

(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 I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06 (2006. 01)	A 6 1 K 45/06	4 C 0 7 1
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 7 2
A 6 1 P 29/00 (2006. 01)	A 6 1 P 29/00	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/519 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/55 (2006. 01)	A 6 1 K 31/519	4 C 2 0 6
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)
 (86) (22) 出願日 平成22年2月18日 (2010. 2. 18)
 (85) 翻訳文提出日 平成23年10月26日 (2011. 10. 26)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2010/052077
 (87) 国際公開番号 W02010/097332
 (87) 国際公開日 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 欧州特許庁 (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 欧州特許庁 (EP)

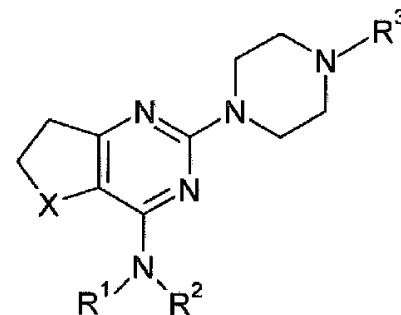
(71) 出願人 503385923
 ベーリンガー インゲルハイム インター
 ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
 シュレンクテル ハフツング
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
 ハイム アム ライン ビンガー シュト
 ラーセ 1 7 3
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100116919
 弁理士 齋藤 房幸

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 PDE 4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アルールであり、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。



1

【特許請求の範囲】

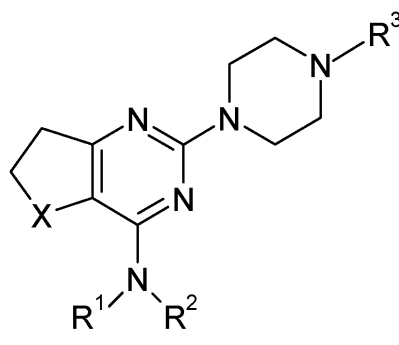
【請求項 1】

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 8 7】



10

[式中、

X は、SO または 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、OR^{2.1}、COOR^{2.1}、CONR^{2.2}R^{2.3}、SR^{2.1}、SO-R^{2.1}、SO₂-R^{2.1}、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-NR^{2.2}R^{2.3}、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、ハロゲン、OR^{2.1}、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、COOR^{2.1}、CH₂-NR^{2.2}R^{2.3}、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

20

30

(式中、R^{2.1} 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、

40

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 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-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、ハロゲン、C₁₋₆-アルキル、C₆₋₁₀-アリール、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、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

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

あるいは、

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

あるいは、

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

あるいは、式中、

NR^1R^2 は、一緒になって、場合により架橋されてもよい複素環式の 4 ~ 7 員環を意味し、これは、N、O、及び S から選択される 1、2、又は 3 個のヘテロ原子を含有し、そして、場合により、OH、 $OR^{2 \cdot 1}$ 、 C_{1-3} -アルキレン- $OR^{2 \cdot 1}$ 、オキソ、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、 C_{6-10} -アリーール、 $COOR^{2 \cdot 1}$ 、 $CH_2-NR^{2 \cdot 2}-COO-R^{2 \cdot 1}$ 、 $CH_2-NR^{2 \cdot 2}-CO-R^{2 \cdot 1}$ 、 $CH_2-NR^{2 \cdot 2}-CO-CH_2-NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ 、 $CH_2-NR^{2 \cdot 2}-SO_2-C_{1-3}$ -アルキル、 $CH_2-NR^{2 \cdot 2}-SO_2-NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ 、 $CH_2-NR^{2 \cdot 2}-CO-NR$

10

20

30

40

50

$2 \cdot 2 R^2 \cdot 3$ 、 $CO - NR^2 \cdot 2 R^2 \cdot 3$ 、 $CH_2 - NR^2 \cdot 2 R^2 \cdot 3$ 、及び $NR^2 \cdot 2 R^2 \cdot 3$ の中から選択される 1 つ以上の基により置換されてもよく、

そして、式中、

R^3 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、 $-C_{1-6}$ -アルキル、 $-O - R^2 \cdot 1$ 、 $-COOR^2 \cdot 1$ 、 $SO - R^2 \cdot 1$ 、 $SO_2 - R^2 \cdot 1$ 、 C_{6-10} -アリーール、 C_{1-3} -アルキレン- C_{6-10} -アリーール、 $-C_{1-3}$ -アルキレン- $NR^2 \cdot 2 R^2 \cdot 3$ 、 $-NR^2 \cdot 2 R^2 \cdot 3$ 、 C_{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、 $-C_{1-3}$ -フルオロアルキル、 C_{1-6} -アルキル、 C_{6-10} -アリーール、 $-COO(C_{1-3}-アルキル)$ 、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]

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、

R^1 が、 H を意味し、

R^2 が、 H 又は C_{1-6} -アルキルであり、これは、場合により、 F 、 CF_3 、 CHF_2 、もしくは CH_2F から選択される 1 つ以上の基により置換されてもよいが、又はこれは、場合により、 $OR^2 \cdot 1$ 、 $COOR^2 \cdot 1$ 、 $CONR^2 \cdot 2 R^2 \cdot 3$ 、 $SR^2 \cdot 1$ 、 $SO - R^2 \cdot 1$ 、 $SO_2 - R^2 \cdot 1$ 、フェニル、*het*、ヘタリール、単環式 C_{3-7} -シクロアルキル、 $CH_2 - NR^2 \cdot 2 R^2 \cdot 3$ 、及び $NR^2 \cdot 2 R^2 \cdot 3$ の中から選択される 1 つ以上の基により置換されてもよく、

これは、次に、場合により、 OH 、 F 、 Cl 、 Br 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $OR^2 \cdot 1$ 、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、 $COOR^2 \cdot 1$ 、 $CH_2 - NR^2 \cdot 2 R^2 \cdot 3$ 、及び $NR^2 \cdot 2 R^2 \cdot 3$ の中から選択される 1 つ以上の基により置換されてもよく

(式中、 $R^2 \cdot 1$ 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、

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、 $R^2 \cdot 2$ 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、 $CO - NH_2$ 、 $CO - NHCH_3$ 、 $CON(CH_3)_2$ 、 $SO_2 - (C_1 - C_2 - アルキル)$ 、 $CO - R^2 \cdot 1$ 、及び $COOR^2 \cdot 1$ の中から選択される基を意味し、

これらは、場合により、 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 $COOR^2 \cdot 1$ の中から選択される 1 つ以上の基により置換されてもよく、

ここで、

het は、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ールであり、

10

20

30

40

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_{3-7} 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 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^{2-1} 、 $COOR^{2-1}$ 、 $NR^{2-2}R^{2-3}$ 、 $CH_2 - NR^{2-2}R^{2-3}$ 、 C_{3-7} - 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 $SO_2 - NR^{2-2}R^{2-3}$ 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 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^{2-1} 、 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

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

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

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

10

20

30

40

50

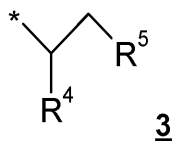
C₁ - C₃ - アルキル)の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよい

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】

R²が、式3

【化88】



10

(式中、R⁵は、OH又はNH₂であり、そして、

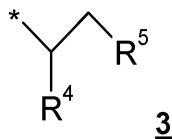
式中、R⁴は、C₁ - C₄ - アルキル、ヘタリール、及びフェニルの中から選択される基を意味し、これは、場合により、OH、F、Br、OR^{2·1}、オキソ、メチル、エチル、C₁ - C₂ - アルカノール、フェニル、COOR^{2·1}、CH₂ - NR^{2·2}R^{2·3}、及びNR^{2·2}R^{2·3}の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよい)の基である、1つ以上の、好ましくは1つの、一般式1で表されるPDE4阻害剤に加えて、少なくとも1つのNSAID(2)を含有することを特徴とする、請求項1～3のいずれか一項記載の複合薬。

20

【請求項5】

R²が、式3

【化89】



30

(式中、R⁵は、OH又はNH₂であり、そして、

式中、R⁴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】

R²が、場合により、-CH₂-OR^{2·1}、分岐又は非分岐のC₂ - C₆ - 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、-CF₃、CHF₂、CH₂F、及びC₂ - C₄ - 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】

R²が、場合により、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、F、Cl、Br、OH、OR^{2·1}、COOR^{2·1}、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】

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

10

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】

20

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

1つ以上の、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】

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

30

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】

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

40

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

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-メチレン-h e tの中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、

これは、次に、場合により、OH、F、Cl、Br、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、h e t、ヘタリール、-メチレン-ヘタリール、及び-メチレン-h e tの中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、

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

これは、場合により、F、Cl、Br、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、h e t、ヘタリール、
- メチレン - ヘタリール、及び - メチレン - h e tの中から選択される1つ以上の基に
より置換されてもよく、

これは、次に、場合により、OH、F、Cl、Br、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12記載の複合薬。

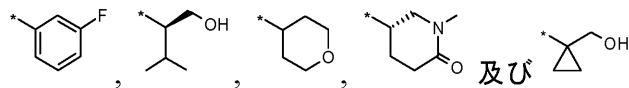
【請求項15】

R¹ が、Hであり、

R² が、以下

10

【化90】

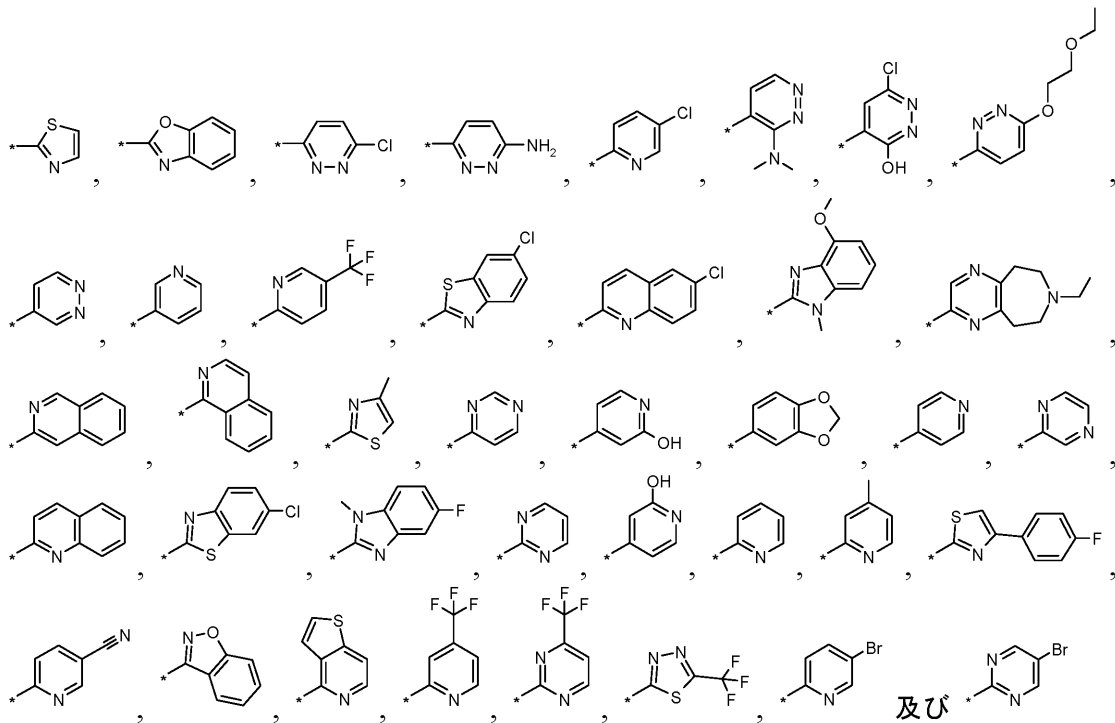


の中から選択される基であり、

R³ が、以下

【化91】

20



30

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16】

以下の中から選択される、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

50

- 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] - (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 - 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 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 - 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 - 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. 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 - 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 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 - 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 - 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. 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 - 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 - 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 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 - 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 - 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 - 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 - 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 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 - 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 - 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
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 - 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. 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 - 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 - 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 } - ピリダジン - 3 - オール
1. 21 (R) - 2 - (2 - { 4 - [6 - (2 - エトキシエトキシ) - ピリダジン - 3 - イル] - ピペラジン - 1 - イル } - 5 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - 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 - 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. 23 { 1 - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリミジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - 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 - 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
1. 25 (S) - 1 - メチル - 5 - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリミジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - 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
1. 26 { 2 - [4 - (5 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - 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. 27 [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - 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. 28 (3 - フルオロフェニル) - { 2 - [4 - (4 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - 5⁴ - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イル } - アミン
1. 29 { 2 - [4 - (7 - エチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピラジノ [2, 3 - d] アゼピン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - 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. 30 (3 - フルオロフェニル) - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリミジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - 5⁴ - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン
1. 31 4 - { 4 - [4 - (3 - フルオロフェニルアミノ) - 5 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - 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. 32 (3 - フルオロフェニル) - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - 5⁴ - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン
1. 33 (3 - フルオロフェニル) - (2 - { 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - チアゾール - 2 - イル] - ピペラジン - 1 - イル } - 5 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - 5⁴ - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミン
1. 34 [2 - (4 - ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 5 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - 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 . 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 1 7】

