

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4532071号
(P4532071)

(45) 発行日 平成22年8月25日(2010.8.25)

(24) 登録日 平成22年6月18日(2010.6.18)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 237/04	(2006.01)	C07D 237/04
C07D 403/12	(2006.01)	C07D 403/12
A61K 31/50	(2006.01)	A61K 31/50
A61K 31/501	(2006.01)	A61K 31/501
A61K 31/5377	(2006.01)	A61K 31/5377

請求項の数 10 (全 92 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-552911 (P2002-552911)
(86) (22) 出願日	平成13年12月19日 (2001.12.19)
(65) 公表番号	特表2004-519450 (P2004-519450A)
(43) 公表日	平成16年7月2日 (2004.7.2)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2001/015070
(87) 國際公開番号	W02002/051814
(87) 國際公開日	平成14年7月4日 (2002.7.4)
審査請求日	平成16年12月17日 (2004.12.17)
(31) 優先権主張番号	100 64 997.1
(32) 優先日	平成12年12月23日 (2000.12.23)
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)

前置審査

(73) 特許権者	591032596 メルク パテント ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング Merck Patent Gesellschaft mit beschraenkter Haftung ドイツ連邦共和国 テー-64293 ダルムシュタット フランクフルター シュトラーセ 250 Frankfurter Str. 25 O, D-64293 Darmstadt , Federal Republic of Germany
(74) 代理人	100102842 弁理士 葛和 清司

最終頁に続く

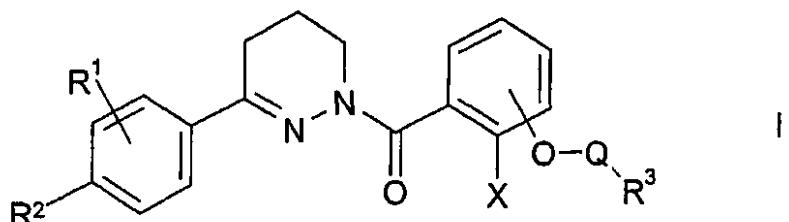
(54) 【発明の名称】ベンゾイルピリダジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



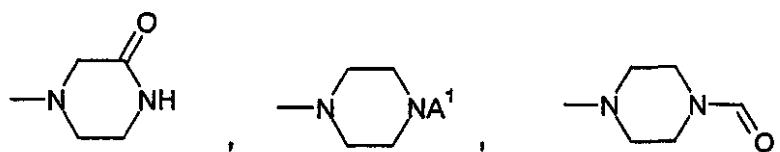
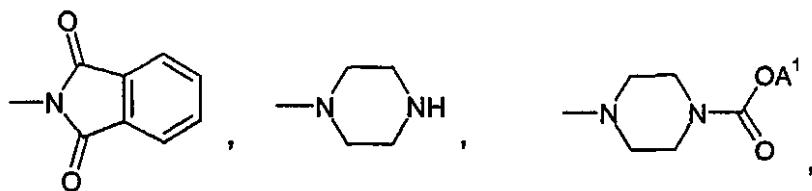
10

式中、

R¹ および R² は、それぞれ相互に独立して、H、OH、OR⁴、SR⁴、SOR⁴、SO₂R⁴ または Hal であり、R¹ および R² は、かわりにともに -O-CH₂-O- であってもよく、

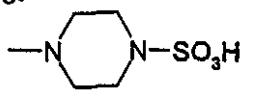
R³ は、A¹、Hal、OH、OA¹、NO₂、NH₂、NHA¹、NA¹A²、CN、COOH、COOA¹、CONH₂、CONHA¹、CONA¹A²、NHCOA¹、NH₂SO₂A¹、NHCOOA¹、

【化2】



10

または



であり、

R⁴は、A¹、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル、4～8個の炭素原子を有するアルキレンシクロアルキルまたは2～8個の炭素原子を有するアルケニルであり、A¹およびA²は、それぞれ相互に独立して、1～5個のFおよび/またはC1原子またはOH-基で置換されていてもよい1～12個の炭素原子を有するアルキルであり、A¹およびA²は、かわりにともに3～7員環のシクロアルキルまたはシクロアルキレンであってもよく、ここで1または2以上のCH₂基は、-S-、-O-、-NH-、-NA¹-、-NCOA¹-または-NCOOA¹-で置き換えられてもよく、

Xは、HまたはHalであり、

Halは、F、Cl、BrまたはIであり、

および

Qは、1～15個の炭素原子を有するアルキレンまたはアルケニレンであり、ここで1～5個の-CH₂-基は、-O-、-S-、-SO₂-、-CH(Hal)-、-C(Hal)₂-、-CHA¹-、-CA¹A²-、-NH-または-NA¹-により置換されていてよい、

で表される化合物またはその塩もしくはその溶媒和物。

【請求項2】

R¹およびR²が、それぞれ相互に独立して、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、シクロペントキシ、フルオロ-、ジフルオロ-またはトリフルオロメトキシ、または1-フルオロ-、2-フルオロ-、1,2-ジフルオロ-、2,2-ジフルオロ-、1,2,2-トリフルオロ-または2,2,2-トリフルオロエトキシであることを特徴とする、請求項1に記載の式Iの化合物。

【請求項3】

A¹およびA²が、それぞれ相互に独立して、1～12個の炭素原子を有するアルキル、1～5個のフッ素原子および/または塩素原子で置換された1～10個の炭素原子を有するアルキルまたはかわりにともに3～7個の炭素原子を有するシクロアルキルであることを特徴とする、請求項1または2に記載の式Iの化合物。

【請求項4】

Qが、1～10個の炭素原子を有するアルキレンであり、ここで1～3個の-CH₂-基が、-O-、-NH-または-NA¹-で置換されていてもよく、A¹が請求項1で定義されたものであることを特徴とする、請求項1～3のいずれかに記載の式Iの化合物。

【請求項5】

R³が、A¹、F、Cl、BrまたはI、水酸基、NH₂、O-アルキル、NO₂、アル

20

30

40

50

キルアミノ、シクロアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、または
【化3】

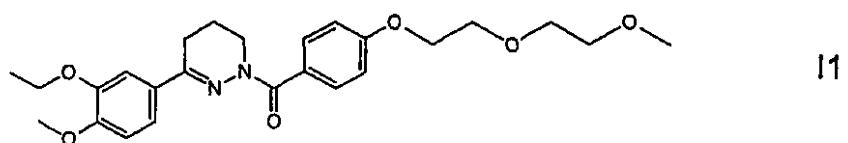


であり、アルキルは、1～10個の炭素原子を有し、シクロアルキルは、3～7個の炭素原子を有し、A¹は、請求項1で定義されたものであることを特徴とする、請求項1～4のいずれかに記載の式Iの化合物。 10

【請求項6】

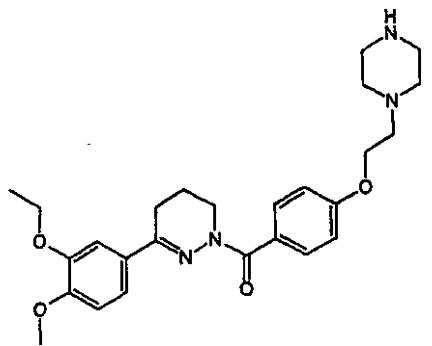
以下の式I1～I12およびI15～I74

【化4】

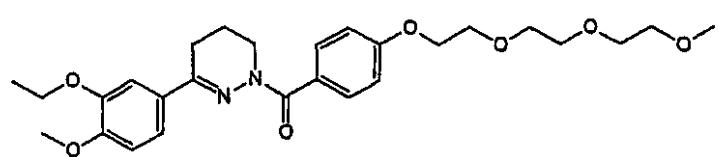


I1

20



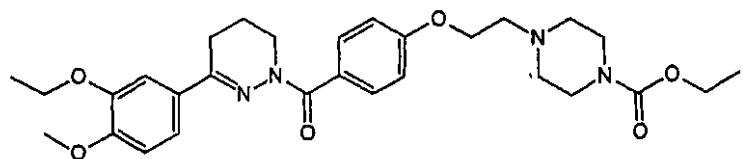
I2



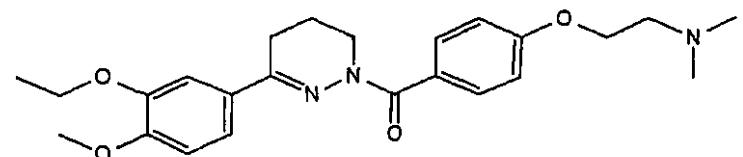
I3

30

【化 5】

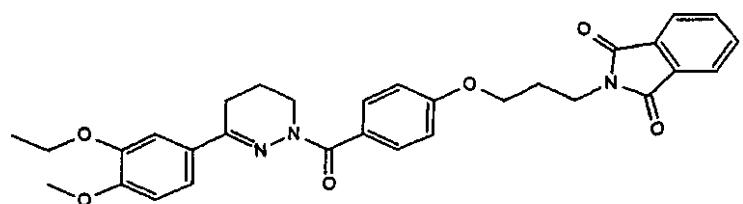


I4

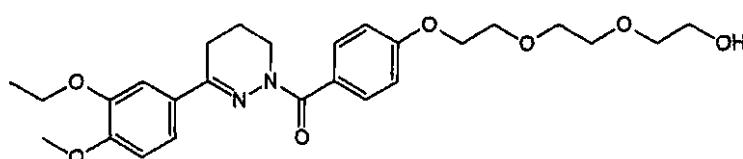


I5

10

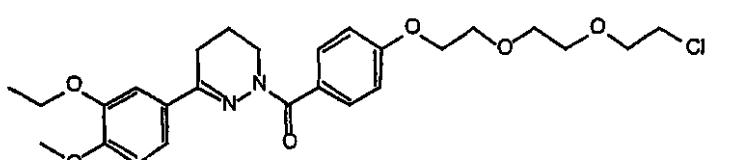


I6

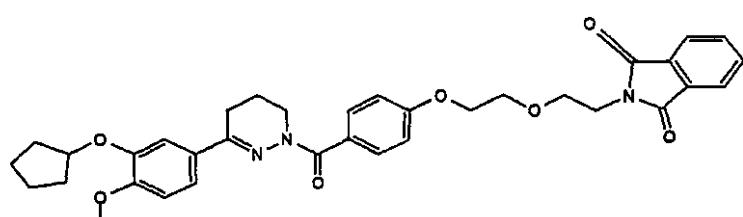


I7

20

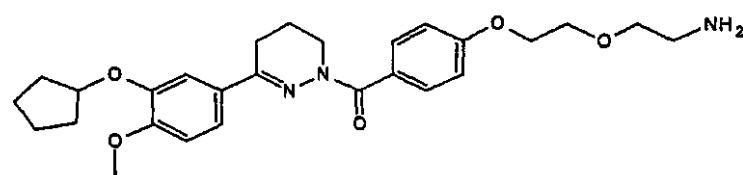


I8

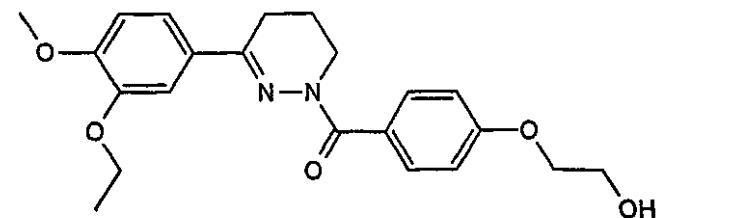


I9

30



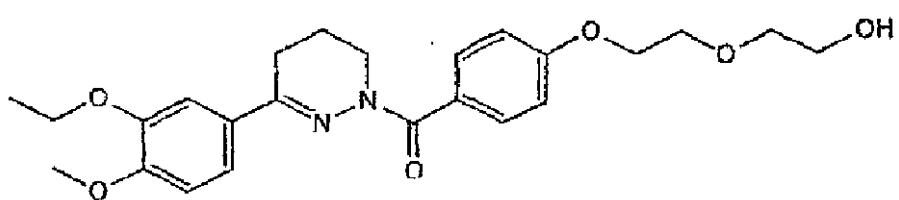
I10



I11

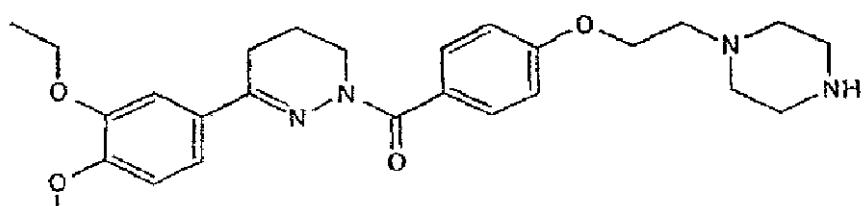
40

【化 6】



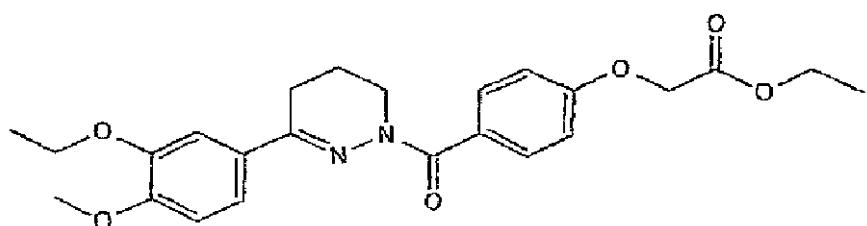
I12

10



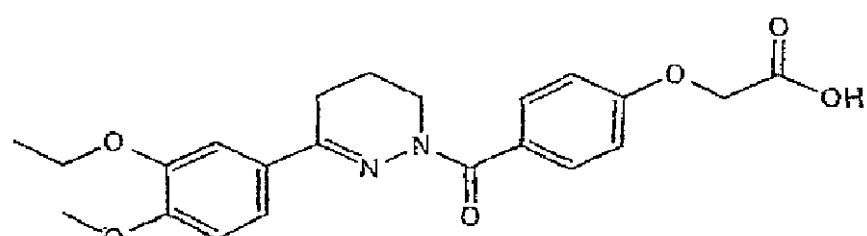
I15

20



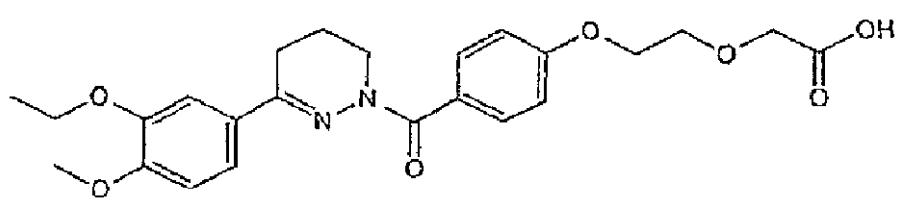
I16

30



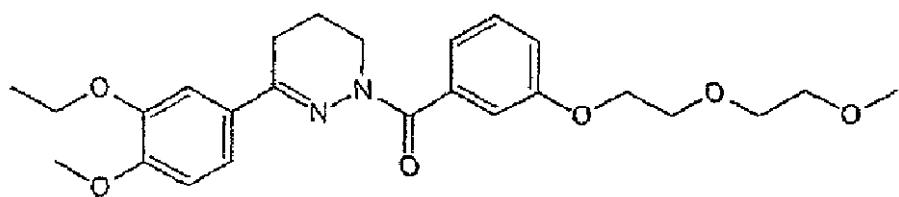
I17

30



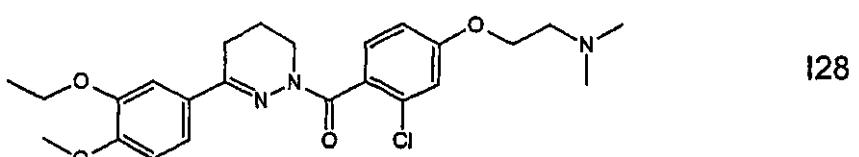
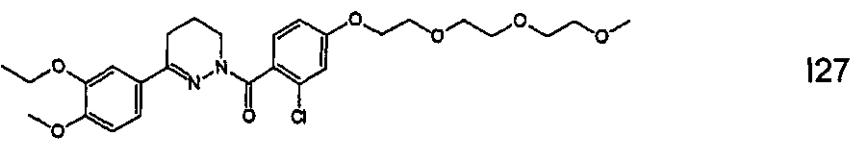
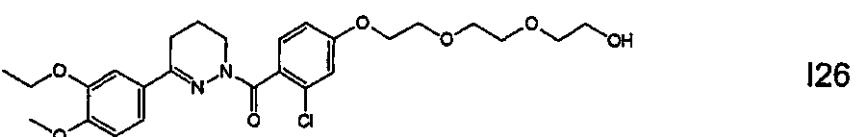
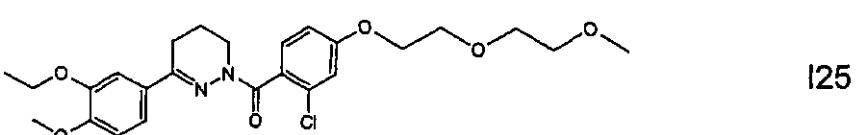
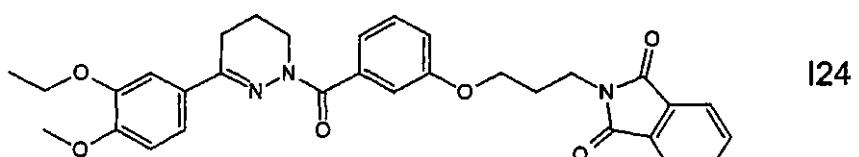
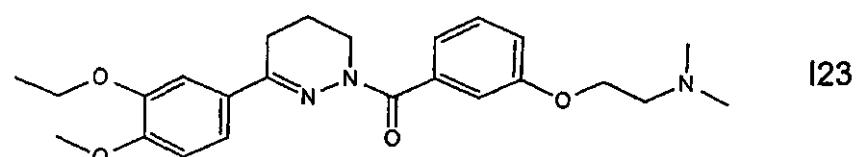
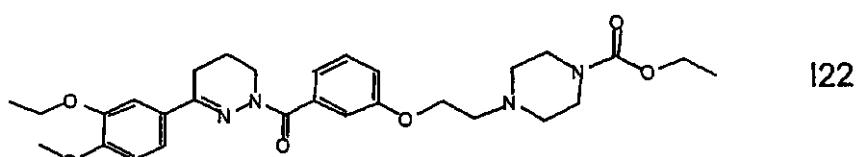
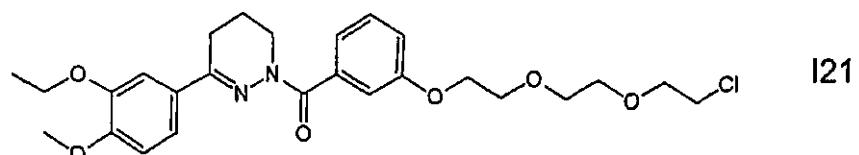
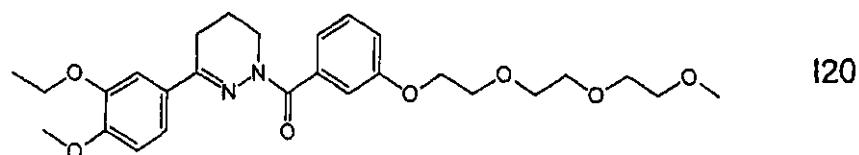
I18

