

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-519159

(P2012-519159A)

(43) 公表日 平成24年8月23日(2012.8.23)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)	
A 61 K 45/06 (2006.01)	A 61 K 45/06	4 C 071	
A 61 P 43/00 (2006.01)	A 61 P 43/00	1 1 1	4 C 072
A 61 P 29/00 (2006.01)	A 61 P 29/00	4 C 084	
A 61 K 31/519 (2006.01)	A 61 P 43/00	4 C 086	
A 61 K 31/55 (2006.01)	A 61 K 31/519	4 C 206	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 96 頁) 最終頁に続く

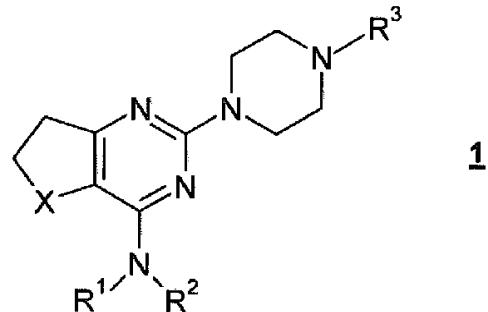
(21) 出願番号	特願2011-551464 (P2011-551464)	(71) 出願人	503385923 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシェレンクテル ハフツング ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 173
(86) (22) 出願日	平成22年2月18日 (2010.2.18)	(74) 代理人	100078662 弁理士 津国 肇
(85) 翻訳文提出日	平成23年10月26日 (2011.10.26)	(74) 代理人	100116919 弁理士 斎藤 房幸
(86) 國際出願番号	PCT/EP2010/052077		
(87) 國際公開番号	W02010/097332		
(87) 國際公開日	平成22年9月2日 (2010.9.2)		
(31) 優先権主張番号	09153853.8		
(32) 優先日	平成21年2月27日 (2009.2.27)		
(33) 優先権主張国	歐州特許庁 (EP)		
(31) 優先権主張番号	09166127.2		
(32) 優先日	平成21年7月22日 (2009.7.22)		
(33) 優先権主張国	歐州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 PDE4阻害剤及びNSAIDを含有する複合薬

(57) 【要約】

本発明は、1つ以上のPDE4阻害剤に加えて、少なくとも1つのNSAID (=非ステロイド系抗炎症薬)(2)を含む新規複合薬、それを製造方法、及び例えば、COPD、慢性副鼻腔炎、及び喘息などの特定の呼吸管の疾患を治療するためのその使用に関する。本発明は、具体的には、1つ以上の、好ましくは1つの、一般式1(式中、XはSO又はSO₂、好ましくはSOを表し、R³は、場合により置換される、単環式又は二環式の、不飽和、部分的に飽和、又は飽和の複素環であるか、あるいは、場合により置換される、単環式又は二環式のヘテロアリールであり、R¹及びR²は、請求項1に記載の通りである)で表されるPDE4阻害剤に加えて、少なくとも1つのNSAID(2)を含む複合薬に関する。また、本発明は、前記複合薬の製造、及び呼吸管疾患の治療におけるその使用に関する。



【特許請求の範囲】

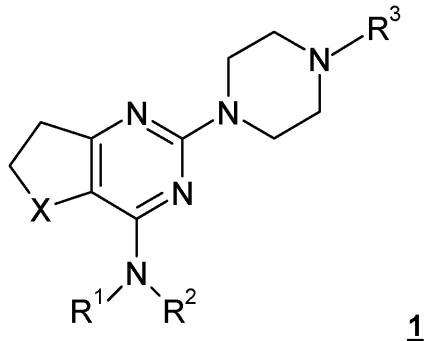
【請求項1】

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

【請求項2】

1つ以上の、好ましくは1つの、一般式1

【化87】



10

20

[式中、

Xは、SO又はSO₂を意味し、

R¹は、H、C₁₋₆-アルキルを意味し、

R²は、Hであるか、又はC₁₋₁₀-アルキル及びC₂₋₆-アルケニルの中から選択される基であり、これは、場合により、ハロゲン及びC₁₋₃-フルオロアルキルから選択される1つ以上の基により置換されてもよく、又は場合により、OR²⁺¹、COOR²⁺¹、CONR²⁺²R²⁺³、SR²⁺¹、SO-R²⁺¹、SO₂-R²⁺¹、C₆₋₁₀-アリール、het、ヘタリール、単環式もしくは二環式のC₃₋₁₀-シクロアルキル、CH₂-NR²⁺²R²⁺³、及びNR²⁺²R²⁺³の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、これは、次に、場合により、OH、ハロゲン、OR²⁺¹、オキソ、CF₃、CHF₂、CH₂F、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルカノール、C₆₋₁₀-アリール、COOR²⁺¹、CH₂-NR²⁺²R²⁺³、及びNR²⁺²R²⁺³の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく

(式中、R²⁺¹は、Hであるか、又はC₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルカノール、C₁₋₃-ハロアルキル、単環式もしくは二環式のC₃₋₁₀-シクロアルキル、C₆₋₁₀-アリール-C₁₋₆-アルキレン、単環式もしくは二環式のヘタリール-C₁₋₆-アルキレン、het-C₁₋₆-アルキレン、C₃₋₁₀-シクロアルキル-C₁₋₆-アルキレン、単環式もしくは二環式のC₆₋₁₀-アリール、ヘタリール、及びhetの中から選択される基であり、

これは、場合により、OH、O-(C₁₋₃-アルキル)、ハロゲン、C₁₋₆-アルキル、及びC₆₋₁₀-アリールの中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、

式中、R²⁺²及びR²⁺³は、互いに独立して、Hを意味するか、又はC₁₋₆-アルキル、単環式もしくは二環式のC₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀-アリール-C₁₋₆-アルキレン、ヘタリール-C₁₋₆-アルキレン、単環式もしくは二環式のC₆₋₁₀-アリール、het、ヘタリール、CO-NH₂、CO-NHCH₃、CO-N(CH₃)₂、SO₂-(C₁₋₂-アルキル)、CO-R²⁺¹、及びCOOR²⁺¹の中から選択される基を意味し、

これらは、場合により、OH、ハロゲン、C₁₋₆-アルキル、C₆₋₁₀-アリール、及びCOOR²⁺¹の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、

ここで、

hetは、互いに独立してN、S、又はOの中から選択される1、2、3、又は4個

30

40

40

50

のヘテロ原子を含む3～11員の、単環式又は二環式の、飽和又は部分的に飽和の、場合により縮環又は場合により架橋される複素環基であり、

そして、

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

そして、

シクロアルキルは、飽和又は部分的に飽和であってよい)
あるいは、

R^2 は、単環式又は多環式の $C_{3\sim10}$ シクロアルキルを意味し、これは、場合により $C_{1\sim3}$ -アルキル基により單一又は複数架橋されてもよく、そして、場合により、分岐又は非分岐の $C_{1\sim6}$ -アルカノール、 $C_{1\sim3}$ -フルオロアルキル、 $C_{1\sim3}$ -アルキレン- $OR^{2\sim1}$ 、 $OR^{2\sim1}$ 、 $COOR^{2\sim1}$ 、 $SO_2-NR^{2\sim2}R^{2\sim3}$ 、het、 $C_{6\sim10}$ -アリール、 $C_{1\sim6}$ -アルキル、 $C_{6\sim10}$ -アリール- $C_{1\sim6}$ -アルキレン、ヘタリール- $C_{1\sim6}$ -アルキレン、単環式又は二環式の $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、及び $NR^{2\sim2}R^{2\sim3}$ の中から選択される基により置換されてもよく、これは、場合により、OH、 $OR^{2\sim1}$ 、オキソ、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $C_{1\sim6}$ -アルキル、 $C_{6\sim10}$ -アリール、及び $NR^{2\sim2}R^{2\sim3}$ の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、

あるいは、

R^2 は、単環式又は多環式の $C_{6\sim10}$ -アリールを意味し、これは、場合により、OH、SH、もしくはハロゲンによるか、又は $OR^{2\sim1}$ 、 $COOR^{2\sim1}$ 、 $NR^{2\sim2}R^{2\sim3}$ 、 $CH_2-NR^{2\sim2}R^{2\sim3}$ 、 $C_{3\sim10}$ -シクロアルキル、het、- $C_{1\sim6}$ -アルキル、 $C_{1\sim3}$ -フルオロアルキル、 $C_{6\sim10}$ -アリール- $C_{1\sim6}$ -アルキレン、het- $C_{1\sim6}$ -アルキレン、ヘタリール- $C_{1\sim6}$ -アルキレン、 $C_{6\sim10}$ -アリール、 SO_2-CH_3 、 $SO_2-CH_2CH_3$ 、及び $SO_2-NR^{2\sim2}R^{2\sim3}$ の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、これは、次に、場合により、OH、 $OR^{2\sim1}$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、オキソ、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $C_{1\sim6}$ -アルキル、 $C_{6\sim10}$ -アリール、及び $NR^{2\sim2}R^{2\sim3}$ の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、

あるいは、

R^2 は、het及びヘタリールの中から選択される基を意味し、これは、場合により、ハロゲン、OH、オキソ、 CF_3 、 CHF_2 、及び CH_2F の中から選択される1つ以上の基によるか、又は $OR^{2\sim1}$ 、 $C_{1\sim3}$ -アルキレン- $OR^{2\sim1}$ 、 $SR^{2\sim1}$ 、 $SO-R^{2\sim1}$ 、及び $SO_2-R^{2\sim1}$ 、 $COOR^{2\sim1}$ 、 $COR^{2\sim1}$ 、 $C_{1\sim6}$ -アルカノール、 $C_{3\sim10}$ -シクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ -アリール、 $C_{1\sim6}$ -アルキル、 $C_{6\sim10}$ -アリール- $C_{1\sim6}$ -アルキレン、ヘタリール- $C_{1\sim6}$ -アルキレン、het、ヘタリール、 $C_{1\sim3}$ -アルキレン- $OR^{2\sim1}$ 、及び $NR^{2\sim2}R^{2\sim3}$ の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、これは、次に、場合により、OH、 $OR^{2\sim1}$ 、オキソ、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $C_{1\sim6}$ -アルキル、 $C_{6\sim10}$ -アリール、及び $NR^{2\sim2}R^{2\sim3}$ の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、

あるいは、式中、

NR^1R^2 は、一緒にになって、場合により架橋されてもよい複素環式の4～7員環を意味し、これは、N、O、及びSから選択される1、2、又は3個のヘテロ原子を含有し、そして、場合により、OH、 $OR^{2\sim1}$ 、 $C_{1\sim3}$ -アルキレン- $OR^{2\sim1}$ 、オキソ、ハロゲン、 $C_{1\sim6}$ -アルキル、 $C_{6\sim10}$ -アリール、 $COOR^{2\sim1}$ 、 $CH_2-NR^{2\sim2}-COO-R^{2\sim1}$ 、 $CH_2-NR^{2\sim2}-CO-R^{2\sim1}$ 、 $CH_2-NR^{2\sim2}-CO-CH_2-NR^{2\sim2}R^{2\sim3}$ 、 $CH_2-NR^{2\sim2}-SO_2-C_{1\sim3}-Alkyl$ 、 $CH_2-NR^{2\sim2}-SO_2-NR^{2\sim2}R^{2\sim3}$ 、 $CH_2-NR^{2\sim2}-CO-NR$

10

20

30

40

50

$\text{R}^2 \cdot \text{R}^2 \cdot \text{R}^3$ 、 $\text{CO}-\text{NR}^2 \cdot \text{R}^2 \cdot \text{R}^3$ 、 $\text{CH}_2-\text{NR}^2 \cdot \text{R}^2 \cdot \text{R}^3$ 、及び $\text{NR}^2 \cdot \text{R}^2 \cdot \text{R}^3$ の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、そして、式中、

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

10

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

【請求項3】

Xが、SOを意味し、

R¹が、Hを意味し、

R²が、H又はC $_{1-6}$ -アルキルであり、これは、場合により、F、CF₃、CHF₂、もしくはCH₂Fから選択される1つ以上の基により置換されてもよいか、又はこれは、場合により、OR $^{2-1}$ 、COOR $^{2-1}$ 、CONR $^{2-2}\text{R}^{2-3}$ 、SR $^{2-1}$ 、SO-R $^{2-1}$ 、SO₂-R $^{2-1}$ 、フェニル、het、ヘタリール、単環式C $_{3-7}$ -シクロアルキル、CH₂-NR $^{2-2}\text{R}^{2-3}$ 、及びNR $^{2-2}\text{R}^{2-3}$ の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、

20

これは、次に、場合により、OH、F、Cl、Br、CF₃、CHF₂、CH₂F、OR $^{2-1}$ 、オキソ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、C $_{1-2}$ -アルカノール、フェニル、COOR $^{2-1}$ 、CH₂-NR $^{2-2}\text{R}^{2-3}$ 、及びNR $^{2-2}\text{R}^{2-3}$ の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく

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

30

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

式中、R $^{2-2}$ 及びR $^{2-3}$ は、互いに独立して、Hを意味するか、又はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、単環式C $_{3-7}$ -シクロアルキル、フェニル-C $_{1-3}$ -アルキレン、ヘタリール-C $_{1-3}$ -アルキレン、フェニル、het、ヘタリール、CO-NH₂、CO-NHCH₃、CON(CH₃)₂、SO₂-(C $_{1-2}$ -アルキル)、CO-R $^{2-1}$ 、及びCOOR $^{2-1}$ の中から選択される基を意味し、

40

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

ここで、

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

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

50

そして、

シクロアルキルは、飽和又は部分的に飽和であってよい)、

あるいは、

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

これは、場合により、 OH 、 $OR^{2\sim 1}$ 、オキソ、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 $C_{H_2}F$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フェニル、及び $NR^{2\sim 2}R^{2\sim 3}$ の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、

あるいは、

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

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

あるいは、

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

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

そして、式中

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

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

そして、場合により、いずれの場合も、ハロゲン、 $C_{1\sim 3}$ -フルオロアルキル、 CN 、 OH 、オキソ、- $C_{1\sim 6}$ -アルキル、- $O-R^{2\sim 1}$ 、- $COOR^{2\sim 1}$ 、 $SO-R^{2\sim 1}$ 、 $SO_2-R^{2\sim 1}$ 、 $C_{6\sim 10}$ -アリール、 $C_{1\sim 3}$ -アルキレン-C_{6~10}-アリール、- $C_{1\sim 3}$ -アルキレン-NR_{2~2}R_{2~3}、- $NR^{2\sim 2}R^{2\sim 3}$ 、 $C_{3\sim 10}$ -シクロアルキル、 $C_{1\sim 3}$ -アルキレン-C_{3~10}-シクロアルキル、het、ヘタリール、 $C_{1\sim 3}$ -アルキレン-ヘタリール、及び $C_{1\sim 3}$ -アルキレン-het の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、

これは、次に、場合により、 OH 、ハロゲン、- $C_{1\sim 3}$ -フルオロアルキル、 $C_{1\sim 6}$ -アルキル、 $C_{6\sim 10}$ -アリール、- $COO(C_{1\sim 3}$ -アルキル)、及び $O-$

10

20

30

40

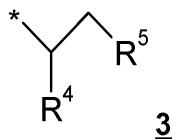
50

$C_{1\sim 3}$ -アルキルの中から選択される1つ以上の基により置換されてもよい
1つ以上の、好ましくは1つの、一般式1で表されるPDE4阻害剤に加えて、
少なくとも1つのNSAID(2)を含有することを特徴とする、請求項1又は2記載の複合薬。

【請求項4】

 R^2 が、式3

【化88】



10

(式中、 R^5 は、OH又はNH₂であり、そして、

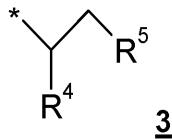
式中、 R^4 は、 $C_{1\sim 4}$ -アルキル、ヘタリール、及びフェニルの中から選択される基を意味し、これは、場合により、OH、F、Br、OR²⁺¹、オキソ、メチル、エチル、 $C_{1\sim 2}$ -アルカノール、フェニル、COOR²⁺¹、CH₂-NR²⁺²R²⁺³、及びNR²⁺²R²⁺³の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよい)の基である、1つ以上の、好ましくは1つの、一般式1で表されるPDE4阻害剤に加えて、少なくとも1つのNSAID(2)を含有することを特徴とする、請求項1~3のいずれか一項記載の複合薬。

20

【請求項5】

 R^2 が、式3

【化89】



30

(式中、 R^5 は、OH又はNH₂であり、そして、

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

【請求項6】

R^2 が、場合により、-CH₂-OR²⁺¹、分岐又は非分岐のC_{2~6}-アルキレン-OR²⁺¹、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピル、-CF₃、CHF₂、CH₂F、及びC_{2~4}-フルオロアルキルの中から選択される基によりスピロ位において置換されてもよい単環式の、3、4、5、6、又は7員のシクロアルキル環である(式中、

40

R^2+1 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルの中から選択される)

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

【請求項7】

R^2 が、場合により、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、F、Cl、Br、OH、OR²⁺¹、COOR²⁺¹、CF₃、CHF₂、CH₂F、NH₂、及びN(CH₃)₂の中から選択される1つ以上の基により一方又は両方のメタ位において置換されてもよいフェニルである(式中、 R^2+1 は、H、メチル、又はエチルで

50

あってよい)、

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

【請求項8】

R²が、いずれの場合もN、O、及びSの中から選択される1、2、又は3個のヘテロ原子を含む単環式の、飽和3、4、5、6、又は7員の複素環基を意味し、これは、場合により、フッ素、塩素、臭素、CF₃、CHF₂、CH₂F、OH、オキソ、及びSHの中から選択される1つ以上の基によるか、又はOR²⁻¹、C₁₋₃-アルキレン-OR²⁻¹、SR²⁻¹、SO-R²⁻¹、SO₂-R²⁻¹、COOR²⁻¹、COR²⁻¹、C₁₋₆-アルカノール、C₃₋₁₀-シクロアルキル、フェニル、C₁₋₆-アルキル、フェニル-C₁₋₆-アルキレン、ヘタリール-C₁₋₆-アルキレン、het、ヘタリール、及びNR²⁻²R²⁻³の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、これは、次に、場合により、OH、OR²⁻¹、オキソ、F、Cl、CF₃、CHF₂、CH₂F、C₁₋₆-アルキル、フェニル、及びNR²⁻²R²⁻³の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよい

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

【請求項9】

R²が、N、O、及びSの中から選択されるヘテロ原子を含む単環式飽和6員複素環基であり、これは、場合により、F、Cl、Br、CF₃、CHF₂、CH₂F、OH、オキソ、NH₂、NHC₃、N(CH₃)₂、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、及びエトキシの中から選択される1つ以上の基により置換されてもよい

1つ以上の、好ましくは1つの、一般式1で表されるPDE4阻害剤に加えて、少なくとも1つのNSAID(2)を含有することを特徴とする、請求項8記載の複合薬。

【請求項10】

R²が、ビペリジン又はテトラヒドロピランの中から選択される基を意味し、これは、場合により、F、Cl、Br、OH、CF₃、CHF₂、CH₂F、NH₂、NHC₃、N(CH₃)₂、オキソ、メチル及びメトキシの中から選択される1つ以上の基により置換されてもよい。

1つ以上の、好ましくは1つの、一般式1で表されるPDE4阻害剤に加えて、少なくとも1つのNSAID(2)を含有することを特徴とする、請求項8又は9記載の複合薬。

【請求項11】

R³が、F、Cl、Br、CF₃、CHF₂、CH₂F、CN、OH、-メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、-O-メチル、O-エチル、-COOメチル、-COOエチル、SO₂-(CH₃)、SO-(CH₃)、SO₂-(CH₂CH₃)、SO-(CH₂CH₃)、フェニル、-メチレン-フェニル、-エチレン-フェニル、-NH₂、-NH(CH₃)、N(CH₃)₂、-メチレン-NH₂、-メチレン-NH(CH₃)、-メチレン-N(CH₃)₂、C₃₋₆-シクロアルキル、メチレン-C₃₋₆-シクロアルキル、飽和又は部分的に飽和の5～6員の複素環基、5又は6員のヘテロアリール、-メチレン-ヘタリール、及び-メチレン-hetの中から選択される1つ以上の基により置換されてもよい単環式の5又は6員のヘテロアリール環であり、これは、次に、場合により、OH、F、Cl、Br、CF₃、CHF₂、CH₂F、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フェニル、-COO(CH₃)、-O-メチル、及び-O-エチルの中から選択される1つ以上の基により置換されてもよい、

1つ以上の、好ましくは1つの、一般式1で表されるPDE4阻害剤に加えて、少なくとも1つのNSAID(2)を含有することを特徴とする、請求項1～10のいずれか

10

20

30

40

50

一項記載の複合薬。

【請求項 1 2】

R³が、二環式の、9～11員の、飽和、不飽和又は部分的に飽和の複素環基であり、これは、場合により、F、Cl、Br、CF₃、CHF₂、CH₂F、CN、OH、-メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、-O-メチル、O-エチル、-COOメチル、-COOエチル、SO₂- (CH₃)、SO- (CH₃)、SO₂- (CH₂CH₃)、SO- (CH₂CH₃)、フェニル、-メチレン-フェニル、-エチレン-フェニル、-NH₂、-NH(CH₃)、N(CH₃)₂、-メチレン-NH₂、-メチレン-NH(CH₃)、-メチレン-N(CH₃)₂、-C₃-₆-シクロアルキル、メチレン-C₃-₆-シクロアルキル、飽和、部分的に不飽和又は不飽和の5～6員複素環基、5～6員ヘテロアリール、-メチレン-ヘタリール、及び-Metの中から選択される1つ以上の基により置換されてもよい、

これは、次に、場合により、OH、F、Cl、Br、CF₃、CHF₂、CH₂F、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フェニル、-COO(CH₃)、-O-メチル、及び-O-エチルの中から選択される1つ以上の基により置換されてもよい、

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

【請求項 1 3】

R³が、ピロール、ピラゾール、フラン、チオフェン、チアゾール、イミダゾール、オキサゾール、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、チアジアゾール、オキサジアゾール、トリアジン、イソオキサゾール、イソチアゾール、及びピリジンの中から選択される単環式の5又は6員のヘテロアリール環であり、

これは、場合により、F、Cl、Br、CF₃、CHF₂、CH₂F、-メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、-O-メチル、O-エチル、-COOメチル、-COOエチル、SO₂- (CH₃)、SO₂- (CH₂CH₃)、フェニル、-メチレン-フェニル、-エチレン-フェニル、-NH₂、-NH(CH₃)、N(CH₃)₂、-メチレン-NH₂、-メチレン-NH(CH₃)、-メチレン-N(CH₃)₂、C₃-₆-シクロアルキル、メチレン-C₃-₆-シクロアルキル、Met、ヘタリール、-メチレン-ヘタリール、及び-Metの中から選択される1つ以上の基により置換されてもよい、

これは、次に、場合により、OH、F、Cl、Br、CF₃、CHF₂、CH₂F、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フェニル、-COO(CH₃)、-O-メチル、及び-O-エチルの中から選択される1つ以上の基により置換されてもよい、

1つ以上の、好ましくは1つの、一般式1で表されるPDE4阻害剤に加えて、

少なくとも1つのNSAID(2)を含有することを特徴とする、請求項11記載の複合薬。

【請求項 1 4】

R³が、ベンゾオキサゾール、ベンゾジオキソール、ジヒドロベンゾジオキシン、ベンゾジオキシン、ベンズイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、チエノピリミジン、フロピリミジン、チエノピリジン、フロピリジン、インドール、イソインドール、キノキサリン、ナフチリジン、ピリドピラジン、ピリドピリミジン、キノリン、イソキノリン、ベンゾイミダゾール、6，7，8，9-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[2，3-d]アゼピン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、キナゾリン、インダゾール、イソベンゾフラン、及びブテリジンの中から選択される二環式の9～11員の複素環基を意味し、

これは、場合により、F、Cl、Br、CF₃、CHF₂、CH₂F、CN、OH、-メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、-O-メチル、O-エチル、-COOメチル、-COOエチル、SO₂- (CH₃)、SO₂- (CH₂CH₃)、フェニル、-メチレン-フェニル、-エチレン-フェニル、-NH₂、-NH(CH₃)、N(CH₃)₂、-メチレン-NH₂、-メチレン-NH(CH₃)、-メチレン-N(CH₃)₂、

10

20

30

40

50

$C_3 - C_6$ - シクロアルキル、メチレン - $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、het、ヘタリール、- メチレン - ヘタリール、及び - メチレン - het の中から選択される 1 つ以上の基により置換されてもよく、

これは、次に、場合により、OH、F、Cl、Br、CF₃、CHF₂、CH₂F、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フェニル、-COO(CH₃)、-O-メチル、及び-O-エチルの中から選択される 1 つ以上の基により置換されてもよい、

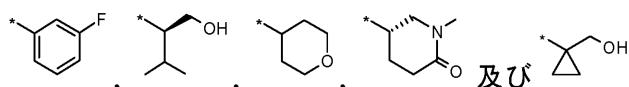
1 つ以上の、好ましくは 1 つの、一般式 1 で表される PDE4 阻害剤に加えて、少なくとも 1 つの NSAID (2) を含有することを特徴とする、請求項 1 ～ 2 記載の複合薬。

【請求項 1 ～ 5】

R¹ が、H であり、

R² が、以下

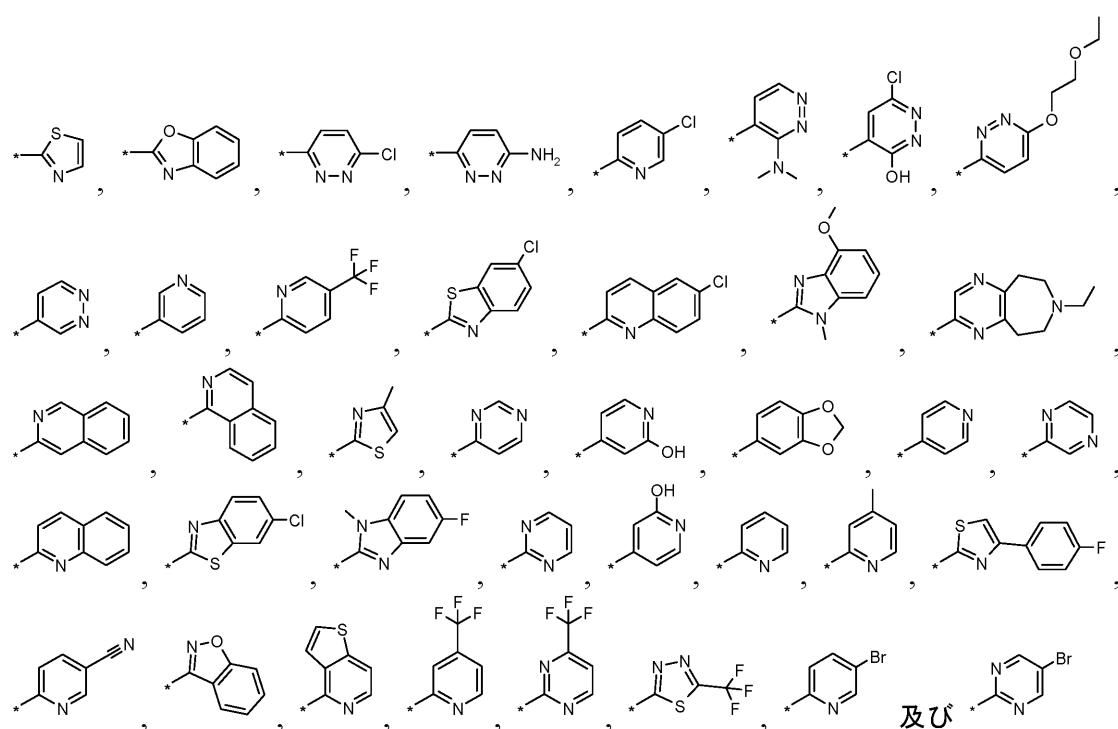
【化 9 0】



の中から選択される基であり、

R³ が、以下

【化 9 1】



の中から選択される基である、

1 つ以上の、好ましくは 1 つの、式 1 で表される PDE4 阻害剤に加えて、

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

【請求項 1 ～ 6】

以下のうち選択される、1 つ以上の、好ましくは 1 つの、式 1 で表される PDE4 阻害剤
1.1 (3-フルオロフェニル) - [5-オキソ-2-(4-チアゾール-2-イル-
ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリ
ミジン-4-イル] - アミン

1.2 (R) - 3-メチル-2-[5-オキソ-2-(4-チアゾール-2-イル-ピ

10

20

30

40

50

ペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ブタン - 1 - オール
 1 . 3 [2 - (4 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (3 - フルオロフェニル) - アミン
 1 . 4 [2 - (4 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - アミン
 1 . 5 (R) - 2 - { 2 - [4 - (6 - クロロピリダジン - 3 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 3 - メチルブタン - 1 - オール 10
 1 . 6 { 2 - [4 - (6 - クロロピリダジン - 3 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (3 - フルオロフェニル) - アミン
 1 . 7 (R) - 2 - [2 - (4 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 3 - メチルブタン - 1 - オール
 1 . 8 (1 - { 2 - [4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - シクロプロピル) - メタノール 20
 1 . 9 { 2 - [4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - アミン
 1 . 10 { 2 - [4 - (3 - ジメチルアミノピリダジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (3 - フルオロフェニル) - アミン
 1 . 11 6 - クロロ - 4 - { 4 - [4 - (3 - フルオロフェニルアミノ) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピペラジン - 1 - イル } - ピリダジン - 3 - オール
 1 . 12 2 - { 4 - [6 - (2 - エトキシエトキシ) - ピリダジン - 3 - イル] - ピペラジン - 1 - イル } - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) - (3 - フルオロフェニル) - アミン 30
 1 . 13 (3 - フルオロフェニル) - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリダジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン
 1 . 14 (R) - 2 - { 2 - [4 - (4 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 3 - メチルブタン - 1 - オール
 1 . 15 (R) - 2 - { 2 - [4 - (7 - エチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピラジノ [2 , 3 - d] アゼピン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 3 - メチルブタン - 1 - オール 40
 1 . 16 (R) - 3 - メチル - 2 - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリミジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ブタン - 1 - オール
 1 . 17 4 - { 4 - [4 - ((R) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチルプロピルアミノ) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピペラジン - 1 - イル } - ピリジン - 2 - オール
 1 . 18 (R) - 3 - メチル - 2 - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリジン - 4 - イル - ピ

ペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ブタン - 1 - オール
 1 . 1 9 (R) - 2 - { 2 - [4 - (3 - ジメチルアミノピリダジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 3 - メチルブタン - 1 - オール
 1 . 2 0 6 - クロロ - 4 - { 4 - [4 - ((R) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチルプロピルアミノ) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピペラジン - 1 - イル } - ピリダジン - 3 - オール
 1 . 2 1 (R) - 2 - (2 - { 4 - [6 - (2 - エトキシエトキシ) - ピリダジン - 3 - イル] - ピペラジン - 1 - イル } - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 3 - メチルブタン - 1 - オール
 1 . 2 2 (R) - 3 - メチル - 2 - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリダジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ブタン - 1 - オール
 1 . 2 3 { 1 - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリミジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - シクロプロピル } - メタノール
 1 . 2 4 { 1 - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - シクロプロピル } - メタノール
 1 . 2 5 (S) - 1 - メチル - 5 - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリミジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピペリジン - 2 - オン
 1 . 2 6 { 2 - [4 - (5 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - アミン
 1 . 2 7 [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - アミン
 1 . 2 8 (3 - フルオロフェニル) - { 2 - [4 - (4 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル } - アミン
 1 . 2 9 { 2 - [4 - (7 - エチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピラジノ [2 , 3 - d] アゼピン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (3 - フルオロフェニル) - アミン
 1 . 3 0 (3 - フルオロフェニル) - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリミジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン
 1 . 3 1 4 - { 4 - [4 - (3 - フルオロフェニルアミノ) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピペラジン - 1 - イル } - ピリジン - 2 - オール
 1 . 3 2 (3 - フルオロフェニル) - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン
 1 . 3 3 (3 - フルオロフェニル) - (2 - { 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - チアゾール - 2 - イル] - ピペラジン - 1 - イル } - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミン
 1 . 3 4 [2 - (4 - ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン 50

- 4 - イル] - (3 - フルオロフェニル) - アミン

1 . 3 5 (R) - 2 - (2 - { 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - チアゾール - 2

- イル] - ピペラジン - 1 - イル } - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5⁴ - チ

エノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 3 - メチルブタン - 1 - オール

1 . 3 6 (R) - 2 - [2 - (4 - ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル - ピペラ

ジン - 1 - イル) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d]

ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 3 - メチルブタン - 1 - オール

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

【請求項 17】

1 つ以上の、好ましくは 1 つの、一般式 1 で表される PDE4 阻害剤に加えて、COX1 阻害剤又は COX2 阻害剤の中から選択される少なくとも 1 つの NSAID (2) を含有することを特徴とする、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項記載の複合薬。

【請求項 18】

1 つ以上の、好ましくは 1 つの、一般式 1 で表される PDE4 阻害剤に加えて、以下：

アセクロフェナク (2 . 1)、アセメタシン (2 . 2)、アセチルサリチル酸 (2 . 3)

、アルクロフェナック (2 . 4)、アルミノプロフェン (2 . 5)、アンフェナク (2 .

6)、アンピロキシカム (2 . 7)、アントルメチングアシル (2 . 8)、アニロラク (

2 . 9)、アントラフェニン (2 . 10)、アザプロパゾン (2 . 11)、ベノリラート (

(2 . 12)、ベルモプロフェン (2 . 13)、ビンダリット (2 . 14)、ブロムフェ

ナク (2 . 15)、ブクロキシン酸 (2 . 16)、ブコローム (2 . 17)、ブフェキサ

マク (2 . 18)、ブマジゾン (2 . 19)、ブチブフェン (2 . 20)、ブチキシラー

ト (2 . 21)、カルバサラートカルシウム (2 . 22)、カルプロフェン (2 . 23)

、コリンマグネシウムトリシリチル酸 (2 . 24)、セレコキシブ (2 . 25)、シンメ

タシン (2 . 26)、シンノキシカム (2 . 27)、クリダナク (2 . 28)、クロブザ

リット (2 . 29)、デボキサメト (2 . 30)、デクスイブプロフェン (2 . 31)、

デクスケトプロフェン (2 . 32)、ジクロフェナク (2 . 33)、ジフルニサル (2 .