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 ~ 1 6 のいずれか一項記載の複合薬。

【請求項 1 8】

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

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)、テノサール(2.113)、テノキシカム(2.114)、テボキサリン(2.115)、チアプロフェン酸(2.116)、チアラミド(2.117)、チルノプロフェンアルバメル(2.118)、チメガジン(2.119)、チノリジン(2.120)、チオピナク(2.121)、トルフェナム酸(2.122)、トルメチン(2.123)、ウフェナマート(2.124)、バルデコキシブ(2.125)、キシモプロフェン(2.126)、ザルトプロフェン(2.127)、及びゾリプロフェン(2.128)の中から選択される少なくとも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。

10

【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。

20

【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。

30

【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。

40

【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】

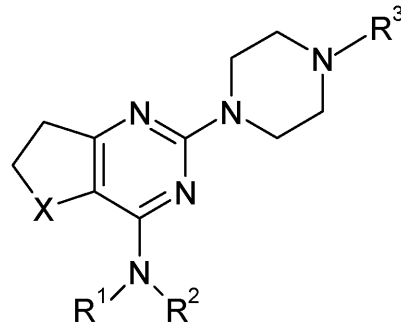
呼吸器病、肺疾患、胃腸病及び胃腸疾患、そして、また関節、皮膚又は目の炎症性疾患、癌、及び末梢神経系又は中枢神経系の疾患の中から選択される疾患を治療するための、1つ以上のPDE4阻害剤及び少なくとも1つのNSAID(2)を含有する組み合わせの使用。

【請求項26】

1つ以上のPDE4阻害剤が、一般式1

50

【化 9 2】

1

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、単一合剤で同時に投与されることを特徴とする、請求項24～27のいずれか一項記載の使用。

20

【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。

30

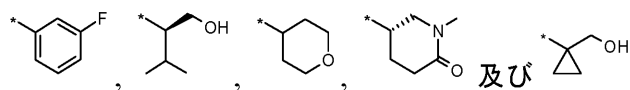
【請求項32】

PDE4阻害剤が、

R¹が、Hであり、

R²が、以下

【化 9 3】

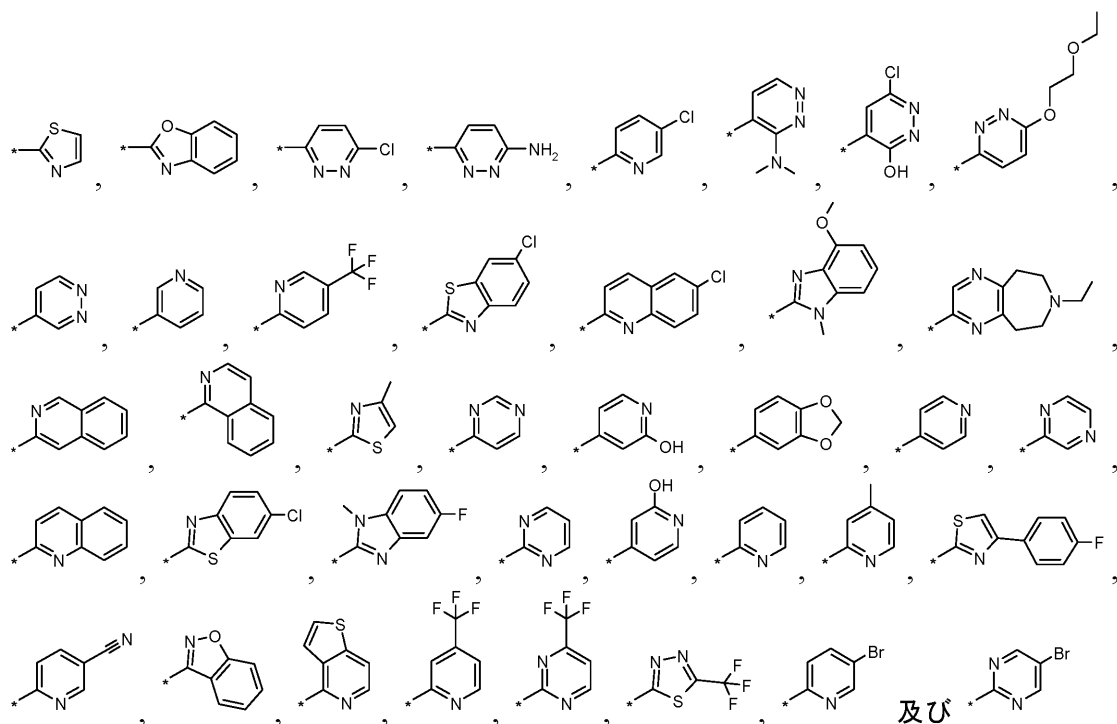


40

の中から選択される基であり、

R³が、以下

【化 9 4】



10

20

の中から選択される基である、

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

【請求項 3 3】

PDE4 阻害剤が、以下：

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

30

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] - (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 - 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

40

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 - 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 - 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. 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 - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン -

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 - 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

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 - 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 . 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 - 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 - 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 . 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 - 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 - 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 - 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 - 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 . 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 - 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 - 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

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 - 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 . 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 - 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 - 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 } - ピリダジン - 3 - オール

1 . 21 (R) - 2 - (2 - { 4 - [6 - (2 - エトキシエトキシ) - ピリダジン - 3 - イル] - ピペラジン - 1 - イル } - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 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 - 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 . 23 { 1 - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリミジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 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 - 5 H - 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. 25 (S) - 1 - メチル - 5 - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリミジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 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

1. 26 { 2 - [4 - (5 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 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. 27 [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 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. 28 (3 - フルオロフェニル) - { 2 - [4 - (4 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル } - アミン

1. 29 { 2 - [4 - (7 - エチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピラジノ [2 , 3 - d] アゼピン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 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. 30 (3 - フルオロフェニル) - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリミジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン

1. 31 4 - { 4 - [4 - (3 - フルオロフェニルアミノ) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 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. 32 (3 - フルオロフェニル) - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン

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

1. 34 [2 - (4 - ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 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. 35 (R) - 2 - (2 - { 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - チアゾール - 2 - イル] - ピペラジン - 1 - イル } - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 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. 36 (R) - 2 - [2 - (4 - ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 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

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

【請求項 34】

少なくとも 1 つの NSAID (2) が以下 :

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

、コリンマグネシウムトリサリチル酸(2.24)、セレコキシブ(2.25)、シンメ
 タシン(2.26)、シンノキシカム(2.27)、クリダナク(2.28)、クロブザ
 リット(2.29)、デボキサメト(2.30)、デクスイブプロフェン(2.31)、
 デクスケトプロフェン(2.32)、ジクロフェナク(2.33)、ジフルニサル(2.
 34)、ドロキシカム(2.35)、エルテナク(2.36)、エンフェナム酸(2.3
 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)、フェルピナク(2
 .43)、フェンブフェン(2.44)、フェンクロフェナク(2.45)、フェノプロ
 フェン(2.46)、フェンチアザク(2.47)、フェブラジノール(2.48)、フ
 ェブラゾン(2.49)、フロブフェン(2.50)、フロクタフェニン(2.51)、
 フルフェナム酸(2.52)、フルフェニサル(2.53)、フルノキサプロフェン(2.
 54)、フルルビプロフェン(2.55)、フルルビプロフェンアキセチル(2.5
 6)、フロフェナク(2.57)、フルプロフェン(2.58)、ゲルカメタシン(2.
 59)、イブフェナク(2.60)、イブプロフェン(2.61)、インドブフェン(2
 .62)、インドメタシン(2.63)、インドメタシンファルネシル(2.64)、イ
 ンドプロフェン(2.65)、イソキセバック(2.66)、イソキシカム(2.67)
 、ケトプロフェン(2.68)、ケトロラク(2.69)、ロベンザリット(2.70)
 、ロナゾラク(2.71)、ロルノキシカム(2.72)、ロキシプロフェン(2.73
)、ルミラコキシブ(2.74)、メクロフェナム酸(2.75)、メクロフェン、メフ
 ェナム酸(2.76)、メロキシカム(2.77)、メサラジン(2.78)、ミロプロ
 フェン(2.79)、モフェゾラク(2.80)、ナブメトン(2.81)、ナブロキセ
 ン(2.82)、ニフルム酸(2.83)、オルサラジン(2.84)、オキサプロジン
 (2.85)、オキシピナク(2.86)、オキシフェンブタゾン(2.87)、パレコ
 キシブ(2.88)、フェニルブタゾン(2.89)、ペルビプロフェン(2.90)、
 ピメプロフェン(2.91)、ピラゾラク(2.92)、ピロキシカム(2.93)、ピ
 ルプロフェン(2.94)、プラノプロフェン(2.95)、プリフェロン(2.96)
 、プリノモド(2.97)、プロゲルメタシン(2.98)、プロカゾン(2.99)、
 プロチジン酸(2.100)、ロフェコキシブ(2.101)、ロマザリット(2.10
 2)、サリチルアミド(2.103)、サリチル酸(2.104)、サルミステイン(2
 .105)、サルナセジン(2.106)、サルサレート(2.107)、スリンダク(2.
 108)、スドキシカム(2.109)、スプロフェン(2.110)、タルニフル
 マト(2.111)、テニダップ(2.112)、テノサル(2.113)、テノキシ
 カム(2.114)、テボキサリン(2.115)、チアプロフェン酸(2.116)、
 チアラミド(2.117)、チルノプロフェンアルバメル(2.118)、チメガジン(2.
 119)、チノリジン(2.120)、チオピナク(2.121)、トルフェナム酸
 (2.122)、トルメチン(2.123)、ウフェナマート(2.124)、バルデコ
 キシブ(2.125)、キシモプロフェン(2.126)、ザルトプロフェン(2.12
 7)、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。

10

20

30

40

【請求項35】

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

【請求項36】

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

50

【請求項 37】

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 26 ~ 36 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 38】

用いられる NSAID が、50 ~ 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 24 ~ 37 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 39】

用いられる NSAID が、100 ~ 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 38 記載の使用。

【発明の詳細な説明】

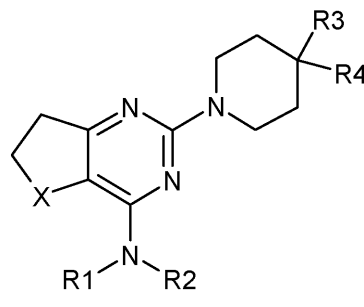
【技術分野】

【0001】

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。

【0002】

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】



(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アルを意味し、

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。

【0003】

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。

【0004】

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。

【 0 0 0 5 】

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、 R^3 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

