、慢性閉塞性気管支炎(COPD)、喘息(内因性又はアレルギー性)、小児喘息、気管支拡張症、アレルギー性肺胞炎、アレルギー性又は非アレルギー性鼻炎、慢性副鼻腔炎、囊胞性線維症又はムコビシドーシス、-1-抗トリプシン欠損症、咳嗽、肺気腫、間質性肺疾患、肺胞炎、反応性亢進気道、鼻ポリープ、肺水腫、種々の原因の間質性肺炎(例えば放射線誘発若しくは吸引起因又は感染性間質性肺炎)、膠原病(例えばエリテマトーデス)、全身性強皮症、サルコイドーシス及びベック病の中から選択されることを特徴とする請求項11又は12に記載の使用。

【請求項14】

前記疾患が、皮膚の炎症性及びアレルギー性疾患に関する特徴とする請求項11に

40

50

記載の使用。

【請求項 15】

前記疾患が、乾癬、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症(円形毛髪損失)、多形滲出性紅斑(スティーヴェンズ-ジョンソン症候群)、疱疹状皮膚炎、強皮症、白斑、発疹(じんま疹)、エリテマトーデス、滲胞性及び表面膿皮症、内因性及び外因性ざ瘡、酒さ性ざ瘡並びに他の炎症性及びアレルギー性又は増殖性皮膚疾患の中から選択される疾患に関する特徴とする請求項11又は14に記載の使用。

【請求項 16】

前記疾患が、眼の炎症に関する特徴とする請求項11に記載の使用。

【請求項 17】

前記疾患が、例えは真菌又は細菌感染に起因する等の種々の結膜の炎症(結膜炎)、アレルギー性結膜炎、過敏性結膜炎、薬物誘発結膜炎、角膜炎及びブドウ膜炎の中から選択される疾患に関する特徴とする請求項11又は16に記載の使用。

【請求項 18】

前記疾患が、鼻粘膜の疾患に関する特徴とする請求項11に記載の使用。

【請求項 19】

前記疾患が、アレルギー性鼻炎、アレルギー性副鼻腔炎及び鼻ポリープの中から選択される疾患に関する特徴とする請求項11又は18に記載の使用。

【請求項 20】

前記疾患が、自己免疫反応に関する炎症性又はアレルギー性状態に関する特徴とする請求項11に記載の使用。

【請求項 21】

前記疾患が、クローン病、潰瘍性結腸炎、全身性エリテマトーデス、慢性肝炎、多発性硬化症、リウマチ性関節炎、乾癬性関節炎、骨関節炎、リウマチ性脊椎炎の中から選択される疾患に関する特徴とする請求項11又は20に記載の使用。

【請求項 22】

前記疾患が、腎臓の炎症に関する特徴とする請求項11に記載の使用。

【請求項 23】

前記疾患が、糸球体腎炎、間質性腎炎及び特発性ネフローゼ症候群の中から選択される疾患に関する特徴とする請求項11又は22に記載の使用。

【請求項 24】

請求項1~9のいずれか1項に記載の式(I)の化合物を含有する医薬製剤。

【請求項 25】

請求項1~9のいずれか1項に記載の式(I)の化合物を含有する請求項24に記載の吸入によって投与される医薬製剤。

【請求項 26】

請求項1~9のいずれか1項に記載の式(I)の化合物を含有する請求項24に記載の経口投与される医薬製剤。

【請求項 27】

請求項1~9のいずれか1項に記載の式(I)の1つ以上の化合物に加え、さらなる活性物質として、ベータミメティック、抗コリン薬、コルチコステロイド、他のPDE4-インヒビター、LTD4-アンタゴニスト、EGFR-インヒビター、ドーパミンアゴニスト、H1-抗ヒスタミン薬、PAF-アンタゴニスト及びPI3-キナーゼインヒビターの分類から選択される1つ以上の化合物又はその二種若しくは三種の組合せを含有する組み合せ薬物。

【請求項 28】

下記一般式(I)

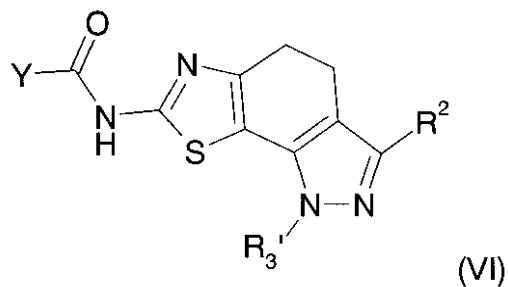
10

20

30

40

【化12】



10

(式中、

基R²は前記意味を有し、R₃'は、4-PhCOOMe、4-PhNO₂、4-ピペリジル、シス/トランス-4-アルコキシカルボニルシクロヘキシル及び4-メトキシカルボニル-メチル-フェニルの中から選択される任意に置換されていてもよい基を表し、

かつ

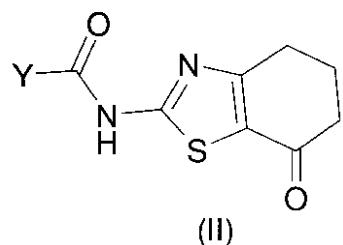
Y=C₁-C₄-アルキル又は-S-C₁-C₄-アルキル)

の化合物の調製方法であって、

(a)下記式(II)

【化13】

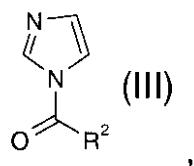
20



の化合物を下記式(III)

【化14】

30



,

(式中、R²は前記意味を有する)

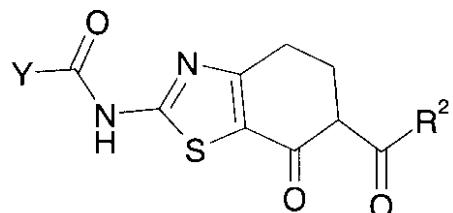
の化合物と反応させること、

及び

(b)工程(a)の結果生じる下記式(IV)

【化15】

40

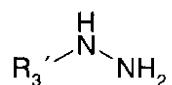


(IV)

50

の化合物を下記式(V)

【化16】



(V),

(式中、

R_3' は前記意味を有する)

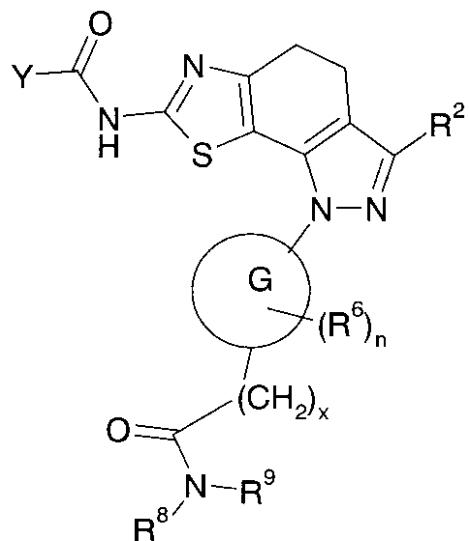
10

の化合物と反応させ、かつ環化させて式(VI)の化合物を得ること
を特徴とする前記方法。

【請求項29】

下記一般式(Ib)

【化17】



(Ib),

20

30

(式中、

R^2 、 R^6 、 R^8 及び R^9 は前記意味を有し、

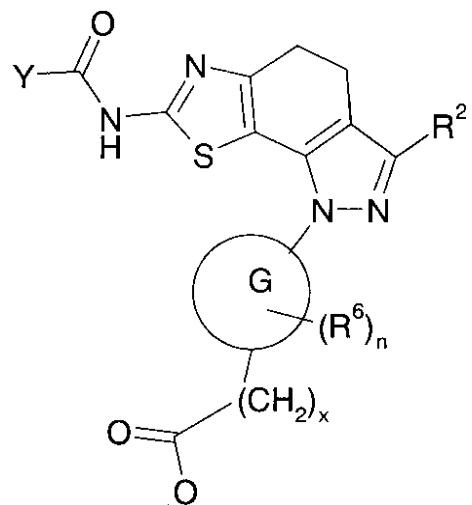
G はフェニル又はシクロヘキシルを表し、かつ

x は0又は1を表す)

の化合物の調製方法であつて、

(a) 下記式(VIa)

【化18】



(VIa)

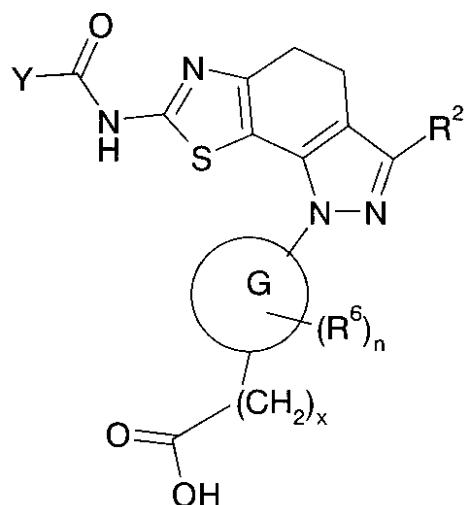
10

20

(式中、
 R^2 、 R^6 及び Y は前記意味を有する)

の化合物をアルカリ金属水酸化物と反応させて下記式(VII)

【化19】



(VII)

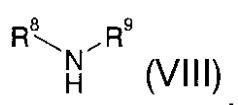
30

40

の化合物を形成すること
 及び

(b) 工程(a)の結果生じる式(VII)の化合物を下記式(VIII)

【化20】



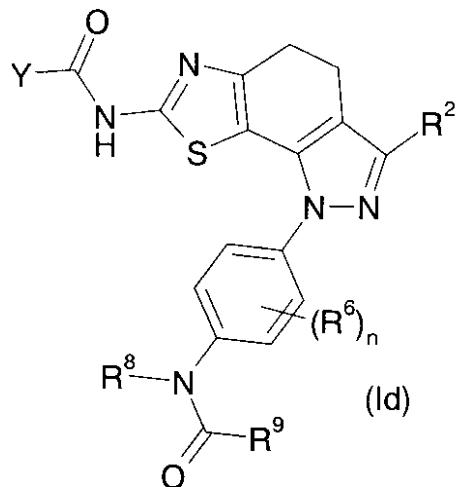
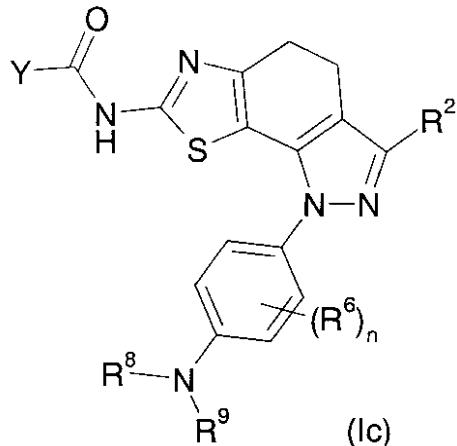
50

(式中、R⁸及びR⁹は前記意味を有する)
の化合物と反応させて式(Ib)の化合物を形成すること
を特徴とする前記方法。

【請求項 30】

下記一般式(Ic)又は(Id)

【化 2 1】



10

20

30

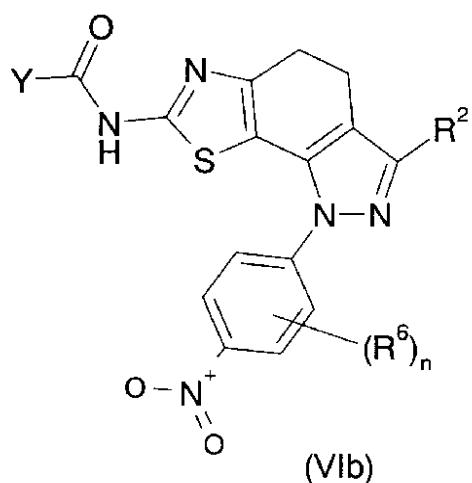
40

(式中、
R²、R⁶、R⁸、R⁹及びYは前記意味を有する)

の化合物の調製方法であって、

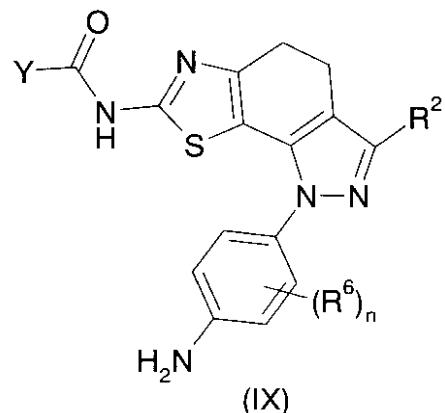
(a) 下記式(VIb)

【化 2 2】



の化合物を還元して下記式(IX)

【化23】



10

の化合物を形成すること

及び

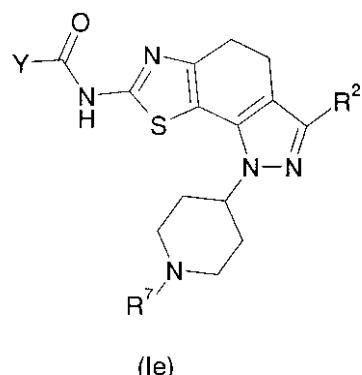
工程(a)の結果生じる式(IX)の化合物を還元的アミノ化によって反応させて式(Ic)又は(Id)の化合物を形成することを特徴とする前記方法。

【請求項31】

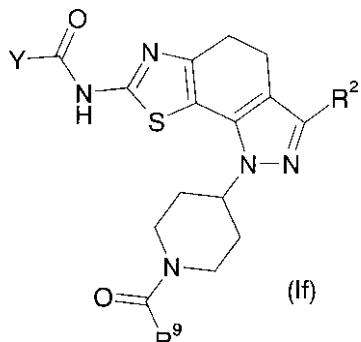
下記一般式(Ie)、(If)又は(Ig)

20

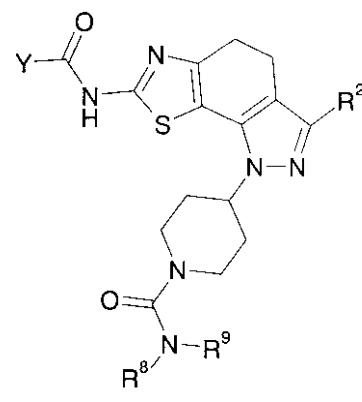
【化24】



(Ie)



(If)



(Ig)

30

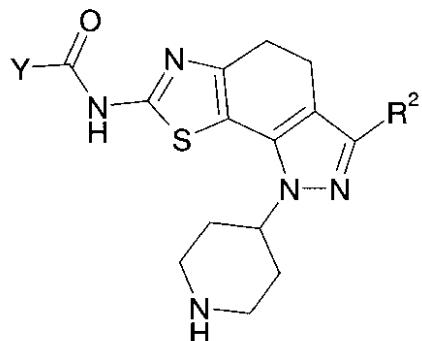
(式中、

R²、R⁷、R⁸、R⁹及びYは前記意味を有する)

の化合物の調製方法であって、

下記式(VIc)

【化25】



(VIc)

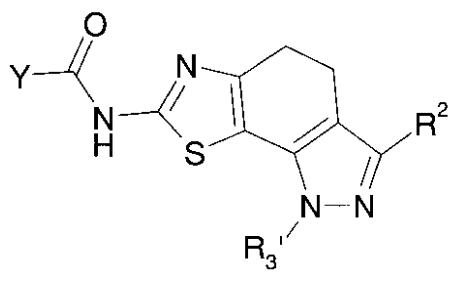
10

の化合物を還元的アミノ化によって反応させて式(Ie)、(If)又は(Ig)の化合物を形成することを特徴とする前記方法。

【請求項32】

下記一般式(VI)

【化26】



20

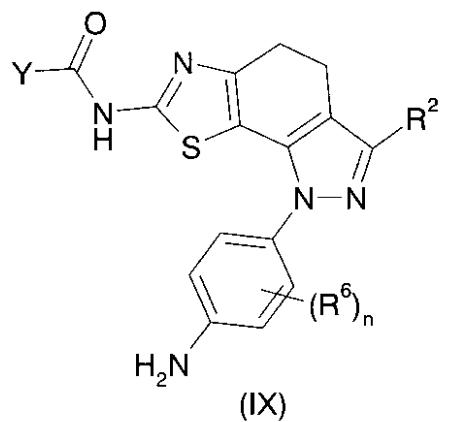
(式中、 R^2 、 R_{3}' 及びYは前記意味を有する)

の化合物であって、任意にその互変異性体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー及び混合物の形態でよく、並びに任意にその薬理学的に許容しうる酸付加塩でよい、前記化合物。

【請求項33】

下記一般式(IX)

【化27】



30

40

(式中、 R^2 、 R^6 及びYは前記意味を有する)

の化合物であって、任意にその互変異性体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー及び混合物の形態でよく、並びに任意にその薬理学的に許容しうる酸付加塩でよい、前記化合物。

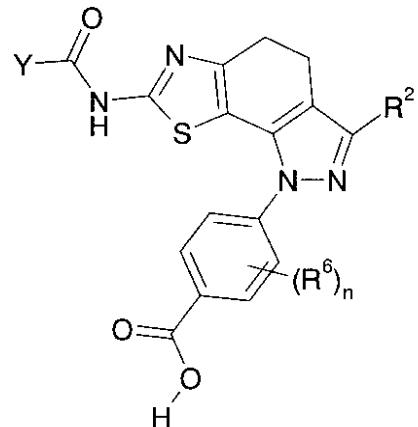
50

ー及び混合物の形態でよく、並びに任意にその薬理学的に許容しうる酸付加塩でよい、前記化合物。

【請求項 3 4】

一般式(VII)

【化 2 8】



(VII)

,

10

20

30

40

50

(式中、R²、R⁶及びYは前記意味を有する)

の化合物であって、任意にその互変異性体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー及び混合物の形態でよく、並びに任意にその薬理学的に許容しうる酸付加塩でよい、前記化合物。

【発明の詳細な説明】

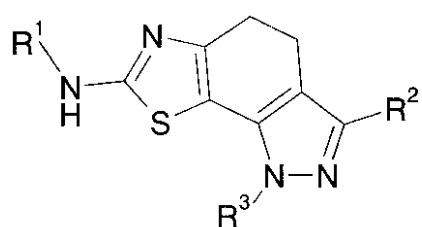
【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

本発明は、下記一般式(I)の新規チアゾリル-ジヒドロ-インダゾール、その互変異性体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー及び混合物（任意にその薬理学的に許容しうる酸付加塩、溶媒和物及び水和物でよい）、並びにこれらのチアゾリル-ジヒドロ-インダゾールの調製方法及びその医薬組成物としての使用に関する。

【0 0 0 2】

【化 1】



(I)

【0 0 0 3】

(式中、基R¹、R²、及びR³は、特許請求の範囲及び本明細書で与える意味を有する。)

【0 0 0 4】

【発明の背景】

ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼ(PI3-キナーゼ)はリン酸基の、ホスホイノシドのイノシトール環の3'-位への転移を触媒する脂質キナーゼのサブファミリーである

PI3-キナーゼは、例えば細胞の成長及び分割プロセス、細胞骨格変化の制御及び細胞内輸送プロセスの調節等の多くの細胞プロセスで役割がある(Vanhaesebroeck et al., Annu Rev Biochem. 2001; 70:535-602)。

PI3-キナーゼは、例えば乳癌、卵巣癌又は肺癌等の多くの腫瘍、結腸、乳房又は肺の癌腫等の多くの腫瘍タイプで役割を果たしうるが、特に例えばクローニング病又はリウマチ性関節炎等の自己免疫性疾患において、或いは心臓血管系、例えば心臓肥大の発症において役割を果たしうる(Oudit et al., Circulation. 2003 Oct 28;108(17):2147-52)。PI3-キナーゼモジュレーターは比較的副作用が少ない抗炎症療法の可能な方法を代表しうる(Ward and Finan, Curr Opin Pharmacol. 2003 Aug;3(4):426-34)。

炎症性疾患を治療するためのPI3-キナーゼインヒビターは文献公知である。そして、WO 03/072557は5-フェニルチアゾール誘導体を開示し、WO 04/029055は環付加したアゾールピリミジンを開示し、かつWO 04/007491はアゾリジノン-ビニル結合ベンゼン誘導体を開示している。さらに、2つの明細書WO 04/052373及びWO 04/056820は、ベンゾオキサジン及びベンゾオキサジン-3-オン誘導体を開示している。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明の目的は、そのPI3-キナーゼモジュレーターとしての医薬活性のおかげで、炎症性又はアレルギー性疾患の処置で治療的に使用しうる新規化合物を提供することである。これらの疾患の例として、炎症性及びアレルギー性呼吸器愁訴、炎症性及びアレルギー性皮膚愁訴、炎症性眼病、鼻粘膜の疾患、自己免疫反応又は腎臓炎症に関与する炎症性又はアレルギー性疾患が挙げられる。

【課題を解決するための手段】

【0006】

【発明の詳細な説明】

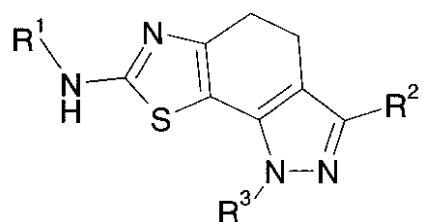
驚くべきことに、式(I)の化合物(式中、R¹～R³は後述する意味を有する)を利用して、上記問題が解決されることが分かった。

特に、式(I)の化合物がPI3-キナーゼのインヒビターとして、特にPI3-キナーゼのインヒビターとして作用することが分かった。従って、本発明の化合物を例えば呼吸器愁訴の治療のために使用できる。

従って、本発明は、下記一般式(I)の化合物に関し、任意にその互変異性体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー及び混合物の形態でよく、並びに任意にその薬理学的に許容しうる酸付加塩、溶媒和物及び水和物でよい。

【0007】

【化2】



(I)

【0008】

(式中、

R¹は、水素、CO-CH₃、CO-CH₂-R⁴、CO-CHMe-R⁴、CO-OR⁴、CO-SR⁴、CO-NH₂又はCO-NHR⁴を表し；

10

20

30

40

50

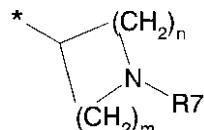
R^2 は、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-4} -アルキル- C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{2-4} -アルケニル- C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{2-4} -アルキニル- C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{5-6} -シクロアルケニル、 C_{1-6} -アルキル- C_{5-6} -シクロアルケニル、 C_{2-4} -アルケニル- C_{5-6} -シクロアルケニル、 C_{2-4} -アルキニル- C_{5-6} -シクロアルケニル、 C_{5-6} -シクロアルキニル、 C_{1-6} -アルキル- C_{5-6} -シクロアルキニル、 C_{2-4} -アルケニル- C_{5-6} -シクロアルキニル-及び C_{2-4} -アルキニル- C_{5-6} -シクロアルキニルの中から選択される基（任意に1若しくは2個の基 CH_3 、 F 、 OCH_3 、 OH 又は NH_2 で置換されていてもよい）を表し；

R^3 は、 C_6-C_{14} -アリール、 C_{1-6} -アルキル- C_6-C_{14} -アリール、 C_{2-6} -アルケニル- C_6-C_{14} -アリール、 C_{2-6} -アルキニル- C_6-C_{14} -アリール、 C_5-C_{10} -ヘテロアリール、 C_{1-12} -アルキル- C_5-C_{10} -ヘテロアリール、 C_{3-12} -アルケニル- C_5-C_{10} -ヘテロアリール、 C_{3-12} -アルキニル- C_5-C_{10} -ヘテロアリール、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-6} -アルキル- C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{2-4} -アルケニル- C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{2-4} -アルキニル- C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{5-6} -シクロアルケニル、 C_{1-6} -アルキル- C_{5-6} -シクロアルケニル、 C_{2-4} -アルケニル- C_{5-6} -シクロアルケニル、 C_{2-4} -アルキニル- C_{5-6} -シクロアルケニル、 C_{5-6} -シクロアルキニル、 C_{1-6} -アルキル- C_{5-6} -シクロアルキニル、 C_{2-4} -アルケニル- C_{5-6} -シクロアルキニル-及び C_{2-4} -アルキニル- C_{5-6} -シクロアルキニルの中から選択される基（任意に基 R^5 及び3個までの基 R^6 で置換されていてもよい）；

又は任意に置換されていてもよい下記基

〔 0 0 0 9 〕

【化 3】



$$\begin{bmatrix} 0 & 0 & 1 & 0 \end{bmatrix}$$

(式中、

n, m は相互独立に1又は2を表す)

を表し；

R^4 は、 C_{1-4} -アルキル、 C_{2-10} -アルケニル、 C_{2-10} -アルキニル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{3-10} -アルケニル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{3-10} -アルキニル、 $C_{6-C_{14}}$ -アリール、 $C_{6-C_{14}}$ -アリール- C_{1-4} -アルキル、 $C_{5-C_{10}}$ -ヘテロアリール、 $C_{5-C_{10}}$ -ヘテロアリール- C_{1-4} -アルキル-及びハロアルキルの中から選択される任意に置換されていてもよい基を表し：

R^5 は、 CONR^8R^9 、 NR^8COR^9 、 NR^8R^9 、 OR^9 及び $-\text{C}_{1-4}-\text{アルキル}-\text{CONR}^8R^9$ を表す：

R^6 は、同一又は異なってよく、F、Cl、Br、OH、CN、 CF_3 、 CHF_2 、

又はO-C₁₋₃-アルキル、O-C₃₋₄-アルケニル、O-C₃₋₄-アルキニル、C₁₋₃-アルキル、C₂₋₆-アルケニル及びC₂₋₃-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₂₋₄-アルケニル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₂₋₄-アルキニル、C₅₋₆-シクロアルケニル-C₁₋₄-アルキル、C₅₋₆-シクロアルケニル-C₃₋₁₀-アルケニル、C₅₋₆-シクロアルケニル-C₂₋₄-アルキニル、C₆-C₁₄-アリール-C₁₋₄-アルキル、C₆-C₁₄-アリール-C₂₋₄-アルケニル、C₆-C₁₄-アリール-C₂₋₄-アルキニル、C₅-C₁₀-ヘテロアリール-C₁₋₄-アルキル、C₅-C₁₀-ヘテロアリール-C₂₋₄-アルケニル-及びC₅-C₁₀-ヘテロアリール-C₂₋₄-アルキニルの中から選択される任意に置換されていてもよい基を表し、

R^7 は、水素、 COR^9 、 $CONR^8R^9$ 、又は

C_{1-10} -アルキル、 C_{3-10} -アルケニル、 C_{3-10} -アルキニル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{3-10} -アルケニル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{3-10} -アルキニル、 C_{5-6} -シクロアルケニル- C_{1-4} -アルキル、 C_{5-6} -シクロアルケニル- C_{3-10} -アルケニル、 C_{5-6} -シクロアルケニル- C_{3-10} -アルキニル、 $C_{6-C_{14}}$ -アリール、 C_{1-10} -アルキル- C_6-C_{14}

-アリール、 C_{2-10} -アルケニル- C_6-C_{14} -アリール-、 C_{2-10} -アルキニル- C_6-C_{14} -アリール、 C_5-C_{10} -ヘテロアリール、 C_{1-12} -アルキル- C_5-C_{10} -ヘテロアリール、 C_{3-12} -アルケニル- C_5-C_{10} -ヘテロアリール-及び C_{3-12} -アルキニル- C_5-C_{10} -ヘテロアリールの中から選択される基(任意に基 R^{14} 及び基 R^{13} で置換されていてもよい)を表し;

R^8 は、水素、又は

C_{1-10} -アルキル、 C_{3-10} -アルケニル、 C_{3-10} -アルキニル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{3-10} -アルケニル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{3-10} -アルキル、 C_{5-6} -シクロアルケニル- C_{1-4} -アルキル、 C_{5-6} -シクロアルケニル- C_{3-10} -アルケニル、 C_{5-6} -シクロアルケニル- C_{3-10} -アルキニル、 C_6-C_{14} -アリール- C_{1-4} -アルキル、 C_6-C_{14} -アリール- C_{3-10} -アルケニル-及び C_6-C_{14} -アリール- C_{3-10} -アルキニル、 C_5-C_{10} -ヘテロアリール、 C_5-C_{10} -ヘテロアリール- C_{1-4} -アルキル、 C_5-C_{10} -ヘテロアリール- C_{1-4} -アルキニル、 C_5-C_{10} -ヘテロアリール- C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキル- $O-C_{2-4}$ -アルキル、 C_{1-4} -アルキル- $O-C_{4-6}$ -アルケニル-及び C_{1-4} -アルキル- $O-C_{4-6}$ -アルキニル-の中から選択される任意に置換されていてもよい基を表し;

R^9 は、水素、又は

C_{1-12} -アルキル、 C_{3-12} -アルケニル、 C_{3-12} -アルキニル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-12} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{3-12} -アルケニル、 C_{3-6} -シクロアルケニル- C_{1-4} -アルキル、 C_{5-6} -シクロアルケニル- C_{3-10} -アルケニル、 C_{5-6} -シクロアルケニル- C_{3-10} -アルキニル、 C_6-C_{14} -アリール- C_{1-12} -アルキル、 C_6-C_{14} -アリール- C_{3-12} -アルキニル、 C_6-C_{14} -アリール、 C_{1-12} -アルキル- C_6-C_{14} -アリール、 C_{2-12} -アルケニル- C_6-C_{14} -アリール、 C_{2-12} -アルキニル- C_6-C_{14} -アリール、 C_5-C_{10} -ヘテロアリール、 C_5-C_{10} -ヘテロアリール- C_{1-12} -アルキル、 C_5-C_{10} -ヘテロアリール- C_{3-12} -アルケニル、 C_5-C_{10} -ヘテロアリール- C_{3-12} -アルキニル、 $NR^{11}R^{12}-C_{3-8}$ -シクロアルキル、 $NR^{11}R^{12}-C_{3-8}$ -シクロアルケニル、 $NR^{11}R^{12}-C_{5-8}$ -シクロアルケニル-及び $NR^{11}R^{12}-C_{5-8}$ -シクロアルキニルの中から選択される任意に置換されていてもよい基、又は

任意に置換されていてもよい C_{3-8} -ヘテロシクロアルキル- $(CH_2)_q$ 基(該3員~8員ヘテロ環式基中に少なくとも1個の NR^{10} 基を含む)を表し、

或いは

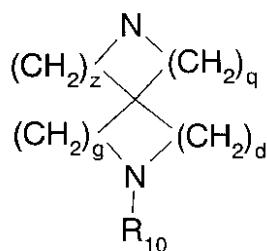
R^8 と R^9 が一緒に飽和若しくは不飽和の4員~7員アルキルブリッジ(任意にO原子又は $S(O)_p$ 基を含んでよい)を形成し(ここで、p、qは、相互独立に0、1又は2を表す);

或いは

NR^8R^9 が、5員~6員ヘテロ環式基(任意に、さらにN原子を含んでよく、かつ任意に R^{10} 、 $NR^{11}R^{12}$ 及び $NR^{11}R^{12}C_{1-4}$ -アルキルの中から選択される基で置換されていてもよい)、又は下記基

【0 0 1 1】

【化4】



【0 0 1 2】

(式中、

z 、 q 、 g 、 d は、相互独立に1、2又は3を表す)

を表し;

R^{10} は、水素、又は

10

20

30

40

50

C_{1-10} -アルキル、 C_{3-10} -アルケニル、 C_{3-10} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-10} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{3-10} -アルケニル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{3-10} -アルキニル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{1-6} -アルキル- C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{2-4} -アルケニル- C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{2-4} -アルキニル- C_{3-7} -シクロアルキル、テトラヒドロピラニル及び(NR^4)₂CH- C_{1-10} -アルキルの中から選択される任意に置換されていてもよい基を表し、

R^{11} 、 R^{12} は、同一又は異なってよく、水素、又は

C_{1-10} -アルキル、 C_{3-10} -アルケニル、 C_{3-10} -アルキニル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-4} -アルキル-及び C_{3-6} -シクロアルキルの中から選択される任意に置換されていてもよい基を表し、

或いは

10

R^{11} と R^{12} が一緒に4員～7員アルキル鎖（任意にヘテロ原子を含んでよい）を形成し；

R^{13} は、F、Cl、Br、OH、CN、 CF_3 、 CHF_2 又は C_{1-4} -アルキル-Oを表し、

R^{14} は、 $NR^{11}R^{12}$ 、又は任意に置換されていてもよい C_{3-8} -ヘテロシクロアルキル-(CH_2)_q基（該3員～8員ヘテロ環式基中に少なくとも1個の NR^{10} 基を含む）を表し、或いは

R^{13} と R^{14} が一緒に飽和若しくは不飽和の4員～7員アルキルブリッジ（任意にO原子又はS(O)_p基を含んでよい）を形成している。）

【0 0 1 3】

好ましくは、式中、

R^1 及び R^3 ～ R^{14} が前記意味を有し、かつ

R^2 が、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{1-6} -アルキル- C_{3-6} -シクロアルキル-及び C_{2-4} -アルケニル- C_{3-6} -シクロアルキルの中から選択される基（任意に1若しくは2個の基 CH_3 、F、 OCH_3 、OH又は NH_2 で置換されていてもよい）を表す、式(I)の化合物である。

20

また、式中、

R^1 、 R^2 及び R^4 ～ R^{14} が前記意味を有し、かつ

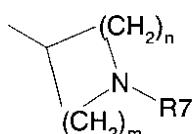
R^3 が、フェニル及び C_{5-6} -シクロアルキルの中から選択される基（任意に基 R^5 及び3個までの基 R^6 で置換されていてもよい）、

又は任意に置換されていてもよい下記基

【0 0 1 4】

【化5】

30



【0 0 1 5】

（式中、

n 、 m は、相互独立に1又は2を表す）

を表す、式(I)の化合物も好ましい。

40

また、式中、

R^1 ～ R^7 及び R^{10} ～ R^{14} が前記意味を有し、かつ

R^8 が、水素、又は

C_{1-10} -アルキル、 C_{3-10} -アルケニル、 C_{3-10} -アルキニル及び C_{1-4} -アルキル-O- C_{2-4} -アルキルの中から選択される任意に置換されていてもよい基を表し、