34)、ドロキシカム (2 . 35)、エルテナク (2 . 36)、エンフェナム酸 (2 . 3

7)、エテルサラート (2 . 38)、エトドラク (2 . 39)、エトフェナメート (2 .

40)、エトリコキシブ (2 . 41)、フェクロブゾン (2 . 42)、フェルビナク (2 .

43)、フェンブフェン (2 . 44)、フェンクロフェナク (2 . 45)、フェノプロ

フェン (2 . 46)、フェンチアザク (2 . 47)、フェプラジノール (2 . 48)、フェ

プラゾン (2 . 49)、フロブフェン (2 . 50)、フロクタフェニン (2 . 51)、

フルフェナム酸 (2 . 52)、フルフェニサール (2 . 53)、フルノキサプロフェン (

2 . 54)、フルルビプロフェン (2 . 55)、フルルビプロフェンアキセチル (2 . 5

6)、フロフェナク (2 . 57)、フルプロフェン (2 . 58)、グルカメタシン (2 .

59)、イブフェナク (2 . 60)、イブプロフェン (2 . 61)、インドブフェン (2 .

62)、インドメタシン (2 . 63)、インドメタシンファルネシル (2 . 64)、印

ンドプロフェン (2 . 65)、イソキセパック (2 . 66)、イソキシカム (2 . 67)

、ケトプロフェン (2 . 68)、ケトロラク (2 . 69)、ロベンザリット (2 . 70)

、ロナゾラク (2 . 71)、ロルノキシカム (2 . 72)、ロキソプロフェン (2 . 73)、

ルミラコキシブ (2 . 74)、メクロフェナム酸 (2 . 75)、メクロフェン、メフ

エナム酸 (2 . 76)、メロキシカム (2 . 77)、メサラジン (2 . 78)、ミロプロ

フェン (2 . 79)、モフェゾラク (2 . 80)、ナブメトン (2 . 81)、ナプロキセ

ン (2 . 82)、ニフルム酸 (2 . 83)、オルサラジン (2 . 84)、オキサプロジン

(2 . 85)、オキシピナク (2 . 86)、オキシフェンブタゾン (2 . 87)、パレコ

キシブ (2 . 88)、フェニルブタゾン (2 . 89)、ペルビプロフェン (2 . 90)、

ピメプロフェン (2 . 91)、ピラゾラク (2 . 92)、ピロキシカム (2 . 93)、ピ

ルプロフェン (2 . 94)、プラノプロフェン (2 . 95)、プリフェロン (2 . 96)

、ブリノモド (2 . 97)、プログルメタシン (2 . 98)、プロカゾン (2 . 99)、

10

20

30

40

50

プロチジン酸(2.100)、ロフェコキシブ(2.101)、ロマザリット(2.102)、サリチルアミド(2.103)、サリチル酸(2.104)、サルミステイン(2.105)、サルナセジン(2.106)、サルサレート(2.107)、スリンダク(2.108)、スドキシカム(2.109)、スプロフェン(2.110)、タルニフルマト(2.111)、テニダップ(2.112)、テノサー(2.113)、テノキシカム(2.114)、テポキサリン(2.115)、チアプロフェン酸(2.116)、チアラミド(2.117)、チルノプロフェンアルバメル(2.118)、チメガジン(2.119)、チノリジン(2.120)、チオピナク(2.121)、トルフェナム酸(2.122)、トルメチン(2.123)、ウフェナマート(2.124)、バルデコキシブ(2.125)、キシモプロフェン(2.126)、ザルトプロフェン(2.127)、及びゾリプロフェン(2.128)の中から選択される少なくとも1つのNSAID(2.)を含有することを特徴とする、請求項1～17のいずれか一項記載の複合薬。

【請求項19】

1つ以上の、好ましくは1つの、一般式1で表されるPDE4阻害剤に加えて、セレコキシブ(2.25)、エトリコキシブ(2.41)、ルミラコキシブ(2.74)、パレコキシブ(2.88)、ロフェコキシブ(2.101)、及びバルデコキシブ(2.125)の中から選択される少なくとも1つのCOX2阻害剤をNSAID(2.)として含有することを特徴とする、請求項1～18のいずれか一項記載の複合薬。

【請求項20】

1つ以上の、好ましくは1つの、一般式1で表されるPDE4阻害剤に加えて、アセチルサリチル酸(2.3)、セレコキシブ(2.25)、ジクロフェナク(2.33)、イブプロフェン(2.61)、インドメタシン(2.63)、ルミラコキシブ(2.74)、メロキシカム(2.77)、ナプロキセン(2.82)、及びピロキシカム(2.93)の中から選択される少なくとも1つのNSAID(2.)を含有することを特徴とする、請求項1～19のいずれか一項記載の複合薬。

【請求項21】

1つ以上の、好ましくは1つの、一般式1で表されるPDE4阻害剤に加えて、アセチルサリチル酸(2.3)、ジクロフェナク(2.33)、メロキシカム(2.77)、ナプロキセン(2.82)、及びイブプロフェン(2.61)の中から選択される少なくとも1つのNSAID(2.)を含有することを特徴とする、請求項1～20のいずれか一項記載の複合薬。

【請求項22】

一般式1で表されるPDE4阻害剤を、0.01mg～50mgの単回用量で用いることを特徴とする、請求項1～21のいずれか一項記載の複合薬。

【請求項23】

用いられるNSAID(2.)が、50～2000mgの単回用量のアセチルサリチル酸(2.3)、25mg～150mgの単回用量のジクロフェナク(2.33)、7.5mg～30mgの単回用量のメロキシカム(2.77)、250～1000mgの単回用量のナプロキセン、及び200～2400mgの単回用量のイブプロフェンのいずれかであることを特徴とする、請求項1～22のいずれか一項記載の複合薬。

【請求項24】

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

【請求項25】

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

【請求項26】

1つ以上のPDE4阻害剤が、一般式1

10

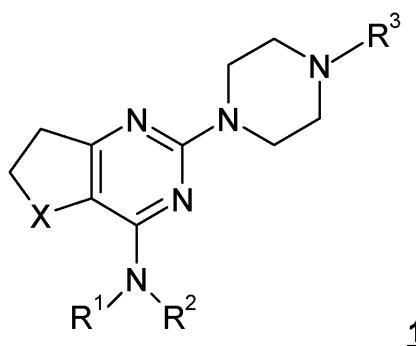
20

30

40

50

【化92】



10

(式中、X、R¹、R²、及びR³は、請求項1～16のいずれか一項に定義の通りである)

で表される化合物であることを特徴とする、請求項24又は25記載の使用。

【請求項27】

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

【請求項28】

PDE4阻害剤及び少なくとも1つのNSAID(2)が、单一合製剤で同時に投与されることを特徴とする、請求項24～27のいずれか一項記載の使用。

【請求項29】

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

【請求項30】

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

【請求項31】

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

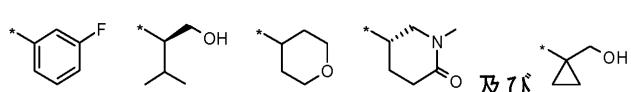
【請求項32】

PDE4阻害剤が、

R¹が、Hであり、

R²が、以下

【化93】



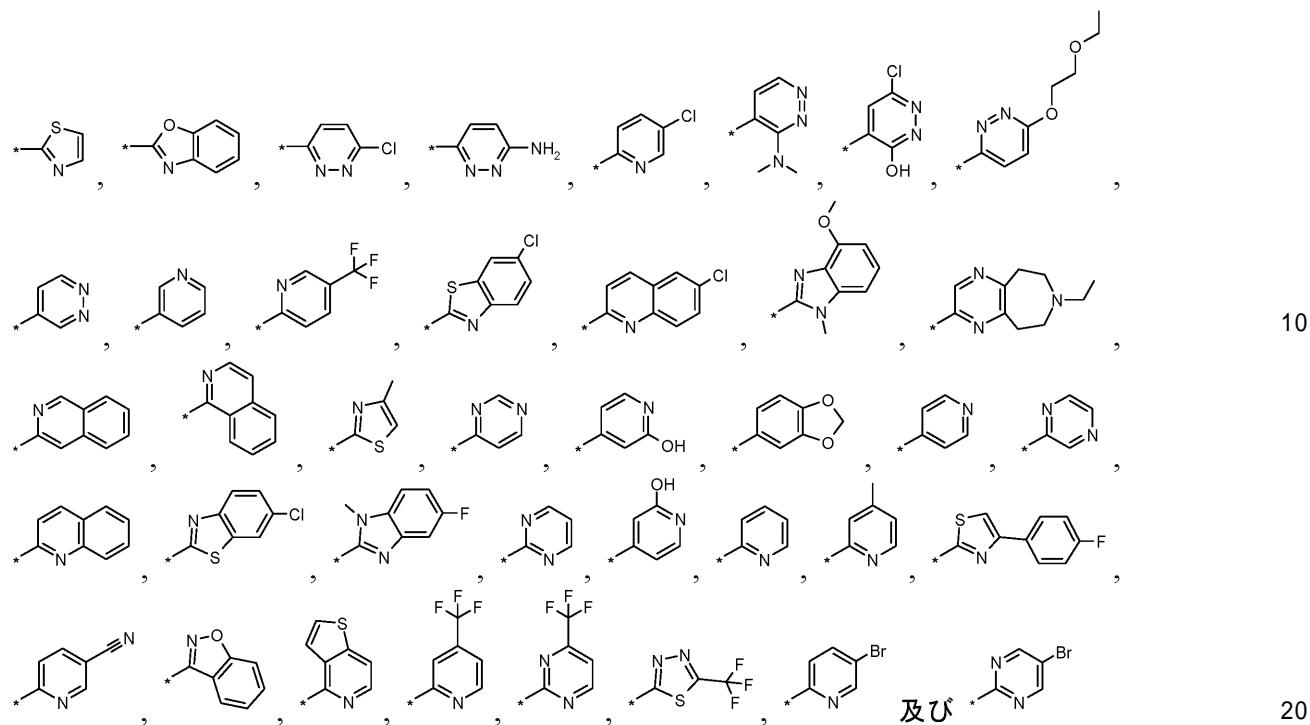
30

の中から選択される基であり、

R³が、以下

40

【化94】



の中から選択される基である、

一般式1で表される化合物であることを特徴とする、請求項24～31のいずれか一項記載の複合薬。

【請求項33】

PDE4阻害剤が、以下：

1.1 (3-フルオロフェニル)-[5-オキソ-2-(4-チアゾール-2-イル-ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]-アミン

1.2 (R)-3-メチル-2-[5-オキソ-2-(4-チアゾール-2-イル-ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-ブタン-1-オール

1.3 [2-(4-ベンゾオキサゾール-2-イル-ピペラジン-1-イル)-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]- (3-フルオロフェニル)-アミン

1.4 [2-(4-ベンゾオキサゾール-2-イル-ピペラジン-1-イル)-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]- (テトラヒドロピラン-4-イル)-アミン

1.5 (R)-2-{2-[4-(6-クロロピリダジン-3-イル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-3-メチルブタン-1-オール

1.6 {2-[4-(6-クロロピリダジン-3-イル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル}- (3-フルオロフェニル)-アミン

1.7 (R)-2-[2-(4-ベンゾオキサゾール-2-イル-ピペラジン-1-イル)-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-3-メチルブタン-1-オール

1.8 (1-{2-[4-(5-クロロピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-

30

40

50

4 - イルアミノ } - シクロプロピル) - メタノール
 1 . 9 { 2 - [4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5
 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イ
 ル } - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - アミン
 1 . 10 { 2 - [4 - (3 - ジメチルアミノピリダジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1
 - イル] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミ
 ディン - 4 - イル } - (3 - フルオロフェニル) - アミン
 1 . 11 6 - クロロ - 4 - { 4 - [4 - (3 - フルオロフェニルアミノ) - 5 - オキソ
 - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピ
 ペラジン - 1 - イル } - ピリダジン - 3 - オール
 1 . 12 2 - { 4 - [6 - (2 - エトキシエトキシ) - ピリダジン - 3 - イル] - ピペ
 ラジン - 1 - イル } - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 -
 d] ピリミジン - 4 - イル } - (3 - フルオロフェニル) - アミン
 1 . 13 (3 - フルオロフェニル) - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリダジン - 4 - イル
 - ピペラジン - 1 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピ
 リミジン - 4 - イル] - アミン
 1 . 14 (R) - 2 - { 2 - [4 - (4 - メトキシ - 1 - メチル - 1H - ベンゾイミダ
 ゾール - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H -
 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 3 - メチルブタン - 1 -
 オール
 1 . 15 (R) - 2 - { 2 - [4 - (7 - エチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5
 H - ピラジノ [2 , 3 - d] アゼピン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキ
 ソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミ
 ノ } - 3 - メチルブタン - 1 - オール
 1 . 16 (R) - 3 - メチル - 2 - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリミジン - 4 - イル -
 ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリ
 ミジン - 4 - イルアミノ] - ブタン - 1 - オール
 1 . 17 4 - { 4 - [4 - ((R) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチルプロピルアミ
 ノ) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン
 - 2 - イル] - ピペラジン - 1 - イル } - ピリジン - 2 - オール
 1 . 18 (R) - 3 - メチル - 2 - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリジン - 4 - イル - ピ
 ペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミ
 ディン - 4 - イルアミノ] - ブタン - 1 - オール
 1 . 19 (R) - 2 - { 2 - [4 - (3 - ジメチルアミノピリダジン - 4 - イル) - ピ
 ペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - 5⁴ - チエノ [3 , 2
 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 3 - メチルブタン - 1 - オール
 1 . 20 6 - クロロ - 4 - { 4 - [4 - ((R) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル
 プロピルアミノ) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d
] ピリミジン - 2 - イル] - ピペラジン - 1 - イル } - ピリダジン - 3 - オール
 1 . 21 (R) - 2 - (2 - { 4 - [6 - (2 - エトキシエトキシ) - ピリダジン - 3
 - イル] - ピペラジン - 1 - イル } - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - 5⁴ - チ
 エノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 3 - メチルブタン - 1 - オール
 1 . 22 (R) - 3 - メチル - 2 - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリダジン - 4 - イル -
 ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリ
 ミジン - 4 - イルアミノ] - ブタン - 1 - オール
 1 . 23 { 1 - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリミジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 -
 イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルア
 ミノ] - シクロプロピル } - メタノール
 1 . 24 { 1 - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル
) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミ
 10
 20
 30
 40
 50

ノ] - シクロプロピル} - メタノール

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

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

1 . 2 8 (3 - フルオロフェニル) - { 2 - [4 - (4 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル } - アミン

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

1 . 3 0 (3 - フルオロフェニル) - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリミジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン

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

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

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

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

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

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

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

【請求項 34】

少なくとも 1 つの NSAID (2) が以下：

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

10

20

30

40

50

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

【請求項35】

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

【請求項36】

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

10

20

30

40

50

【請求項 3 7】

一般式 1 で表されるPDE4阻害剤を、0.01 mg ~ 50 mgの単回用量で用いることを特徴とする、請求項 2 6 ~ 3 6 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 3 8】

用いられるNSAIDが、50 ~ 2000 mgの用量のアセチルサリチル酸(2.3)、25 mg ~ 150 mgの単回用量のジクロフェナク(2.33)、7.5 mg ~ 30 mgの用量のメロキシカム(2.77)、250 ~ 1000 mgの用量のナプロキセン、又は200 ~ 2400 mgの用量のイブプロフェンのいずれかであり、ここで、この単回用量を1日1回又は2回投与してよいことを特徴とする、請求項 2 4 ~ 3 7 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 3 9】

用いられるNSAIDが、100 ~ 500 mgの単回用量のアセチルサリチル酸(2.3)、25 mg ~ 100 mgの用量のジクロフェナク(2.33)、10 mg ~ 20 mgの用量のメロキシカム(2.77)、250 ~ 750 mgの用量のナプロキセン、又は200 ~ 800 mgの用量のイブプロフェンのいずれかであり、ここで、この単回用量を1日1回又は2回投与してよいことを特徴とする、請求項 3 8 記載の使用。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

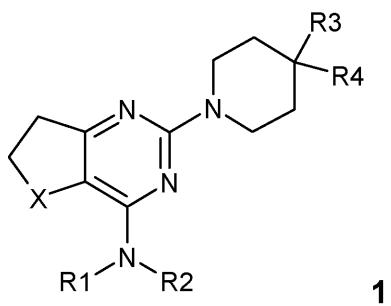
本発明は、1つ以上のPDE4阻害剤に加えて、少なくとも1つのNSAID(=非ステロイド系抗炎症薬)(2)を含有する新規複合薬、それを調製するための方法、及び例えば、COPD、慢性副鼻腔炎及び喘息などの呼吸器病を特に治療するためのその使用に関する。

20

【0 0 0 2】

本発明は、具体的には、1以上の、好ましくは1つの、一般式 1 で表されるPDE4阻害剤

【化 1】



30

(式中、Xは、SO又はSO₂であるが、好ましくはSOであり、R³は、場合により置換される、単環式もしくは二環式の、不飽和、部分的に飽和もしくは飽和の複素環基、又は場合により置換される、単環式もしくは二環式のヘテロアリールを意味し、

そして、式中、R¹及びR²は、請求項 1 に示す意味を有する)

に加えて、少なくとも1つのNSAID(2)を含む複合薬、その調製、及び呼吸器病を治療するためのその使用に関する。

40

【0 0 0 3】

先行技術

EP07118911.2は、PDE4阻害剤としての式 1 で表される複素環置換ピペラジノ-ジヒドロチエノピリミジン、その調製、及び呼吸器病を治療するためのその使用について開示している。

【0 0 0 4】

また、例えば、ロリプラムなどの多くの「第1世代」PDE4阻害剤は、望ましくない副作用をもたらすことが知られている。したがって、本発明の目的は、低い副作用プロファイルを有するPDE4阻害剤を含有する薬剤又は複合薬を提供することであった。

50

【0005】

発明の詳細な説明

驚くべきことに、いまや、-PDE4阻害剤に加えて、具体的には、PDE4阻害剤として知られている式1で表されるジヒドロチエノピリミジンスルホキシド（式中、R³は、単環式もしくは二環式の、不飽和、部分的に飽和もしくは飽和の複素環基、又は単環式もしくは二環式のヘテロアリールを意味する）（1）に加えて-、少なくとも1つのNSAID（2）も含有する複合薬は、対応するPDE4阻害剤、又は式1で表される対応するジヒドロチエノピリミジンスルホキシドのみを含有する薬剤と比較して、著しく低いPDE4介在性副作用プロファイルを有することが、見出された。したがって、（PDE4阻害剤としての）式1で表される対応するジヒドロチエノピリミジンスルホキシドの投薬量を著しく増やすことができるので、例えば、呼吸器病、特にCOPD、慢性副鼻腔炎、及び喘息などの治療におけるその有効性が高まると同時に、副作用プロファイルが低く保持される。したがって、使用されるPDE4阻害剤の治療濃度域がより広くなる。

10

【0006】

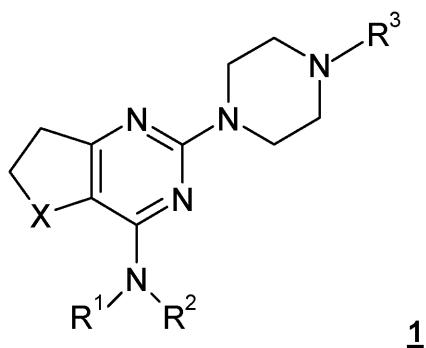
したがって、本発明は、1つ以上のPDE4阻害剤に加えて、少なくとも1つのNSAID（=非ステロイド系抗炎症薬）（2）を含有する新規複合薬に関する。

【0007】

本発明は、好ましくは、1つ以上、好ましくは1つの、PDE4阻害剤としての一般式1

【化2】

20



30

[式中、

Xは、SO又はSO₂を意味し、

R¹は、H、C₁₋₆-アルキルを意味し、

R²は、Hであるか、又はC₁₋₁₀-アルキル及びC₂₋₆-アルケニルの中から選択される基であり、これは、場合により、ハロゲン及びC₁₋₃-フルオロアルキルから選択される1つ以上の基により置換されてもよく、又は場合により、OR²⁻¹、COOR²⁻¹、CONR²⁻²R²⁻³、SR²⁻¹、SO-R²⁻¹、SO₂-R²⁻¹、C₆₋₁₀-アリール、het、ヘタリール、単環式もしくは二環式のC₃₋₁₀-シクロアルキル、CH₂-NR²⁻²R²⁻³、及びNR²⁻²R²⁻³の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、これは、次に、場合により、OH、ハロゲン、OR²⁻¹、オキソ、CF₃、CHF₂、CH₂F、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルカノール、C₆₋₁₀-アリール、COOR²⁻¹、CH₂-NR²⁻²R²⁻³、及びNR²⁻²R²⁻³の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく

40

（式中、R²⁻¹は、Hであるか、又はC₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルカノール、C₁₋₃-ハロアルキル、単環式もしくは二環式のC₃₋₁₀-シクロアルキル、C₆₋₁₀-アリール-C₁₋₆-アルキレン、単環式もしくは二環式のヘタリール-C₁₋₆-アルキレン、het-C₁₋₆-アルキレン、C₃₋₁₀-シクロアルキル-C₁₋₆-アルキレン、単環式もしくは二環式のC₆₋₁₀-アリール、ヘタリール、及びhetの中から選択される基であり、

これは、場合により、OH、O-(C₁₋₃-アルキル)、ハロゲン、C₁₋₆-ア

50

ルキル、及び C_{6-10} -アリールの中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、

式中、 $R^2\cdot^2$ 及び $R^2\cdot^3$ は、互いに独立して、Hを意味するか、又は C_{1-6} -アルキル、単環式もしくは二環式の C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} -アリール- C_{1-6} -アルキレン、ヘタリール- C_{1-6} -アルキレン、単環式もしくは二環式の C_{6-10} -アリール、het、ヘタリール、CO-NH₂、CO-NHCH₃、CO-N(CH₃)₂、SO₂-(C_{1-C₂}-アルキル)、CO-R²^{·1}、及びCOOR²^{·1}の中から選択される基を意味し、

これらは、場合により、OH、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、 C_{6-10} -アリール、及びCOOR²^{·1}の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、

ここで、

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

そして、

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

そして、

シクロアルキルは、飽和又は部分的に飽和であってよい)

あるいは、

R^2 は、単環式又は多環式の C_{3-10} シクロアルキルを意味し、これは、場合により、 C_{1-3} -アルキル基により单一又は複数架橋されてもよく、そして、場合により、分岐又は非分岐の C_{1-6} -アルカノール、 C_{1-3} -フルオロアルキル、 C_{1-3} -アルキレン-OR²^{·1}、OR²^{·1}、COOR²^{·1}、SO₂-NR²^{·2}R²^{·3}、het、 C_{6-10} -アリール、 C_{1-6} -アルキル、 C_{6-10} -アリール- C_{1-6} -アルキレン、ヘタリール- C_{1-6} -アルキレン、単環式又は二環式の C_{3-10} シクロアルキル、及びNR²^{·2}R²^{·3}の中から選択される基により置換されてもよく、これは、場合により、OH、OR²^{·1}、オキソ、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CH₂F、C₁₋₆-アルキル、 C_{6-10} -アリール、及びNR²^{·2}R²^{·3}の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、

あるいは、

R^2 は、単環式又は多環式の C_{6-10} -アリールを意味し、これは、場合により、OH、SH、もしくはハロゲンによるか、又はOR²^{·1}、COOR²^{·1}、NR²^{·2}R²^{·3}、CH₂-NR²^{·2}R²^{·3}、 C_{3-10} -シクロアルキル、het- C_{1-6} -アルキル、 C_{1-3} -フルオロアルキル、 C_{6-10} -アリール- C_{1-6} -アルキレン、het- C_{1-6} -アルキレン、ヘタリール- C_{1-6} -アルキレン、 C_{6-10} -アリール、SO₂-CH₃、SO₂-CH₂CH₃、及びSO₂-NR²^{·2}R²^{·3}の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、これは、次に、場合により、OH、OR²^{·1}、CF₃、CHF₂、CH₂F、オキソ、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CH₂F、C₁₋₆-アルキル、 C_{6-10} -アリール、及びNR²^{·2}R²^{·3}の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、

あるいは、

R^2 は、het及びヘタリールの中から選択される基を意味し、これは、場合により、ハロゲン、OH、オキソ、CF₃、CHF₂、及びCH₂Fの中から選択される1つ以上の基によるか、又はOR²^{·1}、 C_{1-3} -アルキレン-OR²^{·1}、SR²^{·1}、SO-R²^{·1}、及びSO₂-R²^{·1}、COOR²^{·1}、COR²^{·1}、 C_{1-6} -アルカノール、 C_{3-10} -シクロアルキル、 C_{6-10} -アリール、 C_{1-6} -アルキル、 C_{6-10} -アリール- C_{1-6} -アルキレン、ヘタリール- C_{1-6} -アルキレン、het- C_{1-6} -アルキレン、het-ヘタリール、 C_{1-3} -アルキレン-OR²^{·1}、及びNR²^{·2}R²^{·3}の中から

10

20

30

40

50

選択される1つ以上の基により置換されてもよく、これは、次に、場合により、O H、O R²・¹、オキソ、ハロゲン、C F₃、C H F₂、C H₂ F、C₁・₆・アルキル、C₆・₁・₀・アリール、及びN R²・² R²・³の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、

あるいは、式中、

N R¹ R² は、一緒にになって、場合により架橋されてもよい複素環式の4～7員環を意味し、これは、N、O、及びSから選択される1、2、又は3個のヘテロ原子を含有し、そして、場合により、O H、O R²・¹、C₁・₃・アルキレン-O R¹、オキソ、ハロゲン、C₁・₆・アルキル、C₆・₁・₀・アリール、CO O R²・¹、C H₂ - N R²・² - C O O - R²・¹、C H₂ - N R²・² - C O - C H₂ - N R²・² R²・³、C H₂ - N R²・² - S O₂ - C₁・₃・アルキル、C H₂ - N R²・² - S O₂ - N R²・² R²・³、C H₂ - N R²・² - C O - N R²・² R²・³、C O - N R²・² R²・³、C H₂ - N R²・² R²・³、及びN R²・² R²・³の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、

そして、式中、

R³ は、het 及びヘタリールの中から選択される基であり、これは、場合により、ハロゲン、C₁・₃・フルオロアルキル、CN、O H、オキソ、-C₁・₆・アルキル、-O - R²・¹、-C O O R²・¹、S O - R²・¹、S O₂ - R²・¹、C₆・₁・₀・アリール、C₁・₃・アルキレン-C₆・₁・₀・アリール、-C₁・₃・アルキレン-N R²・² R²・³、-N R²・² R²・³、C₃・₁・₀・シクロアルキル、C₁・₃・アルキレン-C₃・₁・₀・シクロアルキル、het、ヘタリール、C₁・₃・アルキレン-ヘタリール、及びC₁・₃・アルキレン-het の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、これは、次に、場合により、O H、ハロゲン、-C₁・₃・フルオロアルキル、C₁・₆・アルキル、C₆・₁・₀・アリール、-C O O (C₁・₃・アルキル)、及びO - (C₁・₃・アルキル)の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよい】

で表される化合物に加えて、少なくとも1つのNSAID (= 非ステロイド系抗炎症薬) (2) を含有する複合薬に関する。

【0008】

1つ以上の、好ましくは1つの、PDE4阻害剤としての一般式1

[式中、

X は、S O を意味し、

R¹ は、H を意味し、

R² は、H 又は C₁・₆・アルキルであり、これは、場合により、F、C F₃、C H F₂、もしくは C H₂ F から選択される1つ以上の基により置換されてもよいか、又はこれは、場合により、O R²・¹、C O O R²・¹、C O N R²・² R²・³、S R²・¹、S O - R²・¹、S O₂ - R²・¹、フェニル、het、ヘタリール、単環式 C₃・₇・シクロアルキル、C H₂ - N R²・² R²・³、及びN R²・² R²・³ の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、

これは、次に、場合により、O H、F、Cl、Br、C F₃、C H F₂、C H₂ F、O R²・¹、オキソ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、C₁・₂・アルカノール、フェニル、C O O R²・¹、C H₂ - N R²・² R²・³、及びN R²・² R²・³ の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく

(式中、R²・¹ は、H であるか、又はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、単環式 C₃・₇ シクロアルキル、フェニル-C₁・₂・アルキレン、ヘタリール-C₁・₂・アルキレン、het-C₁・₂・アルキレン、C₃・₇・シクロアルキル-C₁・₂・アルキレン、フェニル、ヘタリール、及びhet の中から選択される基であり、

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

10

20

30

40

50

式中、 R^{2+2} 及び R^{2+3} は、互いに独立して、Hを意味するか、又はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、単環式 C_{3-7} -シクロアルキル、フェニル- C_{1-3} -アルキレン、ヘタリール- C_{1-3} -アルキレン、フェニル、het、ヘタリール、 $CO-NH_2$ 、 $CO-NHCH_3$ 、 $CON(CH_3)_2$ 、 $SO_2-(C_1-C_2-$ アルキル)、 $CO-R^{2+1}$ 、及び $COOR^{2+1}$ の中から選択される基を意味し、

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

ここで、

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

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

そして、

シクロアルキルは、飽和又は部分的に飽和であってよい)、あるいは、

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

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

あるいは、

R^2 は、フェニルを意味し、これは、場合により、OH、SH、F、Cl、もしくはBrによるか、又は、 OR^{2+1} 、 $COOR^{2+1}$ 、 $NR^{2+2}R^{2+3}$ 、 $CH_2-NR^{2+2}R^{2+3}$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、フェニル- C_{1-2} -アルキレン、het-C₁₋₂-アルキレン、ヘタリール- C_{1-2} -アルキレン、フェニル、 SO_2-CH_3 、 $SO_2-CH_2CH_3$ 、及び $SO_2-NR^{2+2}R^{2+3}$ の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、

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

あるいは、

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

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

そして、式中

10

20

30

40

50

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

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

そして、場合により、いずれの場合も、ハロゲン、 $C_{1\sim 3}$ -フルオロアルキル、 C_N 、 OH 、オキソ、 $-C_{1\sim 6}$ -アルキル、 $-O-R^{2\sim 1}$ 、 $-COOR^{2\sim 1}$ 、 $SO-R^{2\sim 1}$ 、 $SO_2-R^{2\sim 1}$ 、 $C_{6\sim 10}-$ アリール、 $C_{1\sim 3}$ -アルキレン- $C_{6\sim 10}$ -アリール、 $-C_{1\sim 3}$ -アルキレン-NR $^{2\sim 2}R^{2\sim 3}$ 、 $-NR^{2\sim 2}R^{2\sim 3}$ 、 $C_{3\sim 10}$ -シクロアルキル、 $C_{1\sim 3}$ -アルキレン- $C_{3\sim 10}$ -シクロアルキル、het、ヘタリール、 $C_{1\sim 3}$ -アルキレン-ヘタリール、及び $C_{1\sim 3}$ -アルキレン-hetの中から選択される1つ以上の基により置換されてもよい、

これは、次に、場合により、 OH 、ハロゲン、 $-C_{1\sim 3}$ -フルオロアルキル、 $C_{1\sim 6}$ -アルキル、 $C_{6\sim 10}$ -アリール、 $-COO(C_{1\sim 3}$ -アルキル)、及び $O-(C_{1\sim 3}$ -アルキル)の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよい】で表される化合物に加えて、少なくとも1つのNSAID(2)を含有する複合薬が好ましい。

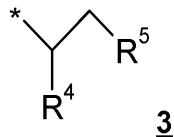
【0009】

また、1つ以上の、好ましくは1つの、PDE4阻害剤としての一般式1

[式中、

R^2 は、式3

【化3】



(式中、 R^5 は、 OH 又は NH_2 であり、そして、

式中、 R^4 は、 $C_{1\sim 4}$ -アルキル、ヘタリール、及びフェニルの中から選択される基を意味し、これは、場合により、 OH 、 F 、 Br 、 $OR^{2\sim 1}$ 、オキソ、メチル、エチル、 $C_{1\sim 2}$ -アルカノール、フェニル、 $COOR^{2\sim 1}$ 、 $CH_2-NR^{2\sim 2}R^{2\sim 3}$ 、及び $NR^{2\sim 2}R^{2\sim 3}$ の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよい)の基であり、

そして、式中、残りの基は、上に定義された通りである】

で表される化合物に加えて、少なくとも1つのNSAID(2)を含有する複合薬が好ましい。

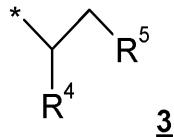
【0010】

また、1つ以上の、好ましくは1つの、PDE4阻害剤としての一般式1

[式中、

R^2 は、式3

【化4】



(式中、 R^5 は、 OH 又は NH_2 であり、そして、

式中、 R^4 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルを意味する)の基であり、

10

20

30

40

50

そして、式中、残りの基は、上に定義された通りである】

で表される化合物に加えて、少なくとも1つのNSAID(2)を含有する複合薬が好ましい。

【0011】

また、1つ以上の、好ましくは1つの、PDE4阻害剤としての一般式1

[式中、

R^2 は、場合により、 $-CH_2-OR^{2+1}$ 、分岐又は非分岐の $C_{2-6}-アルキレン-OR^{2+1}$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピル、 $-CF_3$ 、 CHF_2 、 CH_2F 、及び $C_{2-4}-フルオロアルキル$ の中から選択される基によりスピロ位において置換されてもよい单環式の、3、4、5、6、又は7員のシクロアルキル環であり（式中、

R^{2+1} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルの中から選択される）、

そして、式中、残りの基は、上に定義された通りである】

で表される化合物に加えて、少なくとも1つのNSAID(2)を含有する複合薬が好ましい。

【0012】

また、1つ以上の、好ましくは1つの、PDE4阻害剤としての一般式1

[式中、

R^2 は、場合により、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、F、Cl、Br、OH、 OR^{2+1} 、 $COOR^{2+1}$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、NH₂、及びN(CH_3)₂の中から選択される1つ以上の基により一方又は両方のメタ位において置換されてもよいフェニルであり（式中、 R^{2+1} は、H、メチル、又はエチルであってよい）、