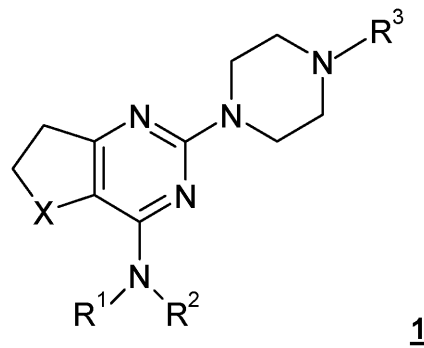
【 0 0 0 6 】

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。

【 0 0 0 7 】

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、

R^1 は、H、C₁₋₆-アルキルを意味し、

R^2 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、OR^{2.1}、COOR^{2.1}、CONR^{2.2}R^{2.3}、SR^{2.1}、SO-R^{2.1}、SO₂-R^{2.1}、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-NR^{2.2}R^{2.3}、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、ハロゲン、OR^{2.1}、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、COOR^{2.1}、CH₂-NR^{2.2}R^{2.3}、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

40

（式中、 $R^{2.1}$ 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、 $CO-NH_2$ 、 $CO-NHCH_3$ 、 $CO-N(CH_3)_2$ 、 $SO_2-(C_1-C_2\text{-アルキル})$ 、 $CO-R^{2 \cdot 1}$ 、及び $COOR^{2 \cdot 1}$ の中から選択される基を意味し、

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

10

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 (annellated) 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)

20

あるいは、

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

30

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 $OR^{2 \cdot 1}$ 、 $COOR^{2 \cdot 1}$ 、 $NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ 、 $CH_2-NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ 、 C_{3-10} -シクロアルキル、het、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-3} -フルオロアルキル、 C_{6-10} -アリール- 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、 SO_2-CH_3 、 $SO_2-CH_2CH_3$ 、及び $SO_2-NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ の中から選択される 1 つ以上の基により置換されてもよく、これは、次に、場合により、OH、 $OR^{2 \cdot 1}$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、オキソ、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 C_{1-6} -アルキル、 C_{6-10} -アリール、及び $NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ の中から選択される 1 つ以上の基により置換されてもよく、

40

あるいは、

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

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、OH、 $OR^{2 \cdot 1}$ 、オキソ、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 C_{1-6} -アルキル、 C_{6-10} -アリール、及び $NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ の中から選択される 1 つ以上の基により置換されてもよく、

あるいは、式中、

NR^1R^2 は、一緒になって、場合により架橋されてもよい複素環式の 4 ~ 7 員環を意味し、これは、N、O、及び S から選択される 1、2、又は 3 個のヘテロ原子を含有し、そして、場合により、OH、 $OR^{2 \cdot 1}$ 、 C_{1-3} -アルキレン- $OR^{2 \cdot 1}$ 、オキソ、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、 C_{6-10} -アリール、 $COOR^{2 \cdot 1}$ 、 $CH_2-NR^{2 \cdot 2}$ 、 $COO-R^{2 \cdot 1}$ 、 $CH_2-NR^{2 \cdot 2}-CO-R^{2 \cdot 1}$ 、 $CH_2-NR^{2 \cdot 2}-CO-CH_2-NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ 、 $CH_2-NR^{2 \cdot 2}-SO_2-C_{1-3}$ -アルキル、 $CH_2-NR^{2 \cdot 2}-SO_2-NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ 、 $CH_2-NR^{2 \cdot 2}-CO-NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ 、 $CO-NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ 、 $CH_2-NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ 、及び $NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ の中から選択される 1 つ以上の基により置換されてもよく、

そして、式中、

R^3 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、 $-C_{1-6}$ -アルキル、 $-OR^{2 \cdot 1}$ 、 $-COOR^{2 \cdot 1}$ 、 $SO-R^{2 \cdot 1}$ 、 $SO_2-R^{2 \cdot 1}$ 、 C_{6-10} -アリール、 C_{1-3} -アルキレン- C_{6-10} -アリール、 $-C_{1-3}$ -アルキレン- $NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ 、 $-NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ 、 C_{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、 $-C_{1-3}$ -フルオロアルキル、 C_{1-6} -アルキル、 C_{6-10} -アリール、 $-COO(C_{1-3}-アルキル)$ 、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]

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、SO を意味し、

R^1 は、H を意味し、

R^2 は、H 又は C_{1-6} -アルキルであり、これは、場合により、F、 CF_3 、 CHF_2 、もしくは CH_2F から選択される 1 つ以上の基により置換されてもよい、又はこれは、場合により、 $OR^{2 \cdot 1}$ 、 $COOR^{2 \cdot 1}$ 、 $CONR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ 、 $SR^{2 \cdot 1}$ 、 $SO-R^{2 \cdot 1}$ 、 $SO_2-R^{2 \cdot 1}$ 、フェニル、het、ヘタリール、単環式 C_{3-7} -シクロアルキル、 $CH_2-NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ 、及び $NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ の中から選択される 1 つ以上の基により置換されてもよく、

これは、次に、場合により、OH、F、Cl、Br、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $OR^{2 \cdot 1}$ 、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、 $COOR^{2 \cdot 1}$ 、 $CH_2-NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ 、及び $NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ の中から選択される 1 つ以上の基により置換されてもよく

(式中、 $R^{2 \cdot 1}$ 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、

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

これらは、場合により、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 $COOR^{2 \cdot 1}$ の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、

ここで、

hetは、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 $C_{3 \cdot 7}$ 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 $C_{1 \cdot 2}$ -アルカノール、 $C_{1 \cdot 3}$ -フルオロアルキル、 $C_{1 \cdot 3}$ -アルキレン- $OR^{2 \cdot 1}$ 、 $OR^{2 \cdot 1}$ 、 $COOR^{2 \cdot 1}$ 、 $SO_2-NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ 、het、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フェニル、フェニル- $C_{1 \cdot 2}$ -アルキレン、ヘタリール- $C_{1 \cdot 2}$ -アルキレン、単環式 $C_{3 \cdot 7}$ シクロアルキル、及び $NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ の中から選択される基により置換されてもよく、

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

あるいは、

R^2 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、 $OR^{2 \cdot 1}$ 、 $COOR^{2 \cdot 1}$ 、 $NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ 、 $CH_2-NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ 、 $C_{3 \cdot 7}$ -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- $C_{1 \cdot 2}$ -アルキレン、het- $C_{1 \cdot 2}$ -アルキレン、ヘタリール- $C_{1 \cdot 2}$ -アルキレン、フェニル、 SO_2-CH_3 、 $SO_2-CH_2CH_3$ 、及び $SO_2-NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、

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

あるいは、

R^2 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 $OR^{2 \cdot 1}$ 、 $C_{1 \cdot 3}$ -アルキレン- $OR^{2 \cdot 1}$ 、 $SR^{2 \cdot 1}$ 、 $SO-R^{2 \cdot 1}$ 、 $SO_2-R^{2 \cdot 1}$ 、 $COOR^{2 \cdot 1}$ 、 $COR^{2 \cdot 1}$ 、 $C_{1 \cdot 2}$ -アルカノール、 $C_{3 \cdot 10}$ -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- $C_{1 \cdot 2}$ -アルキレン、ヘタリール- $C_{1 \cdot 2}$ -アルキレン、het、ヘタリール、 $C_{1 \cdot 2}$ -アルカノール、及び $NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ の中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、

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

そして、式中

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_{1-3} -フルオロアルキル、 CN 、 OH 、オキソ、 $-C_{1-6}$ -アルキル、 $-O-R^{2 \cdot 1}$ 、 $-COOR^{2 \cdot 1}$ 、 $SO-R^{2 \cdot 1}$ 、 $SO_2-R^{2 \cdot 1}$ 、 C_{6-10} -アリール、 C_{1-3} -アルキレン- C_{6-10} -アリール、 $-C_{1-3}$ -アルキレン- $NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ 、 $-NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ 、 C_{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、 $-C_{1-3}$ -フルオロアルキル、 C_{1-6} -アルキル、 C_{6-10} -アリール、 $-COO(C_{1-3}$ -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] 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。

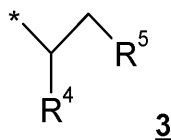
【0009】

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_{1-4} -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 、 $OR^{2 \cdot 1}$ 、オキソ、メチル、エチル、 C_{1-2} -アルカノール、フェニル、 $COOR^{2 \cdot 1}$ 、 $CH_2-NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ 、及び $NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ の中から選択される 1 つ以上の基により置換されてもよい) 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。

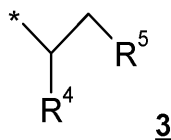
【0010】

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、

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
 。

【 0 0 1 1 】

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、 $-CH_2-OR^{2 \cdot 1}$ 、分岐又は非分岐の C_{2-6} -アルキレン
 $-OR^{2 \cdot 1}$ 、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単環式の、3、4、5、6、又は 7
 員のシクロアルキル環であり (式中、

$R^{2 \cdot 1}$ 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
 。

【 0 0 1 2 】

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、 $OR^{2 \cdot 1}$ 、 $COOR^{2 \cdot 1}$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 NH_2
 、及び $N(CH_3)_2$ の中から選択される 1 つ以上の基により一方又は両方のメタ位に
 おいて置換されてもよいフェニルであり (式中、 $R^{2 \cdot 1}$ 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
 。

【 0 0 1 3 】

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
 原子を含む単環式の、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 $OR^{2 \cdot 1}$ 、 C_{1-3} -アルキレン- $OR^{2 \cdot 1}$
 $SR^{2 \cdot 1}$ 、 $SO-R^{2 \cdot 1}$ 、 $SO_2-R^{2 \cdot 1}$ 、 $COOR^{2 \cdot 1}$ 、 $COR^{2 \cdot 1}$
 C_{1-6} -アルカノール、 C_{3-10} -シクロアルキル、フェニル、 C_{1-6} -アルキ
 ル、フェニル- C_{1-6} -アルキレン、ヘタリール- C_{1-6} -アルキレン、het、ヘ
 タリール、及び $NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ の中から選択される 1 つ以上の基により置換されても
 よく、これは、次に、場合により、OH、 $OR^{2 \cdot 1}$ 、オキソ、F、Cl、 CF_3 、 CH
 F_2 、 CH_2F 、 C_{1-6} -アルキル、フェニル、及び $NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ の中から選択
 される 1 つ以上の基により置換されてもよく、

式中、 $R^{2 \cdot 1}$ 、 $R^{2 \cdot 2}$ 、及び $R^{2 \cdot 3}$ 、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
 。

【 0 0 1 4 】

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単環式飽和 6 員複素環基
 であり、これは、場合により、F、Cl、Br、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、OH、オ

10

20

30

40

50

キソ、 NH_2 、 NHCH_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 、 NHCH_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、- NH_2 、- $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、-メチレン- NH_2 、-メチレン- $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、-メチレン- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 C_3-6 -シクロアルキル、メチレン- C_3-6 -シクロアルキル、飽和又は部分的に飽和の5~6員の複素環基、5又は6員のヘテロアリアル、-メチレン-ヘタリアル、及び-メチレン-h e tの中から選択される1つ以上の基により置換されてもよい単環式の5又は6員のヘテロアリアル環であり、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、- NH_2 、- $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、-メチレン- NH_2 、-メチレン- $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、-メチレン- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 C_3-6 -シクロアルキル、-メチレン- C_3-6 -シクロアルキル、飽和、部分的に不飽和又は不飽和の5~6員複素環基、5~6員ヘテロアリアル、-メチレン-ヘタリアル、及び-メチレン-h e tの中から選択される1つ以上の基により置換されてもよく、

これは、次に、場合により、OH、F、Cl、Br、 CF_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。

【 0 0 1 8 】

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-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。

【 0 0 1 9 】

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

これは、場合により、F、Cl、Br、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-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。