40

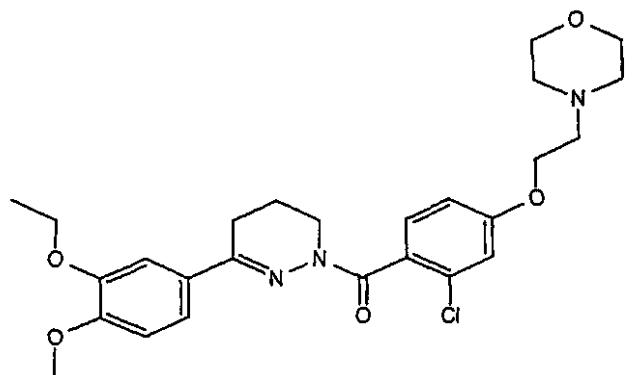


I19

【化7】

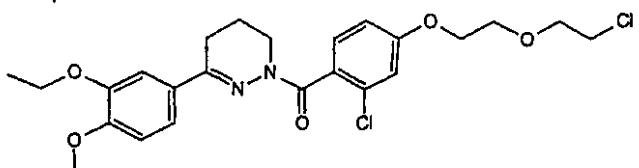


【化 8】

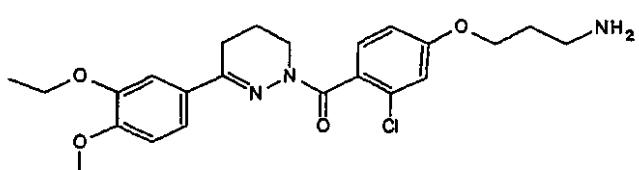


I29

10

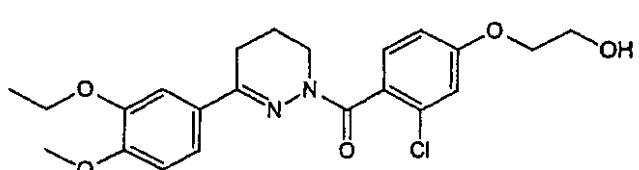


I30

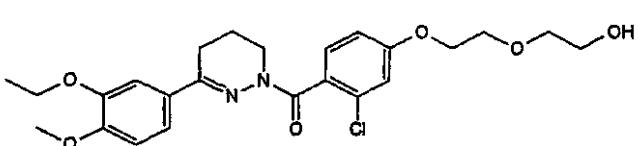


I31

20

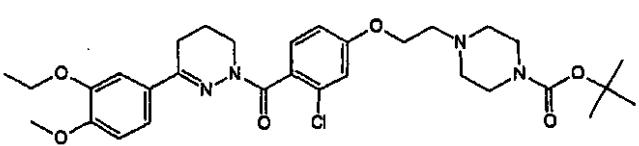


I32

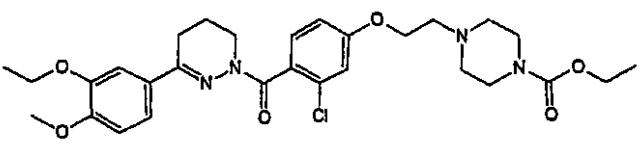


I33

30

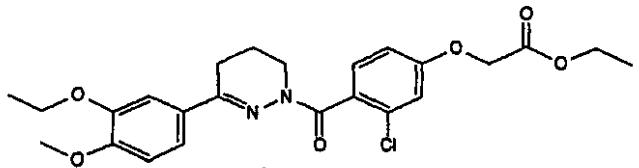


I34



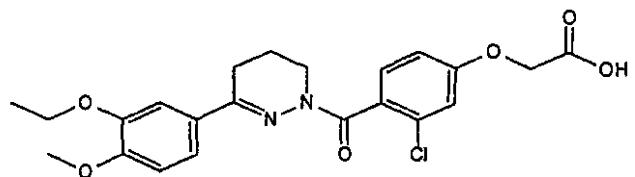
I35

40

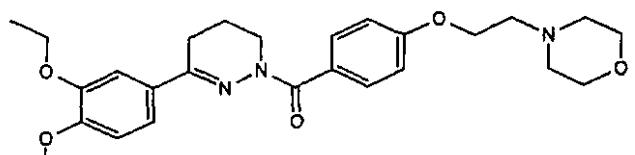


I36

【化9】

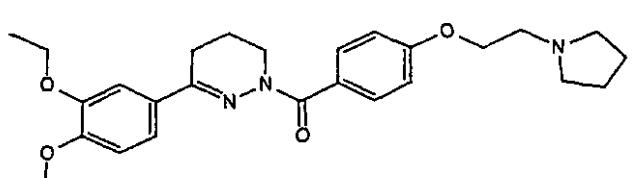


I37

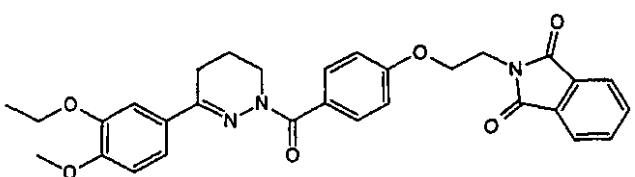


I38

10

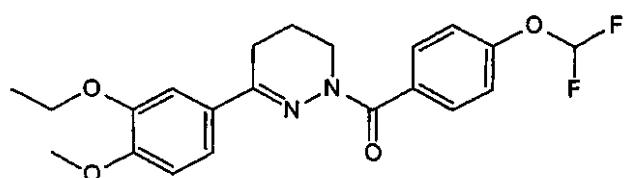


I39

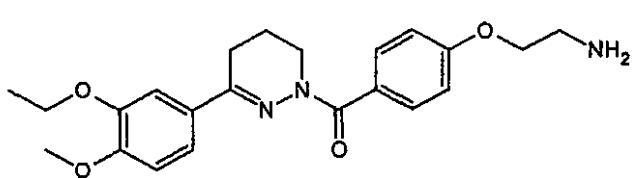


I40

20

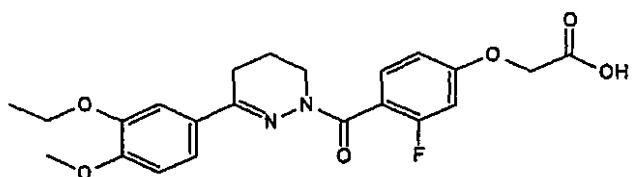


I41



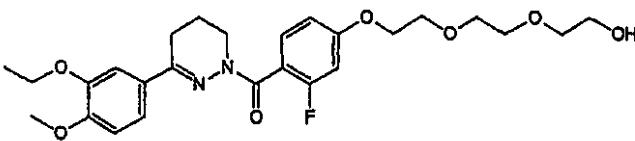
I42

30



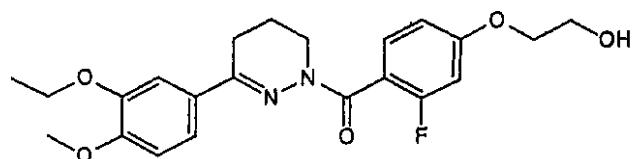
I43

40

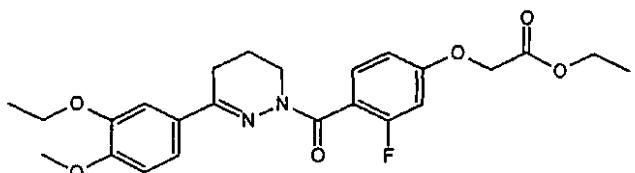


I44

【化 10】

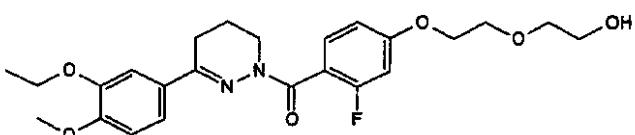


I45

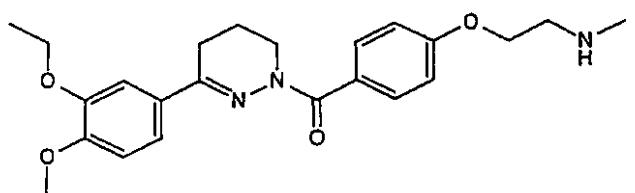


I46

10

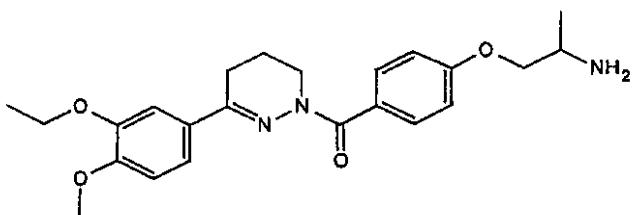


I47

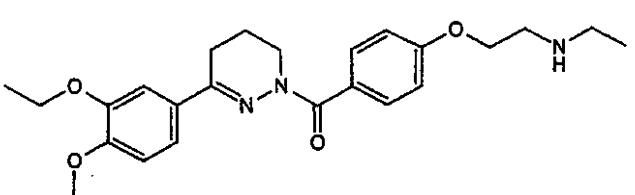


I48

20

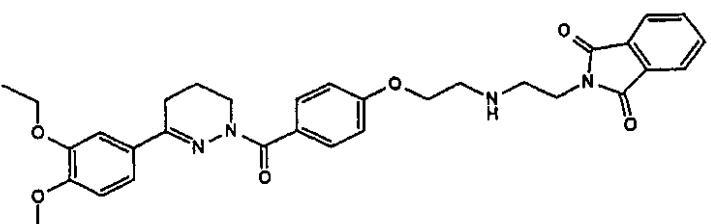


I49



I50

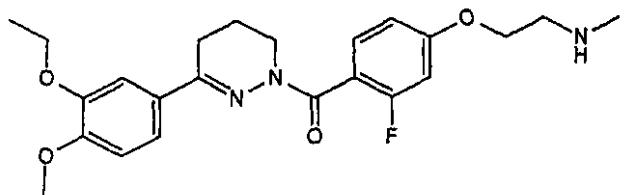
30



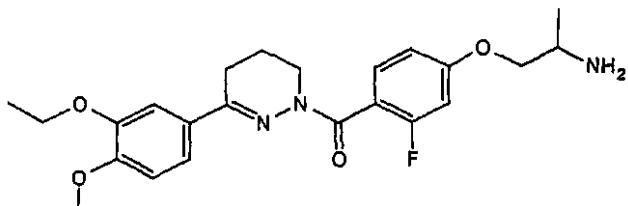
I51

40

【化 11】

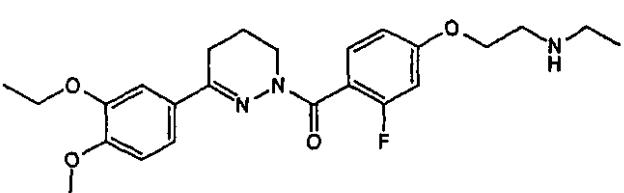


I52

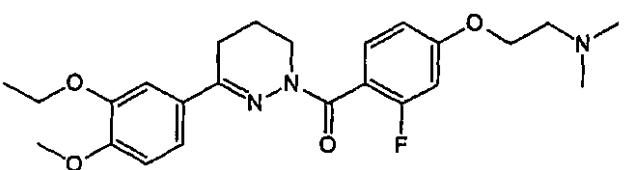


I53

10

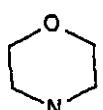


I54

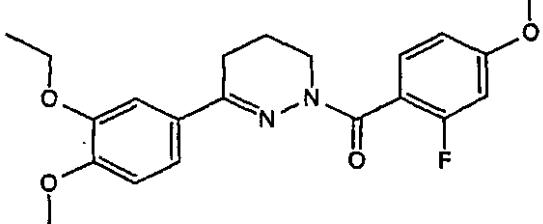


I55

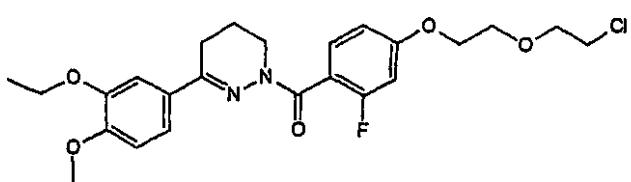
20



I56

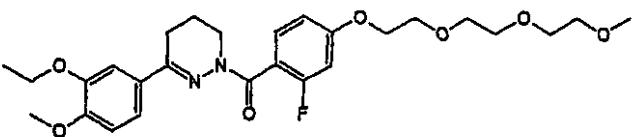


30



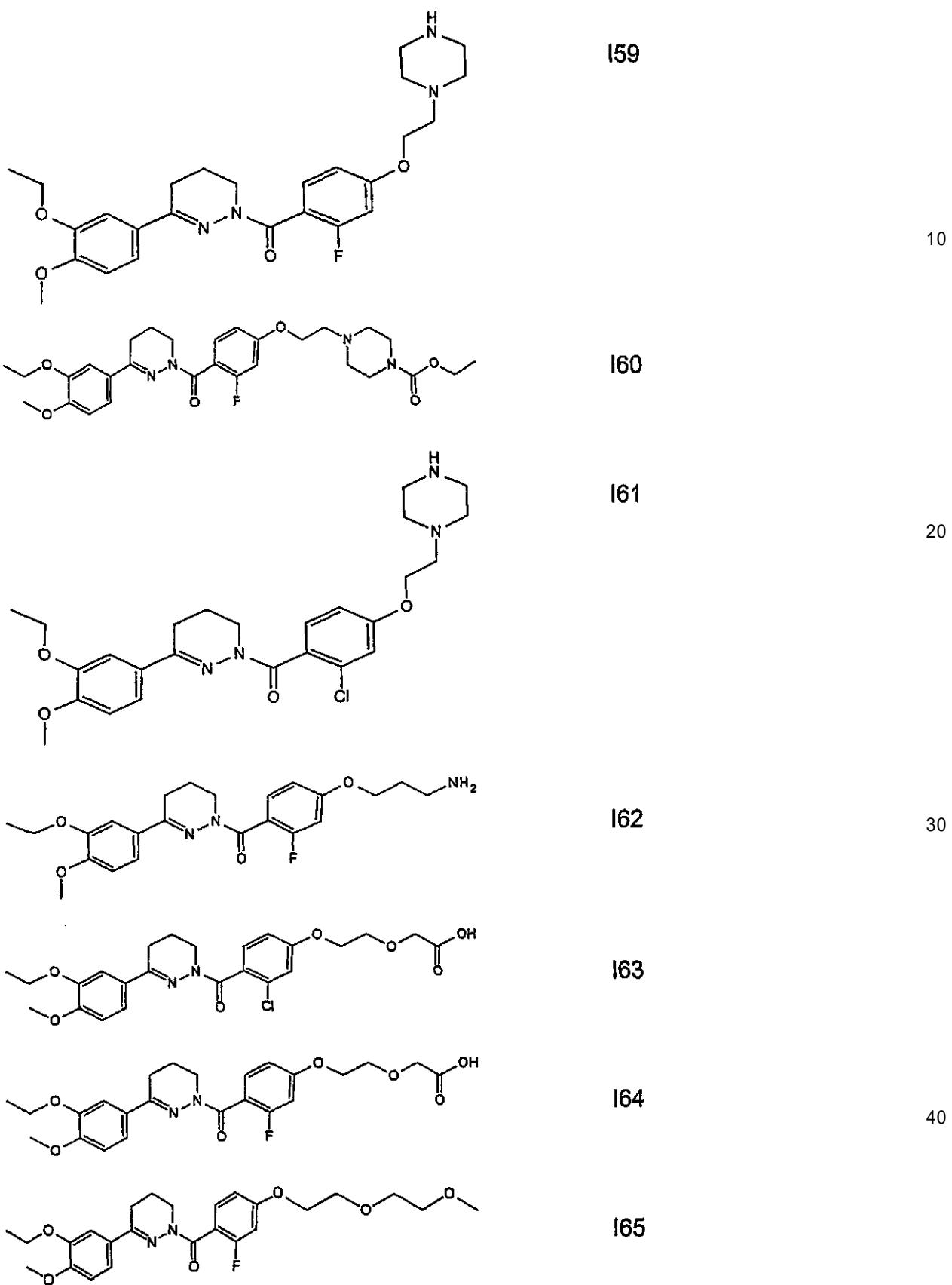
I57

40

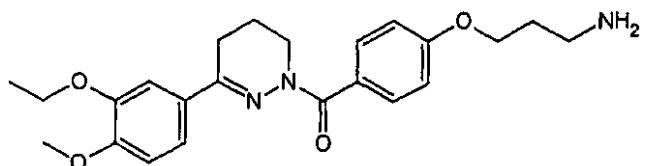


I58

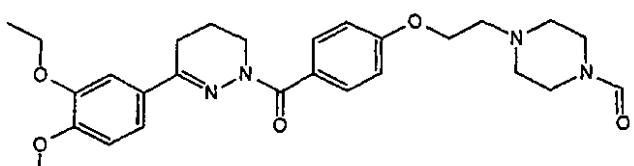
【化 1 2】



【化 1 3】

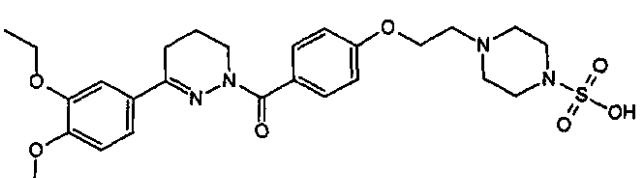


I66

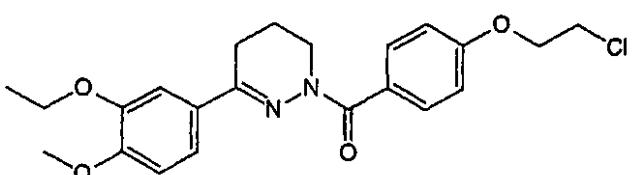


I67

10

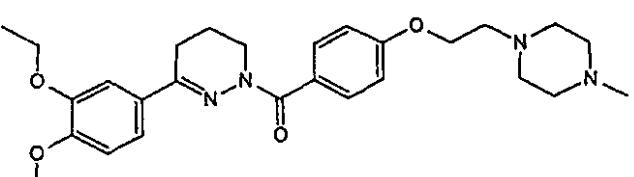


I68

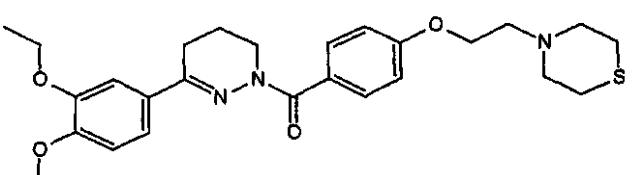


I69

20

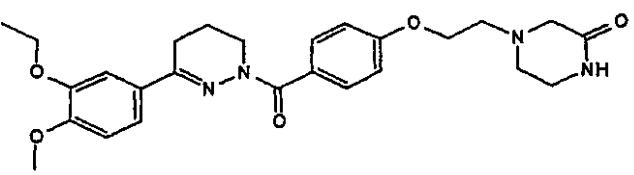


I70



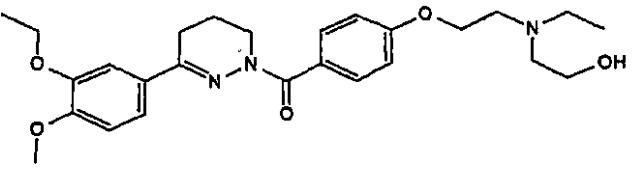
I71

30



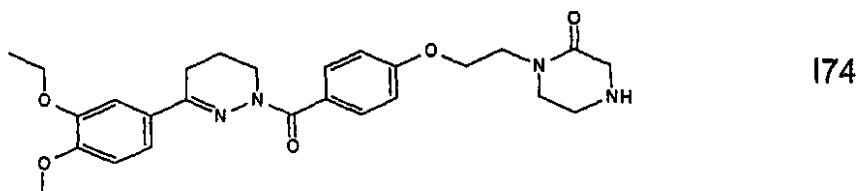
I72

40



I73

【化14】



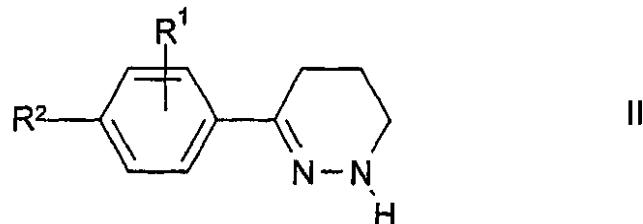
から選択される式で表される化合物、その塩、または、その溶媒和物。

【請求項7】

請求項1の式Iの化合物、その塩、または、その溶媒和物の製造方法であって、式II

10

【化15】



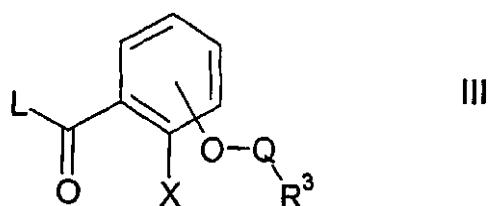
式中、

R¹およびR²は、請求項1で定義される、

20

で表される化合物を式III

【化16】



式中、

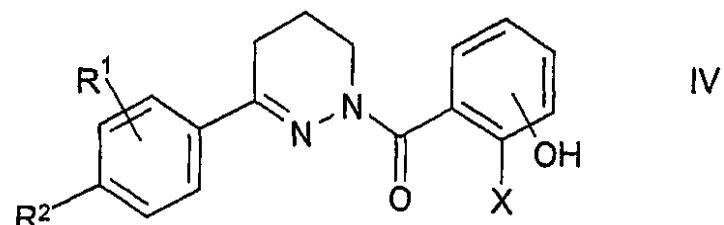
30

R³およびQは、請求項1で定義され、

Lは、Cl、Br、OHまたは反応性エステル化OH基である、

で表される化合物と反応させるか、または式IV

【化17】



40

式中、

X、R¹およびR²は、請求項1で定義されたものである、

で表される化合物を式V



式中、

QおよびR³は、請求項1で定義されたものであり、

Lは、Cl、Br、OHまたは反応性エステル化OH基である、

で表される化合物と反応させ、

生成する化合物が塩基性の化合物である場合には必要に応じ当該化合物をさらに酸を用い

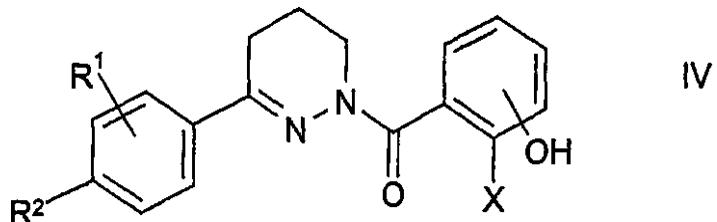
50

て処理することによってその塩へと変化させる
ことを特徴とする、前記製造方法。

【請求項 8】

式 I V

【化 1 8】



式中、

X、R¹およびR²は、請求項1で定義されたものである、
で表される化合物。

【請求項 9】

ホスホジエステラーゼI V阻害剤としての請求項1～6のいずれかに記載の式Iの化合物
生理学的に許容し得るその塩、または、その溶媒和物。

【請求項 10】

(a)全体の比率中にその混合物を含む、請求項1～6のいずれかに記載の式Iの化合物お
よび、またはその薬学上使用可能な溶媒和物および立体異性体の有効量、および

(b)さらに薬理活性成分の有効量

がそれぞれ別々の包装からなるセット(キット)。

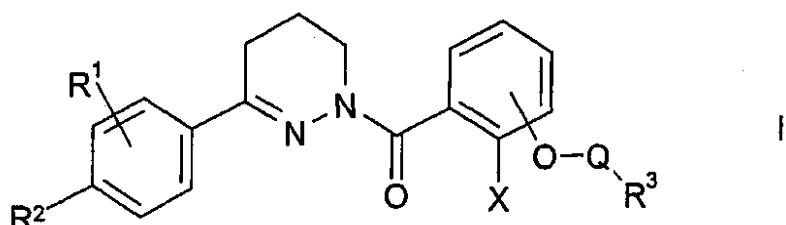
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式I

【化 2 0】



式中、

R¹およびR²は、それぞれ相互に独立して、H、OH、OR⁴、SR⁴、SOR⁴、SO₂R⁴またはHalであり、R¹およびR²は、かわりにともに-O-CH₂-O-であってもよく、

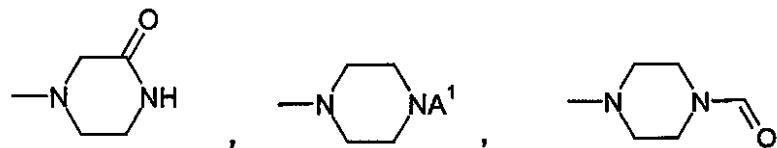
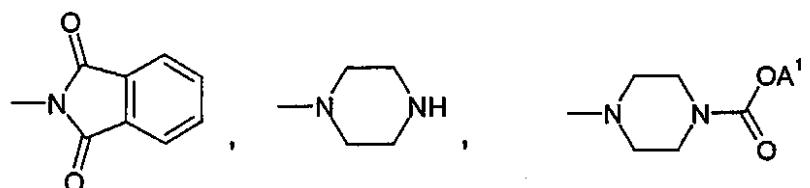
R³は、A¹、Hal、OH、OA¹、NO₂、NH₂、NHA¹、NA¹A²、CN、COOH、COOA¹、CONH₂、CONHA¹、CONA¹A²、NHCOA¹、NH₂SO₂A¹、NHCOOA¹、

【0002】

20

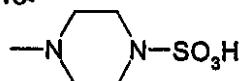
40

【化21】



10

または



であり、

R^4 は、 A^1 、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル、4～8個の炭素原子を有するアルキレンシクロアルキルまたは2～8個の炭素原子を有するアルケニルであり、

20

A^1 および A^2 は、それぞれ相互に独立して、1～5個のFおよび/またはC1原子またはOH-基で置換されていてもよい1～12個の炭素原子を有するアルキルであり、 A^1 および A^2 は、かわりにともに3～7員環のシクロアルキルまたはシクロアルキレンであってもよく、ここで1または2以上のCH₂基は、-S-、-O-、-NH-、-NA¹-、-NCOA¹-または-NCOOA¹-で置き換えられてもよく、

Xは、HまたはHalであり、

Halは、F、Cl、BrまたはIであり、

および

Qは、1～15個の炭素原子を有するアルキルまたはアルケニルであり、ここで1～5個の-CH₂-基は、-O-、-S-、-SO₂-、-CH(Hal)-、-C(Hal)₂-、-CHA¹-、-CA¹A²-、-NH-または-NA¹-により置換されていてもよい、

30

で表される化合物およびその塩およびその溶媒和物に関する。

【0003】

1-ベンゾイルテトラヒドロピリダジンが、例えば、J. Med. Chem. 38、4878 (1995)にプロゲステロン受容体リガンドとして記載されている。

類似化合物もまたDE 196 32 549 A1に記載されている。

本発明は、有用な特性、特に、医薬の製造に用いることのできる、新規化合物を見出すことを目的とする。

式Iの化合物およびその塩およびその溶媒和物は、良好な耐性を有するだけでなく、非常に有用な薬学的特性を有する。

40

【0004】

式Iの化合物は、PDE IVアイソザイムを阻害し、アイソザイムのPDE IVファミリーは、あらゆる哺乳動物の生理的に働く、必要不可欠な役割であるために幅広い治療的用途を有する。PDE IVアイソザイムの果たす酵素的役割は、炎症誘発白血球内のアデノシン3'、5'-1リン酸(cAMP)の細胞内加水分解である。cAMPは、次に、体内で多様なホルモンの効果を調節する役割を果たし、その結果、PDE IV阻害は、種々の生理的プロセスに重要な役割を果たす。種々の炎症性細胞応答に対するPDE阻害剤の効果について記載する技術の多数の文献があり、cAMPの上昇に加えて、スーパー・オキシド生成の阻害、脱顆粒、好酸球、好中球および单球中の走化性および腫瘍壞死因子

50

(T N F)の放出を含む。

【0005】

本発明の化合物は、喘息の疾患の処置に用いることができる。P D E I V 阻害剤の抗喘息作用は、例えば、T.J. Torphy et al.によるThorax、46、512-523 (1991)に記載されており、例えば、T. Olssonの方法による、Acta allergologica 26、438-447 (1971)によって判断することができる。

c A M P は、骨分解細胞を阻害し、骨形成細胞を刺激するために(S. Kasugai et al.、M 681およびK. Miyamoto、M 682、Abstracts of the American Society for Bone and Mineral Research、18回年会、1996)、本発明の化合物は、骨粗鬆症の治療に用いることができる。

10

【0006】

従って、本発明は、さらに式Iの化合物および/または生理学的に許容できるその塩およびその溶媒和物の、過度に低いc A M P 値によりもたらされる病気および/またはc A M P 値の上昇によって影響され得る病気の処置および予防のための医薬の製造のための使用に関する。

さらに、化合物は、T N F (腫瘍壊死因子)の生成に対して、アンタゴニスト作用を有し、従って、アレルギー性および炎症性疾患、自己免疫疾患および移植拒絶反応の処置に適する。さらにそれらは、記憶障害、腫瘍、アテローム性動脈硬化、関節リウマチ、多発性硬化症、クローン病、アトピー性皮膚炎、糖尿病、潰瘍性大腸炎、悪液質、敗血症およびA I D S の処置および予防に用いることができる。

20

【0007】

本発明の物質の抗炎症性作用および例えば、多発性硬化症または関節リウマチなどの自己免疫疾患の処置のためのその効果は、N. Sommer et al.によるNature Medicine 1、244-248 (1995)またはL. Sekut et al.による、Clin. Exp. Immunol. 100、126-132 (1995)の方法と同様に判断することができる。

化合物は、悪液質の処置に用いることができる。抗悪液質作用は、悪液質のT N F - 依存モデルで測定することができる(P. Costelli et al.、J. Clin. Invest. 95、2367ff. (1995); J.M. Argiles et al.、Med. Res. Rev. 17、477ff. (1997))。

【0008】

P D E I V 阻害剤もまた腫瘍細胞の成長を阻害することができ、そのため腫瘍の治療に適する(D. Marko et al.、Cell Biochem. Biophys. 28、75ff. (1998))。腫瘍の処置におけるP D E I V 阻害剤の作用は、例えば、WO 95/35281、WO 95/17399およびWO 96/00215に記載されている。

30

従って、本発明は、さらに式Iの化合物および/または生理学的に許容できるその塩およびその溶媒和物の、腫瘍壊死因子(T N F)の過度の生成によってもたらされる病気および/またはT N F の生成が減少することによって影響され得る病気の処置および予防のための医薬の製造のための使用に関する。

【0009】

P D E I V 阻害剤は、敗血症のモデルの死亡を抑制することができ、そのため敗血症の治療に適する(W. Fischer et al.、Biochem. Pharmacol. 45、2399ff. (1993))。

40

それらはさらに記憶障害、アテローム性動脈硬化、アトピー性皮膚炎およびA I D S の治療に用いることができる。

喘息、炎症性疾患、糖尿病、アトピー性皮膚炎、乾癬、A I D S 、悪液質、腫瘍増殖または腫瘍転移の処置に用いる場合のP D E I V 阻害剤の作用は、例えば、EP 779 291に記載されている。

本発明は、また、式Iの化合物の心筋疾患の治療のための医薬の製造のための使用に関する。

【0010】

西洋では、冠動脈疾患は、最も一般的な死因である。危機的に狭窄した冠動脈の存在により、血流の減少が、心筋虚血の原因となり得る。前の虚血時間の重症度に応じた再灌流

50

の開始により、可逆的にまたは不可逆的に損傷した心筋の原因となり、それは、長期にわたる機能低下または不可逆的な収縮機能の損失が特徴となる。影響を受けた心筋領域の大きさに応じて、急性または慢性心不全は、進行し得る。

上述の状況での特に臨床的問題は、P T C Aによる最初に成功した再灌流行為後、ステント移植、血栓溶解または冠動脈バイパス移植術後ですら、再狭窄の進行である。

【0011】

実験動物および臨床的研究から、上述の異なる心臓病、すなわち冠動脈疾患自体、可逆的または不可逆的な心筋虚血/再灌流障害、急性または慢性心不全およびステント内再狭窄およびステントインステント(stent-in-stent)再狭窄を含む再狭窄において、炎症性プロセスが偶然の役割を果たすという事実が存在する。これらの炎症性プロセスは、常駐および侵入する好中球およびT H₁およびT H₂ヘルパー細胞と同様にマクロファージを伴う。この白血球反応は、特徴的なサイトカインパターンを示し、IL-10およびIL-13と同様、TNF-、IL-1、IL-2、およびIL-6を伴う(Pulkki KJ: Cytokines and cardiomyocyte death. Ann.Med. 1997 29: 339-343.Birks EJ、Yacoub MH: The role of nitric oxide and cytokines in heart failure. Coron.Artery.Dis. 1997 8: 389-402)。

【0012】

これら種類の形成が、心筋虚血を有するヒトの患者において示された。動物モデルにより、サイトカイン生成が、まだ無傷の心筋に損傷を広げ得る末梢マクロファージおよび好中球の侵入に関連することが示されている。

しかしながら、サイトカイン応答の主な役割は、TNF-が果たし、炎症性およびアポトーシス誘発応答を一体化し、さらに心臓心筋に直接的に負のイオンチャネル型効果を有する(Ceconi C、Curello S、Bachetti T、Corti A、Ferrari R: Tumor necrosis factor in congestive heart failure: a mechanism of disease for the new millennium? Prog.Cardiovasc.Dis. 1998 41: 25-30.

Mann DL: The effect of tumor necrosis factor-alpha on cardiac structure and function: a tale of two cytokines. J.Card.Fail. 1996 2: S165-S172.

Squadrito F、Altavilla D、Zingarelli B、et al: Tumor necrosis factor involvement in myocardial ischaemia-reperfusion injury. Eur.J.Pharmacol. 1993 237: 223-230)。

【0013】

心筋梗塞の動物モデルにおいて、再灌流の段階では、TNF-が、急速に放出されること(Herskowitz A、Choi S、Ansari AA、Wesselingh S: Cytokine mRNA expression in postischemic/reperfused myocardium. Am.J.Pathol. 1995 146: 419-428)およびデキサメタゾン(Arras M、Strasser R、Mohri M、et al: Tumor necrosis factor-alpha is expressed by monocytes/macrophages following cardiac microembolization and is antagonized by cyclosporine. Basic.Res.Cardiol. 1998 93: 97-107)、シクロスボリンA(Arras M、Strasser R、Mohri M、et al: Tumor necrosis factor-alpha is expressed by monocytes/macrophages following cardiac microembolization and is antagonized by cyclosporine. Basic.Res.Cardiol. 1998 93: 97-107. Squadrito F、Altavilla D、Squadrito G、et al: Cyclosporin-A reduces leukocyte accumulation and protects against myocardial ischaemia reperfusion injury in rats. Eur.J.Pharmacol. 1999 364: 159-168)

【0014】

またはクロリクロメン(clorichromene)(Squadrito F、Altavilla D、Zingarelli B、et al: The effect of cloricromene, a coumarine derivative, on leukocyte accumulation, myocardial necrosis and TNF-alpha production in myocardial leukocyte ischaemia-reperfusion injury. Life Sci. 1993 53: 341-355)などの薬物の保護効果が、循環するTNF-の減少と一致することが示されている。

式Iの好みしい化合物は、マクロファージおよびT細胞サイトカイン生成の有力なアン

10

20

30

40

50

タゴニストである。それらはまた、T細胞の増殖を阻害する。その結果、PDE IV阻害は、それらの心筋疾患に有益な効果を有してもよく、結果的にサイトカイン生成および炎症性プロセスと結びつく。

【0015】

本発明は、式Iの化合物および/または生理学的に許容できるその塩およびその溶媒和物のマクロファージおよびT細胞の過剰な生成による病気および/またはマクロファージおよびT細胞生成の減少によって影響を受ける病気の処置および予防のための医薬の製造における使用に関する。

本発明は、また式Iの化合物および/または生理学的に許容し得るその塩およびその溶媒和物のT細胞の過剰な増殖による病気および/またはT細胞の増殖の阻害によって影響を受ける病気の処置および予防のための医薬の製造における使用に関する。10

【0016】

PDE III阻害剤および初期のPDE IV阻害剤ロリプラム(Rolipram)と比較して、本発明の化合物は、血行動態的副作用を有さず、ほとんどの心臓血管障害の処置に限定する投与量となり得る。

【0017】

好ましくは、本発明は、式Iの化合物の
いずれの種類、病因または病原の喘息；またはアトピー性喘息；非アトピー性喘息；アレルギー喘息；アトピー性、気管支、IgE媒介性喘息；気管支喘息；本態性喘息；真性喘息；病態生理学的障害によって引き起こされる内因性喘息；環境的な要因によって引き起こされる外因性喘息；知られていない原因または明らかでない原因の本態性喘息；非アトピー性喘息；気管支喘息；気腫性喘息；運動誘発性喘息；職業性喘息；細菌感染、真菌感染、原虫性感染、またはウィルス感染による感染性喘息；非アレルギー喘息；喘息の初期；呼吸困難な乳児症候群からなる群から選択される喘息；20

【0018】

慢性または急性気管支収縮；慢性気管支炎；末梢気道閉塞；および気腫；
いずれの種類、病因または病原の閉塞性または炎症性気道疾患；または喘息；塵肺；慢性好酸球性肺炎；慢性閉塞性肺疾患(COPD)；慢性気管支炎、肺気腫またはそれに関連する呼吸困難を含むCOPD；不可逆的で、進行性の気道閉塞を特徴とするCOPD；成人呼吸窮迫症候群(ARDS)、および他の薬物治療の結果として起こる気道過敏性悪化からなる群から選択される閉塞性または炎症性気道疾患；30

いずれの種類、病因または病原の塵肺；またはアルミニウム肺症またはボーキサイト労働者疾患；炭症または炭坑労働者喘息；石綿肺症またはスチームフィルター(steam-filters')喘息；石灰塵肺またはフリント疾患；ダチョウの羽のほこりを吸入することによって生じるブチロシス(ptilosis)；鉄粒子の吸入によって生じる鉄沈着症；珪肺症またはグラインダーの疾患；綿肺症または綿ぼこり喘息；およびタルク塵肺；からなる群から選択される塵肺

【0019】

いずれの種類、病因または病原の気管支炎；または急性気管支炎；急性喉頭気管支炎；アラキン気管支炎；カタル性気管支炎；クループ性気管支炎；乾性気管支炎；感染性喘息性気管支炎；生産的気管支炎；ブドウ球菌または連鎖球菌気管支炎；および小胞性気管支炎からなる群から選択される気管支炎；40

いずれの種類、病因または病原の気管支拡張症；または円柱状気管支拡張症；囊胞状気管支拡張症；紡錘状気管支拡張症；毛細血管気管支拡張症；囊状気管支拡張症；乾性気管支拡張症；および濾胞性気管支拡張症からなる群から選択される気管支拡張症；

季節性アレルギー性鼻炎；または通年性アレルギー性鼻炎；またはいずれの種類、病因または病原の副鼻腔炎；または化膿性または非化膿性副鼻腔炎；急性または慢性副鼻腔炎；および篩骨、前額骨、上顎、または蝶形骨副鼻腔炎からなる群から選択される副鼻腔炎

【0020】

いずれの種類、病因または病原の関節リウマチ；または急性関節炎；急性通風性関節炎；50

慢性炎症性関節炎；変性関節炎；感染性関節炎；ライム関節炎；増殖性関節炎；乾癬性関節炎；および脊椎関節炎からなる群から選択される関節リウマチ；

通風、および炎症に関連する熱および痛み；

いずれの種類、病因または病原の好酸球関連障害；または好酸球増加；肺湿潤好酸球増加；Loffier's症候群；慢性好酸球性肺炎；熱帯性肺好酸球増加；気管支肺炎アスペルギルス症；アスペルギルス腫；好酸球を含有する肉芽腫；アレルギー性肉芽腫性血管炎またはチャーグストラウス症候群；結節性多発性動脈炎(PAN)；および全身性壞死性血管炎からなる群から選択される好酸球関連障害；

【0021】

アトピー性皮膚炎；またはアレルギー性皮膚炎；またはアレルギー性またはアトピー性湿疹；

10

いずれの種類、病因または病原の蕁麻疹；または免疫介在蕁麻疹；補体介在蕁麻疹；蕁麻疹誘発材料誘発蕁麻疹；物理的要因誘発蕁麻疹；ストレス誘発蕁麻疹；特発性蕁麻疹；急性蕁麻疹；慢性蕁麻疹；血管性水腫；コリン性蕁麻疹；常染色体優性形態または後天的形態の寒冷蕁麻疹；接触蕁麻疹；巨大蕁麻疹；および丘疹性蕁麻疹からなる群から選択される蕁麻疹；

いずれの種類、病因または病原の結膜炎；または照射性結膜炎；急性カタル性結膜炎；急性伝染性結膜炎；アレルギー性結膜炎；アトピー性結膜炎；慢性カタル性結膜炎；化膿性結膜炎；および春季カタルからなる群から選択される結膜炎；

20

いずれの種類、病因または病原のブドウ膜炎；またはブドウ膜のすべてまたは一部の炎症；前部ブドウ膜炎；虹彩炎；毛様体炎；虹彩毛様体炎；肉芽腫性ブドウ膜炎；非肉芽腫性ブドウ膜炎；水晶体抗原性ブドウ膜炎；後部ブドウ膜炎；脈絡膜炎；および脈絡網膜炎からなる群から選択されるブドウ膜炎；

【0022】

乾癬；

いずれの種類、病因または病原の多発性硬化症；または原発性進行性多発性硬化症；および再発性軽減多発性硬化症からなる群から選択される多発性硬化症；

いずれの種類、病因または病原の自己免疫／炎症性疾患；または自己免疫血液障害；溶血性貧血；再生不良性貧血；真正赤血球貧血；特発性血小板減少性紫斑病；全身性紅斑性狼瘡；多発性軟骨炎；強皮症；ヴェーベナー肉芽腫症；皮膚筋炎；慢性活性肝炎；重症筋無力症；スティーブンジョンソン症候群；特発性スプレー；自己免疫炎症性大腸炎；潰瘍性大腸炎；クローン病；内分泌性眼障害；グラーべ病；サルコイドーシス；歯槽骨炎；慢性過敏性肺炎；原発性胆汁性肝硬変；若年性糖尿病または糖尿病1型；前部ブドウ膜炎；肉芽腫性または後部ブドウ膜炎；乾性角結膜炎；流行性角結膜炎；びまん性間質肺線維症または間質肺線維症；特発性肺線維症；囊胞性線維症；乾癬性関節炎；ネフローゼ症候群を有するまたは有さない糸球体腎炎；急性糸球体腎炎；特発性ネフローゼ症候群；微少変化腎症；炎症性／超増殖性皮膚病；乾癬；アトピー性皮膚炎；接触性皮膚炎；アレルギー性接触性皮膚炎；良性家族性天疱瘡；紅斑性天疱瘡；落葉状天疱瘡；および尋常性天疱瘡からなる群から選択される自己免疫／炎症性疾患

30

【0023】

臓器移植の後の同種組織不適合性の予防；

40

いずれの種類、病因または病原の炎症性大腸炎(IBD)；または潰瘍性大腸炎(UC)；コラーゲン蓄積大腸炎；ポリープ性大腸炎；全層性大腸炎；およびクローン病(CD)からなる群から選択される炎症性大腸炎；

いずれの種類、病因または病原の敗血性ショック；または腎不全；急性腎不全；悪液質；マラリア悪液質；下垂体性悪液質；尿毒性悪液質；心臓性悪液質；副腎悪液質またはアジソン病；癌性悪液質；およびヒト免疫不全ウイルス(HIV)の感染の結果としての悪液質からなる群から選択される敗血性ショック；

【0024】

肝障害；

50

肺高血圧；および低酸素誘導性肺高血圧；

骨粗鬆症；原発性骨粗鬆症；および続発性骨粗鬆症；

いずれの種類、病因または病原の炎中枢神経系障害；またはうつ病；パーキンソン病；学習および記憶障害；遅発性ジスキネジー；薬物依存；動脈硬化性痴呆；およびハンチントン舞蹈病、ウィルソン病、振戦麻痺、および視床萎縮を伴う痴呆からなる群から選択される中枢神経系障害；

感染症、特に宿主で TNF - の生産を増大するようなウイルスによる感染症または宿主での TNF - の増加に感受性を有するが、それらの複製または他の生命活動は逆に影響を受けるウイルスによる感染症であり、HIV - 1、HIV - 2、およびHIV - 3 からなる群から選択されるウイルスも含み；サイトメガロウイルス、CMV；インフルエンザ；アデノウイルス；およびヘルペスウイルス、帯状疱疹および単純ヘルペスも含む；

【 0 0 2 5 】

イースト菌感染症および真菌感染症であり、該イースト菌および真菌は、TNF - による増加に感受性を有するかまたは宿主における TNF - 生産を引き起こし、例えば、真菌性髄膜炎；特に全身性イースト菌感染症および真菌感染症の治療のために選択する、これに限定はされないが、ポリミキシン、例えば、ポリマイシンB；例えば、クロトリマゾール、エコナゾール、ミコナゾール、およびケトコナゾールなどのイミダゾール；例えば、フルコナゾールおよびイトラナゾール (itrazole) などのトリアゾール；およびアムホテリシン s、例えば、アムホテリシン B およびリポソームアムホテリシン B；を含む、他の薬剤を併用し投与したとき、

虚血-再灌流障害；自己免疫性糖尿病；網膜自己免疫；慢性リンパ性白血病；HIV 感染症；紅斑性狼瘡；腎臓および尿管の病気；泌尿生殖器および胃腸の障害；および前立腺の病気

からなる病気、障害および状態の群から選択される 1 または 2 以上を治療または予防する際の薬剤を製造するための使用を提供する。

【 0 0 2 6 】

特に式 I の化合物は、

(1)関節の炎症、関節リウマチ、リウマチ様脊椎炎、変形性関節症、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、慢性糸球体腎炎、皮膚炎、およびクローン病を含む、炎症性疾患および炎症性の状態：

(2)喘息、急性呼吸窮迫症候群、慢性肺炎症性疾患、気管支炎、慢性閉塞性気道疾患、および珪肺症；を含む、呼吸器系疾患および状態：

(3)敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性菌、敗血症、毒素性ショック症候群、細菌、ウイルス性または真菌性感染症、およびインフルエンザによる熱および筋肉痛；を含む、感染性疾患および状態：

(4)自己免疫性糖尿病、全身性紅斑性狼瘡、移植片対宿主反応、同種移植の拒絶反応、多発性硬化症、乾癬、およびアレルギー性鼻炎；を含む、免疫疾患および状態：

および

(5)骨吸収疾患；再灌流障害；感染症または悪性腫瘍の 2 次的悪液質；ヒト後天性免疫不全症候群(AIDS)の 2 次的悪液質、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症、またはエイズ関連症候群(ARC)；ケロイド形成；瘢痕組織形成；タイプ 1 糖尿病；および白血病を含む、他の疾患および状態：

の治療に適する。

【 0 0 2 7 】

本発明は、さらに上記式 I の好ましい化合物と以下の：

(a)ロイコトリエン生合成阻害剤、5-リポキシゲナーゼ(5-LLO)阻害剤、およびジロートン；フェンロートン (fenleuton)；テポキサリン (tepoxalin)；アボット (Abbott) -79175；アボット-85761；N-(5-置換)-チオフェン-2-アルキルスルホンアミド；2,6-ジ-tert-ブチルフェノールヒドラゾン；

【 0 0 2 8 】

10

20

30

40

50

ゼネカZD-2138を含むメトキシテトラヒドロピラン類；化合物SB-210661およびそれを含む類；L-739,010を含む、ピリジニル-置換2-シアノナフタレン化合物類；L-746,530を含む、2-シアノキノリン化合物類；MK-591、MK-886、およびBAY x 1005を含む、インドールおよびキノリン化合物類、

からなる群から選択される、5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク(F L A P)アンタゴニスト；

(b)L-651,392を含む、フェノチアジン-3-オン化合物類；CGS-25019cを含む、アミジノ化合物類；オントザラスト(ontazolast)を含む、ベンゾオキサゾールアミン化合物類；B1 IL 284/260を含む、ベンゼンカルボキシミダミド(benzenecarboximidamide)化合物類；化合物ザフィルカスト(zafirlukast)、アブルカスト(ablukast)、モンテルカスト(montelukast)、プランルカスト(pranlukast)、ベアールカスト(verlukast)(MK-679)、RG-12525、Ro-245913、イラルカスト(iralukast)(CGP 45715A)、およびBAY x 7195を含む化合物類；からなる群から選択されるロイコトリエンL T B₄、L T C₄、L T D₄、およびL T E₄の受容体アンタゴニスト