そして、式中、他の基は、上に定義された通りである】

で表される化合物に加えて、少なくとも1つのNSAID(2)を含有する複合薬が好ましい。

【0013】

また、1つ以上の、好ましくは1つの、PDE4阻害剤としての一般式1

[式中、

R^2 は、いずれの場合もN、O、及びSの中から選択される1、2、又は3個のヘテロ原子を含む单環式の、飽和3、4、5、6、又は7員の複素環基であり、これは、場合により、フッ素、塩素、臭素、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、OH、オキソ、及びSHの中から選択される1つ以上の基によるか、又は OR^{2+1} 、 $C_{1-3}-アルキレン-OR^{2+1}$ 、 SR^{2+1} 、 $SO-R^{2+1}$ 、 SO_2-R^{2+1} 、 $COOR^{2+1}$ 、 COR^{2+1} 、 $C_{1-6}-アルカノール$ 、 $C_{3-10}-シクロアルキル$ 、フェニル、 $C_{1-6}-アルキル$ 、フェニル- $C_{1-6}-アルキレン$ 、ヘタリール- $C_{1-6}-アルキレン$ 、het、ヘタリール、及びNR²⁺²R²⁺³の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、これは、次に、場合により、OH、 OR^{2+1} 、オキソ、F、Cl、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $C_{1-6}-アルキル$ 、フェニル、及びNR²⁺²R²⁺³の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、

式中、 R^{2+1} 、 R^{2+2} 、及び R^{2+3} 、ならびに残りの基は、上に定義された通りである】

で表される化合物に加えて、少なくとも1つのNSAID(2)を含有する複合薬が好ましい。

【0014】

また、1つ以上の、好ましくは1つの、PDE4阻害剤としての一般式1

[式中、

R^2 は、N、O、及びSの中から選択されるヘテロ原子を含む单環式飽和6員複素環基であり、これは、場合により、F、Cl、Br、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、OH、オ

10

20

30

40

50

キソ、 NH_2 、 NHC_3 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、及びエトキシの中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、

そして、式中、残りの基は、上に定義された通りである]
で表される化合物に加えて、少なくとも1つのNSAID(2)を含有する複合薬が好ましい。

【0015】

また、1つ以上の、好ましくは1つの、PDE4阻害剤としての一般式1
[式中、

R^2 は、ピペリジン又はテトラヒドロピランの中から選択される基を意味し、これは、
場合により、F、Cl、Br、OH、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 NH_2 、 NHC_3 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、オキソ、メチル及びメトキシの中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、

そして、式中、残りの基は、上に定義された通りである]
で表される化合物に加えて、少なくとも1つのNSAID(2)を含有する複合薬が好ましい。

【0016】

また、1つ以上の、好ましくは1つの、PDE4阻害剤としての一般式1
[式中、

R^3 は、F、Cl、Br、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、CN、OH、-メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、-O-メチル、O-エチル、-COOメチル、-COOエチル、 $\text{SO}_2-(\text{CH}_3)$ 、 $\text{SO}-(\text{CH}_3)$ 、 $\text{SO}_2-(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $\text{SO}-(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、フェニル、-メチレン-フェニル、-エチレン-フェニル、-NH₂、-NH(CH_3)、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、-メチレン-NH₂、-メチレン-NH(CH_3)、-メチレン-N(CH_3)₂、 C_3-C_6 -シクロアルキル、メチレン-C₃-C₆-シクロアルキル、飽和又は部分的に飽和の5~6員の複素環基、5又は6員のヘテロアリール、-メチレン-ヘタリール、及び-Met-hetの中から選択される1つ以上の基により置換されてもよい単環式の5又は6員のヘテロアリール環であり、これは、次に、場合により、OH、F、Cl、Br、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フェニル、-COO(CH_3)、-O-メチル、及び-O-エチルの中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、

そして、式中、残りの基は、上に定義された通りである]
で表される化合物に加えて、少なくとも1つのNSAID(2)を含有する複合薬が好ましい。

【0017】

また、1つ以上の、好ましくは1つの、PDE4阻害剤としての一般式1
[式中、

R^3 は、二環式の、9~11員の、飽和、不飽和又は部分的に飽和の複素環基であり、
これは、場合により、F、Cl、Br、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、CN、OH、-メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、-O-メチル、O-エチル、-COOメチル、-COOエチル、 $\text{SO}_2-(\text{CH}_3)$ 、 $\text{SO}-(\text{CH}_3)$ 、 $\text{SO}_2-(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $\text{SO}-(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、フェニル、-メチレン-フェニル、-エチレン-フェニル、-NH₂、-NH(CH_3)、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、-メチレン-NH₂、-メチレン-NH(CH_3)、-メチレン-N(CH_3)₂、-C₃-C₆-シクロアルキル、-メチレン-C₃-C₆-シクロアルキル、飽和、部分的に不飽和又は不飽和の5~6員複素環基、5~6員ヘテロアリール、-メチレン-ヘタリール、及び-Met-hetの中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、

これは、次に、場合により、OH、F、Cl、Br、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フェニル、-COO(CH_3)、-O-メチル、及び-O-エチルの中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、

10

20

30

40

50

そして、式中、残りの基は、上に定義された通りである】

で表される化合物に加えて、少なくとも1つのNSAID(2)を含有する複合薬が好ましい。

【0018】

また、1つ以上の、好ましくは1つの、PDE4阻害剤としての一般式1

[式中、

R³は、ピロール、ピラゾール、フラン、チオフェン、チアゾール、イミダゾール、オキサゾール、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、チアジアゾール、オキサジアゾール、トリアジン、イソオキサゾール、イソチアゾール、及びピリジンの中から選択される単環式の5又は6員のヘテロアリール環であり、

これは、場合により、F、Cl、Br、CF₃、CHF₂、CH₂F、CN、OH、-メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、-O-メチル、O-エチル、-COOメチル、-COOエチル、SO₂- (CH₃)、SO₂- (CH₂CH₃)、フェニル、-メチレン-フェニル、-エチレン-フェニル、-NH₂、-NH(CH₃)、N(CH₃)₂、-メチレン-NH₂、-メチレン-NH(CH₃)、-メチレン-N(CH₃)₂、C₃-₆-シクロアルキル、メチレン-C₃-₆-シクロアルキル、het、ヘタリール、-メチレン-ヘタリール、及び-Met-hetの中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、

これは、次に、場合により、OH、F、Cl、Br、CF₃、CHF₂、CH₂F、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フェニル、-COO(CH₃)、-O-メチル、及び-O-エチルの中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、

そして、式中、残りの基は、上に定義された通りである】

で表される化合物に加えて、少なくとも1つのNSAID(2)を含有する複合薬が好ましい。

【0019】

また、1つ以上の、好ましくは1つの、PDE4阻害剤としての一般式1

[式中、

R³は、ベンゾオキサゾール、ベンゾジオキソール、ジヒドロベンゾジオキシン、ベンゾジオキシン、ベンズイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、チエノピリミジン、フロピリミジン、チエノピリジン、フロピリジン、インドール、イソイントドール、キノキサリン、ナフチリジン、ピリドピラジン、ピリドピリミジン、キノリン、イソキノリン、ベンゾイミダゾール、6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[2,3-d]アゼピン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、キナゾリン、インダゾール、イソベンゾフラン、及びブテリジンの中から選択される二環式の9~11員の複素環基を意味し、

これは、場合により、F、Cl、Br、CF₃、CHF₂、CH₂F、CN、OH、-メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、-O-メチル、O-エチル、-COOメチル、-COOエチル、SO₂- (CH₃)、SO₂- (CH₂CH₃)、フェニル、-メチレン-フェニル、-エチレン-フェニル、-NH₂、-NH(CH₃)、N(CH₃)₂、-メチレン-NH₂、-メチレン-NH(CH₃)、-メチレン-N(CH₃)₂、C₃-₆-シクロアルキル、メチレン-C₃-₆-シクロアルキル、het、ヘタリール、-メチレン-ヘタリール、及び-Met-hetの中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、

これは、次に、場合により、OH、F、Cl、Br、CF₃、CHF₂、CH₂F、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フェニル、-COO(CH₃)、-O-メチル、及び-O-エチルの中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、

そして、式中、残りの基は、上に定義された通りである】

で表される化合物に加えて、少なくとも1つのNSAID(2)を含有する複合薬が好ましい。

【0020】

10

20

30

40

50

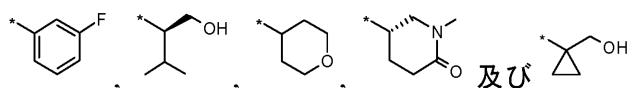
また、1つ以上の、好ましくは1つの、PDE4阻害剤としての一般式1

(式中、

R^1 は、 H であり、

R² は、以下

【化 5 】

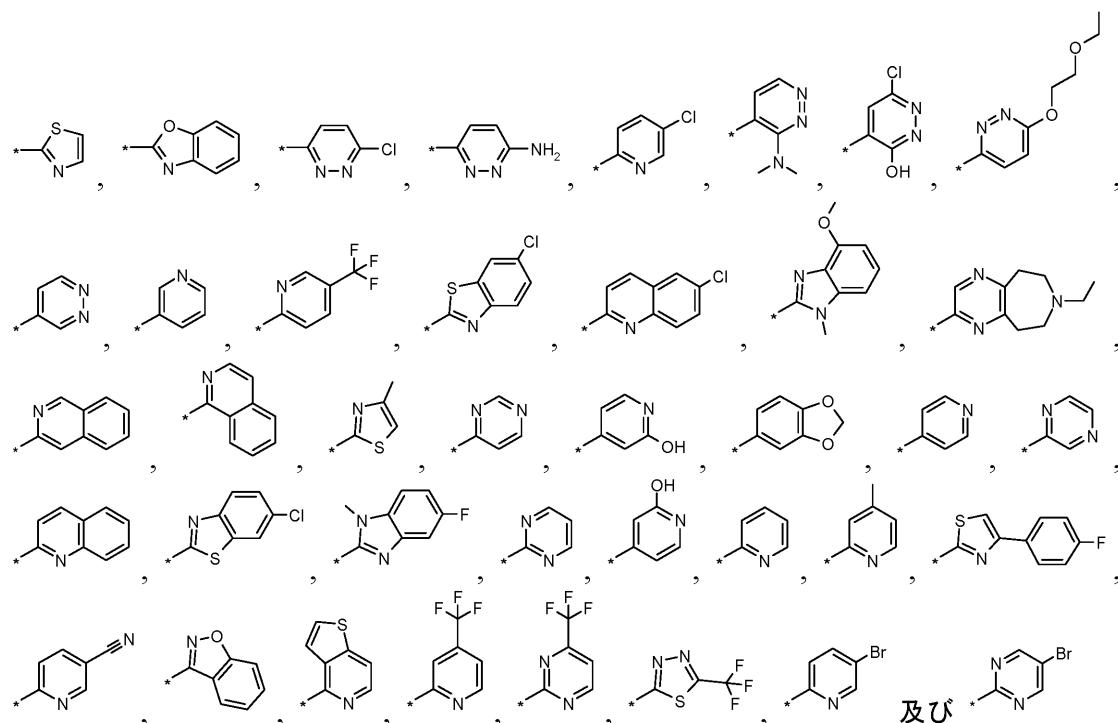


の中から選択される墓であり、

10

\mathbb{R}^3 は、以下

【化 6】



20

30

の中から選択される基である)

で表される化合物に加えて、少なくとも1つのNSAID(2)を含有する複合薬が好ましい。

○

【 0 0 2 1 】

また、以下の中から選択される 1 つ以上の、好ましくは 1 つの、PDE4 阻害剤として的一般式 1 で表される化合物

1 . 1 (3 - フルオロフェニル) - [5 - オキソ - 2 - (4 - チアゾール - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン

1 . 2 (R) - 3 - メチル - 2 - [5 - オキソ - 2 - (4 - チアゾール - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ブタン - 1 - オール

1 . 3 [2 - (4 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (3 - フルオロフェニル) - アミン

1 . 4 [2 - (4 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル]

40

50

- (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - アミン
 1 . 5 (R) - 2 - { 2 - [4 - (6 - クロロピリダジン - 3 - イル) - ピペラジン -
 1 - イル] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリ
 ミジン - 4 - イルアミノ } - 3 - メチルブタン - 1 - オール
 1 . 6 { 2 - [4 - (6 - クロロピリダジン - 3 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] -
 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 -
 イル } - (3 - フルオロフェニル) - アミン
 1 . 7 (R) - 2 - [2 - (4 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イ
 ル) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン
 - 4 - イルアミノ] - 3 - メチルブタン - 1 - オール 10
 1 . 8 (1 - { 2 - [4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] -
 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン -
 4 - イルアミノ } - シクロプロピル) - メタノール
 1 . 9 { 2 - [4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5
 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イ
 ル } - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - アミン
 1 . 10 { 2 - [4 - (3 - ジメチルアミノピリダジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1
 - イル] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミ
 ディン - 4 - イル } - (3 - フルオロフェニル) - アミン 20
 1 . 11 6 - クロロ - 4 - { 4 - [4 - (3 - フルオロフェニルアミノ) - 5 - オキソ
 - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピ
 ペラジン - 1 - イル } - ピリダジン - 3 - オール
 1 . 12 2 - { 4 - [6 - (2 - エトキシエトキシ) - ピリダジン - 3 - イル] - ピペ
 ラジン - 1 - イル } - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 -
 d] ピリミジン - 4 - イル) - (3 - フルオロフェニル) - アミン
 1 . 13 (3 - フルオロフェニル) - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリダジン - 4 - イル
 - ピペラジン - 1 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピ
 リミジン - 4 - イル] - アミン
 1 . 14 (R) - 2 - { 2 - [4 - (4 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダ
 ゾール - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H -
 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 3 - メチルブタン - 1 -
 オール 30
 1 . 15 (R) - 2 - { 2 - [4 - (7 - エチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5
 H - ピラジノ [2 , 3 - d] アゼピン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキ
 ソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミ
 ノ } - 3 - メチルブタン - 1 - オール
 1 . 16 (R) - 3 - メチル - 2 - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリミジン - 4 - イル -
 ピペラジン - 1 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミ
 ディン - 4 - イルアミノ] - ブタン - 1 - オール
 1 . 17 4 - { 4 - [4 - ((R) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチルプロピルアミ
 ノ) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン
 - 2 - イル] - ピペラジン - 1 - イル } - ピリジン - 2 - オール 40
 1 . 18 (R) - 3 - メチル - 2 - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリジン - 4 - イル -
 ピペラジン - 1 - イル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミ
 ディン - 4 - イルアミノ] - ブタン - 1 - オール
 1 . 19 (R) - 2 - { 2 - [4 - (3 - ジメチルアミノピリダジン - 4 - イル) - ピ
 ペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2
 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 3 - メチルブタン - 1 - オール
 1 . 20 6 - クロロ - 4 - { 4 - [4 - ((R) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル
 プロピルアミノ) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] 50

] ピリミジン - 2 - イル] - ピペラジン - 1 - イル } - ピリダジン - 3 - オール
 1 . 2 1 (R) - 2 - { 4 - [6 - (2 - エトキシエトキシ) - ピリダジン - 3
 - イル] - ピペラジン - 1 - イル } - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チ
 エノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 3 - メチルブタン - 1 - オール
 1 . 2 2 (R) - 3 - メチル - 2 - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリダジン - 4 - イル -
 ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリ
 ミジン - 4 - イルアミノ] - ブタン - 1 - オール
 1 . 2 3 { 1 - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリミジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イ
 ル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルア
 ミノ] - シクロプロピル } - メタノール 10
 1 . 2 4 { 1 - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル
) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミ
 ノ] - シクロプロピル } - メタノール
 1 . 2 5 (S) - 1 - メチル - 5 - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリミジン - 4 - イル -
 ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリ
 ミジン - 4 - イルアミノ] - ピペリジン - 2 - オン
 1 . 2 6 { 2 - [4 - (5 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 -
 イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエ
 ノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - アミン
 1 . 2 7 [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 6
 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (テト
 ラヒドロピラン - 4 - イル) - アミン 20
 1 . 2 8 (3 - フルオロフェニル) - { 2 - [4 - (4 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H
 - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジ
 ヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル } - アミン
 1 . 2 9 { 2 - [4 - (7 - エチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピラジノ
 [2 , 3 - d] アゼピン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6 , 7 -
 ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (3 - フルオ
 ロフェニル) - アミン
 1 . 3 0 (3 - フルオロフェニル) - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリミジン - 4 - イル
 - ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピ
 リミジン - 4 - イル] - アミン 30
 1 . 3 1 4 - { 4 - [4 - (3 - フルオロフェニルアミノ) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジ
 ヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピペラジン - 1
 - イル } - ピリジン - 2 - オール
 1 . 3 2 (3 - フルオロフェニル) - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリジン - 4 - イル -
 ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリ
 ミジン - 4 - イル] - アミン
 1 . 3 3 (3 - フルオロフェニル) - (2 - { 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) -
 チアゾール - 2 - イル] - ピペラジン - 1 - イル } - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5
 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミン 40
 1 . 3 4 [2 - (4 - ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル - ピペラジン - 1 - イ
 ル) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン
 - 4 - イル] - (3 - フルオロフェニル) - アミン
 1 . 3 5 (R) - 2 - (2 - { 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - チアゾール - 2
 - イル] - ピペラジン - 1 - イル } - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チ
 エノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 3 - メチルブタン - 1 - オール
 1 . 3 6 (R) - 2 - [2 - (4 - ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル - ピペラ
 ジン - 1 - イル) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d
] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 3 - メチルブタン - 1 - オール 50

に加えて、少なくとも 1 つのNSAID(2)を含有する複合薬が好ましい。

【0022】

上述の式1で表される化合物は、合成指示に詳細に記載されているように調製される。

【0023】

また、1つ以上の、好ましくは1つの、PDE4阻害剤としての一般式1で表される化合物に加えて、COX1阻害剤又はCOX2阻害剤から選択される少なくとも1つのNSAID(2)を含有する上記複合薬が好ましい。

【0024】

また、1つ以上の、好ましくは1つの、PDE4阻害剤としての一般式1で表される化合物に加えて、以下の中から選択される少なくとも1つのNSAID(2)を含有する上述の複合薬が好ましい：

アセクロフェナク(2.1)、アセメタシン(2.2)、アセチルサリチル酸(2.3)、アルクロフェナク(2.4)、アルミノプロフェン(2.5)、アンフェナク(2.6)、アンピロキシカム(2.7)、アントルメチングアシル(*antolmetinguacil*)(2.8)、アニロラク(2.9)、アントラフェニン(2.10)、アザプロパゾン(2.11)、ベノリラート(2.12)、ベルモプロフェン(2.13)、ビンダリット(2.14)、ブロムフェナク(2.15)、ブクロキシン酸(*bucloxic acid*)(2.16)、ブコローム(2.17)、ブフェキサマク(2.18)、ブマジゾン(2.19)、ブチブフェン(2.20)、ブチキシラート(2.21)、カルバサラートカルシウム(2.22)、カルプロフェン(2.23)、コリンマグネシウムトリサリチル酸(2.24)、セレコキシブ(2.25)、シンメタシン(2.26)、シンノキシカム(2.27)、クリダナク(2.28)、クロブザリット(2.29)、デボキサメト(2.30)、デクスイブプロフェン(2.31)、デクスケトプロフェン(2.32)、ジクロフェナク(2.33)、ジフルニサル(2.34)、ドロキシカム(2.35)、エルテナク(2.36)、エンフェナム酸(2.37)、エテルサラート(2.38)、エトドラク(2.39)、エトフェナメート(2.40)、エトリコキシブ(2.41)、フェクロブゾン(2.42)、フェルビナク(2.43)、フェンブフェン(2.44)、フェンクロフェナク(2.45)、フェノプロフェン(2.46)、フェンチアザク(2.47)、フェプラジノール(2.48)、フェプラゾン(2.49)、フロブフェン(2.50)、フロクタフェニン(2.51)、フルフェナム酸(2.52)、フルフェニサー¹⁰ル(2.53)、フルノキサプロフェン(2.54)、フルルビプロフェン(2.55)、フルルビプロフェンアキセチル(2.56)、フロフェナク(2.57)、フルプロフェン(2.58)、グルカメタシン(2.59)、イブフェナク(2.60)、イブプロフェン(2.61)、インドブフェン(2.62)、インドメタシン(2.63)、インドメタシンファルネシル(2.64)、インドプロフェン(2.65)、イソキセパック(2.66)、イソキシカム(2.67)、ケトプロフェン(2.68)、ケトロラク(2.69)、ロベンザリット(2.70)、ロナゾラク(2.71)、ロルノキシカム(2.72)、ロキソプロフェン(2.73)、ルミラコキシブ(2.74)、メクロフェナム酸(2.75)、メクロフェン、メフェナム酸(2.76)、メロキシカム(2.77)、メサラジン(2.78)、ミロプロフェン(2.79)、モフェゾラク(2.80)、ナブメトン(2.81)、ナプロキセン(2.82)、ニフルム酸(*nifluminic acid*)(2.83)、オルサラジン(2.84)、オキサプロジン(2.85)、オキシピナク(2.86)、オキシフェンブタゾン(2.87)、パレコキシブ(2.88)、フェニルブタゾン(2.89)、ペルビプロフェン(2.90)、ピメプロフェン(2.91)、ピラゾラク(2.92)、ピロキシカム(*prioxicam*)(2.93)、ピルプロフェン(2.94)、プラノプロフェン(2.95)、プリフェロン(2.96)、プリノモド(*prinomod*)(2.97)、プログルメタシン(2.98)、プロカゾン(2.99)、プロチジン酸(2.100)、ロフェコキシブ(2.101)、ロマザリット(2.102)、サリチルアミド(2.103)、サリチル酸(2.104)、サルミステイン(2.105)、サルナセジン(2.106)、サルサレート(2.107)、スリンダ³⁰

10

20

30

40

50

ク（2.108）、スドキシカム（2.109）、スプロフェン（2.110）、タルニフルマト（talniflumat）（2.111）、テニダップ（2.112）、テノサーク（2.113）、テノキシカム（2.114）、テポキサリン（2.115）、チアプロフェン酸（2.116）、チアラミド（taramide）（2.117）、チルノプロフェンアルバメル（2.118）、チメガジン（2.119）、チノリジン（2.120）、チオピナク（2.121）、トルフェナム酸（2.122）、トルメチン（2.123）、ウフェナマート（2.124）、バルデコキシブ（2.125）、キシモプロフェン（2.126）、ザルトプロフェン（2.127）、及びゾリプロフェン（2.128）。

【 0 0 2 5 】

また、1つ以上の、好ましくは1つの、一般式1で表されるPDE4阻害剤に加えて、セレコキシブ(2.25)、エトリコキシブ(2.41)、ルミラコキシブ(2.74)、パレコキシブ(2.88)、ロフェコキシブ(2.101)、及びバルデコキシブ(2.125)の中から選択される少なくとも1つのCOX2阻害剤をNSAID(2)として含有する上記複合薬が好ましい。

〔 0 0 2 6 〕

1つ以上の、好ましくは1つの、一般式1で表されるPDE4阻害剤に加えて、アセチルサリチル酸(2.3)、セレコキシブ(2.25)、ジクロフェナク(2.33)、イブプロフェン(2.61)、インドメタシン(2.63)、ルミラコキシブ(2.74)、メロキシカム(2.77)、ナプロキセン(2.82)、及びピロキシカム(2.93)の中から選択される少なくとも1つのNSAID(2)を含有する上述の複合薬が特に好ましい。

(0 0 2 7)

本発明は、特に、1つ以上の、好ましくは1つの、一般式1で表されるPDE4阻害剤に加えて、アセチルサリチル酸(2.3)、ジクロフェナク(2.33)、メロキシカム(2.77)、ナプロキセン(2.82)、及びイブプロフェン(2.61)の中から選択される少なくとも1つのNSAID(2)を含有する上述の複合薬に関する。

【 0 0 2 8 】

本発明の範囲内において特に好ましいのは、以下の中から選択される上記複合薬である：

1 . 1 7 及び 2 . 7 7 ; 1 . 1 7 及び 2 . 8 2 ; 1 . 1 7 及び 2 . 6 1 ; 1 . 1 8 及び 2 .
 . 3 ; 1 . 1 8 及び 2 . 3 3 ; 1 . 1 8 及び 2 . 7 7 ; 1 . 1 8 及び 2 . 8 2 ; 1 . 1 8
 及び 2 . 6 1 ; 1 . 1 9 及び 2 . 3 ; 1 . 1 9 及び 2 . 3 3 ; 1 . 1 9 及び 2 . 7 7 ; 1 .
 1 9 及び 2 . 8 2 ; 1 . 1 9 及び 2 . 6 1 ; 1 . 2 0 及び 2 . 3 ; 1 . 2 0 及び 2 . 3
 3 ; 1 . 2 0 及び 2 . 7 7 ; 1 . 2 0 及び 2 . 8 2 ; 1 . 2 0 及び 2 . 6 1 ; 1 . 2 1 及
 び 2 . 3 ; 1 . 2 1 及び 2 . 3 3 ; 1 . 2 1 及び 2 . 7 7 ; 1 . 2 1 及び 2 . 8 2 ; 1 .
 2 1 及び 2 . 6 1 ; 1 . 2 2 及び 2 . 3 ; 1 . 2 2 及び 2 . 3 3 ; 1 . 2 2 及び 2 . 7 7
 ; 1 . 2 2 及び 2 . 8 2 ; 1 . 2 2 及び 2 . 6 1 ; 1 . 2 3 及び 2 . 3 ; 1 . 2 3 及び 2 .
 . 3 3 ; 1 . 2 3 及び 2 . 7 7 ; 1 . 2 3 及び 2 . 8 2 ; 1 . 2 3 及び 2 . 6 1 ; 1 . 2
 4 及び 2 . 3 ; 1 . 2 4 及び 2 . 3 3 ; 1 . 2 4 及び 2 . 7 7 ; 1 . 2 4 及び 2 . 8 2 ;
 1 . 2 4 及び 2 . 6 1 ; 1 . 2 5 及び 2 . 3 ; 1 . 2 5 及び 2 . 3 3 ; 1 . 2 5 及び 2 .
 . 7 7 ; 1 . 2 5 及び 2 . 8 2 ; 1 . 2 5 及び 2 . 6 1 ; 1 . 2 6 及び 2 . 3 ; 1 . 2 6 及
 び 2 . 3 3 ; 1 . 2 6 及び 2 . 7 7 ; 1 . 2 6 及び 2 . 8 2 ; 1 . 2 6 及び 2 . 6 1 ; 1 .
 2 7 及び 2 . 3 ; 1 . 2 7 及び 2 . 3 3 ; 1 . 2 7 及び 2 . 7 7 ; 1 . 2 7 及び 2 . 8
 2 ; 1 . 2 7 及び 2 . 6 1 ; 1 . 2 8 及び 2 . 3 ; 1 . 2 8 及び 2 . 3 3 ; 1 . 2 8 及び
 2 . 7 7 ; 1 . 2 8 及び 2 . 8 2 ; 1 . 2 8 及び 2 . 6 1 ; 1 . 2 9 及び 2 . 3 ; 1 . 2
 9 及び 2 . 3 3 ; 1 . 2 9 及び 2 . 7 7 ; 1 . 2 9 及び 2 . 8 2 ; 1 . 2 9 及び 2 . 6 1
 ; 1 . 3 0 及び 2 . 3 ; 1 . 3 0 及び 2 . 3 3 ; 1 . 3 0 及び 2 . 7 7 ; 1 . 3 0 及び 2 .
 . 8 2 ; 1 . 3 0 及び 2 . 6 1 ; 1 . 3 1 及び 2 . 3 ; 1 . 3 1 及び 2 . 3 3 ; 1 . 3 1
 及び 2 . 7 7 ; 1 . 3 1 及び 2 . 8 2 ; 1 . 3 1 及び 2 . 6 1 ; 1 . 3 2 及び 2 . 3 ; 1 .
 . 3 2 及び 2 . 3 3 ; 1 . 3 2 及び 2 . 7 7 ; 1 . 3 2 及び 2 . 8 2 ; 1 . 3 2 及び 2 .
 . 6 1 ; 1 . 3 3 及び 2 . 3 ; 1 . 3 3 及び 2 . 3 3 ; 1 . 3 3 及び 2 . 7 7 ; 1 . 3 3 及
 び 2 . 8 2 ; 1 . 3 3 及び 2 . 6 1 ; 1 . 3 4 及び 2 . 3 ; 1 . 3 4 及び 2 . 3 3 ; 1 .
 3 4 及び 2 . 7 7 ; 1 . 3 4 及び 2 . 8 2 ; 1 . 3 4 及び 2 . 6 1 ; 1 . 3 5 及び 2 . 3
 ; 1 . 3 5 及び 2 . 3 3 ; 1 . 3 5 及び 2 . 7 7 ; 1 . 3 5 及び 2 . 8 2 ; 1 . 3 5 及び
 2 . 6 1 ; 1 . 3 6 及び 2 . 3 ; 1 . 3 6 及び 2 . 3 3 ; 1 . 3 6 及び 2 . 7 7 ; 1 . 3
 6 及び 2 . 8 2 ; 1 . 3 6 及び 2 . 6 1

【0029】

一般式1で表されるPDE4阻害剤が、0.01mg～50mg、好ましくは0.05～30mg、より好ましくは0.1～20mg、特に0.5～10mgの単回用量で投与される上述の複合薬が特に好ましい。

【0030】

また、用いられるNSAID(2)が、

- ・ 50～2000mg、好ましくは100～500mgの単回用量のアセチルサリチル酸(2.3)、
- ・ 25mg～150mg、好ましくは25～100mgの単回用量のジクロフェナク(2.33)、
- ・ 7.5mg～30mg、好ましくは10～20mgの単回用量のメロキシカム(2.77)、
- ・ 250～1000mg、好ましくは250～750mgの単回用量のナプロキセン、又は
- ・ 200～2400mg、好ましくは200～800mgの単回用量のイブプロフェンのいずれかであり、この単回用量が、いずれの場合も、1日1回又は2回投与される上述の複合薬が特に好ましい。

【0031】

特に、本発明は、複合薬で用いられるPDE4阻害剤の単独投与に比べて、前記又は少なくとも1つ以上のPDE4阻害剤介在性副作用が著しく低減されるか、又は完全に防止される、上述の複合薬に関する。これらPDE4阻害剤介在性副作用は、好ましくは、体重減少、白血球增多症、好中球増加症、吐気、嘔吐、下痢(炎症性パラメータの発生及び腸間膜における線維芽細胞の増殖を含む)の中から選択される。これらPDE4阻害剤介在性副作用は、より好ましくは、体重減少、白血球增多症、好中球増加症、及び下痢の中から選択される。これらPDE4阻害剤介在性副作用は、特に下痢の発生に関連がある。

10

20

30

40

50

【0032】

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

【0033】

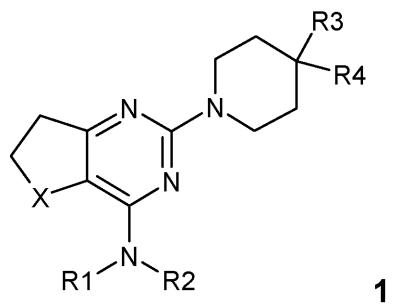
別の局面では、本発明は、呼吸器病、肺疾患、胃腸病及び胃腸疾患、そして、また関節、皮膚又は目の炎症性疾患、癌、及び末梢神経系又は中枢神経系の疾患の中から選択される疾患を治療するための、1つ以上のPDE4阻害剤及び少なくとも1つのNSAID(2)を含有する組み合わせの使用に関する。

10

【0034】

また、呼吸器病、肺疾患、胃腸病及び胃腸疾患、そして、また関節、皮膚又は目の炎症性疾患、癌、及び末梢神経系又は中枢神経系の疾患から選択される疾患のうちの1つの治療であるが、特に、COPD、慢性副鼻腔炎、喘息、クローン病、及び潰瘍性大腸炎などの炎症性及び閉塞性の疾患を治療する複合薬を調製するために、1つ以上の、好ましくは1つの、一般式1

【化7】



20

【0035】

(式中、X、R¹、R²、及びR³は、上に定義された通りであり、そして好ましい定義に従う)

で表されるPDE4阻害剤と、少なくとも1つのNSAID(2)との組み合わせを用いることが好ましい。

30

【0036】

好ましい局面において、本発明は、PDE4阻害剤 - 特に、式1で表されるPDE4阻害剤 - 及び少なくとも1つのNSAID(2)が単一製剤で一緒に、そして同時に投与されることを特徴とする、上述の疾患を治療する複合薬を調製するための、1つ以上のPDE4阻害剤 - 特に、式1で表されるPDE4阻害剤のうちの1つ以上 - 及び少なくとも1つのNSAID(2)を含有する組み合わせの使用に関し、この単一製剤は、例えば、錠剤、カプセル剤などの経口製剤であることが好ましい。

【0037】

また、PDE4阻害剤 - 特に、式1で表されるPDE4阻害剤 - 及び少なくとも1つのNSAID(2)が、0~6時間の時間的間隔内に、互いに分離された2つの別々の製剤で投与されることを特徴とする、上述の疾患を治療する複合薬を調製するための、1つ以上のPDE4阻害剤 - 特に、式1で表されるPDE4阻害剤のうちの1つ以上 - 及び少なくとも1つのNSAID(2)を含有する組み合わせの使用が好ましい。2つの別々の製剤におけるこの別々の投与では、PDE4阻害剤 - 特に、式1で表されるPDE4阻害剤 - を含有する製剤は、経口製剤であっても吸入製剤であってもよいが、好ましくは、経口製剤であり、そして、少なくとも1つのNSAID(2)を含有する製剤は、好ましくは、経口製剤である。更に、上述の疾患を治療する複合薬を調製するために前記組み合わせを別々の製剤で用いるとき、PDE4阻害剤 - 特に、式1で表されるPDE4阻害剤 - を含有する製剤は、好ましくは、1日1回投与され、少なくとも1つのNSAID(2)を含有する製剤は、好ましくは、1日1回又は2回投与さ