R^9 が、水素、又は

C_{1-12} -アルキル、 C_{3-12} -アルケニル、 C_{3-12} -アルキニル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-12} -アルキル、 C_6-C_{14} -アリール、 C_{1-12} -アルキル- C_6-C_{14} -アリール、 C_{2-12} -アルケニル- C_6-C_{14} -アリール、 C_{2-12} -アルキニル- C_6-C_{14} -アリール、 C_5-C_{10} -ヘテロアリール、 C_5-C_{10} -ヘテロアリール- C_{1-12} -アルキル、ヘテロアリール- C_{3-12} -アルケニル、ヘテロアリール- C_{3-12}

50

-アルキニル、 C_{3-8} -シクロアルキル、 C_{5-8} -シクロアルケニル及び $NR^{11}R^{12}-C_{3-8}$ -シクロアルキルの中から選択される任意に置換されていてもよい基、

又は

任意に置換されていてもよい C_{3-8} -ヘテロシクロアルキル- $(CH_2)_q$ -（該3員～8員ヘテロ環式基中に少なくとも1個の NR^{10} 基を含む）を表し、

或いは

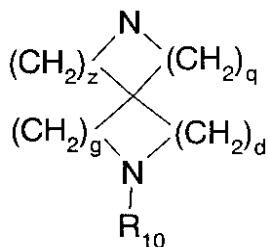
R^8 と R^9 が一緒に飽和若しくは不飽和の4員～7員アルキルブリッジ（任意にO原子又は $S(O)_p$ 基を含んでよい）を形成し（ここで、p、qは、相互独立に0、1又は2を表す）；

或いは

NR^8R^9 が、5員～6員ヘテロ環式基（任意にさらにN原子を含んでよく、かつ任意に、 R^{10} 、 $NR^{11}R^{12}$ 及び $NR^{11}R^{12}C_{1-4}$ -アルキルの中から選択される基で置換されていてもよい）、又は下記基 10

【0 0 1 6】

【化6】



20

【0 0 1 7】

（式中、

z、q、g、dは、相互独立に1、2又は3を表す）

を表す、式(I)の化合物も好ましい。

また、式中、

R^1 ～ R^7 及び R^{10} ～ R^{14} が前記意味を有し、かつ

R^8 が、水素、又は

C_{1-10} -アルキル、 C_{3-10} -アルケニル、 C_{3-10} -アルキニル及び C_{1-4} -アルキル-O-C₁₋₄-アルキルの中から選択される任意に置換されていてもよい基を表し、

R^9 が、水素、又は

C_{1-12} -アルキル、 C_{3-12} -アルケニル、 C_{3-12} -アルキニル、 C_{3-6} -シクロアルキル-C₁₋₁₂-アルキル、 C_6-C_{14} -アリール、 C_{1-12} -アルキル-C_{6-C₁₄}-アリール、 C_{2-12} -アルケニル-C_{6-C₁₄}-アリール、 C_{2-12} -アルキニル-C_{6-C₁₄}-アリール、 C_{2-12} -アルキニル-C_{6-C₁₄}-アリール、 $C_{5-C₁₀$ -ヘテロアリール、 $C_{5-C₁₀$ -ヘテロアリール-C₁₋₁₂-アルキル、 $C_{5-C₁₀$ -ヘテロアリール-C₃₋₁₂-アルケニル、 $C_{5-C₁₀$ -ヘテロアリール-C₃₋₁₂-アルキニル、 C_{3-8} -シクロアルキル、 C_{3-8} -シクロアルケニル及び $NR^{11}R^{12}$ -C₃₋₈-シクロアルキルの中から選択される任意に置換されていてもよい基、

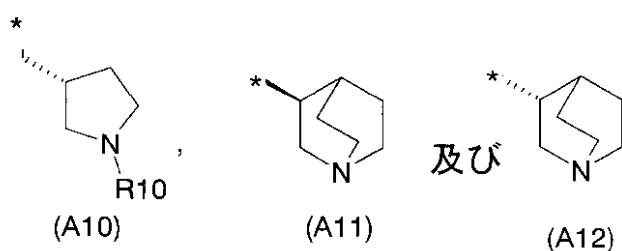
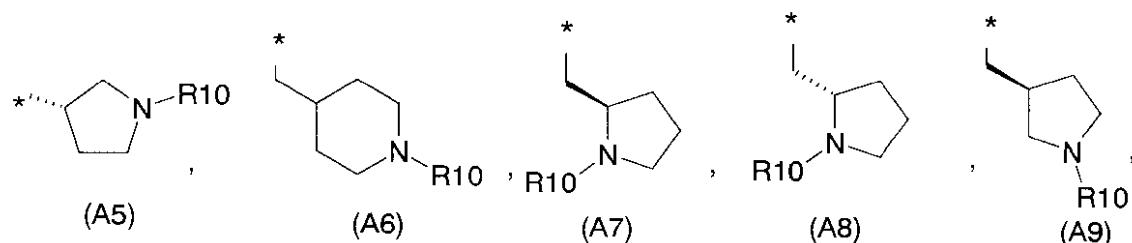
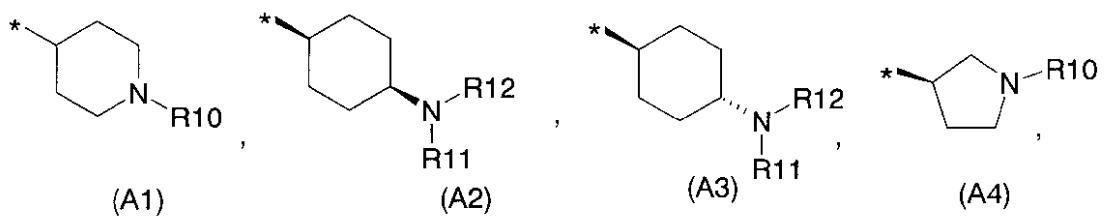
又は下記一般式(A1)～(A12)

【0 0 1 8】

30

40

【化7】



【0019】

の中から選択される任意に置換されていてもよい基を表し、
或いは

R^8 と R^9 が一緒に飽和若しくは不飽和の4員～7員アルキルブリッジ（任意にO原子又は $S(O)_p$ 基を含んでよい）を形成し（ここで、p、qは、相互独立に0、1又は2を表す）；

或いは

NR^8R^9 が、下記一般式(B1)～(B8)

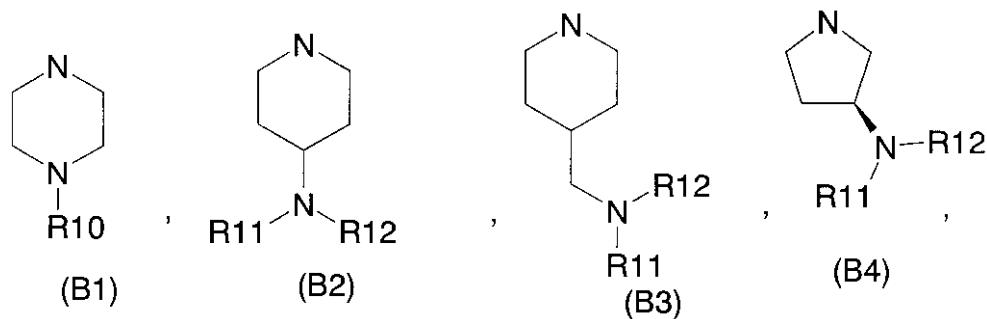
【0020】

10

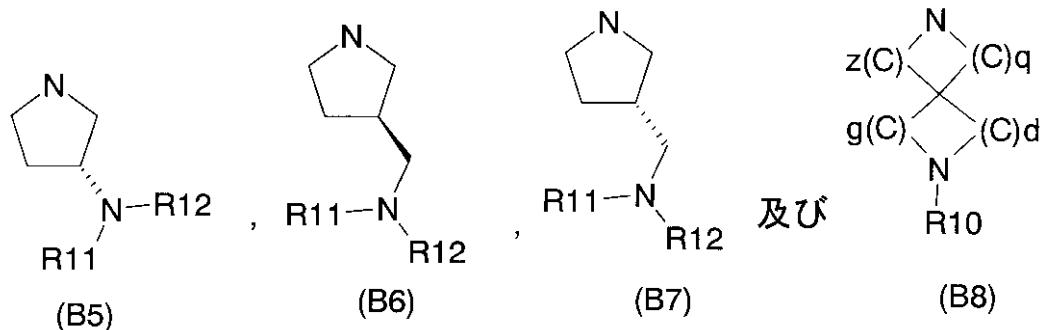
20

30

【化8】



10



20

【0021】

(式中、

z、q、g、dは、相互独立に1、2又は3を表す)

の中から選択される任意に置換されていてもよい基を表す、式(I)の化合物も好ましい。

また、式中、

R¹～R⁸及びR¹⁰～R¹²が前記意味を有し、かつR⁷がCOR⁹又はCONR⁸R⁹を表す、

式(I)の化合物も好ましい。

30

また、式中、

R¹～R⁵及びR⁷～R¹⁴が前記意味を有し、かつR⁶が同一又は異なってよく、F、Cl、CF₃、又は任意に置換されていてもよい基0-C_{1.3}-アルキル若しくはC_{1.3}-アルキルを表す、

式(I)の化合物も好ましい。

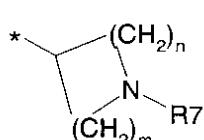
また、式中、

R⁴～R⁶及びR¹⁰～R¹²が前記意味を有し、かつR¹がCO-CH₃、CO-CH₂-R⁴を表し、R²が、任意に1若しくは2個の基CH₃、F、OCH₃、OH又はNH₂で置換されていてもよいシクロプロピルを表し、R³が、任意に置換されていてもよい下記式

40

【0022】

【化9】



【0023】

50

(式中、

n、mは、相互独立に1又は2を表す)

の基を表し、

R⁷が水素、COR⁹、又はCONR⁸R⁹を表し、

R⁸が水素又はC₁₋₁₀-アルキルを表し、

R⁹が水素、又は

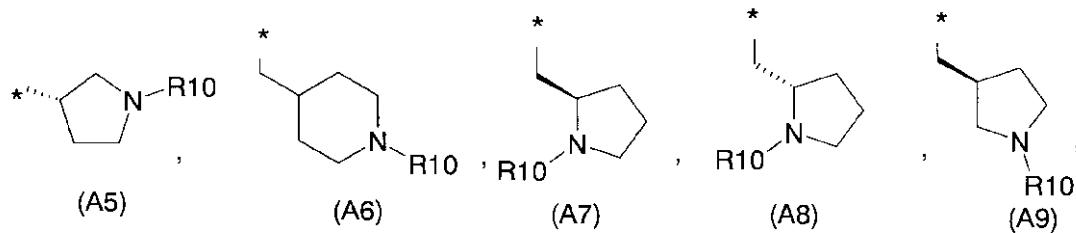
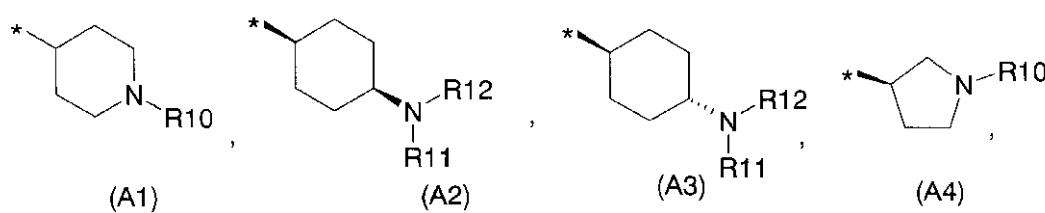
C₃₋₈-シクロアルキル及びNR¹¹R¹²-C₃₋₈-シクロアルキルの中から選択される任意に置換されてもよい基、

又は下記一般式(A1)~(A12)

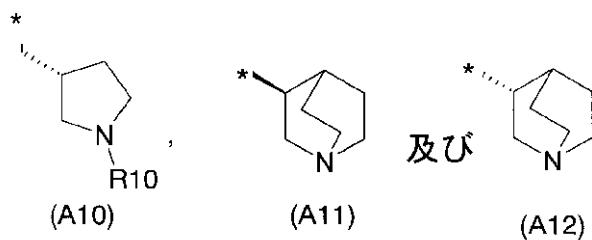
【0024】

【化10】

10



20



30

【0025】

の中から選択される任意に置換されてもよい基を表し、

或いは

NR⁸R⁹が、1~3個のN原子を含有する5員~6員ヘテロ環式基(任意にR¹⁰、NR¹¹R¹²及びNR¹¹R¹²C₁₋₄-アルキルの中から選択される基で置換されてもよい)を表す、式(I)の化合物も好ましい。

【0026】

40

特に好ましくは、式中、

R⁴~R⁶及びR¹⁰~R¹²が前記意味を有し、かつ

R¹が、CO-CH₃、CO-CH₂-R⁴を表し；

R²が、任意に1若しくは2個の基CH₃、F、OCH₃、OH又はNH₂で置換されてもよいC₃₋₆-シクロアルキルを表し；

R³が、フェニル及びC₅₋₆-シクロアルキルの中から選択される基(任意にR⁵及び3個までのR⁶で置換されてもよい)を表し；

R⁵が、NR⁸R⁹、CONR⁸R⁹、NR⁸COR⁹又は-C₁₋₄-アルキル-CONR⁸R⁹を表し、

R⁶が、同一又は異なるてよく、F、Cl、Br、CF₃、又はO-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₄-アルキル及びC₆-C₁₄-アリール-C₁₋₄-アルキルの中から選択さ

50

れる任意に置換されていてもよい基を表し、

R⁸が、水素、又は

任意に置換されていてもよいC₁₋₁₀-アルキルを表し、

R⁹が水素、又は

C₁₋₁₂-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₁₂-アルキル、C₆-C₁₄-アリール、C₁₋₁₂-アルキル-C₆-C₁₄-アリール、C₅-C₁₀-ヘテロアリール、C₅-C₁₀-ヘテロアリール-C₁₋₁₂-アルキル、C₃₋₈-シクロアルキル、C₅₋₈-シクロアルケニル及びNR¹¹R¹²-C₃₋₈-シクロアルキルの中から選択される任意に置換されていてもよい基、

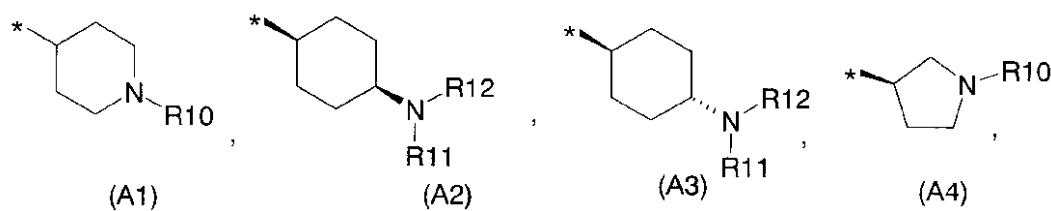
又は

下記一般式(A1)～(A12)

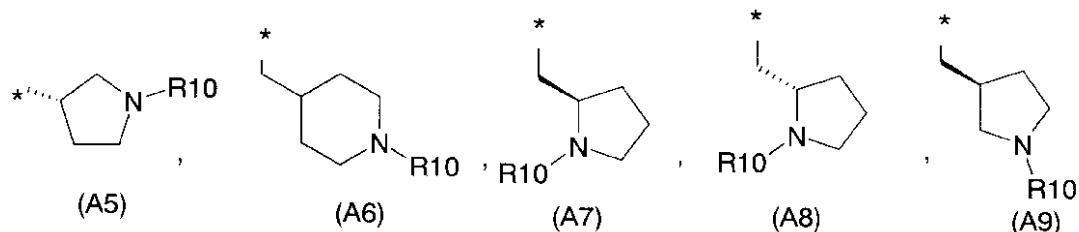
10

【0 0 2 7】

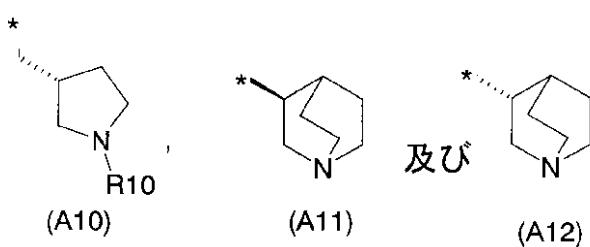
【化11】



20



30



【0 0 2 8】

の中から選択される任意に置換されていてもよい基を表し、

或いは

R⁸とR⁹が一緒に飽和若しくは不飽和の4員～7員アルキルブリッジ（任意にO原子又はS(O)_p基を含んでよい）を形成し（ここで、p、qは相互独立に0、1又は2を表す）；

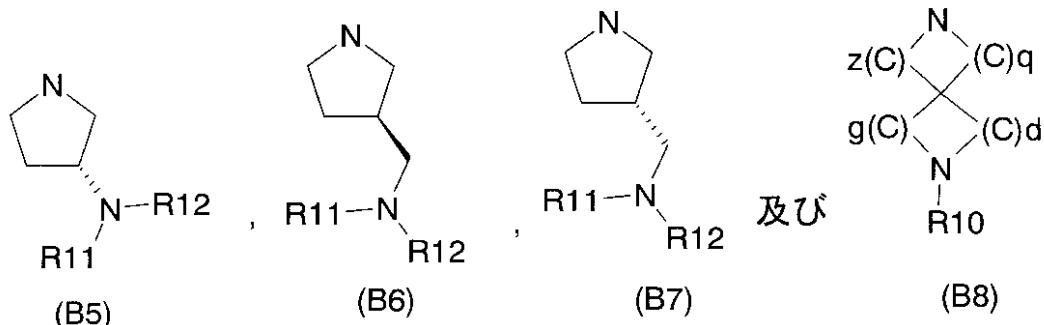
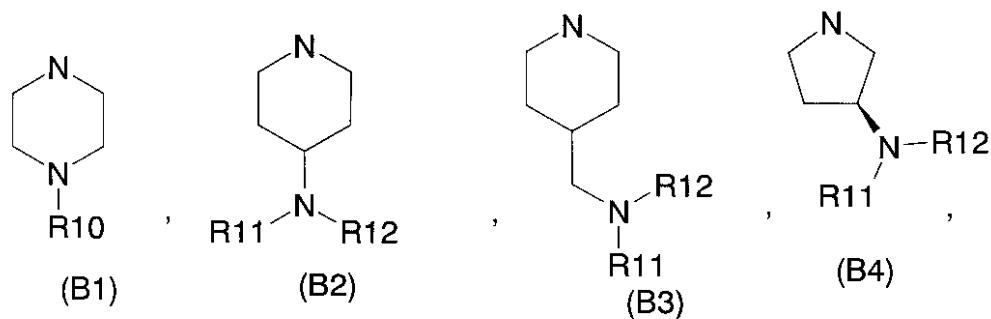
或いは

NR⁸R⁹が、下記一般式(B1)～(B8)

40

【0 0 2 9】

【化 1 2】



10

20

[0 0 3 0]

(式中、

z, q, g, dは相互独立に1, 2又は3を表す)

の中から選択される任意に置換されていてもよい基を表し、

R^{10} が、水素、又は

C_{1-10} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-10} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{1-6} -アルキル- C_{3-7} -シクロアルキル、テトラヒドロピラニル及び $(NR^4)_2CH-C_{1-10}$ -アルキルの中から選択される任意に置換されていてもよい基を表す、式(1)の化合物である。

30

[0 0 3 1]

別の画面では、本発明は医薬組成物として使うための式(1)の化合物に関する。

本発明は、さらに、その病理がPI3-キナーゼの活性に関する疾患の治療用医薬組成物を調製するための式(I)の化合物の使用に関し、このとき、治療的に有効な量の式(I)の化合物は、治療的利益を与える。

本発明は、さらに、気道の炎症性及びアレルギー性疾患の治療用医薬組成物を調製するための式(1)の化合物の使用に関する。

本発明は、さらに、慢性気管支炎、細菌若しくはウイルス感染又は真菌若しくは蠕虫に起因する気管支炎、アレルギー性気管支炎、毒性気管支炎、慢性閉塞性気管支炎(COPD)、喘息(内因性又はアレルギー性)、小児喘息、気管支拡張症、アレルギー性肺胞炎、アレルギー性又は非アレルギー性鼻炎、慢性副鼻腔炎、囊胞性線維症又はムコビシドーシス、1-抗トリプシン欠損症、咳嗽、肺気腫、間質性肺疾患、肺胞炎、反応性亢進気道、鼻ポリープ、肺水腫、種々の原因の間質性肺炎(例えば放射線誘発又は吸引若しくは感染起因)、膠原病(例えばエリテマトーデス)、全身性強皮症、サルコイドーシス及びベック病の中から選択される疾患の治療用医薬組成物を調製するための式(1)の化合物の使用に関する。

本発明は、さらに、皮膚の炎症性及びアレルギー性疾患の治療用医薬組成物を調製するための式(1)の化合物の使用に関する。

本発明は、さらに、乾癬、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症(円形毛髪損失)、多形滲出性紅斑(スティーヴェンズ-ジョンソン症候群)、疱疹状皮膚炎、強皮症(sclerodermy)、白斑、発疹(じんま疹)、エリテマトーデス、潰胞性及び表面膿皮症、内因性及

40

50

び外因性ざ瘡、酒さ性ざ瘡及び他の炎症性及びアレルギー性又は増殖性皮膚愁訴の中から選択される疾患の治療用医薬組成物を調製するための式(I)の化合物の使用に関する。

【0032】

本発明は、さらに眼の炎症の治療用医薬組成物を調製するための式(I)の化合物の使用に関する。

本発明は、さらに、例えは真菌又は細菌感染に起因する等の種々の結膜炎、アレルギー性結膜炎、過敏性結膜炎、薬物に起因する結膜炎、角膜炎及びブドウ膜炎の中から選択される疾患の治療用医薬組成物を調製するための式(I)の化合物の使用に関する。

本発明は、さらに鼻粘膜の疾患の治療用医薬組成物を調製するための式(I)の化合物の使用に関する。

本発明は、さらに、アレルギー性鼻炎、アレルギー性副鼻腔炎及び鼻ポリープの中から選択される疾患の治療用医薬組成物を調製するための式(I)の化合物の使用に関する。

本発明は、さらに、自己免疫反応に関係する炎症性又はアレルギー性状態の治療用医薬組成物を調製するための式(I)の化合物の使用に関する。

本発明は、さらに、クローン病、潰瘍性結腸炎、全身性エリテマトーデス、慢性肝炎、多発性硬化症、リウマチ性関節炎、乾癬性関節炎、骨関節炎、リウマチ性脊椎炎の中から選択される疾患の治療用医薬組成物を調製するための式(I)の化合物の使用に関する。

本発明は、さらに、腎臓の炎症の治療用医薬組成物を調製するための式(I)の化合物の使用に関する。

本発明は、さらに、糸球体腎炎、間質性腎炎及び特発性ネフローゼ症候群の中から選択される疾患の治療用医薬組成物を調製するための式(I)の化合物の使用に関する。

本発明の特に重要なものは、式(I)の化合物を含有する医薬製剤である。

式(I)の化合物を含有する吸入型医薬製剤が好ましい。

式(I)の化合物を含有する医薬製剤を経口投与することも好ましい。

【0033】

本発明は、さらに下記一般式(VI)の化合物に関し、任意にその互変異性体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー及び混合物の形態でよく、並びに任意にその薬理学的に許容しうる酸付加塩でよい。

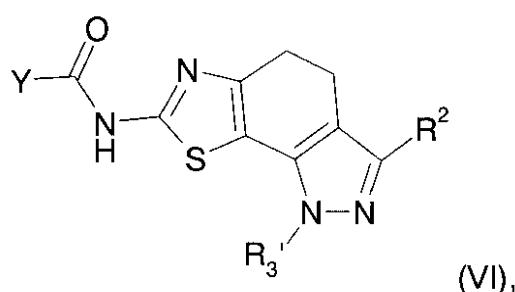
【0034】

【化13】

10

20

30



【0035】

(式中、R²及びYは前記意味を有し、

かつ

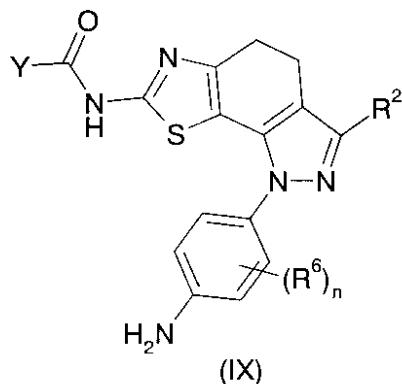
R₃'は、任意に置換されていてもよい基4-PhCOOMe、4-PhNO₂及び4-ピペリジル、シス/トランス-4-アルコキシカルボニルシクロヘキシリ、4-メトキシカルボニル-メチル-フェニルの中から選択される任意に置換されていてもよい基を表す。)

本発明は、さらに下記一般式(IX)の化合物に関し、任意にその互変異性体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー及び混合物の形態でよく、並びに任意にその薬理学的に許容しうる酸付加塩でよい。

【0036】

40

【化14】



【0037】

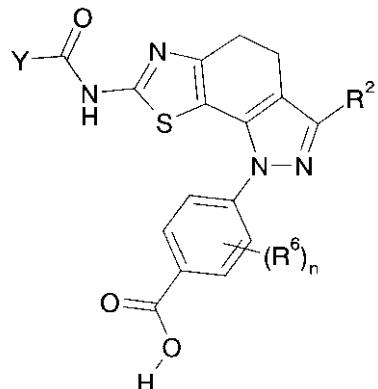
(式中、R²、R⁶及びYは前記意味を有する。)

本発明は、さらに下記一般式(VII)の化合物に関し、任意にその互変異性体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー及び混合物の形態でよく、並びに任意にその薬理学的に許容しうる酸付加塩でよい。

【0038】

【化15】

20



(VII)

【0039】

(式中、R²、R⁶及びYは前記意味を有する。)

【0040】

〔使用する用語と定義〕

アルキル基及び他の基の一部であるアルキル基は、1~10個の炭素原子、好ましくは1~6、特に好ましくは1~4個の炭素原子を有する分岐及び不分岐アルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル及びデシルである。特に断らない限り、上記用語プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル及びデシルは、すべての可能な異性形を包含する。例えば、用語プロピルは2つの異性基n-プロピル及びイソ-プロピルを包含し、用語ブチルはn-ブチル、イソ-ブチル、sec.ブチル及びtert.-ブチルを包含し、用語ペンチルはイソペンチル、ネオペンチル等を包含する。

上記アルキル基において、特に断らない限り、1個以上の水素原子は、他の基と置き換わっていてもよい。例えば、これらのアルキル基は、ハロゲン原子フッ素、塩素、臭素又はヨウ素で置換されていてもよい。置換基フッ素又は塩素が好ましい。アルキル基のすべ

40

50

ての水素原子が置き換わることも可能である。

特に断らない限り、アルキルブリッジは、4~7個の炭素原子の分岐及び不分岐の二重結合したアルキル基、例えば、n-ブチレン、イソ-ブチレン、sec.ブチレン及びtert.-ブチレン、ペンチレン、イソ-ペンチレン、ネオペンチレンブリッジ等を意味する。n-ブチレン又はn-ペンチレンブリッジが特に好ましい。上記アルキルブリッジにおいて、1~2個のC原子は、任意に、酸素又はイオウの中から選択される1個以上のヘテロ原子と置き換わっていてもよい。

アルケニル基(他の基の一部であるものを含む)の例は、少なくとも1個の二重結合を有するという条件で、2~10個の炭素原子、好ましくは2~6個の炭素原子、特に好ましくは2~3個の炭素原子の分岐及び不分岐アルケニル基である。例として、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル等が挙げられる。特に断らない限り、上記用語プロペニル、ブテニル等は、すべての可能な異性形を包含する。例えば、用語ブチレンはn-ブテニル、1-メチルプロペニル、2-メチルプロペニル、1,1-ジメチルエテニル、1,2-ジメチルエテニル等を包含する。

上記アルケニル基において、特に断らない限り、任意に1個以上の水素原子は、他の基と置き換わっていてもよい。例えば、これらのアルケニル基は、ハロゲン原子フッ素、塩素、臭素又はヨウ素で置換されていてもよい。置換基フッ素及び塩素が好ましい。任意に、アルケニル基のすべての水素原子が置き換わっていてもよい。

【0041】

アルキニル基(他の基の一部であるものを含む)の例として、少なくとも1個の三重結合を有するという条件で、2~10個の炭素原子の分岐及び不分岐アルキニル基、例えば、エチニル、プロパルギル、ブチニル、ペンチニル、ヘンキシニル等が挙げられ、好ましくはエチニル又はプロピニルである。

2~4個の炭素原子のアルキニル基が好ましい。この例として、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、又はヘキシニルが挙げられる。特に断らない限り、定義プロピニル、ブチニル、ペンチニル及びヘキシニルは、問題の基の可能なすべての異性形を包含する。従って、例えばプロピニルは1-プロピニル及び2-プロピニルを包含し、ブチニルは1-、2-及び3-ブチニル、1-メチル-1-プロピニル、1-メチル-2-プロピニル等を包含する。

上記アルキニル基において、1個以上の水素原子は、任意に他の基で置換されていてもよい。例えば、これらアルキル基は、ハロゲン原子フッ素、塩素、臭素又はヨウ素で置換されていてもよい。置換基フッ素及び塩素が好ましい。任意に、アルキニル基のすべての水素原子が置き換わっていてもよい。

【0042】

シクロアルキル基(他の基の一部であるものを含む)は、3~8個の炭素原子の飽和シクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル又はシクロオクチル、好ましくはシクロプロピル、シクロペンチル又はシクロヘキシルを意味し、上記各シクロアルキル基は、任意に1個以上の置換基を有してよく、或いはベンゼン環に環付加していてよい。さらに、シクロアルキル基は、単環式環系以外に、二環式、架橋又はスピロ環式環系を形成しうる。

シクロアルケニル(他の基の一部であるものを含む)は、1又は2個の二重結合を含有する、5~8個、好ましくは5又は6個の炭素原子の環式アルキル基を意味する。この例として、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、シクロオクテニル又はシクロオクタジエニルが挙げられる。さらに、シクロアルケニル基は、単環式基以外に、二環式、架橋又はスピロ環式環系を形成しうる。

シクロアルキニル(他の基の一部であるものを含む)は、1又は2個の三重結合を含有する、5~8個、好ましくは5又は6個の炭素原子の環式アルキル基を意味する。この例として、シクロペンチニル、シクロペンタジイニル、シクロヘキシニル、シクロヘキサジイニル、シクロヘプチニル、シクロヘプタジイニル、シクロオクチニル又はシクロオクタジイニルが挙げられる。さらに、シクロアルキニル基は、単環式環系以外に、二環式、架橋又はス

10

20

30

40

50

ピロ環式環系を形成しうる。

〔 0 0 4 3 〕

ハロアルキル(他の基の一部であるものを含む)は、1~6個の炭素原子の分岐及び不分岐アルキル基(1個以上の水素原子がフッ素、塩素又は臭素、好ましくはフッ素及び塩素の中から選択されるハロゲン原子と置き換わっている)を意味する。用語「C₁₋₄-ハロアルキル」は、1~4個の炭素原子の、対応する分岐及び不分岐アルキル基(1個以上の水素原子が上述したように置き換わっている)を意味する。C₁₋₄-ハロアルキルが好ましい。この例として、CH₂F、CHF₂、CF₃が挙げられる。

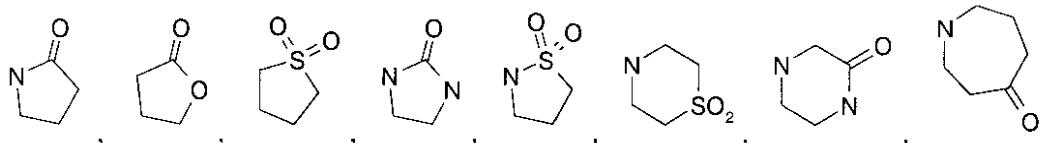
用語アリールは、6～14個の炭素原子、好ましくは6又は10個の炭素原子の芳香環系、例えばフェニル又はナフチル、好ましくはフェニルを意味し、特に断らない限り、例えば1個以上の置換基を有しうる。

ヘテロシクロアルキル基は、その定義において特に断らない限り、5員、6員又は7員の飽和若しくは不飽和の单環式又は二環式ヘテロ環(4個までのC原子が、酸素、窒素又はイオウから選択される1個以上のヘテロ原子と置き換わりうる)を意味し、例えばテトラヒドロフラン、テトラヒドロフラノン、-ブチロラクトン、-ピラン、-ピラン、ジオキソラン、テトラヒドロピラン、ジオキサン、ジヒドロチオフェン、チオラン、ジチオラン、ピロリン、ピロリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、テトラゾール、ピペリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピペラジン、トリアジン、テトラジン、モルフォリン、チオモルフォリン、ジアゼパン、オキサジン、テトラヒドロ-オキサジニル、イソチアゾール、ピラゾリジン、好ましくはピラゾリル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル又はテトラヒドロ-オキサジニルを意味し、さらに該ヘテロ環式基は任意に置換されていてもよい。環は、炭素原子を介して該分子に結合していてよく、或いは利用できる場合は窒素原子を介して該分子に結合していてもよい。

特に断らない限り、ヘテロ環式環はケト基を備えうる。この例として以下のものが挙げられる。

[0 0 4 4]

【化 1 6 】

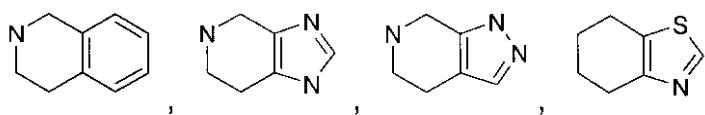


【 0 0 4 5 】

5~10員二環式ヘテロ環の例として、ピロリジン、インドール、インドリジン、イソインドール、インダゾール、プリン、キノリン、イソキノリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラン、ベンゾピラン、ベンゾチアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ピリドピリミジン、ブテリジン、ピリミドピリミジン、下記環が挙げられる。