(c) P D E I V 阻害剤；

(d)5-リポキシゲナーゼ(5-L0)阻害剤；または5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク(F L A P)アンタゴニスト；

(e)二つの阻害剤5-リポキシゲナーゼ(5-L0)および血小板活性化因子(P A F)のアンタゴニスト；

(f)L T B₄、L T C₄、L T D₄、L T E₄のアンタゴニストを含むロイコトリエンアンタゴニスト(L T R A s)；

(g)セチリジン、ロラタジン、デスロラタジン、フェキソフェナジン、アステミゾール、アゼラスチン、およびクロルフェニラミンを含む、抗ヒスタミンH受容体アンタゴニスト；

(h)胃腸保護H₂受容体アンタゴニスト；

【 0 0 2 9 】

(i)充血除去剤用途のための経口投与または局所的投与され、プロピルヘキセドリン(propylhexedrine)、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、プロソイドエフェドリン、塩酸ナファゾリン、塩酸オキシメタゾリン、塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸キシロメタゾリン、および塩酸エチルノルエピネフリンを含む、₁-および₂-アドレナリン受容体アゴニスト血管収縮薬交感神経興奮剤；

(j)5-リポキシゲナーゼ(5-L0)阻害剤と組み合わせた₁-および₂-アドレナリン受容体アゴニスト；

(k)臭化イプラトロピウム；臭化チオトロピウム、臭化オキシトロピウム；ピレンゼビン；およびテレンゼビン(telenzepine)を含む、抗コリン剤；

(l)メタプロテレノール、イソプロテレノール、イソプレナリン、アルブテロール、サルブタモール、フォルモテロール、サルメテロール(salmeterol)、テルブタリン、オルシプレナリン、ビトルテロール(bitolterol)メシレートおよびピルブテロールからなる群から選択される₁-から₂-アドレナリン受容体アゴニスト；

(m)テオフィリンおよびアミノフィリンを含む、メチルキサンタニン；

(n)クロモグリク酸ナトリウム；

(o)ムスカリーン性受容体(M 1、M 2、およびM 3)アンタゴニスト；

(p)C O X - 1 阻害剤(N S A I D s)；ロフェコキシブを含むC O X - 2 選択的阻害剤；および一酸化窒素N S A I D s；

(q)インスリン様増殖因子タイプI(I G F - 1)ミメティクス；

(r)シクレソニド；

(s)プレドニゾン、プレドニゾロン、フルニソリド、トリアムシノロン・アセトニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、プロピオニ酸フルチカゾン、およびフロン酸モメタゾンを含む、全身性副作用の減少した吸入グルココルチコイド；

【 0 0 3 0 】

10

20

30

40

50

- (t)トリプターゼ阻害剤；
- (u)血小板活性化因子(PAF)アンタゴニスト；
- (v)内因性炎症性実在物に対し活性を有するモノクローナル抗体；
- (w)IPL 576；
- (x)エタネルセプト、インフリキシマブ、およびD2E7を含む、抗腫瘍壞死因子(TNF)剤；
- (y)レフルノミドを含む、DMARDs；
- (z)TCRペプチド；
- (aa)インターロイキン転換酵素(ICE)阻害剤；
- (bb)IMPDH阻害剤；
- (cc)VLA-4アンタゴニストを含む接着分子阻害剤；
- (dd)カテプシン；
- (ee)MAPキナーゼ阻害剤；
- (ff)グルコース6リン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤；
- (gg)キニン-B₁-およびB₂-受容体アンタゴニスト；
- (hh)種々の親水基を有するアウロチオ基の形態の金；
- (ii)シクロスボリン、アザチオプリン、およびメトトレキサートなどの免疫抑制剤；
- (jj)コルヒチンなどの抗通風剤；
- (kk)アロプリノールなどのキサンチンオキシダーゼ阻害剤；
- (ll)プロベネシド、スルフィンピラゾン、およびベンズプロマロンなどの尿酸排泄剤；
- (mm)抗腫瘍薬、特にビンプラスチンおよびビンクリスチンなどのビンカアルカルイドを含む細胞分裂抑制薬；
- (nn)成長ホルモン分泌促進薬；
- (oo)ストロメリシン、コラゲナーゼ、ゲル化剤、アグリカナーゼ、特に、コラゲナーゼ-1(MMP-1)、コラゲナーゼ-2(MMP-8)、コラゲナーゼ-3(MMP-13)、ストロメリシン-1(MMP-3)、ストロメリシン-2(MMP-10)、およびストロメリシン-3(MMP-11)などのマトリックスメタロプロテアーゼ(MMPs)阻害剤；

【0031】

- (pp)形質転換成長因子(TGF)；
- (qq)血小板由来増殖因子(PDGf)；
- (rr)塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)などの線維芽細胞増殖因子；
- (ss)顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)；
- (tt)カプサイシン；
- (uu)NKP-608C；SB-233412(タルネット(talnetant))；およびD-4418からなる群から選択されるタキキニンNK₁およびNK₃受容体アンタゴニスト；
- (vv)UT-77およびZD-0892からなる群から選択されるエラスターーゼ阻害剤；および
- (ww)アデノシンA2a受容体アゴニスト

からなる群から選択される1種または2種以上と組み合わせた式Iの好ましい化合物との組み合わせに関する。

【0032】

本発明は、また特に、いくらかの所望の治療結果を得るために患者に相互投与するための1種または2種以上のさらなる治療薬と1種または2種以上の式Iの化合物との組み合わせに関する。たとえば第2の治療剤は、1種または2種以上の上述の化合物または技術分野において既知の1種または2種以上のPDE I V阻害剤であってもまたよく、以下に詳細に記載する。さらに典型的には、たとえば、第2の治療剤は、異なる類の治療剤から選択される。これらの選択は、以下に詳細に述べる。

【0033】

ここで用いているように、上述の好適化合物および1種または2種以上の他の治療薬に関し、「相互投与」、「相互に投与した」および「～との組み合わせ」なる用語は、以下のことを意味、言及し、含むものである。：

10

20

30

40

50

- (a) 治療が必要な患者に化合物および治療薬を組み合わせた同時投与であり、そのような成分は、成分が実質的に同時に患者に放出される単一の剤型にともに処方される。 ;
 (b) 治療が必要な患者に化合物および治療薬を組み合わせた実質的な同時投与であり、そのような成分は、実質的に同時に患者に摂取される別々の剤型に互いに別に処方され、成分は、実質的に同時に患者に放出される。 ;

【0034】

(c) 治療が必要な患者に化合物および治療薬を組み合わせた順次投与であり、そのような成分は、それぞれの摂取の間の有効な時間間隔で連続的に患者に摂取される別々の剤型に互いに別に処方され、成分は、実質的に異なる時に患者に放出される。 ; および

(d) 治療が必要な患者に化合物および治療薬を組み合わせた順次投与であり、そのような成分は、成分が制御された方法で放出される単一の剤型に処方され、それらは、同時に、連続しておよび / または重ねて同時および / または異なる時に患者に摂取される。 10

【0035】

1種または2種以上の式Iの化合物はまた、本発明の態様である、ロイコトリエン生合成阻害剤、すなわち、5-リポキシゲナーゼ阻害剤および / または5-リポキシゲナーゼ活性化タンパクアンタゴニストと組み合わせて用いることもできる。5-リポキシゲナーゼ(5-L0)は、2つの酵素群、アラキドン酸を代謝する酵素、他の群は、シクロオキシゲナーゼ、COX-1およびCOX-2である、酵素群の1つである。

【0036】

5-リポキシゲナーゼ活性化タンパクは、18 kDaの細胞内アラキドン酸を5-リポキシゲナーゼによって転化することを促進する、膜結合アラキドン酸結合タンパクである。アラキドン酸は、5-ヒドロペルオキシエイコサテトラエン酸(5-HPETE)に転化され、この経路は、最終的には、炎症性ロイコトリエン類の生成を導く。 ; その結果、5-リポキシゲナーゼ活性化タンパクの阻害または5-リポキシゲナーゼ酵素自体は、その経路を有利に阻害する所望のターゲットを提供する。そのような5-リポキシゲナーゼ阻害剤は、ジロートンである。 20

【0037】

式Iの化合物との治療的組み合わせを形成するのに有用なロイコトリエン合成阻害剤は、以下である。 :

(a) N-ヒドロキシウレア；N-アルキルヒドロキサミド酸(hydroxamid acid)；セレナイト；ヒドロキシベンゾフラン；ヒドロキシリアルアミン；およびカテコールを含む、酸化還元活性剤；Ford-Hutchinson et al.、"5-リポキシゲナーゼ" Ann. Rev. Biochem. 63、383-417、1994；WeitzelおよびWendel、"Selenoenzymes regulate the activity of leukocyte 5-lipoxygenase via the peroxide tone," J. Biol. Chem. 268、6288-92、1993；Bjornstedt et al. "Selenite incubated with NADPH and mammalian thioredoxin reductase yields selenide, which inhibits lipoxygenase and changes the electron spin resonance spectrum of the active site iron," Biochemistry 35、8511-6、1996；およびStewart et al.、"Structure-activity relationships of N-hydroxyurea 5-lipoxygenase inhibitors," J. Med. Chem. 40、1955-68、1997参照； 30

【0038】

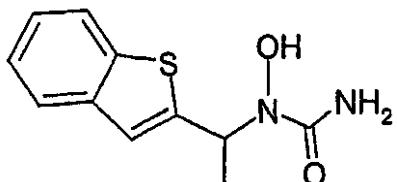
(b) アルキル化剤およびin vitroでロイコトリエン生成を阻害すると見いだされたSH基と反応する化合物；Larsson et al.、"Effects of 1-chloro-2,4,6-trinitrobenzene on 5-lipoxygenase activity and cellular leukotriene synthesis," Biochem. Pharmacol. 55、863-71、1998参照；および

(c) 5-リポキシゲナーゼ非酸化還元阻害剤として働くことができるチオピラノインドールおよびメトキシアルキルチアゾール構造に基づく、5-リポキシゲナーゼの競合的阻害剤。 ; Ford-Hutchinson et al.、Ibid.；およびHamel et al.、"Substituted (pyridylmethoxy) naphthalenes as potent and orally active 5-lipoxygenase inhibitors - synthesis, biological profile, and pharmacokinetics of L-739,010," J. Med. Chem. 40、28 66-75、1997参照。 40
 50

【0039】

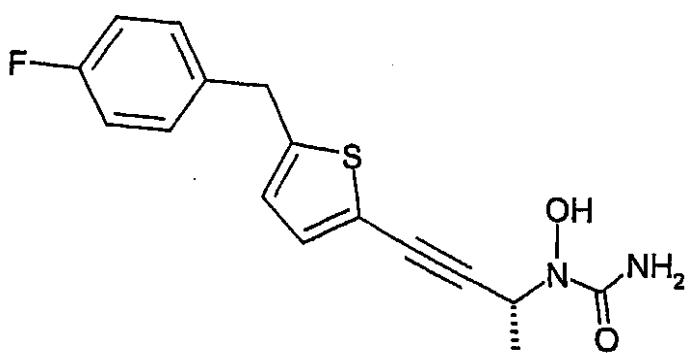
アラキドノイルヒドロキサメート (arachidonoyl hydroxyamate) が5-リポキシゲナーゼを阻害することは、以下に示す、N-ヒドロキシウレア誘導体ジロートンおよびアボット-85761などの臨床的に有用な選択的5-リポキシゲナーゼ阻害剤の発見を導いた。：

【化22】



ジロートン;

10



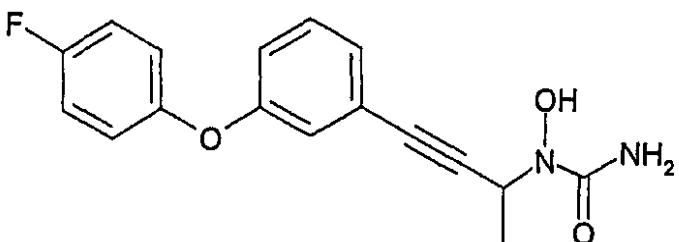
アボット-85761

20

【0040】

他のN-ヒドロキシウレア化合物は、フェンロートン (fenleuton) (アボット-76745) である。：

【化23】

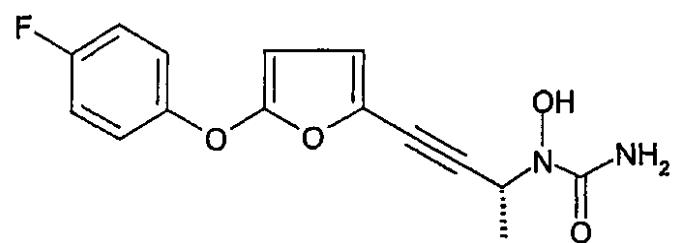


フェンロートン・

30

他のN-ヒドロキシウレア化合物は、アボット-79175である。

【化24】



アボット-79175・

40

アボット-79175は、ジロートンよりも作用の持続期間が長い。; Brooks et al., J. Pharmacol. Exp. Therapeutic 272 724, 1995

【0041】

アボット-85761は、均一で、物理的に安定であり、ほぼ単分散の処方であるエアゾール投与によって肺へ運ばれる。Gupta et al., "Pulmonary delivery of the 5-lipoxygenase inhibitor, Abbott-85761, in beagle dogs," International Journal of Pharmaceutics 147, 207-218, 1997。

フェンロートン、アボット-79175、アボット-85761または上記それらの誘導体またはテ

50

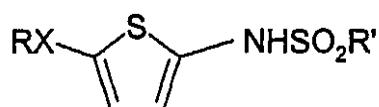
ポキサリンのいずれかを上述の好適化合物と組み合わせて本発明の態様を形成する。

【0042】

5-LO生合成経路の解明以来、それが、リポキシゲナーゼ酵素を阻害またはペプチド-または非-ペプチドリコトリエン受容体を拮抗するより有利であるか否かについてずっと議論されてきた。5-リポキシゲナーゼ阻害剤は、5-LO生成物の全機能の作用を阻害するために、LT-受容体アンタゴニストよりも優れていると考えられ、一方でLT-アンタゴニストは、より狭い効果を生み出す。にもかかわらず、本発明の態様では、5-LO阻害剤と同様、以下に示すようにLT-アンタゴニストとの好適化合物の組み合わせを含む。上述のN-ヒドロキシウレアおよびヒドロキサミン酸類とは異なる化学構造を有する、5-リポキシゲナーゼの阻害剤もまた、本発明のさらなる態様を形成するために、好適化合物と組み合わせて用いる。そのような異なる類の例は、以下のN-(5-置換)-チオフェン-2-アルキルスルホニアミドである。
10

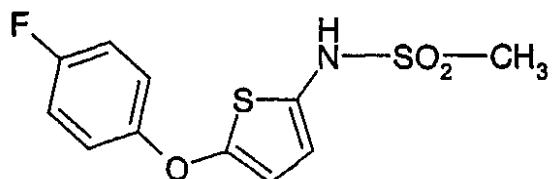
【0043】

【化25】



ここで、Xは、OまたはSであり、；R'は、メチル、イソプロピル、n-ブチル、n-オクチル、またはフェニルであり、；およびRは、n-ペンチル、シクロヘキシル、フェニル、テトラヒドロ-1-ナフチル、1-または2-ナフチル、またはC₁、F、Br、CH₃、OC₂H₅、SC₂H₅、SO₂CH₃、CH₃、またはイソプロピルによる单-または二-置換フェニルである。好適化合物は、
20

【化26】



30

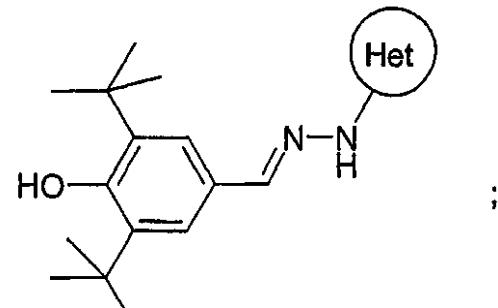
である。

さらにこれらの化合物の記載は、Beers et al.、"N-(5-substituted) thiophen-2-alkylsulfonamides as potent inhibitors of 5-lipoxygenase," Bioorganic & Medicinal Chemistry 5(4)、779-786、1997において見ることができる。

【0044】

他の異なる類の5-リポキシゲナーゼ阻害剤は、Cuadro et al.、"Synthesis and biological evaluation of 2,6-di-tert.-butylphenol hydrazones as 5-lipoxygenase inhibitors," Bioorganic & Medicinal Chemistry 6、173-180、1998に記載の2,6-ジ-tert-ブチルフェノールヒドラゾンである。このタイプの化合物は、
40

【化27】



で示され、
50

ここで、"Het"は、ベンゾオキサゾール-2-イル；ベンゾチアゾール-2-イル；ピリジン-2-イル；ピラジン-2-イル；ピリミジン-2-イル；4-フェニルピリミジン-2-イル；4,6-ジフェニルピリミジン-2-イル；4-メチルピリミジン-2-イル；4,6-ジメチルピリミジン-2-イル；4-ブチルピリミジン-2-イル；4,6-ジブチルピリミジン-2-イル；および4-メチル-6-フェニルピリミジン-2-イルである。

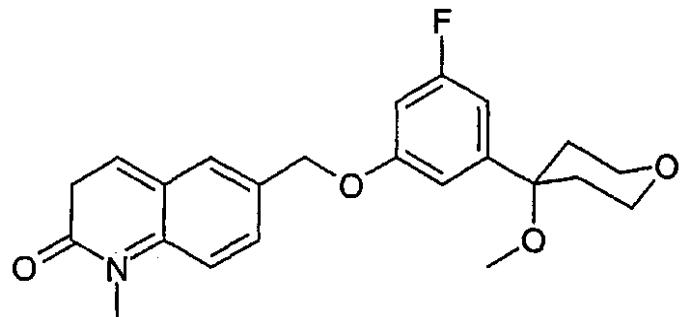
【0045】

N-(5-置換)-チオフェン-2-アルキルスルホンアミドまたは2,6-ジ-tert-ブチルフェノールヒドラゾンまたは上述のそれらの誘導体のいずれかは、本発明の態様をなすために上述の好適化合物をともに組み合わせる。

【0046】

さらに異なる類の5-リポキシゲナーゼ阻害剤は、ゼネカZD-2138を含む、メトキシテトラヒドロピランである。

【化28】



ZD-2138.

10

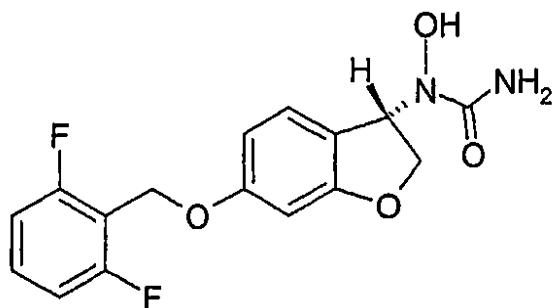
20

ZD-2138は、多くの種類のなかで、経口的に高度に選択的で、高度に活性であり、経口投与による喘息および関節リウマチの治療に価値を見出された。ZD-2138およびその誘導体のさらなる詳細が、Crawley et al., J. Med. Chem., 35, 2600, 1992; および Crawley et al., J. Med. Chem. 36, 295, 1993に記載されている。

【0047】

他の異なる類の5-リポキシゲナーゼ阻害剤は、スミスクライインビーチャム (SmithKline Beecham) 化合物SB-210661を含むものである。

【化29】



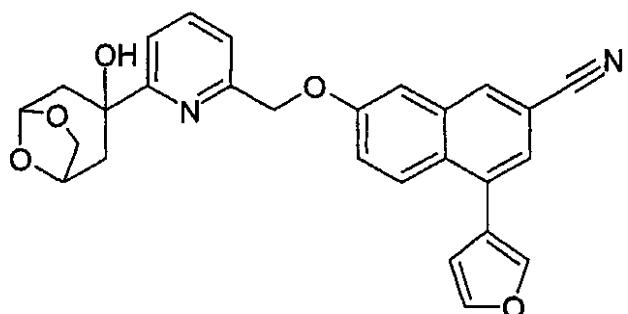
30

【0048】

さらに2つの異なり関連する類の5-リポキシゲナーゼ阻害剤は、一連のピリジニル-置換2-シアノナフタレン化合物を含み、Merck Frosstによって発見された一連の2-シアノキノリン化合物を含む。これらの2つの5-リポキシゲナーゼ阻害剤は、それぞれL-739,010およびL-746,530によって例示される。：

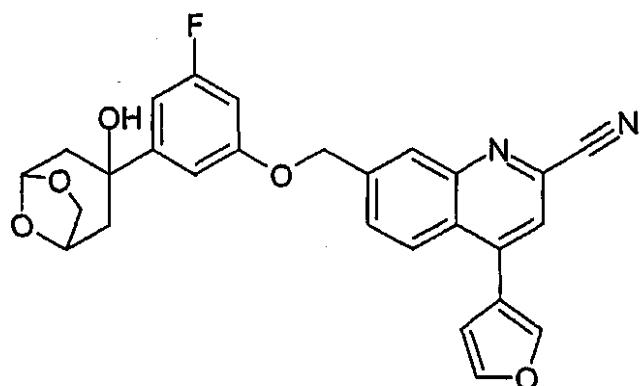
40

【化30】



L-739,010

10



L-746,530

20

【0049】

L-739,010およびL-746,530に関する詳細は、Dube et al.、"Quinolines as potent 5-lipoxygenase inhibitors: synthesis and biological profile of L-746,530," Bioorganic & Medicinal Chemistry 8、1255-1260、1998；およびWO 95/03309 (Friesen et al.)に記載されている。

ゼネカZD-2138を含む、メトキシテトラヒドロピラン；または誘導化合物SB-210661およびそれを含む類；またはL-739,010を含む、一連のピリジニル-置換2-シアノナフタレン化合物またはL-746,530を含む、一連の2-シアノキノリン化合物；または上述の類のいずれかの上述の誘導体のいずれは、本発明の態様をなすために上述の好適化合物と組み合わせる。

【0050】

5-リポキシゲナーゼ酵素の他に、ロイコトリエン生合成に重要な役割をなす内因性剤は、5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク(F LAP)である。この役割は、5-リポキシゲナーゼ酵素が直接的役割なのにに対して、間接的である。にもかかわらず、5-リポキシゲナーゼ活性化タンパクのアンタゴニストは、ロイコトリエンの細胞内合成を阻害する働きをし、本発明の態様をなすために上述の好適化合物と組み合わせて用いる。

【0051】

5-リポキシゲナーゼ活性化タンパクと結合し、存在するアラキドン酸(archidonic acid)の内因性プールの利用を阻害する化合物が、インドールおよびキノリン構造から合成された。；Ford-Hutchinson et al.、Ibid.；Rouzer et al. "WK-886, a potent and specific leukotriene biosynthesis inhibitor blocks and reverses the membrane association of 5-lipoxygenase in ionophore-challenged leukocytes," J. Biol. Chem. 265、1436-42、1990；およびGorenne et al.、"[(R)-2-quinolin-2-yl-methoxy)phenyl]-2-cyclopentyl acetic acid} (BAY x 1005), a potent leukotriene synthesis inhibitor: effects on anti-IgE challenge in human airways," J. Pharmacol. Exp. Ther. 268、868-72、1994参照。

【0052】

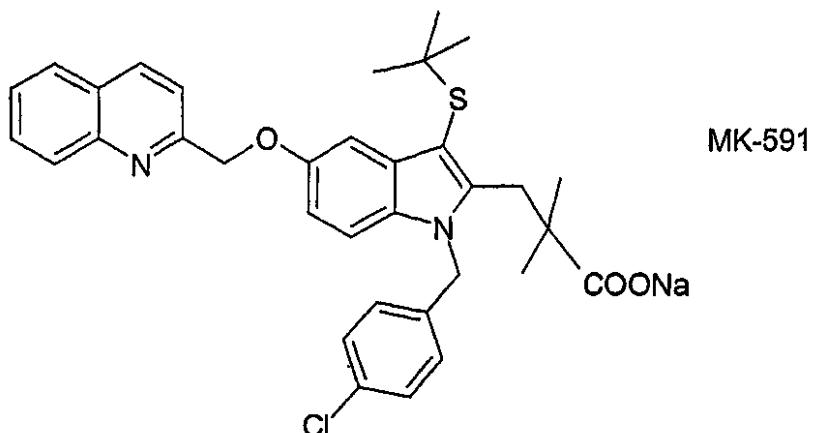
指定されたキフリポン(quiflipon)ナトリウムであった、MK-591を以下に示す。

30

40

50

【化31】



上述のインドールおよびキノリンの化合物の類およびそれらが含まれる、特定の化合物 MK-591、IVIK-886、およびBAY x 1005 または上述の類のいずれかの上述の誘導体のいずれは、本発明の態様をなすために上述の好適化合物と組み合わせる。

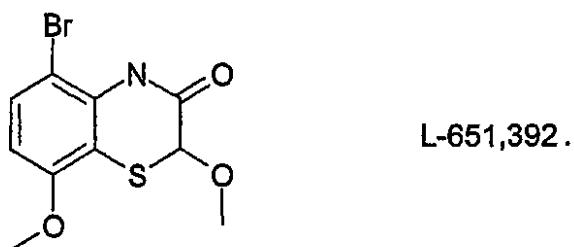
【0053】

式の1種または2種以上の化合物は、ロイコトリエン、LTB₄、LTC₄、LTD₄、およびLTE₄の受容体アンタゴニストと組み合わせて用いることもまたできる。炎症性の応答を仲介する観点から最も重要なこれらのロイコトリエンは、LTB₄およびLTD₄である。これらのロイコトリエン受容体のアンタゴニスト類は、以下の段落に記載されている。

【0054】

L-651,392を含む、4-ブロモ-2,7-ジメトキシ-3H-フェノチアジン-3-オンは、US 4,939,145 (Guindon et al.) およびUS 4,845,083 (Lau et al.) に記載された LTB₄ の潜在的な受容体アンタゴニストである。

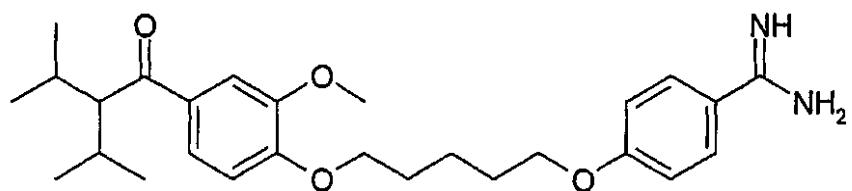
【化32】



【0055】

CGS-25019cを含む、アミジノ化合物は、US 5,451,700 (Morrissey and Suh) ; US 5,488,160 (Morrissey) ; およびUS 5,639,768 (Morrissey and Suh) に記載されている。これらの LTB₄ の受容体アンタゴニストは、CGS-25019cが典型であり、以下に示す。：

【化33】



CGS-25019c

【0056】

10

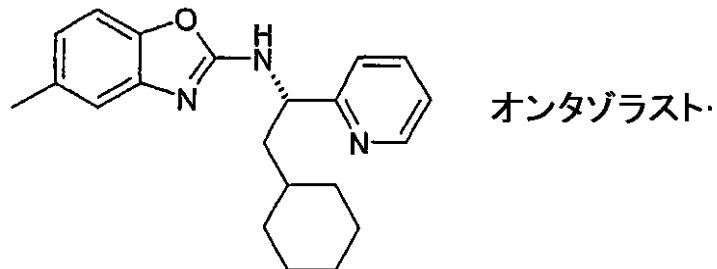
20

30

40

50

L T B₄ の受容体アンタゴニストであるベンゾオキサゾールアミンの類の一部である、オンタゾラスト (Ontazolast) は、EP 535 521 (Anderskewitz et al.) に記載されている。
。：
【化 3 4】

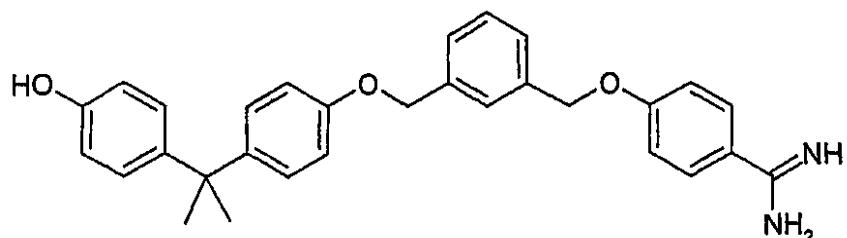


10

【0057】

同じグループの研究者もまた L T B₄ の受容体アンタゴニストであるベンゼンカルボキシミドアミド類を発見した。WO 97/21670 (Anderskewitz et al.) ; および WO 98/11119 (Anderskewitz et al.) に記載されており、；BIIIL 284/260が典型である。：

【化 3 5】



20

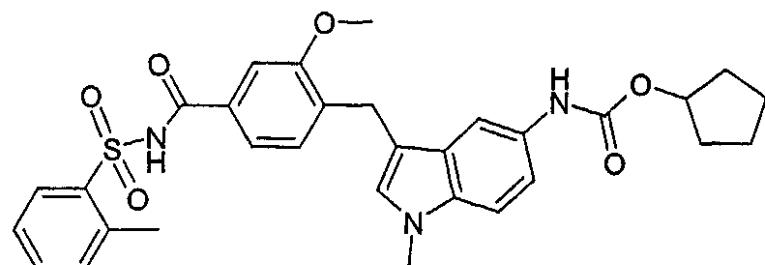
BIIIL 284/260

【0058】

ザフィルルカストは、L T C₄、L T D₄、および L T E₄ の受容体アンタゴニストであり、商業的には、Accolate (登録商標) の名で売られている。それは、US 4,859,692 (Bernstein et al.) ; US 5,319,097 (Holohan and Edwards) ; US 5,294,636 (Edwards and Sherwood) ; US 5,482,963 ; US 5,583,152 (Bernstein et al.) ; および US 5,612,367 (Timko et al.) に記載の複素環アミド誘導体類に属する。：

30

【化 3 6】



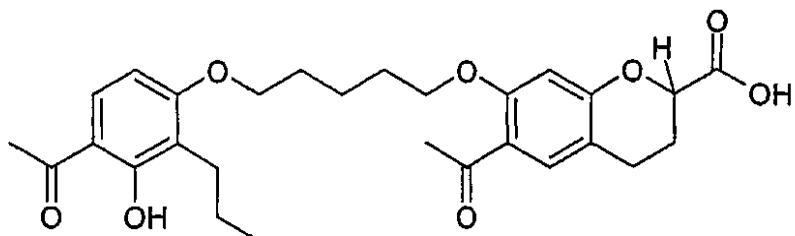
40

ザフィルルカスト

【0059】

アブルカスト (Ablukast) は、Ro 23- 3544/001として指定された L T D₄ の受容体アンタゴニストである。：

【化37】



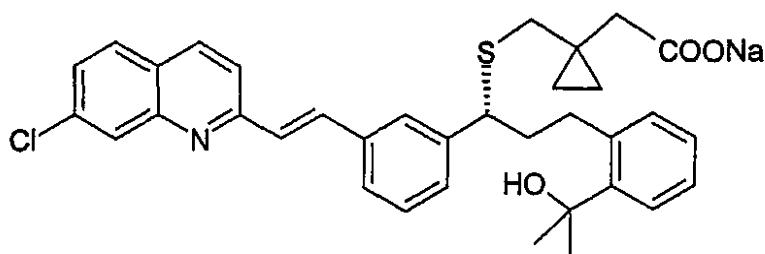
アブルカスト

10

【0060】

モンテルカスト (Montelukast) は、LTD₄の受容体アンタゴニストであり、商業的には、Singulair (登録商標) の名で売られており、US 5,565,473に記載されている。：

【化38】



20

モンテルカスト

【0061】

他のLTD₄の受容体アンタゴニストは、プランルカスト (pranlukast)、ベールカスト (verlukast) (MK-679)、RG-12525、Ro-245913、イラルカスト (iralukast) (CGP 45715A)、およびBAY x 7195である。

上述のL-651,392を含む、フェノチアジン-3-オン化合物類；CGS-25019cを含む、アミジノ化合物類；オントゾラストを含むベンゾキサオールアミン類；BIIL 284/260に代表されるベンゼンカルボキシミドアミド類；ザフィルルカストを含む、複素環アミド誘導体；アブルカストおよびモンテルカストおよびそれらを含む化合物類；または上述の類の上述の誘導体のいずれかは、本発明の態様をなすために、式Iの化合物と組み合わせる。

【0062】

式Iの1種または2種以上の化合物は、本発明のさらなる態様である組み合わせをなすために非治療薬と同様に他の治療薬とともに用いることもでき、ここで記載のかなり多くの病気、障害および状態の処置に有用である。その態様は、以下の1種または2種以上とともに1種または2種以上の好適化合物を含む。：

【0063】

- (a) PDE IV阻害剤；
- (b) 5-リポキシゲナーゼ(5-LLO)阻害剤；または5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク(FLA P)アンタゴニスト；
- (c) 5-リポキシゲナーゼ(5-LLO)のデュアル阻害剤および血小板活性化因子(PAF)のアンタゴニスト；
- (d) LTD₄、LTC₄、LTD₄、およびLTE₄のアンタゴニストを含む、ロイコトリエンアンタゴニスト(LTRA_s)；
- (e) セチリジン、ロラタジン、デスロラタジン、フェキソフェナジン、アステミゾール、アゼラスチン、およびクロルフェニラミンを含む、抗ヒスタミンH₁受容体アンタゴニスト；
- (f) 胃腸保護H₂受容体アンタゴニスト；

40

50

(g) プロピルヘキセドリン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、プソイドエフェドリン、塩酸ナファゾリン、塩酸オキシメタゾリン、塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸キシロメタゾリン、および塩酸エチルノルエピネフリンを含む、充血除去剤用途で経口または局所的投与の₁-および₂-アドレナリン受容体アゴニスト血管収縮交感神経興奮剤；