40

50

れる。

[0 0 3 8]

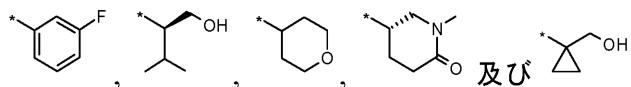
また、一般式 1

(式中、

R^1 は、 H であり、

R^2 は、以下

【化 8】

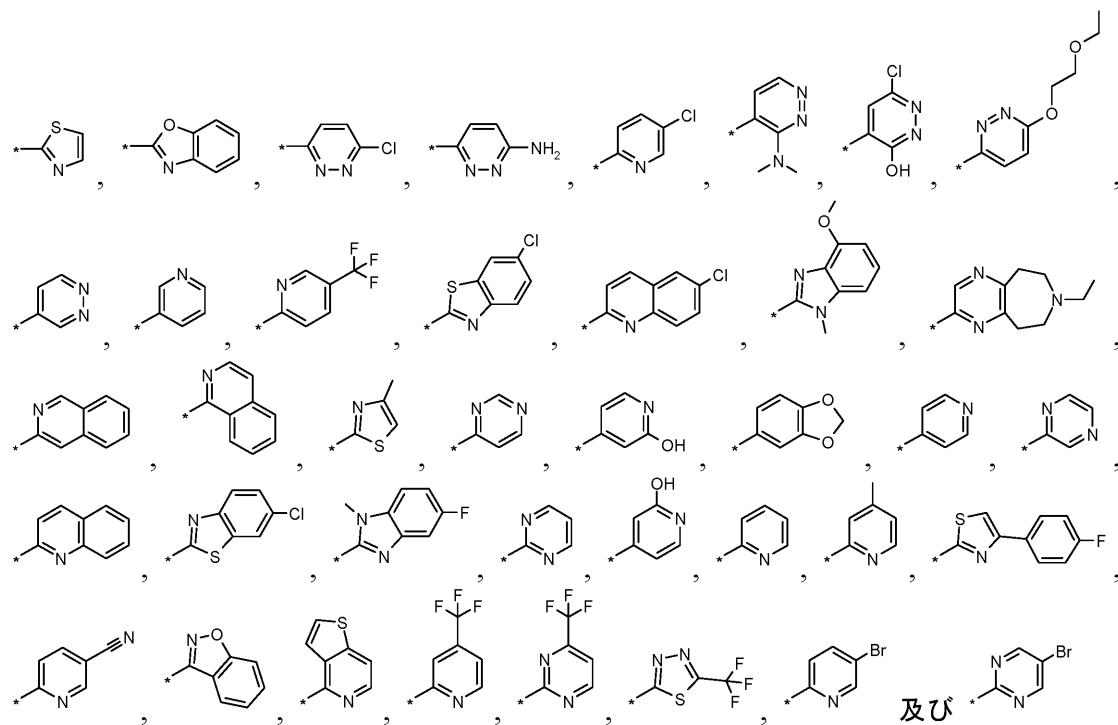


10

の中から選択される墓であり、

\mathbb{R}^3 は、

【化 9】



20

30

以下の中から選択される基である)で表されるPDE4阻害剤を使用して、上述の疾患を治療する複合薬を調製するために、1つ以上のPDE4阻害剤 - 特に、式1に係るPDE4阻害剤のうちの1つ以上 - 及び少なくとも1つのNSAID(2)を含有する組み合わせを使用することが好ましい。

[0 0 3 9]

特に、上述の使用では、式1で表されるPDE4阻害剤は、以下から選択される。

40

1 . 1 (3 - フルオロフェニル) - [5 - オキソ - 2 - (4 - チアゾール - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン

1 . 2 (R) - 3 - メチル - 2 - [5 - オキソ - 2 - (4 - チアゾール - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 1 - ブタン - 1 - オール

1 . 3 [2 - (4 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル]
 (3 - フルオロフニリ) アミン

50

1 . 4 [2 - (4 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - アミン

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

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

1 . 7 (R) - 2 - [2 - (4 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 3 - メチルブタン - 1 - オール 10

1 . 8 (1 - { 2 - [4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - シクロプロピル) - メタノール

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

1 . 10 { 2 - [4 - (3 - ジメチルアミノピリダジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (3 - フルオロフェニル) - アミン 20

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

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

1 . 13 (3 - フルオロフェニル) - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリダジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン 30

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

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

1 . 16 (R) - 3 - メチル - 2 - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリミジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ブタン - 1 - オール 40

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

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

1 . 19 (R) - 2 - { 2 - [4 - (3 - ジメチルアミノピリダジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 3 - メチルブタン - 1 - オール 50

1 . 2 0 6 - クロロ - 4 - { 4 - [4 - ((R) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル
プロピルアミノ) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピペラジン - 1 - イル } - ピリダジン - 3 - オール
1 . 2 1 (R) - 2 - (2 - { 4 - [6 - (2 - エトキシエトキシ) - ピリダジン - 3
- イル] - ピペラジン - 1 - イル } - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チ
エノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 3 - メチルブタン - 1 - オール
1 . 2 2 (R) - 3 - メチル - 2 - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリダジン - 4 - イル -
ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリ
ミジン - 4 - イルアミノ] - ブタン - 1 - オール
1 . 2 3 { 1 - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリミジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イ
ル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルア
ミノ] - シクロプロピル } - メタノール 10
1 . 2 4 { 1 - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル
) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミ
ノ] - シクロプロピル } - メタノール
1 . 2 5 (S) - 1 - メチル - 5 - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリミジン - 4 - イル -
ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリ
ミジン - 4 - イルアミノ] - ピペリジン - 2 - オン
1 . 2 6 { 2 - [4 - (5 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 -
イル] - ピペラジン - 1 - イル } - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエ
ノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - アミン 20
1 . 2 7 [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 6
, 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (テト
ラヒドロピラン - 4 - イル) - アミン
1 . 2 8 (3 - フルオロフェニル) - { 2 - [4 - (4 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H
- ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - ピペラジン - 1 - イル } - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジ
ヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル } - アミン
1 . 2 9 { 2 - [4 - (7 - エチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピラジノ
[2 , 3 - d] アゼピン - 2 - イル] - ピペラジン - 1 - イル } - 5 - オキソ - 6 , 7 -
ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (3 - フルオ
ロフェニル) - アミン 30
1 . 3 0 (3 - フルオロフェニル) - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリミジン - 4 - イル
- ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピ
リミジン - 4 - イル] - アミン
1 . 3 1 4 - { 4 - [4 - (3 - フルオロフェニルアミノ) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジ
ヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピペラジン - 1
- イル } - ピリジン - 2 - オール
1 . 3 2 (3 - フルオロフェニル) - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリジン - 4 - イル -
ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリ
ミジン - 4 - イル] - アミン
1 . 3 3 (3 - フルオロフェニル) - (2 - { 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) -
チアゾール - 2 - イル] - ピペラジン - 1 - イル } - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5
H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミン 40
1 . 3 4 [2 - (4 - ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル - ピペラジン - 1 - イ
ル) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン
- 4 - イル] - (3 - フルオロフェニル) - アミン
1 . 3 5 (R) - 2 - (2 - { 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - チアゾール - 2
- イル] - ピペラジン - 1 - イル } - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チ
エノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 3 - メチルブタン - 1 - オール
1 . 3 6 (R) - 2 - [2 - (4 - ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル - ピペラ 50

ジン - 1 - イル) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 3 - メチルブタン - 1 - オール

【 0 0 4 0 】

これら上述の使用において、NSAID(2)は、好ましくは、以下のの中から選択される：

アセクロフェナク(2.1)、アセメタシン(2.2)、アセチルサリチル酸(2.3)、アルクロフェナク(2.4)、アルミノプロフェン(2.5)、アンフェナク(2.6)、アンピロキシカム(2.7)、アントルメチングアシル(2.8)、アニロラク(2.9)、アントラフェニン(2.10)、アザプロバゾン(2.11)、ベノリラート(2.12)、ベルモプロフェン(2.13)、ビンダリット(2.14)、ブロムフェナク(2.15)、ブクロキシン酸(2.16)、ブコローム(2.17)、ブフェキサマク(2.18)、ブマジゾン(2.19)、ブチブフェン(2.20)、ブチキシラート(2.21)、カルバサラートカルシウム(2.22)、カルプロフェン(2.23)、コリンマグネシウムトリサリチル酸(2.24)、セレコキシブ(2.25)、シンメタシン(2.26)、シンノキシカム(2.27)、クリダナク(2.28)、クロブザリット(2.29)、デボキサメト(2.30)、デクスイブプロフェン(2.31)、デクスケトプロフェン(2.32)、ジクロフェナク(2.33)、ジフルニサル(2.34)、ドロキシカム(2.35)、エルテナク(2.36)、エンフェナム酸(2.37)、エテルサラート(2.38)、エトドラク(2.39)、エトフェナメート(2.40)、エトリコキシブ(2.41)、フェクロブゾン(2.42)、フェルビナク(2.43)、フェンブフェン(2.44)、フェンクロフェナク(2.45)、フェノプロフェン(2.46)、フェンチアザク(2.47)、フェプラジノール(2.48)、フェプラゾン(2.49)、フロブフェン(2.50)、フロクタフェニン(2.51)、フルフェナム酸(2.52)、フルフェニサール(2.53)、フルノキサプロフェン(2.54)、フルルビプロフェン(2.55)、フルルビプロフェンアキセチル(2.56)、フロフェナク(2.57)、フルプロフェン(2.58)、グルカメタシン(2.59)、イブフェナク(2.60)、イブプロフェン(2.61)、インドブフェン(2.62)、インドメタシン(2.63)、インドメタシンファルネシル(2.64)、インドプロフェン(2.65)、イソキセパック(2.66)、イソキシカム(2.67)、ケトプロフェン(2.68)、ケトロラク(2.69)、ロベンザリット(2.70)、ロナゾラク(2.71)、ロルノキシカム(2.72)、ロキソプロフェン(2.73)、ルミラコキシブ(2.74)、メクロフェナム酸(2.75)、メクロフェン、メフェナム酸(2.76)、メロキシカム(2.77)、メサラジン(2.78)、ミロプロフェン(2.79)、モフェゾラク(2.80)、ナブメトン(2.81)、ナプロキセン(2.82)、ニフルム酸(2.83)、オルサラジン(2.84)、オキサプロジン(2.85)、オキシピナク(2.86)、オキシフェンブタゾン(2.87)、パレコキシブ(2.88)、フェニルブタゾン(2.89)、ペルビプロフェン(2.90)、ピメプロフェン(2.91)、ピラゾラク(2.92)、ピロキシカム(2.93)、ビルプロフェン(2.94)、プラノプロフェン(2.95)、ブリフェロン(2.96)、ブリノモド(2.97)、プログルメタシン(2.98)、プロカゾン(2.99)、プロチジン酸(2.100)、ロフェコキシブ(2.101)、ロマザリット(2.102)、サリチルアミド(2.103)、サリチル酸(2.104)、サルミステイン(2.105)、サルナセジン(2.106)、サルサレート(2.107)、スリンダク(2.108)、スドキシカム(2.109)、スプロフェン(2.110)、タルニフルマト(2.111)、テニダップ(2.112)、テノサール(2.113)、テノキシカム(2.114)、テポキサリン(2.115)、チアプロフェン酸(2.116)、チアラミド(2.117)、チルノプロフェンアルバメル(2.118)、チメガジン(2.119)、チノリジン(2.120)、チオピナク(2.121)、トルフェナム酸(2.122)、トルメチン(2.123)、ウフェナマート(2.124)、バルデコキシブ(2.125)、キシモプロフェン(2.126)、ザルトプロフェン(2.127)、及びゾリプロフェン(2.128)。

10

20

30

40

50

【0041】

より好ましくは、上述の使用では、NSAID(2)は、アセチルサリチル酸(2.3)、セレコキシブ(2.25)、ジクロフェナク(2.33)、イブプロフェン(2.61)、インドメタシン(2.63)、ルミラコキシブ(2.74)、メロキシカム(2.77)、ナプロキセン(2.82)、及びピロキシカム(2.93)の中から選択される。

【0042】

特に、上述の使用では、NSAID(2)は、

- ・好ましくは50～2000mg、より好ましくは100～500mgの単回用量のアセチルサリチル酸(2.3)、
- ・好ましくは25～150mg、より好ましくは25～100mgの単回用量のジクロフェナク(2.33)、
- ・好ましくは7.5～30mg、より好ましくは10～20mgの単回用量のメロキシカム(2.77)、
- ・好ましくは250～1000mg、より好ましくは250～750mgの単回用量のナプロキセン(2.82)、及び
- ・好ましくは200～2400mg、より好ましくは200～800mgの単回用量のイブプロフェン(2.61)、

の中から選択され、この単回用量は、1日1回又は2回投与してよい。

【0043】

好ましくは、上述の疾患を治療するための前記組み合わせの上述の使用において、一般式1で表されるPDE4阻害剤は、0.01mg～50mg、好ましくは0.05～30mg、より好ましくは0.1～20mg、特に0.5～10mgの単回用量で投与される。

【0044】

特に、本発明は、複合薬で用いられるPDE4阻害剤の単独投与に比べて、前記又は少なくとも1つ以上のPDE4阻害剤介在性副作用が実質的に低減されるか、又は完全に予防される、上述の使用に関する。

【0045】

また、本発明は、特に、1つ以上のPDE4阻害剤介在性副作用を低減するか又は防止するための、好ましくは上に定義されるような、そして、好ましい定義に従った、NSAIDの使用に関する。

【0046】

これらPDE4阻害剤介在性副作用は、好ましくは、体重減少、白血球增多症、好中球増加症、吐気、嘔吐、下痢（炎症性パラメータの発生及び腸間膜における線維芽細胞の増殖を含む）の中から選択される。これらPDE4阻害剤介在性副作用は、より好ましくは、体重減少、白血球增多症、好中球増加症、及び下痢の中から選択される。これらPDE4阻害剤介在性副作用は、特に下痢の発生に関連がある。

【0047】**合成指示**

一般式(I)で表される化合物は、以下の一般的な合成スキームに従って調製することができ、ここで、一般式(I)の置換基は、上記意味を有する。これら方法は、本発明を発明主題に限定することなく、本発明を例証するものであると理解されるべきである。

【0048】**一般的な合成スキーム1**

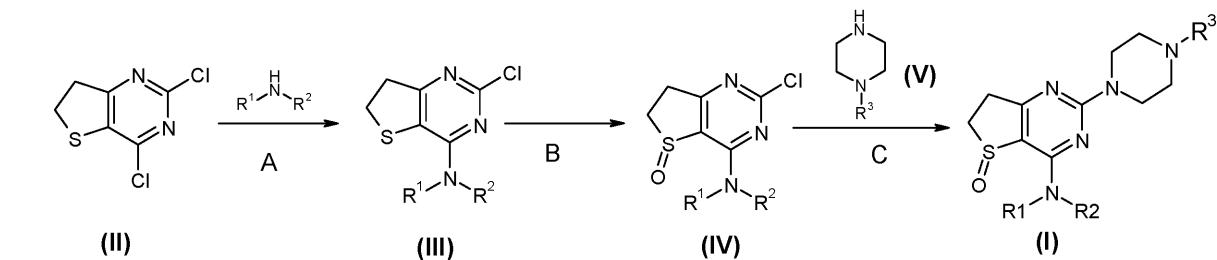
10

20

30

40

【化10】



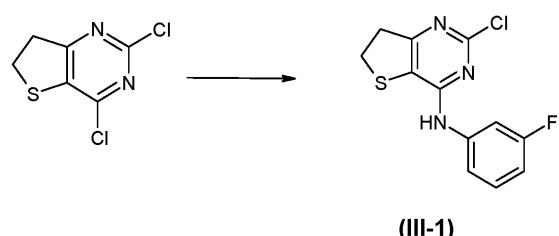
(II)を調製するためには
WO06111549を参照

10

1. (3-フルオロフェニル)-[5-オキソ-2-(4-チアゾール-2-イル-ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]アミンの合成(実施例1.1)

1.1 (2-クロロ-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル)- (3-フルオロフェニル)-アミン(III-1)

【化11】



20

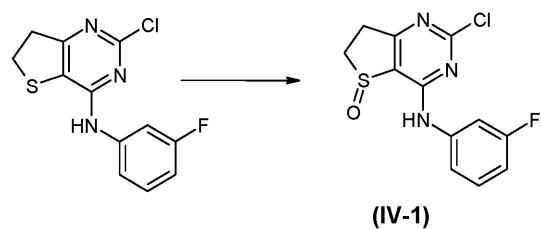
4 g の (II) を 1.5 mL のジメチルホルムアルデヒドに入れ、次いで、4.5 mL のジイソプロピルエチルアミンを添加し、続いて、2.5 mL の 3-フルオロフェニルアミンを添加する。更なる反応が生じなくなるまで、反応混合物を 120 ℃ に加熱し、次いで、冷却し、濃縮する。残留物を水と混合する。生成物をジクロロメタンで抽出し、そして、クロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル 80/20~60/40)によって精製する。2.6 g の (III-1) が固体の形態で得られる。分析用HPLC(方法A)
: RT = 3.27 分

30

【0049】

1.2 (2-クロロ-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル)- (3-フルオロフェニル)-アミン(IV-1)

【化12】



40

0.102 g の S-(-)-1,1'-ビ-2-ナフトールを、アルゴン下で 0.5 mL のクロロホルムに入れ、次いで、0.052 mL のチタン(IV)-イソプロポキシド及び 0.064 mL の水を添加する。反応混合物を周囲温度で 45 分間攪拌する。次いで、2.5 mL のクロロホルム中 0.5 g の (III-1) の懸濁液を添加する。反応混合物を -2 °C / -4 °C に冷却し、そして、20 分後、0.323 mL の tert-ブチルヒドロペルオキシド(デカン中 5~6 M)を滴下する。更なる反応が生じなくなるまで、反応混合物を -2 °C / -4 °C に冷却し、そして、20 分後、0.323 mL の tert-ブチルヒドロペルオキシド(デカン中 5~6 M)を滴下する。更なる反応が生じなくなるまで、反応混合物を -2 °C / -4 °C に冷却し、そして、20 分後、0.323 mL の tert-ブチルヒドロペルオキシド(デカン中 5~6 M)を滴下する。

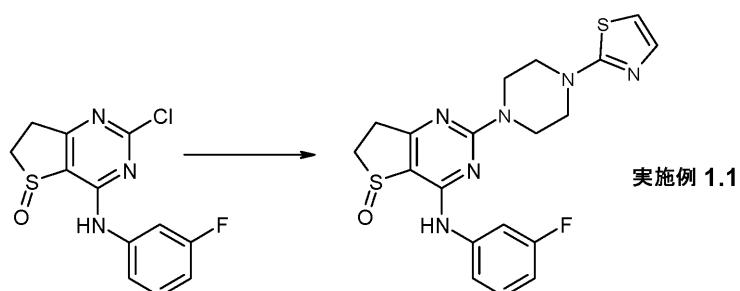
50

で更に攪拌し、水と混合する。生成物をジクロロメタンで抽出し、そして、クロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール 100 / 0 ~ 95 / 5）によって精製する。0.47 g の(IV-1)が固体の形態で得られる。分析用HPLC-MS（方法A）：RT = 1.16分

【0050】

1.3 (3-フルオロフェニル)-[5-オキソ-2-(4-チアゾール-2-イル-ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]アミンの合成（実施例1.1）

【化13】



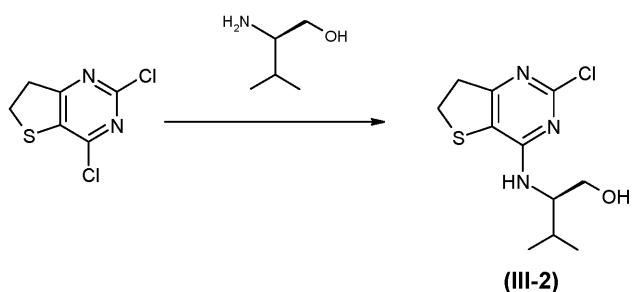
0.2 g (IV-1)を3mLのジオキサンに入れ、240 μLのジイソプロピルエチルアミン、及び0.24 gの1-チアゾール-2-イル-ピペラジンを添加する。更なる反応が生じなくなるまで、反応混合物をマイクロ波で120℃に加熱し、水と混合する。沈殿した固体を吸引濾過し、そして、クロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／メタノール 100 / 0 ~ 80 / 20）によって精製する。0.17 g の実施例1.1が固体の形態で得られる。分析用HPLC-MS（方法A）：RT = 1.07分。

【0051】

2. (R)-3-メチル-2-[5-オキソ-2-(4-チアゾール-2-イル-ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-ブタン-1-オールの合成（実施例1.2）

2.1 (R)-2-(2-クロロ-6,7-ジヒドロ-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-3-メチル-ブタン-1-オール(III-2)：

【化14】



7.2 g の2,4-ジクロロ-6,7-ジヒドロ-チエノ[3,2-d]ピリミジン(II)を36mLのジオキサンに入れ、次いで、18mLのジイソプロピルエチルアミンを添加し、次いで、6.1 g の(R)-(-)-2-アミノ-3-メチル-1-ブタノールを添加する。更なる反応が生じなくなるまで、反応混合物を100℃に加熱し、次いで、冷却し、濃縮する。超音波浴において、残留物を石油エーテル／酢酸エチル 9 : 1 で処理し、そして、固体を吸引濾過し、乾燥させる。8.3 g の(III-2)が固体の形態で得られる。分析用HPLC（方法A）：RT = 2.75分

【0052】

2.2 (R)-2-(2-クロロ-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チ

10

20

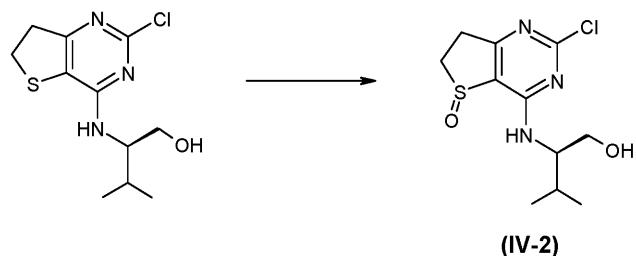
30

40

50

エノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-3-メチル-ブタン-1-オール(IV-2) :

【化15】



10

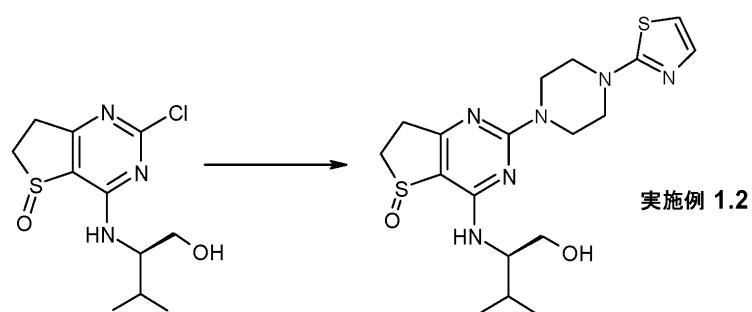
4.1 g の S - (-) - 1 , 1 ' - ビ - 2 - ナフトールを、アルゴン下で 15 mL のクロロホルムに入れ、次いで、0.44 mL のチタン(IV) - イソプロポポキシド及び 0.54 mL の水を添加する。反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌する。次いで、107 mL のジクロロメタン中 4.1 g の (III-2) の懸濁液を添加する。反応混合物を -2 に冷却し、30 分後、2.7 mL の tert - ブチルヒドロペルオキシド(デカン中 5 ~ 6 M) を滴下する。更なる反応が生じなくなるまで、反応混合物を -2 で更に攪拌し、NH₄OH で塩基化する。ジクロロメタンで生成物を抽出し、そして、クロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル / メタノール 100 / 0 ~ 86 / 14) によって精製する。2.45 g の (IV-2) が固体の形態で得られる。分析用HPLC-MS(方法A) : RT = 0.98 分

20

【0053】

2.3 (R) - 3 - メチル - 2 - [5 - オキソ - 2 - (4 - チアゾール - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5⁴ - チエノ[3,2-d]ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ブタン - 1 - オールの合成(実施例1.2)

【化16】



30

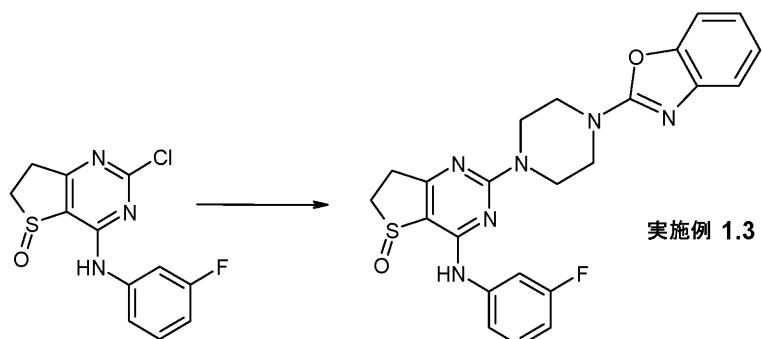
0.2 g の (IV-2) 及び 0.245 g の 1 - チアゾール - 2 - イル - ピペラジンから出発して、実施例1.1と同様に 0.13 g の実施例1.2を調製する(1.3参照)。反応混合物を水と混合し、生成物をジクロロメタンで抽出し、そして、クロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール 100 / 0 ~ 90 / 10) によって精製する。分析用HPLC-MS(方法A) : RT = 0.87 分

40

【0054】

3. [2 - (4 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5⁴ - チエノ[3,2-d]ピリミジン - 4 - イル] - (3 - フルオロフェニル) - アミンの合成(実施例1.3)

【化17】



10

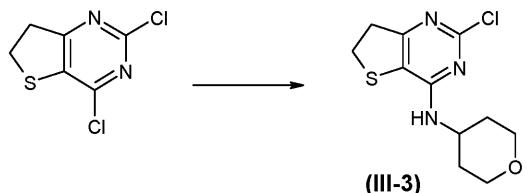
0.2 g の (IV-1) (1.2 参照) 及び 0.287 g の 2 - ピペラジン - 1 - イル - ベンゾオキサゾールから出発して、実施例 1.1 と同様に 0.31 g の実施例 1.3 を調製する (1.3 参照)。反応混合物を水と混合し、そして、生成物を吸引濾過する。分析用HPLC-MS (方法A) : RT = 1.23 分。

【0055】

4. [2 - (4 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - アミンの合成 (実施例 1.4)
4.1 (2 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - アミン (III-3) :

20

【化18】



30

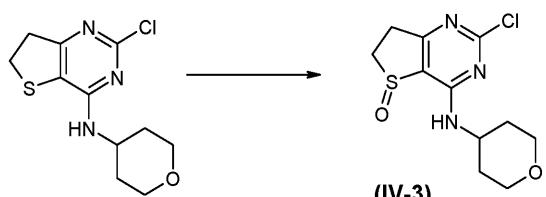
0.68 g の (II) を 6 mL のジオキサンに入れ、次いで、1.72 mL のジイソプロピルエチルアミンを添加し、続いて、0.6 g の 4 - アミノテトラヒドロピランを添加する。更なる反応が生じなくなるまで、反応混合物を 130 ℃ に加熱し、次いで、冷却し、濃縮する。超音波浴において生成物を水で処理し、固体を吸引濾過し、乾燥させる。0.66 g の (III-3) が得られる。分析用HPLC-MS (方法A) : RT = 1.08 分

【0056】

4.2 (2 - クロロ - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - アミン (IV-3)
:

40

【化19】



0.14 g の S - (-) - 1 , 1' - ビ - 2 - ナフトールを、アルゴン下で 5 mL のクロロホルムに入れ、次いで、0.072 mL のチタン (IV) - イソプロポキシド及び 0.087 mL の水を添加する。反応混合物を周囲温度で 45 分間攪拌する。次いで、25 mL のクロ

50

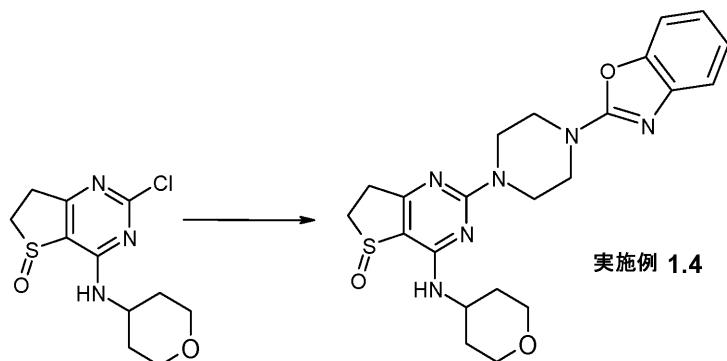
ロホルム中 0.66 g の (III-3) の懸濁液を添加する。反応混合物を -10 に冷却し、そして、60 分後、0.444 mL の tert-ブチルヒドロペルオキシド（デカン中 5 ~ 6 M）を滴下する。更なる反応が生じなくなるまで、反応混合物を -10 ~ -4 で更に攪拌し、水と混合する。ジクロロメタンで生成物を抽出し、そして、クロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル / メタノール 100 / 0 ~ 80 / 20）によって精製する。0.42 g の (IV-3) が固体の形態で得られる。分析用HPLC-MS（方法 A）：RT = 0.94 分。

【0057】

4.3 [2-(4-ベンゾオキサゾール-2-イル-ピペラジン-1-イル)-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]-（テトラヒドロピラン-4-イル）-アミン（実施例 1.4）

10

【化20】



20

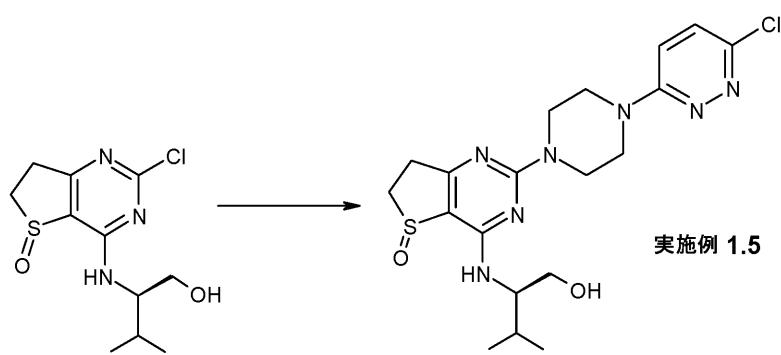
0.2 g の (IV-3) 及び 0.315 g の 2-ピペラジン-1-イル-ベンゾオキサゾールから出発して、0.3 g の実施例 1.4 を調製し、実施例 1.3 と同様に後処理する（3 参照）。分析用HPLC-MS（方法 A）：RT = 1.04 分。

【0058】

5. (R)-2-[2-[4-(6-クロロピリダジン-3-イル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-3-メチルブタン-1-オールの合成（実施例 1.5）

30

【化21】



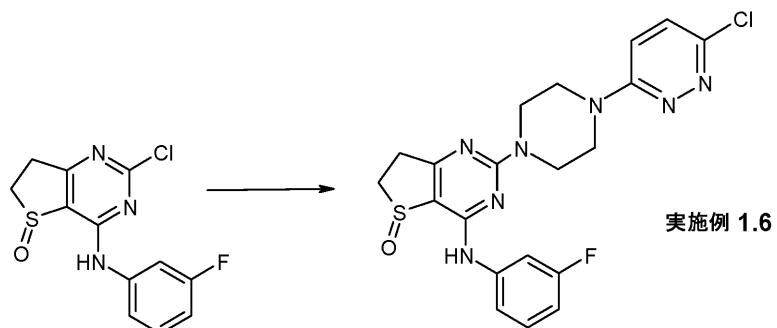
40

0.2 g の (IV-2)（2.2 参照）及び 0.287 g の 3-クロロ-6-ピペラジン-1-イル-ピリダジンから出発して、0.257 g の実施例 1.5 を調製し、実施例 1.3 と同様に後処理する（3 参照）。分析用HPLC-MS（方法 A）：RT = 0.98 分。

【0059】

6. {2-[4-(6-クロロピリダジン-3-イル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル}-（3-フルオロフェニル）-アミンの合成（実施例 1.6）

【化22】



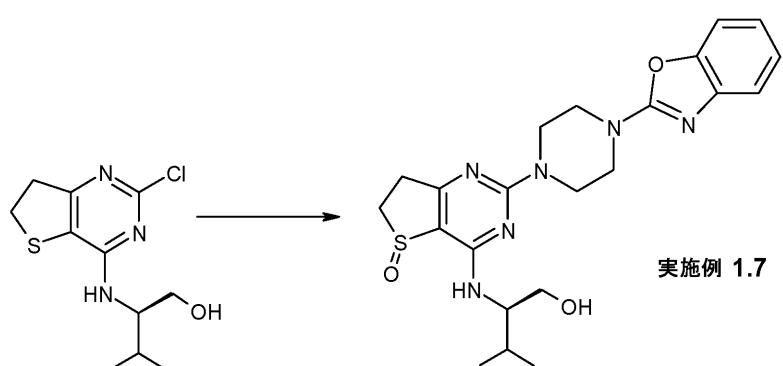
10

0.2gの(IV-1)(1.2参照)及び0.28gの3-クロロ-6-ピペラジン-1-イル-ピリダジンから出発して、実施例1.3と同様に0.31gの実施例1.6を調製する(3参照)。分析用HPLC-MS(方法A): RT = 1.12分。

【0060】

7. (R)-2-[2-(4-ベンゾオキサゾール-2-イル-ピペラジン-1-イル)-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-3-メチルブタン-1-オールの合成(実施例1.7)

【化23】



20

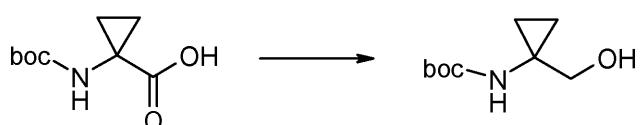
0.2gの(IV-2)(2.2参照)及び0.313gの2-ピペラジン-1-イル-ベンゾオキサゾールから出発して、実施例1.1と同様に0.16gの実施例1.7を調製する(1.3参照)。反応混合物を水と混合し、生成物をジクロロメタンで抽出し、そして、クロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/メタノール 100/0~80/20)によって精製する。分析用HPLC-MS(方法A): RT = 1.06分。