【 0 0 2 0 】

10

20

30

40

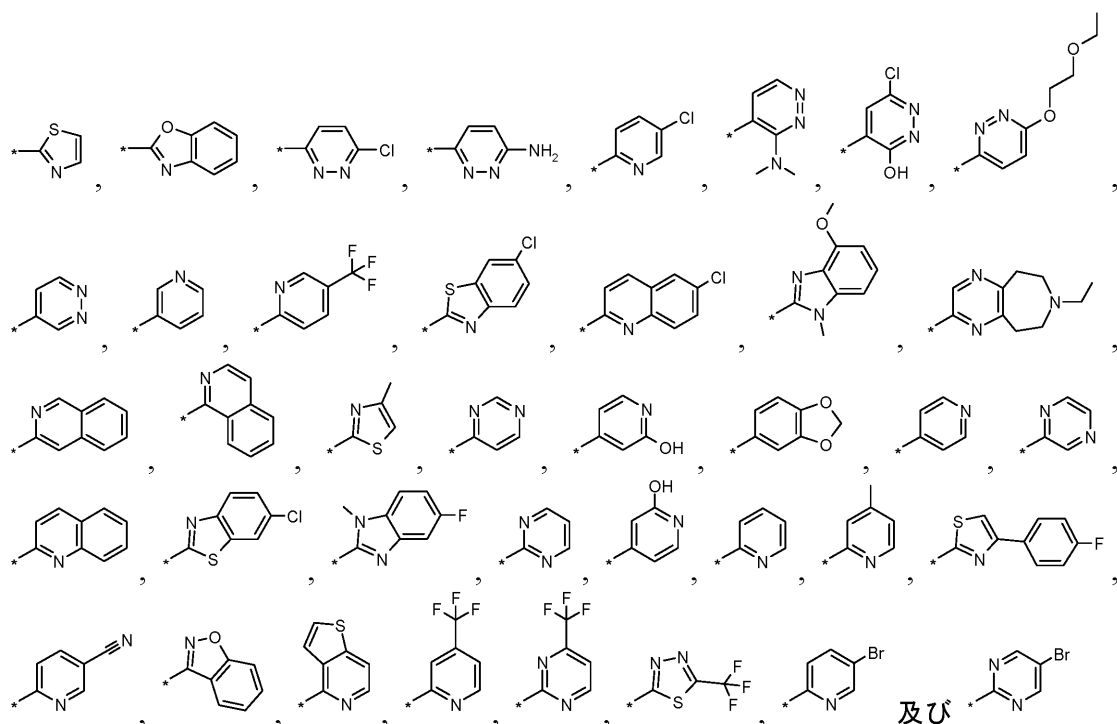
50

(式中、

R^2 は、以下

10

【化 6】



20

30

【 0 0 2 1 】

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 - 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 - 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 . 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 - 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 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 - 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 . 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
- 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 - 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 . 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 - 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 20
- 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 - 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 - 5 H - 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 - 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 - 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 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 - 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 - 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 . 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 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 - 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 . 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 - 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 - 5 H - 5⁴ - 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 - (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 - 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 . 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 - 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 . 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 - 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 . 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 - 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 . 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 - 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
 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 - 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 . 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 - 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 . 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 - 5⁴ - 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 - 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 . 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 - 5⁴ - 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 - 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 . 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 - 5⁴ - 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 - 5⁴ - 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 - 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 . 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

10

20

30

40

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。

【 0 0 2 2 】

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。

【 0 0 2 3 】

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。

【 0 0 2 4 】

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 . 1 0)、アザプロパゾン (2 . 1 1)、ベノリラート (2 . 1 2)、ベルモプロフェン (2 . 1 3)、ビンダリット (2 . 1 4)、ブロムフェナク (2 . 1 5)、ブクロキシニン酸 (buclorixinic acid) (2 . 1 6)、ブコローム (2 . 1 7)、ブフェキサマク (2 . 1 8)、ブマジゾン (2 . 1 9)、ブチブフェン (2 . 2 0)、ブチキシラート (2 . 2 1)、カルバサラートカルシウム (2 . 2 2)、カルプロフェン (2 . 2 3)、コリンマグネシウムトリサリチル酸 (2 . 2 4)、セレコキシブ (2 . 2 5)、シンメタシン (2 . 2 6)、シンノキシカム (2 . 2 7)、クリダナク (2 . 2 8)、クロブザリット (2 . 2 9)、デボキサメト (2 . 3 0)、デクスイブプロフェン (2 . 3 1)、デクスケットプロフェン (2 . 3 2)、ジクロフェナク (2 . 3 3)、ジフルニサル (2 . 3 4)、ドロキシカム (2 . 3 5)、エルテナク (2 . 3 6)、エンフェナム酸 (2 . 3 7)、エテルサラート (2 . 3 8)、エトドラク (2 . 3 9)、エトフェナメート (2 . 4 0)、エトリコキシブ (2 . 4 1)、フェクロブゾン (2 . 4 2)、フェルピナク (2 . 4 3)、フェンブフェン (2 . 4 4)、フェンクロフェナク (2 . 4 5)、フェノプロフェン (2 . 4 6)、フェンチアザク (2 . 4 7)、フェブラジノール (2 . 4 8)、フェブラゾン (2 . 4 9)、フロブフェン (2 . 5 0)、フロクタフェニン (2 . 5 1)、フルフェナム酸 (2 . 5 2)、フルフェニサル (2 . 5 3)、フルノキサプロフェン (2 . 5 4)、フルルビプロフェン (2 . 5 5)、フルルビプロフェンアキセチル (2 . 5 6)、フロフェナク (2 . 5 7)、フルプロフェン (2 . 5 8)、グルカメタシン (2 . 5 9)、イブフェナク (2 . 6 0)、イブプロフェン (2 . 6 1)、インドブフェン (2 . 6 2)、インドメタシン (2 . 6 3)、インドメタシンファルネシル (2 . 6 4)、インドプロフェン (2 . 6 5)、イソキセバック (2 . 6 6)、イソキシカム (2 . 6 7)、ケトプロフェン (2 . 6 8)、ケトロラク (2 . 6 9)、ロベンザリット (2 . 7 0)、ロナゾラク (2 . 7 1)、ロルノキシカム (2 . 7 2)、ロキソプロフェン (2 . 7 3)、ルミラコキシブ (2 . 7 4)、メクロフェナム酸 (2 . 7 5)、メクロフェン、メフェナム酸 (2 . 7 6)、メロキシカム (2 . 7 7)、メサラジン (2 . 7 8)、ミロプロフェン (2 . 7 9)、モフェゾラク (2 . 8 0)、ナブメトン (2 . 8 1)、ナプロキセン (2 . 8 2)、ニフルム酸 (niflumonic acid) (2 . 8 3)、オルサラジン (2 . 8 4)、オキサプロジン (2 . 8 5)、オキシピナク (2 . 8 6)、オキシフェンブタゾン (2 . 8 7)、パレコキシブ (2 . 8 8)、フェニルブタゾン (2 . 8 9)、ペルビプロフェン (2 . 9 0)、ピメプロフェン (2 . 9 1)、ピラゾラク (2 . 9 2)、ピロキシカム (prioxicam) (2 . 9 3)、ビルプロフェン (2 . 9 4)、プラノプロフェン (2 . 9 5)、プリフェロン (2 . 9 6)、プリノモド (prinomod) (2 . 9 7)、プログルメタシン (2 . 9 8)、プロカゾン (2 . 9 9)、プロチジン酸 (2 . 1 0 0)、ロフェコキシブ (2 . 1 0 1)、ロマザリット (2 . 1 0 2)、サリチルアミド (2 . 1 0 3)、サリチル酸 (2 . 1 0 4)、サルミステイン (2 . 1 0 5)、サルナセジン (2 . 1 0 6)、サルサレート (2 . 1 0 7)、スリンダ

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(talniflumate)(2.111)、テニダップ(2.112)、テノサル(2.113)、テノキシカム(2.114)、テボキサリン(2.115)、チアプロフェン酸(2.116)、チアラミド(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)。

【0025】

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。

【0026】

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。

【0027】

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。

【0028】

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及び2.3；1.1及び2.33；1.1及び2.77；1.1及び2.82；1.1及び2.61；1.2及び2.3；1.2及び2.33；1.2及び2.77；1.2及び2.82；1.2及び2.61；1.3及び2.3；1.3及び2.33；1.3及び2.77；1.3及び2.82；1.3及び2.61；1.4及び2.3；1.4及び2.33；1.4及び2.77；1.4及び2.82；1.4及び2.61；1.5及び2.3；1.5及び2.33；1.5及び2.77；1.5及び2.82；1.5及び2.61；1.6及び2.3；1.6及び2.33；1.6及び2.77；1.6及び2.82；1.6及び2.61；1.7及び2.3；1.7及び2.33；1.7及び2.77；1.7及び2.82；1.7及び2.61；1.8及び2.3；1.8及び2.33；1.8及び2.77；1.8及び2.82；1.8及び2.61；1.9及び2.3；1.9及び2.33；1.9及び2.77；1.9及び2.82；1.9及び2.61；1.10及び2.3；1.10及び2.33；1.10及び2.77；1.10及び2.82；1.10及び2.61；1.11及び2.3；1.11及び2.33；1.11及び2.77；1.11及び2.82；1.11及び2.61；1.12及び2.3；1.12及び2.33；1.12及び2.77；1.12及び2.82；1.12及び2.61；1.13及び2.3；1.13及び2.33；1.13及び2.77；1.13及び2.82；1.13及び2.61；1.14及び2.3；1.14及び2.33；1.14及び2.77；1.14及び2.82；1.14及び2.61；1.15及び2.3；1.15及び2.33；1.15及び2.77；1.15及び2.82；1.15及び2.61；1.16及び2.3；1.16及び2.33；1.16及び2.77；1.16及び2.82；1.16及び2.61；1.17及び2.3；1.17及び2.33；

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

10

20

30

40

50

【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

【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、白血球増多症、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、白血球増多症、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。

【 0 0 3 2 】

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。

【 0 0 3 3 】

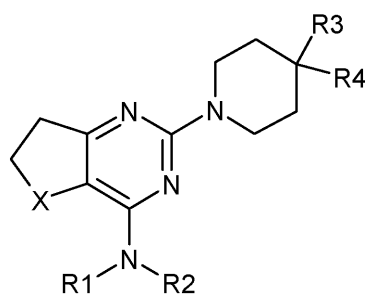
別の局面では、本発明は、呼吸器病、肺疾患、胃腸病及び胃腸疾患、そして、また関節、皮膚又は目の炎症性疾患、癌、及び末梢神経系又は中枢神経系の疾患の中から選択される疾患を治療するための、1つ以上のPDE4阻害剤及び少なくとも1つのNSAID(2)を含有する組み合わせの使用に関する。

10

【 0 0 3 4 】

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

【 0 0 3 5 】

(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

【 0 0 3 6 】

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)が単一製剤と一緒に、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。

【 0 0 3 7 】

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 】

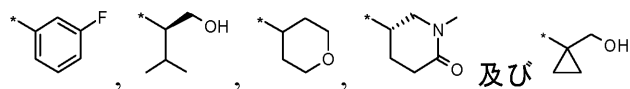
また、一般式 1

(式中、

R¹ は、H であり、

R^2 は、以下

【化 8】

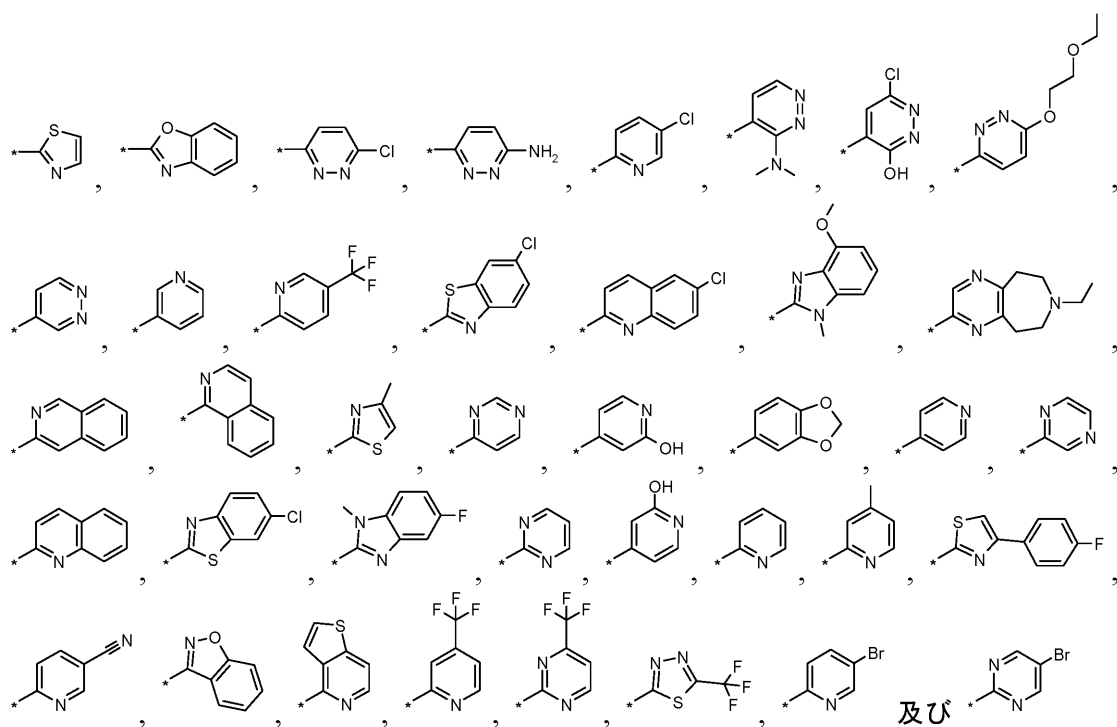


10

の中から選択される基であり、

 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：

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

1 . 2 (R) - 3 - メチル - 2 - [5 - オキソ - 2 - (4 - チアゾール - 2 - イル - ピ
ペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 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