【0064】

(h) 5-リポキシゲナーゼ(5-LLO)阻害剤と組み合わせる、₁-および₂-アドレナリン受容体アゴニスト；

(i) 臭化イプラトロピウム；臭化チオトロピウム；臭化オキシトロピウム；ピレンゼピン；およびテレゼピン(telenzepine)を含む、抗コリン剤；

10

(j) メタプロテレノール、イソプロテレノール、イソプレナリン、アルブテロール、サルブタモール、フォルモテロール、サルメテロール(salmeterol)、テルブタリン、オルシプレナリン、オルシプレナリンメシレート(mesylate)、およびピルブテロールを含む、₁-～₄-アドレナリン受容体アゴニスト；

(k) テオフィリンおよびアミノフィリン；

(l) クロモグリク酸ナトリウム；

(m) ムスカリーン性受容体(M1、M2、およびM3)アンタゴニスト；

(n) COX-1阻害剤(NSAIDs)；ロフェコキシブを含む、COX-2選択的阻害剤；および一酸化窒素NSAIDs；

(o) インスリン様増殖因子タイプI(IGF-1)ミメティクス；

20

(p) シクレソニド；

【0065】

(q) プレドニゾン、プレドニゾロン、フルニソリド、トリアムシノロン・アセトニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、フルチカゾンプロピオネート、およびフランカルボン酸モメタゾンを含む、全身性副作用が減少した、吸入グルココルチコイド；

(r) トリプターゼ阻害剤；

(s) 血小板活性化因子(PAF)アンタゴニスト；

(t) 内因性炎症性実在物に対し活性のある、モノクローナル抗体；

(u) IP L 576；

(v) エタネルセプト、インフリキシマブ、およびD2E7を含む、抗腫瘍壞死因子(TNFα)剤；

30

(w) レフルノミドを含む、DMARDs；

(x) TCRペプチド；

(y) インターロイキン転換酵素(ICE)阻害剤；

(z) IMPDH阻害剤；

【0066】

(aa) VLA-4アンタゴニストを含む、接着分子阻害剤；

(bb) カテプシン；

(cc) MAPキナーゼ阻害剤；

(dd) グルコース6リン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤；

40

(ee) キニン-B₁-およびB₂-受容体アンタゴニスト；

(ff) 種々の親水基を有する、アウロチオ基の形態の金；

(gg) 免疫抑制剤、例えば、シクロスボリン、アザチオプリン、およびメトトレキサート；

(hh) 抗-通風剤、例えば、コルヒチン；

(ii) キサンチンオキシダーゼ阻害剤、例えば、アロプリノール；

(jj) 尿酸排泄剤、例えば、プロベネシド、スルフィンピラゾン、およびベンズプロマロン；

(kk) 抗腫瘍薬、特に、ビンプラスチンおよびビンクリスチンなどのビンカアルカロイドを含む、細胞分裂抑制薬；

【0067】

50

(II)成長ホルモン分泌促進薬；

(mm)マトリックスマタロプロテアーゼ(MMPs)阻害剤、すなわち、アグリカナーゼの他、ストロメリシン、コラゲナーゼ、およびゼラチナーゼ；特に、コラゲナーゼ-1(MMP-1)、コラゲナーゼ-2(MMP-8)、コラゲナーゼ-3(MMP-13)、ストロメリシン-1(MMP-3)、ストロメリシン-2(MMP-10)、およびストロメリシン-3(MMP-11)；

(nn)形質転換成長因子(TGF)；

(oo)血小板由来増殖因子(PDGF)；

(pp)線維芽細胞増殖因子、例えば、塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)；

(qq)顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)；

(rr)カプサイシン；

(ss)NKP-608C；SB-233412(talnetant)；およびD-4418からなる群から選択される、タキニンNK₁およびNK₃受容体アンタゴニスト；

(tt)UT-77およびZD-0892からなる群から選択される、エラスター阻害剤；および

(uu)アデノシンA_{2a}受容体アゴニスト

【0068】

本発明は、有用な特性を有する化合物の新規な用途を発見する目的に基づき、特に医薬の製造に用いることができる。

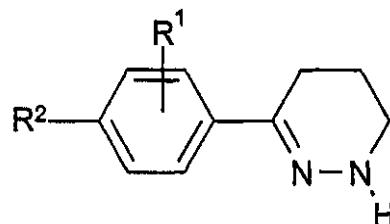
式Iの化合物およびそれらの塩は、心筋疾患の治療に良好な耐性を有する非常に価値ある薬理学的特性を兼ね備えている。

式Iの化合物は、ヒトおよび動物用薬の医薬活性成分として用いることができる。さらに、医薬活性成分の中間体として用いることもできる。

【0069】

従って、本発明は、式Iの化合物および請求項1に記載の式Iの化合物およびその塩およびその溶媒和物、特に生理学的に耐性なその塩およびその溶媒和物の製造に関し、式I

【化39】



II

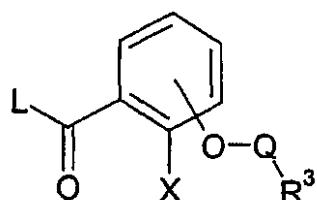
式中、

R¹およびR²は、上記定義したとおりである、

の化合物を式III

【0070】

【化40】



III

式中、

X、R³およびQは、上記定義したとおりであり、

Lは、Cl、Br、OHまたは反応性エステル化OH基である、

の化合物と反応させるかまたは、式IV

【0071】

(mm)マトリックスマタロプロテアーゼ(MMPs)阻害剤、すなわち、アグリカナーゼの他、ストロメリシン、コラゲナーゼ、およびゼラチナーゼ；特に、コラゲナーゼ-1(MMP-1)、コラゲナーゼ-2(MMP-8)、コラゲナーゼ-3(MMP-13)、ストロメリシン-1(MMP-3)、ストロメリシン-2(MMP-10)、およびストロメリシン-3(MMP-11)；

(nn)形質転換成長因子(TGF)；

(oo)血小板由来増殖因子(PDGF)；

(pp)線維芽細胞増殖因子、例えば、塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)；

(qq)顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)；

(rr)カプサイシン；

(ss)NKP-608C；SB-233412(talnetant)；およびD-4418からなる群から選択される、タキニンNK₁およびNK₃受容体アンタゴニスト；

(tt)UT-77およびZD-0892からなる群から選択される、エラスター阻害剤；および

(uu)アデノシンA_{2a}受容体アゴニスト

【0068】

本発明は、有用な特性を有する化合物の新規な用途を発見する目的に基づき、特に医薬の製造に用いることができる。

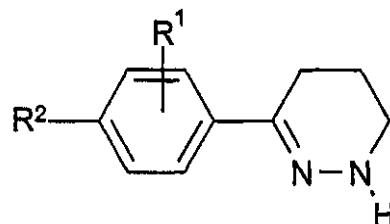
式Iの化合物およびそれらの塩は、心筋疾患の治療に良好な耐性を有する非常に価値ある薬理学的特性を兼ね備えている。

式Iの化合物は、ヒトおよび動物用薬の医薬活性成分として用いることができる。さらに、医薬活性成分の中間体として用いることもできる。

【0069】

従って、本発明は、式Iの化合物および請求項1に記載の式Iの化合物およびその塩およびその溶媒和物、特に生理学的に耐性なその塩およびその溶媒和物の製造に関し、式I

【化39】



II

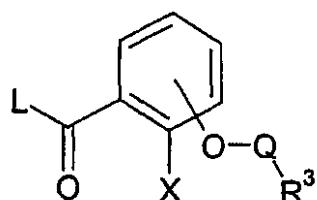
式中、

R¹およびR²は、上記定義したとおりである、

の化合物を式III

【0070】

【化40】



III

式中、

X、R³およびQは、上記定義したとおりであり、

Lは、Cl、Br、OHまたは反応性エステル化OH基である、

の化合物と反応させるかまたは、式IV

【0071】

(mm)マトリックスマタロプロテアーゼ(MMPs)阻害剤、すなわち、アグリカナーゼの他、ストロメリシン、コラゲナーゼ、およびゼラチナーゼ；特に、コラゲナーゼ-1(MMP-1)、コラゲナーゼ-2(MMP-8)、コラゲナーゼ-3(MMP-13)、ストロメリシン-1(MMP-3)、ストロメリシン-2(MMP-10)、およびストロメリシン-3(MMP-11)；

(nn)形質転換成長因子(TGF)；

(oo)血小板由来増殖因子(PDGF)；

(pp)線維芽細胞増殖因子、例えば、塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)；

(qq)顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)；

(rr)カプサイシン；

(ss)NKP-608C；SB-233412(talnetant)；およびD-4418からなる群から選択される、タキニンNK₁およびNK₃受容体アンタゴニスト；

(tt)UT-77およびZD-0892からなる群から選択される、エラスター阻害剤；および

(uu)アデノシンA_{2a}受容体アゴニスト

【0068】

本発明は、有用な特性を有する化合物の新規な用途を発見する目的に基づき、特に医薬の製造に用いることができる。

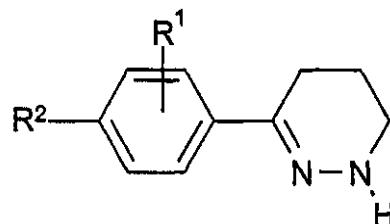
式Iの化合物およびそれらの塩は、心筋疾患の治療に良好な耐性を有する非常に価値ある薬理学的特性を兼ね備えている。

式Iの化合物は、ヒトおよび動物用薬の医薬活性成分として用いることができる。さらに、医薬活性成分の中間体として用いることもできる。

【0069】

従って、本発明は、式Iの化合物および請求項1に記載の式Iの化合物およびその塩およびその溶媒和物、特に生理学的に耐性なその塩およびその溶媒和物の製造に関し、式I

【化39】



II

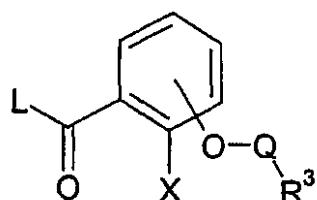
式中、

R¹およびR²は、上記定義したとおりである、

の化合物を式III

【0070】

【化40】



III

式中、

X、R³およびQは、上記定義したとおりであり、

Lは、Cl、Br、OHまたは反応性エステル化OH基である、

の化合物と反応させるかまたは、式IV

【0071】

(mm)マトリックスマタロプロテアーゼ(MMPs)阻害剤、すなわち、アグリカナーゼの他、ストロメリシン、コラゲナーゼ、およびゼラチナーゼ；特に、コラゲナーゼ-1(MMP-1)、コラゲナーゼ-2(MMP-8)、コラゲナーゼ-3(MMP-13)、ストロメリシン-1(MMP-3)、ストロメリシン-2(MMP-10)、およびストロメリシン-3(MMP-11)；

(nn)形質転換成長因子(TGF)；

(oo)血小板由来増殖因子(PDGF)；

(pp)線維芽細胞増殖因子、例えば、塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)；

(qq)顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)；

(rr)カプサイシン；

(ss)NKP-608C；SB-233412(talnetant)；およびD-4418からなる群から選択される、タキニンNK₁およびNK₃受容体アンタゴニスト；

(tt)UT-77およびZD-0892からなる群から選択される、エラスター阻害剤；および

(uu)アデノシンA_{2a}受容体アゴニスト

【0068】

本発明は、有用な特性を有する化合物の新規な用途を発見する目的に基づき、特に医薬の製造に用いることができる。

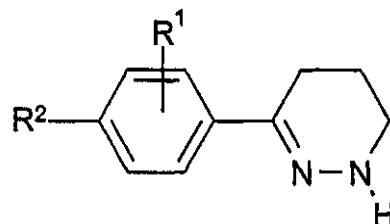
式Iの化合物およびそれらの塩は、心筋疾患の治療に良好な耐性を有する非常に価値ある薬理学的特性を兼ね備えている。

式Iの化合物は、ヒトおよび動物用薬の医薬活性成分として用いることができる。さらに、医薬活性成分の中間体として用いることもできる。

【0069】

従って、本発明は、式Iの化合物および請求項1に記載の式Iの化合物およびその塩およびその溶媒和物、特に生理学的に耐性なその塩およびその溶媒和物の製造に関し、式I

【化39】



II

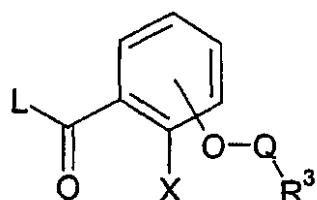
式中、

R¹およびR²は、上記定義したとおりである、

の化合物を式III

【0070】

【化40】



III

式中、

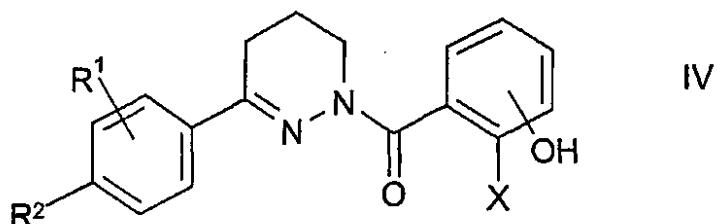
X、R³およびQは、上記定義したとおりであり、

Lは、Cl、Br、OHまたは反応性エステル化OH基である、

の化合物と反応させるかまたは、式IV

【0071】

【化41】



式中、

R¹ および R² は、上記定義したとおりである、
の化合物を式 V

【0072】



式中、

Q および R³ は、請求項 1 で定義したとおりであり、
L は、C1、Br、OH または反応性エステル化OH基である、
の化合物と反応させる、および / または式 I の塩基性化合物を酸で処理することによりそ
の塩の 1 つに転化させることを特徴とする。

【0073】

"式 I の化合物の溶媒和物" なる用語は、それらの相互引力によって形成される、不
活性溶媒分子の式 I の化合物への付加を意味する。溶媒和物は、例えば、一水和物または
二水和物またはアルコラートである。

上述および以下に記載の基 R¹、R²、R³、R⁴、A¹、A²、Hal、X、Q お
よび L は、他に記載の明示がない限り、式 I、II、III、IV および V で定義したとお
りである。

【0074】

A¹ および A² は、シクロアルキルまたはシクロアルキレンであってもよく、この場合
、A¹ および A² は、CA¹A²-、NA¹A²- または CONA¹A²- 基で C - または N - 原子に直接結合している。従って、A¹ および A² に結合する基の C - または N -
原子は、生じるシクロアルキル-またはシクロアルケニル-部分の環を構成する。さらに 1
または 2 以上の CH₂- 基、好ましくは、CH₂- 基の 1 つのみが、-S-、-O-、-N
H-、-NA¹-、-NCOA¹- または -NCOOA¹- で置換されていてもよい。

A¹ および A² は、相互に独立して、好ましくは、アルキルであり、さらに好ましくは
、1 ~ 5 個のフッ素および / または塩素原子で置換されたアルキルであり、さらに好ま
しくは、ともにその代わりとなるシクロアルキルである。

【0075】

上記式中、アルキルは、好ましくは、非分枝であり、1、2、3、4、5、6、7、8
、9 または 10 個の炭素原子を有し、1、2、3、4、5 または 6 個の炭素原子を有し、
好ましくは、メチル、エチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルまたはプロピ
ルであり、さらに好ましくは、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルまたは te
rt-ブチル、しかし n-ペンチル、ネオペンチル、イソペンチルまたは n-ヘキシルでもある
。特に好ましくは、メチル、エチル、トリフルオロメチル、プロピル、イソプロピル、ブ
チル、n-ペンチル、n-ヘキシルまたは n-デシルである。

シクロアルキルは、好ましくは、3 ~ 7 の炭素原子を有し、好ましくは、シクロプロピ
ルまたはシクロブチルであり、さらに好ましくは、シクロペンチルまたはシクロヘキシル
、さらにまたシクロヘプチル、特に好ましくは、シクロペンチルである。

【0076】

アルケニルは、好ましくは、アリル、2-または3-ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニ
ル、さらに好ましくは、4-ペンテニル、イソペンテニルまたは5-ヘキセニルである。

アルキレンは、好ましくは、非分枝であり、好ましくは、メチレンまたはエチレンであ

10

20

30

40

50

り、さらに好ましくは、プロピレンまたはブチレンである。

アルキレンシクロアルキルは、好ましくは、5～10の炭素原子を有し、好ましくは、メチレンシクロプロピル、メチレンシクロブチル、さらに好ましくは、メチレンシクロペンチル、メチレンシクロヘキシルまたはメチレンシクロヘプチルであり、さらにはその代わりにエチレンシクロプロピル、エチレンシクロブチル、エチレンシクロペンチル、エチレンシクロヘキシルまたはエチレンシクロヘプチル、プロピレンシクロペンチル、プロピレンシクロヘキシル、ブチレンシクロペンチルまたはブチレンシクロヘキシルである。

【0077】

H₁は、好ましくは、F、ClまたはBrであるが、その代わりに、Iであり、特に、FまたはClである。

基R¹およびR²は、同一でも異なってもよく、ここで、R¹は、R²に対しオルト-またはメタ-位であることができる。それらは、相互に独立して、例えば、ヒドロキシル、-S-CH₃、-SO-CH₃、-SO₂CH₃、F、Cl、BrまたはIであり、ともにメチレンジオキシである。しかしながら、それらは好ましくは、互いにメトキシ、エトキシ、プロポキシ、シクロペントキシであるが、フルオロ-、ジフルオロ-またはトリフルオロメトキシまたは1-フルオロ-、2-フルオロ-、1,2-ジフルオロ-、2,2-ジフルオロ-、1,2,2-トリフルオロ-または2,2,2-トリフルオロエトキシでもある。

R¹は、特に好ましくは、メトキシ、エトキシ、シクロペントキシまたはイソプロポキシである。

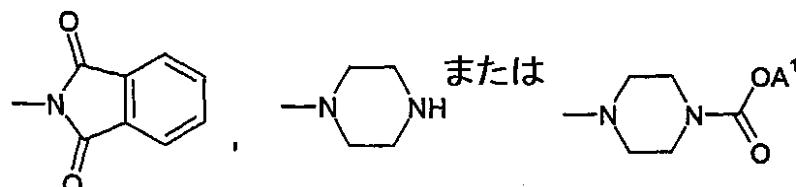
R¹は、特に好ましくは、R²に対し、オルト-位である。

R²は、特に好ましくは、メトキシまたはエトキシである。

【0078】

R³は、好ましくは、A¹、F、Cl、BrまたはIであり、ヒドロキシル、NH₂、O-アルキル、NO₂、アルキルアミノ、シクロアルキルアミノまたはジアルキルアミノ、ここでアルキルおよびシクロアルキルは、上記意味を有し、または

【化42】

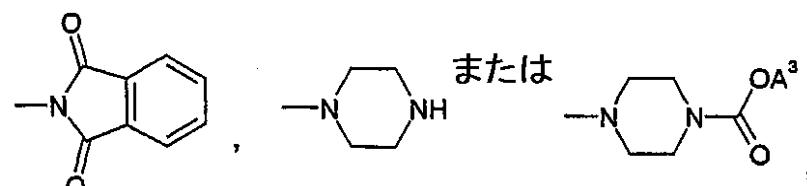


である。

【0079】

R³は、特に好ましくは、NH₂、NO₂、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソブロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキシルオキシまたはデシルオキシ、ClまたはF、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、

【化43】



であり、

式中、A³は、炭素原子1～12のアルキルである。A³は、好ましくは、6、7、8、9、10、11または12個の炭素原子を有する、n-アルキルであり、特に7～11個の炭素原子を有する、n-アルキルである。

【0080】

Xは、好ましくは、H、FまたはClであり、特にHである。

10

20

30

40

50

Qは、好ましくは、1～10個の炭素原子を有する、アルキレンであり、ここで1～3個の-CH₂-基は、-O-、-NH-または-NA¹-で置き換えられてもよく、特にメチレン、エチレン、n-プロピレン、n-ブチレン、n-ペンチレン、n-ヘキシレンまたはn-ヘプチレン、および以下の基である。：

式中、A¹は、上記定義のとおりである。

【化44】

-CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂-,
 -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂-,
 -CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂-,
 -CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂-,
 -CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂-,
 -CH₂CH₂NHCH₂CH₂NHCH₂CH₂-,
 -CH₂CH₂NHCH₂CH₂NHCH₂CH₂-,
 -CH₂CH₂CH₂NHCH₂CH₂-,
 -CH₂CH₂CH₂NHCH₂CH₂NHCH₂CH₂-,
 -CH₂CH₂CH₂NHCH₂CH₂CH₂NHCH₂CH₂-,
 -CH₂CH₂NA¹CH₂CH₂NA¹CH₂CH₂-,
 -CH₂CH₂NA¹CH₂CH₂NA¹CH₂CH₂-,
 -CH₂CH₂CH₂NA¹CH₂CH₂-,
 -CH₂CH₂CH₂NA¹CH₂CH₂NA¹CH₂CH₂-,
 -CH₂CH₂CH₂NA¹CH₂CH₂CH₂NA¹CH₂CH₂-,

10

【0081】

フェニル環は、好ましくは、-O-Q-R³基で、メタ-またはパラ-置換、特にパラ-置換されている。

本発明を通し、すべての基は、1よりも多くが同一でも異なっていてもよく、すなわち、互いに独立している。

30

従って、本発明は、特に、基のうちの少なくとも1つが上記の好ましいものの1つを有する式Iの化合物に関する。化合物のいくつかの好適基は、以下の付属式Ia～Ihで表されるものであってもよく、それは、式Iに適合し、ここで、基は式Iで示した意味を有し、詳細は示さないが、

【0082】

Iaにおいて、R¹およびR²は、それぞれ相互に独立して、OA¹であり、；

Ibにおいて、R¹およびR²は、それぞれ相互に独立して、OA¹であり、

A¹およびA²は、それぞれ相互に独立して、1～12個の炭素原子を有するアルキルまたは3～7個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、；

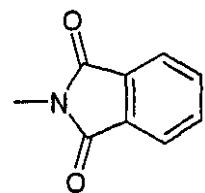
Icにおいて、R¹およびR²は、それぞれ相互に独立して、OA¹であり、

40

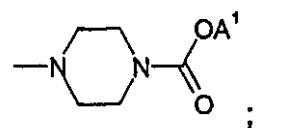
A¹およびA²は、それぞれ相互に独立して、1～12個の炭素原子を有するアルキルまたは3～7個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、；

R³は、A¹、F、C1、ヒドロキシリ、NH₂、OA¹、NO²、アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、

【化45】



, または



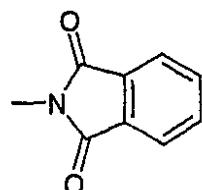
; であり、

10

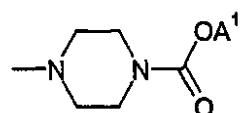
【0083】

I dにおいて、R¹およびR²は、それぞれ相互に独立して、OA¹であり、;
 A¹およびA²は、それぞれ相互に独立して、1～12個の炭素原子を有するアルキルまたは3～7個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、;
 R³は、A¹、F、C1、ヒドロキシリ、NH₂、OA¹、NO₂、アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、

【化46】



, または



,

20

30

であり、

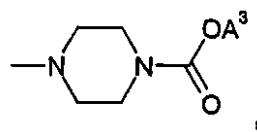
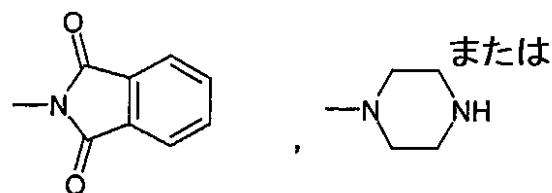
Qは、炭素原子を1～10個有するアルケンであり、式中1～3個の-CH₂-基は、-O-によって置換されていてもよい；

【0084】

I eにおいて、R¹およびR²は、それぞれ相互に独立して、OA¹であり、;
 A¹およびA²は、それぞれ相互に独立して、1～12個の炭素原子を有するアルキルまたは3～7個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、;
 R³は、NH₂、NO₂、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキシリオキシまたはデシリオキシ、C1またはF、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、

40

【化47】



10

であり、

式中、 A^3 は、1～12個の炭素原子を有するアルキルであり、

Q は、炭素原子を1～10個有するアルキレンであり、式中1～3個の $-CH_2-$ 基は、
 $-O-$ によって置換されていてもよい；

【0085】

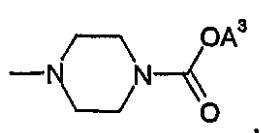
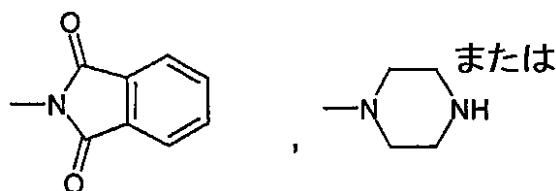
I_f において、 R^1 および R^2 は、それぞれ相互に独立して、 OA^1 であり、；

A^1 および A^2 は、それぞれ相互に独立して、1～12個の炭素原子を有するアルキルまたは3～7個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、；

R^3 は、 NH_2 、 NO_2 、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキシリオキシまたはデシリオキシ、 C_1 またはF、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、

20

【化48】



30

であり、

【0086】

式中、 A^3 は、1～12個の炭素原子を有するアルキルであり、

Q は、メチレン、エチレン、n-プロピレン、n-ブチレン、n-ペンチレン、n-ヘキシレンまたはn-ヘプチレンまたは以下の基である：

【化49】

$\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-}$,
 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-}$,
 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-}$,
 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-}$,
 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-}$,
 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{-}$,
 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{-}$,
 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{-}$,
 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{-}$,
 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{-}$,
 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$,
 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$,
 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$,
 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$,
 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$,
10
 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$,
20

式中、A¹は、上記定義のとおりである。

【0087】

Igにおいて、R¹は、R²に対してオルト-位のエトキシであり、；

R²は、メトキシであり；

Ihにおいて、R¹は、R²に対してオルト-位のエトキシであり、；

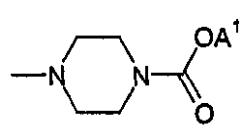
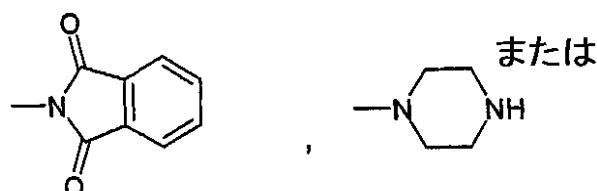
R²は、メトキシであり；

A¹およびA²は、それ各自立して、1～12個の炭素原子を有するアルキルまたは3～7個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、；

R³は、A¹、F、C1、ヒドロキシリル、NH₂、OA¹、NO₂、アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ジアルキルアミノ。30

【0088】

【化50】



であり、

Qは、炭素原子を1～10個有するアルキレンであり、式中1～3個の-CH₂-基は、-O-によって置換されていてもよい；

Iiにおいて、R¹は、R²に対してオルト-位のシクロペンチルオキシであり、

R²は、メトキシであり；

Ijにおいて、R¹は、R²に対してオルト-位のシクロペンチルオキシであり、

R²は、メトキシであり；

40

50

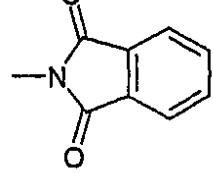
A^1 および A^2 は、それぞれ相互に独立して、1 ~ 12 個の炭素原子を有するアルキルまたは3 ~ 7 個の炭素原子を有するシクロアルキルであり、；

【0089】

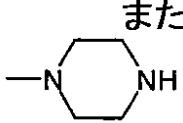
R^3 は、 A^1 、F、Cl、ヒドロキシリ、NH₂、OA¹、NO₂、アルキルアミノ、シ

クロアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、

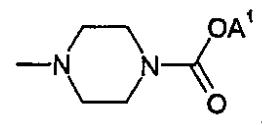
【化51】



， または



10



，

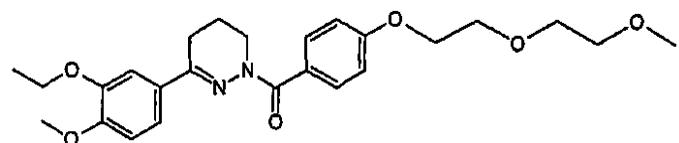
であり、

Q は、炭素原子を 1 ~ 10 個有するアルキレンであり、式中 1 ~ 3 個の -CH₂- 基は、-O- によって置換されていてもよい；

【0090】

特に好ましくは、式 I 1 ~ I 7 4 の化合物およびその塩およびその溶媒和物である：

【化52】

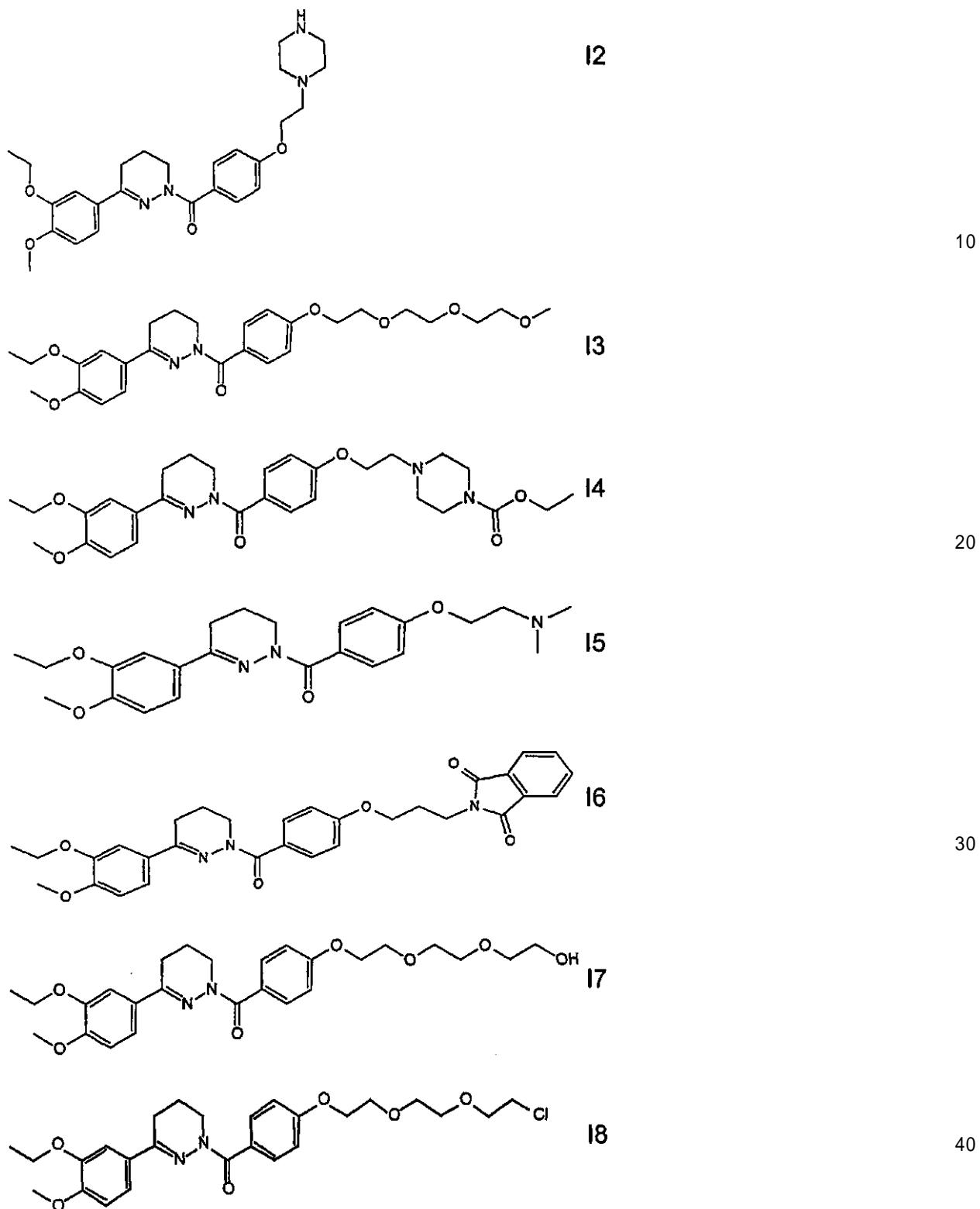


I1

【0091】

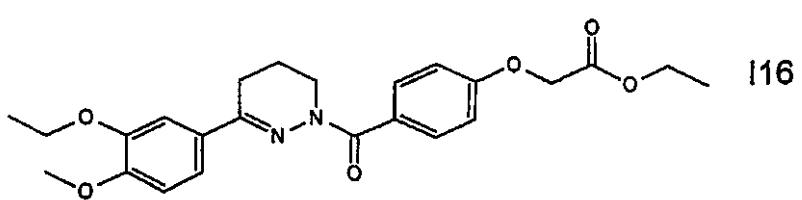
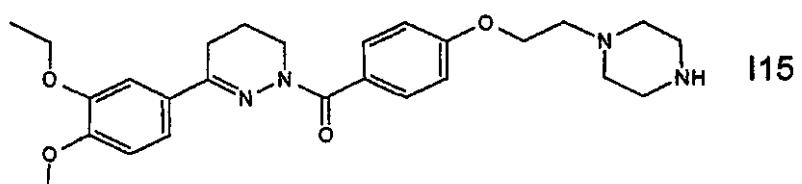
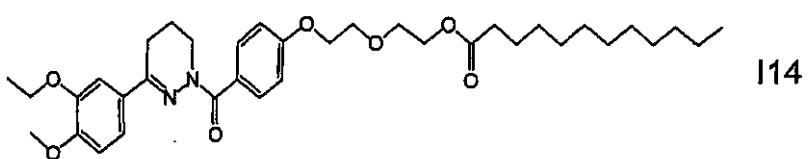
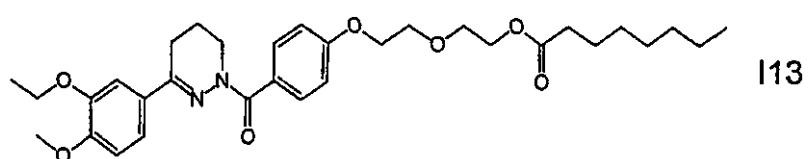
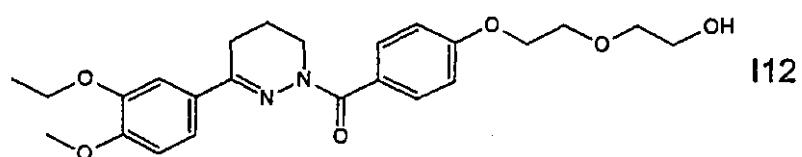
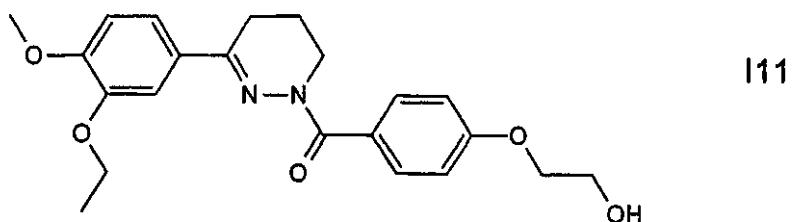
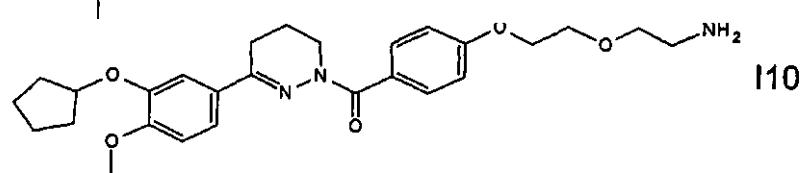
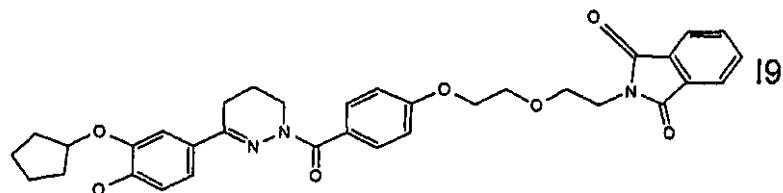
20