【 0 0 4 6 】

【化 1 7】



【 0 0 4 7 】

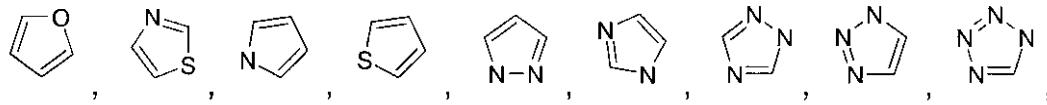
ヘテロアリールの例として、5~10員单環式又は二環式ヘテロアリール環(3個までのC原子が、酸素、窒素又はイオウの中から選択される1個以上のヘテロ原子と置き換わってよく、さらにこれらは芳香族系が形成されるだけの共役二重結合を含有しうる)が挙げられる。上記各ヘテロ環は、任意にベンゼン環に環付加していくよく、好ましくは、ベンゾイ

ミダゾールである。ヘテロアリール環は、特に断らない限り、例えば1個以上の置換基を有しうる。

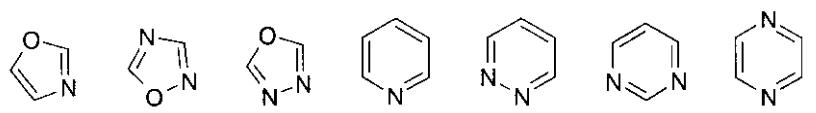
環は、炭素原子を介して該分子に結合していてよく、或いは存在する場合、窒素原子を介して結合していてよい。下記基は、5員又は6員ヘテロ環式芳香族基の例である。

【0048】

【化18】



10



20

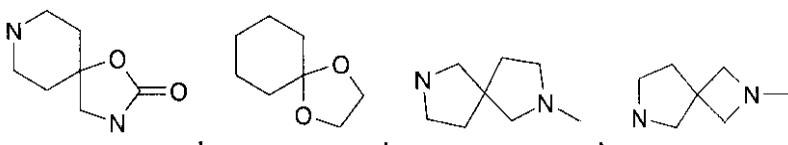
【0049】

5~10員二環式ヘテロアリール環の例として、ピロリジン、インドール、インドリジン、イソインドール、インダゾール、プリン、キノリン、イソキノリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラン、ベンゾピラン、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ピリドピリミジン、ブテリジン、ピリミドピリミジンが挙げられる。

用語ヘテロ環式スピロ環(「スピロ」)は、5~10員のスピロ環式環(任意に酸素、イオウ及び窒素の中から選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含有し、さらに該環は炭素原子を介して該分子に結合していてよく、或いは存在する場合、窒素原子を介して結合していてよい)を意味する。特に断らない限り、スピロ環式環はケト基を備えうる。例として以下のものが挙げられる。

【0050】

【化19】



30

【0051】

用語「任意に置換されていてよい」とは、特に断らない限り、本発明の範囲内では、任意に低級分子基で置換されていてよい上記基を意味する。化学的に有意義とみなされる低級分子基の例は1~200個の原子から成る基である。好ましくは、このような基は、該化合物の薬理学的効力に対して負の効果を持たない。

例えば、該基は以下を含みうる：

- ・任意にヘテロ原子で中断されていてよく、任意に環、ヘテロ原子又は他の通例の官能基で置換されていてよい直鎖又は分岐炭素鎖。
- ・炭素原子から成り、任意にヘテロ原子を含んでよく、順次官能基で置換されていてよい芳香族又は非芳香族環系。
- ・炭素原子から成り、任意にヘテロ原子を含んでよい、いくつかの芳香族又は非芳香族環系(任意にヘテロ原子で中断されていてよく、任意にヘテロ原子又は他の通例の官能基で置換されていてよい1個以上の炭素鎖で連結していてよい)。

用語ハロゲンは、一般的にフッ素、塩素、臭素又はヨウ素を表す。

本発明の化合物は、個々の光学異性体、個々のエナンチオマー、ジアステレオマー又はラセミ体の混合物の形態、互変異性体の形態、並びに遊離塩基又は薬理学的に許容しうる酸との対応する酸付加塩、例えばハロゲン化水素酸、例えば塩酸若しくは臭化水素酸、又

40

50

は有機酸、例えばシュウ酸、フマル酸、ジグリコール酸若しくはメタンスルホン酸との酸付加塩の形態で存在しうる。

置換基の構造式で片側に開かれたハイフン「-」が使用される場合、このハイフンは、該分子の残部への連結点と解釈すべきである。該置換基が、対応するR²、R⁶などと置き換わる。置換基の構造式で片側に開かれたハイフンが使用されない場合、該分子の残部への連結点は構造式自体から明白である。

【0052】

置換基R¹は、水素、CO-CH₃、CO-CH₂-R⁴、CO-CHMe-R⁴、CO-OR⁴、CO-SR⁴、CO-NH₂及びCO-NHR⁴、好ましくはCO-CH₃及びCO-CH₂-R⁴の中から選択される基を表しうる。特に好ましくは置換基R¹はCO-CH₃を表す。

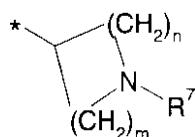
置換基R²は、C₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₄-アルキル-C₃₋₆-シクロアルキル、C₂₋₄-アルケニル-C₃₋₆-シクロアルキル、C₂₋₄-アルキニル-C₃₋₆-シクロアルキル、C₃₋₆-シクロアルケニル、C₁₋₆-アルキル-C₃₋₆-シクロアルケニル、C₂₋₄-アルケニル-C₅₋₆-シクロアルケニル、C₂₋₄-アルキニル-C₅₋₆-シクロアルケニル、C₅₋₆-シクロアルキニル、C₁₋₆-アルキル-C₅₋₆-シクロアルキニル、C₂₋₄-アルケニル-C₅₋₆-シクロアルキニル及びC₂₋₄-アルキニル-C₅₋₆-シクロアルキニル-；好ましくはC₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₆-アルキル-C₃₋₆-シクロアルキル-及びC₂₋₄-アルケニル-C₃₋₆-シクロアルキル-；特に好ましくはC₃₋₆-シクロアルキルの中から選択される基、特に好ましくはシクロプロピルを表し、任意に1若しくは2個の基CH₃、F、OCH₃、OH又はNH₂で置換されていてもよい。

置換基R³は、C₆-C₁₄-アリール、C₁₋₆-アルキル-C₆-C₁₄-アリール、C₂₋₆-アルケニル-C₆-C₁₄-アリール、C₂₋₆-アルキニル-C₆-C₁₄-アリール、C₅-C₁₀-ヘテロアリール、C₁₋₁₂-アルキル-C₅-C₁₀-ヘテロアリール、C₃₋₁₂-アルケニル-C₅-C₁₀-ヘテロアリール、C₃₋₁₂-アルキニル-C₅-C₁₀-ヘテロアリール、C₃₋₆-シクロアルキル、C₁₋₆-アルキル-C₃₋₆-シクロアルキル、C₂₋₄-アルケニル-C₃₋₆-シクロアルキル、C₂₋₄-アルキニル-C₃₋₆-シクロアルキル、C₅₋₆-シクロアルケニル、C₁₋₆-アルキル-C₅₋₆-シクロアルケニル、C₂₋₄-アルケニル-C₅₋₆-シクロアルケニル、C₂₋₄-アルキニル-C₅₋₆-シクロアルキニル-及びC₂₋₄-アルキニル-C₅₋₆-シクロアルキニル、好ましくはC₆-C₁₄-アリール及びC₃₋₆-シクロアルキル、好ましくはフェニル及びC₅₋₆-シクロアルキルの中から選択される基、特に好ましくはフェニルを表し、任意に基R⁵及び3個までの基R⁶で置換されていてもよい。

R³は、好ましくは任意に置換されていてもよい下記基を意味しうる。

【0053】

【化20】



【0054】

(式中、n、mは相互独立に1又は2を表す。)

置換基R⁴は、C₁₋₄-アルキル、C₂₋₁₀-アルケニル、C₂₋₁₀-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₃₋₁₀-アルケニル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₃₋₁₀-アルキニル、C₆-C₁₄-アリール、C₆-C₁₄-アリール-C₁₋₄-アルキル、C₅-C₁₀-ヘテロアリール、C₅-C₁₀-ヘテロアリール-C₁₋₄-アルキル-及びハロアルキル、好ましくはC₁₋₃-アルキル、C₆-C₁₄-アリール-C₁₋₄-アルキル-及びハロアルキル中から選択される任意に置換されていてもよい基、特に好ましくはメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、c-プロピル、フェニル、-CH₂-cプロピル、-CH₂-フェニル及びCF₃を表しうる。

置換基R⁵はCONR⁸R⁹、NR⁸COR⁹、NR⁸R⁹、OR⁹及び-C₁₋₄-アルキル-CONR⁸R⁹；好ましくはCO NR⁸R⁹、NR⁸COR⁹、NR⁸R⁹、OR⁹及び-CH₂-CONR⁸R⁹の中から選択される基を表しうる。

10

20

30

40

50

置換基R⁶は、同一又は異なってよく、F、Cl、Br、OH、CN、CF₃、CHF₂の中から選択される基、又はO-C₁₋₃-アルキル、O-C₃₋₄-アルケニル、O-C₃₋₄-アルキニル、C₁₋₃-アルキル、C₂₋₆-アルケニル及びC₂₋₃-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₂₋₄-アルケニル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₂₋₄-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルケニル-C₁₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルケニル-C₃₋₁₀-アルケニル、C₃₋₆-シクロアルケニル-C₂₋₄-アルキニル、C₆-C₁₄-アリール-C₁₋₄-アルキル、C₆-C₁₄-アリール-C₂₋₄-アルケニル、C₆-C₁₄-アリール-C₂₋₄-アルキニル、C₅-C₁₀-ヘテロアリール-C₁₋₄-アルキル、C₅-C₁₀-ヘテロアリール-C₂₋₄-アルケニルの中から選択される任意に置換されていてもよい基を表し、

好ましくはF、Cl、Br、C₁₋₃-アルキル、OH、CN、-O-C₁₋₃-アルキル、C₂₋₃-アルケニル、C₂₋₃-アルキニル、CF₃及びCHF₂、特に好ましくはF、Cl、Br及びCF₃、又はO-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₄-アルキル-及びC₆-C₁₄-アリール-C₁₋₄-アルキルの中から選択される任意に置換されていてもよい基、特に好ましくはF、Cl、CF₃、又は任意に置換されていてもよいO-C₁₋₃-アルキル若しくはC₁₋₃-アルキルを表しうる。

置換基R⁷は、水素、COR⁹及びCONR⁸R⁹の中から選択される基、又はC₁₋₁₀-アルキル、C₃₋₁₀-アルケニル、C₃₋₁₀-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₃₋₁₀-アルケニル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₃₋₁₀-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルケニル-C₁₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルケニル-C₃₋₁₀-アルケニル、C₃₋₆-シクロアルケニル-C₃₋₁₀-アルキニル、C₆-C₁₄-アリール、C₁₋₁₀-アルキル-C₆-C₁₄-アリール、C₂₋₁₀-アルケニル-C₆-C₁₄-アリール、C₂₋₁₀-アルキニル-C₆-C₁₄-アリール、C₅-C₁₀-ヘテロアリール、C₁₋₁₂-アルキル-C₅-C₁₀-ヘテロアリール、C₃₋₁₂-アルケニル-C₅-C₁₀-ヘテロアリール-及びC₃₋₁₂-アルキニル-C₅-C₁₀-ヘテロアリールの中から選択される基（任意に基R¹⁴及び基R¹³で置換されていてもよい）を意味しうる。好ましくは、R⁷は、同一又は異なってよく、水素、COR⁹又はCONR⁸R⁹、特に好ましくはCOR⁹又はCONR⁸R⁹を表しうる。

置換基R⁸は、水素、又はC₁₋₁₀-アルキル、C₃₋₁₀-アルケニル、C₃₋₁₀-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₃₋₁₀-アルケニル、C₃₋₆-シクロアルケニル-C₁₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルケニル-C₃₋₁₀-アルケニル、C₃₋₆-シクロアルケニル-C₃₋₁₀-アルキニル、C₆-C₁₄-アリール-C₃₋₁₀-アルケニル-及びC₆-C₁₄-アリール-C₃₋₁₀-アルキニル、C₅-C₁₀-ヘテロアリール、C₅-C₁₀-ヘテロアリール-C₁₋₄-アルキル、C₅-C₁₀-ヘテロアリール-C₁₋₄-アルキニル、C₁₋₄-アルキル-O-C₂₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルキル-O-C₄₋₆-アルケニル-及びC₁₋₄-アルキル-O-C₄₋₆-アルキニルの中から選択される任意に置換されていてもよい基を意味しうる。

好ましくはR⁸は、水素、又はC₁₋₁₀-アルキル、C₃₋₁₀-アルケニル、C₃₋₁₀-アルキニル及びC₁₋₄-アルキル-O-C₂₋₄-アルキルの中から選択される任意に置換されていてもよい基、特に好ましくは水素又はC₁₋₁₀-アルキルを表しうる。

置換基R⁹は、水素、又はC₁₋₁₂-アルキル、C₃₋₁₂-アルケニル、C₃₋₁₂-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₁₂-アルケニル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₃₋₁₂-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルケニル-C₁₋₄-アルキル、C₃₋₆-シクロアルケニル-C₃₋₁₀-アルケニル、C₃₋₆-シクロアルケニル-C₃₋₁₀-アルキニル、C₆-C₁₄-アリール-C₁₋₁₂-アルキル、C₆-C₁₄-アリール-C₃₋₁₂-アルケニル、C₆-C₁₄-アリール-C₃₋₁₂-アルキニル、C₁₋₁₂-アルキル-C₆-C₁₄-アリール、C₂₋₁₂-アルケニル-C₆-C₁₄-アリール、C₂₋₁₂-アルキニル-C₆-C₁₄-アリール、C₅-C₁₀-ヘテロアリール、C₅-C₁₀-ヘテロアリール-C₁₋₁₂-アルキル、C₅-C₁₀-ヘテロアリール-C₃₋₁₂-アルケニル、C₅-C₁₀-ヘテロアリール-C₃₋₁₂-アルキニル、C₃₋₈-シクロアルキル、C₃₋₈-シクロアルケニル、NR¹¹R¹²-C₃₋₈-シクロアルキル、NR¹¹R¹²-C₄₋₈-シクロアルケニル-及びNR¹¹R¹²-C₅₋₈-シクロアルキニルの中から選択される任意

10

20

30

40

50

に置換されていてもよい基、又は任意に置換されていてもよいC₃₋₈-ヘテロシクロアルキル-(CH₂)_q基（該3員～8員ヘテロ環式基中に少なくとも1個のNR¹⁰基を含有する）を意味し
うる。

好ましくはR⁹は、水素、又は

C₁₋₁₂-アルキル、C₃₋₁₂-アルケニル、C₃₋₁₂-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₁₂-アルキル、C₆-C₁₄-アリール、C₁₋₁₂-アルキル-C₆-C₁₄-アリール、C₂₋₁₂-アルケニル-C₆-C₁₄-アリール、C₂₋₁₂-アルキニル-C₆-C₁₄-アリール、C₅-C₁₀-ヘテロアリール、C₅-C₁₀-ヘテロアリール-C₁₋₁₂-アルキル、C₅-C₁₀-ヘテロアリール-C₃₋₁₂-アルケニル、C₅-C₁₀-ヘテロアリール-C₃₋₁₂-アルキニル、C₃₋₈-シクロアルキル、C₃₋₈-シクロアルケニル及びNR¹¹R¹²-C₃₋₈-シクロアルキルの中から選択される任意に置換されていてもよい基、

10

又は

任意に置換されていてもよいC₃₋₈-ヘテロシクロアルキル-(CH₂)_q-（該3員～8員ヘテロ環式基中に少なくとも1個のNR¹⁰基を含有する）を意味し
うる。

特に好ましくはR⁹は、水素、又は

C₁₋₁₂-アルキル、C₃₋₁₂-アルケニル、C₃₋₁₂-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₁₂-アルキル、C₆-C₁₄-アリール、C₁₋₁₂-アルキル-C₆-C₁₄-アリール、C₂₋₁₂-アルケニル-C₆-C₁₄-アリール、C₂₋₁₂-アルキニル-C₆-C₁₄-アリール、C₅-C₁₀-ヘテロアリール、C₅-C₁₀-ヘテロアリール-C₁₋₁₂-アルキル、C₅-C₁₀-ヘテロアリール-C₃₋₁₂-アルケニル、C₅-C₁₀-ヘテロアリール-C₃₋₁₂-アルキニル、C₃₋₈-シクロアルキル、C₃₋₈-シクロアルケニル及びNR¹¹R¹²-C₃₋₈-シクロアルキル、特に好ましくはC₁₋₁₂-アルキル、C₃₋₁₂-アルケニル、C₃₋₁₂-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₁₂-アルキル、C₆-C₁₄-アリール、C₁₋₁₂-アルキル-C₆-C₁₄-アリール、C₂₋₁₂-アルケニル-C₆-C₁₄-アリール、C₂₋₁₂-アルキニル-C₆-C₁₄-アリール、C₃₋₈-シクロアルキル、C₃₋₈-シクロアルケニル及びNR¹¹R¹²-C₃₋₈-シクロアルキルの中から選択される任意に置換されていてもよい基、

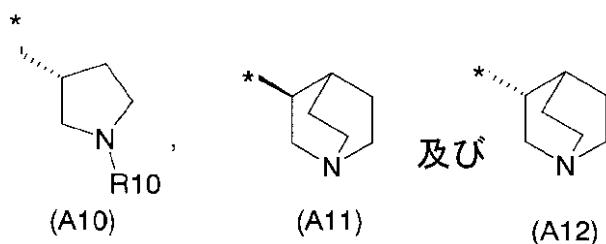
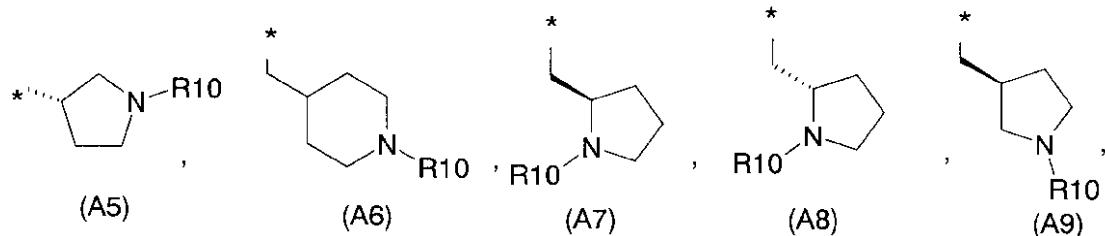
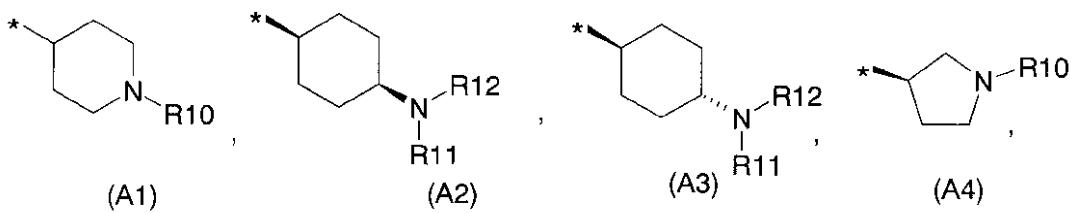
20

又は

下記一般式(A1)～(A12)

【0055】

【化21】



【0056】

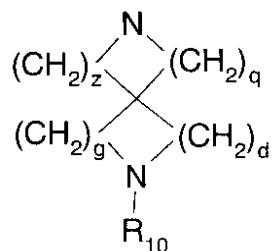
の中から選択される任意に置換されていてもよい基を意味しうる。

置換基R⁸とR⁹が一緒に飽和若しくは不飽和の4員～7員アルキルブリッジ（任意に0原子又はS(O)_p基を含んでよい）を形成し（ここで、p、qは相互独立に0、1又は2を表す）、或いは

NR⁸R⁹が、5員～6員ヘテロ環式基（任意にさらにN原子を含んでよく、任意にR¹⁰、NR¹¹R¹²及びNR¹¹R¹²C₁₋₄-アルキルの中から選択される基で置換されていてもよい）、又は下記基

【0057】

【化22】



【0058】

（式中、

z、q、g、dは相互独立に1、2又は3を表す）

を表す。

好ましくはR⁸とR⁹が一緒に飽和若しくは不飽和の4員～7員アルキルブリッジ（任意に0原子及びS(O)_p基を含んでよい）を形成し（ここで、p、qは相互独立に0、1又は2を表す）

；

或いは

10

20

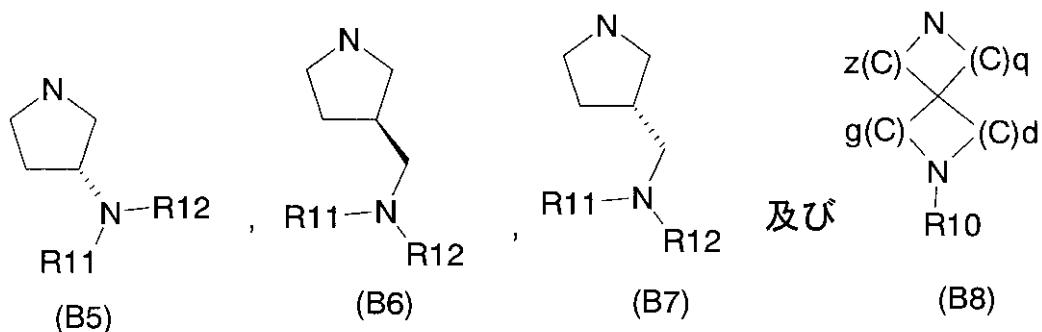
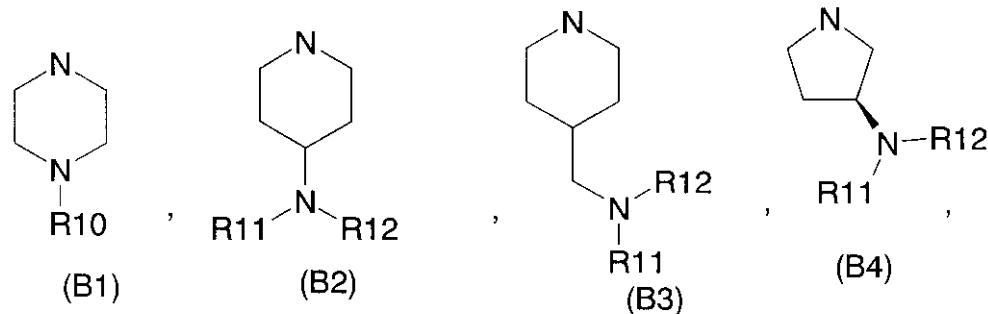
40

50

NR⁸R⁹が、下記一般式(B1)～(B8)

【0059】

【化23】



【0060】

(式中、

z、q、g、dは相互独立に1、2又は3を表す)

の中から選択される任意に置換されていてもよい基を表す。

置換基R¹⁰は、水素、又は

C₁₋₁₀-アルキル、C₃₋₁₀-アルケニル、C₃₋₁₀-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₁₀-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₃₋₁₀-アルケニル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₃₋₁₀-アルキニル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₁₋₆-アルキル-C₃₋₇-シクロアルキル、C₂₋₄-アルケニル-C₃₋₇-シクロアルキル、C₂₋₄-アルキニル-C₃₋₇-シクロアルキル、テトラヒドロピラニル及び(NR⁴)₂CH-C₁₋₁₀-アルキルの中から選択される任意に置換されていてもよい基を表しうる。

好ましくは、R¹⁰は、水素、又は

C₁₋₁₀-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₁₀-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、C₁₋₆-アルキル-C₃₋₇-シクロアルキル、テトラヒドロピラニル及び(NR⁴)₂CH-C₁₋₁₀-アルキルの中から選択される任意に置換されていてもよい基を表しうる。

置換基R¹¹、R¹²は、同一又は異なってよく、水素、又は

C₁₋₁₀-アルキル、C₃₋₁₀-アルケニル及びC₃₋₁₀-アルキニル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₄-アルキル-及びC₃₋₆-シクロアルキルの中から、好ましくはC₁₋₁₀-アルキル、C₃₋₁₀-アルケニル、C₅₋₆-シクロアルキル-C₁₋₄-アルキル-及びC₅₋₆-シクロアルキルから選択される任意に置換されていてもよい基を意味し、或いは

R¹¹とR¹²が一緒に、任意にヘテロ原子を含んでよい4員～7員、好ましくは5員～6員アルキル鎖を表しうる。

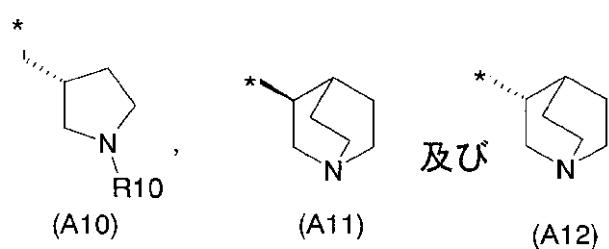
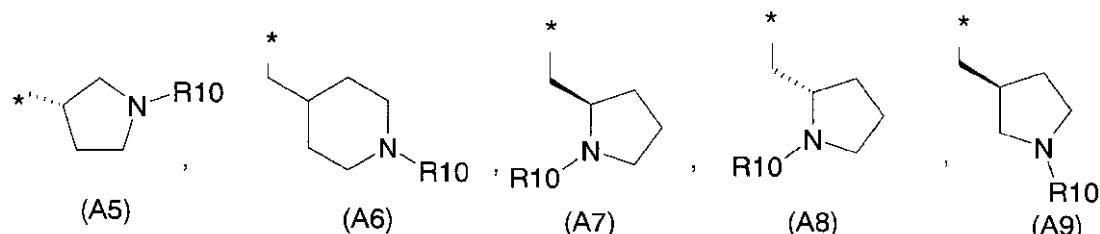
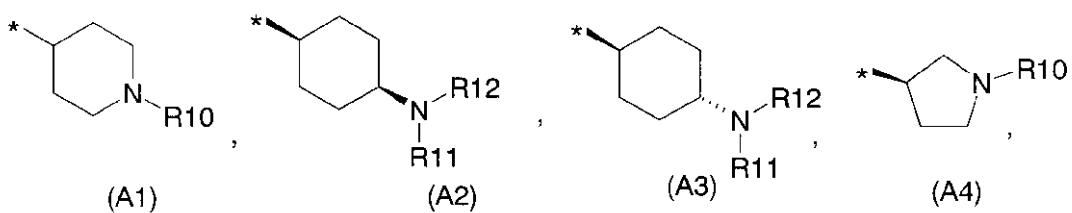
置換基R¹³は、F、Cl、Br、OH、CN、CF₃、CHF₂又はC₁₋₄-アルキル-O-を意味しうる。

置換基R¹⁴はNR¹¹R¹²、又は任意に置換されていてもよいC₃₋₈-ヘテロシクロアルキル-(CH₂)_q基(該3員～8員ヘテロ環式基中に少なくとも1個のNR¹⁰基を含む)、

好ましくは下記一般式(A1)～(A12)

【0061】

【化24】



【0062】

の中から選択される任意に置換されていてもよい基を意味しうる。

置換基R¹³とR¹⁴が一緒に飽和若しくは不飽和の4員～7員アルキルブリッジ、好ましくは5員～6員アルキルブリッジ（任意にO原子又はS(O)_p基を含んでよく、このときpは0、1又は2；好ましくは0又は2を表す）を形成しうる。

【0063】

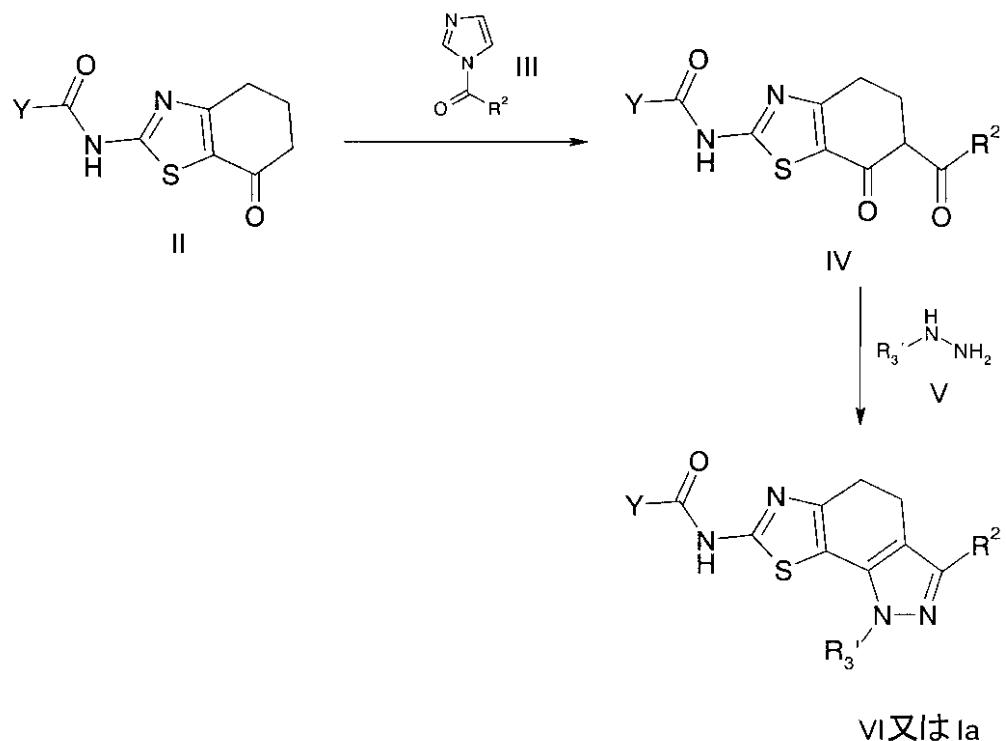
〔調製方法〕

以下の合成計画（ダイアグラム1～4）に従って一般式（I）の化合物を調製しうる。ここで、一般式（I）の置換基は上記意味を有する。これらの方法は、本発明をその内容に限定することなく本発明の例示とする。

ダイアグラム1：

【0064】

【化25】



10

20

VI又はIa

30

【0065】

基R²は、上記意味を有しうる。

R₃'は、4-PhCOOMe、4-PhNO₂及び4-ペリジル、シス/トランス-4-アルコキシカルボニルシクロヘキシル及び4-メトキシカルボニル-メチル-フェニルの中から選択される任意に置換されていてもよい基を意味しうる。

YはC₁-C₄-アルキル又は-S-C₁-C₄-アルキル、好ましくはメチル又はエチルを表しうる。

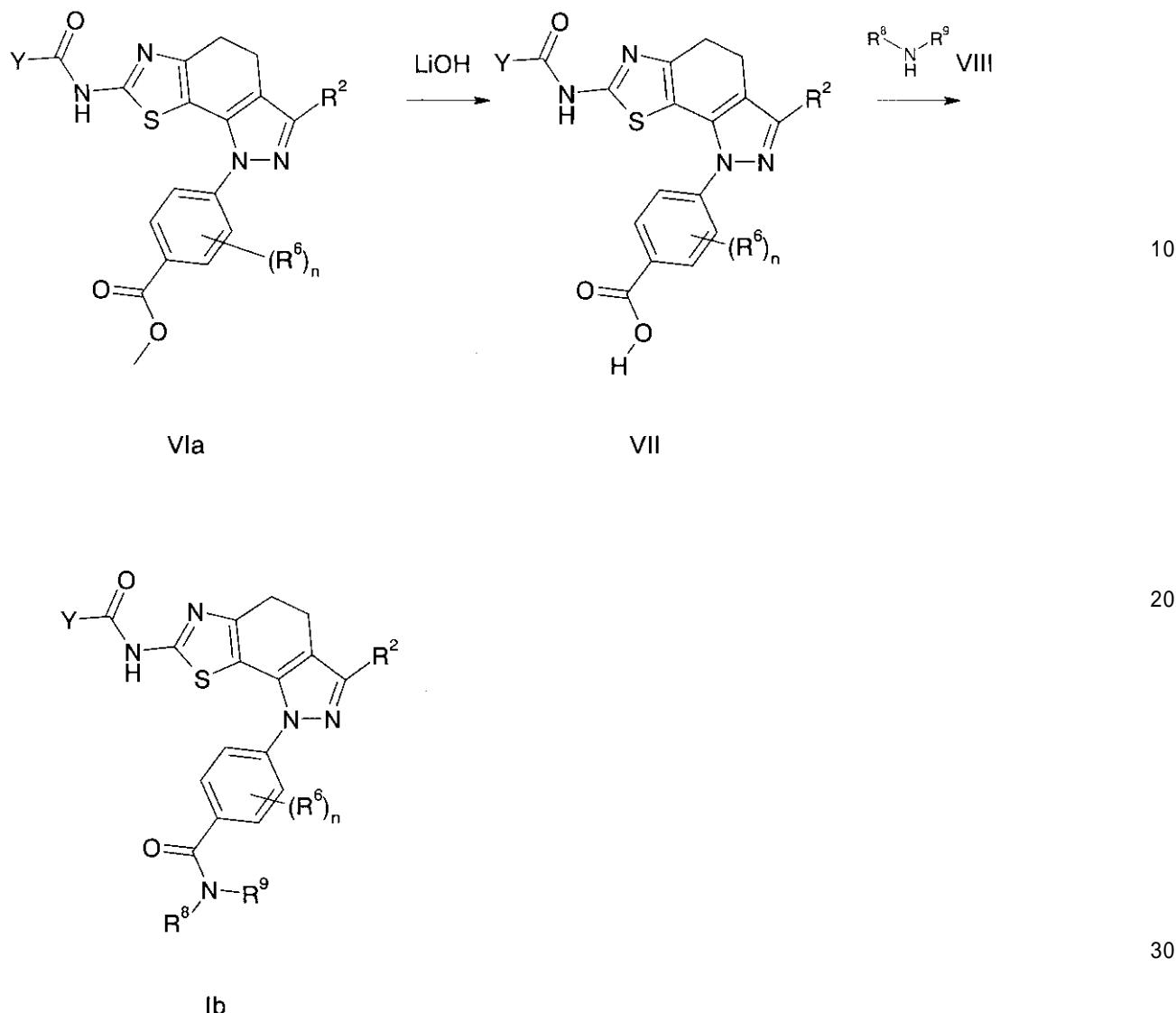
ダイアグラム1に従って、式IIの化合物を式IIIの化合物と反応させて式IVの化合物を得る。次に、式IVの化合物が式Vの化合物と反応し、かつ環化して式VI又はIaの化合物を形成する。