40

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 - 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 - 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 . 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 - 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 - 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 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 - 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 . 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
- 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 - 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 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 - 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 - 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 . 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 - 5⁴ - 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 - 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 - 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 . 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 - 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 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 - 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 - 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 . 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 - 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 50

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 - 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 - 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. 22 (R) - 3 - メチル - 2 - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリダジン - 4 - イル -
ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 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 - 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 10
1. 24 { 1 - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル
) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 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. 25 (S) - 1 - メチル - 5 - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリミジン - 4 - イル -
ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 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
1. 26 { 2 - [4 - (5 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 -
イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5⁴ - チエ 20
ノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - アミン
1. 27 [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - 6
 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 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. 28 (3 - フルオロフェニル) - { 2 - [4 - (4 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H
 - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジ
ヒドロ - 5 H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル } - アミン
1. 29 { 2 - [4 - (7 - エチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピラジノ
 [2 , 3 - d] アゼピン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6 , 7 -
ジヒドロ - 5 H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (3 - フルオ 30
ロフェニル) - アミン
1. 30 (3 - フルオロフェニル) - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリミジン - 4 - イル
 - ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピ
リミジン - 4 - イル] - アミン
1. 31 4 - { 4 - [4 - (3 - フルオロフェニルアミノ) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジ
ヒドロ - 5 H - 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. 32 (3 - フルオロフェニル) - [5 - オキソ - 2 - (4 - ピリジン - 4 - イル -
ピペラジン - 1 - イル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリ
ミジン - 4 - イル] - アミン 40
1. 33 (3 - フルオロフェニル) - (2 - { 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) -
チアゾール - 2 - イル] - ピペラジン - 1 - イル } - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5
H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミン
1. 34 [2 - (4 - ベンゾ [d] イソオキサゾール - 3 - イル - ピペラジン - 1 - イ
ル) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 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. 35 (R) - 2 - (2 - { 4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - チアゾール - 2
 - イル] - ピペラジン - 1 - イル } - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 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. 36 (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 . 1 0) 、アザプロバゾン (2 . 1 1) 、ベノリラート (2
. 1 2) 、ベルモプロフェン (2 . 1 3) 、ビンダリット (2 . 1 4) 、ブロムフェナ
ク (2 . 1 5) 、ブクロキシナ酸 (2 . 1 6) 、ブコローム (2 . 1 7) 、ブフェキサマ
ク (2 . 1 8) 、ブマジゾン (2 . 1 9) 、ブチブフェン (2 . 2 0) 、ブチキシラート
(2 . 2 1) 、カルバサラートカルシウム (2 . 2 2) 、カルプロフェン (2 . 2 3) 、
コリンマグネシウムトリサリチル酸 (2 . 2 4) 、セレコキシブ (2 . 2 5) 、シンメタ
シン (2 . 2 6) 、シンノキシカム (2 . 2 7) 、クリダナク (2 . 2 8) 、クロブザリ
ット (2 . 2 9) 、デボキサメト (2 . 3 0) 、デクスイブプロフェン (2 . 3 1) 、デ
クスケットプロフェン (2 . 3 2) 、ジクロフェナク (2 . 3 3) 、ジフルニサル (2 . 3
4) 、ドロキシカム (2 . 3 5) 、エルテナク (2 . 3 6) 、エンフェナム酸 (2 . 3 7)
、エテルサラート (2 . 3 8) 、エトドラク (2 . 3 9) 、エトフェナメート (2 . 4
0) 、エトリコキシブ (2 . 4 1) 、フェクロブゾン (2 . 4 2) 、フェルビナク (2 .
4 3) 、フェンブフェン (2 . 4 4) 、フェンクロフェナク (2 . 4 5) 、フェノプロフ
ェン (2 . 4 6) 、フェンチアザク (2 . 4 7) 、フェブラジノール (2 . 4 8) 、フェ
ブラゾン (2 . 4 9) 、フロブフェン (2 . 5 0) 、フロクタフェニン (2 . 5 1) 、フル
フェナム酸 (2 . 5 2) 、フルフェニサル (2 . 5 3) 、フルノキサプロフェン (2
. 5 4) 、フルルビプロフェン (2 . 5 5) 、フルルビプロフェンアキセチル (2 . 5 6)
、フロフェナク (2 . 5 7) 、フルプロフェン (2 . 5 8) 、ゲルカメタシン (2 . 5
9) 、イブフェナク (2 . 6 0) 、イブプロフェン (2 . 6 1) 、インドブフェン (2 .
6 2) 、インドメタシン (2 . 6 3) 、インドメタシンファルネシル (2 . 6 4) 、イン
ドプロフェン (2 . 6 5) 、イソキセバック (2 . 6 6) 、イソキシカム (2 . 6 7) 、
ケトプロフェン (2 . 6 8) 、ケトロラク (2 . 6 9) 、ロベンザリット (2 . 7 0) 、
ロナゾラク (2 . 7 1) 、ロルノキシカム (2 . 7 2) 、ロキソプロフェン (2 . 7 3)
、ルミラコキシブ (2 . 7 4) 、メクロフェナム酸 (2 . 7 5) 、メクロフェン、メフェ
ナム酸 (2 . 7 6) 、メロキシカム (2 . 7 7) 、メサラジン (2 . 7 8) 、ミロプロフ
ェン (2 . 7 9) 、モフェゾラク (2 . 8 0) 、ナブメトン (2 . 8 1) 、ナブロキセン
(2 . 8 2) 、ニフルム酸 (2 . 8 3) 、オルサラジン (2 . 8 4) 、オキサプロジン (2
. 8 5) 、オキシピナク (2 . 8 6) 、オキシフェンブタゾン (2 . 8 7) 、パレコキ
シブ (2 . 8 8) 、フェニルブタゾン (2 . 8 9) 、ペルビプロフェン (2 . 9 0) 、ピ
メプロフェン (2 . 9 1) 、ピラゾラク (2 . 9 2) 、ピロキシカム (2 . 9 3) 、ピル
プロフェン (2 . 9 4) 、プラノプロフェン (2 . 9 5) 、プリフェロン (2 . 9 6) 、
プリノモド (2 . 9 7) 、プロゲルメタシン (2 . 9 8) 、プロカゾン (2 . 9 9) 、プ
ロチジン酸 (2 . 1 0 0) 、ロフェコキシブ (2 . 1 0 1) 、ロマザリット (2 . 1 0 2
) 、サリチルアミド (2 . 1 0 3) 、サリチル酸 (2 . 1 0 4) 、サルミステイン (2 .
1 0 5) 、サルナセジン (2 . 1 0 6) 、サルサレート (2 . 1 0 7) 、スリンダク (2
. 1 0 8) 、スドキシカム (2 . 1 0 9) 、スプロフェン (2 . 1 1 0) 、タルニフルマ
ト (2 . 1 1 1) 、テニダップ (2 . 1 1 2) 、テノサル (2 . 1 1 3) 、テノキシカ
ム (2 . 1 1 4) 、テボキサリン (2 . 1 1 5) 、チアプロフェン酸 (2 . 1 1 6) 、チ
アラミド (2 . 1 1 7) 、チルノプロフェンアルバメル (2 . 1 1 8) 、チメガジン (2
. 1 1 9) 、チノリジン (2 . 1 2 0) 、チオピナク (2 . 1 2 1) 、トルフェナム酸 (2
. 1 2 2) 、トルメチン (2 . 1 2 3) 、ウフェナマート (2 . 1 2 4) 、バルデコキ
シブ (2 . 1 2 5) 、キシモプロフェン (2 . 1 2 6) 、ザルトプロフェン (2 . 1 2 7
) 、及びゾリプロフェン (2 . 1 2 8) 。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 1 】

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 . 2 5) 、ジクロフェナク (2 . 3 3) 、イブプロフェン (2 . 6 1) 、インドメタシン (2 . 6 3) 、ルミラコキシブ (2 . 7 4) 、メロキシカム (2 . 7 7) 、ナプロキセン (2 . 8 2) 、及びピロキシカム (2 . 9 3) の中から選択される。

【 0 0 4 2 】

特に、上述の使用では、NSAID (2) は、

- ・好ましくは 5 0 ~ 2 0 0 0 mg、より好ましくは 1 0 0 ~ 5 0 0 mg の単回用量のアセチルサリチル酸 (2 . 3) 、
 - ・好ましくは 2 5 ~ 1 5 0 mg、より好ましくは 2 5 ~ 1 0 0 mg の単回用量のジクロフェナク (2 . 3 3) 、
 - ・好ましくは 7 . 5 ~ 3 0 mg、より好ましくは 1 0 ~ 2 0 mg の単回用量のメロキシカム (2 . 7 7) 、
 - ・好ましくは 2 5 0 ~ 1 0 0 0 mg、より好ましくは 2 5 0 ~ 7 5 0 mg の単回用量のナプロキセン (2 . 8 2) 、及び
 - ・好ましくは 2 0 0 ~ 2 4 0 0 mg、より好ましくは 2 0 0 ~ 8 0 0 mg の単回用量のイブプロフェン (2 . 6 1) 、
- 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。

【 0 0 4 3 】

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 . 0 1 mg ~ 5 0 mg、好ましくは 0 . 0 5 ~ 3 0 mg、より好ましくは 0 . 1 ~ 2 0 mg、特に 0 . 5 ~ 1 0 mg の単回用量で投与される。

【 0 0 4 4 】

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。

【 0 0 4 5 】

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。

【 0 0 4 6 】

これら PDE4 阻害剤介在性副作用は、好ましくは、体重減少、白血球増多症、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、白血球増多症、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。