【化 5 3】



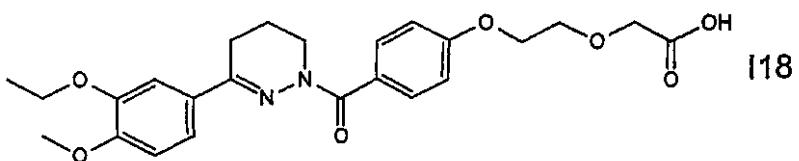
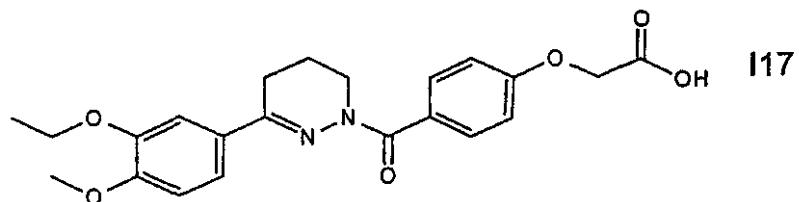
【0092】

【化 5 4】

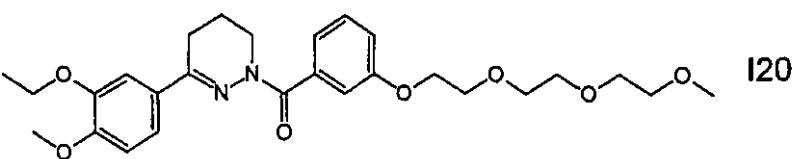
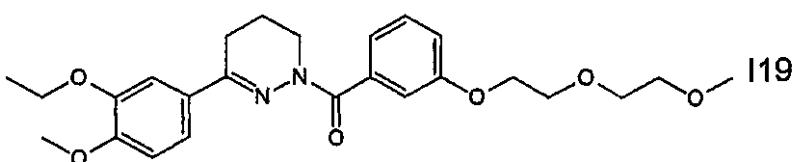


【 0 0 9 3 】

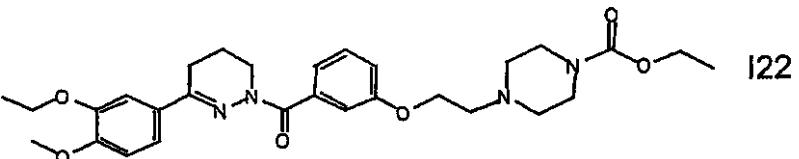
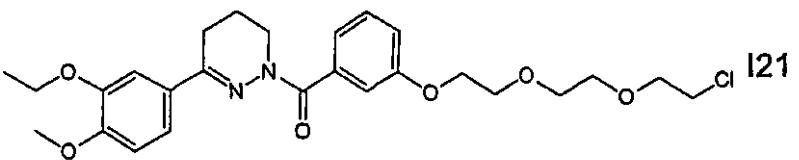
【化 5 5】



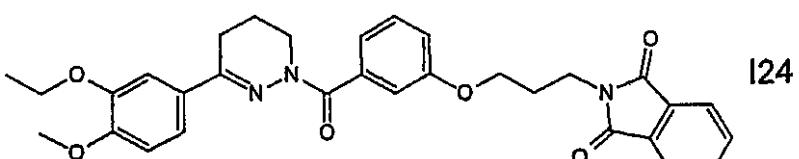
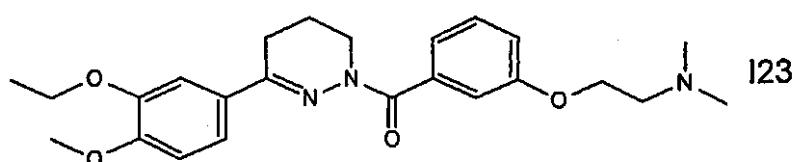
10



20



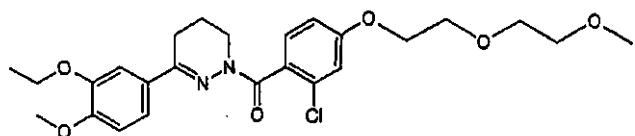
30



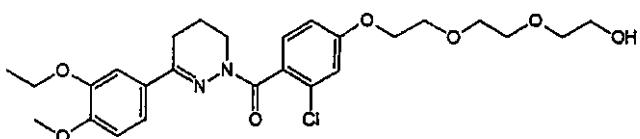
40

【0094】

【化 5 6】

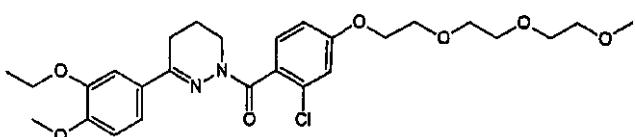


I25

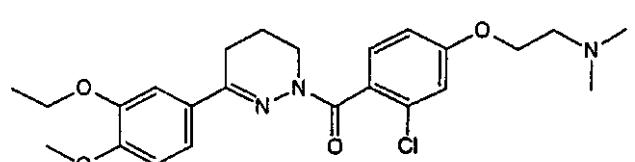


I26

10

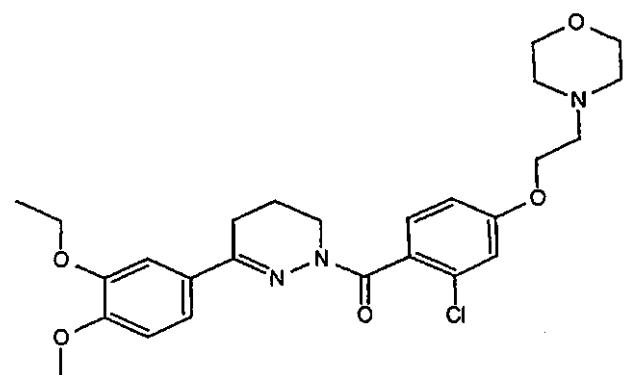


I27



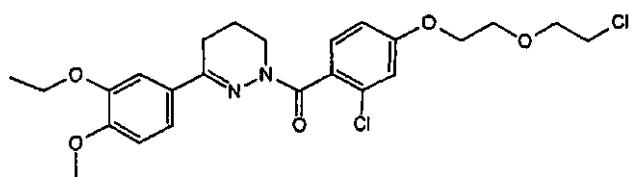
I28

20

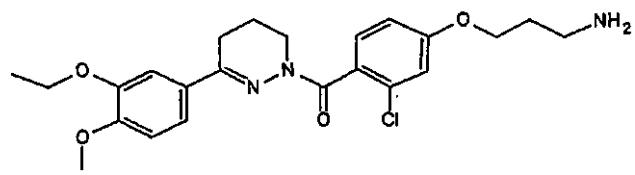


I29

30

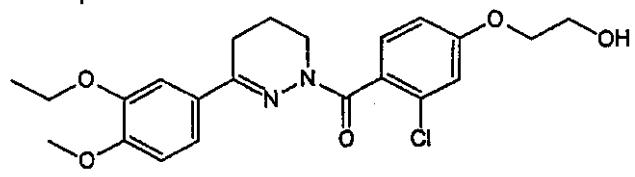


I30



I31

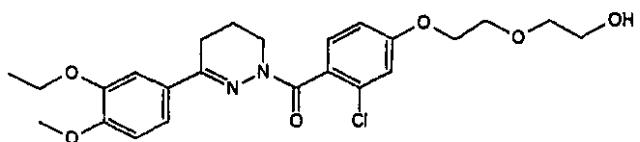
40



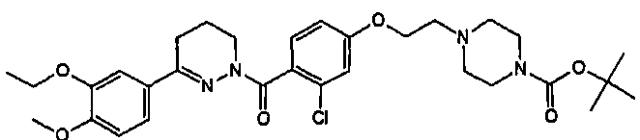
I32

【 0 0 9 5 】

【化 5 7】

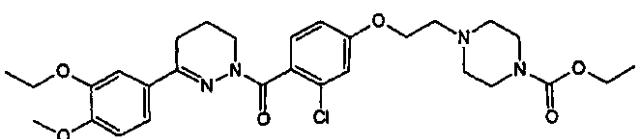


I33

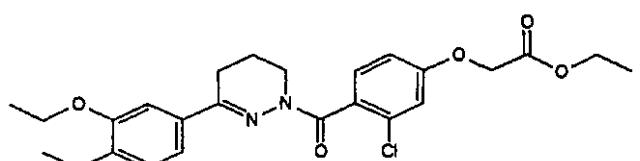


I34

10

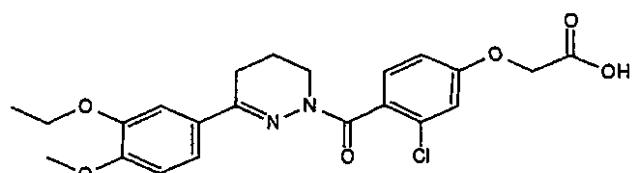


I35

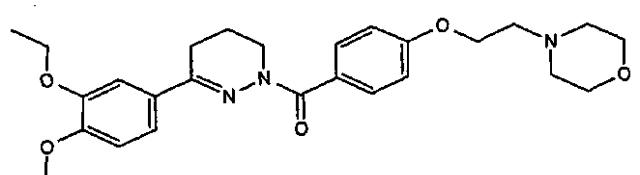


I36

20

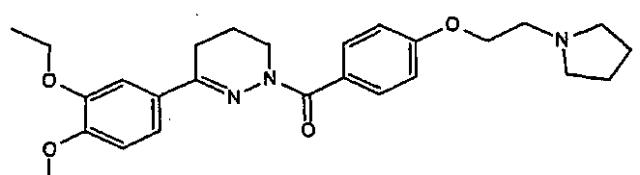


I37

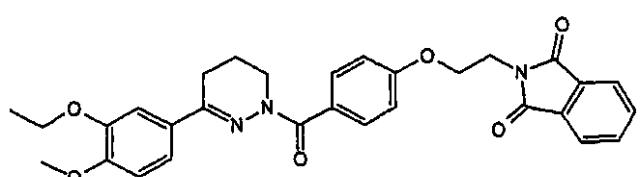


I38

30



I39

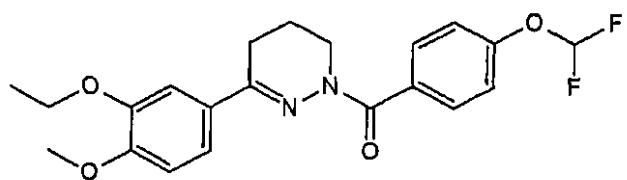


I40

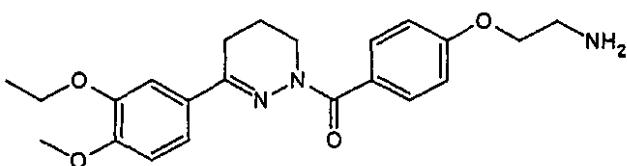
40

【 0 0 9 6 】

【化 5 8】

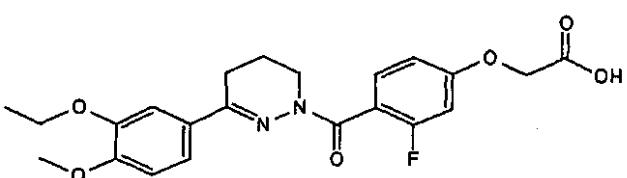


I41

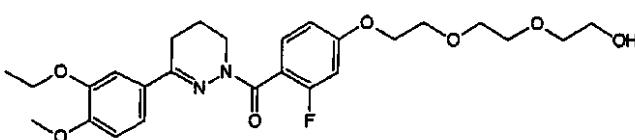


I42

10

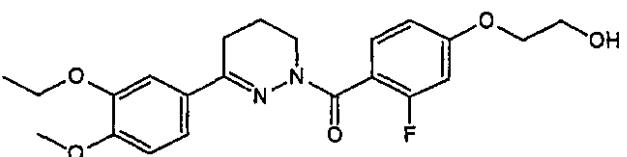


I43

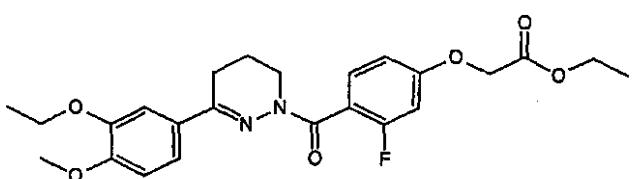


I44

20

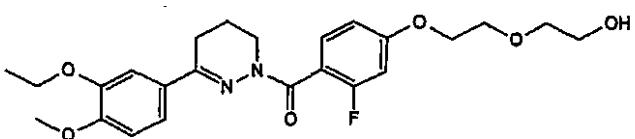


I45

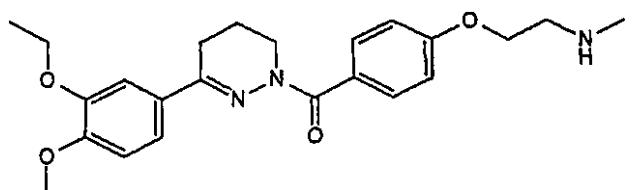


I46

30



I47

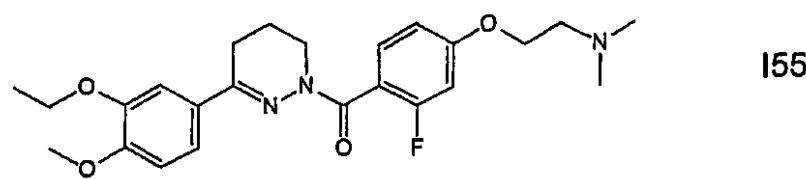
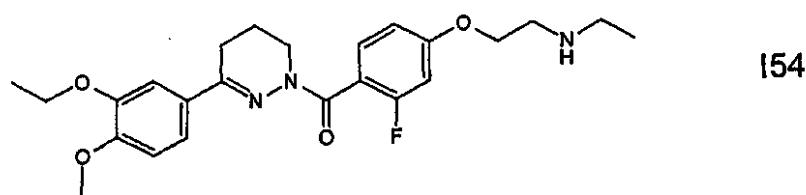
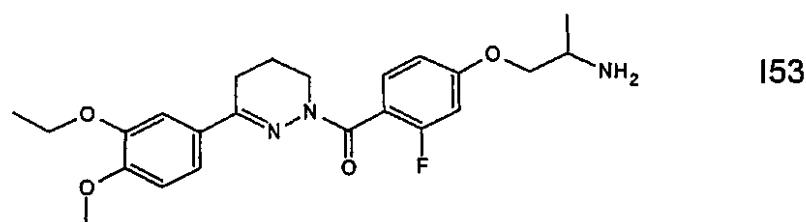
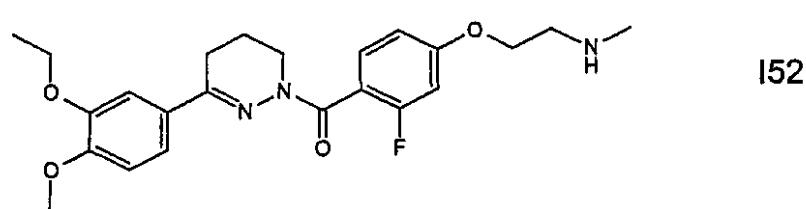
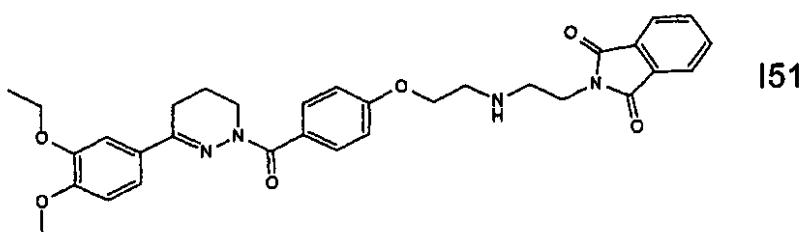
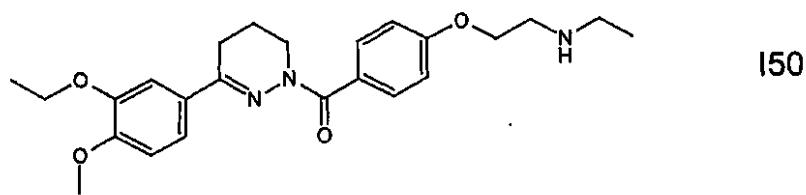
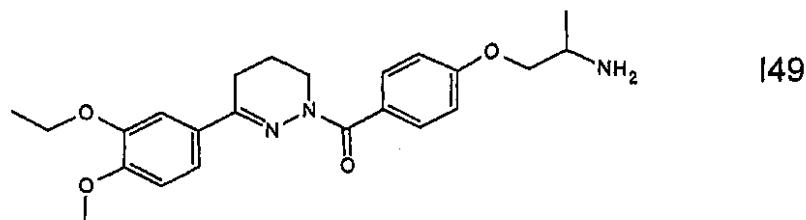


I48

40

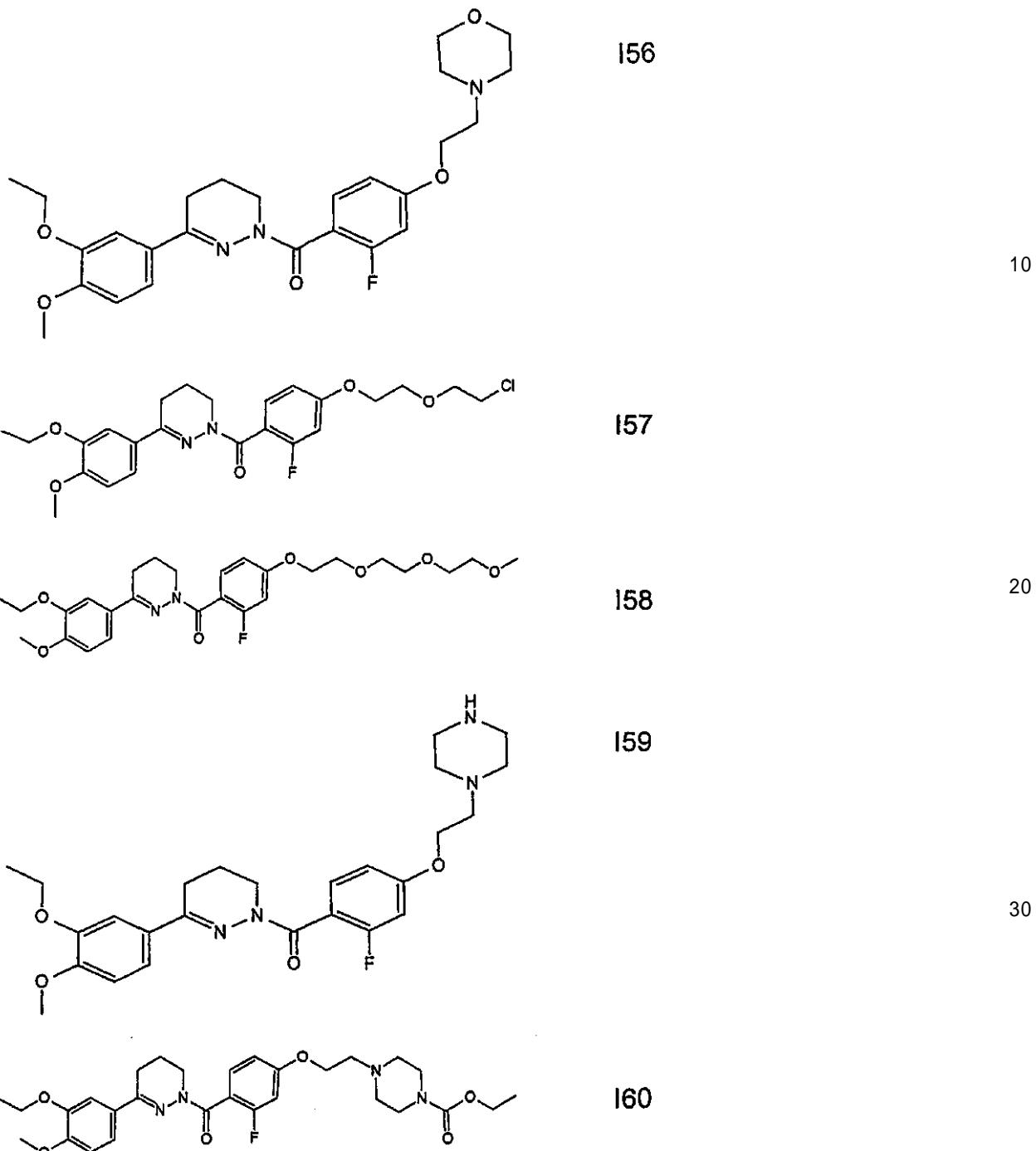
【 0 0 9 7 】

【化 5 9】



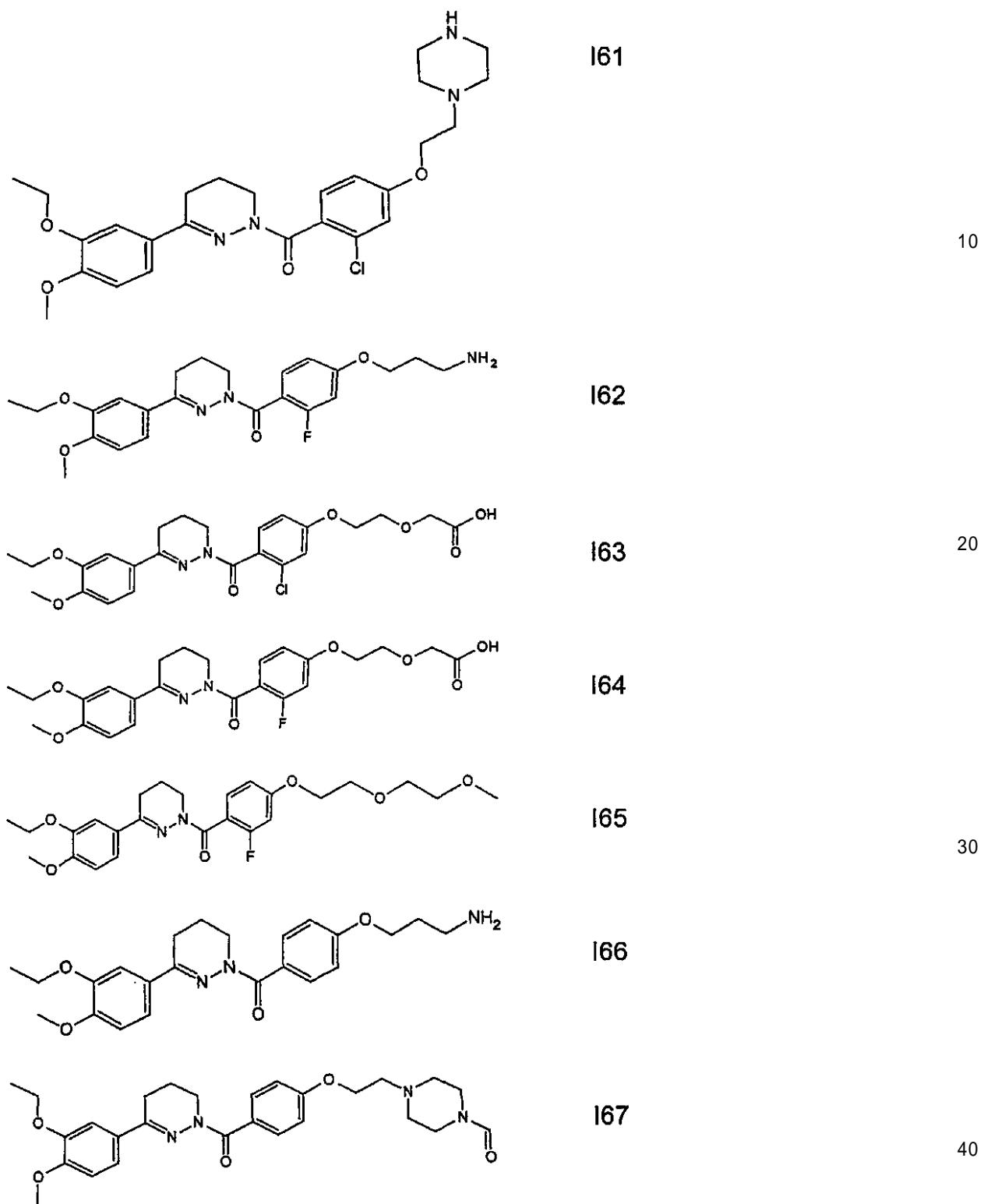
【0098】

【化 6 0】



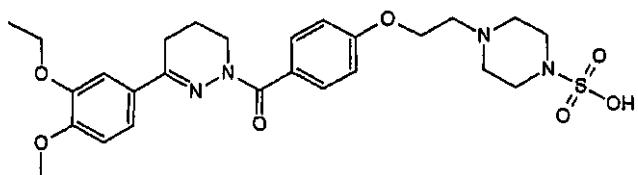
【 0 0 9 9 】

【化 6 1】

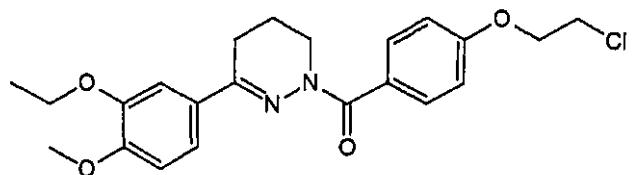


【 0 1 0 0 】

【化 6 2】

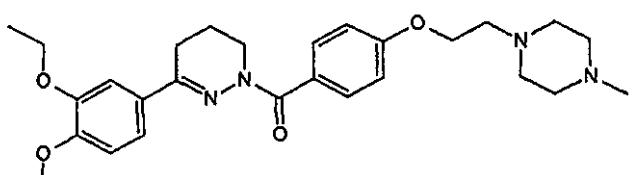


I68

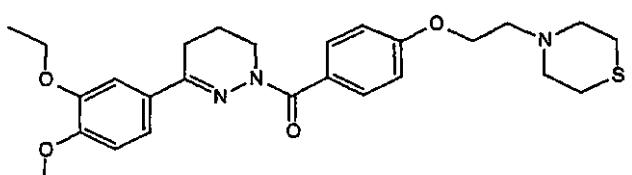


I69

10



I70

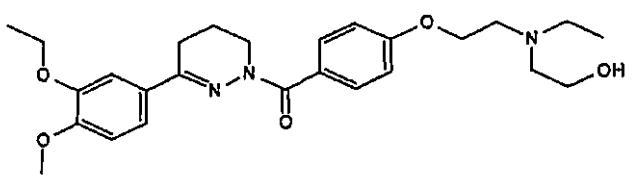


I71

20

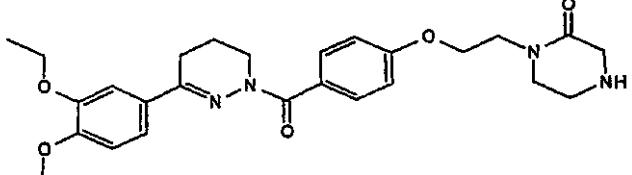


I72



I73

30



I74

40

【0101】

式Iの化合物およびその製造のための出発材料は、それ自体公知の方法によって製造され、文献に記載されており(例えばHouben-Weyl、Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry]、Georg-Thieme-Verlag、Stuttgartなどの標準的な書物)、正確には、反応に適する既知の反応条件下である。それ自体既知の変形の使用をここでなすことができるが、ここでは詳細には記載しない。

【0102】

Lは、反応性のエステル化OH基であり、ここでは、好ましくは、1～6個の炭素原子を有するアルキルスルホニルオキシであり、(好ましくは、メチルスルホニルオキシ)または6～10個の炭素原子を有するアリールスルホニルオキシ(好ましくは、フェニル-ま

50

たは p-トルイルスルホニルオキシ、さらにまた2-ナフタレンスルホニルオキシである)。さらに、反応性のエステル化OH基Lは、例えば、ポリマーまたはモノマーのトリフェニルホスフィンまたは他のホスフィンおよびジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレートまたは類似のアゾジカルボキシレートと反応させることによってそのまま(in situ)得ることができる。

所望であれば、出発材料は、反応混合物から単離することなくそのまま形成することができるが、その代わりに直ちにさらに式Iの化合物へと転化する。

一方で、反応を段階的に行うこともできる。

【0103】

式Iの化合物は、好ましくは、式IIの化合物を式IIIの化合物に反応させることにより得ることができる。10

式IIおよびIIIの出発材料のいくらかは知られている。知られていない場合は、それ自体既知の方法によって得ることができる。

詳細には、式IIの化合物と式IIIの化合物との反応は、溶剤の存在下または無存在下で、好ましくは、不活性溶媒であり、約-20～約150°、好ましくは、20～100°の温度で行う。

【0104】

適する溶媒の例は、ヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエンまたはキシレンなどの炭化水素；トリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、テトラクロロメタン、クロロホルムまたはジクロロメタンなどの塩素化炭化水素；メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブロパノール、n-ブタノールまたはtert-ブタノールなどのアルコール；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)またはジオキサンなどのエーテル；エチレングリコールモノメチルまたはモノエチルエーテルまたはエチレングリコールジメチルエーテル(ダイグライム)などのグリコールエーテル；アセトンまたはブタノンなどのケトン；アセトアミド、ジメチルアセトアミドまたはジメチルホルムアミド(DMF)などのアミド；アセトニトリルなどのニトリル；ジメチルスルホキシド(DMSO)などのスルホキシド；ニトロメタンまたはニトロベンゼンなどのニトロ化合物；酢酸エチルなどのエステルまたはその溶媒混合物である。20

【0105】

式Iの化合物は、さらに式IVの化合物と式Vの化合物を反応させることにより、得ることができる。式IVおよびVの出発化合物は、一般的に知られている。知られていない場合、それ自体既知の方法で製造することができる。30

式IIIの化合物において、基-CO-Lは、予め活性化されたカルボン酸であり、好ましくは、カルボン酸ハロゲン化物である。

式IVの化合物と式Vの化合物との反応は、式IIの化合物と式IIIの化合物との反応で記載した反応時間、温度および溶媒に関して同じ条件で行う。

【0106】

式Iの範囲の化合物は、その構成原子が、同一の結合性を有するにもかかわらず、2または3以上の異なる方法で空間に配置されていることのできるようなものであってもよい。その結果、該化合物は、立体異性体の形態で存在する。立体異性体は、その構成構造に非対称の1または2以上の炭素原子を有するために重ねることのできない互いの鏡像であり、それらは、キラリティーまたは左右像を有する鏡像異性体である。鏡像異性体は、それらは、偏光面を反対の方向に等量で回転させるために光学的に活性であり、従って、識別できる。40

【0107】

式Iの化合物のこれらによく知られた立体化学のすべては、本発明の一部と考える。従って、本発明の範囲内には、立体異性体である式Iの化合物を含み、ここでこれらは、鏡像異性体、個々の鏡像異性体、鏡像異性体のラセミ混合物および人工的な、すなわち、ラセミ混合物で見られる鏡像異性体の配合と異なる鏡像異性体の配合を含む製造された混合物である。式Iの化合物が、ジアステレオマーである立体異性体を含むとき、2または350

以上のいずれの配合のジアステレオマーの混合物と同様に個々のジアステレオマーも化合物の範囲に含まれる。

【0108】

例示によると、式Iの化合物において(-)(R)および(+)(S)鏡像異性体を生ずる単一の非対称の炭素原子を有する場合、化合物の範囲には、さらにここに記載の病気および状態の治療または予防に治療的に活性で有用な、薬学的に許容し得る塩の形態、プロドラッグおよびその代謝物が含まれる。式Iの化合物が(-)(R)および(+)(S)鏡像異性体の形態で存在する場合、化合物の範囲には、(+)(S)鏡像異性体単独または(-)(R)鏡像異性体単独が含まれ、この場合、治療的活性のすべて、実質的にすべてまたはその役割は、たった1つの鏡像異性体が有し、および/または望まない副作用は、たった1つの鏡像異性体が有する。鏡像異性体両方の生物学的活性間に実質的に違いを有さない場合、さらに式Iの化合物の範囲には、そのバランスのとれた量のいずれの比のラセミ混合物または非-ラセミ混合物としてともに存在する(+)(S)鏡像異性体および(-)(R)鏡像異性体が含まれる。10