【0066】

ダイアグラム2a:

【0067】

【化 2 6】



【 0 0 6 8 】

基R²、R⁶、R⁸及びR⁹は、上記意味を有しうる。

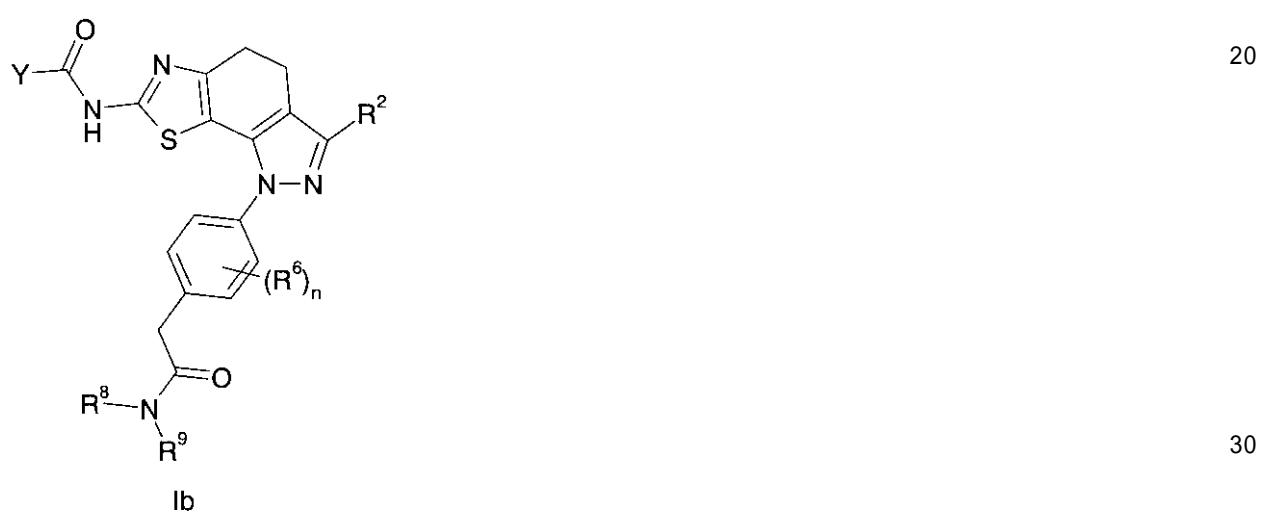
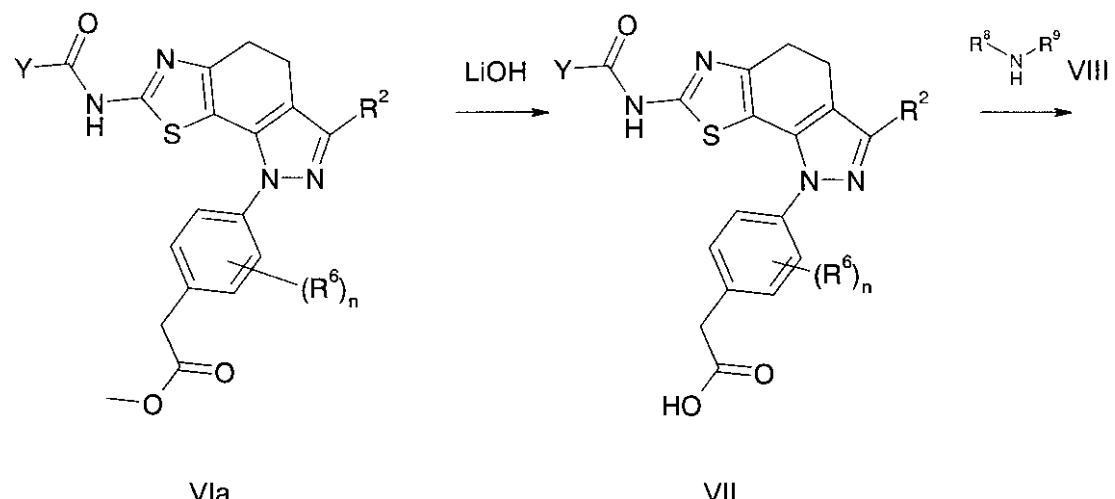
ダイアグラム2aに従って、式VIaの化合物をアルカリ金属水酸化物、好ましくはLiOHと反応させて式VIIの化合物を得る。次に、式VIIの化合物を式VIIIの化合物と反応させて式Ibの化合物を得る。

【 0 0 6 9 】

ダイアグラム2b：

[0 0 7 0]

【化27】

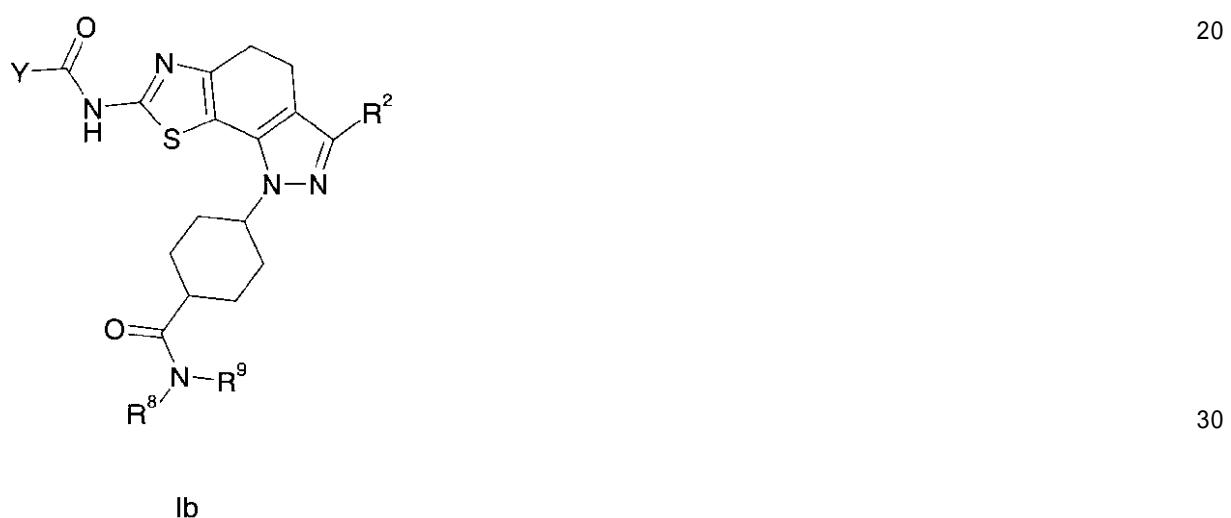
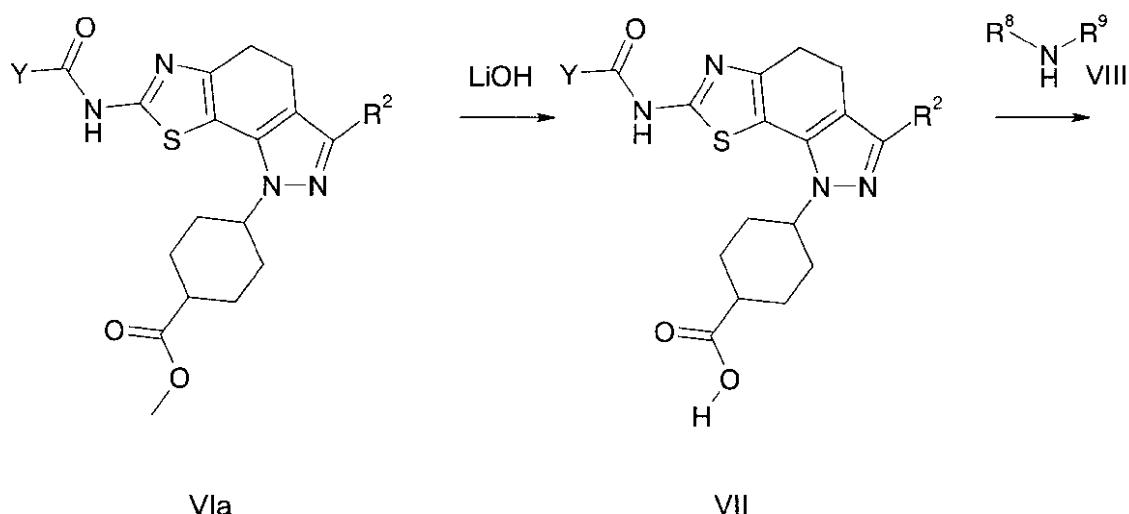


【0071】

ダイアグラム2c:

【0072】

【化28】

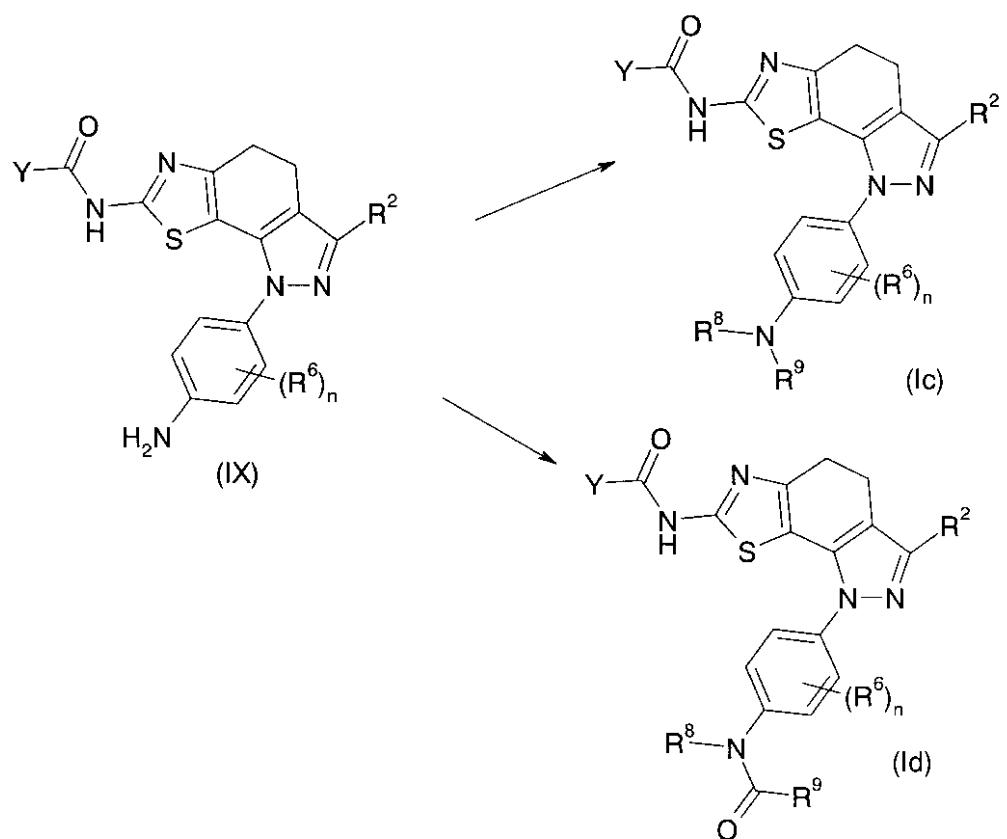
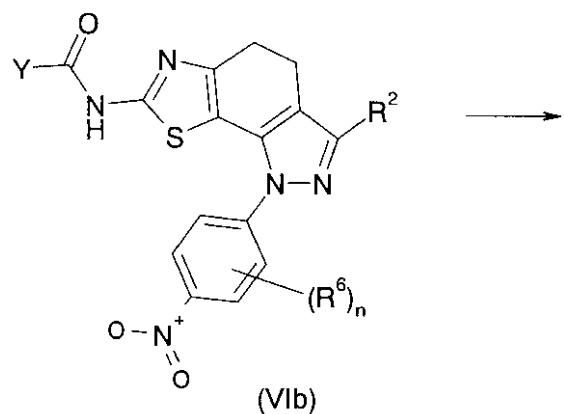


【0073】

ダイアグラム3:

【0074】

【化29】



40

【0075】

基R²、R⁶、R⁸及びR⁹は、上記意味を有しうる。

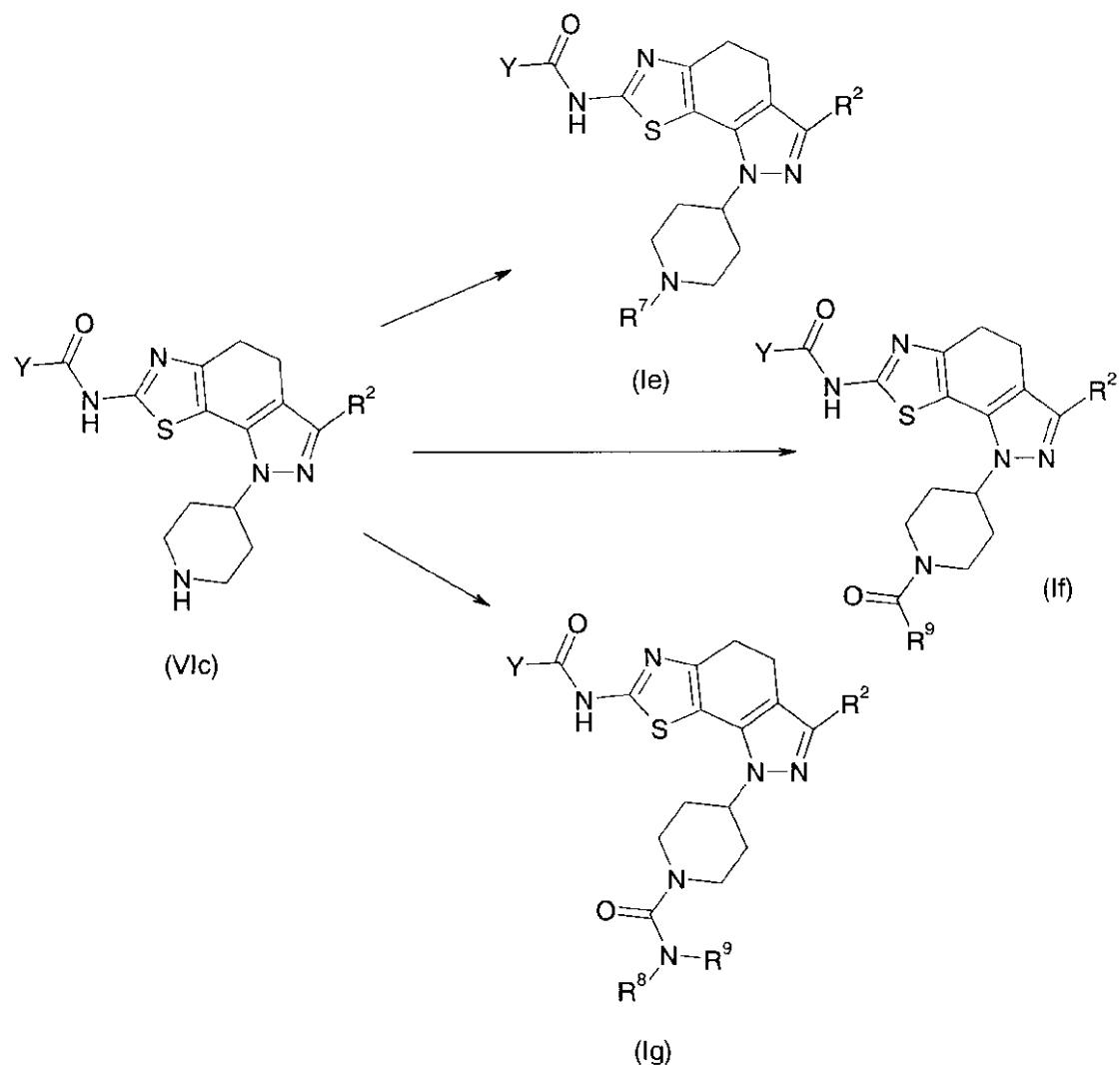
ダイアグラム3に従い、式VIbの化合物をニトロ基のところでH₂/PdCにて還元して式IXの化合物を得る。次に、式IXの化合物を式VIIIの化合物と反応させて式Ic又はIdの化合物を得る。

【0076】

ダイアグラム4：

【0077】

【化30】



10

20

30

【0078】

基R²、R⁶、R⁸及びR⁹は、上記意味を有しうる。

ダイアグラム4に従い、式VIcの化合物を反応させて式Ie、If又はIgの化合物を得る。

以下の実施例と同様に一般式(I)の新規化合物を調製することができる。以下に述べる実施例は、本発明を制限することなく本発明の例示のつもりである。

【0079】

〔試薬の合成〕

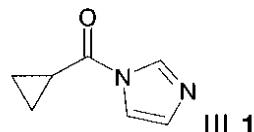
1)式IIIの化合物

1.1)イミダゾール-1-イル-シクロプロピル-メタノン(III.1)

40

【0080】

【化31】



【0081】

75g(0.46mol)のCDIと30.0g(0.35mol)のシクロプロパンカルボン酸をRTで20時間攪拌する。次に、反応混合物を200mLの食塩溶液(Kochsalzlösung)で2回洗浄し、有機相を乾燥さ

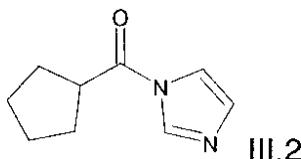
50

せ、真空中で溶媒を除去する。収量：45.5g(96%)。

1.2)シクロペンチル-イミダゾール-1-イル-メタノン(III.2)

【0082】

【化32】



10

【0083】

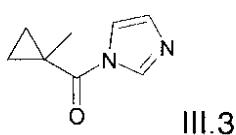
17.70g(155.07mmol)のシクロペンタンカルボン酸を350mLのジクロロメタンに入れ、30.00g(181.00mmol)のCDIをバッチ形式で加える。反応混合物を周囲温度3時間攪拌してから0に冷却し、いくらかの氷を加える。混合物を0.1時間攪拌してから半飽和塩化ナトリウム溶液で抽出する。有機相を乾燥かつ蒸発乾固させる。収量：25.00g(98%)。

同様に下記化合物を調製する。

1.3)イミダゾール-1-イル-(1-メチル-シクロプロビル)-メタノン(III.3)

【0084】

【化33】



20

【0085】

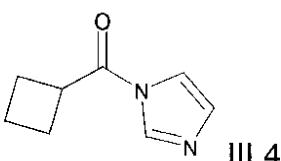
10.50g(0.105mol)の1-メチルシクロプロパンカルボン酸と22.00g(0.136mol)のCDIを使用する。収量：16.10g(94%)

1.4)シクロブチル-イミダゾール-1-イル-メタノン(III.4)

【0086】

【化34】

30



【0087】

20.00g(200mmol)のシクロブタンカルボン酸と37.00g(224mmol)のCDIを使用する。収量：29.10g(97%)

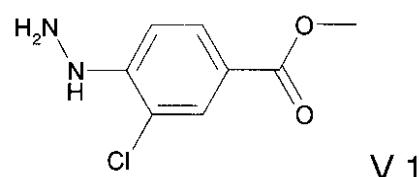
2)式Vの化合物

40

2.1)3-クロロ-4-ヒドロジノ-安息香酸メチル(V.1)

【0088】

【化35】



50

【0089】

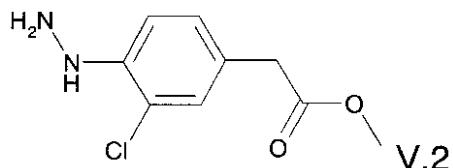
31.99g(0.172mol)のメチル-4-アミノ-3-クロロベンゾエートを160mLの濃塩酸に懸濁させて-10℃に冷却する。11.98g(0.174mol)の亜硝酸ナトリウムと160mLの水の溶液を-5℃で滴加する。生じた溶液に140mLの塩酸中の170.98g(0.759mol)の塩化スズ(II)を滴加する。濃厚沈殿物が生じる。この反応混合物を一晩凍らせる。解凍後、10モル濃度の水酸化ナトリウム溶液で懸濁液を塩基性にする。ジクロロメタンの添加後、生成物が溶解し、有機相と共に生成物を分別する。有機相を水で洗浄し、乾燥かつ蒸発乾固させる。残留物をクロマトグラフィーで精製する。収量：18.3g(53%)。

同様に下記化合物を調製する。

2.2)(3-クロロ-4-ヒドラジノ-フェニル)-酢酸メチル(V.2) 10

【0090】

【化36】



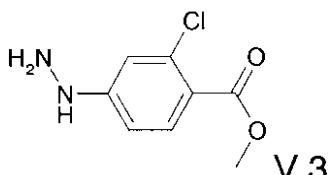
【0091】

5.00g(25mmol)の(4-アミノ-3-クロロ-フェニル)-酢酸メチル、80mLの濃塩酸、1.90g(28mmol)の亜硝酸ナトリウム及び22.60g(100mmol)の塩化スズ(II)-二水和物(30mLの塩酸中)を使用する。収量：2.33g(43%)。 20

2.3)2-クロロ-4-ヒドラジノ-安息香酸メチル(V.3)

【0092】

【化37】



30

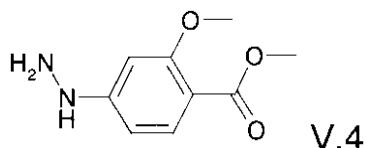
【0093】

49.08g(0.221mol)の4-アミノ-2-クロロ-メチルベンゾエート塩酸塩、250mLの濃塩酸、18.23g(0.264mol)の亜硝酸ナトリウム及び199.12g(0.883mol)の塩化スズ(II)-二水和物(250mLの濃塩酸中)を使用する。イソプロパノールからの結晶化後の収量：24.7g(56%)。

2.4)4-ヒドラジノ-2-メトキシ-安息香酸メチル(V.4)

【0094】

【化38】



40

【0095】

25.00g(0.138mol)のメチル-4-アミノ-2-メトキシベンゾエートを124mLの濃塩酸に懸濁させて2℃に冷却する。124mLの水中の11.42g(0.166mol)の亜硝酸ナトリウムの溶液を滴加してから混合物を氷浴で冷却しながら1時間攪拌する。248mLの水中の60.45g(0.318mol)のピロ亜硫酸ナトリウムの溶液(水酸化ナトリウムでpHを6.5に調整)を取り、冷却ジアゾニ

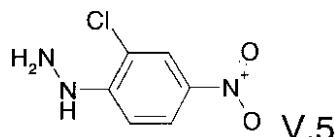
50

ウム溶液をゆっくり滴加する。pHを6.3~6.5に維持する。反応混合物を搅拌しながら4時間還流させてから260mLの濃塩酸に加え、周囲温度で16時間放置する。次に溶液を塩基性にしてテトラヒドロフランと酢酸エチルで抽出する。有機相を乾燥かつ蒸発乾固させる。残留物をイソプロパノールから結晶させてから塩酸塩を沈殿させる。収量：9.72g(30%)。

2.5)2-クロロ-4-ニトロ-フェニル-ヒドラジン塩酸塩(V.5)

【0096】

【化39】



10

【0097】

25.00g(0.140mol)の2-クロロ-4-ニトロ-フルオロベンゼンと7.00g(0.140mol)のヒドラジン水和物を45mLの1-メチル-2-ピロリドンに入れて混合物を65℃で3.5時間搅拌する。冷却後、反応混合物を水と混合し、生じた沈殿物を吸引ろ過する。水で湿った結晶をイソプロパノールから再結晶させ、次いで塩酸塩として沈殿させる。収量：11.4g(36%)。

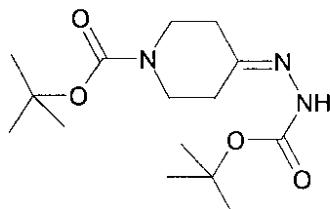
2.6)

2.6.1)4-(tert-ブトキカルボニル-ヒドラゾノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

20

【0098】

【化40】



30

【0099】

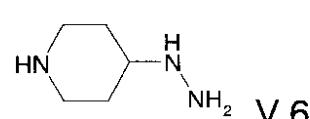
10.00g(50.19mmol)のBOC-ピペリドンと6.63g(50.19mmol)のBOC-ヒドラジンを20gの分子ふるいと共に250mLのn-ヘキサン中で搅拌しながら4時間還流させる。次に、混合物をエバポレートし、残留物をアセトニトリル中で2時間搅拌し、キーゼルグールに通して吸引ろ過してエバポレートする。収量：8.00g(51%)。

2.6.2)ピペリジン-4-イル-ヒドラジン(V.6)

【0100】

【化41】

40



【0101】

8.00g(25.53mmol)の4-(tert-ブトキカルボニル-ヒドラゾノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを26.00mL(26mmol)のボラン-テトラヒドロフラン複合体(1モル濃度)中で周囲温度にて24時間で搅拌してから4モル濃度の塩酸(ジオキサン中)と混合し、周囲温度で24時間搅拌する。反応混合物を真空中で濃縮し、結晶させて吸引ろ過する。粗生成物を水と混合し、塩化ナトリウムで飽和させてテトラヒドロフランで抽出する。水相をエバポレ

50

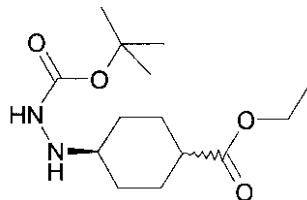
ーし、残留物をテトラヒドロフランと摩碎し、ろ過かつエバポレートする。塩酸塩が沈殿する。収量：4.30g(90%)。

2.7)

2.7.1) シス/トランス-4-(N'-tert-ブトキシカルボニル-ヒドラジノ)-シクロヘキサンカルボン酸エチル

【0102】

【化42】



10

【0103】

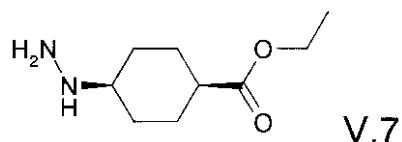
10.50g(61.69mmol)の4-オキソ-シクロヘキサンカルボン酸エチルを200mLのヘキサンに入れ、8.15g(61.69mmol)のカルバジン酸tert.-ブチルを加える。混合物を4時間攪拌しながら還流させ、周囲温度に冷まして70mL(70mmol)のボラン-テトラヒドロフラン複合体(1モル濃度)と混合する。反応混合物を周囲温度で16時間攪拌する。次に5mLの水を加えて混合物をエバポレートする。残留物を酢酸エチルと合わせて硫酸マグネシウムを加える。この懸濁液を吸引ろ過し、ろ液を蒸発乾固させる。残留物を2.5Lのシリカゲルカラム(シクロヘキサン/酢酸エチル)上クロマトグラフィーで分離する。収量：6.97g(40%)のシス化合物と7.32g(42%)のトランス化合物。

20

2.7.2) シス-4-ヒドラジノ-シクロヘキサンカルボン酸エチル(V.7)

【0104】

【化43】



30

【0105】

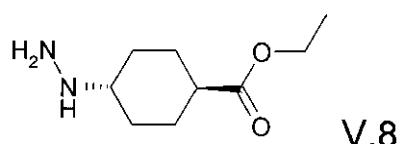
6.90g(24.10mmol)のシス-4-(N'-tert-ブトキシカルボニル-ヒドラジノ)-シクロヘキサンカルボン酸エチルを75mLのジオキサンに溶かし、50mLの塩酸溶液(ジオキサン中4モル濃度)を加える。反応混合物を40℃で16時間攪拌する。冷却後ジエチルエーテルを加え、沈殿物を吸引ろ過し、ジエチルエーテルで洗浄して乾燥させる。収量：5.06g(94%)。

2.8) トランス-4-ヒドラジノ-シクロヘキサンカルボン酸エチル(V.8)

【0106】

【化44】

40



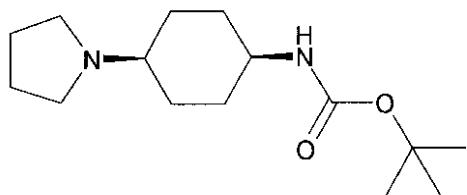
【0107】

7.30g(25.49mmol)のトランス-4-(N'-tert-ブトキシカルボニル-ヒドラジノ)-シクロヘキサンカルボン酸エチルを使用する。収量：5.60g(99%)。

50

3) 式VIIIの化合物

3.1) シス-(4-ピロリジン-1-イル-シクロヘキシル)-カルバミン酸_{tert}-ブチル
 【0108】
 【化45】



10

【0109】

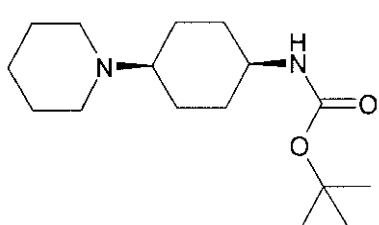
10.00g(0.0467mol)の_{tert}.ブチル-シス-4-アミノシクロヘキサンカルバメート、12.10g(0.0560mol)の1,4-ジブロモブタン及び25.00g(0.250mol)の炭酸水素カリウムを400mLのジメチルホルムアミドに入れてから周囲温度で24時間攪拌する。次に、混合物をエバポレートし、残留物をジエチルエーテルと水で抽出する。有機相を乾燥かつ蒸発乾固させる。まだ汚染している生成物を塩として沈殿させ、アセトニトリルから結晶させて再び遊離させる。収量：6.0g(48%)。

同様に下記化合物を調製する。

3.2)

3.2.1) シス-(4-ピペリジン-1-イル-シクロヘキシル)-カルバミン酸_{tert}-ブチル
 【0110】
 【化46】

20



30

【0111】

10.00g(47mmol)の_{tert}-ブチル-シス-4-アミノシクロヘキサンカルバメート、7.63mL(56mmol)の1,5-ジブロモペンタン及び23.36g(233.31mmol)の炭酸水素カリウム(450mLのジメチルホルムアミド中)を使用する。収量：14.23g(100%)。

同様に下記化合物を調製する。

3.2.2) シス-4-ピペリジン-1-イル-シクロヘキシルアミン二塩酸塩
 【0112】
 【化47】

40



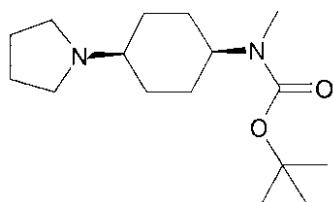
【0113】

7.12g(25mmol)のシス-4-ピペリジン-1-イル-シクロヘキシル-カルバミン酸_{tert}-ブチル及び201.54mL(202mmol)の1モル濃度エーテル塩酸を使用する。収量：8.44g(100%)。

3.3)

3.3.1) メチル-(シス-4-ピロリジン-1-イル-シクロヘキシル)-カルバミン酸_{tert}-ブチル
 【0114】

【化48】



【0115】

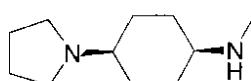
4.00g(0.0149mol)の(シス-4-ピロリジン-1-イル-シクロヘキシル)-カルバミン酸tert-ブチルを40mLのジメチルホルムアミドに入れて0.660g(0.0165mol)の水素化ナトリウム(油中60%)を加える。発泡が終止した後、2.32g(0.0163mol)のヨウ化メチルを加えて混合物を周囲温度で攪拌する。反応混合物を水で洗浄し、酢酸エチルで抽出し、有機相を乾燥かつ蒸発乾固させる。残留物をシュウ酸塩として沈殿させる。収量：1.58g(38%)。

10

3.3.2)メチル-(シス-4-ピロリジン-1-イル-シクロヘキシル)-アミン

【0116】

【化49】



20

【0117】

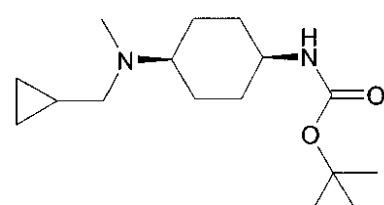
1.70g(6mmol)のメチル-(シス-4-ピロリジン-1-イル-シクロヘキシル)-カルバミン酸tert-ブチルと20mLのトリフルオロ酢酸を100mLのジクロロメタンに入れてから周囲温度で4時間攪拌する。次に、反応混合物をエバポレートし、残留物を塩として沈殿させる。収量：1.45g(94%)。

3.4)シス-(4-シクロプロピルメチル-メチルアミノ-シクロヘキサ-1-イル)-カルバミン酸tert-ブチル

【0118】

【化50】

30



【0119】

10g(46.6mmol)のtert.ブチル-シス-4-アミノシクロヘキサンカルバメートと3.5mL(46.6mmol)のシクロプロピルカルボキサルデヒドを500mLのジオキサン中で周囲温度にて3時間攪拌する。次に、20.8g(93.3mmol)のナトリウムトリアセトキシボロヒドリドを加えて攪拌を一晩続け、200mLの5%の炭酸カリウム溶液を加えて混合物を1時間攪拌する。相を分け、水相を塩化メチレンで抽出する。有機相を混ぜ合わせて水で1回抽出してから乾燥させてエバポレートする。粗生成物をシリカゲルに適用してシリカゲルカラム上で分離する。適切なフラクションを混ぜ合わせ、エバポレートし、500mLのジクロロエタン中で3.8mLの37%ホルマリン溶液と混合し、周囲温度で3時間攪拌する。次に、10g(48mmol)のナトリウムトリアセトキシボロヒドリドを加えて混合物を一晩攪拌する。次の日、混合物を5%の炭酸カリウム溶液で抽出し、相を分けて有機相を塩化ナトリウム飽和溶液で抽出する。有機相を乾燥させてエバポレートする。収量：6.49g(40.3%)。

40

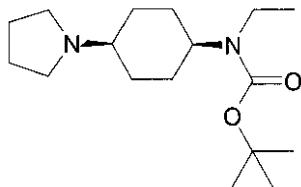
3.5)

50

3.5.1) エチル-(シス-4-ピロリジン-1-イル-シクロヘキシリ)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【0120】

【化51】



10

【0121】

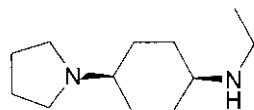
5.00g(0.0139mol)の(シス-4-ピロリジン-1-イル-シクロヘキシリ)-カルバミン酸tert-ブチルシュウ酸塩から塩基を遊離させる。0.600g(0.0150mmol)の水素化ナトリウム(油中60%)を15mLのジメチルアセトアミドに入れて40℃に加熱する。15mLのジメチルアセトアミド中の前記塩基の溶液の25%を滴加する。次に、混合物を55℃～60℃に加熱し、残りの溶液を滴加する。反応混合物をこの温度で1時間及び周囲温度で1時間攪拌する。-10℃に冷却後、1.20mL(0.0148mol)のヨウ化エチルを加えてから混合物を周囲温度で16時間攪拌する。反応混合物を水と混合して酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた有機相を乾燥かつ蒸発乾固させる。残留物をクロマトグラフィーで精製する。収量：0.170g(4%)。

20

3.5.2) エチル-(シス-4-ピロリジン-1-イル-シクロヘキシリ)-アミンジクロリド

【0122】

【化52】



【0123】

170mg(0.573mmol)のエチル-(シス-4-ピロリジン-1-イル-シクロヘキシリ)-カルバミン酸tert-ブチルを5mLのメタノール塩酸(1.25モル濃度)に溶かして周囲温度で16時間攪拌する。真空中でメタノールを蒸発させ、残留物をアセトンと混ぜ合わせる。生じた沈殿物を吸引ろ過し、洗浄し、乾燥させる。収量：100mg(65%)。

30

4.)