【0061】

8. (1-{2-[4-(5-クロロピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-シクロプロピル)-メタノールの合成(実施例1.8)

8.1 tert-ブチル(1-ヒドロキシメチルシクロプロピル)-カルバミダート:

【化24】



40

1gの1-(BOC-アミノ)-シクロプロパンカルボン酸を20mLのジメトキシエタンに溶解させ、-70℃に冷却する。次いで、0.65mLのN-メチルモルホリンを添加し、5mLのジメトキシエタン中0.71mLのクロロギ酸イソブチルを滴下する。反応混合物を-5℃に加熱する。沈殿物を吸引濾過する。溶出液を-15℃に冷却し、0.303

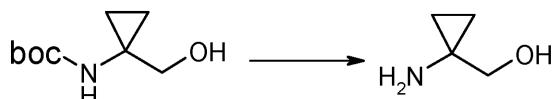
50

g の水素化ホウ素ナトリウムをゆっくり添加する。次いで、反応混合物を周囲温度で 30 分間攪拌し、水と混合し、生成物をジクロロメタンで抽出する。有機相を乾燥させ、そして、蒸発乾固させる。1.04 g の生成物が固体の形態で得られる。¹H NMR(400MHz, DMSO) : 1.36(9H, s); 0.61(2H, t); 0.52(2H, t)。

【0062】

8.2 1 - アミノシクロプロパンメタノール：

【化25】



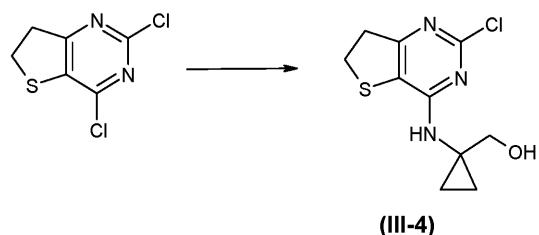
10

1.04 g の *tert* - ブチル (1 - ヒドロキシメチルシクロプロピル) - カルバミダートを 5 mL のジオキサンに入れる。2.5 mL のジオキサン中 HCl (4 mol/L) を滴下する。反応混合物を周囲温度で 15 時間攪拌する。溶媒を半分に濃縮し、沈殿した固体を吸引濾過する。0.5 g の生成物が塩酸塩として得られる。¹H NMR(400MHz, DMSO) : 5.27(1H, t); 0.91(2H, t); 0.71(2H, t)。

【0063】

8.3 [1 - (2 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - シクロプロピル] - メタノール (III-4) :

【化26】



20

1.4 g の (II) を 10 mL のジオキサンに入れ、次いで、先ず 3.6 mL のジイソプロピルエチルアミンを添加し、続いて、1 g の 1 - アミノシクロプロパンメタノール (8.2 参照) を添加する。更なる反応が生じなくなるまで、反応混合物を 160 °C に加熱し、次いで、冷却し、濃縮する。

【0064】

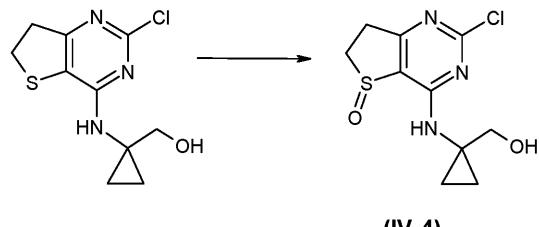
超音波浴において、シクロヘキサン / 酢酸エチル (8 : 2) で残留物を処理し、そして、固体を吸引濾過し、乾燥させる。1.24 g の (III-4) が固体の形態で得られる。

分析用HPLC-MS (方法A) : RT = 1.01 分。

【0065】

8.4 [1 - (2 - クロロ - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - シクロプロピル] - メタノール (IV-4) :

【化27】



40

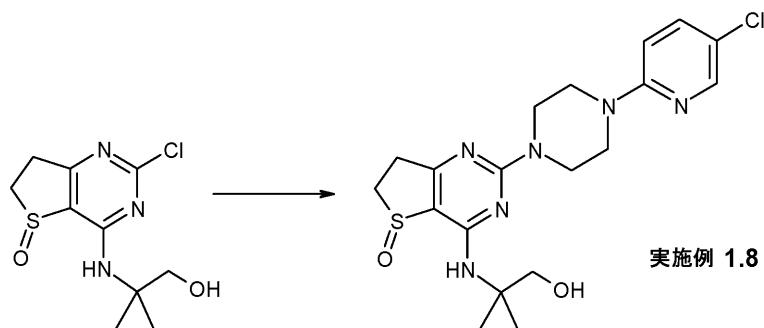
50

0.28 g の S - (-) - 1 , 1' - ビ - 2 - ナフトールを、アルゴン下で 20 mL のクロロホルムに入れ、次いで、0.14 mL のチタン(IV) - イソプロポキシド及び 0.17 mL の水を添加する。反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌する。次いで、40 mL のジクロロメタン及び 2 mL のメタノール中 1.2 g の (III-4) の懸濁液を添加する。反応混合物を -5 に冷却し、そして、30 分後、0.91 mL の tert - ブチルヒドロペルオキシド(デカン中 5 ~ 6 M) を滴下する。更なる反応が生じなくなるまで、反応混合物を -5 で更に攪拌し、NH₄OH で塩基性化する。水相をジクロロメタンで洗浄し、凍結乾燥させる。1 g の (IV-4) が固体の形態で得られる。分析用HPLC-MS(方法A) : RT = 0.85 分。

【0066】

8.5 { 1 - { 2 - [4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - シクロプロピル } - メタノールの合成(実施例1.8)

【化28】

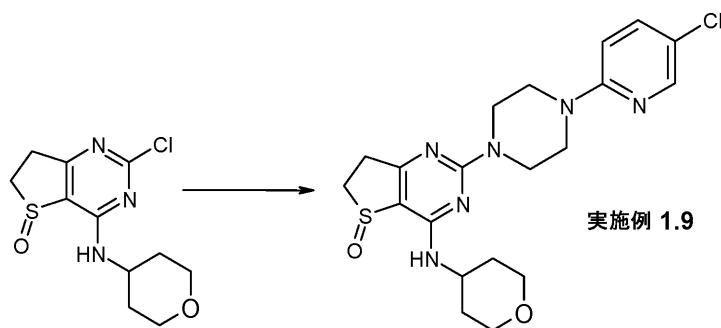


0.1 g の (IV-4) を 3 mL の N - メチル - 2 - ピロリドンに入れ、次いで、182 μL のジイソプロピルエチルアミン及び 0.08 g の 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - ピペラジンを添加する。更なる反応が生じなくなるまで、反応混合物をマイクロ波で 120 に加熱する。生成物をクロマトグラフィー(分取用HPLC、方法A)によって精製する。分析用HPLC-MS(方法B) : RT = 1.09 分

【0067】

9. { 2 - [4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - アミンの合成(実施例1.9)

【化29】



0.11 g の (IV-3)(4.2参照) 及び 0.083 g の 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - ピペラジンから出発して、実施例1.8と同様に 0.14 g の実施例1.9を調製し、そして、精製する(8.5参照)。分析用HPLC-MS(方法B) : RT = 1.14 分。

【0068】

10. { 2 - [4 - (3 - ジメチルアミノピリダジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 -

10

20

30

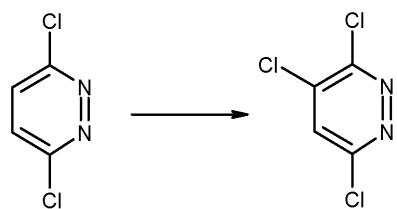
40

50

イル] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (3 - フルオロフェニル) - アミンの合成 (実施例 1 . 1 0)

10 . 1 3 , 4 , 6 - トリクロロピリダジン

【化 3 0】



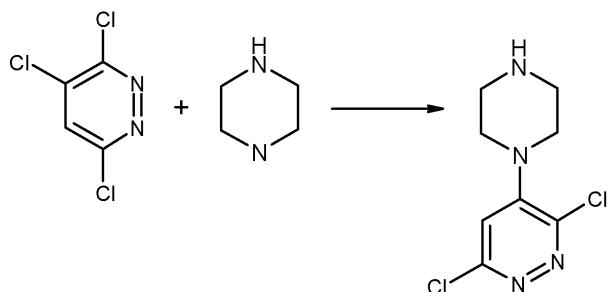
10

4.4 g の 3 , 6 - ジクロロピリダジン及び 2.2 g の三塩化アルミニウムを 140[○] に加熱する。この温度で、4 時間にわたって 10 . 6 L の塩素を反応混合物に管で送る。冷却した後、トルエンで生成物を抽出し、10 % の塩化ナトリウム溶液で洗浄し、そして、蒸留する (bp = 127 ~ 129[○]) 。 4.4 . 1 g の生成物が得られる。

【0069】

10 . 2 3 , 6 - ジクロロ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリダジン

【化 3 1】



20

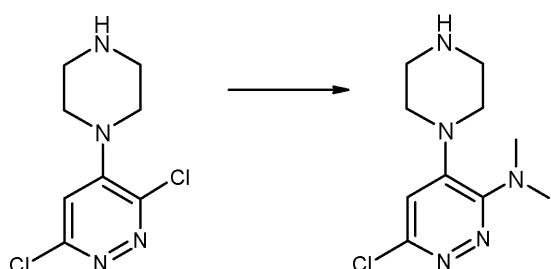
1.8 g の 3 , 4 , 6 - トリクロロ - ピリダジン及び 3.4 g のピペラジンを 100 mL のエタノールに懸濁させ、そして、周囲温度で 30 分間攪拌する。沈殿した固体を吸引濾過する。500 mL の水を母液に添加し、そして、沈殿した生成物を吸引濾過する。14 g の生成物が固体の形態で得られる。m.p. = 111 ~ 115[○] 。

30

【0070】

10 . 3 (6 - クロロ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリダジン - 3 - イル) - ジメチルアミン

【化 3 2】



40

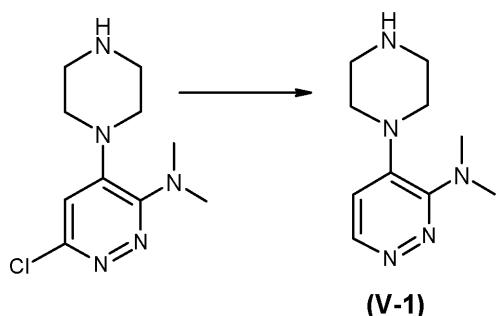
2.3 g の 3 , 6 - ジクロロ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリダジン及び 4.5 g のジメチルアミンを 200 mL のメタノールに懸濁させ、100[○] で 4 時間オートクレーブする。反応混合物を蒸発乾固させ、クロロホルムで生成物を抽出し、水酸化ナトリウム溶液で洗浄する。エーテルの HCl 溶液を用いて塩酸塩を沈殿させる。2.7 g の生成物が得られる。m.p. = 291[○] 。

【0071】

50

1 0 . 4 ジメチル - (4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリダジン - 3 - イル) - アミン (V - 1)

【化 3 3】



10

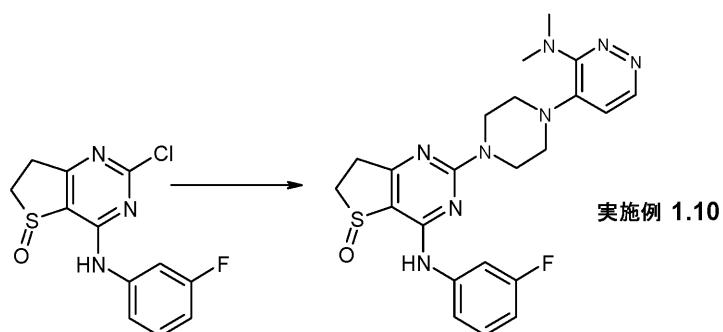
9.4 g の (6-クロロ-4-ピペラジン-1-イル-ピリダジン-3-イル)-ジメチルアミン塩酸塩及び7.3 g の酢酸ナトリウムを150 mLのメタノールに懸濁させ、周囲温度で1 g の10% Pd/Cを用いて水素化する。触媒を吸引濾過し、濾液を蒸発乾固させ、クロロホルムで生成物を抽出し、そして、水酸化ナトリウム溶液で洗浄する。エーテルのHCl溶液を用いて塩酸塩を沈殿させる。7 g の(V-1)が得られる。m.p.=335°。

[0 0 7 2]

20

10.5 { 2 - [4 - (3 - ジメチルアミノピリダジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (3 - フルオロフェニル) - アミンの合成 (実施例 1 . 10)

【化 3 4】



30

(IV-1) (1.2参照) (0.1mmol) を 750 μLのN-メチル-2-ピロリドン(NMP)及び50 μLのジイソプロピルエチルアミンに入れ、400 μLのNMP中(V-1) (0.1mmol) の溶液と混合し、そして、30分間マイクロ波で120℃に加熱する。次いで、600 μLのDMFを添加し、反応溶液をクロマトグラフィー(分取用HPLC-MS、方法A)によって精製し、そして、生成物の画分を凍結乾燥させる。実施例1.10がトリフルオロ酢酸塩として得られる。分析用HPLC-MS(方法C): RT = 1.61分。

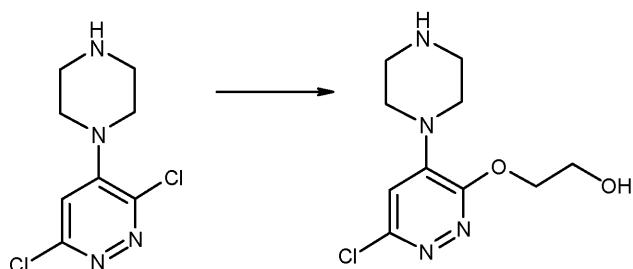
40

[0 0 7 3]

11. 6-クロロ-4-[4-((3-フルオロフェニルアミノ)-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル]-ピペラジン-1-イル}-ピリダジン-3-オールの合成(実施例1.11)

1 1 . 1 (6 - クロロ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリダジン - 3 - イルオキシ) - エタノール

【化35】



10

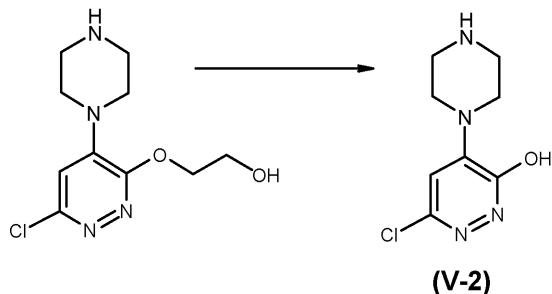
23 g の 3, 6 - ジクロロ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリダジン (10.2 参照) を 100 mL の エチレングリコール に 懸濁させ、100 mL の エチレングリコール 中 2.3 g の ナトリウム の 懸濁液 に 滴下する。反応混合物を 3 時間 100 °C に 加熱し、蒸発乾固させる。残留物を アセトニトリル に 懸濁させ、そして、 固体を 吸引濾過する。母液を 蒸発乾固させ、生成物を ジクロロメタン で 抽出し、そして、濃 NaOH で 洗浄する。生成物を エタノール に 懸濁させ、 フマル酸 を 用いて フマル酸塩 として 沈殿させる。13 g の 生成物 が 得られる。m.p. = 179

【0074】

11.2 6 - クロロ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリダジン - 3 - オール (V-2)

20

【化36】



(V-2)

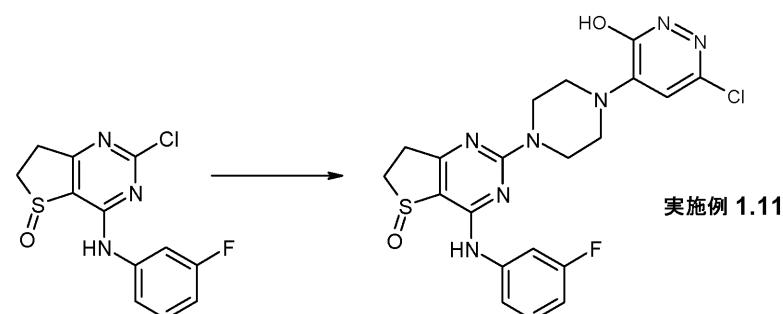
15 g の (6 - クロロ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリダジン - 3 - イルオキシ) - エタノール フマル酸塩 を 90 mL の 臭化水素 (48%) に 懸濁させる。反応混合物を 還流 温度で 1 時間 搅拌し、そして、蒸発乾固させる。19 g の 生成物 が 臭化水素酸塩 として 得られる。m.p. = 35 °C。

30

【0075】

11.3 6 - クロロ - 4 - {4 - [4 - (3 - フルオロフェニルアミノ) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - 5⁴ - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピペラジン - 1 - イル} - ピリダジン - 3 - オール (実施例 1.11)

【化37】



実施例 1.11

40

(IV-1) (1.2 参照) 及び (V-2) から 出発して、実施例 1.10 と 同様に 実施例 1.11 を 調製し、そして、 精製する (10.5 参照)。分析用 HPLC-MS (方法 C) : R

50

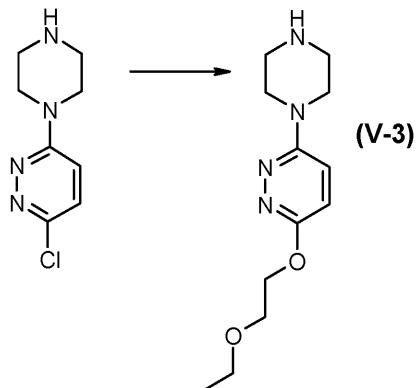
T = 1 . 8 6 分。

【0076】

12. (2 - {4 - [6 - (2 - エトキシエトキシ) - ピリダジン - 3 - イル] - ピペラジン - 1 - イル} - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) - (3 - フルオロフェニル) - アミンの合成 (実施例 1 . 1 2)

12. 1 3 - エトキシエトキシ - 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリダジン (V - 3)

【化38】



10

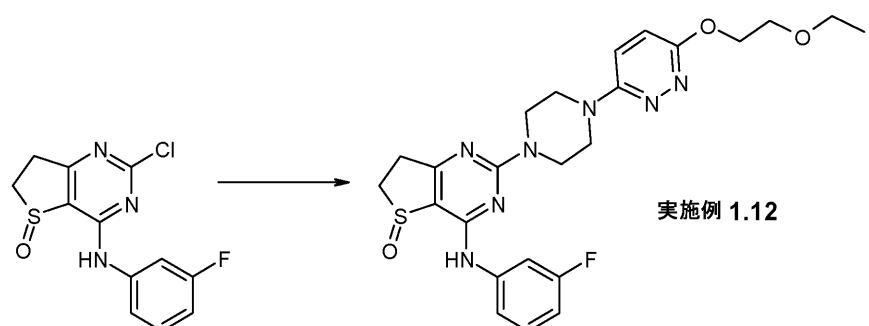
20

30mLの水中の18gの3 - クロロ - 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリダジン及び30gの水酸化カリウムを180mLのエチルグリコールに懸濁させ、そして、還流温度で4時間攪拌する。反応混合物を蒸発乾固させる。生成物をジエチルエーテルで抽出し、濃炭酸カリウム溶液で洗浄し、そして蒸留する (bp = 190)。18gの(V - 3)が得られる。

【0077】

12. 2 (2 - {4 - [6 - (2 - エトキシエトキシ) - ピリダジン - 3 - イル] - ピペラジン - 1 - イル} - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) - (3 - フルオロフェニル) - アミン (実施例 1 . 1 2)

【化39】



30

40

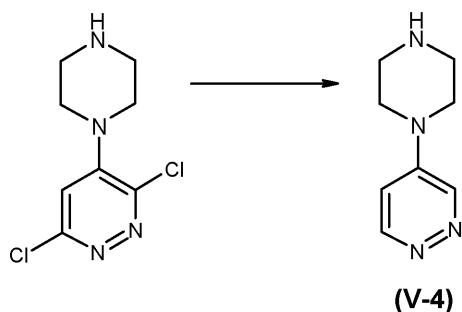
(IV - 1) (1 . 2 参照) 及び (V - 3) から出発して、実施例 1 . 1 0 と同様にトリフルオロ酢酸塩として実施例 1 . 1 2 を調製し、そして、精製する (10 . 5 参照)。分析用HPLC-MS (方法 C) : RT = 1 . 6 6 分。

【0078】

13. (3 - フルオロフェニル) - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリダジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミンの合成 (実施例 1 . 1 3)

13. 1 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリダジン (V - 4)

【化40】



10

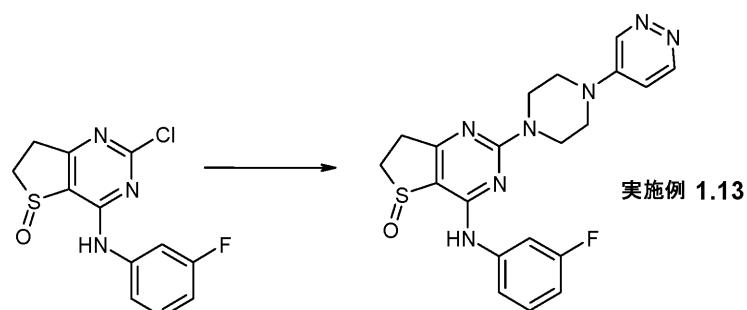
9.3 g の 3,6 - ジクロロ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリダジン (10.2 参照) 及び 6.5 g の酢酸ナトリウムを 100 mL のメタノールに懸濁させ、周囲温度で 1 g の 10% Pd / C を用いて水素化する。触媒を吸引濾過し、そして、濾液を蒸発乾固させる。生成物をクロロホルムで抽出し、水酸化ナトリウム溶液で洗浄し、そして、エーテルの HCl 溶液を用いて塩酸塩として沈殿させる。8.6 g の (V-4) が得られる。m.p. > 300。

【0079】

13.2 (3 - フルオロフェニル) - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリダジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 6,7 - ジヒドロ - 5H - 5⁴ - チエノ [3,2-d] ピリミジン - 4 - イル] アミン (実施例 1.13)

20

【化41】



30

(IV-1) (1.2 参照) 及び (V-4) から出発して、実施例 1.10 と同様にトリフルオロ酢酸塩として実施例 1.13 を調製し、そして、精製する (10.5 参照)。分析用 HPLC-MS (方法 C) : RT = 1.54 分。

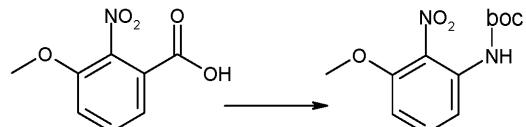
【0080】

14. (R) - 2 - {2 - [4 - (4 - メトキシ - 1 - メチル - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6,7 - ジヒドロ - 5H - 5⁴ - チエノ [3,2-d] ピリミジン - 4 - イルアミノ} - 3 - メチルブタン - 1 - オールトリフルオロ酢酸塩の合成 (実施例 1.14)

40

14.1 tert - ブチル (3 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル) - カルバミダート

【化42】



10 g の 3 - メトキシ - 2 - ニトロ安息香酸及び 7 mL のトリエチルアミンを 100 mL の tert - ブタノールに入れ、そして、11 mL のジフェニルホスホリルアジドを滴下する。次

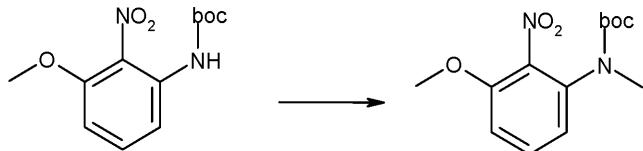
50

いで、反応混合物を還流温度で6時間攪拌し、そして、蒸発乾固させる。生成物を酢酸エチルで抽出し、次いで、10%のクエン酸、飽和炭酸水素ナトリウム、及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄する。12.4gの生成物が固体として得られる。m.p.=90。

【0081】

14.2 tert-ブチル(3-メトキシ-2-ニトロフェニル)-メチルカルバミダート

【化43】



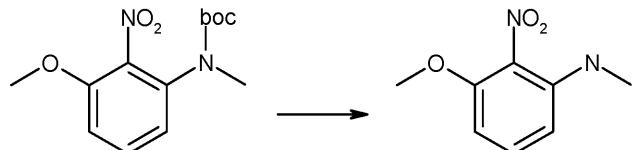
10

12.2gのtert-ブチル(3-メトキシ-2-ニトロフェニル)-メチルカルバミダートを80mLのジメチルホルムアミドに入れ、0で冷却する。2.4gの水素化ナトリウム(鉛油中50%)をゆっくり添加する。反応混合物を0で30分間攪拌する。次いで、3.1mLのヨウ化メチルを滴下する。反応混合物を周囲温度で2時間攪拌し、水と混合する。生成物を酢酸エチルで抽出する。12.5gの生成物が油状物として得られる。

【0082】

14.3 (3-メトキシ-2-ニトロフェニル)-メチルアミン

【化44】



20

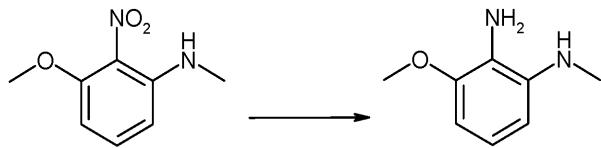
12.5gのtert-ブチル(3-メトキシ-2-ニトロフェニル)-メチルカルバミダート及び78mLの塩酸(4M)を300mLの酢酸エチルに懸濁させ、60で5時間加熱する。反応混合物を蒸発乾固させ、残留物を炭酸水素ナトリウム飽和溶液と合わせ、そして、生成物を酢酸エチルで抽出する。7.5gの生成物が固体の形態で得られる。m.p.=58~59。

30

【0083】

14.4 3-メトキシ-N¹-メチルベンゼン-1,2-ジアミン

【化45】



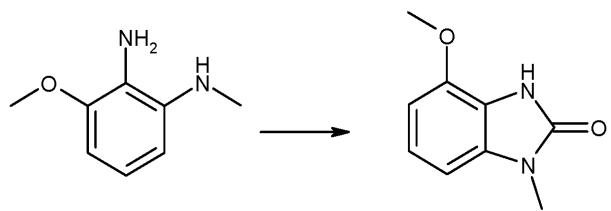
40

7.4gの(3-メトキシ-2-ニトロフェニル)-メチルアミンを150mLの酢酸エチルに懸濁させ、そして、圧力50psi及び周囲温度で1gの10%Pd/Cを用いて水素化する。4.5時間後、触媒を吸引濾過し、濾液を蒸発乾固させる。5.9gの生成物が油状物として得られる。

【0084】

14.5 4-メトキシ-1-メチル-1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オン

【化46】



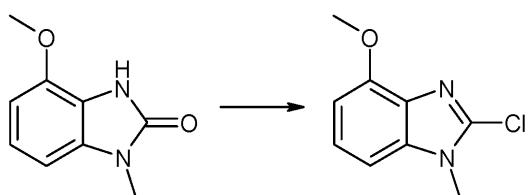
5.9 g の 3 - メトキシ - N 1 - メチルベンゾール - 1 , 2 - ジアミンを 70 mL のテトラヒドロフランに懸濁させ、6.3 g の N , N ' - カルボニルジイミダゾールを添加する。反応混合物を周囲温度で 5 時間攪拌し、水と混合し、そして、生成物を酢酸エチルで抽出する。3.9 g の生成物が固体として得られる。

10

【0085】

14.6 2 - クロロ - 4 - メトキシ - 1 - メチル - 1H - ベンズイミダゾール

【化47】



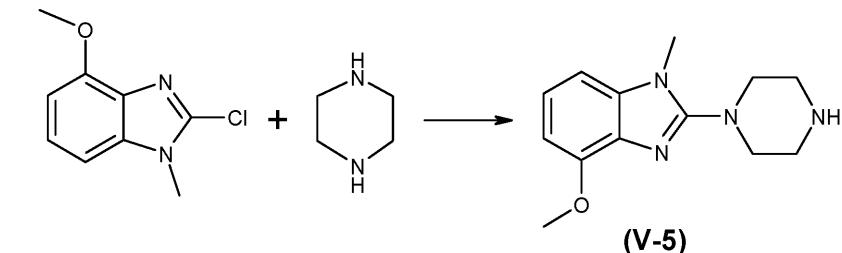
20

3.7 g の 4 - メトキシ - 1 - メチル - 1 , 3 - ジヒドロベンズイミダゾール - 2 - オンを 15 mL のオキシ塩化リンに懸濁させる。還流温度で 3 時間反応混合物を攪拌し、氷水をゆっくり添加し、そして、混合物を濃アンモニアでアルカリ性にする。沈殿した生成物を吸引濾過する。3.6 g の生成物が固体の形態で得られる。m.p. = 118 ~ 119。

【0086】

14.7 4 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - ベンズイミダゾール (V-5)

【化48】



30

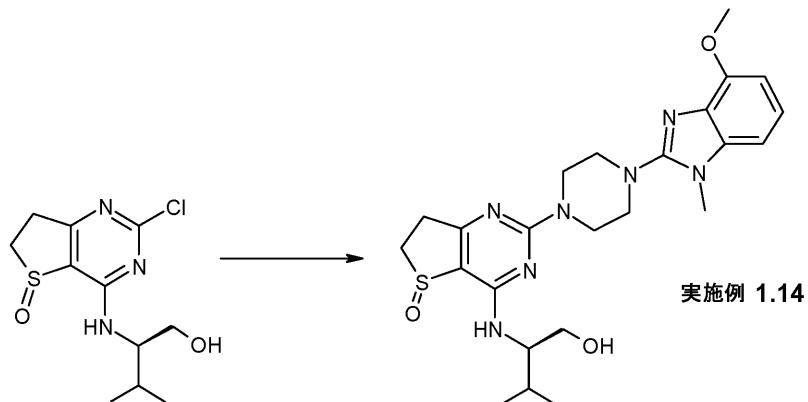
2 g の 2 - クロロ - 4 - メトキシ - 1 - メチル - 1H - ベンズイミダゾール及び 4.4 g のピペラジンを 20 mL の n - ブタノールに懸濁させ、そして、還流温度で 5 時間攪拌する。反応混合物を蒸発乾固させ、そして、クロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール 10 : 1）によって生成物を精製する。1.6 g の (V-5) が固体の形態で得られる。m.p. = 147。

40

【0087】

14.8 (R) - 2 - { 2 - [4 - (4 - メトキシ - 1 - メチル - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 3 - メチルブタン - 1 - オール (実施例 1 . 14)

【化49】



10

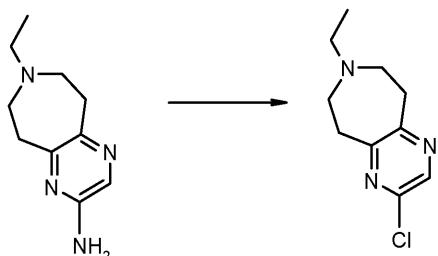
(IV-2) (2.2参照) 及び (V-5) から出発して、実施例1.10と同様にトリフルオロ酢酸塩として実施例1.14を調製し、そして、精製する(10.5参照)。分析用HPLC-MS(方法C): RT = 1.5分。

【0088】

15. (R)-2-[2-[4-(7-エチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[2,3-d]アゼピン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-3-メチルブタン-1-オールの合成(実施例1.15)
15. 1 2-クロロ-7-エチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[2,3-d]アゼピン

20

【化50】



30

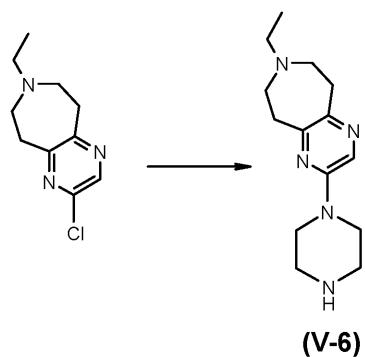
26.5gの7-エチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[2,3-d]アゼピン-2-イルアミン(US4409220)を130mLの濃塩酸に懸濁させ、0.1gの臭化銅(I)と合わせ、そして、-5℃に冷却する。14mLの水中11gの亜硝酸ナトリウムの懸濁液をゆっくりと滴下する。反応混合物を周囲温度で15時間攪拌し、そして、ほとんど蒸発乾固させる。残留物を氷水及び炭酸カリウムにゆっくり添加する。生成物をジクロロメタンで抽出し、エーテルのHCl溶液を用いて塩酸塩として沈殿させる。14.3gの生成物が得られる。m.p.=258~262℃。

40

【0089】

15. 2-7-エチル-2-ピペラジン-1-イル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[2,3-d]アゼピン(V-6)

【化51】



10

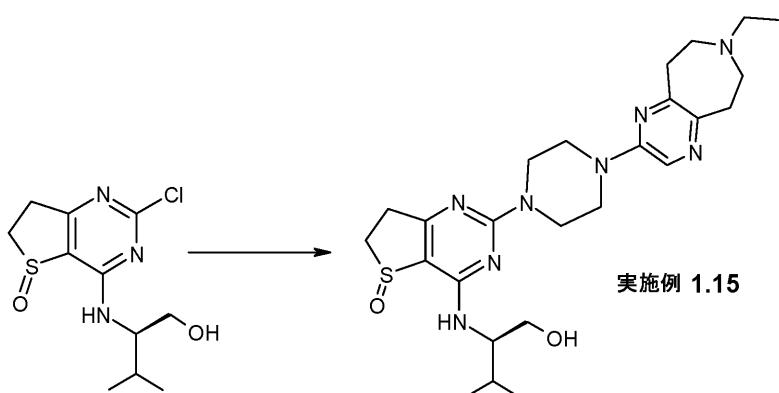
3 g の 2 - クロロ - 7 - エチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピラジノ [2 , 3 - d] アゼピンを 23 . 3 g の ピペラジンと合わせ、そして、混合物を 5 時間 145 に加熱する。過剰のピペラジンを蒸留して除き、そして、残留物をジクロロメタン及びメタノールで処理する。沈殿した任意の生成物を吸引濾過し、そして、クロマトグラフィー (A 1 o x、ジオキサン / トルエン / メタノール / NH₄OH 50 / 20 / 20 / 2) によって精製する。1 . 95 g の生成物が得られる。