【0109】

例えれば、存在する式Iの化合物の鏡像異性体の対および一組の特定の生物学的活性および/または物理的および化学的特性は、最終的治療薬を構成するある比での鏡像異性体の使用を示すことができる。例示によると、鏡像異性体の対が存在する場合、それらは、90%(R)-10%(S); 80%(R)-20%(S); 70%(R)-30%(S); 60%(R)-40%(S); 50%(R)-50%(S); 40%(R)-60%(S); 30%(R)-70%(S); 20%(R)-80%(S); および10%(R)-90%(S)などの比であってもよい。種々のそこに存在する式Iの化合物の鏡像異性体の特性を評価した後、最終的な治療薬を構成する所望の特性を有する、1または2以上の鏡像異性体バランスのとれた量を、容易な方法で決定することができる。20

【0110】

従って、本発明は、また、光学的に活性形態(立体異性体)、鏡像異性体、ラセミ化合物、ジアステレオマーおよびこれらの化合物の塩および溶媒和物に関する。化合物の溶媒和物の用語は、それらの相互引力によって形成される不活性溶媒分子が、化合物に付加することを意味する。溶媒和物は、例えれば、一水和物または二水和物またはアルコラートである。

【0111】

薬学的に有用な誘導体なる用語は、例えれば、本発明の化合物の塩およびまたはいわゆるプロドラッグ化合物を意味する。30

プロドラッグ誘導体なる用語は、例えれば、本発明の効果的な化合物を得るためにアルキルまたはアシル基、糖またはオリゴペプチドで修飾され、生体内で速やかに開裂する、式Iの化合物を意味する。

これらは、また、例えれば、Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995)に記載されている本発明の化合物の生分解性ポリマー誘導体を含む。

【0112】

本発明は、また本発明の式Iの化合物の混合物に関し、例えれば、1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:100または1:1000の比の例えれば、2つのジアステレオマーの混合物である。40

特に好ましくは、これらは、立体異性化合物の混合物である。

【0113】

式Iの塩基は、例えれば、溶媒中、好ましくは、エタノールなどの不活性溶媒に等量の塩基および酸を反応させることにより、酸を用いて関連する酸付加塩に転化することができ、その後、蒸留する。この反応に適する酸は、特に、生理学的に許容できる酸である。従って無機酸、例えれば、硫酸、硝酸、塩酸または臭化水素酸などのハロゲン化水素酸、オルトリニン酸などのリン酸、またはスルファミン酸、さらに有機酸、特に脂肪族、脂環式、アラリファティック、芳香族または複素環式モノ塩基またはポリ塩基カルボン酸、スルホン酸、または硫酸、例えれば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、ピバリン酸、ジエチル酢酸、マ50

ロン酸、コハク酸、ピメリン酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、イソニコチン酸、メタンまたはエタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンモノ- および -ジスルホン酸、またはラウリル硫酸を用いることができる。生理学的に許容し得ない酸との塩、例えば、ピクリン酸塩を、式Iの化合物の単離および/または精製のために用いることができる。

【0114】

他方、所望であれば、式Iの遊離の塩基を、塩基（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム）を用いて、それらの塩から遊離することができる。
10

本発明は、医薬としての式Iの化合物および生理学的に許容できるその塩およびその溶媒和物に関する。

本発明は、またホスホジエステラーゼIV阻害剤としての式Iの化合物および生理学的に許容できるその塩およびその溶媒和物に関する。

【0115】

本発明は、さらに式Iの化合物および/または生理学的に許容し得るその塩および/または溶媒和物の医薬製剤の製造、特に、非化学的方法による製造のための使用に関する。この場合、これらは、少なくとも1種の固体、液体および/または半液体の賦形剤または補助剤とともに、および所望に応じて、1種または2種以上の他の活性成分と組み合わせて、適する剤型とすることができます
20

本発明は、さらに少なくとも1種の式Iの化合物および/または生理学的に許容し得るその塩および/または溶媒和物を含む、医薬製剤に関する。

【0116】

好ましい式Iの化合物は、cAMPの細胞内増加に関連するホスホジエステラーゼIVの選択的阻害を示す(N. Sommer et al., Nature Medicine, 1, 244-248 (1995))。

PDE IVの阻害は、例えば、C.W. Davis in Biochim. Biophys. Acta 797, 354-362 (1984)と同様に示すことができる。

本発明の化合物のホスホジエステラーゼIVの親和性は、そのIC₅₀値(酵素活性の阻害の50%を達成するのに要求される阻害剤の濃度)を決めることにより、測定する。

好ましくは、本発明は、上述の化合物の炎症性および免疫的特性を示す心筋疾患の治療のための医薬の製造のための使用を提供する。
30

【0117】

最も好ましくは、本発明は、式Iの化合物の、冠動脈疾患、可逆的または不可逆的な心筋虚血/再灌流障害、ステント内再狭窄およびステントインステント再狭窄を含む、急性または慢性心不全および再狭窄の治療のための医薬の製造のための使用を提供する。

さらに、本発明は、上述の化合物の異なる重症度の梗塞または鬱血性心不全(NYHAクラスI ~ IVによる)後の心室の再構築の処置のための医薬の製造のための使用を提供する。

【0118】

これらの製剤を、ヒト医学または獣医学における医薬として用いることができる。可能な補形剤は、腸内（例えば経口）、非経口投与、局所的適用または経鼻（たとえば、鼻用スプレー）投与に適し、新規な化合物と反応しない有機または無機物質、例えば水、植物油、ベンジルアルコール、アルキレングリコール、ポリエチレングリコール、三酢酸グリセリル、ゼラチン、炭水化物、例えばラクトースまたはデンプン、ステアリン酸マグネシウム、タルクおよびワセリンである。錠剤、ピル、被覆錠剤、カプセル、粉末、顆粒、シロップ、果汁またはドロップは、特に経口投与に用いられ、座剤は、直腸内投与に用いられ、溶液、好ましくは油性または水性溶液、さらに懸濁液、エマルジョンまたは移植片は、非経口投与に用いられ、軟膏、クリームまたは粉末は、局所的適用に用いられる。新規な化合物はまた、凍結乾燥することができ、得られた凍結乾燥物を用いて、例えば注入製剤を製造する。示した製剤を、滅菌することができ、および/または補助剤、例えば潤滑
40

10

20

30

40

50

剤、保存剤、安定剤および／または湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響するための塩、緩衝物質、着色剤、調味剤および／または1種または2種以上の他の活性化合物、例えば1種または2種以上のビタミンを含むことができる。

【0119】

以下の記載は、所望の治療薬または非治療薬とともに用いる上述の好適化合物を患者に用いる異なる投与経路に適し、治療すべき患者の病気、疾患または状態に適する剤型を形成するためにほとんどが従来の薬学的に許容し得るキャリアと組み合わせた方法に関する。

【0120】

本発明の薬学的組成物は、上述の本発明の阻害化合物または同様に上述の薬学的に許容し得るその塩の1種または2種以上を含み、関連技術ではよく知られたキャリアの特性および予測される性能に応じた薬学的に許容し得るキャリアとともに用いる。

10

【0121】

単一の剤型を製造するためにキャリア材料と組み合わせる活性成分の量は、処理する宿主および具体的な投与方法に応じて異なる。しかしながら、各々の特定の患者への特定の容量および治療投薬計画は、例えば用いる特定の化合物の活性、年齢、体重、健康の一般的な状態、性別、食物、投与の時間、排出速度、薬学的組み合わせおよび治療する医者の判断および療法を適用する特定の障害の重篤度に依存することを理解しなければならない。活性成分の量は、相互投与する成分があるなら、治療薬または予防薬にもまた依存する。

【0122】

20

好適化合物は、記載の化合物を含む、酸、エステルまたは他の化学的類の化合物の形態として用いることができる。種々の有機酸および無機酸および塩基由来の薬学的に許容し得る塩の形態の化合物を利用することもまた本発明の範囲内である。好適化合物を含む活性成分は、しばしばその塩の形態で用いられ、特に、塩形態は、活性成分の遊離形態またはこれまで用いられた活性成分のいくらかの他のその塩形態と比較して、活性成分に改善された薬物動態学的特性を与える。活性成分の薬学的に許容し得る塩形態は、また始めに所望の薬物動態学的特性を活性成分に与え、それはこれまで得られないものであり、体内に治療的活性に関し、活性成分の薬力学にプラスの影響を与えるものである。

【0123】

30

好ましい影響を与え得る活性成分の薬物動態学的特性は、例えば、活性成分を細胞膜を通じて運搬する方法を含み、活性成分の吸収、分配、生体内変化および排出に順に直接的およびプラスに影響する。薬学的組成物の投与経路は重要であり、種々の解剖学的、生理的および病理学的要因が臨床的に生体利用効率に影響を与えるが、活性成分の溶解性は、通常、それを利用する特定の塩の形態の特徴に依存する。さらに当業者が理解しているように活性成分水溶液は、最も早く活性成分を治療する患者の体内で吸収し、一方、脂質溶液および懸濁液、固体剤型は、活性成分のそれより速くない吸収をもたらす。活性成分の経口摂取は、安全、便利および経済的であるために最も好ましい投与経路であるが、そのような経口剤型の吸収は、極性、胃腸粘膜の炎症によって生ずる嘔吐、消化酵素および低いpHによる破壊、食料または他の薬剤が存在する通常でない吸収または推進、および粘膜、腸内細菌叢、または肝臓の酵素による代謝などの物理的特性によって悪影響を受ける。活性成分の異なる薬学的に許容し得る塩形態への処方は、経口剤型の吸収で遭う上述の問題の1または2以上を克服または軽減するのに効果的であり得る。

40

【0124】

さらに上述の薬学的塩のうち、好ましい化合物は、それに限定はされないが、酢酸塩、ベシレート、クエン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、ヘミコハク酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、イセチオン酸塩、マンデル酸塩、メグルミン、硝酸塩、オレイン酸塩、リン酸塩、ピバリン酸塩、リン酸ナトリウム、ステアリン酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、チオリンゴ酸塩、トシレート、およびトロメタミンが含まれる。

【0125】

本発明の好適化合物が、そのような薬学的に許容し得る1よりも多い群を含む多数の塩

50

形態が本発明の範囲に含まれる。典型的な多数の塩形態の例は、それに限定されないが、二酒石酸塩、二酢酸塩、ニフマル酸塩、ニメグルミン、ニリン酸塩、ニナトリウム、および三塩酸塩である。

【0126】

本発明の薬学的組成物は、請求項1、2または3に記載の上述の阻害化合物の1種または2種以上または記載した薬学的に許容し得る塩を関連技術においてよく知られたキャリアの特性および予測される性能に応じて薬学的に許容し得るキャリアとともに含む。

【0127】

ここで用いられる「キャリア」なる用語は、許容し得る希釈剤、賦形剤、アジュバント、ビヒクル、溶解助剤、粘性改良剤、保存剤および当業者によく知られた最終薬学的組成物の好ましい特性を得るために他の剤を含む。そのようなキャリアを説明するために、本発明の薬学的組成物に用いることができる薬学的に許容し得るキャリアの簡単な概論を以下に示し、その後、種々の成分のさらなる詳細を示す。典型的なキャリアは、それには限定されないが、イオン交換組成物；アルミナ；ステアリン酸アルミニウム；レシチン；血清タンパク、例えば、ヒト血清アルブミン；リン酸塩；グリシン；ソルビン酸；ソルビン酸カリウム；飽和植物脂肪酸の部分的グリセリド混合物；水素化パーム油；水；塩または電解質、例えば、硫酸プロラミン、リン酸水素2ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、および亜鉛塩；コロイダルシリカ；三ケイ酸マグネシウム；ポリビニルピロリドン；セルロースベースの物質；例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム；ポリエチレングリコール；ポリアクリレート；ワックス；ポリエチレンポリオキシプロピレンブロックポリマー；および羊毛脂が含まれる。

10

【0128】

さらに特に、本発明の薬学的組成物に用いられるキャリアは、基本的に以下の段落に記載からなる群から個々に選択される種々の類および種を含む。

酸性化剤およびアルカリ化剤は、所望または予め決めたpHを得るために添加し、例えば、酢酸、冰酢酸、リンゴ酸、およびプロピオン酸の酸性化剤を含む。塩酸、硝酸および硫酸などの強酸を用いることができるが、あまり好ましくない。アルカリ化剤は、例えば、エデトール(edetol)、炭酸カリウム、水酸化カリウム、ホウ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、および水酸化ナトリウムを含む。ジエタノールアミンおよびトロラミンなどの活性アミン基を含むアルカリ化剤を用いることもまたできる。

20

【0129】

大きな圧力下のエアゾールとして薬学的組成物を運搬するエアゾール噴射剤が必要とされる。そのような噴射剤は、例えば、ジクロロジフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、およびトリクロロモノフルオロメタンなどの許容できるフルオロクロロ炭化水素；窒素；またはブタン、プロパン、イソブタンまたはそれらの混合物などの揮発性炭化水素を含む。

【0130】

抗菌性、抗真菌性および抗原虫性剤を含む抗菌剤は、悪条件を被りまたは菌、真菌または原虫による感染症に皮膚をさらすこととなるすり傷または切り傷を受けた皮膚の領域に薬学的組成物を局所的に適用するよう添加する。抗菌剤は、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェニルエチルアルコール、酢酸フェニル水銀(phenylmercuric acetate)、ソルビン酸カリウム、およびソルビン酸などの化合物を含む。抗真菌剤は、安息香酸、ブチルパラベン、エチルパラベン、メチルパラベン、プロピルパラベン、および安息香酸ナトリウムなどの化合物を含む。

40

【0131】

抗菌保存剤は、本発明の薬学的組成物に、通常、水相に侵入するが、ある場合には、組成物の油相でも成長することができる潜在的に有害な微生物の成長に対してそれらを保護するために添加する。従って、水および脂質溶解性の両方の保存剤が望ましい。適する抗菌保存剤は、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸のアルキルエステル、プロピオン酸塩、フェノキシエタノール、メチルパラベンナトリウム、プロピルパラベンナトリウム、デヒドロ

50

酢酸ナトリウム、塩化ベンズアルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、ヒダントイン誘導体、4級アンモニウム化合物およびカチオン性ポリマー、イミダゾリジニル尿素、ジアゾリジニル尿素、およびエチレンジアミン四酢酸三ナトリウム(EDTA)を含む。

保存剤は、好ましくは、全組成物の重量に対して、約0.01%～約2.0%の範囲の量で用いる。

【0132】

酸化防止剤を組成物中または使用環境中の酸化剤によるダメージ、または劣化から薬学的組成物のすべての成分を保護するために添加し、例えば、アノキソマー(anoxomer)、アスコルビン酸パルミテート、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、次亜リン酸、ピロ亜硫酸カリウム、没食子酸プロピルオクチルおよび没食子酸ドデシル、ピロ亜硫酸ナトリウム、二酸化硫黄、およびトコフェロールである。 10

【0133】

緩衝剤は、外からの剤の影響および組成物の成分の平衡の変化から一度形成された組成物の所望のpHを維持するために用いる。緩衝は、薬学的組成物の製造における当業者に知られている、例えば、カルシウム、酢酸塩、メタリン酸カリウム、リン酸二水素カリウム、および酒石酸から選択することができる。

【0134】

キレート剤は、薬学的組成物のイオン強度を維持するために用いられ、結合し、効果的に破壊性化合物および金属を除去する、例えば、エデト酸二カリウム、エデト酸二ナトリウム、およびエデト酸が含まれる。 20

【0135】

皮膚科学的活性剤を局所的適用の本発明の薬学的組成物に添加し、例えば、ペプチド誘導体、イースト菌、パンテノール、ヘキシリレゾルシノール、フェノール、テトラサイクリン塩酸塩、ラミンおよびキネチンなどの創傷治療剤；皮膚癌を治療するレチノイド、例えば、レチノール、トレチノイン、イソトレチノイン、エトレチネート、アシトレチン、およびアロチノイド；皮膚感染症を治療する穏やかな抗菌剤、例えば、レゾルシノール、サリチル酸、過酸化ベンゾイル、エリスロマイシン過酸化ベンゾイル、エリスロマイシン、およびクリンダマイシン；体部白癬、足白癬、カンジダ症および癪風の治療の抗真菌剤、例えば、グリセオフルビン、ミコナゾール、エコナゾール、イトラコナゾール、フルコナゾール、およびケトコナゾールなどのアゾール、およびナフチフィンおよびテルフィナフィン(terfinafine)などのアリルアミン；皮膚の単純ヘルペス、帯状疱疹、および水疱瘡の治療のための抗ウイルス剤、例えば、アシクロビル、ファムシクロビル(famciclovir)、およびバラシクロビル(valacyclovir)；搔痒、アトピー性および直接の皮膚炎の治療のための抗ヒスタミン、例えば、ジフェンヒドラミン、テルフェナジン、アステルニゾール(asternazole)、ロラタジン、セチリジン、アクリバストチン(acrivastine)、およびテメラスチン；痛み、炎症および痒みを和らげる局所的麻酔薬、例えば、ベンゾカイン、リドカイン、ジブカイン、および塩酸プラモキシン；痛みおよび炎症を和らげる局所の鎮痛剤、例えば、サリチル酸メチル、樟脑、メントール、およびレゾルシノール；感染症を予防する局所の消毒剤、例えば、塩酸ベンズアルコニウムおよびポビドンヨード；およびトコフェロール、トコフェロール酢酸塩、レチノイン酸およびレチノールなどのビタミンおよびその誘導体が含まれる。 30 40

【0136】

分散剤および懸濁化剤を、安定な処方を製造するために用い、例えば、ポリギーナン(poligeenan)、ポビドン、および二酸化ケイ素が含まれる。

【0137】

皮膚軟化剤は、皮膚、特に過度に水が不足したために乾燥した皮膚を柔らかく、滑らかにする、好ましくは、非油性の水溶性の剤である。そのような剤は、局所的適用を意図した本発明の薬学的組成物であり、例えば、炭化水素オイルおよびワックス、トリグリセリドエステル、酢酸モノグリセリド、C₁₀～C₂₀脂肪酸のメチルおよび他のアルキルエ 50

ステル、 $C_{10} \sim C_{20}$ 脂肪酸、 $C_{10} \sim C_{20}$ 脂肪アルコール、ラノリンおよび誘導体、ポリエチレングリコール(200-600)、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ワックスエステル、リン脂質、およびステロールなどの多価アルコールエステル；水中油型エマルジョンを製造するために用いる乳化剤；賦形剤、例えば、ラウロカプラム(laurocapram)およびポリエチレングリコールモノメチルエーテル；潤滑剤、例えば、ソルビトール、グリセリンおよびヒアルロン酸；軟膏基材、例えば、ペトロラタム、ポリエチレングリコール、ラノリン、およびポロキサマー；浸透促進剤、例えば、ジメチルイソソルビド、ジエチル-グリコールモノエチルエーテル、

1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン、およびジメチルスルホキシド(DMSO)；保存剤、例えば、塩化ベンズアルコニウム、塩化ベンゼトニウム、p-ヒドロキシ安息香酸のアルキルエステル、ヒダントイン誘導体、塩化セチルピリジニウム、プロピルパラベン、安息香酸カリウムなどの4級アンモニウム化合物、およびチメロサール；シクロデキストリンを含む金属イオン封鎖剤；溶媒、例えば、アセトン、アルコール、アミレン水和物、ブチルアルコール、とうもろこし油、綿実油、酢酸エチル、グリセリン、ヘキシレングリコール、イソプロピルアルコール、イソステアリルアルコール、メチルアルコール、塩化メチレン、鉱物油、落花生油、リン酸、ポリエチレングリコール、ポリオキシプロピレン15ステアリルエーテル、プロピレングリコール、プロピレングリコール2酢酸塩、胡麻油、および純水；安定剤、例えば、糖酸カルシウムおよびチモール；界面活性剤、例えば、塩化ラピリウム(lapyrium)；ラウレス4、すなわち、-ドデシル-ヒドロキシ-ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル)またはポリエチレングリコールモノドデシルエーテルが含まれる。

【0138】

乳化剤および硬化剤およびエマルジョン添加剤を含む、乳化剤は、水中油型エマルジョンを形成するのに用いられ、これらが本発明の薬学的組成物の基礎を形成する。これら乳化剤は、例えば、非イオン性乳化剤、例えば、 $C_{10} \sim C_{20}$ 脂肪アルコールおよび該脂肪アルコールの2~20モルのエチレンオキサイドまたはプロピレンオキサイド縮合物、($C_6 \sim C_{12}$)アルキルフェノールの2~20モルのエチレンオキサイド縮合物、エチレングリコールの1および2-C₁₀~C₂₀脂肪酸エステル、 $C_{10} \sim C_{20}$ 脂肪酸モノグリセリド、ジエチレングリコール、MW200~6000のポリエチレングリコール、MW200~3000ポリプロピレングリコール、および特にソルビトール、ソルビタン、ポリオキシエチレンソルビトール、ポリオキシエチレンソルビタン、親水性ワックスエステル、セトステアリルアルコール、オレイルアルコール、ラノリンアルコール、コレステロール、モノ-およびジ-グリセリド、グリセリルモノステアリン酸塩、ポリエチレングリコールモノステアリン酸塩、エチレングリコールおよびポリオキシエチレングリコールの混合モノ-およびジステアリン酸エステル、プロピレングリコールモノステアリン酸塩、およびヒドロキシプロピルセルロースが含まれる。活性アミン基を含む、乳化剤を用いることもまたでき、典型的には、例えば、脂肪酸石鹼C₁₀~C₂₀の脂肪酸、例えば、ナトリウム、カリウムおよびトリエタノールアミン石鹼；アルカリ金属、アンモニウムまたは置換アンモニウム(C₁₀~C₃₀)アルキル硫酸塩、(C₁₀~C₃₀)アルキルスルホナート、および(C₁₀~C₅₀)アルキルエトキシエーテルスルホナートなどのアニオン性乳化剤が含まれる。他の適する乳化剤は、ヒマシ油および水素化ヒマシ油；レシチン；およびアクリル酸ポリマーが加わった2-プロパン酸のポリマーであり、ともにスクロースのアリルエーテルおよび/またはペンタエリスリトールに架橋し、異なる粘性および製品名カルボマー-910、934、934P、940、941、および1342の名で特定されるものが含まれる。活性アミン基を有するカチオン性乳化剤もまた用いることができ、4級アンモニウム、モルホリニウムおよびピリジニウム化合物に基づくこのを含む。同様に、活性アミン基を有する両性乳化剤、例えば、ココベタイン(cocobetaine)、ラウリルジメチルアミノキサイドおよびココイリミダゾリン(cocoylimidazoline)を用いてもよい。有用な乳化剤および硬化剤は、またセチルアルコールおよびステアリン酸ナトリウム；およびエマルジョン添加剤、例えば、オレイン酸、ステアリン酸、およびステアリルアルコールが含まれる。

10

20

30

40

50

【0139】

賦形剤は、例えば、ラウロカプラム (laurocapram) およびポリエチレングリコールモノメチルエーテルを含む。

本発明の薬学的組成物を局所的適用する場合、浸透促進剤を用いることができ、例えば、ジメチルイソソルビド、ジエチル-グリコール-モノエチルエーテル、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン、およびジメチルスルホキシド (DMSO) が含まれる。そのような組成物は、典型的には、軟膏基材、例えば、ペトロラタム、ポリエチレングリコール、ラノリン、およびポリオキシエチレンおよびポリオキシプロピレンのブロックコポリマーであり、界面活性剤または乳化剤としても働くことができるポロキサマーを含む。

【0140】

10

保存剤を周囲の微生物による分解の攻撃から本発明の薬学的組成物を保護するために用い、例えば、塩化ベンズアルコニウム、塩化ベンゼトニウム、p-ヒドロキシ安息香酸のアルキルエステル、ヒダントイン誘導体、塩化セチルピリジニウム、モノチオグリセロール、フェノール、フェノキシエタノール、メチルパラベン、イミダゾリジニル尿素、デヒドロ酢酸ナトリウム、プロピルパラベン、4級アンモニウム化合物、特に塩化ポリキセトニウム (polixetonium) などのポリマー、安息香酸カリウム、ナトリウムホルムアルデヒドスルホキシレート、プロピオン酸ナトリウム、およびチメロサールが含まれる。

【0141】

20

金属イオン封鎖剤を本発明の薬学的組成物の安定性を改善するために用い、例えば、種々の材料とともに包接化合物を形成することができる天然の環状オリゴ糖のファミリーであり、環内に6-、7-および8-グルコース残基を有する、一般にそれぞれ -シクロデキストリン、 -シクロデキストリン、および -シクロデキストリンと呼ばれている、異なる環の大きさの、シクロデキストリンが含まれる。適するシクロデキストリンには、例えば、 -シクロデキストリン、 -シクロデキストリン、 -シクロデキストリン、 -シクロデキストリンおよびカチオン性シクロデキストリンが含まれる。

【0142】

30

本発明の薬学的組成物に用いることができる溶媒には、例えば、アセトン、アルコール、アミレン水和物、ブチルアルコール、とうもろこし油、綿実油、酢酸エチル、グリセリン、ヘキシレングリコール、イソプロピルアルコール、イソステアリルアルコール、メチルアルコール、塩化メチレン、鉛物油、落花生油、リン酸、ポリエチレングリコール、ポリオキシプロピレン15ステアリルエーテル、プロピレングリコール、プロピレングリコール2酢酸塩、胡麻油、および純水が含まれる。

【0143】

使用に適する安定剤には、例えば、糖酸カルシウムおよびチモールが含まれる。

硬化剤は、所望の粘性および作業性を得るために局所適用の処方に典型的には用いられ、例えば、セチルエステルワックス、ミリストルアルコール、パラフィン、合成パラフィン、乳化ワックス、微結晶性ワックス、白ワックスおよび黄ワックスが含まれる。

【0144】

40

糖は、しばしば本発明の薬学的組成物の種々の所望の特性を得るために用いられる結果物を改善するために用いられ、例えば、グルコース、キシロース、フルクトース、レオース (reose)、リボース、ペントース、アラビノース、アロース、タロース、アルトロース、マンノース、ガラクトース、ラクトース、スクロース、エリスロース、グリセルアルデヒド、またはそれらの組み合わせなどの单糖、二糖および多糖が含まれる。

【0145】

界面活性剤は、本発明の薬学的組成物の多成分に安定性を与え、それらの組成物の既存の特性を促進し、組成物に新しい特性を与えるために用いられる。界面活性剤は、水の表面張力を減少するための湿润剤、消泡剤として用いられ、乳化剤、分散剤および浸透剤として用いられ、例えば、塩化ラピリウム；ラウレス4、即ち、 -ドデシル- -ヒドロキシ-ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル)またはポリエチレングリコールモノドデシルエーテル；ラウレス9、すなわち、平均して一分子あたり約9エチレンオキサイド基のポリエチレ

50

ングリコールモノドデシルエーテルの混合物；モノエタノールアミン；ノノキシノール4、9および10、すなわち、ポリエチレングリコールモノ(p-ノニルフェニル)エーテル；ノノキシノール15、すなわち、-(p-ノニルフェニル)- -ヒドロキシペンタ-デカ(オキシエチレン)；ノノキシノール30、すなわち、-(p-ノニルフェニル)- -ヒドロキシトリアコンタ(オキシエチレン)；ポロキサレン、すなわち、ポリエチレンポリプロピレングリコール型の非イオン性ポリマー、MW=約3000；上記軟膏基材で言及したポロキサマー；ポリオキシル8、40および50ステアリン酸塩、すなわち、ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル)、- -ヒドロ- -ヒドロキシ-；オクタデカノエート；ポリオキシル10オレイルエーテル、すなわち、ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル)、- [(Z)-9-オクタデセニル- -ヒドロキシ-；ポリソルベート20、すなわち、ソルビタン、モノドデカノエート、ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル)；ポリソルベート40、すなわち、ソルビタン、モノヘキサデカノエート、ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル)；ポリソルベート60、すなわち、ソルビタン、モノオクタデカノエート、ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル)；ポリソルベート65、10

すなわち、ソルビタン、トリオクタデカノエート、ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル)；ポリソルベート80、すなわち、ソルビタン、モノ-9-モノデセノエート、ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル)；ポリソルベート85、すなわち、ソルビタン、トリ-9-オクタデセノエート、ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル)；ラウリル硫酸ナトリウム；ソルビタンモノラウレート；ソルビタンモノオレエート；ソルビタンモノパルミテート；ソルビタンモノステアレート；ソルビタンセスキオレート；ソルビタントリオレエート；およびソルビタントリステアレートが含まれる。20

【0146】

本発明の薬学的組成物は、当業者によく理解されている非常に容易な方法を用いて製造することができる。本発明の薬学的組成物が単純な水溶液および/または他の溶媒溶液である場合、すべての組成物の種々の成分は、いずれかの実用的な順序で行い、多くは簡便性を考慮して決定する。水溶性は低いが、同じ水との共媒に対し十分な溶解性を有する成分を該共媒にすべて溶解し、その後共媒溶液をその溶質が水に溶解したキャリアの水部分に添加する。この分散/溶解工程を助けるために界面活性剤を用いてもよい。

【0147】

本発明の薬学的組成物が、エマルジョンの形態である場合、薬学的組成物の成分は、次の一般的な手順で行う。連続的な水相を始めに約60°～約95°Cの、好ましくは、約70°～約85°Cの範囲の温度で加熱し、その用いる温度の選択は、生成する水中油型エマルジョンの成分の物理的および化学的特性に依存する。いったん連続した水相が選択した温度に達すると、添加すべき最終組成物の成分をこの段階で、水と混合し、高速攪拌下で分散させる。次に、水の温度をおおよそ初期レベルに保持し、その後、次の段階を含む組成物の成分を穏やかな攪拌下で組成混合物に添加し、始めの2段階の成分に依存するが、約5～約60分間、好ましくは、約10～30分間連続して混合する。その後、組成混合物は、後の段階の成分を添加するために消極的または積極的に約20°～約55°Cに冷却し、その後、組成物全体が始めに予め決めた濃度となるように十分な量の水を添加する。30

【0148】

本発明によれば、薬学的組成物は、滅菌注射製剤の形態、例えば滅菌注射水溶性または油性懸濁液であってもよい。この懸濁液は、技術分野において知られている技術によって適する分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて処方してもよい。滅菌注射製剤は、また非毒性で非経口的に許容し得る希釈剤または溶媒中の滅菌注射溶液または懸濁液であってもよく、例えば、1,3-ブタンジオールである。用いることができる許容し得るビヒクルおよび溶媒は、水、リngel液および等張性塩化ナトリウムである。さらに滅菌不揮発性油が、従来から溶媒または懸濁媒として用られる。この目的のために合成モノ-またはジ-グリセリドを含む、いずれの無菌性不揮発性油を用いることができる。オレイン酸などの脂肪酸、およびそのグリセリド誘導体は、例えば、オリーブ油またはヒマシ油、特にそれらのポリオキシエチル化されたものは、天然の薬学的に許容し得るオイルであるため4050

に注射の製造に有用である。これらの油溶液または懸濁液は、R h、H C I X または類似のアルコールなどの長鎖アルコール希釈剤または分散剤を含んでもまたよい。

【0149】

本発明の薬学的組成物は、それには限定はされないが、カプセル、錠剤、水溶性懸濁液または溶液を含む、いずれの経口的に許容し得る剤型である経口投与であることができる。経口用途の錠剤である場合、一般的に用いられるキャリアは、ラクトースおよびコーンスタークを含む。ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤もまた典型的には添加することができる。カプセル形態の経口投与のために有用な希釈剤は、ラクトースおよび乾燥コーンスタークを含む。水溶性懸濁液が、経口用途に必要である場合には、活性成分と乳化剤および懸濁化剤を組み合わせる。所望に応じて、甘味料、香味料または着色剤を添加してもよい。かわりに、本発明の薬学的組成物は、直腸投与の坐剤の形態で投与することもできる。これらは、室温で固体であるが、直腸温度では液体であるが故に直腸では、薬物を放出するために溶解する適する非刺激性賦形剤と剤を混合することによって製造することができる。そのような材料には、カカオバター、蜜蝋およびポリエチレングリコールが含まれる。

10

【0150】

本発明の薬学的組成物は、特に、処置する標的が、局所適用を容易に受けることができる領域および器官である場合には、目、耳、または下部消化管の病気を含め、局所的に適用することができる。適する局所処方は、これらの領域または器官のいずれのためにも容易に製造される。

20

下部消化管のための局所適用は、上述の直腸坐剤または適する浣腸剤としてもたらすことができる。局所的に活性な経皮貼布もまた用いることができる。

【0151】

局所適用のために、薬学的組成物は、1種または2種以上のキャリアに懸濁または溶解した活性成分を含む適する軟膏として処方してもよい。本発明の化合物の局所適用のためのキャリアには、それには限定されないが、鉱物油、液体ペトロラタム、白ペトロラタム、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックスおよび水が含まれる。かわりに、薬学的組成物は、1種または2種以上の薬学的に許容し得るキャリアに懸濁または溶解した活性成分を含む適するローションまたはクリームの形態で処方することができる。適するキャリアには、それには限定されないが、鉱物油、ソルビタンモノステアレート、ポリソルベート、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が含まれる。