式(If)の化合物を得るための式(VIc)の化合物の反応として下記化合物を調製しうる。

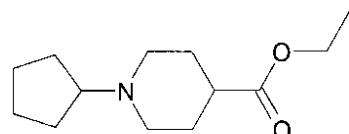
4.1)

4.1.1) 1-シクロペンチル-ピペリジン-4-カルボン酸エチル

【0124】

【化53】

40



【0125】

22.90g(145.67mmol)のピペリジン-4-カルボン酸エチルと13.48gのシクロ-ペンタノンを400mLのテトラヒドロフランに入れ、0.750gのp-トルエンスルホン酸及び12.50mL(218.50mmol)の氷酢酸を加える。反応混合物を周囲温度で0.5時間攪拌してから42.25g(189.36mmol)のナトリウムアセトキシボロヒドリドをバッチ形式で加える。混合物を周囲温度で16時

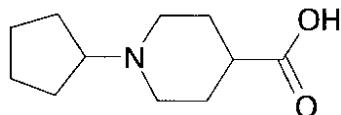
50

間攪拌してからエバボレートする。残留物をジクロロメタンと炭酸ナトリウム溶液で抽出する。有機相を乾燥かつ蒸発乾固させる。水相のpHを8に調整してクロロホルムで抽出する。有機相を乾燥かつ蒸発乾固させる。2つの物質を合わせる。収量：39.70g(100%)。

4.1.2)1-シクロペンチル-ピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩

【0126】

【化54】



10

【0127】

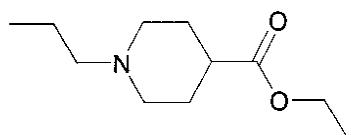
30.00g(133.140mmol)の1-シクロペンチル-ピペリジン-4-カルボン酸エチルと150mLの濃塩酸を150mLの水に入れてから100℃で16時間攪拌する。反応混合物を真空中で濃縮して、その間に沈殿物が生じさせる。これを吸引ろ過して乾燥させる。収量：12.1g(39%)。

4.2)

4.2.1)1-プロピル-ピペリジン-4-カルボン酸エチル

【0128】

【化55】



20

【0129】

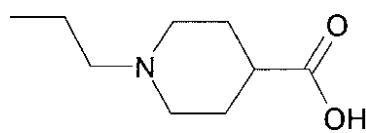
10.19g(64.82mmol)のピペリジン-4-カルボン酸エチル及び4.80mL(66.45mmol)のプロピオニカルデヒドを150mLのエタノールに入れ、6.55mL(64.84mmol)のボラン-ピリジン複合体を加える。反応混合物を周囲温度で4時間攪拌してからエバボレートする。残留物をジクロロメタンと水で抽出し、有機相を乾燥かつ蒸発乾固させる。残留物をクロマトグラフィーで精製する。収量：1.90g(15%)。

30

4.2.2)1-プロピル-ピペリジン-4-カルボン酸

【0130】

【化56】



40

【0131】

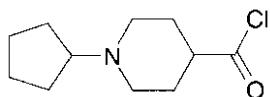
1.90g(9.53mmol)の1-プロピル-ピペリジン-4-カルボン酸エチルと30.00mL(30mmol)の1モル濃度の水酸化ナトリウム溶液を10mLのメタノール中で周囲温度にて2時間攪拌する。次に、1モル濃度の塩酸で溶液をpH6に調整してエバボレートする。残留物をメタノールに溶かし、シリカゲルに通してろ過する。ろ液をエバボレートし、メタノールと攪拌する。収量：1.70g(100%)。

式(Id)の化合物を得るための式(IX)の化合物の反応として下記化合物を調製しうる。

4.3)1-シクロペンチル-ピペリジン-4-カルボニルクロリド

【0132】

【化57】



【0133】

65mg(0.278mmol)の1-シクロヘンチル-ピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩と100μL(1.38mmol)の塩化チオニルを8mLのトルエンと50μLのジメチルホルムアミドに入れ、3時間攪拌しながら還流させる。次に、混合物をエバポレートし、トルエンと合わせて再びエバポレートする。さらに直接反応させる。

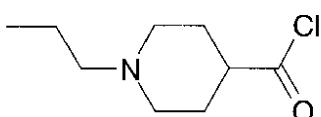
10

同様に以下の化合物を調製する。

4.4)1-プロピル-ピペリジン-4-カルボニルクロリド

【0134】

【化58】



20

【0135】

240mg(1.40mmol)の1-プロピル-ピペリジン-4-カルボン酸と2mL(27.57mmol)の塩化チオニルを使用する。収量：270mg(85%)。

【0136】

〔中間化合物の合成〕

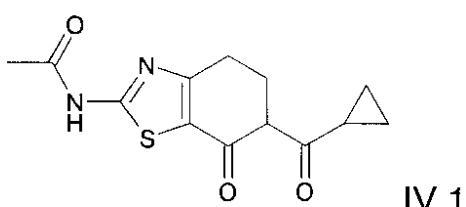
5)式IVの化合物

5.1)N-(6-シクロプロピカルボニル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル)-アセトアミド(IV.1)

【0137】

【化59】

30



【0138】

34.0g(0.16mol)のN-(7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル)-アセトアミドを3.5LのTHFに入れ、-30℃に冷却してLHMDSの1モル濃度溶液500mLを最大-20℃で滴加する。添加終了後、混合物を-30℃～-20℃で4時間攪拌する。次に、50mLのTHFに溶かした45.0g(0.33mol)のイミダゾール-1-イル-シクロプロピル-メタノンを最大-20℃で滴加する。混合物を一晩放置してRTに戻してから、pHが3に達するまで熱輸送液体ガスをパイプで通す。生じた黄色の懸濁液を1500mLのリン酸緩衝液に加え、有機相を分別し、水相を酢酸エチルで1回抽出する。有機相をMgSO₄上で乾燥させ、真空中でエバポレートする。油状残留物が一晩で結晶する。いくらかのアセトニトリルを添加後、生成物を吸引ろ過して乾燥させる。収量：33.2g(74%)。

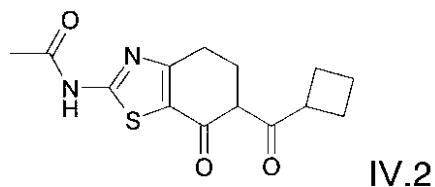
40

5.2)N-(6-シクロブタンカルボニル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-アセトアミド(IV.2)

【0139】

50

【化60】



【0140】

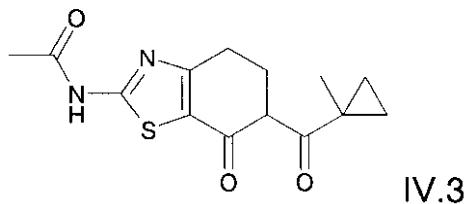
20.00g(93.22mmol)のN-(7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-アセトアミドを400mLのテトラヒドロフランに入れて-70℃に冷却する。280mL(280mmol)のリチウム-ビス-(トリメチルシリル)-アミド(LHMDS)をゆっくり加えてから-60℃～-70℃で3時間攪拌する。18.00g(120mmol)のシクロブチル-イミダゾール-1-イル-メタノンを100mLのテトラヒドロフランに滴加し、16時間以内で反応混合物を周囲温度に戻す。次に、4モル濃度の塩酸溶液(ジオキサン中)で冷却しながら混合物を酸性にし、リン酸緩衝液を加え、炭酸ナトリウム溶液で混合物のpHを6.5に調整する。酢酸エチルと塩化ナトリウム溶液の添加後、混合物を抽出する。有機相を乾燥かつ蒸発乾固させる。13.30g(66%)。

同様に以下の化合物を調製する。

5.3)N-[6-(1-メチル-シクロプロパンカルボニル)-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-アセトアミド(IV.3)

【0141】

【化61】



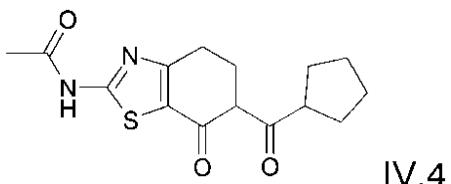
【0142】

12.00g(57.07mmol)のN-(7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-アセトアミド、172mL(172mmol)のLHMDS及び16.10g(98.63mmol)のイミダゾール-1-イル-(1-メチル-シクロプロピル)-メタノンを使用する。収量：24.70g(100%)。HPLC：方法B、RT=1.59分、 $MH^+=293$

5.4)N-(6-シクロヘキサンカルボニル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-アセトアミド(IV.4)

【0143】

【化62】



【0144】

20.00g(93.22mmol)のN-(7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-アセトアミド、280.00mL(280.00mmol)のLHMDS及び25.00g(152.25mmol)のシクロヘキチル-イミダゾール-1-イル-メタノンを使用する。収量：21.56g(53%)。

6)式VIaの化合物

10

20

30

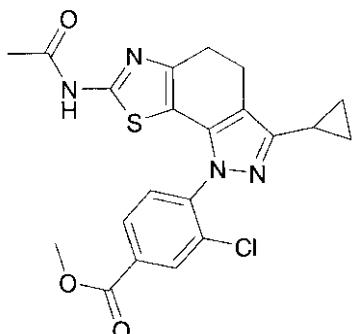
40

50

6.1)4-(7-アセチルアミノ-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-ジラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-1-イル)-3-クロロ-安息香酸メチル(VIa.1)

【0145】

【化63】



VIa.1

10

【0146】

2.00g(0.00719mol)のN-(6-シクロプロピルカルボニル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル)-アセトアミドを50mLの氷酢酸に入れ、1.75g(0.00872mol)の3-クロロ-4-ヒドロジノ-安息香酸メチルを加える。反応混合物を周囲温度で90時間攪拌する。次に、真空中で氷酢酸を蒸発させ、残留物を5%の炭酸カリウム溶液と酢酸エチルで抽出する。混ぜ合わせた有機相を乾燥、蒸発乾固させてからアセトニトリルから結晶させる。異性体の混合物をクロマトグラフィーで分離する。収量：1.61g(51%)。

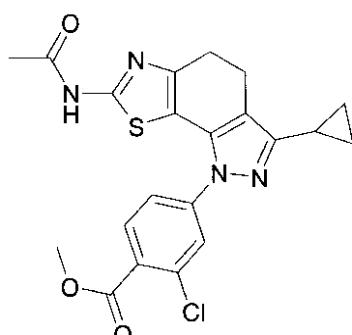
20

同様に以下の化合物を調製する。

6.2)4-(7-アセチルアミノ-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-ジラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-1-イル)-2-クロロ-安息香酸メチル(VIa.2)

【0147】

【化64】



VIa.2

30

【0148】

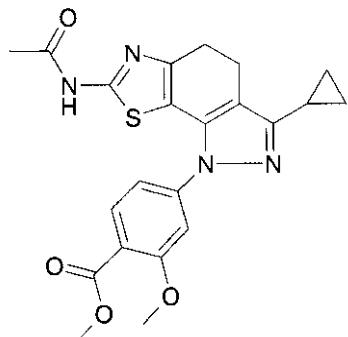
1.50g(0.539mol)のN-[1-(2-クロロ-フェニル)-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-1H-ジラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-7-イル]-アセトアミド、30mLの氷酢酸及び1mLの濃塩酸及び1.20g(0.598mol)の2-クロロ-4-ヒドロジノ-安息香酸メチルを使用する。収量：1.22g(51%)。

40

6.3)4-(7-アセチルアミノ-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-ジラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-1-イル)-2-メトキシ-安息香酸メチル(VIa.3)

【0149】

【化65】



VIa.3

10

【0150】

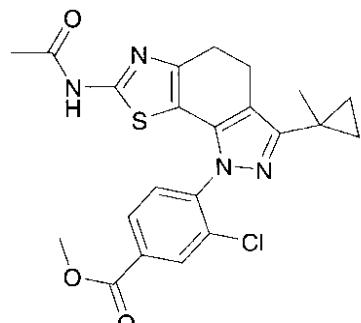
4.00g(0.0144mol)のN-(6-シクロプロピルカルボニル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル)-アセトアミド、3.40g(0.0146mol)の4-ヒドラジノ-2-メトキシ-安息香酸メチルを使用する。収量:4.70g(75%)。

6.4)4-[7-アセチルアミノ-3-(1-メチル-シクロプロピル)-4,5-ジヒドロ-ジラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-1-イル]-3-クロロ-安息香酸メチル(VIa.4)

【0151】

【化66】

20



VIa.4

30

【0152】

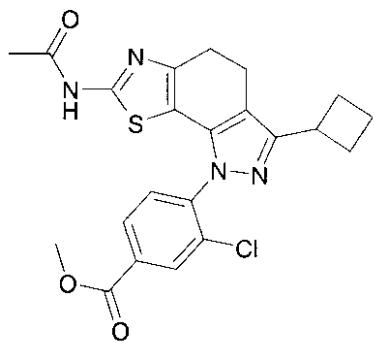
8.70g(20.83mmol)のN-[6-(1-メチル-シクロプロパンカルボニル)-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-アセトアミド、7.00g(34.89mmol)の3-クロロ-4-ヒドラジノ-安息香酸メチル及び100mLの冰酢酸を使用する。

収量:1.50g(16%)、HPLC-MS:方法A、RT=3.22分、 $MH^+=457/459$ 。

6.5)4-(7-アセチルアミノ-3-シクロブチル-4,5-ジヒドロ-ジラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-1-イル)-3-クロロ-安息香酸メチル(VIa.5)

【0153】

【化67】



VIa.5

10

【0154】

13.30g(30mmol)のN-(6-シクロブタンカルボニル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-アセトアミド、9.13g(45mmol)の3-クロロ-4-ヒドラジノ-安息香酸メチル及び150mLの冰酢酸を使用する。

収量: 7.00g(51%)、HPLC-MS: 方法B、RT=2.15分、 $MH^+=457$ 。

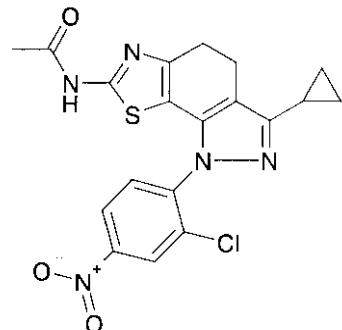
7)式VIbの化合物

7.1)N-[1-(2-クロロ-4-ニトロ-フェニル)-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-1H-ジラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-7-イル]-アセトアミド(VIb.1)

20

【0155】

【化68】



VIb.1

30

【0156】

9.00g(0.0323mol)のN-(6-シクロプロピルカルボニル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル)-アセトアミド、7.24g(0.0323mol)の(2-クロロ-4-ニトロ-フェニル)-ヒドラジン塩酸塩及び100mLの冰酢酸を使用する。

収量: 10.24g(74%)。HPLC-MS: RT=3.09分、 $MH^+=429/431$ 。

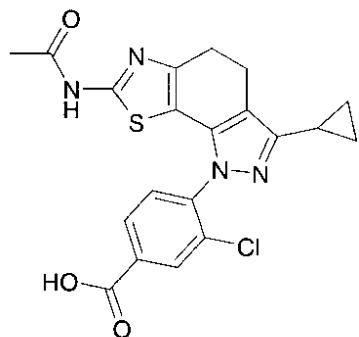
8)式VIIの化合物

8.1)4-(7-アセチルアミノ-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-ジラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-1-イル)-3-クロロ-安息香酸

40

【0157】

【化69】



10

【0158】

1.60g(0.00361mol)の4-(7-アセチルアミノ-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-ジラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-1-イル)-3-クロロ-安息香酸メチルを40mLのテトラヒドロフランに入れ、5mLの水中の0.500g(0.0209mol)の水酸化リチウムの溶液を加える。反応混合物を周囲温度で16時間攪拌してから氷酢酸で酸性にする。真空中で溶媒を蒸発させ、残留物を水と混合する。沈殿した結晶を吸引ろ過して水で洗浄する。収量：1.51g(98%)。

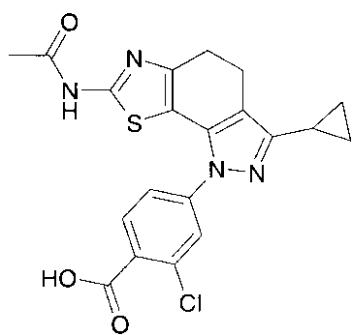
同様に以下の化合物を調製する。

20

8.2)4-(7-アセチルアミノ-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-ジラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-1-イル)-2-クロロ-安息香酸

【0159】

【化70】



30

【0160】

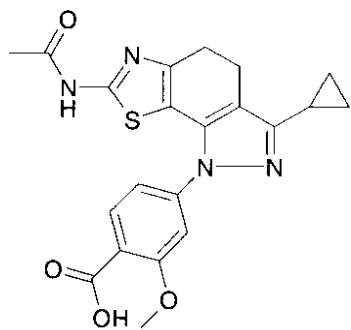
1.20g(0.00271mol)の4-(7-アセチルアミノ-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-ジラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-1-イル)-2-クロロ-安息香酸メチルと0.500g(0.0209mol)の水酸化リチウムを使用する。収量：1.12g(96%)。

8.3)4-(7-アセチルアミノ-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-ジラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-1-イル)-2-メトキシ-安息香酸

40

【0161】

【化 7 1】



10

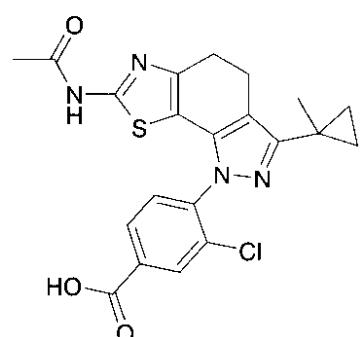
【 0 1 6 2 】

4.70g(0.0108mol)の4-(7-アセチルアミノ-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-ジラゾロ[3',4']:3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-1-イル)-2-メトキシ-安息香酸メチルを使用する。
収量: 4.38g(96%)。

8.4)4-[7-アセチルアミノ-3-(1-メチル-シクロプロピル)-4,5-ジヒドロ-ジラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-1-イル]-3-クロロ-安息香酸

〔 0 1 6 3 〕

【化 7 2】



20

[0 1 6 4]

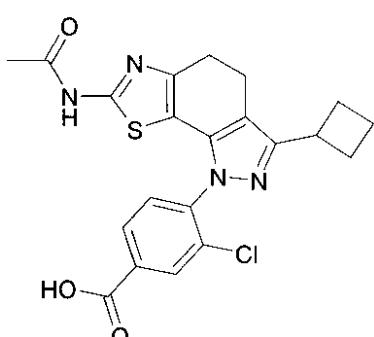
15mLのジオキサン中の1.50g(3.28mmol)の4-[7-アセチルアミノ-3-(1-メチル-シクロプロピル)-4,5-ジヒドロ-ジラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-1-イル]-3-クロロ-安息香酸メチル及び1mLの水中の0.245g(10.23mmol)の水酸化リチウムを使用する。

收量: 1.45g (100%)、HPLC-MS: 方法B、 $RT = 1.93$ 分、 $MH^+ = 443/455$

8.5)4-(7-アセチルアミノ-3-シクロブチル-4,5-ジヒドロ-ジラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-1-イル)-3-クロロ-安息香酸

【 0 1 6 5 】

【化 7 3】



40

[0 1 6 6]

50

100mLのジオキサン中の6.70g(15mmol)の4-(7-アセチルアミノ-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-ジラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-1-イル)-3-クロロ-安息香酸メチル及び10mLの水中の1.20g(49.10mmol)の水酸化リチウムを使用する。

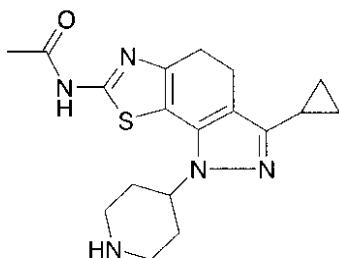
収量: 5.80g(89%)、HPLC-MS: 方法A、RT=3.0分、MH⁺=443。

9)式Vlcの化合物

9.1)N-(3-シクロプロピル-1-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-1H-ジラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-7-イル)-アセトアミド(Vlc.1)

【0167】

【化74】



Vlc.1

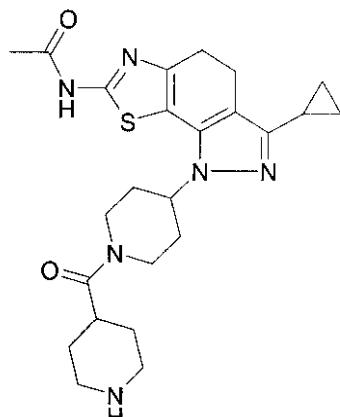
【0168】

6.12g(21.99mmol)のN-(6-シクロプロパンカルボニル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-アセトアミド及び4.30g(22.86mmol)のピペリジン-4-イル-ヒドラジンを50mLの冰酢酸中で50℃にて48時間攪拌する。次に、混合物をエバポレートし、残留物をアセトニトリルから結晶させる。収量: 3.00g(38%)。

9.2)N-{3-シクロプロピル-1-[1-(ピペリジン-4-カルボニル)-ピペリジン-4-イル]-4,5-ジヒドロ-1H-ジラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-7-イル}-アセトアミド(Vlc.2)

【0169】

【化75】



Vlc.2

【0170】

1.00g(1.76mmol)の4-[4-(7-アセチルアミノ-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-ジラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-1-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル及び20mLのトリフルオロ酢酸を200mLのジクロロメタン中で周囲温度にて24時間攪拌する。反応混合物をエバポレートし、残留物を水酸化ナトリウム溶液で塩基性にする。沈殿物を吸引ろ過して乾燥させる。

収量: 0.800g(97%)。

10)他の中間化合物の合成

10.1)[4-(7-アセチルアミノ-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-ジラゾロ[3',4':3,4]ベ

10

20

30

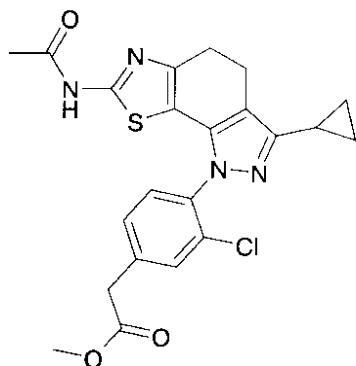
40

50

ンゾ[1,2-d]チアゾール-1-イル)-3-クロロ-フェニル]-酢酸メチル

【0171】

【化76】



10

【0172】

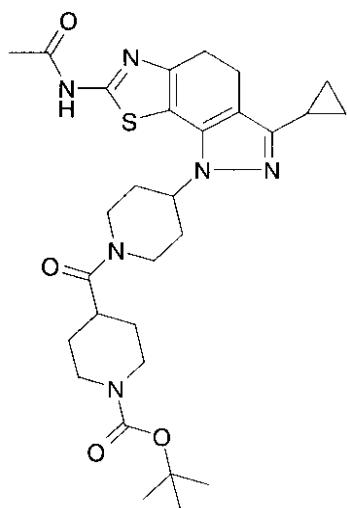
2.70g(10mmol)のN-(6-シクロプロパンカルボニル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-アセトアミド、2.29g(11mmol)及び(3-クロロ-4-ヒドラジノ-フェニル)-酢酸メチル及び36mLの氷酢酸を使用する。収量: 2.71g(61%)。

10.2) 4-[4-(7-アセチルアミノ-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-ジラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-1-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

20

【0173】

【化77】



30

【0174】

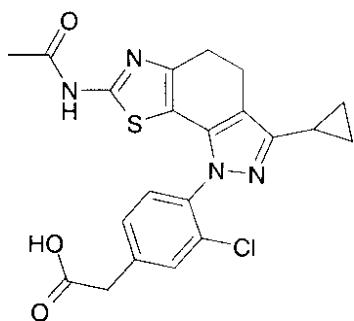
1.00g(2.80mmol)のN-(3-シクロプロピル-1-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-1H-ジラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-7-イル)-アセトアミド、0.700g(3.05mmol)のピペリジン-1,4-ジカルボン酸モノ-tert-ブチル、0.980g(3.05mmol)のO-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)及び3mLのトリエチルアミンを100mLのジクロロメタン中で周囲温度にて24時間攪拌する。次に、混合物を10%の炭酸水素カリウムで抽出し、有機相を乾燥かつ蒸発乾固させる。残留物を酢酸エチルから結晶させる。収量: 1.00g(63%)。

40

10.3)[4-(7-アセチルアミノ-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-ジラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-1-イル)-3-クロロ-フェニル]-酢酸

【0175】

【化78】



10

【0176】

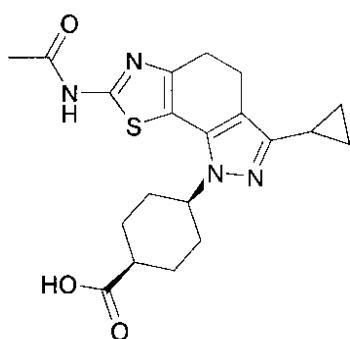
95mLのテトラヒドロフラン中の2.70g(6mmol)の[4-(7-アセチルアミノ-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-ジラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-1-イル)-3-クロロ-フェニル]-酢酸メチル及び10mLの水中の0.764g(31.91mmol)の水酸化リチウムを使用する。収量: 2.11g(61%)。

10.4) シス-4-(7-アセチルアミノ-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-ジラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-1-イル)-シクロヘキサンカルボン酸

【0177】

【化79】

20



30

【0178】

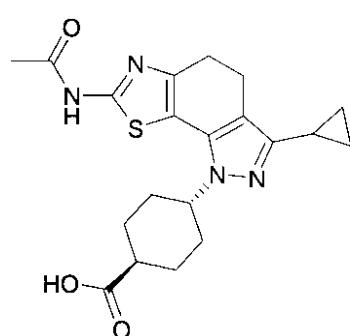
10mLのテトラヒドロフラン中の300mg(0.700mmol)のシス-4-(7-アセチルアミノ-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-ジラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-1-イル)-シクロヘキサンカルボン酸エチル及び2mLの水中の150mg(6.26mmol)の水酸化リチウムを使用する。収量: 262mg(94%)。

10.5) トランス-4-(7-アセチルアミノ-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-ジラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-1-イル)-シクロヘキサンカルボン酸

【0179】

【化80】

40



【0180】

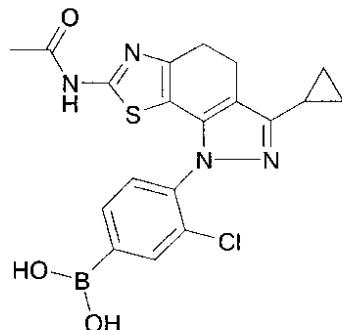
50

30mLのテトラヒドロフラン中の500mg(1.17mmol)のトランス-4-(7-アセチルアミノ-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-ジラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-1-イル)-シクロヘキサンカルボン酸エチル及び10mLの水中の250mg(10.44mmol)の水酸化リチウムを使用する。収量：457mg(98%)。

10.6)4-(7-アセチルアミノ-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-ジラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-1-イル)-3-クロロ-フェニル-ホウ酸

【0181】

【化81】



10

【0182】

窒素雰囲気下で500mg(0.979mmol)のN-[1-(2-クロロ-4-ヨード-フェニル)-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-1H-ジラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-7-イル]-アセトアミドを3mLのテトラヒドロフランに溶かし、絶対無水条件下、41.49mg(1.00mmol)の塩化リチウムを加える。混合物を-30℃に冷却し、0.489mL(0.979mmol)のイソプロピルマグネシウムクロリド(テトラヒドロフラン中1モル濃度)と0.326mL(0.979mmol)のメチルマグネシウムクロリド(テトラヒドロフラン中3モル濃度)を加える。反応混合物を1.5時間-10℃で攪拌する。次に、0.51mL(4.89mmol)のホウ酸トリメチルを-20℃で滴加する。混合物を周囲温度で16時間攪拌してから2.5mLの塩酸(2モル濃度)と混ぜ合わせる。結果の溶液に水を加え、真空中でテトラヒドロフランを蒸発させる。生じた沈殿物を吸引ろ過してクロマトグラフィーで精製する。酢酸エチル/石油エーテルから生成物を結晶させる。

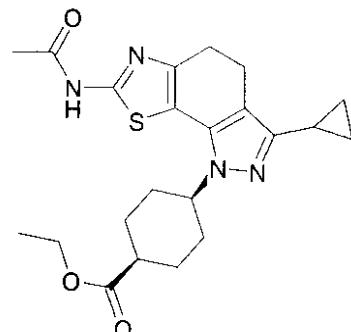
収量：192.6mg(46%)。

20

10.7)シス-4-(7-アセチルアミノ-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-ジラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-1-イル)-シクロヘキサンカルボン酸エチル

【0183】

【化82】



30

【0184】

3.00g(10.78mmol)のN-(6-シクロプロパンカルボニル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-アセトアミドを100mLの冰酢酸に入れ、2.70g(12.12mmol)のシス-4-ヒドラジノ-シクロヘキサンカルボン酸エチルを加えて混合物を80℃で72時間攪拌する。次に、混合物をエバポレートし、残留物を酢酸エチルと半濃アンモニアで抽出する。

40

50

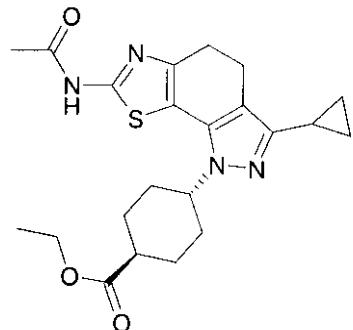
有機相を乾燥かつ蒸発乾固させる。残留物をクロマトグラフィー(RP-HPLC)で精製する。

収量: 0.317g(7%)、HPLC-MS: 方法A、RT=3.06分、MH⁺=429。

10.8) トランス-4-(7-アセチルアミノ-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-ジラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-1-イル)-シクロヘキサンカルボン酸エチル

【0185】

【化83】



10

【0186】

1.95g(7.01mmol)のN-(6-シクロプロパンカルボニル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-アセトアミド及び1.60g(7.18mmol)のトランス-4-ヒドラジノ-シクロヘキサンカルボン酸エチルを100mLのエタノール中65 で144時間攪拌する。次に、反応混合物をエバボレートし、残留物を酢酸エチルと混ぜ合わせる。不溶物質を吸引ろ過し、ろ液をまず水で抽出してから5%の炭酸カリウム溶液で抽出する。有機相を乾燥かつ蒸発乾固させる。残留物をクロマトグラフィーで精製する。収量: 365mg(12%)。

20

【0187】

〔式(I)の化合物の合成〕

下記HPLC-MS法を用いて式(I)の化合物を特徴づけた:

Waters ZMD, Alliance 2690/2695 HPLC, Waters 2700オートサンプラー, Waters 996/2996 ダイオードアレイ検出器(波長範囲210~400nm)。

固定相(カラム温度: 25 で一定):

方法A: カラムXTerra(登録商標), MS C₁₈ 2.5 μm, 4.6mm × 30mm。

方法B: カラムMerck ChromolithTM SpeedROD RP-18e, 4.6mm × 50mm。

方法C: Waters ZQ2000, Gilson 215オートサンプラー, HP1100 HPLC+ダイオードアレイ検出器(波長範囲210~500nm); カラムXTerra(登録商標), MS C₁₈ 3.5 μm, 4.6mm × 50mm。

30

移動相:

L1: 水と0.10%のTFA; L2: アセトニトリルと0.10%のTFA

流速:

方法A: 1.00mL/分

方法B: 2.00mL/分

方法C: 1.00mL/分

40

時間(分) %A %B

時間(分)	%A	%B
0.0	95	5
0.1	95	5
3.1	2	98
4.5	2	98
5.0	95	5

置換基の構造式の表A~Gで使用する記号X₂、X₆等は、該分子の残部への結合点であると解釈する。置換基が、対応する基R²、R⁶等に取って代わる。

【実施例】

【0188】

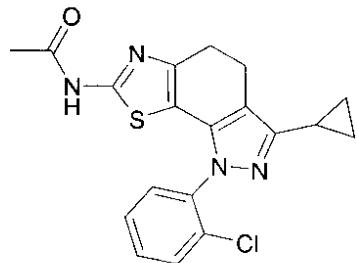
実施例1:

50

N-[1-(2-クロロ-フェニル)-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-7-イル]-アセトアミド

【0189】

【化84】



10

【0190】

100mg(0.359mmol)のN-(6-シクロプロピルカルボニル-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル)-アセトアミドを5mLの氷酢酸に入れ、75mg(0.419mmol)のo-クロロフェニルヒドラジン-塩酸塩を加えてから混合物を周囲温度で90時間攪拌する。次に、反応混合物を水と混合して結晶させる。沈殿した結晶を吸引ろ過し、アセトニトリルから再結晶させる。収量：86mg(62%)。HPLC-MS：方法C、RT=3.91分、MH⁺=385。

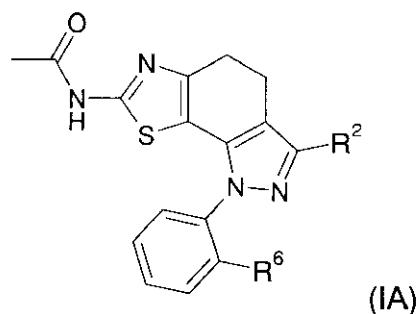
同様に以下の化合物を調製する。

20

〔表A〕

【0191】

【表1】



10

Ex. A	R ²	R ⁶	方法	RT[分]	M+H
1		H	C	3.88	351
2			A	3.05	419
3			C	3.85	365
4			C	3.91	429
5			A	3.05	399/01
6			A	3.18	399
7			A	3.24	412

20

30

40

【0192】

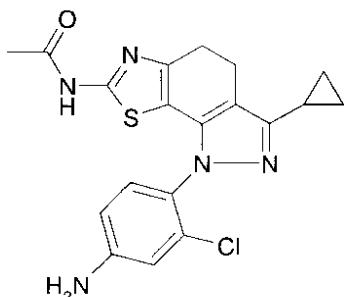
実施例2：

50

N-[1-(4-アミノ-2-クロロ-フェニル)-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-7-イル]-アセトアミド

【0193】

【化85】



10

【0194】

150mLの冰酢酸に溶かした10.24g(0.0238mol)のN-[1-(2-クロロ-4-ニトロ-フェニル)-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-7-イル]-アセトアミドを70℃で置く。12.00g(0.215mol)の鉄粉を加える。反応混合物を95℃で1.5時間攪拌してからキーゼルグールに通して吸引ろ過し、冰酢酸で洗浄する。ろ液を水で希釈する。生じた沈殿物を吸引ろ過し、水で洗浄して乾燥させる。

20

生成物をクロマトグラフィーで精製する。

収量：6.07g(64%)、HPLC-MS：方法A、RT=2.54分、MH⁺=399。

同様に以下の化合物を調製する。

実施例3：

N-[1-(4-アミノ-3-クロロ-フェニル)-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-7-イル]-アセトアミド

3.92g(9.1mmol)のN-[1-(3-クロロ-4-ニトロ-フェニル)-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-7-イル]-アセトアミドと4.50g(80.5mmol)の鉄粉を使用する。収量：3.6g(100%)、HPLC-MS：方法A、RT=3.99分、MH⁺=399。

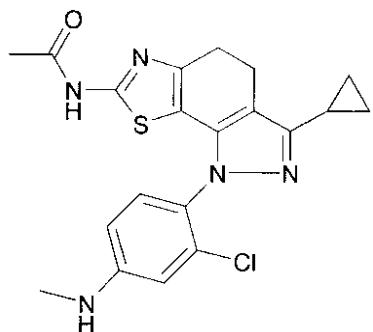
30

実施例4：

N-[1-(2-クロロ-4-メチルアミノ-フェニル)-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-7-イル]-アセトアミド

【0195】

【化86】



40

【0196】

600mg(1.50mmol)のN-[1-(4-アミノ-2-クロロ-フェニル)-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-7-イル]-アセトアミド、50mg(1.67mmol)のパラ-ホルムアルデヒド、700mg(3mmol)のナトリウムアセトキシボロヒドリド及び130mg(2mmol)の酢酸ナトリウムを10mLのテトラヒドロフラン中60℃にて72時間攪拌する。反応がまだ完了しない場合、さらに5mgのパラ-ホルムアルデヒド、200mgのナトリウムア

50

セトキシボロヒドリド及び40mgの酢酸ナトリウムを加えて混合物を60℃で16時間攪拌する。次に、炭酸水素ナトリウム希釈溶液を加えてから相を分ける。有機相を水で洗浄し、乾燥かつ蒸発乾固させる。残留物をクロマトグラフィーで精製する。

収量：160mg(26%)、HPLC-MS：方法A、RT=2.73分、 $MH^+=414/16$ 。

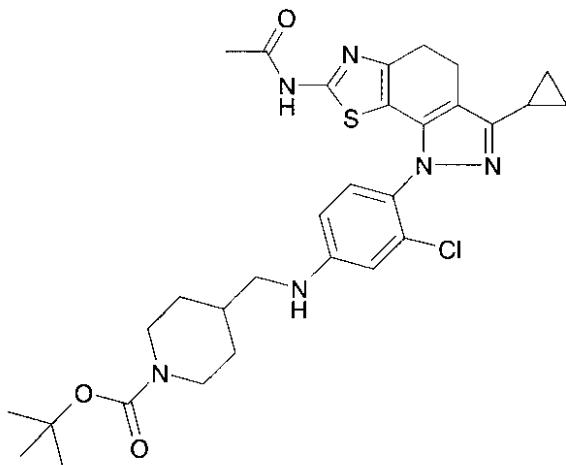
実施例5：

4-{{[4-(7-アセチルアミノ-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-1-イル)-3-クロロ-フェニルアミノ]-メチル}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【0197】

【化87】

10



20

【0198】

500mg(1.25mmol)のN-[1-(4-アミノ-2-クロロ-フェニル)-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-7-イル]-アセトアミド、319.90mg(1.50mmol)の1-Boc-4-ピペリジンカルボキサルデヒド、380.50mg(1.75mmol)のナトリウムトリアセトキシボロヒドリド及び71.50 μ L(1.25mmol)の氷酢酸を8mLのジクロロエタンに入れて窒素雰囲気下、周囲温度で16時間攪拌する。次に、反応混合物を5%の炭酸カリウム溶液と混合し、有機相を分別する。水相をジクロロメタンで抽出する。混ぜ合わせた有機相を乾燥かつ蒸発乾固させる。残留物をクロマトグラフィーで精製し、適切なフラクションを混ぜ合わせて蒸発乾固させ、酢酸エチル/石油エーテルから沈殿させる。収量：281.6mg(38%)。

30

同様に以下の化合物を調製する。

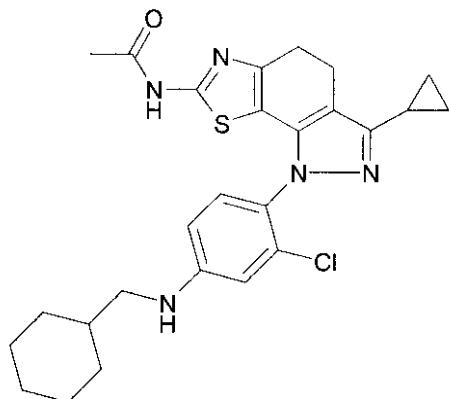
実施例6：

4-{{[4-(7-アセチルアミノ-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-1-イル)-3-クロロ-フェニルアミノ]-メチル}-シクロヘキサン

【0199】

40

【化88】



10

【0200】

150mg(0.375mmol)のN-[1-(4-アミノ-2-クロロ-フェニル)-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-7-イル]-アセトアミド、50μL(0.42mmol)のシクロヘキシリカルボキサルデヒド及び117mg(0.525mmol)のナトリウムトリアセトキシボロヒドリドを使用する。

収量：93.3mg(50%)；HPLC-MS：方法C、RT=3.20分、MH⁺=565。

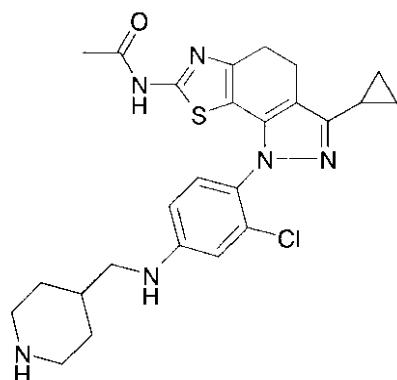
実施例7：

20

N-(1-{2-クロロ-4-[(ピペリジン-4-イルメチル)-アミノ]-フェニル}-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-7-イル)-アセトアミド塩酸塩

【0201】

【化89】



30

【0202】

281mg(0.471mmol)の4-{[4-(7-アセチルアミノ-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-1-イル)-3-クロロ-フェニルアミノ]-メチル}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルと72.50μL(0.941mmol)のトリフルオロ酢酸を20mLのジクロロメタンに入れてから混合物を周囲温度で16時間攪拌する。小量のリン酸緩衝液の添加後、溶液を真空中でエバボレートする。残留物を水と混合し、塩基性にする。水相を塩化ナトリウムで飽和させてテトラヒドロフランで抽出する。混ぜ合わせた有機相を乾燥かつ蒸発乾固させる。塩酸塩が沈殿する。

40

収量：236mg(94%)；HPLC-MS：方法C、RT=3.18分、MH⁺=497。

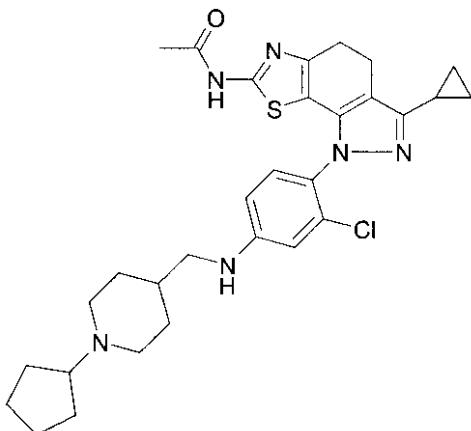
実施例8：

50

N-(1-{2-クロロ-4-[(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルメチル)-アミノ]-フェニル}-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-7-イル)-アセトアミド トリフルオロアセテート

【0203】

【化90】



10

【0204】

128mg(0.240mmol)のN-(1-{2-クロロ-4-[(ビペリジン-4-イルメチル)-アミノ]-フェニル}-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-7-イル)-アセトアミド塩酸塩、25.49 μL(0.288mmol)のシクロペンタノン、74.93mg(0.336mmol)のナトリウムトリアセトキシボロヒドリド及び13.72 μL(0.240mmol)の冰酢酸を6mLのジクロロエタン中で周囲温度にて48時間攪拌する。反応混合物を5%の炭酸カリウム溶液と混ぜ合わせて相を分ける。水相をジクロロメタンで抽出し、混ぜ合わせた有機相を乾燥かつ蒸発乾固させる。残留物をアセトニトリル、水及びトリフルオロ酢酸に溶かし、クロマトグラフィーで精製する。

20

収量：40.10mg(25%)。HPLC-MS：方法C、RT=3.39分、 $MH^+=565$ 。

同様に以下の化合物を調製する。

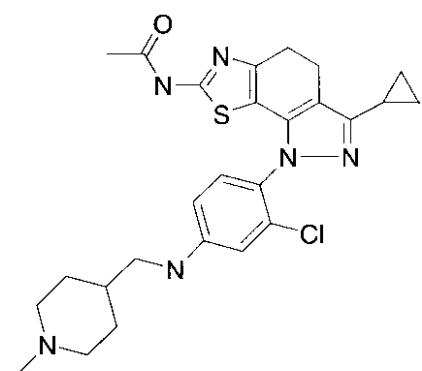
実施例9：

N-(1-{2-クロロ-4-[(1-メチル-ビペリジン-4-イルメチル)-アミノ]-フェニル}-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-7-イル)-アセトアミド トリフルオロアセテート

30

【0205】

【化91】



40

【0206】

150mg(0.240mmol)のN-(1-{2-クロロ-4-[(ビペリジン-4-イルメチル)-アミノ]-フェニル}-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-7-イル)-アセトアミド塩酸塩、47.5 μL(0.6mmol)のホルムアルデヒド(37%)及び141.4mg(0.64mmol)のナトリウムトリアセトキシボロヒドリドを使用する。

収量：204mg(92%)；HPLC-MS：方法C、RT=3.22分、 $MH^+=511$ 。

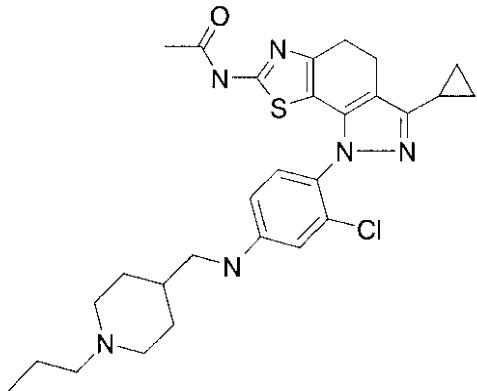
50

実施例10：

N-[(1-{2-クロロ-4-[(1-プロピル-ピペリジン-4-イルメチル)-アミノ]-フェニル}-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-7-イル)-アセトアミドトリフルオロアセテート：

【0207】

【化92】



10

【0208】

150mg(0.240mmol)のN-[(1-{2-クロロ-4-[(ピペリジン-4-イルメチル)-アミノ]-フェニル}-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-7-イル)-アセトアミド塩酸塩、26 μL(0.36mmol)のプロピオニアルデヒド及び134.7mg(0.6mmol)のナトリウムトリアセトキシボロヒドリドを使用する。

20

収量：103mg(44%)；HPLC-MS：方法C、RT=3.32分、MH⁺=539。

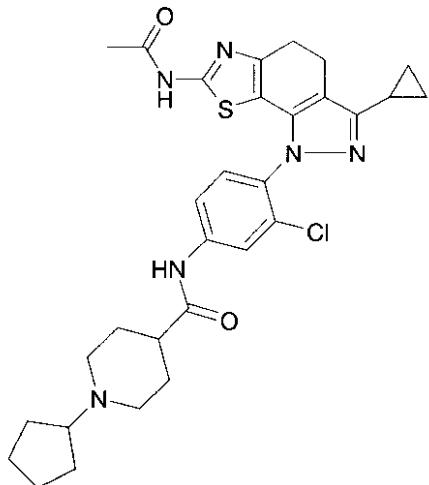
実施例11：

1-シクロペンチル-ピペリジン-4-カルボン酸[4-(7-アセチルアミノ-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-1-イル)-3-クロロ-フェニル]-アミド

【0209】

【化93】

30



40

【0210】

100mg(0.250mmol)のN-[(1-(4-アミノ-2-クロロ-フェニル)-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-7-イル)-アセトアミド、96 μL(0.300mmol)のTBTU及び100 μL(0.721mmol)のトリエチルアミンを5mLのジクロロメタンに入れ、混合物を周囲温度で0.5時間攪拌する。70.10mg(0.278mmol)の1-シクロペンチル-ピペ

50

リジン-4-カルボニルクロリドを加えてから混合物を周囲温度で16時間攪拌する。次に、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、5%の炭酸カリウム溶液で抽出する。相分離カートリッジを用いて相を分け、水相を再びジクロロメタンで抽出する。混ぜ合わせた有機相を乾燥かつ蒸発乾固させる。残留物をクロマトグラフィーで精製する。対応するフラクションを混ぜ合わせてエバボレートする。酢酸エチル/石油エーテルから生成物を結晶させてから再びクロマトグラフィー(HPLC)で精製して凍結乾燥する。収量: 48.20mg(28%)、HPLC-MS: 方法A、RT=2.53分、 MH^+ =579。

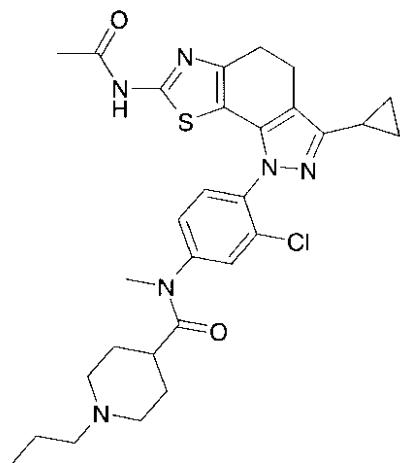
実施例12:

1-プロピル-ピペリジン-4-カルボン酸[4-(7-アセチルアミノ-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-1-イル)-3-クロロ-フェニル]-メチル-アミド

10

【0 2 1 1】

【化 9 4】



20

【0 2 1 2】

50mg(0.121mmol)のN-[1-(2-クロロ-4-メチルアミノ-フェニル)-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-7-イル]-アセトアミドと60mg(0.265mmol)の1-プロピル-ピペリジン-4-カルボニルクロリドを1.50mLのピリジン中で周囲温度にて16時間攪拌する。次に、反応混合物をジクロロメタンと炭酸カリウム希釈溶液で抽出する。Extrelutを用いて有機相をエバボレートしてからクロマトグラフィーで精製する。対応するフラクションを混ぜ合わせてエバボレートする。残留物を酢酸エチル/n-ヘプタンから結晶させる。

30

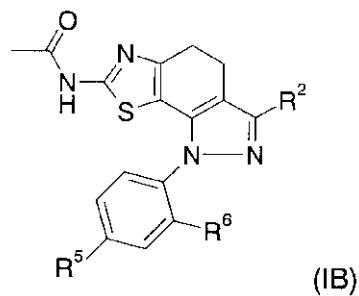
収量: 25mg(36%)、HPLC-MS: 方法A、RT=2.51分、 MH^+ 567/69。

同様に以下の化合物を調製する。

〔表B〕

【0 2 1 3】

【表2】



10

Ex B	R ²	R ⁶	R ⁵	方法	RT [分]	[M+H] ⁺
1				A	2.50	579
2				A	2.43	553/55
3				A	2.59	593/95
4				A	2.45	593/95

20

30

40

【0214】

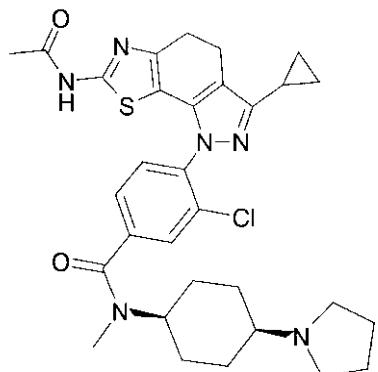
実施例13：

4-(7-アセチルアミノ-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-1-イル)-3-クロロ-N-メチル-N-(シス-4-ピロリジン-1-イル-シクロヘキシル)-ベンズアミド

50

【0215】

【化95】



10

【0216】

80mg(0.187mmol)の4-(7-アセチルアミノ-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-1-イル)-3-クロロ-安息香酸を5mLのジクロロメタンに入れ、70mg(0.218mmol)のO-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートと0.15mL(1.08mmol)のトリエチルアミンを加える。混合物を周囲温度で15分攪拌してから50mg(0.196mmol)のメチル-(シス-4-ピロリジン-1-イル-シクロヘキシル)-アミンを加える。反応混合物を周囲温度で16時間攪拌してからジクロロメタンで希釈して5%の炭酸カリウム溶液で抽出する。相分離カートリッジを用いて有機相を分別して蒸発乾固させる。残留物を酢酸エチルから結晶させる。収量：70mg(63%)。HPLC-MS：方法A、RT=2.49分、MH⁺ 593/5。

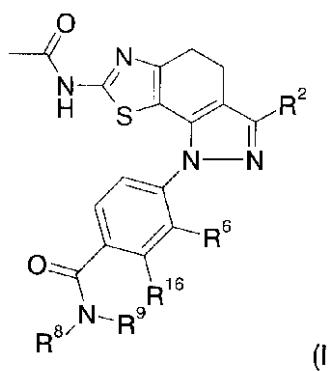
20

同様に以下の化合物を調製する。

〔表C〕

【0217】

【表3】



(IC)

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
1			H		C	3.23	553
2			H		C	3.5	553
3			H		C	3.18	519

20

30

40

【0 2 1 8】

40

【表4】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
4		X ₆ —Cl	H		C	3.17	525
5		X ₆ —Cl	H		C	3.18	533
6		X ₆ —Cl	H		C	3.46	428
7		X ₆ —Cl	H		C	3.26	579

10

20

30

【0219】

【表 5】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
8		X ₆ —Cl	H		C	3.19	565
9		X ₆ —Cl	H		C	3.32	593
10		X ₆ —Cl	H		C	3.48	553
11		X ₆ —Cl	H		C	3.17	539
12		X ₆ —Cl	H		C	3.34	593

10

20

30

40

【0 2 2 0】

【表 6】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
13		X ₆ —Cl	H				
14		X ₆ —Cl	H		C	3.19	565
15		X ₆ —Cl	H		C	3.32	593
16		H	a—X ₁₆		C	3.39	593
17		H	a—X ₁₆		C	3.28	579

【0 2 2 1】

【表7】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
18		H	Cl-X ₁₆		C	3.35	579
19		H	Cl-X ₁₆		C	3.36	593
20		H	Cl-X ₁₆		C	3.24	565
21		H	Cl-X ₁₆		C	3.28	579
22		H	Cl-X ₁₆		C	3.33	593

【0 2 2 2】

【表 8】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
23		H			A	2.45	589
24		H			A	2.42	589
25		H			A	2.35	561
26		H			A	2.46	589
27		H			A	2.46	575

10

20

30

40

【0 2 2 3】

【表 9】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
28		H	X_{16} Cl		C	3.44	607
29		X_6 —Cl			C	3.44	607
30		H	X_{16} Cl		C	3.54	621
31		H	X_{16} Cl		C	3.47	607
32		X_6 —Cl			C	3.34	593

【0 2 2 4】

【表 10】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
33		H	X ₁₆ Cl		C	3.37	593
34		X ₆ Cl			C	3.37	607
35		H	X ₁₆ O-		C	3.31	575
36		H	X ₁₆ Cl		C	3.25	565
37		H	Cl-X ₁₆		C	3.22	595

10

20

30

40

【0225】

【表 11】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
38		H	Cl—X ₁₆		C	3.45	593
39		H	Cl—X ₁₆		C	3.29	553
40		H	X ₁₆ Cl		C	3.35	565
41		H	Cl—X ₁₆		C	3.48	607
42		X ₆ —Cl	H		C	3.2	565

【0 2 2 6】

【表 1 2】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
43		H	Cl-X ₁₆		C	3.52	607
44		H	X ₁₆ -Cl		C	3.12	596
45		H	X ₁₆ -		A	2.46	559
46		H	X ₁₆ -		A	2.46	573
47		H	X ₁₆ -		A	2.51	559

10

20

30

40

【0 2 2 7】

【表 1 3 】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
48		H			A	2.52	573
49		H			A	2.3	545
50		H			A	2.45	573
51		H			C	3.6	593
52		H			C	3.47	579

【0 2 2 8】

【表 14】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
53		H	X ₁₆ Cl		C	3.21	511
54		H	X ₁₆ Cl		A	2.47	537
55		H	X ₁₆ Cl		A	2.47	537
56		H	X ₁₆ Cl		C	3.16	511
57		H	X ₁₆ Cl		C	3.17	511

【0 2 2 9】

【表 15】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
58		H	X ₁₆ Cl		C	3.37	579
59		H	X ₁₆ Cl		C	3.47	593
60		H	X ₁₆ Cl		C	3.37	579
61		H	X ₁₆ Cl		C	3.47	593
62		H	Cl-X ₁₆		C	3.37	565

10

20

30

40

【0 2 3 0】

【表 16】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
63		H	Cl-X ₁₆		C	3.36	565
64		H	Cl-X ₁₆		C	3.46	579
65		H	X ₁₆ Cl		C	3.26	565
66		H	X ₁₆ Cl		A	2.56	607
67		H	Cl-X ₁₆		C	3.43	579

10

20

30

40

【0 2 3 1】

【表 17】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
68		H	—X ₁₆		C	3.36	573
69		H	Cl—X ₁₆		C	3.42	593
70		H	Cl—X ₁₆		C	3.24	595
71		H	—X ₁₆		C	3.17	575
72		H	—X ₁₆		C	3.23	533

10

20

30

40

【0 2 3 2】

【表 18】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
73		H	—X ₁₆		C	3.46	587
74		H	—X ₁₆		C	3.39	573
75		H	—X ₁₆		C	3.32	545
76		H	—X ₁₆		C	3.35	559
77		H	—X ₁₆		C	3.18	575

10

20

30

40

【0 2 3 3】

【表 19】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
78		H	Cl-X ₁₆		C	3.43	593
79		X ₆ -Cl	H		C	3.21	595
80		X ₆	H		A	2.55	573
81		X ₆ -Cl	H		C	3.38	593
82		X ₆ -Cl	H		C	3.43	593

【0 2 3 4】

【表 20】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
83		X ₆ —Cl	H		C	3.27	553
84		X ₆ —Cl	H		C	3.22	595
85		X ₆ —Cl	H		C	3.5	607
86		X ₆ —	H		C	3.17	575
87		X ₆ —	H		C	3.34	573

10

20

30

40

【0 2 3 5】

【表 2 1】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
88			H		C	3.45	587
89			H		A	2.42	532
90			H		C	3.19	575
91			H		A	2.48	558
92			H		A	2.4	558

10

20

30

40

【0 2 3 6】

【表 2 2】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
93			H		C	3.32	545
94			H		C	3.24	573
95			H		C	3.32	559
96			H		A	2.60	565
97			H		A	2.58	579

【0 2 3 7】

【表 2 3】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
98		X ₆ —Cl	H		A	2.57	593
99		H	Cl—X ₁₆		A	2.54	593
100		H	—X ₁₆		A	2.49	572
101		X ₆ —	H		A	2.48	572
102		X ₆ —Cl	H		A	2.55	607

【0 2 3 8】

【表 24】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
103		H	Cl-X ₁₆		A	2.57	607
104		H	-X ₁₆		A	2.49	586
105		X ₆ -	H		A	2.48	586
106		X ₆ -Cl	H		C	3.4	579
107		H	X ₁₆ -Cl		C	3.45	579

10

20

30

40

【0 2 3 9】

【表 25】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
108		H	X ₁₆		C	3.4	559
109		X ₆	H				
110		X ₆ -Cl	H		C	3.35	593
111		X ₆ -Cl	H		A	2.56	607
112		H	Cl-X ₁₆		C	3.41	607

【0 2 4 0】

【表 2 6】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
113		H	Cl-X ₁₆		C	3.35	593
114		H	-X ₁₆		C	3.32	587
115		X ₆ -	H		C	3.32	587
116		X ₆ -	H		C	3.3	573
117		H	Cl-X ₁₆		C	3.52	621

【0 2 4 1】

【表 27】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
118		H	---X_{16}		C	3.46	601
119		X_6	H		C	3.46	601
120		$\text{X}_6\text{---Cl}$	H		C	3.49	635
121		H	Cl---X_{16}		C	3.56	635
122		H	---X_{16}		C	3.46	615

【0 2 4 2】

【表 28】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
123			H		C	3.45	615
124			H		A	2.73	621
125		H			C	3.31	573
126			H		A	2.54	576
127			H		A	2.7	604

【0 2 4 3】

【表 2 9】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
128			H		A	2.53	576
129			H		A	2.5	576
130			H		A	2.51	248
131		H	--X_{16}		C	3.45	559
132			H		A	2.66	618

【0 2 4 4】

【表 3 0】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
133		X ₆ —F	H		A	2.44	576
134		X ₆ —F	H		A	2.48	536
135		X ₆ —F	H		A	2.48	563
136		X ₆ —F	H		A	2.53	590
137		X ₆ —F	H		A	2.55	590

【0 2 4 5】

【表 3 1】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
138		H	Cl-X ₁₆		A	2.72	579
139		X ₆ -F	H		A	2.44	578
140		X ₆ -F	H		A	2.42	578
141		X ₆ -Cl	H		A	2.66	579
142		X ₆ -	H		C	3.44	559

【0 2 4 6】

【表 3 2】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
143		X ₆ —F	H		A	2.56	576
144		X ₆ —F	H		A	2.48	563
145		H	X ₁₆ —Cl		A	2.56	593
146		X ₆ —F	H		A	2.7	590
147		H	F—X ₁₆		A	2.49	579

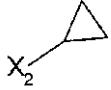
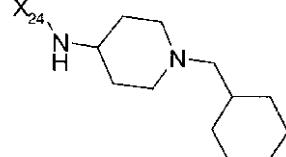
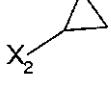
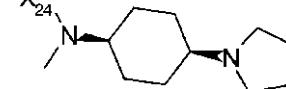
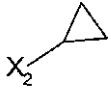
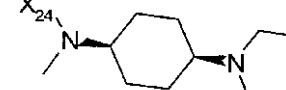
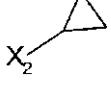
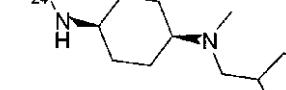
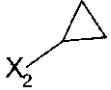
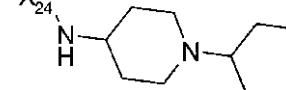
【0 2 4 7】

【表 3 3】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
148		H	F-X ₁₆		A	2.59	548
149		H	F-X ₁₆		A	2.59	576
150		H	F-X ₁₆		A	2.49	579
151		H	F-X ₁₆		A	2.64	577
152		H	Cl-X ₁₆		A	2.76	593

【0 2 4 8】

【表 3 4】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
153		H	F-X ₁₆		A	2.72	591
154		H	F-X ₁₆		A	2.55	576
155		H	F-X ₁₆		A	2.55	591
156		H	F-X ₁₆		A	2.69	604
157		H	F-X ₁₆		A	2.62	576

【0 2 4 9】

【表 3 5】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
158		H	F-X ₁₆		A	2.75	618
159		H	X ₁₆ -F		A	2.62	562
160		H	F-X ₁₆		A	2.55	562
161		H	X ₁₆ -F		A	2.68	562
162		X ₆ -Cl	H		A	2.72	593

【0 2 5 0】

【表 3 6】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
163		H	---X_{16}		A	2.66	572
164		X_6	H		A	2.63	573
165		$\text{X}_6\text{---F}$	H		C	3.46	577
166		H	$\text{X}_{16}\text{---F}$		C	3.53	577
167		$\text{X}_6\text{---F}$	H		A	2.46	562

【0 2 5 1】

【表 3 7】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
168		X ₆ -F	H		A	2.56	562
169		H	X ₁₆ -Cl		A	2.68	593
170		H	X ₁₆ -		A	2.62	572
171		X ₆ -	H		A	2.59	572
172		H	X ₁₆ -F		A	2.63	576

【0 2 5 2】

【表 3 8】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
173		H	F-X ₁₆		A	2.56	562
174		H	F-X ₁₆		A	2.59	590
175		X ₆ -Cl	H		A	2.68	593
176		X ₆ -F	H		A	2.61	576
177		H	F-X ₁₆		A	2.49	537

【0 2 5 3】

【表 3 9】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
178		H	X ₁₆ Cl		A	2.38	539
179		H	X ₁₆		A	2.38	518
180		X ₆	H		A	2.48	518
181		H	X ₁₆ F		A	2.48	522
182		X ₆ F	H		A	2.45	522

【0 2 5 4】

【表 40】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
183			H		A	2.48	539
184			H		A	2.63	562
185		H	F-X ₁₆		A	2.49	576
186			H		A	2.47	587
187		H	-X ₁₆		B	1.75	586

【0 2 5 5】

【表 4 1】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
188		H	F-X ₁₆		B	1.77	590
189		X ₆ -F	H		B	1.74	590
190		X ₆ -Cl	H		A	2.5	607
191		H	X ₁₆ F		A	2.49	562
192		X ₆ -Cl	H		A	2.47	539

【0 2 5 6】

【表 4 2】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
193			H		A	2.51	567
194			H		A	2.48	567
195			H		A	2.65	607
196			H		A	2.45	609
197			H		A	2.56	593

【0 2 5 7】

【表 4 3】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
198			H		A	2.74	456
199			H		A	2.54	607
200			H		A	2.5	593
201			H		A	2.51	607
202			H		B	1.72	539

【0 2 5 8】

【表 4 4】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
203		X ₆ —Cl	H		A	2.67	607
204		X ₆ —Cl	H		A	2.25	567
205		X ₆ —Cl	H		A	2.51	567
206		X ₆ —Cl	H		A	2.48	609
207		X ₆ —Cl	H		A	2.57	593

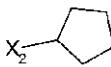
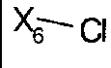
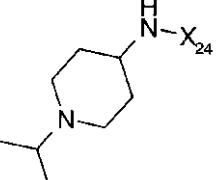
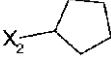
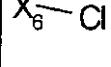
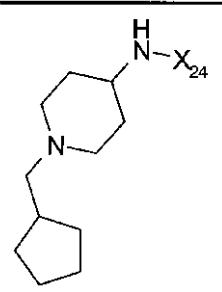
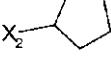
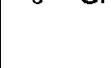
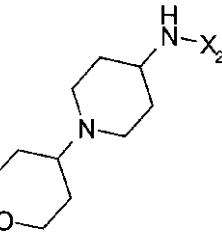
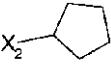
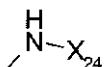
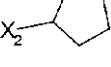
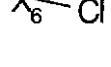
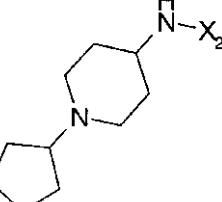
【0 2 5 9】