【0090】

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

20

【化52】



30

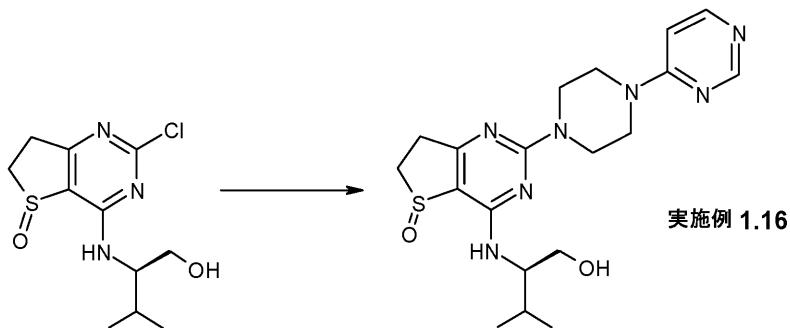
(IV - 2) (2 . 2 参照) 及び (V - 6) から出発して、実施例 1 . 10 と同様にトリフルオロ酢酸塩として実施例 1 . 15 を調製し、そして、精製する (10 . 5 参照) 。分析用HPLC-MS (方法 C) : RT = 1 . 38 分。

【0091】

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

40

【化53】



10

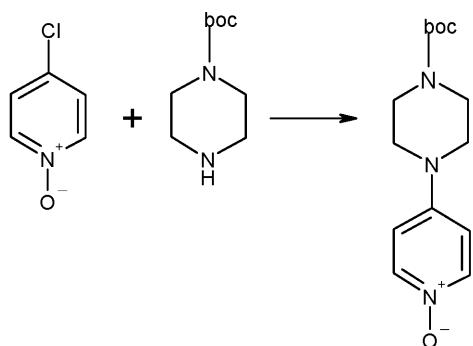
(IV-2)(2.2参照)及び4-ピペラジン-1-イル-ピリミジン(J. Org. Chem. 1953, 1484)から出発して、実施例1.10と同様にトリフルオロ酢酸塩として実施例1.16を調製し、そして、精製する(10.5参照)。分析用HPLC-MS(方法C): RT = 1.31分。

【0092】

17. 4 - { 4 - [4 - ((R) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチルプロピルアミノ) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピペラジン - 1 - イル } - ピリジン - 2 - オールの合成(実施例1.17)
17. 1 4 - (1 - オキシピリジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - BOC:

20

【化54】



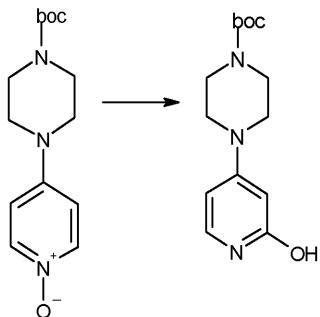
30

3 g の 4 - クロロピリジン - N - オキシド及び 13.2 g のピペラジン - 1 - BOC を 4 時間 90 °C に加熱する。クロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール / アンモニア 90 / 10 / 1)によって生成物を精製する。2.9 g の生成物が固体の形態で得られる。

【0093】

17. 2 4 - (2 - ヒドロキシピリジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - BOC

【化55】



40

1.75 g の 4 - (1 - オキシピリジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - BOC を 1.5

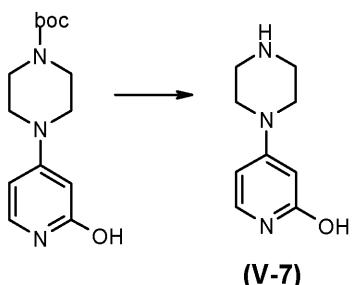
50

mLの無水酢酸に懸濁させ、24時間150℃に加熱する。反応混合物を蒸発乾固させ、そして、クロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／メタノール／アンモニア 95 / 5 / 0.5）によって生成物を精製する。0.51gの生成物が固体の形態で得られる。

【0094】

17.3 4-(ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-オール (V-7)

【化56】



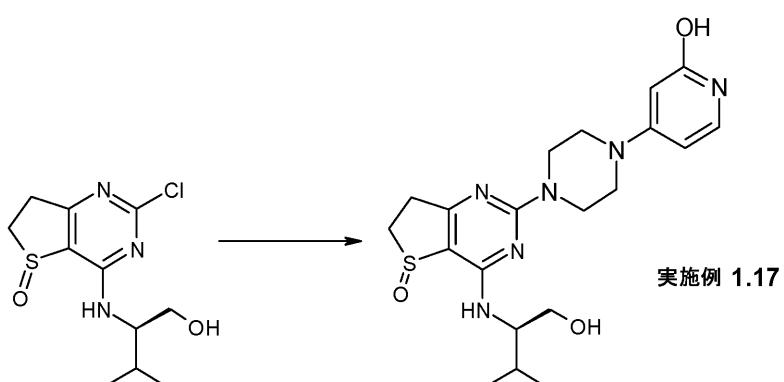
10

0.51gの4-(2-ヒドロキシピリジン-4-イル)-ピペラジン-1-BOC及び2mLのトリフルオロ酢酸を15mLのジクロロメタンに懸濁させ、周囲温度で2時間攪拌する。反応混合物を蒸発乾固させる。1gの(V-7)が油状物として得られる。¹H NMR (400MHz, DMSO): 7.30(1H, d); 5.99(1H, dd); 5.34(1H, d)。

【0095】

17.4 {4-[4-[(R)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピルアミノ]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル]-ピペラジン-1-イル}-ピリジン-2-オール (実施例1.17)

【化57】



20

30

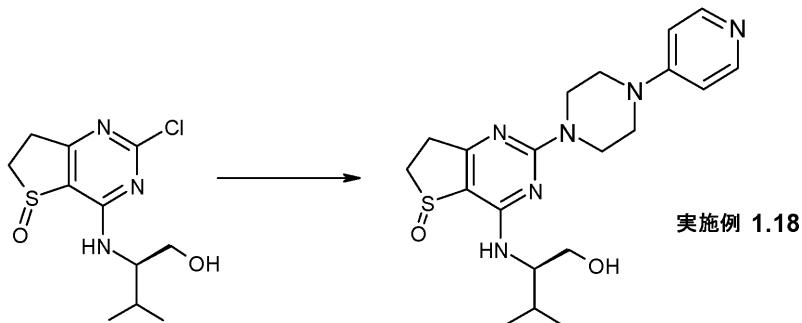
(IV-2) (2.2参照) 及び (V-7) から出発して、実施例1.10と同様に実施例1.17を調製し、そして、精製する (10.5参照)。分析用HPLC-MS (方法C) : R T = 1.37分

【0096】

18. (R)-3-メチル-2-[5-オキソ-2-(4-ピリジン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-ブタン-1-オールトリフルオロ酢酸塩の合成 (実施例1.18)

40

【化58】



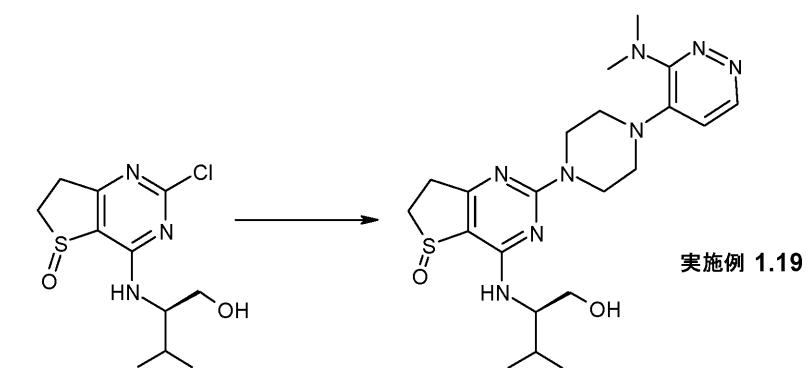
10

(IV-2)(2.2参照)及び1-ピリジン-4-イル-ピペラジンから出発して、実施例1.10と同様にトリフルオロ酢酸塩として実施例1.18を調製し、そして、精製する(10.5参照)。分析用HPLC-MS(方法C): RT = 1.33分

【0097】

19. (R)-2-{2-[4-(3-ジメチルアミノピリダジン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-3-メチルブタン-1-オールの合成(実施例1.19)

【化59】



20

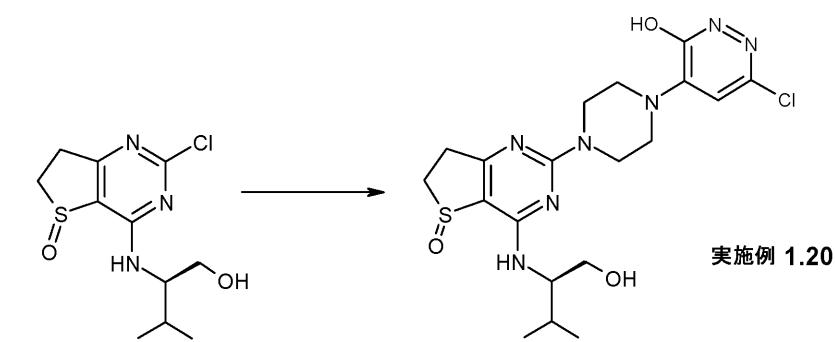
30

(IV-2)(2.2参照)及び(V-1)(10.4参照)から出発して、実施例1.10と同様にトリフルオロ酢酸塩として実施例1.19を調製し、そして、精製する(10.5参照)。分析用HPLC-MS(方法C): RT = 1.37分。

【0098】

20. 6-クロロ-4-{4-[4-((R)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピルアミノ)-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル]-ピペラジン-1-イル}-ピリダジン-3-オールの合成(実施例1.20)

【化60】



40

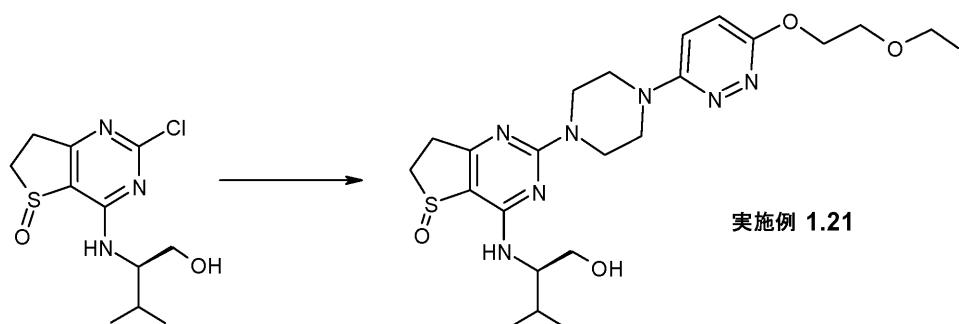
50

(IV-2) (2.2参照) 及び (V-2) (11.2参照) から出発して、実施例1.10と同様に実施例1.20を調製し、そして、精製する(10.5参照)。分析用HPLC-MS(方法C) : RT = 1.55分。

【0099】

21. (R)-2-[2-{4-[6-(2-エトキシエトキシ)-ピリダジン-3-イル]-ピペラジン-1-イル}-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-3-メチルブタン-1-オールの合成(実施例1.21)

【化61】

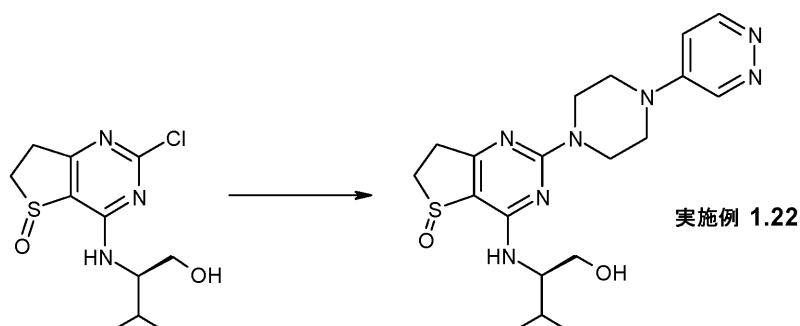


(IV-2) (2.2参照) 及び (V-3) (12.1参照) から出発して、実施例1.10と同様にトリフルオロ酢酸塩として実施例1.21を調製し、そして、精製する(10.5参照)。分析用HPLC-MS(方法C) : RT = 1.45分。

【0100】

22. (R)-3-メチル-2-[5-オキソ-2-(4-ピリダジン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-ブタン-1-オールの合成(実施例1.22)

【化62】



(IV-2) (2.2参照) 及び (V-4) (13.1参照) から出発して、実施例1.10と同様にトリフルオロ酢酸塩として実施例1.22を調製し、そして、精製する(10.5参照)。分析用HPLC-MS(方法C) : RT = 0.56分。

【0101】

23. {1-[5-オキソ-2-(4-ピリミジン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-シクロプロピル}-メタノールトリフルオロ酢酸塩の合成(実施例1.23)

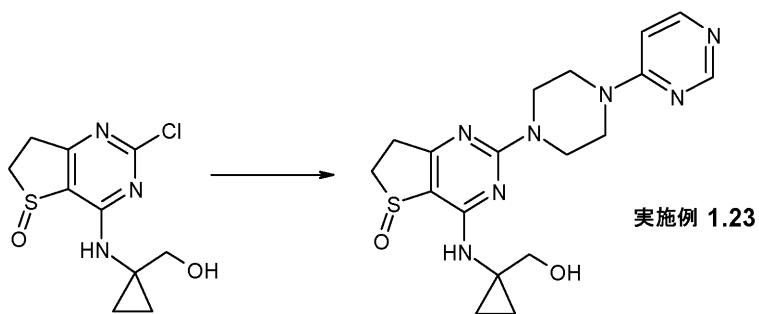
10

20

30

40

【化63】



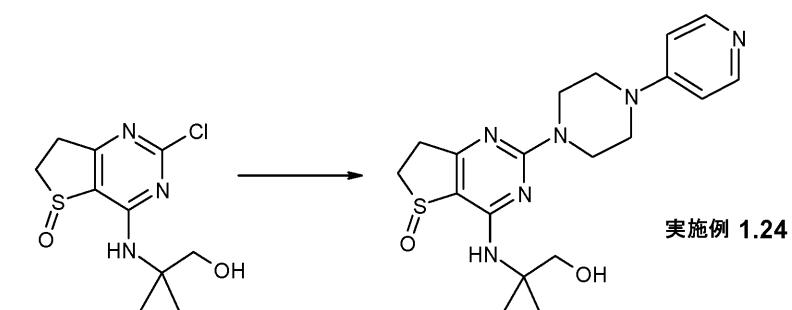
10

(IV-4) (8.4参照) 及び 4-ピペラジン-1-イル-ピリミジン (J. Org. Chem. 1953, 1484) から出発して、実施例 1.10 と同様にトリフルオロ酢酸塩として実施例 1.23 を調製し、そして、精製する (10.5 参照)。分析用HPLC-MS (方法 C) : RT = 1.29 分。

【0102】

24. {1-[5-オキソ-2-(4-ピリジン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-シクロプロピル}-メタノールトリフルオロ酢酸塩の合成 (実施例 1.24)

【化64】



20

30

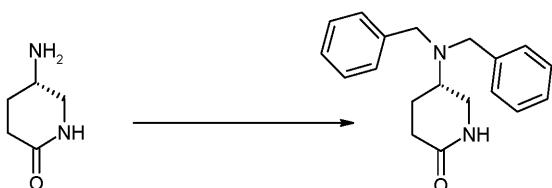
(IV-4) (8.4 参照) 及び 1-ピリジン-4-イル-ピペラジンから出発して、実施例 1.10 と同様にトリフルオロ酢酸塩として実施例 1.24 を調製し、そして、精製する (10.5 参照)。分析用HPLC-MS (方法 C) : RT = 1.29 分。

【0103】

25. (S)-1-メチル-5-[5-オキソ-2-(4-ピリミジン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-ピペリジン-2-オンの合成 (実施例 1.25)

25.1 (S)-5-ジベンジルアミノピペリジン-2-オン:

【化65】



40

0.600 g の (S)-アミノ-デルタ-バレロラクタム塩酸塩、0.970 mL の臭化ベンジル及び 1.5 g の炭酸水素ナトリウムを 3.0 mL のエタノールに懸濁させる。次いで、反応混合物を 80 度で 8 時間攪拌し、次いで、蒸発乾固させる。残留物を水に懸濁させ、生成物をジクロロメタンで抽出し、そして、クロマトグラフィー (シリカゲル、ジ

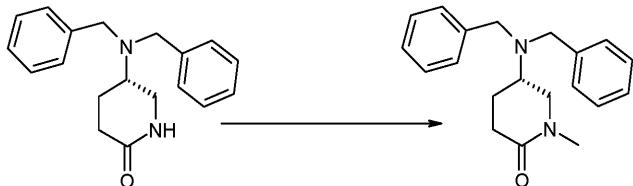
50

クロロメタン / メタノール 100 / 0 ~ 95 / 5) によって精製する。0.500 g の生成物が油状物として得られる。分析用HPLC-MS(方法A): RT = 1.01分

【0104】

25.2 (S)-5-ジベンジルアミノ-1-メチルピペリジン-2-オン:

【化66】



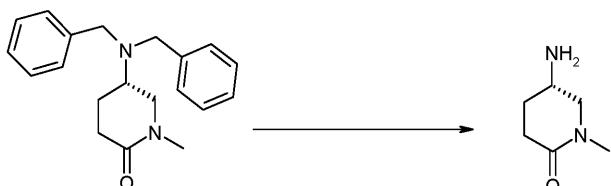
10

0.500 g の (S)-5-ジベンジルアミノピペリジン-2-オンを 15 mL のテトラヒドロフランに懸濁させる。氷浴で冷却しながら、0.175 g のカリウム-tert-ブトキシドを添加する。次いで、反応混合物を周囲温度で 30 分間攪拌する。氷浴で冷却しながら、0.095 mL のヨウ化メチルを添加する。次いで、反応混合物を周囲温度で 48 時間攪拌し、次いで、NaCl 飽和溶液と合わせる。生成物を酢酸エチルで抽出する。0.450 g の生成物が油状物として得られる。分析用HPLC-MS(方法A): RT = 1.07分

【0105】

25.3 (S)-5-アミノ-1-メチルピペリジン-2-オン:

【化67】



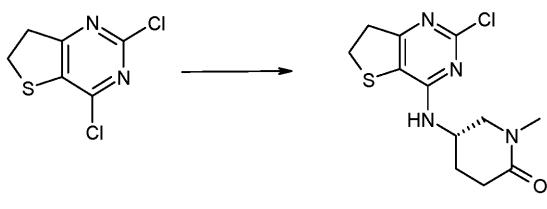
20

0.450 g の (S)-5-ジベンジルアミノ-1-メチルピペリジン-2-オンを 25 mL のメタノールに懸濁させ、そして、圧力 3 bar 及び温度 60 度で 0.150 g の 10 % Pd/C を用いて水素化させる。16 時間後、吸引濾過により触媒を除去し、濾液を蒸発乾固させる。0.190 g の生成物が油状物として得られる。¹H NMR(400MHz, DMSO): 2.76(3H, s)。

【0106】

25.4 (S)-5-(2-クロロ-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-1-メチルピペリジン-2-オン(III-5):

【化68】



(III-5)

40

0.27 g の (II) を 3 mL のジオキサンに入れ、次いで、0.45 mL のジイソプロピルエチルアミン及び 0.25 g の (S)-5-アミノ-1-メチルピペリジン-2-オンを添加する。更なる反応が生じなくなるまで、反応混合物を 130 度に加熱し、次いで、冷却し、濃縮する。生成物をジクロロメタンで抽出し、そして、クロマトグラフィー(分取用HPLC、方法B)によって精製する。0.26 g の (III-5) が固体の形態で得られる

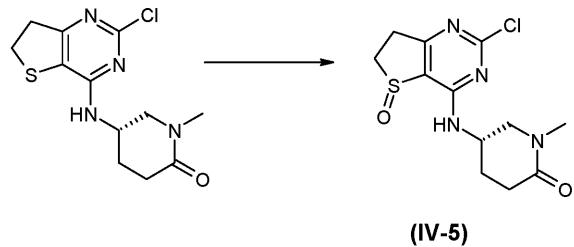
50

。分析用HPLC-MS(方法A)：RT = 1.06分。

【0107】

25.5(S)-5-(2-クロロ-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-1-メチルピペリジン-2-オン(IV-5)：

【化69】



10

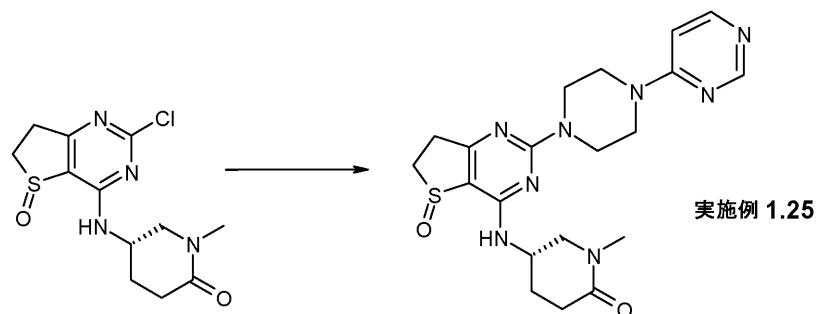
0.04gのS-(-)-1,1'-ビ-2-ナフトールを、アルゴン下で5mLのクロロホルムに入れ、次いで、0.02mLのチタン(IV)-イソプロポキシド及び0.025mLの水を添加する。反応混合物を周囲温度で1時間攪拌する。次いで、4mLのジクロロメタン中0.2gの(III-5)の懸濁液を添加する。反応混合物を-5℃に冷却し、そして、20分後、0.12mLのtert-ブチルヒドロペルオキシド(デカン中5~6M)を滴下する。更なる反応が生じなくなるまで、反応混合物を-5℃で更に攪拌し、NH₄OHで塩基性化する。ジクロロメタンで生成物を抽出し、そして、クロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/メタノール 100/0~60/40)によって精製する。0.09gの(IV-5)が固体の形態で得られる。分析用HPLC-MS(方法A)：RT = 0.83分。

20

【0108】

25.6(S)-1-メチル-5-[5-オキソ-2-(4-ピリミジン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-ピペリジン-2-オンの合成(実施例1.25)

【化70】



30

(IV-5)及び4-ピペラジン-1-イル-ピリミジン(J. Org. Chem. 1953, 1484)から出発して、実施例1.10と同様にトリフルオロ酢酸塩として実施例1.25を調製し、そして、精製する(10.5参照)。分析用HPLC-MS(方法C)：RT = 1.28分

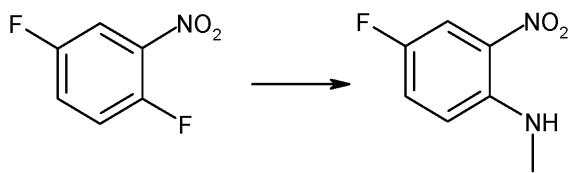
40

【0109】

26.{2-[4-(5-フルオロ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル}-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アミンの合成(実施例1.26)

26.1(4-フルオロ-2-ニトロフェニル)-メチルアミン

【化71】



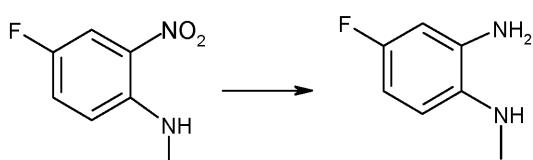
氷で冷却しながら、7.3 g の 1,4 - デフルオロ - 2 - ニトロベンゼンを 30 mL の 40 % メチルアミン水溶液にゆっくり添加し、反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌する。沈殿した生成物を吸引濾過し、そして、水及びエタノールから再結晶化させる。6.3 g の生成物が固体の形態で得られる。m.p. = 74 ~ 76。

10

【0110】

26.2 4 - フルオロ - N¹ - メチルベンゾール - 1,2 - デアミン

【化72】



20

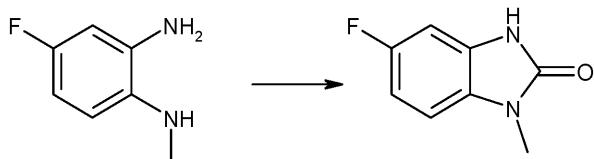
6.2 g の (4 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - メチルアミンを 200 mL の酢酸エチルに懸濁させ、圧力 5 bar 及び周囲温度で 1 g のラネーニッケルを用いて水素化する。4.5 時間後、吸引濾過により触媒を除去し、濾液を蒸発乾固させる。3.9 g の生成物が油状物として得られる。

20

【0111】

26.3 5 - フルオロ - 1 - メチル - 1,3 - デヒドロベンズイミダゾール - 2 - オン

【化73】



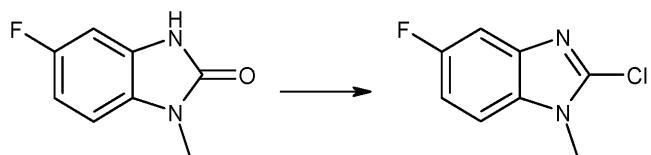
30

6 g の 4 - フルオロ - N¹ - メチルベンゾール - 1,2 - デアミンを 200 mL のテトラヒドロフランに懸濁させ、7.1 g の N, N' - カルボニルジイミダゾールを添加する。反応混合物を周囲温度で 48 時間攪拌し、そして、沈殿した生成物を吸引濾過し、ジオキサンから再結晶化させる。3.9 g の生成物が固体の形態で得られる。m.p. = 207。

【0112】

26.4 2 - クロロ - 5 - フルオロ - 1 - メチル - 1H - ベンズイミダゾール

【化74】



40

3.9 g の 5 - フルオロ - 1 - メチル - 1,3 - デヒドロ - ベンズイミダゾール - 2 - オンを 80 mL のオキシ塩化リンに懸濁させ、反応混合物を還流温度で 2 時間攪拌する。50 mL のジエチルアニリンを添加する。反応混合物を還流温度でさらに 10 分間攪拌し、それに氷水をゆっくり添加する。生成物をジクロロメタンで抽出し、そして、クロマトグラ

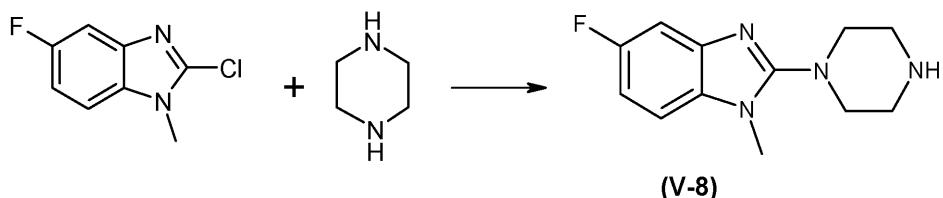
50

フィー（シリカゲル、シクロヘキサン、塩化メチレン／アセトン 20 / 1）によって精製する。1.4 g の生成物が固体の形態で得られる。m.p. = 138 ~ 141。

【0113】

26.5 5 - フルオロ - 1 - メチル - 2 - ピペラジン - 1 - イル - 1H - ベンズイミダゾール (V-8)

【化75】



10

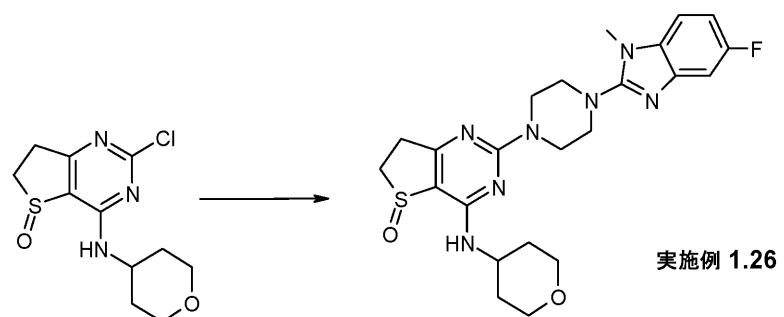
0.7 g の 2 - クロロ - 5 - フルオロ - 1 - メチル - 1H - ベンズイミダゾール及び 1.3 g のピペラジンを 10 mL の n - ブタノールに懸濁させ、そして、周囲温度で 48 時間攪拌する。反応混合物を蒸発乾固させ、そして、クロマトグラフィー（酸化アルミニウム、塩化メチレン／メタノール 10 / 1）によって生成物を精製する。0.73 g の (V-8) が固体の形態で得られる。¹H NMR (400MHz, DMSO): 6.9 (1H, t); 3.6 (3H, s)。

【0114】

26.6 { 2 - [4 - (5 - フルオロ - 1 - メチル - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - アミン (実施例 1 . 26)

20

【化76】



30

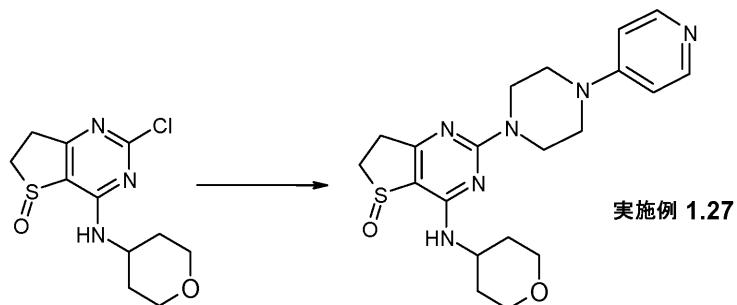
(IV-3) (4.2 参照) 及び (V-8) から出発して、実施例 1.10 と同様に実施例 1.26 を調製し、そして、精製する (10.5 参照)。分析用HPLC-MS (方法 C) : R T = 1.48 分

【0115】

27. [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - アミンの合成 (実施例 1 . 27)

40

【化77】



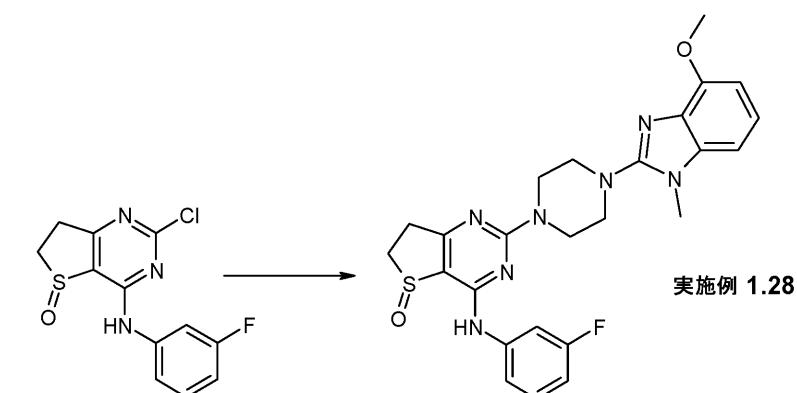
10

(IV-3) (4.2参照) 及び 1-ピリジン-4-イル-ピペラジンから出発して、実施例1.5と同様にトリフルオロ口酢酸塩として実施例1.27を調製し、そして、精製する(10.5参照)。分析用HPLC-MS(方法C): RT = 1.32分。

【0116】

28. {2-[4-(4-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル} - アミンの合成(実施例1.28)

【化78】



20

30

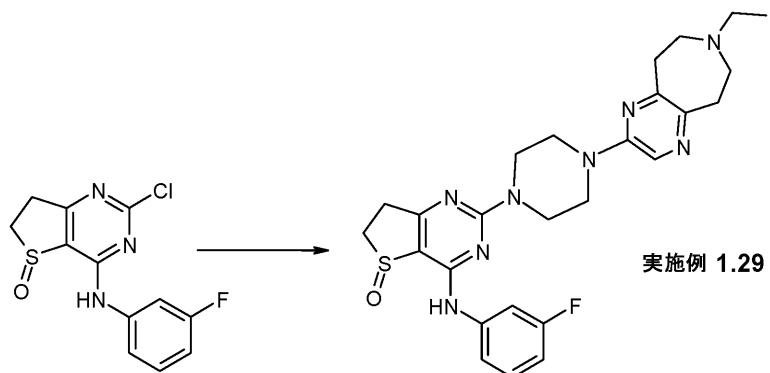
(IV-1) (1.2参照) 及び(V-5) (14.7参照)から出発して、実施例1.10と同様にトリフルオロ口酢酸塩として実施例1.28を調製し、そして、精製する(10.5参照)。分析用HPLC-MS(方法C): RT = 1.73分。

【0117】

29. {2-[4-(7-エチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[2,3-d]アゼピン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル} - (3-フルオロフェニル) - アミンの合成(実施例1.29)

40

【化79】

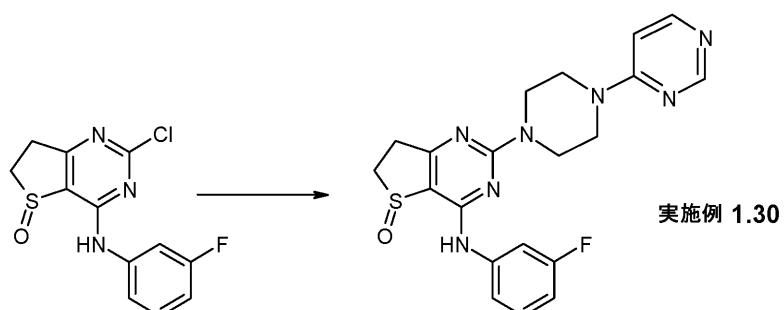


(IV-1) (1.2参照) 及び (V-6) (15.2参照) から出発して、実施例1.10と同様にトリフルオロ酢酸塩として実施例1.29を調製し、そして、精製する(10.5参照)。分析用HPLC-MS(方法C): RT = 1.6分。

【0118】

30. (3-フルオロフェニル)-[5-オキソ-2-(4-ピリミジン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]アミンの合成(実施例1.30)