30

【0152】

本発明の範囲内の薬学的組成物は、ここに記載のPDE IV活性の変調によって仲介され、または関連する病気、障害および状態の処置または予防に必要な好適化合物を含み治療的に有効量の活性成分が全身性投与に適する剤型で提供されるものも含む。薬学的組成物は、適する液体形態の活性成分を含み、：(1)動脈内、経皮内または経皮、皮下、筋肉内、髄腔内、髄膜下、または静脈内の注射または点滴であり、活性成分が、：(a)溶質として溶液中に含まれるか、；(b)エマルジョンが適する乳化剤を含み、エマルジョンの不連続な相、または注射または点滴を反転する逆のエマルジョンの不連続な相中に含まれるか、；または(c)懸濁液が適する懸濁化剤を含み、コロイドまたは微粒子形態の固体が浮遊した懸濁液中に含まれ；(2)デポとして適する体組織または部位への注射または点滴、ここで組成物は、活性成分の貯蔵を提供し、その後、全身へ分配するための活性成分の遅れた、維持されたおよび／または制御された放出となる；(3)適する固体形態の適する薬学的組成物の適する体組織または部位への注入、吸入または通気、ここで、活性成分が、(a)活性成分の遅れた、維持されたおよび／または制御された放出となる固体インプラント中に含まれるか、；(b)肺へ吸入するための微粒子組成物中に含まれるか；または(c)適する体組織または部位に吹き込まれる微粒子組成物であり、組成物は任意に活性成分の遅れた、維持されたおよび／または制御された放出を提供する；または(4)活性成分を経口的に運搬する適する固体または液体形態での薬学的組成物の摂取であり、活性成分固体

40

50

剤型中に含まれる；または(b)液体剤型中に含まれる、
によって運搬される。

【0153】

上述の薬学的組成物の特定の剤型は、(1)インプラントの特別の種類の坐剤であり、室温では固体であるが、体温では溶解し、周囲の体組織へ含浸する活性成分をゆっくり放出し、ここで活性成分は全身性投与をもたらすために吸収され運搬される、；(2)固体経口剤型(a)放出の遅れた経口錠剤、カプセル、キャップレット、薬用キャンディー、トローチ、および多微粒子(multiparticulate)；(b)胃での放出および吸収を阻害し、治療すべき患者の胃の末端への運搬を促進する、腸溶性錠剤およびカプセル；(c)24時間までの制御された活性成分の全身運搬を提供する、放出の維持された経口錠剤、カプセルおよび微粒子；(d)速溶解性錠剤；(e)カプセル化溶液；(f)経口ペースト；(g)治療すべき患者の食料へ組み込みまたは組み込むべき顆粒状形態；および(h)溶液、懸濁液、エマルジョン、逆のエマルジョン、エリキシル、抽出物、チンキ、および濃縮物からなる群から選択される液体経口剤型

を含む。

【0154】

本発明の範囲内の薬学的組成物は、ここに記載のPDE IV活性の変調によって仲介され、または関連する病気、障害およびの処置または予防に必要な本発明の化合物を含む治療的に有効量の活性成分が治療すべき患者の局部的投与に適する剤型で提供されるものも含む。ここで薬学的組成物は、適する液体形態の活性成分を含み、：(1)動脈内、関節内、軟骨内、肋骨内、膀胱内、経皮内または経皮、束内、靭帯内、骨髄内、筋肉内、鼻腔内、神経内、眼内、すなわち、眼内投与、骨内、骨盤内、心膜内、髄腔内、胸骨内、滑液内、足根骨内、または髄膜下である局部への注射または点滴；活性成分の局部への遅れた、制御されたおよび／または維持された放出を提供する成分を含み、：(a)溶質としての溶液中；(b)エマルジョンが適する乳化剤を含み、エマルジョンの不連続な相、または注射または点滴を反転する逆のエマルジョンの不連続な相中；または(c)懸濁液が適する懸濁化剤を含み、コロイドまたは微粒子形態の固体が浮遊した懸濁液中に含む、；または(2)デポとして活性成分の局部への注射または点滴、ここで組成物は、活性成分の貯蔵を提供し、その後、局部への活性成分の遅れた、維持されたおよび／または制御された放出を提供し、ここで組成物は、活性成分が主に局部活性を有し、全身に持ち越す活性は殆ど有さないことを保証する成分を含むか；または薬学的組成物が阻害剤を運搬する適する固体形態の活性成分を含む；

【0155】

(3)局部への注入、吸入または通気、ここで、活性成分が、(a)局部へ導入された固体インプラント中に含まれ、組成物は、活性成分の遅れた、維持されたおよび／または制御された局部への放出を任意に提供する；(b)肺を含む局部へ吸入するための微粒子組成物中に含まれるか；または(c)局部に吹き込まれる微粒子組成物であり、ここで組成物は、活性成分が主に局部活性を有し、全身に持ち越す活性は殆ど有さないことを保証する成分を含み、任意に活性成分の遅れた、維持されたおよび／または制御された局部への放出を提供する；

ことによって運搬される。眼科的用途のために、薬学的組成物は、塩化ベンジルアルコニウムなどの保存剤を有するまたは有さない、等張のpH調整した滅菌生理的食塩水中的微粉化した懸濁液として処方することができ、または好ましくは、等張のpH調整した滅菌生理的食塩水の溶液として処方することができる。代わりに、眼科的用途のために、薬学的組成物は、ペトロラタムなどの軟膏に処方することができる。

【0156】

本発明の薬学的組成物は、また噴霧器、ドライパウダー吸入器または定量吸入器の使用による鼻のエアゾールまたは吸入によって投与することができる。このような組成物は、薬学的処方の技術で知られている技術で製造され、ベンジルアルコールまたは他の適する保存剤、生体利用効率を促進する吸収促進剤、ハイドロフルオロカーボン、および／また

10

20

30

40

50

は他の従来の可溶化剤または分散剤を用いた、生理的食塩水中の溶液として製造できる。

【0157】

すでに記載したように、本発明の好適化合物は、治療すべき患者に全身的に注射または点滴の液体形態での薬学的組成物として投与することができる。

患者の体中には、適切に処方した薬学的組成物がいったん注射または点滴がされると、治療する患者の全身およびあらゆる器官へ浸透する、多くの部位および器官がある。注射は、通常シリンジにより関連する組織へ、強いられる薬学的組成物の一回投与量である。もっとも一般的な注射の種類は、筋肉内、静脈内、および皮下である。逆に、点滴は、薬学的組成物の関連する組織へゆっくり導入される。最も一般的な点滴は、静脈内である。他の種類の注射または点滴は、動脈内、経皮内または経皮(皮下を含む)、または髄腔内特に髄膜下を含む。これらの液体薬学的組成物において、活性成分は、溶質として溶液中に含まれていてもよい。これがもっとも一般的であり、そのような組成物の最も好ましい種類であるが、適度に良好な水溶性を有する塩形態の活性成分であることが要求される。水(または生理的食塩水)はそのような組成物には、はるかに最も好ましい溶媒である。しばしば、懸濁液を用いることもできるが、これらには、毎日を基本とする使用には実用的でないといった安定性の問題が存在する。

【0158】

時折生じるが、必要な水溶性を有するいくらかの好適化合物の形態を得ることができないときは、当業者の技術の範囲内で、エマルジョンを製造し、それは、第2の液体であり、連続または外相を介した、第1の液体の小球の分散である。二つの液体は、薬学的に許容し得る乳化剤によってエマルジョン化した状態が維持される。従って、活性成分が、水不溶性オイルであるとき、不連続な相であるエマルジョンとして投与することができる。活性成分が、水不溶性であるが、水に非混溶性の溶媒に溶解することができるとき、エマルジョンを用いることができる。活性成分を水中油型エマルジョンと呼ばれた不連続または内相として最も一般的に用いる一方、一般的に油中水型エマルジョンと呼ばれた逆のエマルジョンの不連続または内相としても用いることができる。ここで活性成分は、水に溶解し、単純な水溶液として投与することができる。しかしながら、逆のエマルジョンは、注射または点滴を血液などの水媒体へ転化し、水溶液を用いるときに行えるよりもより速く有効な活性成分の水媒体への分散を提供する利点を与える。逆のエマルジョンは、当業者に知られた適する薬学的に許容し得る乳化剤を用いることによって製造される。

活性成分が、水溶性に限定される場合、適する薬学的に許容し得る懸濁化剤を用いて製造される懸濁液中のコロイドまたは微粒子形態の浮遊した固体として投与することもできる。活性成分を含む懸濁した固体もまた遅れた、維持されたおよび/または制御された放出組成物として処方することもできる。

【0159】

全身性投与が最も頻繁に液体の注射または点滴によって行われる一方、固体としての活性成分を運搬する利点または必要性すらある多くの状況が存在する。

固体の全身性投与は、適する固体形態で活性成分を含む薬学的組成物の注入、吸入または通気によって行われる。活性成分の注入は固体インプラント組成物を適する体組織または部位へ取り付けを伴うものである。インプラントは、固体活性成分の粒子が分散またはできれば小球または液体活性成分の分離された細胞が取り込まれる、生体適合性および生体侵食性材料のマトリックスを含むことができる。望ましくは、マトリックスは、壊され、完全に体に吸収される。マトリックスの組成物は、また好ましくは、活性成分の制御され、維持されおよび/または遅れた拡大された時間、数ヶ月にわたっての放出を提供するように選択される。

【0160】

「インプラント」なる用語は、最もしばしば活性成分を含む固体薬学的組成物表し、一方、「デボ」なる用語は、通常活性成分を含む液体薬学的組成物を示し、それは、周囲の組織および器官をゆっくり移動し、その結果全身的に分配するリザーバーまたはプールを

10

20

30

40

50

形成する適する体組織または部位に挿入される。しかしながら、これらの差異は、必ずしも技術において固定されたものでなく、その結果、本発明の範囲には、液体インプラントおよび固体デポ、およびそれぞれの固体および液体混合物すら含まれると考える。坐剤は、室温では、固体であるが、患者の体温で溶解し、患者の体の周囲の組織へ浸透する活性成分をゆっくり放出し、全身的投与を果たすように活性成分が吸収され、運搬される基材を含むため、インプラントの1種として考えらる。

【0161】

全身性投与は、粉末、すなわち、活性成分を含む微粒子組成物の吸入または通気によって達成することもまたできる。例えば、粉末形態の活性成分は、エアゾール化微粒子処方のための従来の装置を用いて肺へ吸入することができる。微粒子処方としての活性成分は、吸入、すなわち、単に振りかけまたはエアゾール化微粒子処方のための従来の装置を用いて適する体組織または部位へ吹き込みまたは他に分散することによって、投与することができる。これらの微粒子組成物は、よく理解された原理および知られた材料によって遅れた、維持されたおよび／または制御された活性成分の放出を提供するように処方してもよい。

10

【0162】

液体または固体のいずれかの形態の本発明の活性成分を利用することができる全身性投与の他の意味は、経皮、鼻腔内、および眼内経路を含む。特に、よく知られた薬物運搬技術によって製造される経皮貼布を製造することができ、治療すべき患者の皮膚へ適用し、その後、その処方された溶解性特性によって活性剤は、表皮を移動し、所望の広がった時間間隔にわたって活性成分を結局全身性分配する患者の一般的な循環の一部となる患者の皮膚の真皮層へ伝達する。皮膚の表皮層の下に位置するインプラントもまた含まれ、すなわち患者の皮膚の表皮および真皮間で治療される。そのようなインプラントは、よく知られた原理およびこの運搬技術において通常用いられる材料に従って処方され、活性成分を患者の全身性循環へ制御され、維持されおよび／または遅れた放出を提供する。そのような表皮内(皮内)インプラントは、経皮貼付と同様の導入および運搬効率を与えるが、患者の皮膚の上層にさらされているための分解、損傷または偶然の除去を受けることへの限界を有さない。

20

【0163】

好適な化合物を含む薬学的組成物の上記記載中の「投与」「～の投与」「投与する」および「～を投与する」なる同様な表現は、薬学的組成物の観点で用いている。従って、用いているようにこれらの表現は、ここで記載の投与経路のいずれかによる本発明の薬学的組成物を治療が必要な患者へ提供することを意味するものであり、ここで活性成分は、PDE IV 活性の変調によるまたはそれに関連して介された病気、障害または状態を治療するのに有用な、好ましい化合物またはプロドラッグ、誘導体、またはその代謝物である。従って、本発明の範囲には、患者への投与の際、好適化合物を直接または非直接的に提供することができる、他の化合物が含まれる。そのような化合物は、プロドラッグが考えられ、多くの確立された手順がそのような好適化合物のプロドラッグ形態を製造するのに用いられる。

30

【0164】

PDE I V活性の変調によるまたはそれに関連して介された病気、障害または状態を治療または予防するのに効果的な化合物の投与および投薬の割合は、阻害剤の性質、患者の大きさ、治療の目的、治療すべき病状の性質、用いる特定の薬学的組成物および治療する医者の意見および結論などの要因による。

40

【0165】

例えば、剤型が経口の、例えば、錠剤またはカプセルのとき、好適化合物の適する投与量は、1日につき約0.1 μg/kg～約50.0mg/kg体重、好ましくは、1日につき約5.0 μg/kg～約5.0mg/kg体重、さらに好ましくは、1日につき約10.0 μg/kg～約1.0mg/kg体重、およびもっとも好ましくは、1日につき約20.0 μg/kg～約0.5mg/kg体重の活性成分である。

【0166】

50

剤型が気管支および肺への、例えば、粉末吸入器または噴霧器による局所的投与のとき、適する化合物の投与量は、1日につき約0.001 μg/kg～約10.0mg/kg体重、好ましくは、1日につき約0.5 μg/kg～約0.5mg/kg体重、さらに好ましくは、1日につき約1.0 μg/kg～約0.1mg/kg体重、および最も好ましくは、1日につき約2.0 μg/kg～約0.05mg/kg体重の活性成分である。

【0167】

上述の用いる1日の経口投与の範囲を説明するために10kgおよび100kgの代表的な体重を用いると、好適化合物の適する投与量は、1日につき約1.0～10.0 μgと500.0～5000.0 mgとの間、好ましくは、1日につき約50.0～500.0 μgと50.0～500.0mgとの間、より好ましくは、1日につき約100.0～1000.0 μgと10.0～100.0mgとの間、および最も好ましくは、1日につき約200.0～2000.0 μgと5.0～50.0mgとの間の好適化合物を含む活性成分である。これらの投与量の範囲は、与える患者の1日あたりの活性成分の全投与量である。1日あたりの投与回数は、分解代謝およびクリアランスの速度を表し、同様に治療効率が要求される患者に得られた活性成分の最小で最適な血清または他の体液量を表す、活性成分の半減期としての薬学的および薬物動態学的要因に依存する。

【0168】

多くの他の要因もまた、投与する1日当たりの投与回数および投与当たりの活性成分の量を決定する際に考慮しなければならない。治療すべき患者の個々の反応は、そのような他の要因の少なからず重要である。従って、例えば、喘息の治療または予防に活性成分が用いられるとき、エアゾール吸入を介して、局所的に肺へ投与されるとき、分配装置すなわち、吸入器の「パフ（puff）」1～4投与がなされ、毎日、毎投与、約50.0 μg～約10.0mgの活性成分である。

【0169】

本発明はまた、

- (a)あらゆる比率でその混合物を含む有効量の式Iの化合物および／またはその薬学的に有用な誘導体、溶媒和物および立体異性体および
 - (b)有効量のさらなる医薬活性成分
- がそれぞれ詰められたセット（キット）に関する。

【0170】

セットは、適する容器、例えば、箱、個々のボトル、袋またはアンプルを含む。セットは、例えば、あらゆる比率でその混合物を含む有効量の式Iの化合物および／またはその薬学的に有用な誘導体、溶媒和物および立体異性体、および有効量のさらなる医薬活性成分を溶解または凍結乾燥された形態でそれぞれ含む別々のアンプルを含んでもよい。

【0171】

式Iの化合物およびその生理学的に許容できるその塩およびその溶媒和物を好ましくは、過度に低いcAMP（シクロアデノシン1リン酸）値によってもたらされるおよび／またはcAMP値の増加によって影響される病気の治療に好ましく用いることができる。増加したcAMP値は、炎症の阻害または予防をもたらし、筋肉弛緩をもたらす。特に本発明によるPDE IV阻害剤は、アレルギー性疾患、喘息、慢性気管支炎、アトピー性皮膚炎、乾癬および他の皮膚病、炎症性疾患、自己免疫疾患、例えば、関節リウマチ、多発性硬化症、クローン病、糖尿病または潰瘍性大腸炎、骨粗鬆症、移植拒絶反応、悪液質、腫瘍増殖または腫瘍転移、敗血症、記憶障害、アテローム性動脈硬化およびAIDSの治療に用いることができる。

【0172】

一般的には、本発明の物質は好ましくは、単位投与量あたり1～500mg、特に5～100 mgの化合物ロリプラムに対応する投与で投与する。1日の投与量は、好ましくは、約0.02～10mg/kg体重である。しかしながら、それぞれの患者への特定の投与量は、種々の要因、例えば、用いる特定の化合物の効率、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食料、投与時間および投与方法、排出速度、医薬の組み合わせ、治療をする特定の病気の重篤度に依存する。経口投与が好ましい。

10

20

30

40

50

【0173】

実施例

例I：式Iの化合物のT細胞増殖への効果

末梢血単核細胞(PBMC)を健常な提供者の血液からLymphoprep勾配法により単離する。96穴平底マイクロタイタープレート中に5%熱不活化ヒト血清(ABプール)および10%CO₂を含む RPMI 1640培地で5日間37°Cで200000PBMC/穴を培養する。PBMC生成中のT細胞は、CD3に対するモノクローナル抗体で選択的に刺激される。培養は、何ら処理されないコントロール群も含めて3回行う。

式Iの化合物を、DMSO中に10⁻²M溶解し、培地中で希釈する。コントロール培地は、阻害剤濃度と同量のDMSOで処理する。分析終了18時間前、³H-チミジンを培養物に添加する。細胞への放射能の取り込みをベータカウンター(beta-counter)で測定する。10

少なくとも3回の独立した実験結果を阻害剤を有さないコントロール(mean ± SEM)に対する阻害の割合として算出する。この結果からIC-50値が決まる。

結果：

式Iの化合物は、T細胞増殖の顕著な減少を与える。

【0174】

例II：式Iの化合物のヒト末梢血単球性細胞中のサイトカイン生成への影響

末梢血単核細胞(PBMC)を健常な提供者の血液からLymphoprep勾配法により単離する。96穴平底マイクロタイタープレート中に5%熱不活化ヒト血清(ABプール)および10%CO₂を含む RPMI 1640培地で37°Cで200000PBMC/穴を培養する。PBMC生成中のT細胞は、CD3に対するモノクローナル抗体で選択的に刺激される。培養は、何ら処理されないコントロール群も含めて3回行う。20

式Iの化合物の溶液を、DMSO中に10⁻²M中に生成し、培地中で希釈する。コントロール培地は、阻害剤濃度と同量のDMSOの濃度で処理する。

3つの独立した実験の培養上澄みを集め、上澄み中のサイトカイン活性を市場で入手できるELISAテストキットで測定する。

結果は、阻害/化合物なしのコントロールの刺激の割合として算出され、刺激した場合のそのIC₅₀値またはEC₅₀値で決定される。

結果

式Iの化合物は、IL-2、IFN-、TNF- およびIL-12の放出に顕著な減少を与える。しかしながら免疫抑制剤サイトカインIL-10は、刺激される。

【0175】

例III：式Iの化合物のラットの試験的な心筋梗塞への影響

式Iの化合物をラットの左冠動脈の可逆的閉塞前に1、3、および10mg/kg、1時間腹膜内に投与することにより、梗塞の大きさの投与量依存の著しい減少がもたらされた。この予防に対応して、ELISAによる測定によって血清TNF- 値の減少が見られる。

【0176】

例IV：式Iの化合物のウサギの実験的な心筋梗塞への影響

30分の冠動脈の閉塞(左冠動脈の回旋枝の側枝)し120分の再灌流を受けた麻酔したウサギへのPDE IV阻害による心臓保護効果が見られる。冠動脈閉塞前に用いる式Iの化合物は、プラセボ処置のものと比較して梗塞の大きさが減少する。危険領域は、ヴェルム(verum)およびプラセボ群とで比較することができる。心臓保護効果は、心拍数および平均大動脈圧が実験プロトコールを通じて一定であるために、好ましい血行動態効果の原因とすることはできない。

【0177】

明細書全体を通じて、すべての温度は、°Cで表す。以下の例において、「従来の精製(work-up)」は、以下のことを意味する：所要に応じてpHを調整し、所要に応じて、2~10のpHへ、最終生成物の構成に依存して、混合物を酢酸エチルまたはジクロロメタ4050

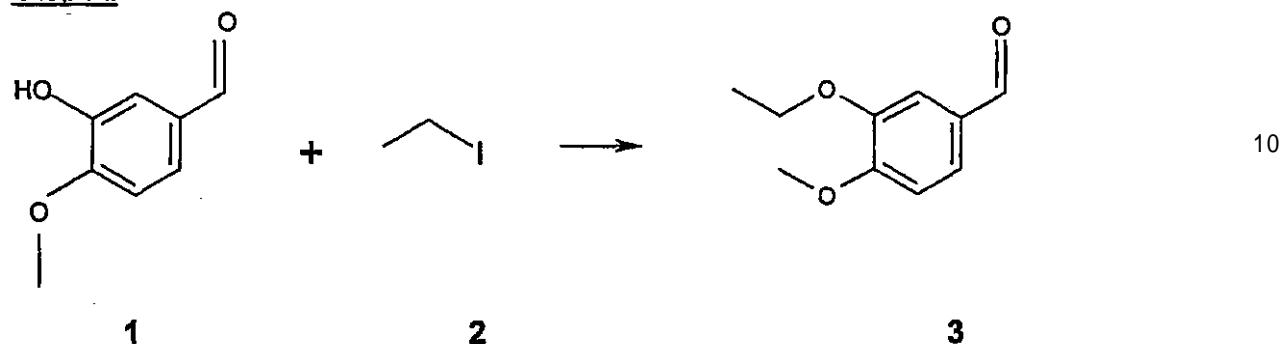
ンで抽出し、相を分離して有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させ、生成物をシリカゲル上のクロマトグラフィーおよび／または結晶化により精製する。

【0178】

例1

【化63】

Step A:



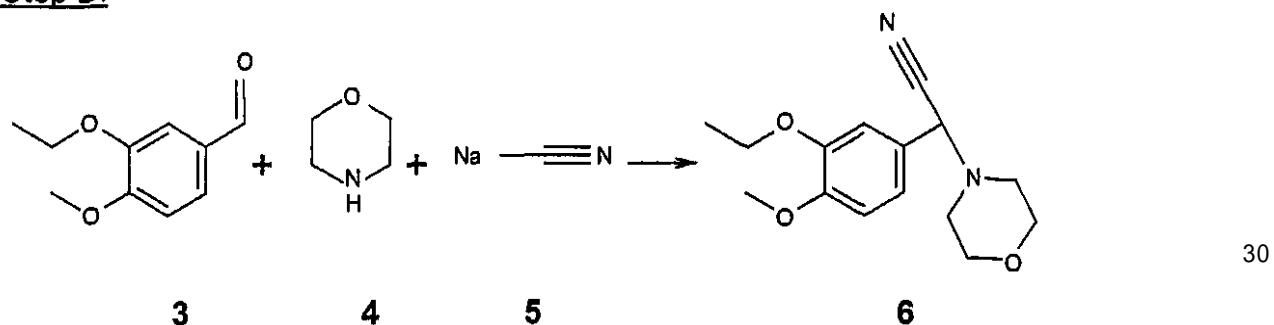
6.01のジエチルエーテル中のヨードエタン2.101溶液を32.51のアセトニトリル中の4.00kgのイソバニリン(isovanilin)および10.50kgの炭酸カリウム混合物へ滴下する。混合物を一昼夜攪拌し、慣用の処理をして、3を得る。

20

【0179】

【化64】

Step B:

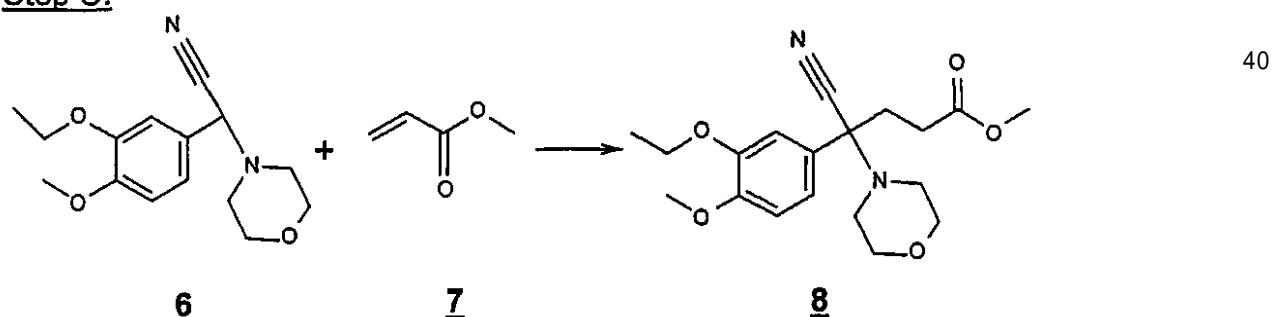


1.10kgのシアノ化ナトリウムを18lのTHF中の3.00kgの3、3.151のモルホリンおよび3.42kgのトルエン-4-スルホン酸の溶液へ加える。混合物は、一晩攪拌し、従来の精製により6が得られた。

【0180】

【化65】

Step C:

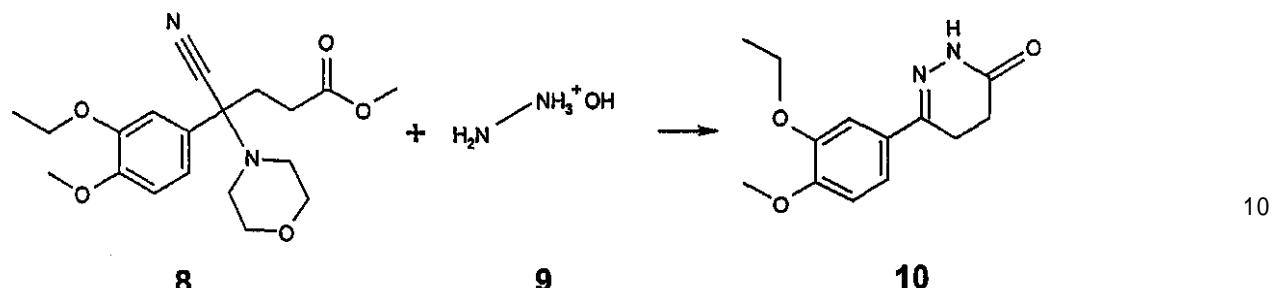


1.301のメタノール中の0.064kgのナトリウム溶液を3.840kgの6へ添加した。13.01のテトラヒドロフラン中の1.3851のアクリル酸メチル混合物を続けて滴下添加し、混合物を一晩攪拌した。従来の精製により、8が得られた。

50

【0181】

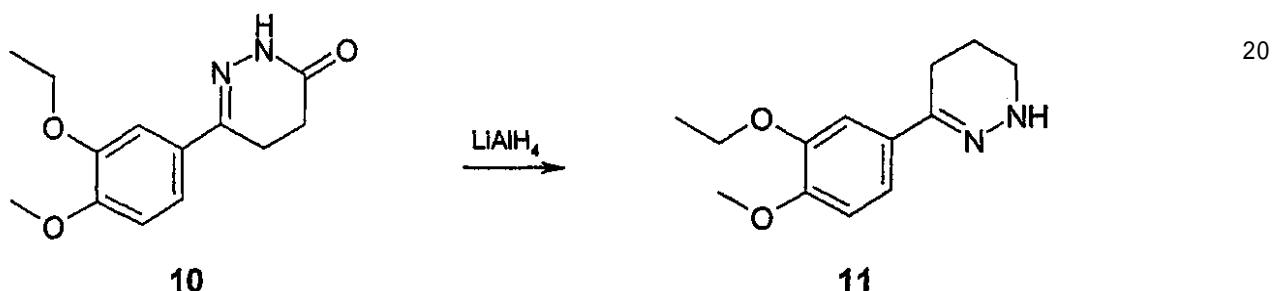
【化66】

Step D:

4.80 kg の 8 を 14.0 l のエタノール中に溶解し、850.0 ml の水酸化ヒドラジニウムを添加する。混合物を一晩攪拌し、従来の精製を行い 10を得た。

【0182】

【化67】

Step E:

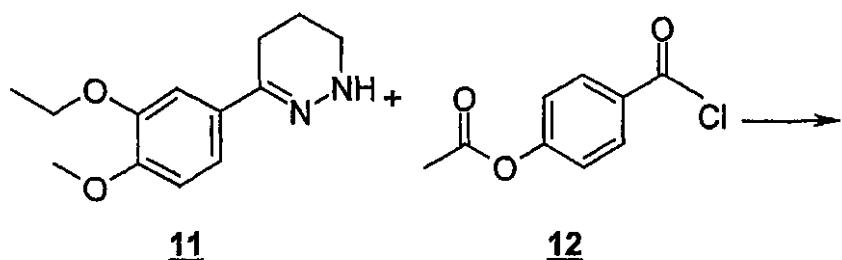
2 l の THF を 100 ml のトルエン中の 40.00 g の水素化アルミニウムリチウム懸濁液へ 10 分間反応させる。

発熱状態が弱まったとき、THF 2 l 中の 250.00 g の 10 を攪拌および 0 ~ 5 °C に氷冷しながら滴下添加する。混合物を 18 時間室温で攪拌し、100 ml の水を攪拌および冷却しながら添加する。加水分解が完了すると、500 g の炭酸ナトリウム 10 水塩溶液および 200 ml の水を 80 °C で急速に流す。簡単な攪拌の後、浴を吸引ろ過し、従来の精製を行い、11を得た。(m.p.: 101 - 103 °C)

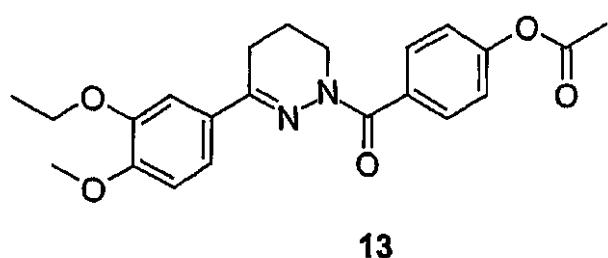
【0183】

30

【化68】

Step F:

10

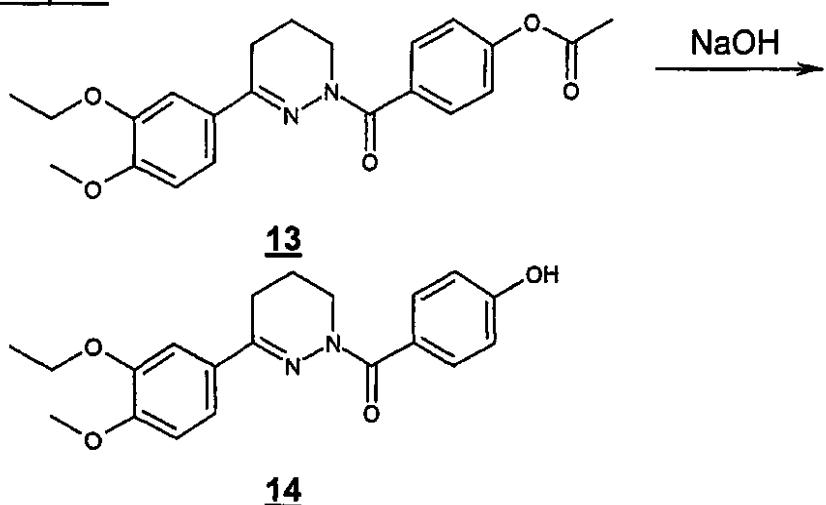
13

165.00 g の11および80.71 ml のピリジンをジクロロメタン中に溶解する。100 ml のジクロロメタン中に溶解した156.90 g の12を10~15°Cで滴下添加し、浴を15~20°Cで一晩攪拌した。従来の精製を行い結晶状態の13を得た。

20

【0184】

【化69】

Step G:

30

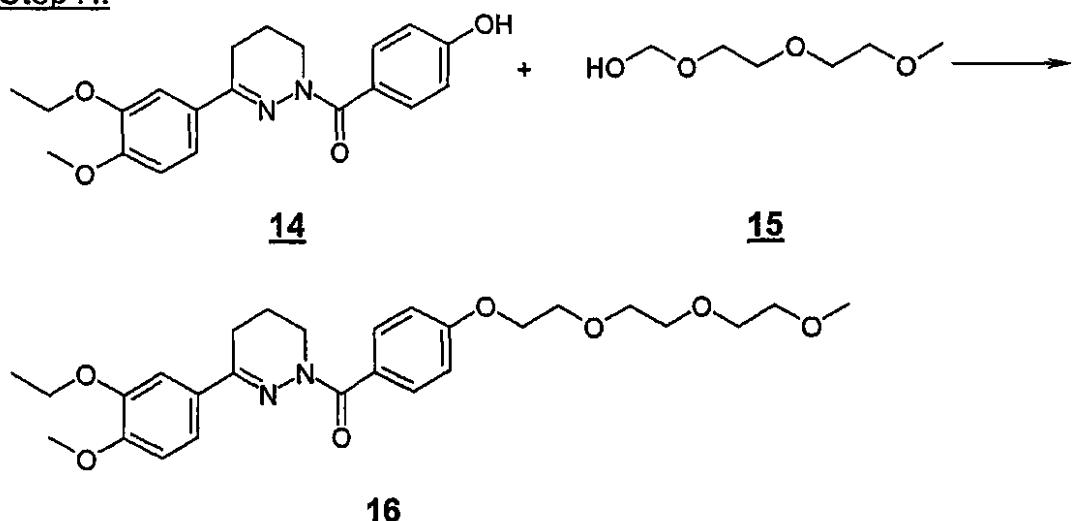
1314

195.00 g の13を19°Cの1.21のエタノール中に入れ、1.21の2M水酸化ナトリウム溶液を添加する。混合物を室温で一晩攪拌した。従来の精製を行い、結晶固体の14を得た。