【表 4 5】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
208		X ₆ —Cl	H		A	2.77	456
209		X ₆ —Cl	H		A	2.58	607
210		X ₆ —Cl	H		A	2.53	593
211		X ₆ —Cl	H		A	2.53	607
212		X ₆ —Cl	H		A	2.65	581

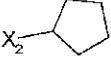
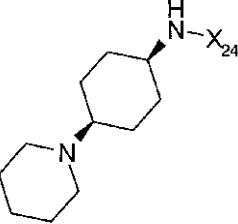
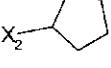
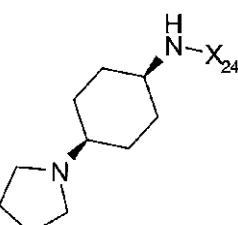
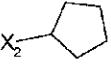
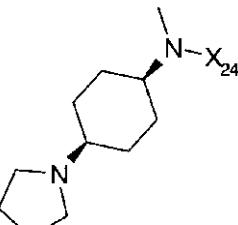
【0 2 6 0】

【表 4 6】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
213			H		A	2.67	581
214			H		A	2.76	621
215			H		A	2.57	623
216			H		A	2.96	470
217			H		A	2.68	607

【0 2 6 1】

【表47】

Ex C	R ²	R ⁶	R ¹⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
218			H		A	2.77	621
219			H		A	2.68	607
220			H		A	2.69	621

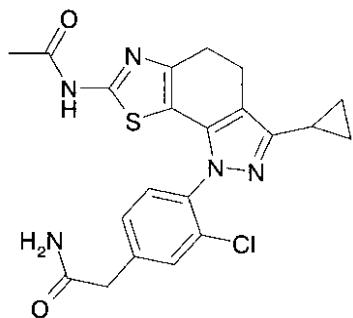
【0262】

実施例14：

2-[4-(7-アセチルアミノ-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-1-イル)-3-クロロ-フェニル]-アセトアミド

【0263】

【化96】



【0264】

50mg(0.113mmol)の[4-(7-アセチルアミノ-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-1-イル)-3-クロロ-フェニル]-酢酸、55.80mg(0.147mmol)のHATU及び95.45 μL(0.700mmol)のトリエチルアミンを4mLのジクロロメタン中、周囲温度で0.5時間攪拌してから225.78 μL(0.452mmol)の2モル濃度のアンモニア溶液(エタノール中)を加える。反応混合物を周囲温度で16時間攪拌する。次に、混合物を5%の炭酸力

10

20

30

40

50

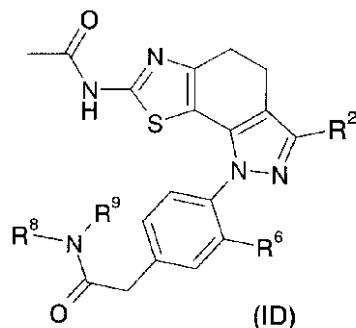
リウム溶液とジクロロメタンで抽出し、有機相を乾燥かつ蒸発乾固させる。残留物をクロマトグラフィーで精製する。酢酸エチル/石油エーテルから生成物を結晶させる。収量：16.60mg(33%)、HPLC-MS：方法A、RT=2.57分、 $MH^+=441$ 。

同様に以下の化合物を調製する。

〔表D〕

【0 2 6 5】

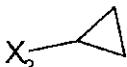
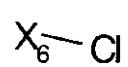
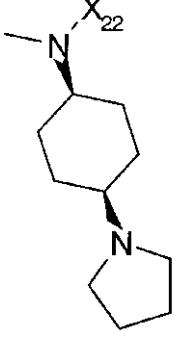
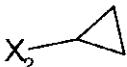
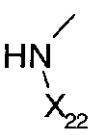
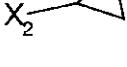
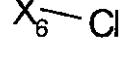
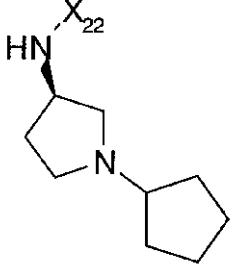
【表48】



Ex. D	R^2	R^6	$NR^8R^9 (=R^{22})$	方法	RT [分]	$M+H$
1				A	3.14	524
2				A	2.48	593
3				A	2.41	593

【0 2 6 6】

【表 4 9】

Ex. D	R ²	R ⁶	NR ⁸ R ⁹ (=R ²²)	方法	RT [分]	M+H
4				A	2.44	607
5				A	2.64	455
6				A	2.50	579

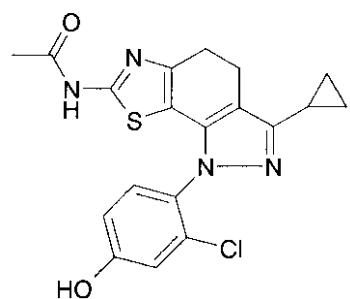
【0 2 6 7】

実施例15：

N-[1-(2-クロロ-4-ヒドロキシ-フェニル)-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-7-イル]-アセトアミド

【0 2 6 8】

【化97】



【0 2 6 9】

192mg(0.448mmol)の4-(7-アセチルアミノ-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3

' ,4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-1-イル)-3-クロロ-フェニル-ホウ酸と38.51 μ L(0.44 mmol)の過酸化水素(35%)を4mLの水中で周囲温度にて16時間攪拌する。次に、生成物を吸引ろ過し、水で洗浄して乾燥させる。

収量：134.7mg(75%)。HPLC-MS：方法C、RT=3.58分、MH⁺=401。

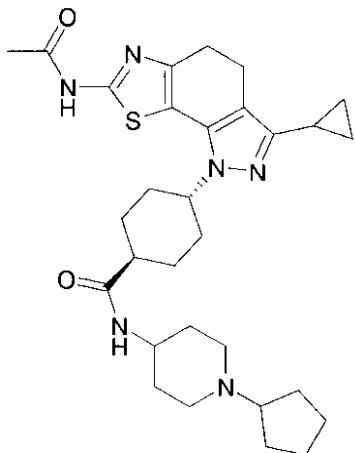
実施例16：

トランス-4-(7-アセチルアミノ-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-1-イル)-シクロヘキサンカルボン酸(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イル)-アミド

【0270】

【化98】

10



20

【0271】

50mg(0.125mmol)のトランス-4-(7-アセチルアミノ-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-1-イル)-シクロヘキサンカルボン酸を3mLのジメチルホルムアミドに入れ、60mg(0.158mmol)のHATUと100 μ L(0.588mmol)のジイソプロピルエチルアミンを加える。反応混合物を周囲温度で0.25時間攪拌してから35mg(0.145mmol)の4-アミノ-1-シクロペンチル-ピペリジンニ塩酸塩を加える。混合物を周囲温度で1時間攪拌攪拌する。懸濁液を吸引ろ過し、沈殿物をジメチルホルムアミドと水で洗浄して乾燥させる。

収量：56mg(81%)。HPLC-MS：方法A、RT=2.40分、MH⁺=551。

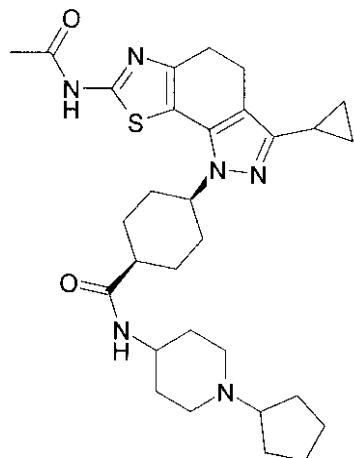
実施例17：

シス-4-(7-アセチルアミノ-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-1-イル)-シクロヘキサンカルボン酸(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イル)-アミド

【0272】

30

【化99】



10

【0273】

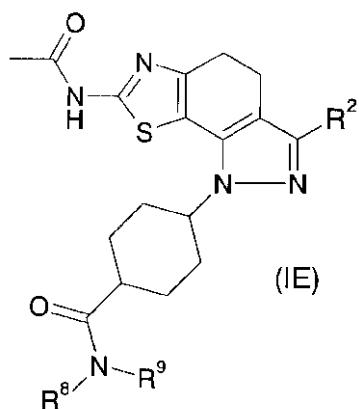
50mg(0.125mmol)のシス-4-(7-アセチルアミノ-3-シクロプロピル-4,5-ジヒドロ-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-1-イル)-シクロヘキサンカルボン酸を3mLのジメチルホルムアミドに入れ、60mg(0.158mmol)のO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N',N'-テトラメチルウロニウム-ヘキサフルオロ-ホスフェート(HATU)及び100 μL(0.5 20 88mmol)のジイソプロピルエチルアミンを加える。反応混合物を周囲温度で0.25時間攪拌してから35mg(0.145mmol)の4-アミノ-1-シクロペンチル-ピペリジンニ塩酸塩を加える。混合物を周囲温度で16時間攪拌する。溶液をジクロロメタンと5%の炭酸カリウム溶液で抽出する。相分離カートリッジを用いて有機相を分別して蒸発乾固させる。残留物をクロマトグラフィー(分取用RP HPLC)で精製する。対応するフラクションを混ぜ合わせて凍結乾燥する。74mg(89%)。NMR : LG102885。HPLC-MS : 方法A、RT=2.32分、MH⁺=551。

同様に以下の化合物を調製する。

〔表E〕

【0274】

【表 5 0】



10

Ex E	立体配置	R ²	NR ⁸ R ⁹ (= R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
1	シス			A	2.26	551
2	シス			A	2.40	565
3	シス			A	2.32	565

20

30

40

【0 2 7 5】

【表 5 1】

Ex E	立体配置	R ²	NR ⁸ R ⁹ (= R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
4	シス			A	2.27	551
5	シス			A	2.26	525
6	シス			A	2.92	482
7	シス			A	2.36	414

【0 2 7 6】

【表 5 2】

Ex E	立体配置	R ²	NR ⁸ R ⁹ (= R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
8	シス			A	2.28	400
9	トランス			A	2.41	565
10	トランス			A	2.35	551
11	トランス			A	2.35	551
12	トランス			A	2.40	551

【0 2 7 7】

【表 5 3】

Ex E	立体配置	R ²	NR ⁸ R ⁹ (= R ²⁴)	方法	RT [分]	M+H
13	トランス			A	2.48	565
14	トランス			A	2.34	525
15	トランス			A	2.96	482
16	トランス			A	2.41	414
17	トランス			A	2.35	400

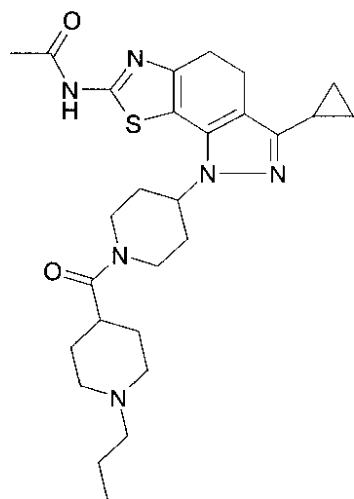
【0278】

実施例18:

N-{3-シクロプロピル-1-[1-(1-プロピル-ピペリジン-4-カルボニル)-ピペリジン-4-イル]-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-7-イル}-アセトアミド

【0279】

【化100】



10

【0280】

100mg(0.213mmol)のN-{3-シクロプロピル-1-[1-(ピペリジン-4-カルボニル)-ピペリジン-4-イル]-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-7-イル}-アセトアミド、20mg(0.344mmol)のプロピオンアルデヒド及び37mg(0.451mmol)の酢酸ナトリウムを10mLのジクロロメタン/アセトニトリル中で周囲温度にて24時間攪拌する。次に、混合物をエバポレートし、残留物を10mLの5%の炭酸カリウム溶液と攪拌し、吸引ろ過して水で洗浄する。沈殿物をクロマトグラフィー(HPLC)で精製する。

20

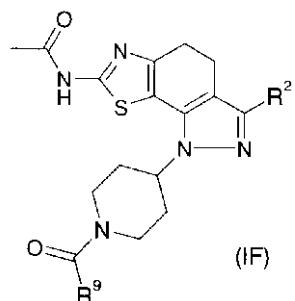
収量：43mg(39%)。HPLC-MS：方法A、RT=2.34分、 $MH^+=511/569$ 。

同様に以下の化合物を調製する。

〔表F〕

【0281】

【表 5 4】



Ex. F	R ²	R ⁹	方法	RT[分]	M+H
1			C	4.09	468
2			A	2.31	537
3			A	2.51	551
4			A	2.60	565
5			A	2.33	537

10

20

30

40

【0 2 8 2】

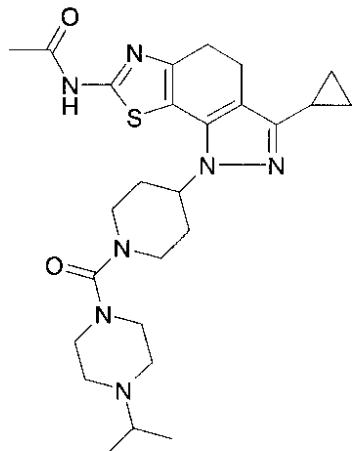
実施例19：

50

N-{3-シクロプロピル-1-[1-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-カルボニル)-ピペリジン-4-イル]-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-7-イル}-アセトアミド

【0283】

【化101】



10

20

30

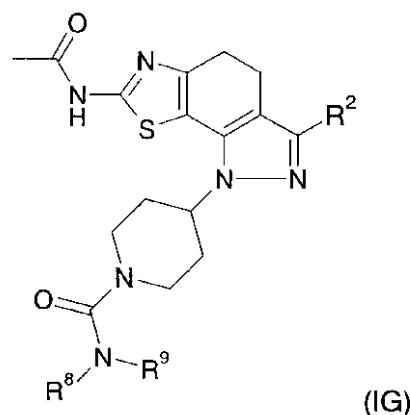
100mg(0.254mmol)のN-(3-シクロプロピル-1-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3',4':3,4]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-7-イル)-アセトアミド、25mg(0.084mmol)のトリホスゲン及び78 μ L(0.563mmol)のトリエチルアミンを20mLのジクロロメタン/テトラヒドロフランに入れて攪拌しながら1時間還流させる。次に、混合物を33mg(0.257mmol)のイソプロピル-ピペラジンと合わせて周囲温度で24時間攪拌する。次に、これをエバボレートし、残留物を10mLの10%の炭酸水素カリウム溶液と攪拌し、吸引ろ過する。沈殿物をクロマトグラフィー(HPLC)で精製する。収量：20mg(15%)。HPLC-MS：方法A、RT=2.30分、 $MH^+=512$ 。

同様に以下の化合物を調製する。

〔表G〕

【0285】

【表 5 5】



Ex G	R ²	NR ⁸ R ⁹ (=R ²²)	方法	RT [分]	M+H
1			A	1.59	538
2			A	2.41	526
3			A	2.35	538
4			A	2.28	512

10

20

30

40

【0 2 8 6】

〔生物学的試験〕

50

例として述べた式(I)の化合物は、PI3-キナーゼに対する親和性、すなわち試験における600nmol/リットル未満のIC₅₀値によって特徴づけられる。

PI3Kに対する化合物の阻害活性を決定するため、in vitroキナーゼアッセイを使用した。Sf9-細胞(*Spodoptera frugiperda*)9由来のG₁-₂-Hisとp101-GST/p110の発現及び精製については既に記載されている(Maier et al., J. Biol. Chem. 1999 (274) 29311-29317)。或いは、以下の方法を用いて該活性を決定した。

10 μ lの被験化合物を96ウェルPVDFフィルタープレート(0.45 μ M)上に置き、30 μ lの脂質ベシクル(PIP₂(0.7 μ g/ウェル)、ホスファチジルエタノールアミン(7.5 μ g/ウェル)、ホスファチジルセリン(7.5 μ g/ウェル)、スフィンゴミエリン(0.7 μ g/ウェル)及びホスファチジルコリン(3.2 μ g/ウェル)) (1~3ngのPI3Kと20~60ngのG₁-₂-Hisを含有する)と20分間インキュベートした。10 μ lの反応緩衝液(40mM Hepes, pH 7.5, 100mM NaCl, 1mM EGTA, 1mM -グリセロホスフェート, 1mM DTT, 7mM MgCl₂及び0.1% BSA; 1 μ M ATP及び0.2 μ Ci [⁻³³P]-ATP)の添加によって反応を開始し、周囲温度で120分インキュベートした。真空を利用してフィルターを通して反応溶液を吸引して200 μ lのPBSで洗浄した。50℃でプレートを乾燥させた後、50 μ lのシンチレーション液の添加後、Top-Count測定装置を用いてプレート内に残存する放射能を決定した。

【0287】

〔適応症の範囲〕

式(I)の化合物は、治療分野で可能な種々の用途によって特徴づけられることが分かった。特に、PI3-キナーゼモジュレーターとしてのその医薬活性のため本発明の式(I)の化合物が好ましく使用される当該用途について言及すべきである。

一般的に言えば、その病理がPI3-キナーゼが関与する疾患、特に炎症性及びアレルギー性疾患に適用される。特に炎症性及びアレルギー性呼吸器愁訴、胃腸管の炎症性疾患、運動器官の炎症性疾患、炎症性及びアレルギー性皮膚疾患、炎症性眼病、鼻粘膜の疾患、自己免疫反応又は腎臓の炎症に関与する炎症性又はアレルギー性の病気が挙げられる。治療は、対症的、順応的、治癒的又は予防的でよい。

特に言及するのに値する呼吸器愁訴は、慢性及び/又は閉塞性呼吸器愁訴である。本発明の式(I)の化合物は、その薬理学的特性のため、下記状態の軽減をもたらす。

- ・組織損傷
- ・気道の炎症
- ・気管支の反応性亢進
- ・炎症の結果としての肺の再構成プロセス
- ・疾患の悪化(進行)。

本発明の化合物は、特に慢性気管支炎、急性気管支炎、細菌若しくはウイルス感染又は真菌若しくは蠕虫に起因する気管支炎、アレルギー性気管支炎、毒性気管支炎、慢性閉塞性気管支炎(COPD)、喘息(内因性又はアレルギー性)、小児喘息、気管支拡張症、アレルギー性肺胞炎、アレルギー性又は非アレルギー性鼻炎、慢性副鼻腔炎、囊胞性線維症又はムコビシドーシス、-1-抗トリプシン欠損症、咳嗽、肺気腫、間質性肺疾患、例えば肺線維症、アスペスト症及び珪肺及び肺胞炎；反応性亢進気道、鼻ポリープ、肺水腫、例えば毒性肺水腫及びARDS/IRDS、種々の原因の間質性肺炎、例えば放射線誘発又は吸引起因又は感染性間質性肺炎、膠原病、例えばエリテマトーデス、全身性強皮症、サルコイドーシス又はベック病の治療用医薬を調製するために好ましい。

式(I)の化合物は、皮膚の疾患、例えば乾癬、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症(円形毛髪損失)、多形滲出性紅斑(スティーヴェンズ-ジョンソン症候群)、疱疹状皮膚炎、強皮症、白斑、発疹(じんま疹)、エリテマトーデス、濾胞性及び表面膿皮症、内因性及び外因性ざ瘡、酒さ性ざ瘡及び他の炎症性又はアレルギー性又は増殖性皮膚疾患の治療にも好適である。

さらに、式(I)の化合物は、自己免疫反応に関係する炎症性又はアレルギー性愁訴の場合、例えば炎症性腸疾患、例えばクローン病又は潰瘍性結腸炎；関節炎タイプの疾患、例えばリウマチ性又は乾癬性関節炎、骨関節炎、リウマチ性脊椎炎及び他の関節炎状態又は

10

20

30

40

50

多発性硬化症の治療用途に好適である。

【0288】

式(I)の化合物を含有する薬物で治療できる以下の一般的な炎症性又はアレルギー性疾患にも言及することができる：

- ・眼の炎症、例えば種々の結膜炎、例えば真菌又は細菌による感染に起因する結膜炎、アレルギー性結膜炎、過敏性結膜炎、薬物誘発結膜炎、角膜炎、ブドウ膜炎
- ・鼻粘膜の疾患、例えばアレルギー性鼻炎/副鼻腔炎又は鼻ポリープ
- ・炎症性又はアレルギー性状態、例えば全身性エリテマトーデス、慢性肝炎、腎臓の炎症、例えば糸球体腎炎、間質性腎炎又は特発性ネフローゼ症候群。

式(I)の化合物を含有する薬物によってその薬理活性に基づいて治療しうる他の疾患として、毒性又は敗血性ショック症候群、アテローム性動脈硬化症、中耳炎、心肥大、心不全、脳卒中、虚血性再灌流傷害又は神経変性疾患、例えばパーキンソン病又はアルツハイマー病が挙げられる。

10

【0289】

〔組み合わせ〕

単独で又は式(I)の他の活性物質と組み合わせて式(I)の化合物を使用しうる。所望により、式(I)の化合物をWと併用することもできる。ここで、Wは薬理学的に活性な物質であり、(例えば)ベータミメティック、抗コリン薬、コルチコステロイド、PDE4-インヒビター、LTD4-アンタゴニスト、EGFR-インヒビター、ドーパミンアゴニスト、H1-抗ヒスタミン薬、PAF-アンタゴニスト及びPI3-キナーゼインヒビター、好ましくはPI3-キナーゼインヒビターの中から選択される。さらに、式(I)の化合物を二種又は三種のWと併用しうる。Wの併用は、例えば以下でよい：

20

- Wは抗コリン薬、コルチコステロイド、PDE4-インヒビター、EGFR-インヒビター及びLTD4-アンタゴニストの中から選択される活性物質と併用されるベータミメティックを表し、
- Wはベータミメティック、コルチコステロイド、PDE4-インヒビター、EGFR-インヒビター及びLTD4-アンタゴニストの中から選択される活性物質と併用される抗コリン薬を表し、
- WはPDE4-インヒビター、EGFR-インヒビター及びLTD4-アンタゴニストの中から選択される活性物質と併用されるコルチコステロイドを表し、
- WはEGFR-インヒビター及びLTD4-アンタゴニストの中から選択される活性物質と併用されるPDE4-インヒビターを表し、
- WはLTD4-アンタゴニストと併用されるEGFR-インヒビターを表す。

30

【0290】

ベータミメティックとして使用する化合物は、好ましくはアルブテロール、アルフォルモテロール(arformoterol)、バンブテロール(bambuterol)、ビトルテロール、ブロキサテロール、カルブテロール、クレンブテロール、フェノテロール、ホルモテロール、ヘキソプレナリン、イブテロール(ibuterol)、イソエタリン、イソブレナリン、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、オルシブレナリン、ピルブテロール、プロカテロール、レブロテロール、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(sulphonterol)、テルブタリン、チアラミド、トルブテロール(tolubuterol)、ジンテロール(zinterol)、CHF-1035、HOKU-81、KUL-1248及び

40

- 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]-ヘキシリオキシ}-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-ベンゾイミダゾリル)-2-メチル-2-ブチルアミノ]エタノール、

50

- 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-ベンゾイミダゾリル)-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-ベンゾオキサジン-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-ベンゾオキサジン-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-ベンゾオキサジン-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-ベンゾオキサジン-8-イル]-2-{4-[3-(4-メトキシフェニル)-1,2,4-トリアゾール-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-ベンゾオキサジン-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
 の中から選択される化合物であり、任意にそのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマーの形態でよく、及び任意にその薬理学的に許容しうる酸付加塩、溶媒和物又は水和物の形態でよい。本発明によれば、ベータミメティックの酸付加塩は、好ましくはヒドロクロリド、ヒドロブロミド、ヒドロヨージド、ヒドロスルフェート、ヒドロホスフェート、ヒドロメタンスルホネート、ヒドロニトレート、ヒドロマレート、ヒドロアセテート、ヒドロシトарат、ヒドロフマレート、ヒドロタルトарат、ヒドロオキサレート、ヒドロスクシネート、ヒドロベンゾエート及びヒドロ-p-トルエンスルホネートの中から選択される。
 【0291】
 使用する抗コリン薬は、好ましくはチオトロピウム塩、好ましくは臭化物塩、オキシトロピウム塩、好ましくは臭化物塩、フルトロピウム塩、好ましくは臭化物塩、イプラトロピウム塩、好ましくは臭化物塩、グリコピロニウム塩、好ましくは臭化物塩、トロスピウム塩、好ましくは塩化物塩、トルテロジン(tolterodine)の中から選択される。上記塩において、カチオンが薬理学的に活性な成分である。上記塩は、アニオンとして好ましくは

10

20

30

40

50

塩化物、臭化物、ヨウ化物、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、硝酸、マレイン酸、酢酸、クエン酸、フマル酸、酒石酸、シュウ酸、コハク酸、安息香酸又はp-トルエンスルホン酸イオンを含有しうるが、対イオンとして塩化物、臭化物、ヨウ化物、硫酸、メタンスルホン酸又はp-トルエンスルホン酸イオンが好ましい。すべての塩の中で、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。

【0292】

他の特定化合物は以下の通りである：

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

【0293】

コルチコステロイドとして、プレドニゾロン、プレドニゾン、ブチキソコート(butixocort)プロピオネート、フルニソリド、ベクロメタゾン、トリアムシノロン、ブデソニド、フルチカゾン、モメタゾン、シクレソニド、ロフレポニド、デキサメタゾン、ベータメタゾン、デフラザコート、RPR-106541、NS-126、ST-26及び

(S)-フルオロメチル 6,9-ジフルオロ-17-[(2-フルニルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-アンドロスター-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-アンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボチオネート、
エチプレドノル(etiprednol)-ジクロロアセテート

の中から選択される化合物を使用することが好ましく、任意にそのラセミ体、エナンチオマー又はジアステレオマーの形態でよく、その塩及び誘導体の形態、その溶媒和物及び/又は水和物でよい。ステロイドに対するいずれの言及も存在しうるそのいずれの塩又は誘

10

20

30

40

50

導体、水和物又は溶媒和物に対する言及をも包含する。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、例えばナトリウム若しくはカリウム塩、スルホベンゾエート、ホスフェート、イソニコチネート、アセテート、プロピオネート、二水素ホスフェート、パルミテート、ピバレート及びフロエートでよい。

【0294】

使用しうるPDE4-インヒビターは、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(tofimilast)、プマフェントリン(pumafentriin)、リリミラスト(lirimilast)、アロフィリン(arofyllin)、アチゾラム、D-4418、Bay-198004、BY343、CP-325.366、D-4396 (Sch-351591)、AWD-12-281 (GW-842470)、NCS-613、CDP-840、D-4418、PD-168787、T-440、T-2585、V-11294A、CI-1018、CDC-801、CDC-3052、D-22888、YM-58997、Z-15370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-メチルベンゾ[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

の中から選択される化合物であり、任意にそのラセミ体、エナンチオマー又はジアステレオマーの形態でよく、任意にその薬理学的に許容しうる酸付加塩、溶媒和物及び/又は水和物の形態でよい。本発明によれば、該ベータミメティックの酸付加塩は、好ましくはヒドロクロリド、ヒドロブロミド、ヒドロヨージド、ヒドロスルフェート、ヒドロホスフェート、ヒドロメタンスルホネート、ヒドロニトレート、ヒドロマレエート、ヒドロアセテート、ヒドロシトレート、ヒドロフマレート、ヒドロタルトレート、ヒドロオキサレート、ヒドロスクシネート、ヒドロベンゾエート及びヒドロ-p-トルエンスルホネートの中から選択される。

【0295】

使用するLTD4-アンタゴニストは、好ましくはモンテルカスト、プランルカスト、ザフィルルカスト、MCC-847(ZD-3523)、MN-001、MEN-91507(LM-1507)、VUF-5078、VUF-K-8707、L-733321及び

1-(((R)-3-(2-(6,7-ジフルオロ-2-キノリニル)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、

10

20

30

40

50

[2-[[2-(4-*tert*-ブチル-2-チアゾリル)-5-ベンゾフラニル]オキシメチル]フェニル]酢酸の中から選択される化合物であり、任意にそのラセミ体、エナンチオマー又はジアステロマーの形態でよく、任意にその薬理学的に許容しうる酸付加塩、溶媒和物及び/又は水和物の形態でよい。本発明によれば、該ベータミメティックの酸付加塩は、好ましくはヒドロクロリド、ヒドロブロミド、ヒドロヨージド、ヒドロスルフェート、ヒドロホスフェート、ヒドロメタンスルホネート、ヒドロニトレート、ヒドロマレート、ヒドロアセテート、ヒドロシトレート、ヒドロフマレート、ヒドロタルトレート、ヒドロオキサレート、ヒドロスクシネート、ヒドロベンゾエート及びヒドロ-p-トルエンスルホネートの中から選択される。LTD4-アンタゴニストが任意に形成しうる塩又は誘導体とは、例えば、アルカリ金属塩、例えばナトリウム若しくはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、スルホベンゾエート、ホスフェート、イソニコチネート、アセテート、プロピオネート、二水素ホスフェート、パルミテート、ピバレート及びフロエートを意味する。

【0296】

使用しうるEGFR-インヒビターは、好ましくはセツキシマブ、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-(モルフォリン-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-(モルフォリン-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-モルフォリン-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-モルフォリン-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-モルフォリン-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-モルフォリン-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、

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-((S)-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-(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-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-(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-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-ブテン-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-エチニル-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-(モルフォリン-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-ブテン-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-モルフォリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-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-(モルフォリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-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-ブテン-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-エチニル-フェニル)アミノ]-6-{{4-(5,5-ジメチル-2-オキソ-モルフォリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-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-モルフォリン-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-モルフォリン-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-モルフォリン-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-モルフォリン-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-(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-[(モルフォリン-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、
 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、

10

20

30

40

50

- 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-[(モルフォリン-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-[(モルフォリン-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-(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-[(モルフォリン-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-エチニル-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-エチニル-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、
 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{シス-4-[(モルフォリン-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、

10

20

30

40

50

- 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-[(モルフォリン-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-エチニル-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-エチニル-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-エチニル-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-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7(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-エチニル-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-エチニル-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-エチニル-フェニル)アミノ]-6-{1-[(モルフォリン-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-モルフォリン-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-モルフォリン-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]ヘプタ-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、
 4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-{N-[(モルフォリン-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

10

20

30

40

50

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-モルフォリン-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

の中から選択される化合物であり、任意にそのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマーの形態でよく、及び任意にその薬理学的に許容しうる酸付加塩、溶媒和物又は水和物の形態でよい。本発明によれば、該ベータミメティックの好ましい酸付加塩は、ヒドロクロリド、ヒドロプロミド、ヒドロヨージド、ヒドロスルフェート、ヒドロホスフェート、ヒドロメタンスルホネート、ヒドロニトレート、ヒドロマレート、ヒドロアセテート、ヒドロシトレート、ヒドロフマレート、ヒドロタルトレート、ヒドロオキサレート、ヒドロスクシネート、ヒドロベンゾエート及びヒドロ-p-トルエンスルホネートの中から選択される。

【0297】

使用するドーパミンアゴニストは、好ましくはプロモクリプチン、カベルゴリン、ジヒドロエルゴクリプチン、リスリド、ペルゴリド、プラミペキソール、ロキシンドール、ロピニロール、タリペキソール、テルグリド及びバイオザン(viozan)の中から選択され、任意にそのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマーの形態でよく、及び任意にその薬理学的に許容しうる酸付加塩、溶媒和物又は水和物の形態でよい。本発明によれば、該ベータミメティックの好ましい酸付加塩は、ヒドロクロリド、ヒドロプロミド、ヒドロヨージド、ヒドロスルフェート、ヒドロホスフェート、ヒドロメタンスルホネート、ヒドロニトレート、ヒドロマレート、ヒドロアセテート、ヒドロシトレート、ヒドロフマレート、ヒドロタルトレート、ヒドロオキサレート、ヒドロスクシネート、ヒドロベンゾエート及びヒドロ-p-トルエンスルホネートの中から選択される。

使用しうるH1-抗ヒスタミン薬は、好ましくはエピナスチン、セチリジン、アゼラスチン、フェキソフェナジン、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、ジメチジン、クレマスチン、バミピン、セキシクロロフェニラミン(cex chlorpheniramine)、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、デスロラチジン(desloratidine)及びメクロジン(meclozine)の中から選択される化合物であり、任意にそのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマーの形態でよく、及び任意にその薬理学的に許容しうる酸付加塩、溶媒和物又は水和物の形態でよい。本発明によれば、該ベータミメティックの好ましい酸付加塩は、ヒドロクロリド、ヒドロプロミド、ヒドロヨージド、ヒドロスルフェート、ヒドロホスフェート、ヒドロメタンスルホネート、ヒドロニトレート、ヒドロマレート、ヒドロアセテート、ヒドロシトレート、ヒドロフマレート、ヒドロタルトレート、ヒドロオキサレート、ヒドロスクシネート、ヒドロベンゾエート及びヒドロ-p-トルエンスルホネートの中から選択される。

【0298】

使用するPAF-アンタゴニストは、好ましくは

4-(2-クロロフェニル)-9-メチル-2-[3(4-モルフォリニル)-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-モルフォリニル)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

の中から選択される化合物であり、任意にそのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマーの形態でよく、及び任意にその薬理学的に許容しうる酸付加塩、溶媒和物又は水和物の形態でよい。本発明によれば、該ベータミメティックの好ましい酸付加塩は、ヒドロクロリド、ヒドロプロミド、ヒドロヨージド、ヒドロスルフェート、ヒドロホスフェート、ヒドロメタンスルホネート、ヒドロニトレート、ヒドロマレート、ヒドロアセテート、

10

20

30

40

50

ヒドロシトレート、ヒドロフマレート、ヒドロタルトレート、ヒドロオキサレート、ヒドロスクシネート、ヒドロベンゾエート及びヒドロ-p-トルエンスルホネートの中から選択される。