【 0 0 4 7 】

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。

【 0 0 4 8 】

一般的な合成スキーム 1

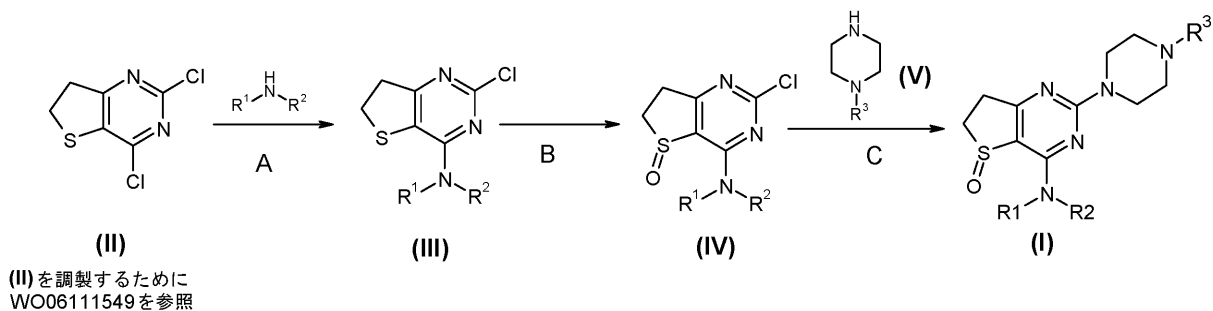
10

20

30

40

【化 1 0】

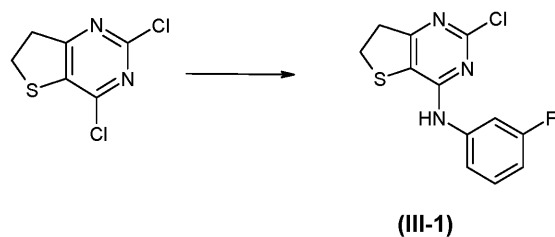


10

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 1 1】



20

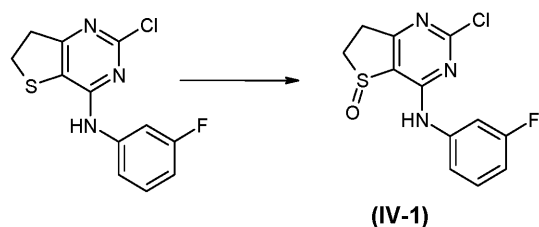
4 g の (II) を 15 mL のジメチルホルムアルデヒドに入れ、次いで、4.5 mL のジイソプロピルエチルアミンを添加し、続いて、2.5 mL の 3-フルオロフェニルアミンを添加する。更なる反応が生じなくなるまで、反応混合物を 120 に加熱し、次いで、冷却し、濃縮する。残留物を水と混合する。生成物をジクロロメタンで抽出し、そして、クロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル 80/20 ~ 60/40)によって精製する。2.6 g の (III-1) が固体の形態で得られる。分析用 HPLC (方法 A) : RT = 3.27 分

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 1 2】



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 ° / -4 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 / -4

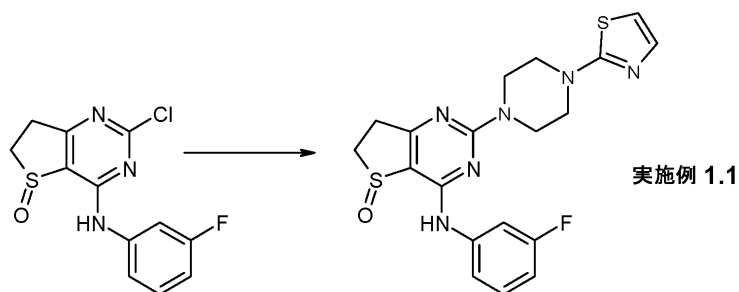
50

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】



10

0.2 g(IV-1)を3 mLのジオキサンに入れ、240 μ L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。

20

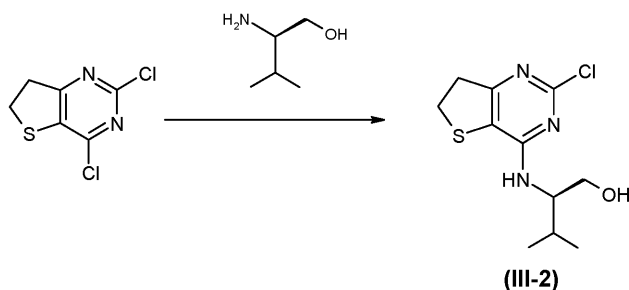
【0051】

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

30

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】



40

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36 mLのジオキサンに入れ、次いで、18 mL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

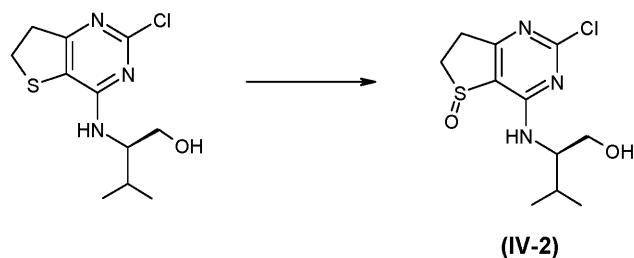
【0052】

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

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

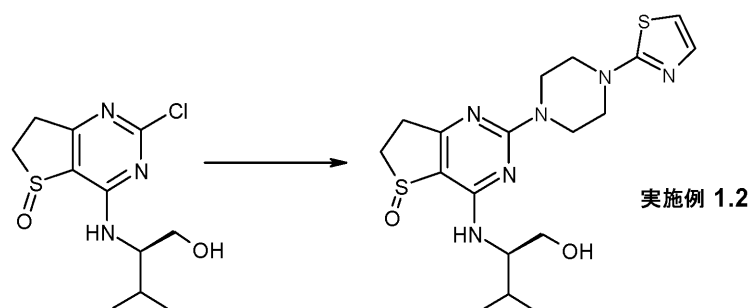
4.1 gのS-(-)-1, 1'-ビ-2-ナフトールを、アルゴン下で15 mLのクロロホルムに入れ、次いで、0.44 mLのチタン(IV)-イソプロポキシド及び0.54 mLの水を添加する。反応混合物を周囲温度で1時間撹拌する。次いで、107 mLのジクロロメタン中4.1 gの(III-2)の懸濁液を添加する。反応混合物を-2 に冷却し、30分後、2.7 mLのtert-ブチルヒドロペルオキシド(デカン中5~6 M)を滴下する。更なる反応が生じなくなるまで、反応混合物を-2 で更に撹拌し、NH₄OHで塩基性化する。ジクロロメタンで生成物を抽出し、そして、クロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エ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

【化16】



30

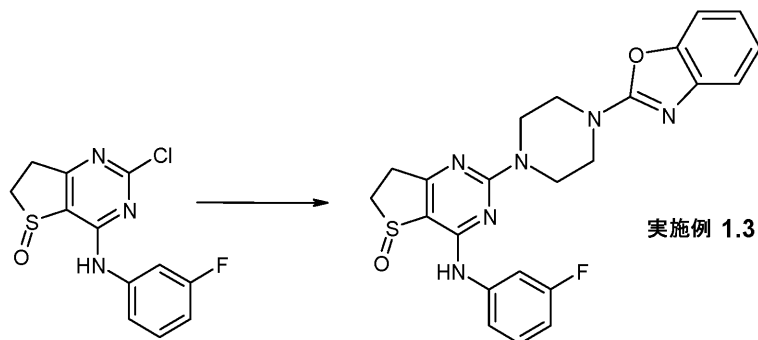
0.2 gの(IV-2)及び0.245 gの1-チアゾール-2-イル-ピペラジンから出発して、実施例1.1と同様に0.13 gの実施例1.2を調製する(1.3参照)。反応混合物を水と混合し、生成物をジクロロメタンで抽出し、そして、クロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール 100/0~90/10)によって精製する。分析用HPLC-MS(方法A) : RT=0.87分

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-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1.3)

【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。

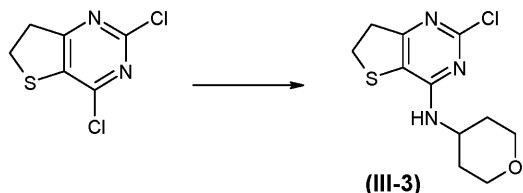
【0055】

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-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 1.4)

20

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) :

【化 18】



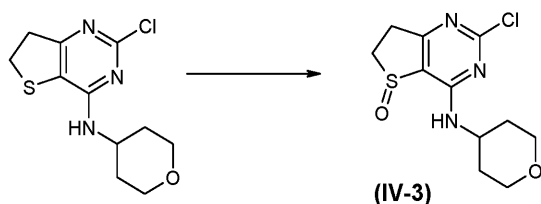
30

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-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 (IV-3) :

【化 19】



40

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 分間撹拌する。次いで、25 mL のクロ

50

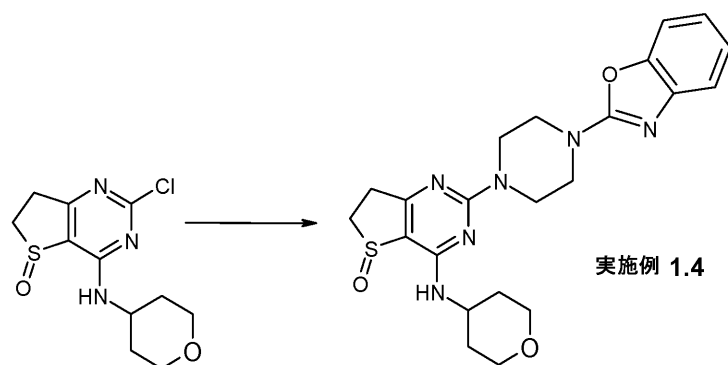
ロホルム中 0.66 g の (III - 3) の懸濁液を添加する。反応混合物を -10 に冷却し、そして、60 分後、0.444 mL の tert - ブチルヒドロペルオキシド (デカン中 5 ~ 6 M) を滴下する。更なる反応が生じなくなるまで、反応混合物を -10 ~ -4 で更に攪拌し、水と混合する。ジクロロメタンで生成物を抽出し、そして、クロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル / メタノール 100 / 0 ~ 80 / 20) によって精製する。0.42 g の (IV - 3) が固体の形態で得られる。分析用 HPLC-MS (方法 A) : RT = 0.94 分。

【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】



実施例 1.4

20

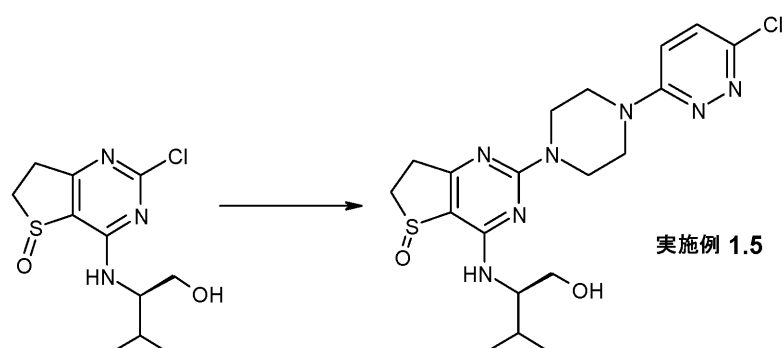
0.2 g の (IV - 3) 及び 0.315 g の 2 - ピペラジン - 1 - イル - ベンゾオキサゾールから出発して、0.3 g の実施例 1.4 を調製し、実施例 1.3 と同様に後処理する (3 参照)。分析用 HPLC-MS (方法 A) : RT = 1.04 分。

【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】



実施例 1.5

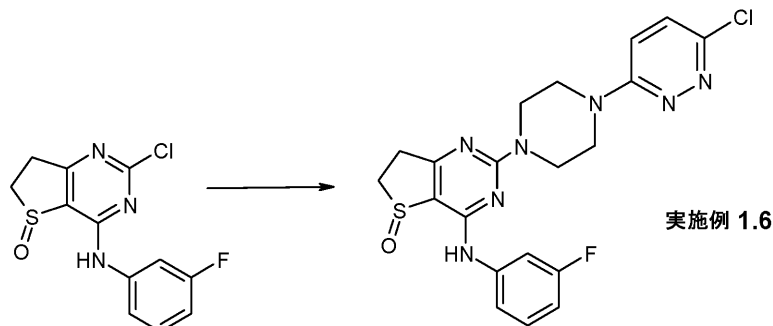
40

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 2 2】



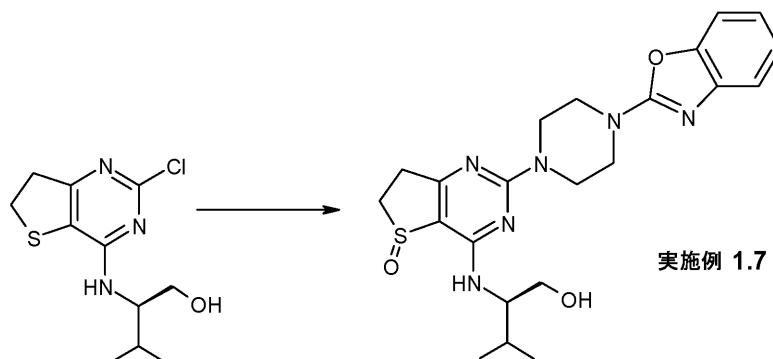
10

0.2 g の (IV - 1) (1.2 参照) 及び 0.28 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、実施例 1.3 と同様に 0.31 g 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 2 3】