【化80】

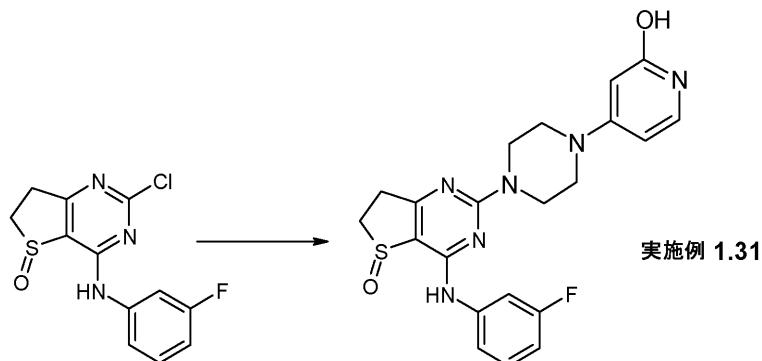


(IV-1) (1.2参照) 及び 4-ピペラジン-1-イル-ピリミジン(J. Org. Chem. 1953, 1484)から出発して、実施例1.10と同様にトリフルオロ酢酸塩として実施例1.30を調製し、そして、精製する(10.5参照)。分析用HPLC-MS(方法C): RT = 1.56分

【0119】

31. 4-{4-[4-(3-フルオロフェニルアミノ)-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル]-ピペラジン-1-イル}-ピリジン-2-オールの合成(実施例1.31)

【化81】

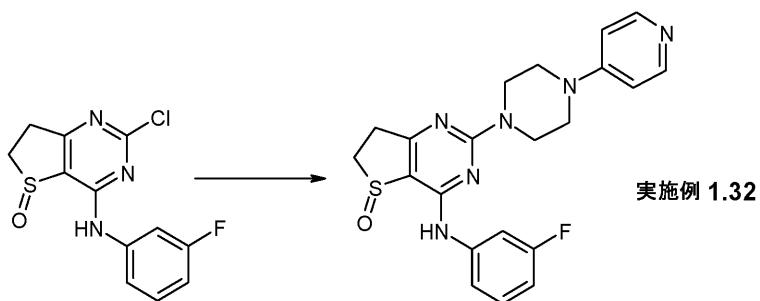


(IV-1) (1.2参照) 及び (V-7) (17.3参照) から出発して、実施例1.10と同様に実施例1.31を調製し、そして、精製する(10.5参照)。分析用HPLC-MS(方法C) : RT = 1.61分。

【0120】

32. (3-フルオロフェニル)-[5-オキソ-2-(4-ピリジン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]アミンの合成(実施例1.32)

【化82】

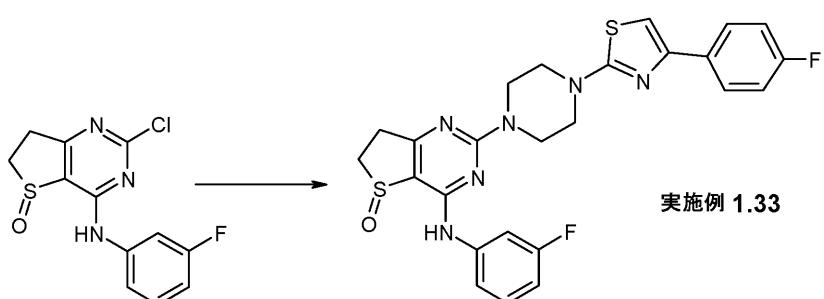


(IV-1) (1.2参照) 及び 1-ピリジン-4-イル-ピペラジンから出発して、実施例1.10と同様に実施例1.32を調製し、そして、精製する(10.5参照)。分析用HPLC-MS(方法C) : RT = 1.56分。

【0121】

33. (3-フルオロフェニル)-(2-{4-[4-(4-フルオロフェニル)-チアゾール-2-イル]-ピペラジン-1-イル}-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル)アミンの合成(実施例1.33)

【化83】



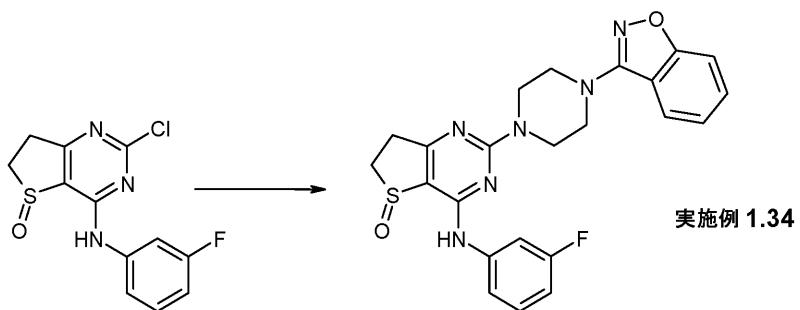
(IV-1) (1.2参照) 及び 1-[4-(4-フルオロフェニル)-チアゾール-2-イル]-ピペラジンから出発して、実施例1.10と同様に実施例1.33を調製し、そして、精製する(10.5参照)。分析用HPLC-MS(方法C) : RT = 2.42分。

【0122】

34. [2-(4-ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル-ピペリジン-1-イル)-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]-(3-フルオロフェニル)-アミンの合成(実施例1.34)

40

【化 8 4】



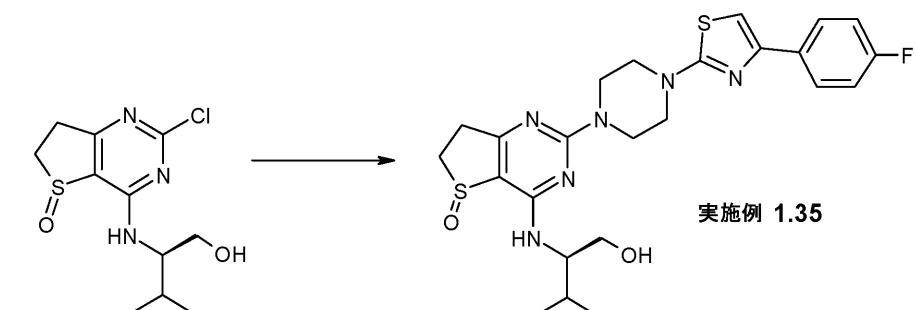
10

(IV-1) (1.2参照) 及び 3-ピペラジン-1-イル-ベンゾ[d]イソオキサゾールから出発して、実施例1.10と同様に実施例1.34を調製し、そして、精製する(10.5参照)。分析用HPLC-MS(方法C): RT = 2.19分。

【0123】

35. (R)-2-[2-[4-[4-(フルオロフェニル)-チアゾール-2-イル]-ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-3-メチルブタン-1-オールの合成(実施例1.35)

【化 8 5】



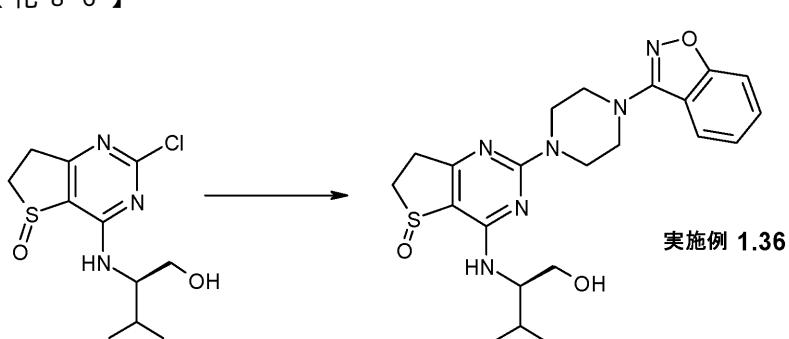
20

(IV-2) (2.2参照) 及び 1-[4-(4-フルオロフェニル)-チアゾール-2-イル]-ピペラジンから出発して、実施例1.10と同様に実施例1.35を調製し、そして、精製する(10.5参照)。分析用HPLC-MS(方法C): RT = 1.91分。

【0124】

36. (R)-2-[2-[4-ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル-ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-3-メチルブタン-1-オールの合成(実施例1.36)

【化 8 6】



40

(IV-2) (2.2参照) 及び 3-ピペラジン-1-イル-ベンゾ[d]イソオキサゾ

50

ールから出発して、実施例1.10と同様に実施例1.36を調製し、そして、精製する(10.5参照)。分析用HPLC-MS(方法C): RT = 1.76分。

【0125】

クロマトグラフィーの方法

上に示した合成スキームに従って調製される実施例の化合物は、以下のクロマトグラフィー法により特徴付けられ、使用される場合、これら方法は、表Aにおいて個々に指定される。

【0126】

分析用HPLC-MS、方法A

Waters ZMD質量分析計(陽イオン化(ESI+))、Alliance 2690/2695 HPLC(ダイオードアレイ検出器、波長帯: 210 ~ 500 nm)、Waters 2700オートサンプラー、Waters 996/2996。

10

A : 0.10%のTFAを含む水

B : 0.10%のTFAを含むアセトニトリル

時間(分) %A %B 流速(mL/分)

0.00	95	5	2.50
0.20	95	5	2.50
1.50	2	98	2.50
1.70	2	98	2.50
1.90	95	5	2.50
2.20	95	5	2.50

20

【0127】

使用される固定相は、Merck Chromolith(商標)Flash RP-18eカラム、4.6 mm × 25 mm(カラム温度: 25°で一定)である。

【0128】

分析用HPLC-MS、方法B

Waters ZMD質量分析計(陽イオン化(ESI+))、Alliance 2690/2695 HPLC(ダイオードアレイ検出器、波長帯: 210 ~ 500 nm)、Waters 2700オートサンプラー、Waters 996/2996。

30

A : 0.10%のNH₃を含む水

B : 0.10%のNH₃を含むアセトニトリル

時間(分) %A %B 流速(mL/分)

0.00	95	5	3.00
0.20	95	5	3.00
1.50	2	98	3.00
1.90	2	98	3.00
2.00	2	98	3.00

【0129】

使用される固定相は、Waters、X-Bridge、C18、3.5 nm、4.6 × 20 mm、周囲温度である。

40

【0130】

分析用HPLC-MS、方法C

Waters ZQ2000質量分析計(陽イオン化(ESI+))、HP1100 HPLC(DAD、波長帯: 210 ~ 500 nm)、及びGilson 215オートサンプラー。

A : 0.10%のTFAを含む水

B : 0.10%のTFAを含むアセトニトリル

時間(分) %A %B 流速(mL/分)

0.00	95	5	1.50
2.00	0	100	1.50
2.50	0	100	1.50

50

2 . 6 0 9 5 5 1 . 5 0

【 0 1 3 1 】

使用される固定相は、Sunfire C18カラム、 $4 . 6 \times 50\text{ mm}$ 、 $3 . 5 \mu\text{m}$ 、カラム温度 40 である。

【 0 1 3 2 】

分析用HPLC、方法A

Agilent 1100、ダイオードアレイ検出は、波長帯： $210 \sim 380\text{ nm}$ で実施する。

A : 0 . 1 0 % の T F A を含む水

B : 0 . 1 3 % の T F A を含むアセトニトリル

時間(分)	% A	% B	流速(mL/分)	
0 . 0 0	9 5	5	1 . 5 0	
0 . 6 0	9 5	5	1 . 5 0	
3 . 4 0	2	9 8	1 . 5 0	
3 . 9 0	2	9 8	1 . 5 0	
4 . 2 0	9 5	5	1 . 5 0	
4 . 9 0	9 5	5	1 . 5 0	

【 0 1 3 3 】

使用される固定相は、Varian Microsorbカラム、RP C18、 $3 \mu\text{m}$ 、 100 A 、周囲温度である。

【 0 1 3 4 】

分取用HPLC-MS、方法A

Waters ZQ2000質量分析計(陽イオン化(ESI+))、HP1100 HPLC(DAD、波長帯： $210 \sim 500\text{ nm}$)、及びGilson 215オートサンプラー。

A : 0 . 1 0 % の T F A を含む水

B : アセトニトリル

時間(分)	% A	% B	流速(mL/分)	
0 . 0 0	9 0	1 0	5 0	
1 . 5 0	9 0	1 0	5 0	
8 . 0 0	4 0	6 0	5 0	
1 0 . 0 0	4 0	6 0	5 0	
1 1 . 0 0	9 0	1 0	5 0	

【 0 1 3 5 】

使用される固定相は、Sunfire C18カラム、 $30 \times 100\text{ mm}$ 、 $5 \mu\text{m}$ 、周囲温度である。

【 0 1 3 6 】

分取用HPLC、方法A

Gilson UV-VIS-155検出器、231 XLサンプリングインジェクターを備えるGilson HPLC。所与の波長は、物質特異的なUV最大値である。

A : 0 . 1 % アンモニア(35%)を含む水

B : アセトニトリル

時間(分)	% A	% B	流速(mL/分)	
0 . 0 0	9 5	5	1 8 0	
1 . 4 0	9 5	5	1 8 0	
1 7 . 0 0	2	9 8	1 8 0	
1 8 . 5 0	2	9 8	1 8 0	
1 8 . 7 0	9 5	5	1 8 0	
2 0 . - 5 0	9 5	5	1 8 0	

【 0 1 3 7 】

使用される固定相は、Pursuit XRS RP 18カラム、 $10 \mu\text{m}$ 、 $50 \times 150\text{ mm}$ 、周囲温度である。

【 0 1 3 8 】

10

20

30

40

50

分取用HPLC、方法B

Gilson UV-VIS-155検出器、231 XLサンプリングインジェクターを備えるGilson HPLC。所与の波長は、物質特異的なUV最大値である。

A : 0.13%のTFAを含む水

B : 0.1%のTFAを含むアセトニトリル

時間(分) %A %B 流速(mL/分)

0.00	95	5	1.65
1.30	95	5	1.65
8.90	2	98	1.65
10.00	2	98	1.65
10.50	95	5	1.65
11.60	95	5	1.65

【0139】

使用される固定相は、Microsorb RP 18カラム、8 μm、50 × 65 mm、周囲温度である。

【0140】

適応

既に見出されているように、式1で表される化合物と少なくとも1つのNSAIDとを含有する本発明に係る組み合わせは、治療分野における広範囲の用途を特徴とする。本発明に係る組合せが、PDE4阻害剤としての薬学的有効性のために適していることが好ましい用途に特に言及するべきである。例は、呼吸器又は胃腸の疾患又は病気、関節、皮膚、又は目の炎症性疾患、癌、及び末梢神経系又は中枢神経系の疾患を含む。

【0141】

粘液産生の増加を伴う気道及び肺の疾患、気道の炎症性及び/又は閉塞性疾患の予防及び治療に特に言及するべきである。例は、急性、アレルギー性又は慢性の気管支炎、慢性閉塞性気管支炎(COPD)、咳、肺気腫、アレルギー性又は非アレルギー性の鼻炎又は副鼻腔炎、慢性の鼻炎又は副鼻腔炎、喘息、肺胞炎、農夫病(Farmer's disease)、過反応性気道、感染性の気管支炎又は肺炎、小児喘息、気管支拡張症、肺線維症、ARDS(急性成人型呼吸窮迫症候群)、気管支浮腫、肺浮腫、気管支炎、あるいは様々な原因、例えば、呼吸、毒ガスの吸入又は気管支炎により誘発される肺炎又は間質性肺炎、心不全、放射線治療、化学療法、囊胞性線維症又は肺線維症の結果としての肺炎又は間質性肺炎、あるいは1-抗トリプシン欠乏症を含む。

【0142】

また、胃腸管の炎症性疾患の治療も特記に値する。例は、関節リウマチなどの関節の炎症性疾患、又は皮膚及び目の炎症性疾患を治療するための、胆嚢炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性偽ポリープ、若年性ポリープ、深在性囊胞性大腸炎、腸壁囊胞状気腫、胆管及び胆嚢の疾患、例えば、胆石及びコングロメラートにおける急性又は慢性の炎症性変化を含む。

【0143】

また、癌の治療にも優先的に言及するべきである。例は、急性リンパ性及び急性骨髓性の白血病、慢性リンパ性及び慢性骨髓性の白血病などの急性及び慢性の白血病の全ての形態、ならびに骨肉腫などの骨腫瘍、ならびに乏突起膠腫及び膠芽腫などの全ての種類の神経膠腫を含む。

また、末梢神経系又は中枢神経系の疾患の予防及び治療にも優先的に言及するべきである。これらの例は、鬱病、双極性鬱病又は躁鬱病、急性及び慢性の不安神経症、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、急性及び慢性の多発性硬化症、又は急性及び慢性の疼痛に加えて、卒中、低酸素又は頭部外傷により引き起こされる脳への傷害を含む。

【0144】

特に好ましくは、本発明は、例えば、アレルギー性鼻炎、慢性鼻炎、気管支拡張症、囊胞性線維症、特発性肺線維症、線維化性肺胞炎、COPD、慢性気管支炎、慢性副鼻腔炎

10

20

30

40

50

、喘息、クローン病、潰瘍性大腸炎、特に、COPD、慢性気管支炎、及び喘息などの、肺を含む上気道及び下気道の炎症性又は閉塞性の疾患を治療する医薬を調製するための本発明に係る組合せの使用に関する。

【0145】

COPD、慢性気管支炎、慢性副鼻腔炎、喘息、クローン病、潰瘍性大腸炎、特に、COPD、慢性気管支炎、及び喘息などの炎症性及び閉塞性の疾患を治療するための本発明に係る組合せの使用が最も好ましい。

【0146】

また、鬱病、双極性鬱病又は躁鬱病、急性及び慢性の不安神経症、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、急性及び慢性の多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、又は急性及び慢性の疼痛に加えて、卒中、低酸素又は頭部外傷により引き起こされる脳への傷害などの末梢神経系又は中枢神経系の疾患を治療するための本発明に係る組合せの使用も好ましい。

10

【0147】

NSAIDを含まない同量の式1で表される同化合物を含有する製剤と比較して、式1で表される化合物と少なくとも1つのNSAIDとの組合せを含有する本発明に係る製剤の顕著な局面は、副作用のプロファイルの低減である。PDE4阻害剤を服用したときにしばしば生じる副作用は、特に、下痢、恶心、及び嘔吐を含む。ラットモデルでは、例えば、体重減少、白血球增多症及び好中球増加症に加えて下痢などの更なる副作用が、PDE4阻害剤の投与後にみられた。

20

【0148】

副作用のプロファイルの低減とは、本発明の範囲内において、具体的には、PDE4阻害剤を投与したときに一般的にみられる副作用のうちの1つ又は少なくとも1つを、患者において任意の感知できる程度まで誘導することなく、本発明に係る医薬組成物で治療上有効用量のPDE4阻害剤を投与できることを意味する。下痢、体重減少、白血球增多症又は好中球増加症という典型的なPDE4阻害剤介在性副作用を誘発することなく、疾患の過程の全ての段階において、本発明に係る組成物で治療上有効用量のPDE4阻害剤を投与することが特に好ましい。特定の局面では、本発明は、任意の感知できる程度に下痢という典型的なPDE4阻害剤介在性副作用を誘発することなく、疾患の過程の全ての段階において、治療上有効用量の本発明に係る医薬組成物を投与することに関する。

30

【0149】

以下に記載するラットモデルに関する実験は、PDE4阻害剤及び少なくとも1つのNSAIDを含有する本発明に係る医薬組成物が、対応するPDE4阻害剤を単独で投与したときに生じる副作用の多くを実質的に又は更には完全に防ぐことを示す。

【0150】

実験方法：

実験1：ジクロフェナクは、体重減少、白血球增多症及び好中球増加症などのロフルミラスト介在性作用から保護する：

各群6匹の雄のウィスターラットを以下の物質で4日間処理した（物質は全てp.o.=経口で投与される）：

40

群1（「対照群」）：6匹の雄のウィスターラットに対して、08時、13時及び17時に日用量の0.5% Natrosol（プラセボ）を投与した。

群2（「ロフルミラスト群」）：6匹の雄のウィスターラットに対して、08時及び17時に日用量の0.5% Natrosol（プラセボ）を、そして、13時に10mg/kgロフルミラスト（PDE4阻害剤）を投与した。

群3（「ロフルミラスト+ジクロフェナク群」）：6匹の雄のウィスターラットに対して、08時及び17時に日用量の1mg/kg ジクロフェナク（NSAID）を、そして、13時に10mg/kg ロフルミラスト（PDE4阻害剤）を投与した。

群4（「ジクロフェナク群」）：6匹の雄のウィスターラットに対して、08時及び17時に日用量の1mg/kg ジクロフェナク（NSAID）を、そして、13時に0.5% Natr

50

osol(プラセボ) を投与した。

【 0 1 5 1 】

4 日目に薬物動態解析(物質の血漿濃度の測定) を行うために、各群のラットを 1 匹使用した ; これらのラットは、調査中の他のパラメータにはもはや利用することができなかった。実験の 4 日目と 5 日目との間に死亡したロフルミラスト群の 1 匹のラットも同様であった。

【 0 1 5 2 】

図 1 A は、最初の投与(= 1 日目、08 時(= 時間 t_0)) の時点からの変化率として、様々な群のラットの体重を示す。時間 t_0 における体重の平均 ± 標準偏差は、355 ± 17 g であった。

10

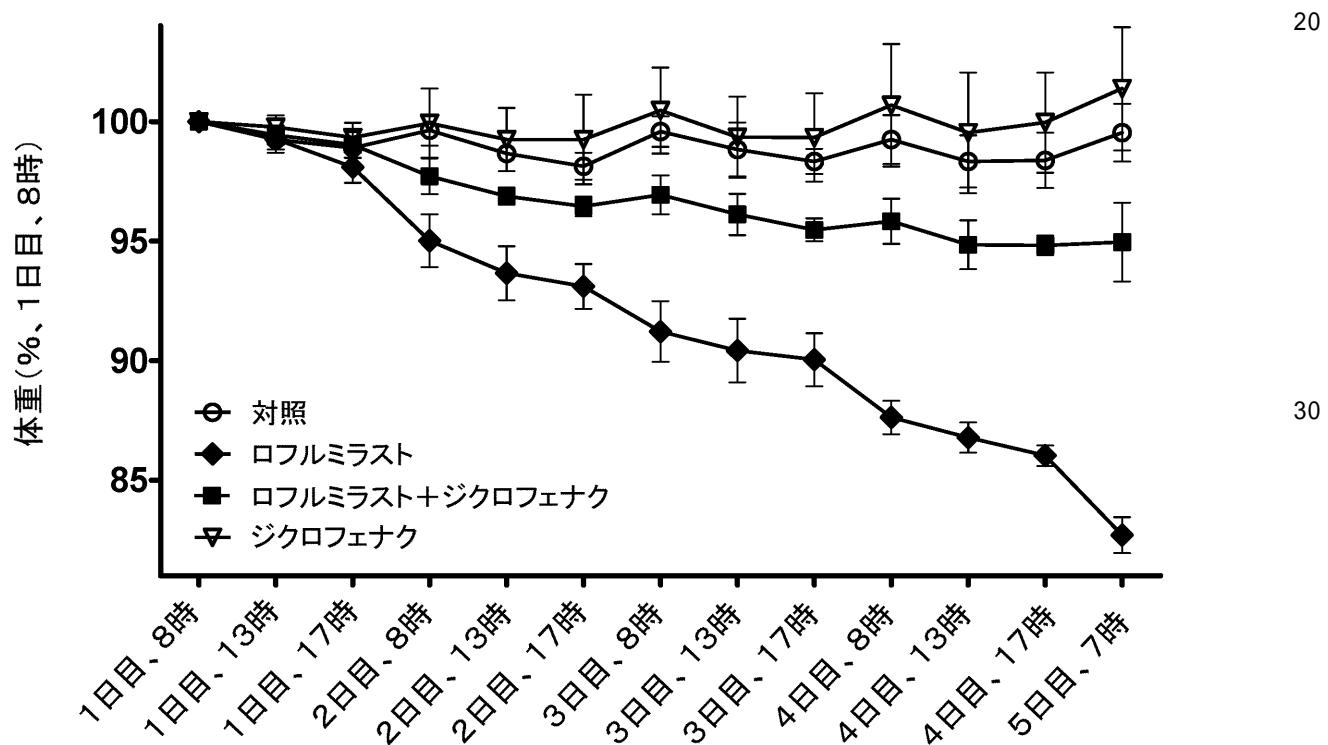
【 0 1 5 3 】

実験の終わり(t_0 (= 1 日目の 08 時における最初の投与時間) の 95 時間後) に、個々の群のラットのうちの 4 匹又は 5 匹の血液から、白血球の比率(× 1000 細胞 / μ L 血液、図 1 B 、左側の図) 、及び好中球の比率(白血球に対する % 、図 1 B 、右側の図) を決定した。

【 0 1 5 4 】

【 表 1 】

図 1A:

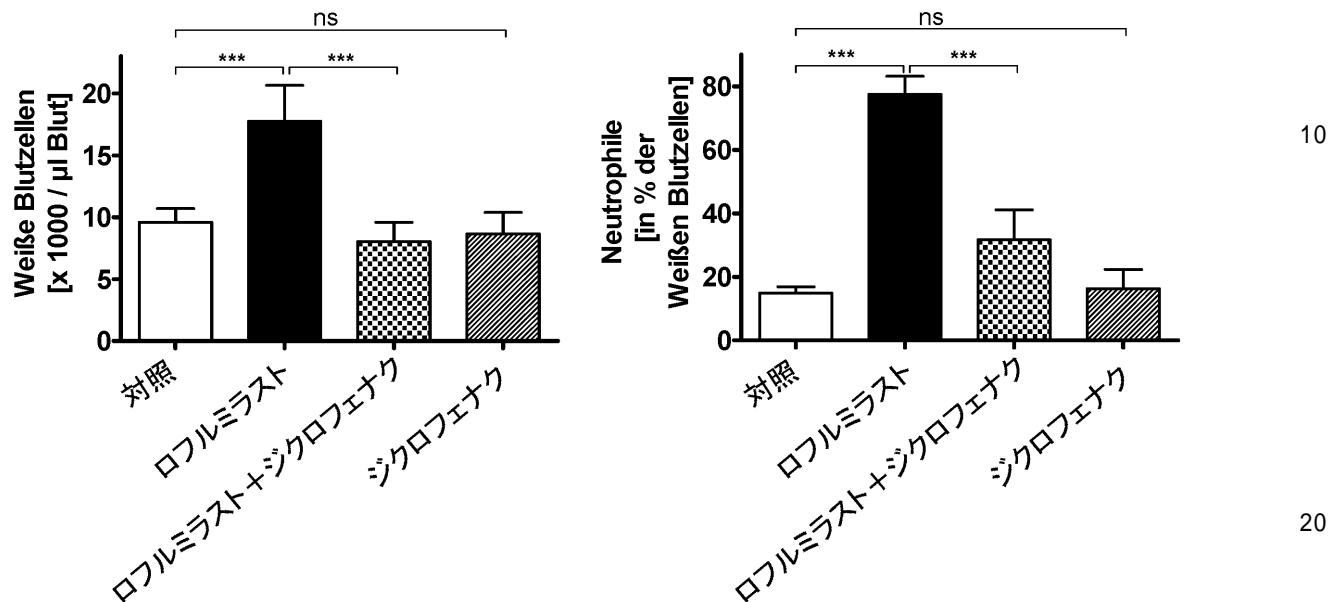


【 0 1 5 5 】

40

【表2】

図1B: 対照群及びロフルミラスト+ジクロフェナク群と比較したロフルミラスト群;
ならびに対照群と比較したジクロフェナク群
(統計:一元配置分散分析; ns=有意差なし; ***=p<0.001)



Weiße Blutzellen = 白血球

Blut = 血液

Kontrolle = 対照

Neutrophilie = 好中球

in % der Weißen Blutzellen = 白血球に対する百分率として

【0156】

実験2：ジクロフェナクは、下痢などのロフルミラスト介在性作用から保護する：

各群6匹の雄のウィスター ラットを以下の物質で4日間処理した（物質は全てp.o.=経口で投与される）：

群1（「対照群」）：6匹の雄のウィスター ラットに対して、08時、13時及び17時に日用量の0.5% Natrosol（プラセボ）を投与した。

群2（「ロフルミラスト群」）：6匹の雄のウィスター ラットに対して、08時及び17時に日用量の0.5% Natrosol（プラセボ）を、そして、13時に10mg/kg ロフルミラスト（PDE4阻害剤）を投与した。

群3（「ロフルミラスト+ジクロフェナク群」）：6匹の雄のウィスター ラットに対して、08時及び17時に日用量の1mg/kg ジクロフェナク（NSAID）を、そして、13時に10mg/kg ロフルミラスト（PDE4阻害剤）を投与した。

群4（「ジクロフェナク群」）：6匹の雄のウィスター ラットに対して、08時及び17時に日用量の1mg/kg ジクロフェナク（NSAID）を、そして、13時に0.5% Natrosol（プラセボ）を投与した。

【0157】

4日目に薬物動態解析（物質の血漿濃度の測定）を行うために、各群のラットを1匹使用した；これらのラットは、調査中の他のパラメータにはもはや利用することができなかった。実験の4日目と5日目との間に死亡したロフルミラスト群の1匹のラットも同様であった。

【0158】

実験（t₀ (=1日目の08時における最初の投与時間)の95時間後）に、腸間膜における多発性の血管周囲性単核細胞浸潤（=炎症パラメータ）の存在、及び腸間膜における

る線維芽細胞の増殖について、個々の群のラットを表現型的及び組織病理学的に検査した。更に、様々な群のラットにおける下痢の発生を記録した。以下の表1に所見を要約する：

【0159】

【表3】

表1：表現型的及び組織病理学的所見

パラメータ	対照(群1)	ロフルミラスト(群2)	ロフルミラスト+ジクロフェナク(群3)	ジクロフェナク(群4)
下痢	0/6 (=6匹の動物のうちの0匹)	5/6	0/6	0/6
腸間膜:多発性の血管周囲性单核細胞浸潤(=炎症パラメータ)	0/5	4/4	0/5	0/5
腸間膜:線維芽細胞の増殖	0/5	4/4	0/5	0/5

10

20

30

40

50

【0160】

要約すると、ロフルミラスト群において観察された体重減少(図1A)、白血球增多症(図1B、左側)、好中球増加症(図1B、右側)及び下痢(腸間膜における炎症パラメータの存在及び線維芽細胞の増殖を含む)などのPDE4阻害剤介在性副作用は、ジクロフェナクなどのNSAIDと同時投与するか、又は僅か数時間間隔で共投与することにより(ロフルミラスト+ジクロフェナク群参照)、実質的に低減し得るか、又は防ぎ得る(多くの場合、対照群でみられるレベルにまで更に低減する)と述べることができる。ジクロフェナクのみを投与した後に測定されたパラメータは、対照群に非常に類似していることが見出された。

【0161】

実験3：COX2選択的阻害剤ルミラコキシブは、体重減少、白血球增多症及び好中球増加症などのロフルミラスト介在性作用から保護するが、COX1選択的阻害剤SC-560は、保護しない：

各群6匹の雄のウイスター ラットを以下の物質で4日間処理した(物質は全てp.o.=経口で投与される)：

群1(「対照群」)：6匹の雄のウイスター ラットに対して、08時、13時及び17時に日用量の0.5% Natrosol(プラセボ)を投与した。

群2(「ロフルミラスト群」)：6匹の雄のウイスター ラットに対して、08時及び17時に日用量の0.5% Natrosol(プラセボ)を、そして、13時に10mg/kg ロフルミラスト(PDE4阻害剤)を投与した。

群3(「ロフルミラスト+SC-560群」)：6匹の雄のウイスター ラットに対して、08時及び17時に日用量の2mg/kg SC-560(NSAID、COX1選択的)を、そして、13時に日用量の10mg/kg ロフルミラスト(PDE4阻害剤)を投与した。

群4(「ロフルミラスト+ルミラコキシブ群」)：6匹の雄のウイスター ラットに対して、08時及び17時に日用量の2mg/kg ルミラコキシブ(NSAID、COX2選択的)を、そして、13時に10mg/kg ロフルミラスト(PDE4阻害剤)を投与した。

群5(「SC-560群」)：6匹の雄のウイスター ラットに対して、08時及び17時に日用量の2mg/kg SC-560(NSAID、COX1選択的)を、そして、13時に0.5% Natrosolを投与した。

群6(「ルミラコキシブ群」)：6匹の雄のウイスター ラットに対して、08時及び17時に日用量の2mg/kg ルミラコキシブ(NSAID、COX2選択的)を投与した。

7時に日用量の2mg/kg ルミラコキシブ(NSAID、COX2選択的)を、そして、13時に0.5% Natrosolを投与した。

【0162】

4日目に薬物動態解析(物質の血漿濃度の測定)を行うために、各群のラットを1匹使用した；これらのラットは、調査中の他のパラメータにはもはや利用することができなかった。

【0163】

図3Aは、最初の投与(=1日目、08時(=時間 t_0))の時点からの変化率として、様々な群のラットの体重を示す。時間 t_0 における体重の平均±標準偏差は、306±11gであった。

10

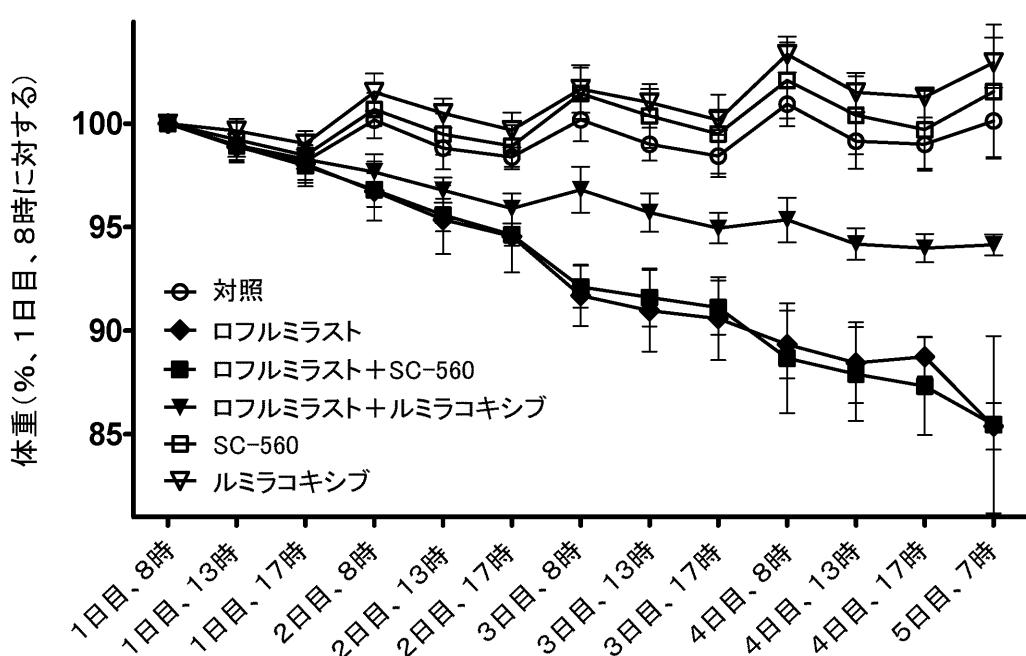
【0164】

実験の終わり(t_0 (=1日目の08時における最初の投与時間)の95時間後)に、個々の群のラットのうちの5匹の血液から、白血球の比率($\times 1000$ 細胞/ μL 血液、図3B、左側の図)、及び好中球の比率(白血球に対する%、図3B、右側の図)を決定した。