【0299】

使用するPI3-キナーゼ- -インヒビターは、好ましくは下記化合物：

IC87114、2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-(2-クロロフェニル)-6.7-ジメトキシ-3H-キナゾリン-4-オン；2-(6-アミノプリン-o-イルメチル)-6-プロモ-3-(2-クロロフェニル)-3H-キナゾリン-4-オン；2-(6-アミノプリン-o-イルメチル)-3-(2-クロロフェニル)-7-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン；2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-6-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-3H-キナゾリン-4-オン；2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-(2-クロロフェニル)-5-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン；2-(6-アミノプリン-o-イルメチル)-5-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-3H-キナゾリン-4-オン；2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-(2-クロロフェニル)-5-メチル-3H-キナゾリン-4-オン；2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-8-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-3H-キナゾリン-4-オン；2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-ビフェニル-2-イル-5-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン；5-クロロ-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン；5-クロロ-3-(2-フルオロフェニル)-2-(9H-プリン-6-イル-スルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン；2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-5-クロロ-3-(2-フルオロフェニル)-3H-キナゾリン-4-オン；3-ビフェニル-2-イル-5-クロロ-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン；5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-(9H-プリン-6-イル-スルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン；3-(2-クロロフェニル)-5-フルオロ-2-(9H-プリン-6-イル-スルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン；3-(2-クロロフェニル)-6.7-ジメトキシ-2-(9H-プリン-6-イル-スルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン；6-プロモ-3-(2-クロロフェニル)-2-(9H-プリン-6-イル-スルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン；3-(2-クロロフェニル)-8-トリフルオロメチル-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン；3-(2-クロロフェニル)-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-ベンゾ[g]キナゾリン-4-オン；6-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-2-(9H-プリン-6-イル-スルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン；8-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-2-(9H-プリン-6-イル-スルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン；3-(2-クロロフェニル)-7-フルオロ-2-(9H-プリン-6-イル-スルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン；3-(2-クロロフェニル)-7-ニトロ-2-(9H-プリン-6-イル-スルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン；3-(2-クロロフェニル)-6-ヒドロキシ-2-(9H-プリン-6-イル-スルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン；5-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-2-(9H-プリン-6-イル-スルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン；3-(2-クロロフェニル)-5-メチル-2-(9H-プリン-6-イル-スルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン；3-(2-クロロフェニル)-6.7-ジフルオロ-2-(9H-プリン-6-イル-スルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン；3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-(9H-プリン-6-イル-スルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン；2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-(2-イソプロピルフェニル)-5-メチル-3H-キナゾリン-4-オン；2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-5-メチル-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン；3-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-2-(9H-プリン-6-イル-スルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン；2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-5-クロロ-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン；40
3-(2-アミノ-9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3-シクロプロピル-5-メチル-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン；2-(2-アミノ-9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3-シクロプロピルメチル-5-メチル-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン；2-(2-アミノ-9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3-シクロプロピルメチル-5-メチル-3H-キナゾリン-4-オン；5-メチル-3-フェネチル-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン；2-(2-アミノ-9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-5-メチル-3-フェネチル-3H-キナゾリン-4-オン；3-シクロペンチル-5-メチル-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン；50
3-シクロペンチル-5-メチル-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン；

H-キナゾリン-4-オン; 2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-シクロペンチル-5-メチル-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロピリジン-3-イル)-5-メチル-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン; 2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-(2-クロロピリジン-3-イル)-5-メチル-3H-キナゾリン-4-オン; 3-メチル-4-[5-メチル-4-オキソ-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-4H-キナゾリン-3-イル]-安息香酸; 3-シクロプロピル-5-メチル-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン; 2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-シクロプロピル-5-メチル-3H-キナゾリン-4-オン; 5-メチル-3-(4-ニトロベンジル)-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン; 3-シクロヘキシル-5-メチル-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン; 2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-シクロヘキシル-5-メチル-3H-キナゾリン-4-オン; 2-(2-アミノ-9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3-シクロヘキシル-5-メチル-3H-キナゾリン-4-オン; 5-メチル-3-(E-2-フェニルシクロプロピル)-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロフェニル)-5-フルオロ-2-[(9H-プリン-6-イルアミノ)メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 2-[(2-アミノ-9H-プリン-6-イルアミノ)メチル]-3-(2-クロロフェニル)-5-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 5-メチル-2-[(9H-プリン-6-イルアミノ)メチル]-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン; 2-[(2-アミノ-9H-プリン-6-イルアミノ)メチル]-5-メチル-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン; 2-[(2-フルオロ-9H-プリン-6-イルアミノ)メチル]-5-メチル-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン; (2-クロロフェニル)-ジメチルアミノ-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン; 5-(2-ベンジルオキシエトキシ)-3-(2-クロロフェニル)-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イルメチル 6-アミノプリン-9-カルボキシレート; N-[3-(2-クロロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イルメチル]-2-(9H-プリン-6-イルスルファニル)-アセトアミド; 2-[1-(2-フルオロ-9H-プリン-6-イルアミノ)エチル]-5-メチル-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン; 5-メチル-2-[1-(9H-プリン-6-イルアミノ)エチル]-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン; 2-(6-ジメチルアミノプリン-9-イルメチル)-5-メチル-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン; 5-メチル-2-(2-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-プリン-7-イルメチル)-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン; 5-メチル-2-(2-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-プリン-9-イルメチル)-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン; 2-(アミノ-ジメチルアミノプリン-9-イルメチル)-5-メチル-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン; 2-(2-アミノ-9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-5-メチル-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン; 2-(4-アミノ-1,3,5-トリアジン-2-イルスルファニルメチル)-5-メチル-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン; 5-メチル-2-(7-メチル-7H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン; 5-メチル-2-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリミジン-4-イルスルファニルメチル)-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン; 5-メチル-2-プリン-7-イルメチル-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン; 5-メチル-2-プリン-9-イルメチル-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン; 5-メチル-2-(9-メチル-9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン; 2-(2,6-ジアミノ-ピリミジン-4-イルスルファニルメチル)-5-メチル-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン; 5-メチル-2-(5-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1.5-a]ピリミジン-7-イルスルファニルメチル)-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン; 5-メチル-2-(2-メチルスルファニル-9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン; 2-(2-ヒドロキシ-9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-5-メチル-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン; 5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニルメチル)-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン; 5-メチル-3-o-トリル-2-(H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン; 2-(2-アミノ-6-クロロ-プリン-9-イルメチル)-5-メチル-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン; 2-(6-アミノプリン-7-イルメチル)-5-メチル-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン; 2-(7-アミノ-1,2,3-トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-3-イル-メチル)-5-メチル-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン; 2-(7-アミノ-1,2,3-トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-1-イル-メチル)-5-メチル-3-o-トリル-3H-キナゾリ 10
 20
 30
 40
 50

ン-4-オン；2-(6-アミノ-9H-プリン-2-イルスルファニルメチル)-5-メチル-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン；2-(2-アミノ-6-エチルアミノ-ピリミジン-4-イルスルファニルメチル)-5-メチル-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン；2-(3-アミノ-5-メチルスルファニル-1,2,4-トリアゾール-1-イル-メチル)-5-メチル-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン；2-(5-アミノ-3-メチルスルファニル-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-5-メチル-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン；5-メチル-2-(6-メチルアミノプリン-9-イルメチル)-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン；2-(6-ベンジルアミノプリン-9-イルメチル)-5-メチル-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン；2-(2,6-ジアミノプリン-9-イルメチル)-5-メチル-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン；5-メチル-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン；3-isoブチル-5-メチル-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン；N-{2-[5-メチル-4-オキソ-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-4H-キナゾリン-3-イル]-フェニル}-アセトアミド；5-メチル-3-(E-2-メチル-シクロヘキシル)-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン；2-[5-メチル-4-オキソ-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-4H-キナゾリン-3-イル]-安息香酸；3-{2-[(2-ジメチルアミノエチル)メチルアミノ]フェニル}-5-メチル-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン；3-(2-クロロフェニル)-5-メトキシ-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン；3-(2-クロロフェニル)-5-(2-モルフォリン-4-イル-エチルアミノ)-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン；3-ベンジル-5-メトキシ-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン；2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-(2-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-3H-キナゾリン-4-オン；2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-(2-ヒドロキシフェニル)-5-メチル-3H-キナゾリン-4-オン；2-(1-(2-アミノ-9H-プリン-6-イルアミノ)エチル)-5-メチル-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン；5-メチル-2-[1-(9H-プリン-6-イルアミノ)プロピル]-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン；2-(1-(2-フルオロ-9H-プリン-6-イルアミノ)プロピル)-5-メチル-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン；2-(1-(2-アミノ-9H-プリン-6-イルアミノ)プロピル)-5-メチル-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン；2-(2-ベンジルオキシ-1-(9H-プリン-6-イルアミノ)エチル)-5-メチル-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン；2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-5-メチル-3-{2-(1-メチルビロリジン-2-イル)-エトキシ}-フェニル}-3H-キナゾリン-4-オン；2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-(2-(3-ジメチルアミノ-プロポキシ)-フェニル)-5-メチル-3H-キナゾリン-4-オン；2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-5-メチル-3-(2-プロパ-2-イニルオキシフェニル)-3H-キナゾリン-4-オン；2-(2-(1-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-5-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-フェノキシ)-アセトアミド；5-クロロ-3-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-2-[1-(9H-プリン-6-イルアミノ)-プロピル]-3H-キナゾリン-4-オン；3-フェニル-2-[1-(9H-プリン-6-イルアミノ)-プロピル]-3H-キナゾリン-4-オン；5-フルオロ-3-フェニル-2-[1-(9H-プリン-6-イルアミノ)-エチル]-3H-キナゾリン-4-オン；3-(2-3-ジフルオロ-フェニル)-5-メチル-2-[1-(9H-プリン-6-イルアミノ)-エチル]-3H-キナゾリン-4-オン；5-メチル-3-フェニル-2-[1-(9H-プリン-6-イルアミノ)-エチル]-3H-キナゾリン-4-オン；3-(3-クロロ-フェニル)-5-メチル-2-[1-(9H-プリン-6-イルアミノ)-エチル]-3H-キナゾリン-4-オン；5-メチル-3-フェニル-2-[(9H-プリン-6-イルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン；2-[(2-アミノ-9H-プリン-6-イルアミノ)-メチル]-3-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-5-メチル-3H-キナゾリン-4-オン；3-{2-[(2-ジエチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-フェニル}-5-メチル-2-[(9H-プリン-6-イルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン；5-クロロ-3-(2-フルオロ-フェニル)-2-[(9H-プリン-6-イルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン；5-クロロ-3-(2-フルオロ-フェニル)-2-[(9H-プリン-6-イルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン；5-クロロ-2-[(9H-プリン-6-イルアミノ)-メチル]-3-o-トリル-10

10

20

30

40

50

3H-キナゾリン-4-オン；5-クロロ-3-(2-クロロ-フェニル)-2-[(9H-プリン-6-イルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン；6-フルオロ-3-(3-フルオロ-フェニル)-2-[1-(9H-プリン-6-イルアミノ)-エチル]-3H-キナゾリン-4-オン；2-[1-(2-アミノ-9H-プリン-6-イルアミノ)-エチル]-5-クロロ-3-(3-フルオロ-フェニル)-3H-キナゾリン-4-オンの中から選択される化合物並びにその薬理学的に許容しうる塩及び溶媒和物である。

【0300】

〔製剤〕

本発明の化合物を経口、経皮、吸入、腸管外又は舌下経路で投与することができる。本発明の化合物は、通常の製剤、例えば基本的に不活性な医薬担体と有効用量の活性物質とから成る組成物、例えば錠剤、コーティング錠、カプセル剤、ロゼンジ剤、散剤、溶液、懸濁液、エマルション、シロップ剤、座剤、経皮システム等の活性成分として存在する。本発明の化合物の有効用量は、経口投与では0.1～5000、好ましくは1～500、さらに好ましくは5～300mg/用量であり、静脈内、皮下又は筋肉内投与では0.001～50、好ましくは0.1～10mg/用量である。吸入用製剤の例として、吸入用散剤、噴霧剤含有計量エアゾル剤又は噴霧剤フリー吸入溶液が挙げられる。本発明の範囲内では、用語噴霧剤フリー吸入溶液は、濃縮物又は無菌のすぐに使える吸入溶液をも包含する。吸入用途では、散剤、エタノール溶液又は水溶液の使用が好ましい。吸入のため、本発明によれば、0.01～1.0、好ましくは0.1～0.5%の活性物質を含有する溶液が好適である。本発明の化合物を注射用溶液として、好ましくは生理食塩水又は栄養食塩水で使用することもできる。

本発明の化合物を単独で使用又は本発明の他の活性物質と併用してよく、任意に他の薬理学的に活性な物質と併用してもよい。好適な製剤として、例えば、錠剤、カプセル剤、座剤、シロップ剤、エマルション又は散剤が挙げられる。例えば、活性物質を既知の賦形剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム若しくはラクトース等の不活性な希釈剤、トウモロコシデンプン若しくはアルギン酸等の崩壊剤、デンプン若しくはゼラチン等の結合剤、ステアリン酸マグネシウム若しくはタルク等の潤沢剤及び/又はカルボキシメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、若しくはポリ酢酸ビニル等の徐放用薬剤と混合することによって、対応する錠剤を得ることができる。錠剤が数層含んでもよい。

従って、錠剤と同様に作製したコアを錠剤コーティングに常用される物質、例えばコリドン又はシェラック、アラビアゴム、タルク、二酸化チタン又は糖でコーティングすることによってコーティング錠を調製できる。徐放を達成するか又は非適合を防止するため、コアがいくつかの層から成ってもよい。同様に、錠剤コーティングがいくつかの層から成り、おそらく錠剤について述べた上記賦形剤を用いて徐放を達成することができる。

【0301】

本発明の活性物質又はその組合せを含有するシロップ剤は、さらにサッカリン、シクラメート、グリセロール又は糖などの甘味料及び風味向上剤、例えばバニリン又はオレンジエキス等の調味料を含有しうる。シロップ剤は、ナトリウムカルボキシメチルセルロース等の懸濁助剤若しくは増粘剤、例えば、脂肪アルコールとエチレンオキシドの濃縮生成物のような湿潤剤、又はp-ヒドロキシベンゾエート等の保存剤をも含有しうる。

常法により、例えばp-ヒドロキシベンゾエート等の保存剤、又はエチレンジアミン四酢酸のアルカリ金属塩などの安定剤を添加して注射用溶液を調製して、注射バイアル又はアンプルに移す。

例えば、活性物質又は活性物質の組合せをラクトース又はソルビトール等の不活性な担体と混合し、混合物をゼラチンカプセルに詰めることによって、1種以上の活性物質又は活性物質の組合せを含有するカプセル剤を調製することができる。

例えば、座剤の目的で提供される担体、例えば中性脂肪又はポリエチレングリコール若しくはその誘導体と混合することによって、適切な座剤を調製することができる。

【0302】

本発明に従って使用しうる吸入用散剤は、本発明の活性物質をそれ単独で、又は適切な薬理学的に許容しうる賦形剤との混合物中に含有しうる。

本発明の活性物質が薬理学的に許容しうる賦形剤との混合物中に存在する場合、以下の

10

20

30

40

50

生理学的に許容しうる賦形剤を用いて本発明のこれらの吸入用散剤を調製しうる：単糖類(例えばグルコース又はアラビノース)、二糖類(例えばラクトース、サッカロース、マルトース)、オリゴ糖及び多糖類(例えばデキストラン)、ポリアルコール(例えばソルビトール、マンニトール、キシリトール)、塩(例えば塩化ナトリウム、炭酸カルシウム)又はこれらの賦形剤の混合物。好ましくは、単糖類又は多糖類を使用するが、ラクトース又はグルコースの使用が好ましく、特に、排他的ではないが、その水和物の形態で使用する。本発明の目的では、ラクトースが特に好ましい賦形剤であり、ラクトースー水和物が最も特に好ましい。

本発明の吸入用散剤の範囲内では、賦形剤は250 μm まで、好ましくは10~150 μm 、最も好ましくは15~80 μm の最大平均粒径を有する。ある場合には、1~9 μm までの平均粒径を有する微細な賦形剤フラクションを上記賦形剤に加えるのが適しているようである。これらの微細な賦形剤も前述した可能な賦形剤の群から選択される。最後に、本発明の吸入用散剤を調製するため、好ましくは平均粒径が0.5~10 μm 、さらに好ましくは1~5 μm の本発明の微粉化活性物質を前記賦形剤混合物に添加する。粉碎及び微粉化して最後に成分を一緒に混合することによって本発明の吸入用散剤を製造する方法は、先行技術から既知である。

先行技術から既知の吸入器を用いて本発明の吸入用散剤を投与することができる。

本発明の、噴霧ガスを含有する吸入エアゾル剤は、噴霧ガスに溶かした或いは分散形態の本発明の活性物質を含有しうる。吸入エアゾル剤を調製するために使用しうる噴霧ガスは先行技術から既知である。適切な噴霧ガスは、炭化水素、例えばn-プロパン、n-ブタン又はイソブタン及びハロ炭化水素、例えばメタン、エタン、プロパン、ブタン、シクロプロパン又はシクロブタンのフッ化誘導体の中から選択される。上記噴霧ガスをそれ単独又は混合物で使用しうる。特に好ましい噴霧ガスは、TG134a及びTG227並びにその混合物から選択されるハロゲン化アルカン誘導体である。

噴霧剤駆動型吸入エアゾル剤は、他の成分、例えば共溶媒、安定剤、界面活性剤、抗酸化剤、潤沢剤及びpH調整剤を含んでもよい。すべてのこれらの成分は技術上周知である。

上述した本発明の噴霧剤駆動型吸入エアゾル剤は、技術上周知の吸入器(MDI=計量吸入器)を用いて投与される。

さらに、噴霧剤フリー吸入溶液及び懸濁液の形態で本発明の活性物質を投与しうる。使用する溶媒は、水溶液又はアルコール溶液、好ましくはエタノール溶液でよい。溶媒は水単独又は水とエタノールの混合物でよい。水に対するエタノールの比率は、限定するものではないが、最大、好ましくは70容量パーセントまで、さらに好ましくは60容量パーセントまで、最も好ましくは30容量パーセントまでである。残りの体積は水で構成される。本発明の活性物質を含有する溶液又は懸濁液は、適切な酸を用いて好ましくは2~7、好ましくは2~5のpHに調整される。無機又は有機酸から選択される酸を用いてpHを調整することができる。特に好適な無機酸の例として、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸及び/又はリン酸が挙げられる。特に好適な有機酸として、アスコルビン酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、酢酸、ギ酸及び/又はプロピオン酸などが挙げられる。好ましい無機酸は塩酸及び硫酸である。活性物質の1つと既に酸付加塩を形成した酸を使用することもできる。有機酸のうち、アスコルビン酸、フマル酸及びクエン酸が好ましい。所望により、特に酸がその酸性にする性質とは別に他の特性を有する場合、例えば、クエン酸又はアスコルビン酸など、調味料、抗酸化剤又は錯化剤として、上記酸の混合物を使用してよい。本発明では、塩酸を用いてpHを調整することが特に好ましい。

これらの製剤では、安定剤又は錯化剤としてのエデト酸(EDTA)又はその既知塩の1つ、エデト酸ナトリウムの添加を任意に省いてよい。他の実施形態は、この化合物又はこれらの化合物を含有しうる。好ましい実施形態では、エデト酸ナトリウムに基づく含量は100g/100ml未満、好ましくは50mg/100ml未満、さらに好ましくは20mg/100ml未満である。一般に、エデト酸ナトリウムの含量が0~10mg/100mlの吸入溶液が好ましい。

共溶媒及び/又は他の賦形剤を噴霧フリー吸入溶液に加えてよい。好ましい共溶媒はヒドロキシリル基又は他の極性基を含むもの、例えばアルコール - 特にイソプロピルアルコー

10

20

30

40

50

ル、グリコール - 特にプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリコールエーテル、グリセロール、ポリオキシエチレンアルコール及びポリオキシエチレン脂肪酸エステルである。この文脈の用語賦形剤及び添加剤は、活性物質ではないが、活性物質の製剤の質的特性を向上させるため、薬理学的に適切な溶媒中で活性物質と配合しうるいずれの薬理学的に許容しうる物質をも意味する。好ましくは、これらの物質は、薬理作用を持たないか、或いは所望の療法との関係で、明らかな薬理作用を持たないか又は少なくとも望ましくない薬理作用を有さない。賦形剤及び添加剤として、例えば、界面活性剤、例えば大豆レシチン、オレイン酸、ソルビタンエステル、例えばポリソルベート、ポリビニルピロリドン、他の安定剤、錯化剤、抗酸化剤及び/又は完成医薬製剤の有効期限を保証又は延長する保存剤、調味料、ビタミン及び/又は技術上周知の他の添加剤が挙げられる。添加剤は、等張剤として塩化ナトリウムなどの薬理学的に許容しうる塩をも包含する。

好ましい賦形剤として、例えば、アスコルビン酸 (pHを調整するために既に使用されていないことを条件として)、ビタミンA、ビタミンE、トコフェロール及び同様のビタミン並びに人体内に存在するプロビタミン等の抗酸化剤が挙げられる

保存剤を用いて病原の混入から製剤を保護することができる。適切な保存剤は、技術上周知のもの、特に塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム又は安息香酸若しくは安息香酸塩、例えば先行技術から分かる濃度の安息香酸ナトリウムである。上述した保存剤は、好ましくは50mg/100mlまで、さらに好ましくは5~20mg/100mlの濃度で存在する。

好ましい製剤は、溶媒の水と本発明の活性物質に加え、塩化ベンザルコニウムとエデト酸ナトリウムのみを含む。別の好ましい実施形態では、エデト酸ナトリウムがない。

治療的に有効な1日の用量は、成人について1~2000mg、好ましくは10~500mgである。

【0303】

以下の例は本発明の範囲を限定することなく本発明を説明する。

〔医薬製剤の例〕

A)	錠剤	1錠当たり
	活性物質	100mg
	ラクトース	140mg
	トウモロコシデンプン	240mg
	ポリビニルピロリドン	15mg
	ステアリン酸マグネシウム	<u>5mg</u>
		500mg

微粉碎活性物質、ラクトース及びいくらかのコーンスター(トウモロコシデンプン)と一緒に混合する。混合物を篩ってからポリビニルピロリドンの水溶液で湿らせ、混練し、湿式顆粒化して乾燥させる。この顆粒、残りのコーンスター及びステアリン酸マグネシウムを篩って一緒に混合する。混合物を圧縮して適切な形状と大きさの錠剤を形成する。

B)	錠剤	1錠当たり
	活性物質	80mg
	コーンスター	190mg
	ラクトース	55mg
	微結晶性セルロース	35mg
	ポリビニルピロリドン	15mg
	ナトリウム-カルボキシメチルデンプン	23mg
	ステアリン酸マグネシウム	<u>2mg</u>
		400mg

微粉碎活性物質、いくらかのコーンスター、ラクトース、微結晶性セルロース及びポリビニルピロリドンと一緒に混合し、混合物を篩い、残りのコーンスターと水で仕上げて顆粒を形成し、乾燥させて篩う。ナトリウム-カルボキシメチルデンプンとステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、混合物を圧縮して適切な大きさの錠剤を形成する。

C)	コーティング錠	1錠当たり

活性物質	5mg
コーンスター ^チ	41.5mg
ラクトース	30mg
ポリビニルピロリドン	3mg
ステアリン酸マグネシウム	<u>0.5mg</u> 80mg

活性物質、コーンスター^チ、ラクトース及びポリビニルピロリドンを徹底的に混合して水で湿らせる。この湿潤塊を1mmのメッシュサイズの篩いに押し通し、約45¹⁰で乾燥させてから該顆粒を同じ篩いに通す。ステアリン酸マグネシウムを混ぜ入れた後、錠剤製造機で直径6mmの凸面錠剤コアを打錠する。このようにして作製した錠剤コアを、基本的に糖とタルクから成る被覆剤でコーティングする。完成コーティング錠をワックスで磨く。

D) カプセル剤 1カプセル当たり

活性物質	50mg
コーンスター ^チ	268.5mg
ステアリン酸マグネシウム	<u>1.5mg</u> 320mg

活性物質とコーンスター^チを混合して水で湿らせる。この湿潤塊を篩って乾燥させる。乾燥顆粒を篩ってステアリン酸マグネシウムと混合する。完成混合物を1号サイズの硬ゼラチンカプセルに詰める。

E) アンプル溶液

活性物質	50mg
塩化ナトリウム	50mg
注射用水	5ml

活性物質をそれ自体のpH又は任意にpH5.5~6.5で水に溶かし、塩化ナトリウムを加えて等張にする。得られた溶液を熱源なしでろ過し、ろ液を無菌条件下でアンプルに移してから殺菌して融合によって密封する。アンプルは5mg、25mg及び50mgの活性物質を含む。

F) 座剤

活性物質	50mg
固体脂肪	<u>1650mg</u>
	1700mg

硬い脂肪を融かす。40³⁰にて、粉碎活性物質を均一に分散させる。これを38³⁰に冷ましてわずかに冷却した座剤型に注ぐ。

G) 経口懸濁液

活性物質	50mg
ヒドロキシエチルセルロース	50mg
ソルビン酸	5mg
ソルビトール(70%)	600mg
グリセロール	200mg
調味料	15mg
水を加えて	5mlへ

蒸留水を70⁴⁰に加熱する。その中に攪拌しながらヒドロキシエチル-セルロースを溶かす。ソルビトール溶液とグリセロールを添加後、混合物を周囲温度に冷ます。周囲温度で、ソルビン酸、調味料及び50mgの活性物質を加える。懸濁液から空気を除去するため、懸濁液を攪拌して排気する。

H) 計量エアゾル剤(懸濁液)

活性物質	0.3wt.%
ソルビトラントリオレート(sorbitan trioleate)	0.6wt.%
HFA134A:HFA227 2:1	99.1wt.%

計量バルブを備えた通常のエアゾル容器に懸濁液を移す。好みしくは、1スプレーで50⁵⁰μlの懸濁液を送達する。所望により、より高用量で活性物質を計量してもよい。

I) 計量エアゾル剤(溶液)

活性物質	0.3wt.%
無水エタノール	20wt.%
HCl水溶液(0.01mol/l)	2.0wt.%
HFA134A	77.7wt.%

個々の成分を一緒に混合することによって、常法で溶液を作製する。

J) 吸入用散剤

活性物質	80 μg
ラクトースー水和物を加えて	10mgへ

個々の成分を一緒に混合することによって、常法で吸入用散剤を作製する。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/EP2007/052916
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D513/04 A61K31/429 A61P29/00		
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		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2006/040281 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G) 20 April 2006 (2006-04-20) claim 1 -----	1-9
P, X	WO 2006/040279 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G) 20 April 2006 (2006-04-20) page 4, line 1 - line 9 claim 1 -----	1-34
X	WO 01/57008 A (BASF AKTIENGESELLSCHAFT; CUSACK, KEVIN, P; SCOTT, BARBARA; ARNOLD, LEE) 9 August 2001 (2001-08-09) page 1, line 22 - line 34 page 144 - page 145; example 278 example 279 claim 1 -----	1-34
	-/-	
<input checked="" 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 August 2007	10/08/2007	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5518 Patenttaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Bissmire, Stewart	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/052916

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 103 44 223 A1 (MERCK PATENT GMBH) 21 April 2005 (2005-04-21) paragraph [0002] -----	10-34

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2007/052916

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2006040281	A 20-04-2006	AR	051743 A1	07-02-2007
		AU	2005293609 A1	20-04-2006
		CA	2579288 A1	20-04-2006
WO 2006040279	A 20-04-2006	AU	2005293607 A1	20-04-2006
		CA	2579279 A1	20-04-2006
		EP	1802636 A1	04-07-2007
		US	2006100254 A1	11-05-2006
		US	2006106013 A1	18-05-2006
WO 0157008	A 09-08-2001	AR	030189 A1	13-08-2003
		AU	3669801 A	14-08-2001
		BG	107062 A	30-04-2003
		BR	0108085 A	18-03-2003
		CA	2398754 A1	09-08-2001
		CN	1422262 A	04-06-2003
		EP	1254123 A1	06-11-2002
		HU	0300359 A2	28-06-2003
		JP	2003521543 T	15-07-2003
		MX	PA02007632 A	23-08-2004
		NO	20023713 A	04-10-2002
		PL	357099 A1	12-07-2004
		SK	12712002 A3	04-02-2003
		ZA	200206235 A	13-02-2004
DE 10344223	A1 21-04-2005	AU	2004281879 A1	28-04-2005
		CA	2539767 A1	28-04-2005
		EP	1664039 A1	07-06-2006
		WO	2005037829 A1	28-04-2005
		JP	2007506687 T	22-03-2007
		US	2006281762 A1	14-12-2006

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2007/052916

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07D513/04 A61K31/429 A61P29/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07D

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, WPI Data, PAJ, BIOSIS, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	WO 2006/040281 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G) 20. April 2006 (2006-04-20) Anspruch 1 -----	1-9
P, X	WO 2006/040279 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G) 20. April 2006 (2006-04-20) Seite 4, Zeile 1 - Zeile 9 Anspruch 1 -----	1-34
X	WO 01/57008 A (BASF AKTIENGESELLSCHAFT; CUSACK, KEVIN, P; SCOTT, BARBARA; ARNOLD, LEE) 9. August 2001 (2001-08-09) Seite 1, Zeile 22 - Zeile 34 Seite 144 - Seite 145; Beispiel 278 Beispiel 279 Anspruch 1 ----- -/-	1-34

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen 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 anderes 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 Prinzipes 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 erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *' Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher 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 nahelegend ist
- *' & Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendetermin des Internationalen Recherchenberichts
2. August 2007	10/08/2007
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Bissmire, Stewart

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2007/052916

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 103 44 223 A1 (MERCK PATENT GMBH) 21. April 2005 (2005-04-21) Absatz [0002] -----	10-34

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2007/052916

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 2006040281	A	20-04-2006	AR	051743 A1		07-02-2007
			AU	2005293609 A1		20-04-2006
			CA	2579288 A1		20-04-2006
WO 2006040279	A	20-04-2006	AU	2005293607 A1		20-04-2006
			CA	2579279 A1		20-04-2006
			EP	1802636 A1		04-07-2007
			US	2006100254 A1		11-05-2006
			US	2006106013 A1		18-05-2006
WO 0157008	A	09-08-2001	AR	030189 A1		13-08-2003
			AU	3669801 A		14-08-2001
			BG	107062 A		30-04-2003
			BR	0108085 A		18-03-2003
			CA	2398754 A1		09-08-2001
			CN	1422262 A		04-06-2003
			EP	1254123 A1		06-11-2002
			HU	0300359 A2		28-06-2003
			JP	2003521543 T		15-07-2003
			MX	PA02007632 A		23-08-2004
			NO	20023713 A		04-10-2002
			PL	357099 A1		12-07-2004
			SK	12712002 A3		04-02-2003
			ZA	200206235 A		13-02-2004
DE 10344223	A1	21-04-2005	AU	2004281879 A1		28-04-2005
			CA	2539767 A1		28-04-2005
			EP	1664039 A1		07-06-2006
			WO	2005037829 A1		28-04-2005
			JP	2007506687 T		22-03-2007
			US	2006281762 A1		14-12-2006

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 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 11/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 17/14 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 27/14 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 27/14	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
	A 6 1 P 19/02	
	A 6 1 P 29/00 1 0 1	

(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,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,MG,MK,MN,MW,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 100114007

弁理士 平山 孝二

(74)代理人 100152032

弁理士 新谷 雅史

(72)発明者 グラウエルト マッティアス

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ピベラッハ オステルベルクシュトラーセ 1 0

(72)発明者 マイアー ウド

ドイツ連邦共和国 8 9 2 5 0 ゼンデン ビールヴェーク 1 9

(72)発明者 ホフマン マッティアス

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 1 ミッテルピベラッハ ゾンネンヴェーク 1 7

(72)発明者 ショイエラー シュテファン

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 7 ヴァルトハウゼン ハンス ヴァンナー ヴェーク 2 1

(72)発明者 イエルゲンセン アンネ テー

デンマーク デーコー 2 4 5 0 ケーベンハavn エスヴェー ハー ヴェー ロルステッズ ヴ
エイ 3 4 テーヴェー

(72)発明者 パウチ アレクサンデル

ドイツ連邦共和国 8 9 0 7 5 ウルム オホゼンシュタイゲ 4 2

(72)発明者 ブランドル トリクシ

スイス ツェーハー 4 0 5 6 バーゼル ムルバッハーシュトラーセ 2 7

(72)発明者 ヘンケ クリストフ

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 8 イングルハイム アム ライン テュルニールシュトラーセ 4
3

(72)発明者 ブライトフェルダー シュテッフェン

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 8 アッテンヴァイラー パノラマシュトラーセ 1

(72)発明者 アーブ クラウス

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 1 ミッテルビベラッハ モーツアルトシュトラーセ 3 9

(72)発明者 ピーパー ミヒヤエル

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ バイント 1 2

(72)発明者 プラグスト インゴ

ドイツ連邦共和国 8 1 4 7 9 ミュンヘン フランツ カイム シュトラーセ 4

F ターム(参考) 4C072 AA01 AA07 BB02 BB06 CC03 CC16 EE13 FF04 GG01 GG08

HH01 HH05 HH07 HH08 JJ03 MM10 UU01

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB27 MA01 MA04 MA13 MA17 MA22

MA23 MA31 MA32 MA35 MA37 MA43 MA52 MA55 MA56 MA57

MA60 MA63 MA66 NA14 ZA01 ZA33 ZA34 ZA59 ZA66 ZA68

ZA75 ZA81 ZA89 ZA92 ZA96 ZB07 ZB11 ZB13 ZB15

【要約の続き】

【選択図】なし