20

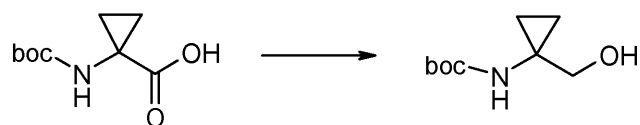
0.2 g の (IV - 2) (2.2 参照) 及び 0.313 g の 2 - ピペラジン - 1 - イル - ベンゾオキサゾール から出発して、実施例 1.1 と同様に 0.16 g の実施例 1.7 を調製する (1.3 参照)。反応混合物を水と混合し、生成物をジクロロメタンで抽出し、そして、クロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル / メタノール 100 / 0 ~ 80 / 20) によって精製する。分析用 HPLC-MS (方法 A) : RT = 1.06 分。

【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 2 4】



30

40

1 g の 1 - (BOC - アミノ) - シクロプロパンカルボン酸を 20 mL のジメトキシエタンに溶解させ、-70 に冷却する。次いで、0.65 mL の N - メチルモルホリンを添加し、5 mL のジメトキシエタン中 0.71 mL 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

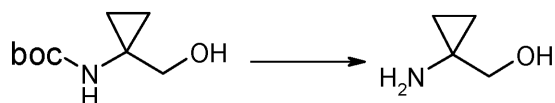
50

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】



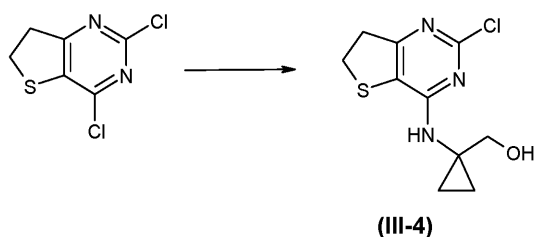
10

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 に加熱し、次いで、冷却し、濃縮する。

30

【0064】

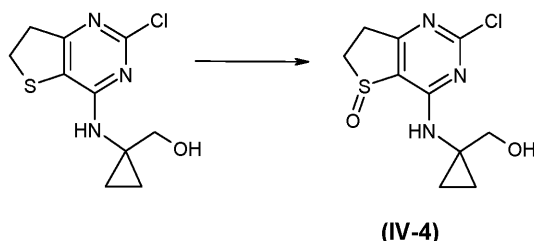
超音波浴において、シクロヘキサン / 酢酸エチル (8 : 2) で残留物を処理し、そして、固体を吸引濾過し、乾燥させる。1.24 g の (III - 4) が固体の形態で得られる。分析用 HPLC-MS (方法 A) : RT = 1.01 分。

【0065】

8.4 [1 - (2 - クロロ - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 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 (IV - 4) :

40

【化27】



50

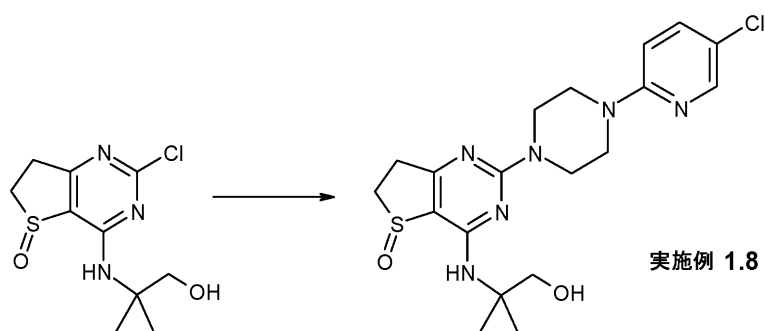
0.28 g の S - (-) - 1 , 1' - ビ - 2 - ナフトールを、アルゴン下で 20 mL のクロロホルムに入れ、次いで、0.14 mL のチタン (IV) - イソプロポキシド及び 0.17 mL の水を添加する。反応混合物を周囲温度で 1 時間撹拌する。次いで、40 mL のジクロロメタン及び 2 mL のメタノール中 1.2 g の (III - 4) の懸濁液を添加する。反応混合物を - 5 に冷却し、そして、30 分後、0.91 mL の tert - ブチルヒドロペルオキシド (デカン中 5 ~ 6 M) を滴下する。更なる反応が生じなくなるまで、反応混合物を - 5 で更に撹拌し、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】

10

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 - 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)

【化 28】



20

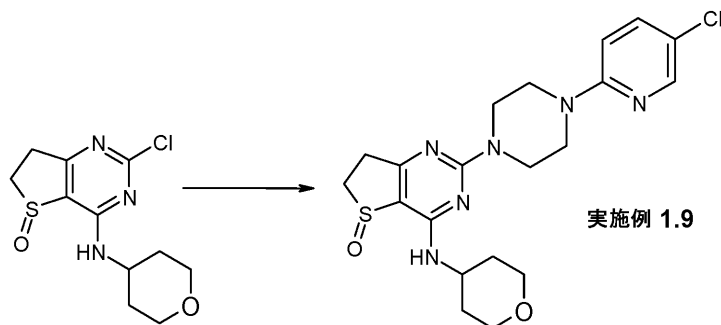
0.1 g の (IV - 4) を 3 mL の N - メチル - 2 - ピロリドンに入れ、次いで、182 µL のジイソプロピルエチルアミン及び 0.08 g の 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - ピペラジンを添加する。更なる反応が生じなくなるまで、反応混合物をマイクロ波で 120 に加熱する。生成物をクロマトグラフィー (分取用 HPLC、方法 A) によって精製する。分析用 HPLC-MS (方法 B) : RT = 1.09 分

【0067】

30

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) - アミンの合成 (実施例 1.9)

【化 29】



40

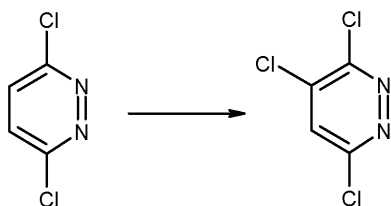
0.11 g の (IV - 3) (4.2 参照) 及び 0.083 g の 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - ピペラジンから出発して、実施例 1.8 と同様に 0.14 g の実施例 1.9 を調製し、そして、精製する (8.5 参照)。分析用 HPLC-MS (方法 B) : RT = 1.14 分。

【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 -

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)
 1 0 . 1 3 , 4 , 6 - トリクロロピリダジン
 【化 3 0】



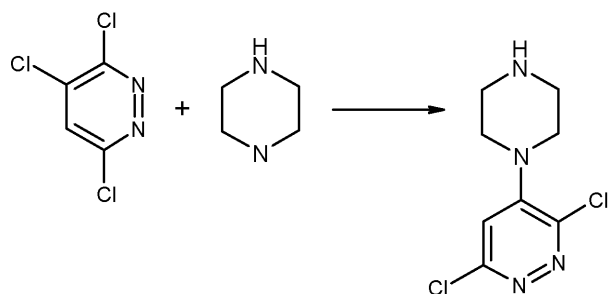
10

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 1 4 0^o に加熱する。この温度で、4 時間にわたって 1 0 . 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、1 0 % の塩化ナトリウム溶液で洗浄し、そして、蒸留する (bp = 1 2 7 ~ 1 2 9^o) 。 4 4 . 1 g の生成物が得られる。

【 0 0 6 9 】

1 0 . 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

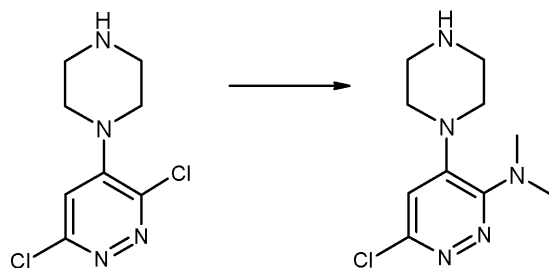
1 8 g の 3 , 4 , 6 - トリクロロ - ピリダジン及び 3 4 g のピペラジンを 1 0 0 mL のエタノールに懸濁させ、そして、周囲温度で 3 0 分間攪拌する。沈殿した固体を吸引濾過する。5 0 0 mL の水を母液に添加し、そして、沈殿した生成物を吸引濾過する。1 4 g の生成物が固体の形態で得られる。m.p. = 1 1 1 ~ 1 1 5^o 。

30

【 0 0 7 0 】

1 0 . 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

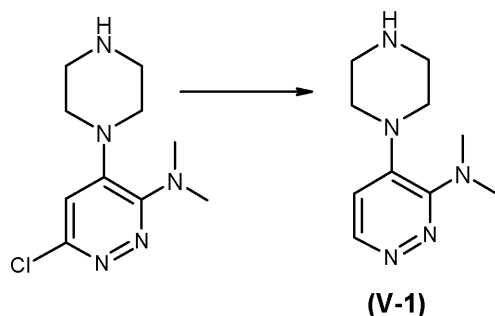
2 3 g の 3 , 6 - ジクロロ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリダジン及び 4 5 g のジメチルアミンを 2 0 0 mL のメタノールに懸濁させ、1 0 0^o で 4 時間オートクレープする。反応混合物を蒸発乾固させ、クロロホルムで生成物を抽出し、水酸化ナトリウム溶液で洗浄する。エーテルの H C l 溶液を用いて塩酸塩を沈殿させる。2 7 g の生成物が得られる。m.p. = 2 9 1^o 。

【 0 0 7 1 】

50

10.4 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

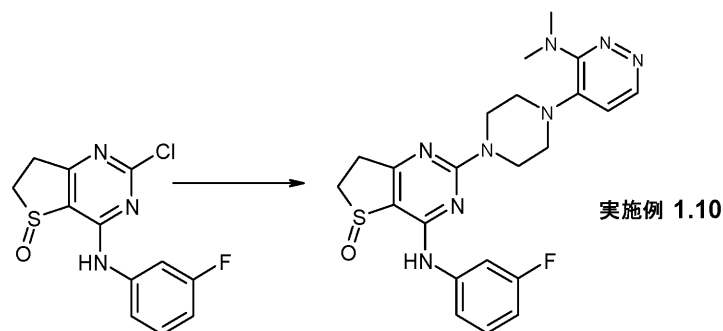
9.4 g の (6 - クロロ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリダジン - 3 - イル) - ジメチルアミン塩酸塩及び 7.3 g の酢酸ナトリウムを 150 mL のメタノールに懸濁させ、周囲温度で 1 g の 10 % Pd / C を用いて水素化する。触媒を吸引濾過し、濾液を蒸発乾固させ、クロロホルムで生成物を抽出し、そして、水酸化ナトリウム溶液で洗浄する。エーテルの HCl 溶液を用いて塩酸塩を沈殿させる。7 g の (V - 1) が得られる。m.p. = 33.5。

【 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 - 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 1.10)

【化 3 4】



30

(IV - 1) (1.2 参照) (0.1 mmol) を 750 μ L の N - メチル - 2 - ピロリドン (NMP) 及び 50 μ L のジイソプロピルエチルアミンに入れ、400 μ L の NMP 中 (V - 1) (0.1 mmol) 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 μ L 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。

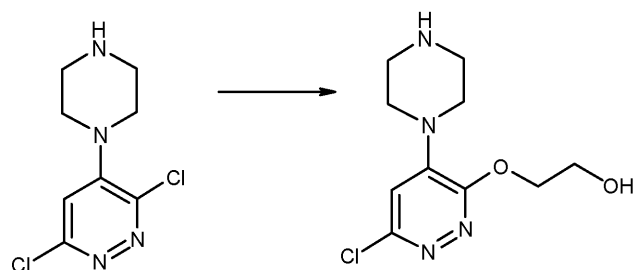
40

【 0 0 7 3】

11. 6 - クロロ - 4 - { 4 - [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 - 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)