【0165】

【表4】

図3A:



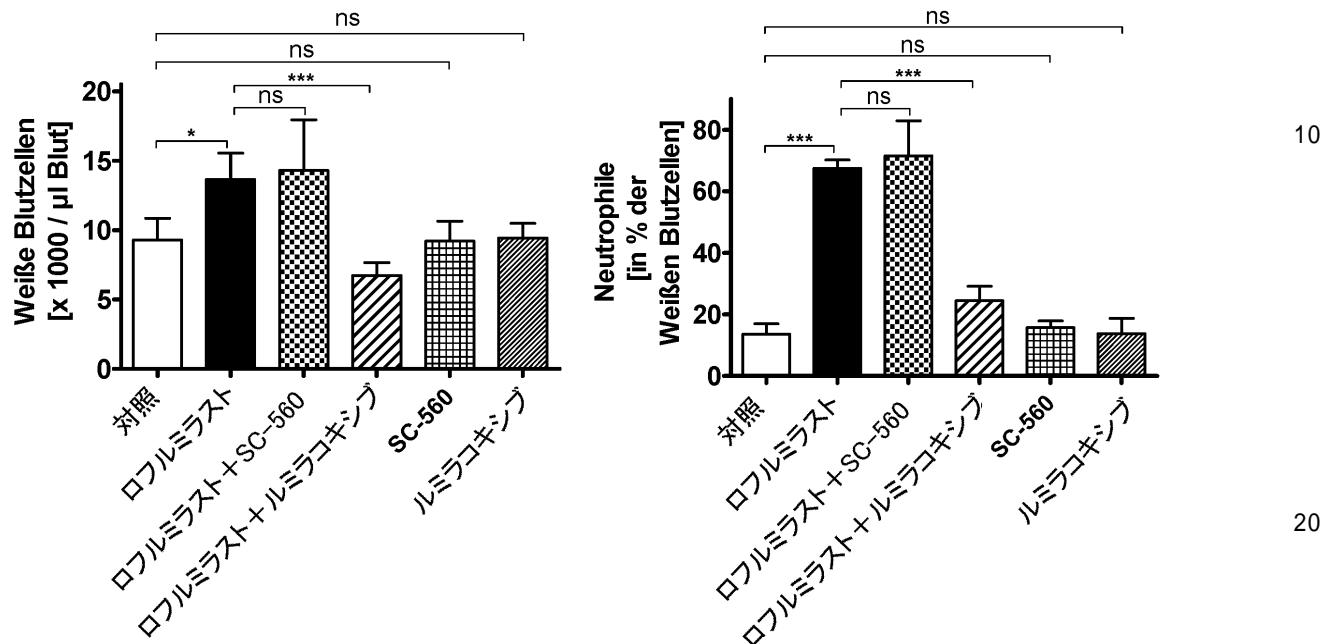
20

30

【0166】

【表5】

図3B: 対照群、ロフルミラスト+SC-560群及びロフルミラスト+ルミラコキシブ群と比較した
ロフルミラスト群; また、対照群と比較したSC-560群及びルミラコキシブ群
(統計: 一元配置分散分析; ns=有意差なし; * $p<0.05$; ** $p<0.001$)



Weiße Blutzellen = 白血球

Blut = 血液

Kontrolle = 対照

Neutrophilie = 好中球

in % der Weißen Blutzellen = 白血球に対する百分率として

20

30

【0167】

実験4: COX2選択的阻害剤ルミラコキシブは、下痢などのロフルミラスト介在性作用から保護するが、COX1選択的阻害剤SC-560は、保護しない:

各群6匹の雄のウイスター ラットを以下の物質で4日間処理した(物質は全てp.o.=経口で投与される):

群1(「対照群」): 6匹の雄のウイスター ラットに対して、08時、13時及び17時に日用量の0.5% Natrosol(プラセボ)を投与した。

群2(「ロフルミラスト群」): 6匹の雄のウイスター ラットに対して、08時及び17時に日用量の0.5% Natrosol(プラセボ)を、そして、13時に10mg/kg ロフルミラスト(PDE4阻害剤)を投与した。

群3(「ロフルミラスト+SC-560群」): 6匹の雄のウイスター ラットに対して、08時及び17時に日用量の2mg/kg SC-560(NSAID、COX1選択的)を、そして、13時に10mg/kg ロフルミラスト(PDE4阻害剤)を投与した。

群4(「ロフルミラスト+ルミラコキシブ群」): 6匹の雄のウイスター ラットに対して、08時及び17時に日用量の2mg/kg ルミラコキシブ(NSAID、COX2選択的)を、そして、13時に10mg/kg ロフルミラスト(PDE4阻害剤)を投与した。

群5(「SC-560群」): 6匹の雄のウイスター ラットに対して、08時及び17時に日用量の2mg/kg SC-560(NSAID、COX1選択的)を、そして、13時に0.5% Natrosolを投与した。

40

40

50

群6（「ルミラコキシブ群」）：6匹の雄のウィスターラットに対して、08時及び17時に日用量の2mg/kg ルミラコキシブ（NSAID、COX2選択的）を、そして、13時に0.5% Natrosolを投与した。

【0168】

4日目に薬物動態解析（物質の血漿濃度の測定）を行うために、各群のラット1匹を使用した；これらのラットは、調査中の他のパラメータにはもはや利用することができなかった。

【0169】

実験（ t_0 （=1日目の08時における最初の投与時間）の95時間後）に、腸間膜における多発性の血管周囲性単核細胞浸潤（=炎症パラメータ）の存在、及び腸間膜における線維芽細胞の増殖について、個々の群のラットを表現型的及び組織病理学的に検査した。更に、様々な群のラットにおける下痢の発生を記録した。以下の表2に所見を要約する：

【0170】

【表6】

表2:表現型的及び組織病理学的所見

パラメータ	対照 (群1)	ロフルミラスト (群2)	ロフルミラスト +SC-560 (群3)	ロフルミラスト+ ルミラコキシブ (群4)	SC-560 (群5)	ルミラコキシブ (群6)
下痢	0/6 (=6匹の動物のうちの0匹)	2/6	0/6	0/6	0/6	0/6
腸間膜:多発性の血管周囲性単核細胞浸潤（=炎症パラメータ）	0/5	5/5	4/5	0/5	0/5	0/5
腸間膜:線維芽細胞の増殖	0/5	5/5	4/5	0/5	0/5	0/5

【0171】

要約すると、ロフルミラスト群において観察された体重減少（図3A）、白血球增多症（図3B、左側）、好中球増加症（図3B、右側）及び下痢（腸間膜における炎症パラメータの存在及び線維芽細胞の増殖を含む）などのPDE4阻害剤介在性副作用は、ルミラコキシブなどのCOX2選択的NSAIDと同時投与するか、又は僅か数時間間隔で共投与することにより（ロフルミラスト+ルミラコキシブ群参照）、実質的に低減し得るか、又は防ぎ得る（多くの場合、対照群でみられるレベルにまで更に低減する）と述べることができる。COX1選択的NSAIDであるSC-560は、体重減少、白血球增多症及び好中球増加症に対する絶対的な保護効果は有さず、そして、組織病理学的所見（腸間膜における多発性の血管周囲性単核細胞浸潤又は線維芽細胞の増殖）においてほんの僅かな保護効果しか有しない。この実験では、下痢が、ロフルミラスト群自体僅か2匹の動物でしかみられなかつたので、下痢に対するSC-560の効果について何らかの見解を述べることは困難である（概して、ロフルミラスト投与後に下痢を示す動物の割合はより高い）。SC-560又はルミラコキシブのみを投与した後に測定されたパラメータは、対照群に非常に類似していることが見出された。

【0172】

10

20

30

40

50

要約すると、PDE4阻害剤介在性副作用に対するNSAIDの保護効果は、COX2の阻害に基づいていると結論付けることができる。

【0173】

製剤

1及び2の活性物質の組合せは、経口で投与することが好ましい。この目的のために、成分(1)及び(2)を適切な経口製剤として提示しなければならない。

【0174】

投与に適切な経口剤形は、例えば、錠剤、カプセル剤、液剤、シロップ剤、又は乳剤である。いずれの場合も、薬学的に有効な化合物の含量は、全組成物の0.1~90重量%、好ましくは0.5~50重量%の範囲、すなわち、以下に指定する用量域を得るのに十分な量でなければならない。10

【0175】

製剤は、錠剤の形態で、粉剤として、カプセル剤(例えば、硬質ゼラチンカプセル)中の粉末として、液剤又は懸濁剤として、経口投与してよい。

【0176】

1日1回又は2回製剤を投与する場合が特に好ましい。例えば、活性物質を公知の賦形剤と混合することにより適切な錠剤を得ることができ、前記賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、微結晶性セルロース、ソルビトール、マンニトール、イソマルトース、もしくはラクトースなどの不活性希釈剤、トウモロコシデンプン、架橋ポリビニルピロリドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンブングリコール酸ナトリウム、もしくはアルギン酸などの崩壊剤、デンブン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、もしくはゼラチンなどの結合剤、ステアリン酸マグネシウムもしくはタルクなどの滑沢剤、及び/又はヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、アミノメタクリラート、ポリビニルピロリドン-ポリ酢酸ビニルコポリマー、カルボキシメチルセルロース、もしくはポリ酢酸ビニルなどの放出遅延剤である。また、錠剤は、いくつかの層を含んでもよい。20

【0177】

コーティング錠又はフィルムコーティング錠は、例えば、コリドン(collidone)もしくはセラック、アラビアゴム、タルク、二酸化チタン、糖、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ポリメタクリラート、ポリエレンギリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルアルコール-ポリエチレンギリコールコポリマー、又はポリ酢酸ビニルなどの、錠剤又はフィルムコーティングに通常用いられる物質を使用して、錠剤と同様に作製されるコアをコーティングすることにより適宜調製できる。遅延放出させるか、又は不適合を防ぐために、前記コアは、多くの層からなってもよい。同様に、錠剤のコーティングは、場合により錠剤について上に言及された賦形剤を用いて、遅延放出させるために多くの層からなってもよい。30

【0178】

本発明に係る活性物質又はその組合せを含有するシロップ剤は、更に、サッカリン、シクラマート、グリセロール、又は糖などの甘味料、及び風味強化剤、例えば、バニリン又はオレンジ抽出物などの着香料を含有してもよい。また、前記シロップ剤は、懸濁助剤、あるいは、カルボキシルメチルセルロースナトリウムなどの増粘剤、例えば、脂肪族アルコールとエチレンオキシドとの縮合物などの湿潤剤、又はp-ヒドロキシ安息香酸などの保存剤を含有してもよい。40

【0179】

1つ以上の活性物質の又は活性物質の組合せを含有するカプセル剤は、例えば、活性物質をラクトース又はソルビトールなどの不活性担体と混合し、そして、それをゼラチンカプセルに充填することにより調製できる。

【0180】

適切な坐剤は、例えば、中性脂肪もしくはポリエチレンギリコール、又はこれらの誘導体などの、この目的のために提供される担体と混合することにより作製できる。50

【0181】

用いることができる賦形剤は、例えば、水、パラフィン（例えば石油留分）、植物油（例えば、落花生油又は胡麻油）、一官能性又は多官能性のアルコール（例えば、エタノール又はグリセロール）などの薬学的に許容しうる有機溶媒、例えば、天然鉱物粉末（例えば、カオリン、粘土、タルク、チヨーク）、合成鉱物粉末（例えば、高度に分散したケイ酸及びケイ酸塩）、糖（例えば、ショ糖、ラクトース及びグルコース）、乳化剤（例えば、リグニン、亜硫酸パルプ廃液、メチルセルロース、デンプン及びポリビニルピロドン）、及び滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸及びラウリル硫酸ナトリウム）などの担体を含む。

【0182】

経口投与の場合、錠剤は、無論、上述の担体以外に、デンプン、好ましくはジャガイモデンプン、ゼラチンなどの様々な添加剤と共に、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム及びリン酸ジカルシウムなどの添加剤を含有してもよい。更に、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びタルクなどの滑沢剤を、製錠工程で同時に使用してもよい。水性懸濁剤の場合、上述の賦形剤に加えて様々な風味強化剤又は着色剤を活性物質と合わせてもよい。

10

【0183】

製剤例：

複合製剤についての以下の製剤例は、本発明を限定することなく、本発明を例証する役割を果たすことを意図するものである。具体的には、活性物質1及び2は、別々の製剤中に存在してもよく、6時間以下の時間枠内に別々に投与してもよい。

20

【0184】

【表7】

1)	0.05 mg	活性物質 1	
	500 mg	アセチルサリチル酸 (活性物質 2)	
	100 mg	ラクトース	
	329.95 mg	微結晶性セルロース	
	30 mg	ポリビニルピロリドン	
	30 mg	架橋ポリビニルピロリドン	
	10 mg	ステアリン酸マグネシウム	
	1000 mg		10
2)	0.1 mg	活性物質 1	
	500 mg	アセチルサリチル酸 (活性物質 2)	
	100 mg	ラクトース	
	329.9 mg	微結晶性セルロース	
	30 mg	架橋ポリビニルピロリドン	
	30 mg	ポリビニルピロリドン	
	10 mg	ステアリン酸マグネシウム	
	1000 mg		20
3)	0.5 mg	活性物質 1	
	500 mg	アセチルサリチル酸 (活性物質 2)	
	100 mg	ラクトース	
	329.5 mg	微結晶性セルロース	
	30 mg	架橋ポリビニルピロリドン	
	30 mg	ポリビニルピロリドン	
	10 mg	ステアリン酸マグネシウム	
	1000 mg		30
4)	5 mg	活性物質 1	
	500 mg	アセチルサリチル酸 (活性物質 2)	
	100 mg	ラクトース	
	325 mg	微結晶性セルロース	
	30 mg	架橋ポリビニルピロリドン	
	30 mg	ポリビニルピロリドン	
	10 mg	ステアリン酸マグネシウム	
	1000 mg		40

5)	20 mg	活性物質 1
	500 mg	アセチルサリチル酸 (活性物質 2)
	100 mg	ラクトース
	310 mg	微結晶性セルロース
	30 mg	架橋ポリビニルピロリドン
	30 mg	ポリビニルピロリドン
	10 mg	ステアリン酸マグネシウム

1000 mg

6)	0.05 mg	活性物質 1
	25 mg	ジクロフェナク (活性物質 2)
	170 mg	ラクトース
	269.95 mg	微結晶性セルロース
	15 mg	架橋ポリビニルピロリドン
	15 mg	ポリビニルピロリドン
	5 mg	ステアリン酸マグネシウム

500 mg

10

7)	0.1 mg	活性物質 1
	25 mg	ジクロフェナク (活性物質 2)
	170 mg	ラクトース
	269.9 mg	微結晶性セルロース
	15 mg	架橋ポリビニルピロリドン
	15 mg	ポリビニルピロリドン
	5 mg	ステアリン酸マグネシウム

500 mg

20

8)	0.5 mg	活性物質 1
	25 mg	ジクロフェナク (活性物質 2)
	170 mg	ラクトース
	269.5 mg	微結晶性セルロース
	15 mg	架橋ポリビニルピロリドン
	15 mg	ポリビニルピロリドン
	5 mg	ステアリン酸マグネシウム

500 mg

30

40

9)	5 mg 25 mg 170 mg 265 mg 15 mg 15 mg 5 mg	活性物質 1 ジクロフェナク (活性物質 2) ラクトース 微結晶性セルロース 架橋ポリビニルピロリドン ポリビニルピロリドン ステアリン酸マグネシウム
----	---	---

500 mg

10

10)	20 mg 25 mg 170 mg 240 mg 15 mg 15 mg 5 mg	活性物質 1 ジクロフェナク (活性物質 2) ラクトース 微結晶性セルロース 架橋ポリビニルピロリドン ポリビニルピロリドン ステアリン酸マグネシウム
-----	--	---

500 mg

20

11)	0.05 mg 15 mg 170 mg 279.95 mg 15 mg 15 mg 5 mg	活性物質 1 メロキシカム (活性物質 2) ラクトース 微結晶性セルロース 架橋ポリビニルピロリドン ポリビニルピロリドン ステアリン酸マグネシウム
-----	---	--

500 mg

30

12)	0.1 mg 15 mg 170 mg 279.9 mg 15 mg 15 mg 5 mg	活性物質 1 メロキシカム (活性物質 2) ラクトース 微結晶性セルロース 架橋ポリビニルピロリドン ポリビニルピロリドン ステアリン酸マグネシウム
-----	---	--

500 mg

40

13)	0.5 mg 15 mg 170 mg 279.5 mg 15 mg 15 mg 5 mg	活性物質 1 メロキシカム (活性物質 2) ラクトース 微結晶性セルロース 架橋ポリビニルピロリドン ポリビニルピロリドン ステアリン酸マグネシウム
-----	---	--

500 mg

50

14)	5 mg 15 mg 170 mg 275 mg 15 mg 15 mg 5 mg	活性物質 1 メロキシカム(活性物質 2) ラクトース 微結晶性セルロース 架橋ポリビニルピロリドン ポリビニルピロリドン ステアリン酸マグネシウム
	500 mg	

10

15)	20 mg 15 mg 170 mg 260 mg 15 mg 15 mg 5 mg	活性物質 1 メロキシカム(活性物質 2) ラクトース 微結晶性セルロース 架橋ポリビニルピロリドン ポリビニルピロリドン ステアリン酸マグネシウム
	500 mg	

20

16)	0.05 mg 500 mg 100 mg 329.95 mg 30 mg 30 mg 10 mg	活性物質 1 ナプロキセン(活性物質 2) ラクトース 微結晶性セルロース 架橋ポリビニルピロリドン ポリビニルピロリドン ステアリン酸マグネシウム
	1000 mg	

30

17)	0.1 mg 500 mg 100 mg 329.9 mg 30 mg 30 mg 10 mg	活性物質 1 ナプロキセン(活性物質 2) ラクトース 微結晶性セルロース 架橋ポリビニルピロリドン ポリビニルピロリドン ステアリン酸マグネシウム
	1000 mg	

40

18)	0.5 mg 500 mg 100 mg 329.5 mg 30 mg 30 mg 10 mg	活性物質 1 ナプロキセン(活性物質 2) ラクトース 微結晶性セルロース 架橋ポリビニルピロリドン ポリビニルピロリドン ステアリン酸マグネシウム
	1000 mg	

10

19)	5 mg 500 mg 100 mg 325 mg 30 mg 30 mg 10 mg	活性物質 1 ナプロキセン(活性物質 2) ラクトース 微結晶性セルロース 架橋ポリビニルピロリドン ポリビニルピロリドン ステアリン酸マグネシウム
	1000 mg	

20

20)	20 mg 500 mg 100 mg 310 mg 30 mg 30 mg 10 mg	活性物質 1 ナプロキセン(活性物質 2) ラクトース 微結晶性セルロース 架橋ポリビニルピロリドン ポリビニルピロリドン ステアリン酸マグネシウム
	1000 mg	

30

21)	0.05 mg 200 mg 100 mg 258.95 mg 18 mg 18 mg 5 mg	活性物質 1 イブプロフェン(活性物質 2) ラクトース 微結晶性セルロース 架橋ポリビニルピロリドン ポリビニルピロリドン ステアリン酸マグネシウム
	600 mg	

40

22)	0.1 mg	活性物質 1
	200 mg	イブプロフェン (活性物質 2)
	100 mg	ラクトース
	258.9 mg	微結晶性セルロース
	18 mg	架橋ポリビニルピロリドン
	18 mg	ポリビニルピロリドン
	5 mg	ステアリン酸マグネシウム
	<hr/> <hr/> 600 mg	

10

23)	0.5 mg	活性物質 1
	200 mg	イブプロフェン (活性物質 2)
	100 mg	ラクトース
	258.5 mg	微結晶性セルロース
	18 mg	架橋ポリビニルピロリドン
	18 mg	ポリビニルピロリドン
	5 mg	ステアリン酸マグネシウム
	<hr/> <hr/> 600 mg	

20

24)	5 mg	活性物質 1
	200 mg	イブプロフェン (活性物質 2)
	100 mg	ラクトース
	254 mg	微結晶性セルロース
	18 mg	架橋ポリビニルピロリドン
	18 mg	ポリビニルピロリドン
	5 mg	ステアリン酸マグネシウム
	<hr/> <hr/> 600 mg	

30

25)	20 mg	活性物質 1
	200 mg	イブプロフェン (活性物質 2)
	100 mg	ラクトース
	239 mg	微結晶性セルロース
	18 mg	架橋ポリビニルピロリドン
	18 mg	ポリビニルピロリドン
	5 mg	ステアリン酸マグネシウム
	<hr/> <hr/> 600 mg	

40

【 0 1 8 5 】

微粉化活性物質、ラクトース、及び微結晶性セルロースの一部を混合する。混合物をふるい、次いで、ポリビニルピロリドンの水溶液で湿潤させ、混練し、湿式造粒し、そして乾燥させる。顆粒剤、微結晶性セルロースの残り、及び架橋ポリビニルピロリドンをふるい、そして混合する。次いで、ステアリン酸マグネシウムをふるい入れ、短時間混合する。混合物を圧縮して、適切な形態及び大きさの錠剤を形成する。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/052077

INV.	A61K31/196	A61K31/44	A61K31/519	A61K45/06	A61P1/00
	A61P11/00	A61P17/00	A61P19/00	A61P25/00	A61P29/00
	A61P35/00				

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	<p>WO 2009/050242 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; POUZET PASCALE [DE]; ANDERSKEWITZ RALF) 23 April 2009 (2009-04-23)</p> <p>page 2, paragraph 1 - page 7, paragraph 4; compounds 1-156 page 74, paragraph 1-3 page 75, last paragraph - page 76, paragraph 1 page 93, last paragraph - page 94, paragraph 3 page 99, paragraph 3 - page 100, paragraph 4</p> <p>-/-</p>	<p>1-18, 20-21, 24-28, 32-36</p>

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the International filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search:

18 March 2010

Date of mailing of the International search report:

25/03/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentstaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herdemann, Matthias

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/052077

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	WO 2009/053268 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; POUZET PASCALE [DE]; HOENKE CHRISTOPH () 30 April 2009 (2009-04-30) page 56, paragraph 1 page 68, paragraph 5 page 69, last paragraph - page 70, paragraph 1 page 87, paragraph 3 - page 88, paragraph 2 page 93, paragraph 2 - page 94, paragraph 2 compounds 1-111 ----- X WO 03/024489 A (ALTANA PHARMA AG [DE]; KLEIN THOMAS [DE]; KLEY HANS-PETER [DE]) 27 March 2003 (2003-03-27) Y page 2, paragraph 4 - page 3, paragraph 1 page 23, paragraph 3-5 page 24, paragraph 4 page 24, last paragraph - page 25, paragraph 2 page 27, paragraph 1 - page 28, paragraph 1; table 2 claims 1-6 ----- X WO 2006/111549 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; POUZE) 26 October 2006 (2006-10-26) Y page 96, last paragraph page 152, paragraph 4 page 153, paragraph 2 page 174, paragraph 3 - page 175, paragraph 2 page 176, paragraph 2 - page 177, paragraph 2 compounds 1-377 ----- X WO 2007/118793 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; POUZE) 25 October 2007 (2007-10-25) Y page 110, paragraph 1 page 156, paragraphs 3,4 page 157, paragraph 2 page 177, last paragraph - page 179, paragraph 1 page 184, paragraph 3 - page 185, paragraph 4 compounds 1-251 -----	1,24-25, 27-28, 34-36 1,23-25, 27-31, 34-36, 38-39 2-14, 17-22, 26,37 1,24-25, 27-28, 34-36 2-14, 17-22, 26,37 1,24-25, 27-28, 34-36 2-14, 17-22, 26,37

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/EP2010/052077

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009050242 A 23-04-2009	AR PE UY	069076 A1 10812009 A1 31402 A1	30-12-2009 24-08-2009 29-05-2009
WO 2009053268 A 30-04-2009	NONE		
WO 03024489 A 27-03-2003	AT AU BR CA CN DE DK EP ES HK HU JP MX NO NZ PT US US ZA	355080 T 2002337105 B2 0212606 A 2459757 A1 1625411 A 60218497 T2 1429807 T3 1429807 A2 2282469 T3 1066730 A1 0401582 A2 2005504077 T PA04002562 A 20041596 A 532278 A 1429807 E 2008255209 A1 2004242597 A1 200402654 A	15-03-2006 20-03-2008 17-08-2004 27-03-2003 08-06-2005 08-11-2007 18-06-2007 23-06-2004 16-10-2007 24-08-2007 29-11-2004 10-02-2005 31-05-2004 18-06-2004 24-02-2006 31-05-2007 16-10-2008 02-12-2004 14-02-2005
WO 2006111549 A 26-10-2006	AR AT AU BR CA CN DE DK EA EP EP ES HR JP KR SI US US ZA	053235 A1 434620 T 2006237354 A1 PI0608387 A2 2605161 A1 101163706 A 102005019201 A1 1874781 T3 200702200 A1 1874781 A1 2060575 A1 2328400 T3 20090395 T1 2008536890 T 20080004621 A 1874781 T1 2009186875 A1 2007259846 A1 200707591 A	25-04-2007 15-07-2009 26-10-2006 29-12-2009 26-10-2006 16-04-2008 02-11-2006 02-11-2009 28-04-2008 09-01-2008 20-05-2009 12-11-2009 31-08-2009 11-09-2008 09-01-2008 31-12-2009 23-07-2009 08-11-2007 26-08-2009
WO 2007118793 A 25-10-2007	AR AU CA CN EA EC EP EP KR US UY	060516 A1 2007239573 A1 2647243 A1 101426505 A 200802051 A1 SP088738 A 1847543 A1 2010185 A1 20090009885 A 2008096882 A1 30287 A1	25-06-2008 25-10-2007 25-10-2007 06-05-2009 28-04-2009 31-10-2008 24-10-2007 07-01-2009 23-01-2009 24-04-2008 30-11-2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2010/052077

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
<hr/>			

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2010/052077

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES	
INV.	A61K31/196
	A61K31/44
	A61K31/519
	A61P11/00
	A61P17/00
	A61P19/00
	A61K45/06
	A61P25/00
	A61P1/00
	A61P29/00
	A61P35/00

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENDE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X, P	<p>WO 2009/050242 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; POUZET PASCALE [DE]; ANDERSKEWITZ RALF) 23. April 2009 (2009-04-23)</p> <p>Seite 2, Absatz 1 – Seite 7, Absatz 4; Verbindungen 1-156 Seite 74, Absatz 1-3 Seite 75, letzter Absatz – Seite 76, Absatz 1 Seite 93, letzter Absatz – Seite 94, Absatz 3 Seite 99, Absatz 3 – Seite 100, Absatz 4</p> <p style="text-align: center;">-/-</p>	<p>1-18, 20-21, 24-28, 32-36</p>

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belagert werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Auseinandersetzung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzipes oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *V* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann handelsgleich ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendeatum des Internationalen Recherchenberichts

18. März 2010

25/03/2010

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2

NL - 2280 HV Rijswijk

Tel. (+31-70) 340-2040,

Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Badlenstoter

Herdemann, Matthias

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP2010/052077

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X, P	WO 2009/053268 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; POUZET PASCALE [DE]; HOENKE CHRISTOPH ()) 30. April 2009 (2009-04-30) Seite 56, Absatz 1 Seite 68, Absatz 5 Seite 69, letzter Absatz – Seite 70, Absatz 1 Seite 87, Absatz 3 – Seite 88, Absatz 2 Seite 93, Absatz 2 – Seite 94, Absatz 2 Verbindungen 1-111	1,24-25, 27-28, 34-36
X	WO 03/024489 A (ALTANA PHARMA AG [DE]; KLEIN THOMAS [DE]; KLEY HANS-PETER [DE]) 27. März 2003 (2003-03-27)	1,23-25, 27-31, 34-36, 38-39
Y	Seite 2, Absatz 4 – Seite 3, Absatz 1 Seite 23, Absatz 3-5 Seite 24, Absatz 4 Seite 24, Letzter Absatz – Seite 25, Absatz 2 Seite 27, Absatz 1 – Seite 28, Absatz 1; Tabelle 2 Ansprüche 1-6	2-14, 17-22, 26,37
X	WO 2006/111549 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; POUZE) 26. Oktober 2006 (2006-10-26)	1,24-25, 27-28, 34-36
Y	Seite 96, letzter Absatz Seite 152, Absatz 4 Seite 153, Absatz 2 Seite 174, Absatz 3 – Seite 175, Absatz 2 Seite 176, Absatz 2 – Seite 177, Absatz 2 Verbindungen 1-377	2-14, 17-22, 26,37
X	WO 2007/118793 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; POUZE) 25. Oktober 2007 (2007-10-25)	1,24-25, 27-28, 34-36
Y	Seite 110, Absatz 1 Seite 156, Absätze 3,4 Seite 157, Absatz 2 Seite 177, letzter Absatz – Seite 179, Absatz 1 Seite 184, Absatz 3 – Seite 185, Absatz 4 Verbindungen 1-251	2-14, 17-22, 26,37

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen PCT/EP2010/052077

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2009050242 A	23-04-2009	AR 069076 A1 PE 10812009 A1 UY 31402 A1	30-12-2009 24-08-2009 29-05-2009
WO 2009053268 A	30-04-2009	KEINE	
WO 03024489 A	27-03-2003	AT 355080 T AU 2002337105 B2 BR 0212606 A CA 2459757 A1 CN 1625411 A DE 60218497 T2 DK 1429807 T3 EP 1429807 A2 ES 2282469 T3 HK 1066730 A1 HU 0401582 A2 JP 2005504077 T MX PA04002562 A NO 20041596 A NZ 532278 A PT 1429807 E US 2008255209 A1 US 2004242597 A1 ZA 200402654 A	15-03-2006 20-03-2008 17-08-2004 27-03-2003 08-06-2005 08-11-2007 18-06-2007 23-06-2004 16-10-2007 24-08-2007 29-11-2004 10-02-2005 31-05-2004 18-06-2004 24-02-2006 31-05-2007 16-10-2008 02-12-2004 14-02-2005
WO 2006111549 A	26-10-2006	AR 053235 A1 AT 434620 T AU 2006237354 A1 BR PI0608387 A2 CA 2605161 A1 CN 101163706 A DE 102005019201 A1 DK 1874781 T3 EA 200702200 A1 EP 1874781 A1 EP 2060575 A1 ES 2328400 T3 HR 20090395 T1 JP 2008536890 T KR 20080004621 A SI 1874781 T1 US 2009186875 A1 US 2007259846 A1 ZA 200707591 A	25-04-2007 15-07-2009 26-10-2006 29-12-2009 26-10-2006 16-04-2008 02-11-2006 02-11-2009 28-04-2008 09-01-2008 20-05-2009 12-11-2009 31-08-2009 11-09-2008 09-01-2008 31-12-2009 23-07-2009 08-11-2007 26-08-2009
WO 2007118793 A	25-10-2007	AR 060516 A1 AU 2007239573 A1 CA 2647243 A1 CN 101426505 A EA 200802051 A1 EC SP088738 A EP 1847543 A1 EP 2010185 A1 KR 20090009885 A US 2008096882 A1 UY 30287 A1	25-06-2008 25-10-2007 25-10-2007 06-05-2009 28-04-2009 31-10-2008 24-10-2007 07-01-2009 23-01-2009 24-04-2008 30-11-2007

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2010/052077

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/196 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/196	
A 6 1 K 31/63 (2006.01)	A 6 1 K 31/44	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/63	
A 6 1 K 31/42 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/365 (2006.01)	A 6 1 K 31/42	
A 6 1 K 31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/365	
A 6 1 K 31/405 (2006.01)	A 6 1 K 31/192	
A 6 1 K 31/5415 (2006.01)	A 6 1 K 31/405	
A 6 1 K 31/616 (2006.01)	A 6 1 K 31/5415	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/616	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
C 0 7 D 495/04 (2006.01)	C 0 7 D 519/00 3 0 1	
	C 0 7 D 495/04 1 0 5 Z	

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

(72) 発明者 ニコラウス , ペーター

ドイツ国、5 5 2 1 6 インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラーセ 1 7 3、ペーリンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、パテンツ

(72) 発明者 ゲーゲル , ロルフ

ドイツ国、5 5 2 1 6 インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラーセ 1 7 3、ペーリンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、パテンツ

(72) 発明者 ペーター , ダニエル

ドイツ国、5 5 2 1 6 インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラーセ 1 7 3、ペーリンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、パテンツ

F ターム(参考) 4C071 AA01 BB01 CC02 CC21 EE13 FF05 GG01 HH19 JJ01 JJ05

JJ08 LL01

4C072 MM08 UU01

4C084 AA19 AA20 MA02 MA13 MA16 MA22 MA23 MA35 MA37 MA52
MA57 MA59 NA05 NA06 NA14 ZA021 ZA201 ZA331 ZA591 ZA661
ZA681 ZA891 ZA961 ZB111 ZB112 ZB261 ZC201 ZC202 ZC751 ZC752

4C086 AA01 AA02 BA17 BC15 BC17 BC36 BC67 BC89 BC90 CB11
CB29 DA17 GA08 GA10 MA02 MA04 MA09 MA10 MA52 MA57
MA59 NA05 NA06 NA14 ZA02 ZA20 ZA33 ZA59 ZA66 ZA68

ZA89 ZA96 ZB11 ZB26 ZC20 ZC75

4C206 AA01 AA02 DA22 DA24 FA31 KA01 KA04 MA13 MA14 MA17
MA72 MA77 NA06 NA14 ZA02 ZA20 ZA33 ZA59 ZA66 ZA68
ZA89 ZA96 ZB11 ZB26 ZC20 ZC75