40

【0185】

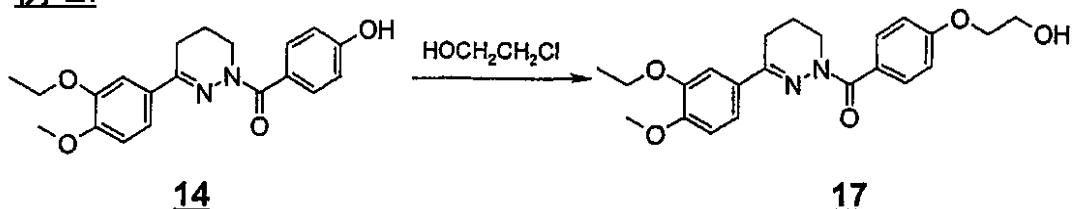
【化70】

Step H:

106.00 mg の 14、0.055 ml のトリエチレングリコールモノメチルエーテルおよび 250.00 mg のトリフェニルホスフィン(重合体)を CH_2Cl_2 中に入れ、141.00 mg のジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレートを室温で攪拌しながら入れる。混合物を室温で一晩攪拌し、従来の精製を行い、16を得た。

【0186】

【化71】

例2:

17.70 g の 14、4.00 ml の 2-クロロエタノール、20.00 g の炭酸カリウムおよび 20.00 ml のジメチルホルムアミドを反応させ、120 °C で一晩攪拌する。水を混合物に添加し、沈澱した材料を吸引ろ過した。エタノールからの残留物の結晶化により、17を得た。

【0187】

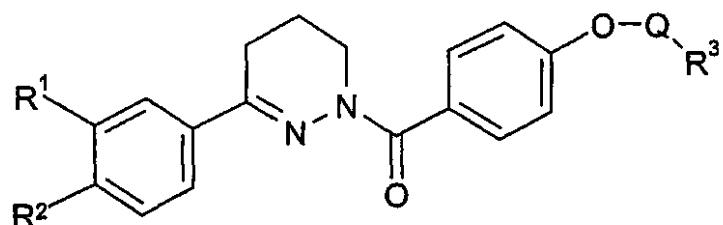
以下の化合物を対応する前駆体を用いて同様に得る。：

10

20

30

【化72】

例 3-110:

	R¹	R²	Q	R³
(3)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	OH
(4)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OH (m.p.: 139°C)
(5)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OH
(6)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	OCH ₃
(7)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCH ₃
(8)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCH ₃
(9)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	NH ₂
(10)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	NH ₂

【0188】

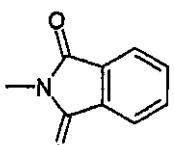
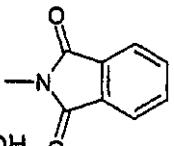
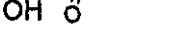
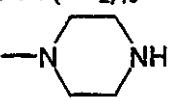
20

【化73】

(11)	OC_2H_5	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	NH_2	
(12)	OC_2H_5	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	Cl	
(13)	OC_2H_5	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	Cl	
(14)	OC_2H_5	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	$\text{Cl} (\text{m.p.: } 53^\circ\text{C})$	
(15)	OC_2H_5	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2 (\text{m.p.: } 95^\circ\text{C})$	
(16)	OC_2H_5	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
(17)	OC_2H_5	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	10
(18)	OC_2H_5	OCH_3	$-\text{CH}_2-$	COOH	
(19)	OC_2H_5	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$	COOH	
(20)	OC_2H_5	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$	COOH	
(21)	OC_2H_5	OCH_3	$-\text{CH}_2-$	COOC_2H_5	
(22)	OC_2H_5	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$	COOC_2H_5	
(23)	OC_2H_5	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$	COOC_2H_5	
(24)	OC_2H_5	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	$\text{OCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	
(25)	OC_2H_5	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	$\text{OCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	20
(26)	OC_2H_5	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	$\text{OCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	
(27)	OC_2H_5	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	$\text{OCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	
(28)	OC_2H_5	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	$\text{OCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	
(29)	OC_2H_5	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	$\text{OCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	
(30)	OC_2H_5	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		
(31)	OC_2H_5	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$		30
(32)	OC_2H_5	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$		
(33)	OC_2H_5	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		
(34)	OC_2H_5	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$		
(35)	OC_2H_5	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$		40
(36)	OC_2H_5	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		

【0189】

【化74】

(37)	OC_2H_5	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$		
(38)	OC_2H_5	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$		
(39)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		10
(40)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	OH	
(41)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	OH	
(42)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	OCH_3	
(43)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	OCH_3	
(44)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	OCH_3	
(45)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	NH_2	
(46)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	NH_2	
(47)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	NH_2	20
(48)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	Cl	
(49)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	Cl	
(50)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	Cl	
(51)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
(52)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
(53)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
(54)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2-$	COOH	
(55)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$	COOH	30
(56)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$	COOH	
(57)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2-$	COOC_2H_5	
(58)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$	COOC_2H_5	
(59)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$	COOC_2H_5	
(60)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	$\text{OCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	
(61)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	$\text{OCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	
(62)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	$\text{OCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	
(63)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	$\text{OCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	40
(64)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	$\text{OCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	
(65)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	$\text{OCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	
(66)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		

【0190】

【化75】

(67)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	
(68)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	
(69)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	
(70)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	
(71)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	
(72)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	
(73)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	
(74)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	
(75)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -	
(76)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OH
(77)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OH
(78)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -	OCH ₃
(79)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCH ₃
(80)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCH ₃
(81)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -	NH ₂
(82)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	NH ₂
(83)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	NH ₂
(84)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -	Cl
(85)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	Cl
(86)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	Cl
(87)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -	N(CH ₃) ₂
(88)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	N(CH ₃) ₂
(89)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	N(CH ₃) ₂

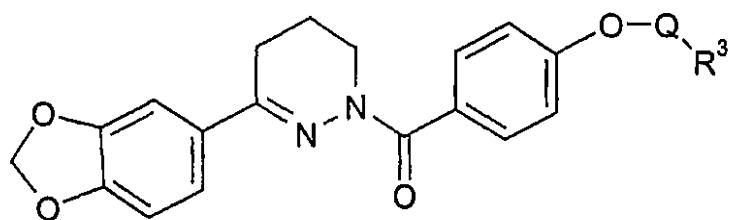
【0191】

【化76】

(90)	OC_2H_5	OC_2H_5	$-\text{CH}_2-$	COOH	
(91)	OC_2H_5	OC_2H_5	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$	COOH	
(92)	OC_2H_5	OC_2H_5	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$	COOH	
(93)	OC_2H_5	OC_2H_5	$-\text{CH}_2-$	COOC_2H_5	
(94)	OC_2H_5	OC_2H_5	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$	COOC_2H_5	
(95)	OC_2H_5	OC_2H_5	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$	COOC_2H_5	
(96)	OC_2H_5	OC_2H_5	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	$\text{OCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	10
(97)	OC_2H_5	OC_2H_5	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	$\text{OCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	
(98)	OC_2H_5	OC_2H_5	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	$\text{OCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	
(99)	OC_2H_5	OC_2H_5	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	$\text{OCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	
(100)	OC_2H_5	OC_2H_5	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	$\text{OCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	
(101)	OC_2H_5	OC_2H_5	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	$\text{OCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	
(102)	OC_2H_5	OC_2H_5	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		
(103)	OC_2H_5	OC_2H_5	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$		20
(104)	OC_2H_5	OC_2H_5	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$		
(105)	OC_2H_5	OC_2H_5	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		
(106)	OC_2H_5	OC_2H_5	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$		
(107)	OC_2H_5	OC_2H_5	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$		30
(108)	OC_2H_5	OC_2H_5	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		
(109)	OC_2H_5	OC_2H_5	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$		40
(110)	OC_2H_5	OC_2H_5	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$		

【0192】

【化77】

例 111-146:

10

	Q	R^3
(111)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	OH
(112)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	OH
(113)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	OH
(114)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	OCH_3
(115)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	OCH_3
(116)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	OCH_3
(117)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	NH_2
(118)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	NH_2
(119)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	NH_2
(120)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	Cl
(121)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	Cl
(122)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	Cl
(123)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$
(124)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$
(125)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$
(126)	$-\text{CH}_2-$	COOH
(127)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$	COOH
(128)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$	COOH
(129)	$-\text{CH}_2-$	COOC_2H_5
(130)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$	COOC_2H_5
(131)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$	COOC_2H_5
(132)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	$\text{OCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$
(133)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	$\text{OCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$
(134)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	$\text{OCO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$
(135)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	$\text{OCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$
(136)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	$\text{OCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$

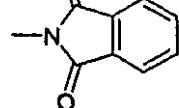
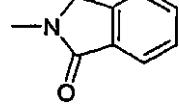
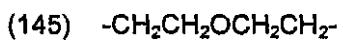
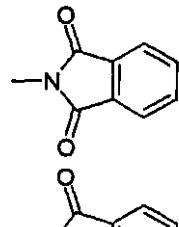
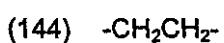
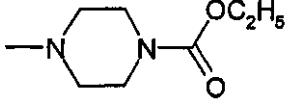
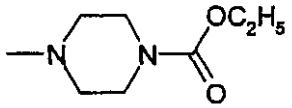
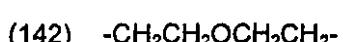
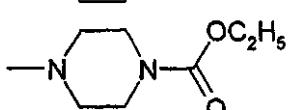
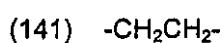
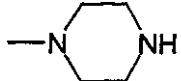
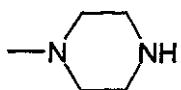
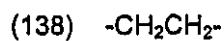
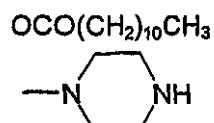
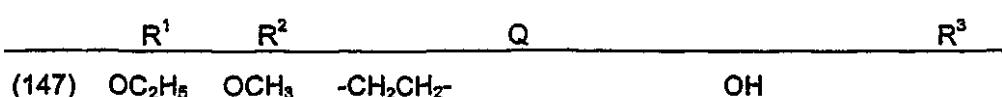
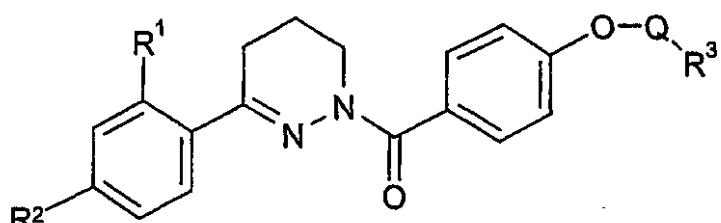
20

30

40

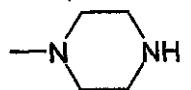
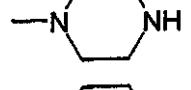
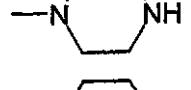
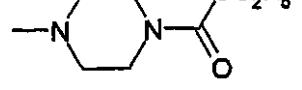
【0193】

【化78】

例 147-254:

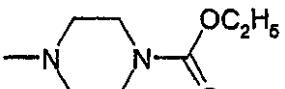
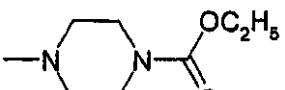
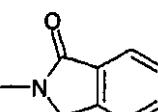
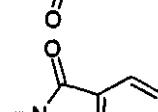
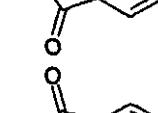
【0194】

【化79】

(148)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OH	
(149)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OH	
(150)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	OCH ₃	
(151)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCH ₃	
(152)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCH ₃	
(153)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	NH ₂	
(154)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	NH ₂	10
(155)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	NH ₂	
(156)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	Cl	
(157)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	Cl	
(158)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	Cl	
(159)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	N(CH ₃) ₂	
(160)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	N(CH ₃) ₂	
(161)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	N(CH ₃) ₂	
(162)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ -	COOH	20
(163)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ -	COOH	
(164)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -	COOH	
(165)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ -	COOC ₂ H ₅	
(166)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ -	COOC ₂ H ₅	
(167)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -	COOC ₂ H ₅	
(168)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₆ CH ₃	
(169)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₆ CH ₃	
(170)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₆ CH ₃	30
(171)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	
(172)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	
(173)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	
(174)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -		
(175)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		
(176)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		40
(177)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -		

【0195】

【化 8 0】

(178)	OC_2H_5	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$		
(179)	OC_2H_5	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$		
(180)	OC_2H_5	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		10
(181)	OC_2H_5	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$		
(182)	OC_2H_5	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$		
(183)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	OH	20
(184)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	OH	
(185)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	OH	
(186)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	OCH_3	
(187)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	OCH_3	
(188)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	OCH_3	
(189)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	NH_2	
(190)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	NH_2	
(191)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	NH_2	30
(192)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	Cl	
(193)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	Cl	
(194)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	Cl	
(195)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
(196)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
(197)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
(198)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2-$	COOH	
(199)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$	COOH	40
(200)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$	COOH	
(201)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2-$	COOC_2H_5	
(202)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$	COOC_2H_5	
(203)	OCH_3	OCH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$	COOC_2H_5	

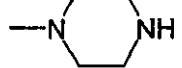
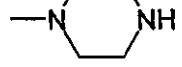
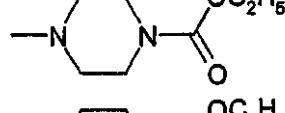
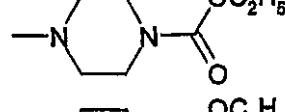
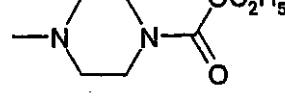
【 0 1 9 6 】

【化81】

(204)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₆ CH ₃	
(205)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₆ CH ₃	
(206)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₆ CH ₃	
(207)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	
(208)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	
(209)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	
(210)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -		10
(211)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		
(212)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		
(213)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -		
(214)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		20
(215)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		
(216)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -		
(217)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		30
(218)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		
(219)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -	OH	
(220)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OH	
(221)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OH	40
(222)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -	OCH ₃	
(223)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCH ₃	
(224)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCH ₃	
(225)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -	NH ₂	

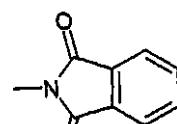
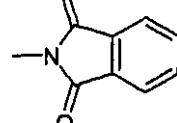
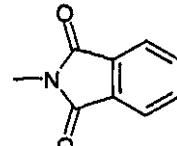
【0197】

【化82】

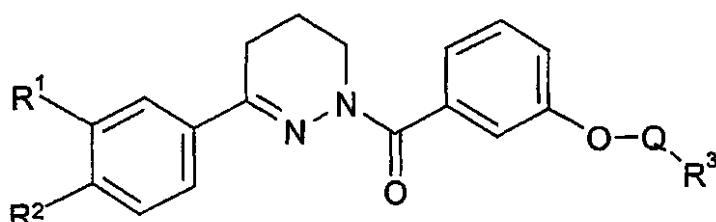
(226)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	NH ₂	
(227)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	NH ₂	
(228)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -	Cl	
(229)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	Cl	
(230)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	Cl	
(231)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -	N(CH ₃) ₂	
(232)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	N(CH ₃) ₂	10
(233)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	N(CH ₃) ₂	
(234)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ -	COOH	
(235)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ -	COOH	
(236)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -	COOH	
(237)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ -	COOC ₂ H ₅	
(238)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ -	COOC ₂ H ₅	
(239)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -	COOC ₂ H ₅	
(240)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₆ CH ₃	20
(241)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₆ CH ₃	
(242)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₆ CH ₃	
(243)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	
(244)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	
(245)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	
(246)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -		
(247)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		30
(248)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		
(249)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -		
(250)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		
(251)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		40

【0198】

【化 8 3】

(252) OC₂H₅ OC₂H₅ -CH₂CH₂-(253) OC₂H₅ OC₂H₅ -CH₂CH₂OCH₂CH₂-(254) OC₂H₅ OC₂H₅ -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂-

10

例 255-362:

20

R ¹	R ²	Q	R ³
(255) OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	OH
(256) OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OH (m.p.: 139°C)
(257) OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OH
(258) OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	OCH ₃
(259) OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCH ₃
(260) OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCH ₃
(261) OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	NH ₂
(262) OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	NH ₂
(263) OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	NH ₂
(264) OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	Cl
(265) OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	Cl
(266) OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	Cl (m.p.: 53°C)
(267) OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	N(CH ₃) ₂ (m.p.: 95°C)
(268) OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	N(CH ₃) ₂
(269) OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	N(CH ₃) ₂
(270) OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ -	COOH

30

【 0 1 9 9 】

【化84】

(271)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ -	COOH	
(272)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -	COOH	
(273)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ -	COOC ₂ H ₅	
(274)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ -	COOC ₂ H ₅	
(275)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -	COOC ₂ H ₅	
(276)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₆ CH ₃	
(277)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₆ CH ₃	10
(278)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₆ CH ₃	
(279)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	
(280)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	
(281)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	
(282)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -		
(283)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		20
(284)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		
(285)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -		
(286)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		
(287)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		30
(288)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -		
(289)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		
(290)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		40
(291)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	OH	
(292)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OH	

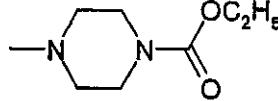
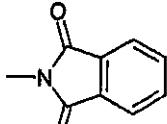
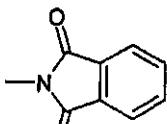
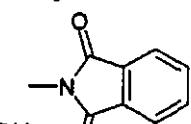
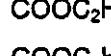
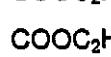
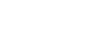
【0200】

【化85】

(293)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OH	
(294)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	OCH ₃	
(295)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCH ₃	
(296)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCH ₃	
(297)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	NH ₂	
(298)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	NH ₂	
(299)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	NH ₂	10
(300)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	Cl	
(301)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	Cl	
(302)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	Cl	
(303)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	N(CH ₃) ₂	
(304)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	N(CH ₃) ₂	
(305)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	N(CH ₃) ₂	
(306)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ -	COOH	
(307)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ -	COOH	20
(308)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -	COOH	
(309)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ -	COOC ₂ H ₅	
(310)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ -	COOC ₂ H ₅	
(311)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -	COOC ₂ H ₅	
(312)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₆ CH ₃	
(313)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₆ CH ₃	
(314)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₆ CH ₃	
(315)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	30
(316)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	
(317)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	
(318)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -		
(319)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		
(320)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		
(321)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -		40
(322)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		

【0201】

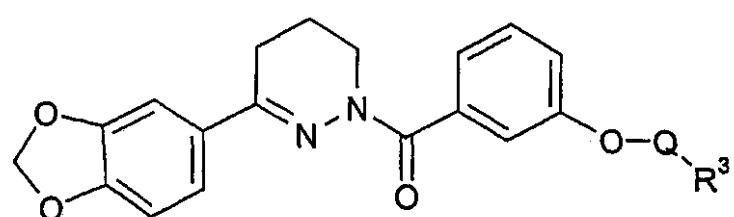
【化 8 6】

(323)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	
(324)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	
(325)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	
(326)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	
(327)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -	
(328)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	
(329)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	
(330)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -	
(331)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	
(332)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	
(333)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -	
(334)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	
(335)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	
(336)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -	
(337)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	
(338)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	
(339)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -	
(340)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	
(341)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	
(342)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ -	
(343)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ -	
(344)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -	
(345)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ -	
(346)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ -	
(347)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -	
(348)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -	
(349)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	
(350)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	

【 0 2 0 2 】

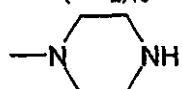
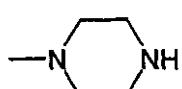
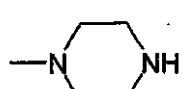
【化 8 7】

(351)	OC_2H_5	OC_2H_5	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	$\text{OCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	
(352)	OC_2H_5	OC_2H_5	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	$\text{OCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	
(353)	OC_2H_5	OC_2H_5	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$	$\text{OCO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	
(354)	OC_2H_5	OC_2H_5	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		
(355)	OC_2H_5	OC_2H_5	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$		10
(356)	OC_2H_5	OC_2H_5	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$		
(357)	OC_2H_5	OC_2H_5	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		
(358)	OC_2H_5	OC_2H_5	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$		
(359)	OC_2H_5	OC_2H_5	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$		20
(360)	OC_2H_5	OC_2H_5	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		
(361)	OC_2H_5	OC_2H_5	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$		
(362)	OC_2H_5	OC_2H_5	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$		30

例 363-398:

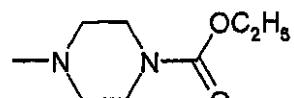
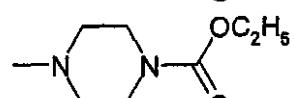
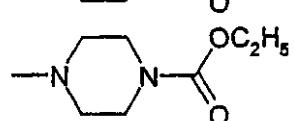
【0 2 0 3】

【化 8 8】

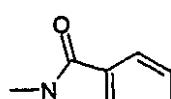
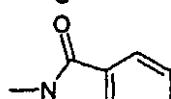
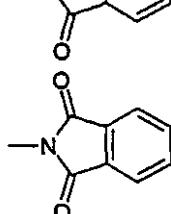
	Q	R^3	
(363)	-CH ₂ CH ₂ -	OH	
(364)	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OH	
(365)	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OH	
(366)	-CH ₂ CH ₂ -	OCH ₃	
(367)	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCH ₃	
(368)	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCH ₃	10
(369)	-CH ₂ CH ₂ -	NH ₂	
(370)	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	NH ₂	
(371)	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	NH ₂	
(372)	-CH ₂ CH ₂ -	Cl	
(373)	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	Cl	
(374)	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	Cl	
(375)	-CH ₂ CH ₂ -	N(CH ₃) ₂	
(376)	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	N(CH ₃) ₂	20
(377)	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	N(CH ₃) ₂	
(378)	-CH ₂ -	COOH	
(379)	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ -	COOH	
(380)	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -	COOH	
(381)	-CH ₂ -	COOC ₂ H ₅	
(382)	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ -	COOC ₂ H ₅	
(383)	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -	COOC ₂ H ₅	
(384)	-CH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₆ CH ₃	30
(385)	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₆ CH ₃	
(386)	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₆ CH ₃	
(387)	-CH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	
(388)	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	
(389)	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	
(390)	-CH ₂ CH ₂ -		
(391)	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		40
(392)	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		

【0 2 0 4】

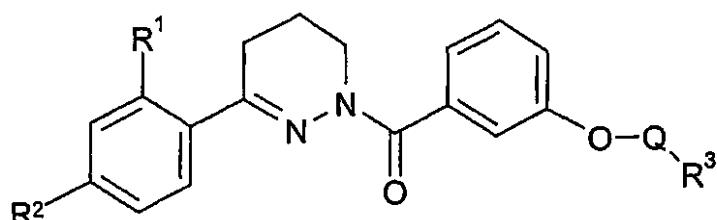
【化 8 9】

(393) -CH₂CH₂-(394) -CH₂CH₂OCH₂CH₂-(395) -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂-

10

(396) -CH₂CH₂-(397) -CH₂CH₂OCH₂CH₂-(398) -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂-

20

例 399-506:

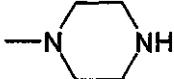
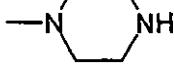
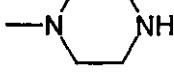
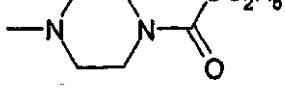
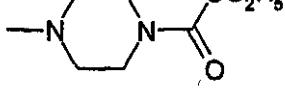
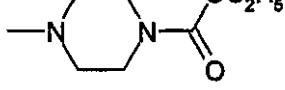
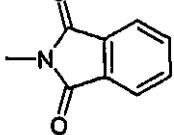
30

	R ¹	R ²	Q	R ³
(399)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	OH
(400)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OH
(401)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OH
(402)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	OCH ₃
(403)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCH ₃
(404)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCH ₃
(405)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	NH ₂
(406)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	NH ₂

40

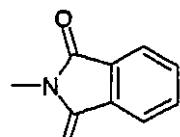
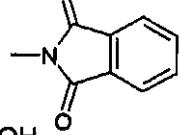
【 0 2 0 5 】

【化90】

(407)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	NH ₂	
(408)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	Cl	
(409)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	Cl	
(410)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	Cl	
(411)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	N(CH ₃) ₂	
(412)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	N(CH ₃) ₂	
(413)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	N(CH ₃) ₂	10
(414)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ -	COOH	
(415)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ -	COOH	
(416)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -	COOH	
(417)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ -	COOC ₂ H ₅	
(418)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ -	COOC ₂ H ₅	
(419)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -	COOC ₂ H ₅	
(420)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₆ CH ₃	
(421)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₆ CH ₃	20
(422)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₆ CH ₃	
(423)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	
(424)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	
(425)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	
(426)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -		
(427)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		30
(428)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		
(429)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -		
(430)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		
(431)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		40
(432)	OC ₂ H ₅	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -		

【0206】

【化91】

(433) OC₂H₅ OCH₃ -CH₂CH₂OCH₂CH₂-(434) OC₂H₅ OCH₃ -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂-(435) OCH₃ OCH₃ -CH₂CH₂- 10(436) OCH₃ OCH₃ -CH₂CH₂OCH₂CH₂- OH(437) OCH₃ OCH₃ -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂- OH(438) OCH₃ OCH₃ -CH₂CH₂- OCH₃(439) OCH₃ OCH₃ -CH₂CH₂OCH₂CH₂- OCH₃(440) OCH₃ OCH₃ -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂- OCH₃(441) OCH₃ OCH₃ -CH₂CH₂- NH₂(442) OCH₃ OCH₃ -CH₂CH₂OCH₂CH₂- NH₂(443) OCH₃ OCH₃ -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂- NH₂

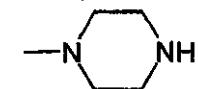
20

(444) OCH₃ OCH₃ -CH₂CH₂- Cl(445) OCH₃ OCH₃ -CH₂CH₂OCH₂CH₂- Cl(446) OCH₃ OCH₃ -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂- Cl(447) OCH₃ OCH₃ -CH₂CH₂- N(CH₃)₂(448) OCH₃ OCH₃ -CH₂CH₂OCH₂CH₂- N(CH₃)₂(449) OCH₃ OCH₃ -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂- N(CH₃)₂(450) OCH₃ OCH₃ -CH₂- COOH(451) OCH₃ OCH₃ -CH₂CH₂OCH₂- COOH

30

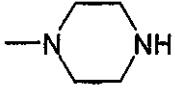
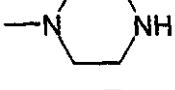
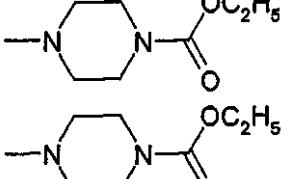
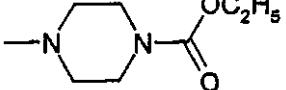
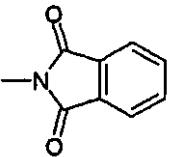
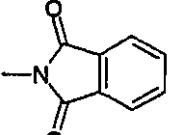
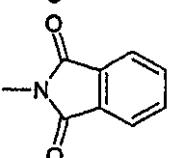
(452) OCH₃ OCH₃ -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂- COOH(453) OCH₃ OCH₃ -CH₂- COOC₂H₅(454) OCH₃ OCH₃ -CH₂CH₂OCH₂- COOC₂H₅(455) OCH₃ OCH₃ -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂- COOC₂H₅(456) OCH₃ OCH₃ -CH₂CH₂- OCO(CH₂)₆CH₃(457) OCH₃ OCH₃ -CH₂CH₂OCH₂CH₂- OCO(CH₂)₆CH₃(458) OCH₃ OCH₃ -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂- OCO(CH₂)₆CH₃(459) OCH₃ OCH₃ -CH₂CH₂- OCO(CH₂)₁₀CH₃

40

(460) OCH₃ OCH₃ -CH₂CH₂OCH₂CH₂- OCO(CH₂)₁₀CH₃(461) OCH₃ OCH₃ -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂- OCO(CH₂)₁₀CH₃(462) OCH₃ OCH₃ -CH₂CH₂-

【0207】

【化92】

(463)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		
(464)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		
(465)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -		10
(466)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		
(467)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		
(468)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -		
(469)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		20
(470)	OCH ₃	OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		
(471)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -	OH	
(472)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OH	
(473)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OH	
(474)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -	OCH ₃	30
(475)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCH ₃	
(476)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCH ₃	
(477)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -	NH ₂	
(478)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	NH ₂	
(479)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	NH ₂	
(480)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -	Cl	40
(481)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	Cl	
(482)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	Cl	
(483)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -	N(CH ₃) ₂	
(484)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	N(CH ₃) ₂	
(485)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	N(CH ₃) ₂	

【0208】

【化93】

(486)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ -	COOH	
(487)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ -	COOH	
(488)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -	COOH	
(489)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ -	COOC ₂ H ₅	
(490)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ -	COOC ₂ H ₅	
(491)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -	COOC ₂ H ₅	
(492)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₆ CH ₃	10
(493)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₆ CH ₃	
(494)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₆ CH ₃	
(495)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	
(496)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	
(497)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	OCO(CH ₂) ₁₀ CH ₃	
(498)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -		
(499)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		20
(500)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		
(501)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -		
(502)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		
(503)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		30
(504)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -		
(505)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		40
(506)	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -		

【0209】

以下の例は、医薬製剤に関する。

例 A : 注射器

3 l の純水中の 100 g の式 I の活性成分および 5 g のリン酸水素二ナトリウムを、 2 N 塩酸を用いて、 pH 6.5 に調整し、滅菌ろ過し、注射器に移し、滅菌状態下で凍結乾燥し、滅菌状態で密封する。それぞれの注射器は、 5 mg の活性成分を含む。

例 B : 坐剤

20 g の式 I の化合物の混合物を 100 g の大豆レシチンおよび 1400 g のカカオバターとともに溶解し、型に注ぎ、冷却する。それぞれの坐剤は、 20 mg の活性成分を含む。

【 0210 】

例 C : 溶液

940 ml の純水中の 1 g の式 I の活性成分、 9.38 g の $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 10 、 28.48 g の $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ および 0.1 g の塩化ベンズアルコニウムから製造する。pH を 6.8 に調整し、溶液を 1 l とし、照射滅菌する。この溶液を点眼液の形態で用いることができる。

例 D : 軟膏

500 mg の式 I の活性成分を 99.5 g の無菌状態下のワセリンと混合する。

【 0211 】

例 E : 錠剤

1 kg の式 I の活性成分、 4 kg のラクトース、 1.2 kg のじゃが芋澱粉、 0.2 kg のタルクおよび 0.1 kg のステアリン酸マグネシウムを従来の方法で加圧し、それぞれの錠剤が 10 mg の活性成分を含む、錠剤を得る。

20

例 F : 被覆錠剤

錠剤を例 E と同様に加圧し、スクロース、じゃが芋澱粉、タルク、トラガカンタおよび顔料を被覆する従来の方法で被覆する。

【 0212 】

例 G : カプセル

2 kg の式 I の活性成分を従来の方法によってそれぞれのカプセルが 20 mg の活性成分を含む固いゼラチンカプセルへ導入する。

例 H : アンプル

純水 60 l 中の 1 kg の式 I の活性成分を滅菌ろ過し、アンプルに移し、滅菌条件下で凍結乾燥し、滅菌条件下で密封する。それぞれのアンプルは、 10 mg の活性成分を含む。

30

【 0213 】

例 I : 吸入スプレー

14 g の式 I の活性成分を 10 l の等張 NaCl 溶液に溶解し、溶液を商業的に入手できる容器へポンプを用いて移す。溶液は、口および鼻へスプレーすることができる。1回のスプレー噴射（約 0.1 ml ）は、約 0.14 mg の投与量に相当する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	31/541	(2006.01) A 6 1 K 31/541
A 6 1 P	1/04	(2006.01) A 6 1 P 1/04
A 6 1 P	3/10	(2006.01) A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	7/00	(2006.01) A 6 1 P 7/00
A 6 1 P	9/10	(2006.01) A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	11/00	(2006.01) A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	11/06	(2006.01) A 6 1 P 11/06
A 6 1 P	17/00	(2006.01) A 6 1 P 17/00
A 6 1 P	17/06	(2006.01) A 6 1 P 17/06
A 6 1 P	19/02	(2006.01) A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	19/10	(2006.01) A 6 1 P 19/10
A 6 1 P	25/00	(2006.01) A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	25/28	(2006.01) A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	29/00	(2006.01) A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	31/04	(2006.01) A 6 1 P 31/04
A 6 1 P	31/18	(2006.01) A 6 1 P 31/18
A 6 1 P	35/00	(2006.01) A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	35/04	(2006.01) A 6 1 P 35/04
A 6 1 P	37/02	(2006.01) A 6 1 P 37/02
A 6 1 P	37/06	(2006.01) A 6 1 P 37/06
A 6 1 P	37/08	(2006.01) A 6 1 P 37/08
A 6 1 P	43/00	(2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1

- (72)発明者 エッゲンヴァイラー, ハンス - ミヒヤエル
ドイツ連邦共和国 6 4 2 8 7 ダルムシュタット、エアバッヒャー シュトラーセ 4 9
- (72)発明者 ヴォルフ, ミヒヤエル
ドイツ連邦共和国 6 4 2 9 7 ダルムシュタット、ヌスバウムアレー 5 9
- (72)発明者 バイエル, ノルベルト
ドイツ連邦共和国 6 4 3 5 4 ラインハイム、マクシミリアン - コルベ - シュトラーセ 1 1
- (72)発明者 ライブロック, ヨアヒム
ドイツ連邦共和国 6 4 3 1 9 プフングシュタット、ミュールシュトラーセ 9 1 アー
- (72)発明者 ガッセン, ミヒヤエル
ドイツ連邦共和国 8 0 7 9 6 ミュンヘン、ヒルテンシュペルガー シュトラーセ 4 4
- (72)発明者 エーリンク, トーマス
ドイツ連邦共和国 4 2 8 5 3 レムシャイド、ケーニヒシュトラーセ 1 2 9

審査官 田村 直寛

- (56)参考文献 国際公開第00/026201(WO, A1)
国際公開第98/006704(WO, A1)
国際公開第99/065880(WO, A1)
特開平09-124611(JP, A)
特開平08-291145(JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 237/00
CAPLUS/REGISTRY(STN)