11.1 (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 3 5】



10

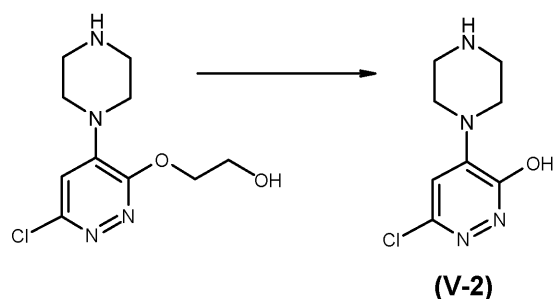
2.3 g of 3,6-dichloro-4-(piperidin-1-yl)pyridazine (10.2 reference) is suspended in 100 mL of ethylene glycol, and 2.3 g of sodium is added to the suspension. The reaction mixture is heated for 3 hours at 100 °C and dried. The residue is suspended in acetonitrile, and the solid is removed by filtration. The mother liquor is dried and the product is extracted with dichloromethane, and then washed with concentrated NaOH. The product is suspended in ethanol, and formic acid is used to form the formate salt and precipitate. 1.3 g of the product is obtained. m.p. = 179 °C

【0074】

1.1.2 6-chloro-4-(piperidin-1-yl)pyridazine-3-ol (V-2)

20

【化 3 6】



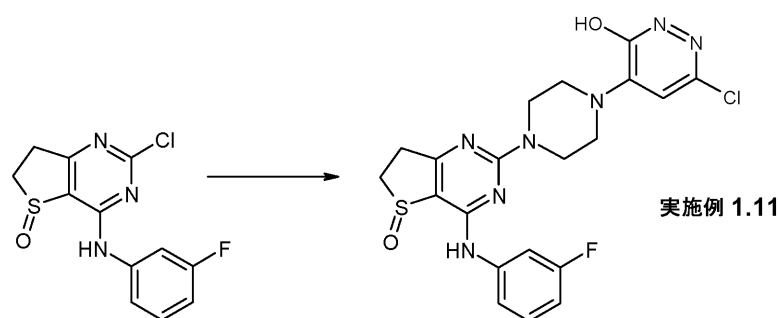
30

1.5 g of 6-chloro-4-(piperidin-1-yl)pyridazine-3-ol (V-2) is added to 90 mL of ethanolic formic acid, and 90 mL of 48% hydrazine is added. The reaction mixture is stirred at reflux temperature for 1 hour, and then dried. 1.9 g of the product is obtained as the hydrazine salt. m.p. = 35 °C

【0075】

1.1.3 6-chloro-4-{4-[4-(3-fluorophenylamino)-5-oxo-6,7-dihydro-5H-4H-cheno[3,2-d]pyrimidin-2-yl]piperidin-1-yl}pyridazine-3-ol (Example 1.11)

【化 3 7】



40

(IV-1) (1.2 reference) and (V-2) are used as starting materials, and Example 1.10 is carried out similarly to Example 1.11, and then purified (10.5 reference). Analytical HPLC-MS (Method C): R

50

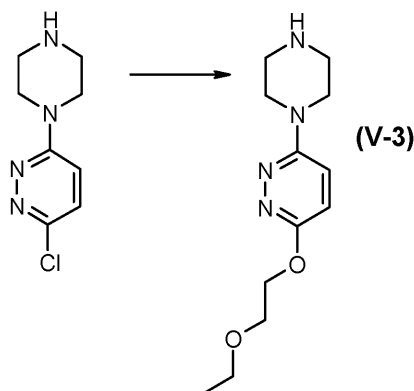
T = 1.86 分。

【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 - 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 . 12)

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

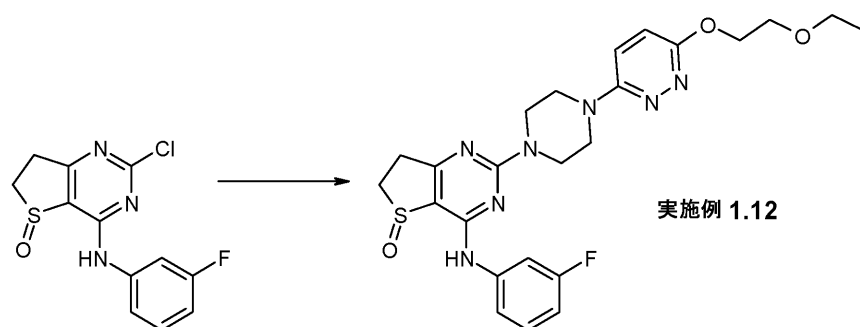
20

30 mL の水中の 18 g の 3 - クロロ - 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリダジン及び 30 g の水酸化カリウムを 180 mL 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)。18 g 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 - 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 (実施例 1 . 12)

【化39】



30

40

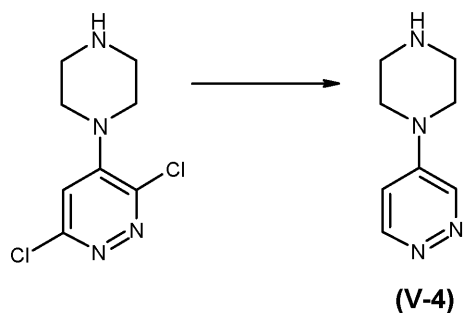
(IV - 1) (1.2 参照) 及び (V - 3) から出発して、実施例 1.10 と同様にトリフルオロ酢酸塩として実施例 1.12 を調製し、そして、精製する (10.5 参照)。分析用 HPLC-MS (方法 C) : RT = 1.66 分。

【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 - 5 H - 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 . 13)

13.1 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリダジン (V - 4)

【化 4 0】



10

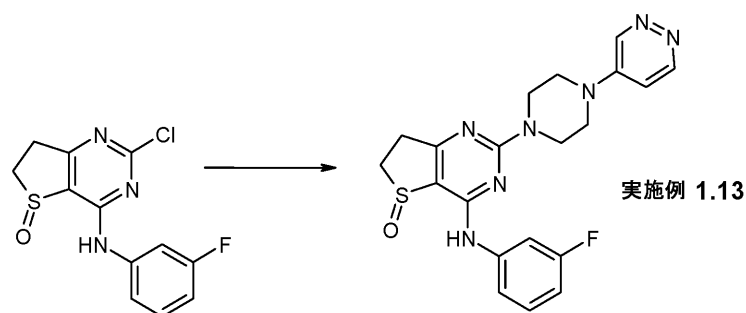
9.3 g の 3,6-ジクロロ-4-ピペラジン-1-イル-ピリダジン (10.2 参照) 及び 6.5 g の酢酸ナトリウムを 100 mL のメタノールに懸濁させ、周囲温度で 1 g の 10% Pd/C を用いて水素化する。触媒を吸引濾過し、そして、濾液を蒸発乾固させる。生成物をクロロホルムで抽出し、水酸化ナトリウム溶液で洗浄し、そして、エーテルの HCl 溶液を用いて塩酸塩として沈殿させる。8.6 g の (V-4) が得られる。m.p. > 300。

【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 4 1】



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。

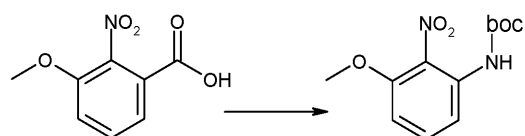
【0080】

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)-カルバミデート

【化 4 2】



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

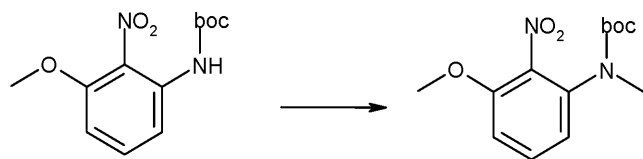
50

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。12.4 g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-カルバミデート

【化43】



10

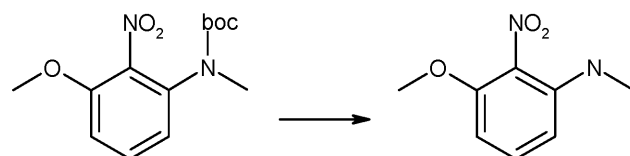
12.2 gのtert-ブチル(3-メトキシ-2-ニトロフェニル)-メチル-カルバミデートを80 mLのジメチルホルムアミドに入れ、0で冷却する。2.4 gの水素化ナトリウム(鉱油中50%)をゆっくり添加する。反応混合物を0で30分間攪拌する。次いで、3.1 mLのヨウ化メチルを滴下する。反応混合物を周囲温度で2時間攪拌し、水と混合する。生成物を酢酸エチルで抽出する。12.5 gの生成物が油状物として得られる。

【0082】

20

14.3 (3-メトキシ-2-ニトロフェニル)-メチルアミン

【化44】



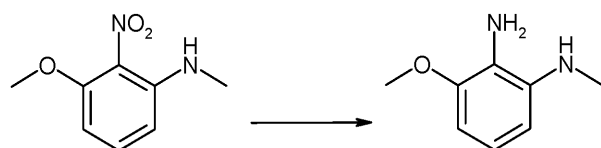
12.5 gのtert-ブチル(3-メトキシ-2-ニトロフェニル)-メチル-カルバミデート及び78 mLの塩酸(4 M)を300 mLの酢酸エチルに懸濁させ、60で5時間加熱する。反応混合物を蒸発乾固させ、残留物を炭酸水素ナトリウム飽和溶液と合わせ、そして、生成物を酢酸エチルで抽出する。7.5 gの生成物が固体の形態で得られる。m.p. = 58 ~ 59。

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】



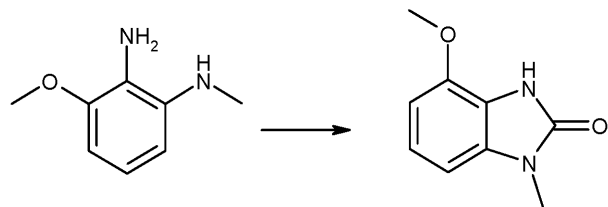
40

7.4 gの(3-メトキシ-2-ニトロフェニル)-メチルアミンを150 mLの酢酸エチルに懸濁させ、そして、圧力50 psi及び周囲温度で1 g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。5.9 g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 4 6】

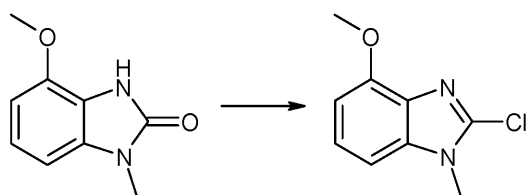


5.9 g の 3 - メトキシ - N 1 - メチルベンゾール - 1 , 2 - ジアミンを 70 mL のテトラヒドロフランに懸濁させ、6.3 g の N , N ' - カルボニルジイミダゾールを添加する。反応混合物を周囲温度で 5 時間攪拌し、水と混合し、そして、生成物を酢酸エチルで抽出する。3.9 g の生成物が固体として得られる。

【 0 0 8 5】

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

【化 4 7】

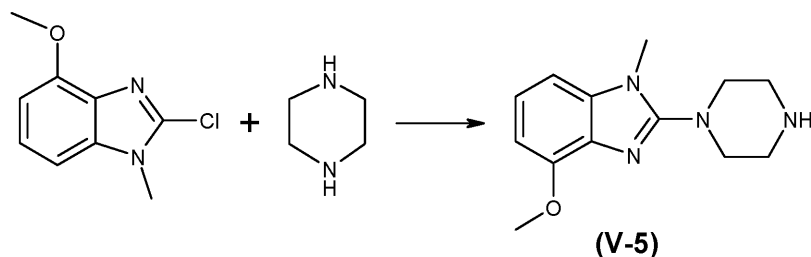


3.7 g の 4 - メトキシ - 1 - メチル - 1 , 3 - ジヒドロベンズイミダゾール - 2 - オンを 15 mL のオキシ塩化リンに懸濁させる。還流温度で 3 時間反応混合物を攪拌し、氷水をゆっくり添加し、そして、混合物を濃アンモニアでアルカリ性にする。沈殿した生成物を吸引濾過する。3.6 g の生成物が固体の形態で得られる。m.p. = 118 ~ 119 。

【 0 0 8 6】

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 4 8】

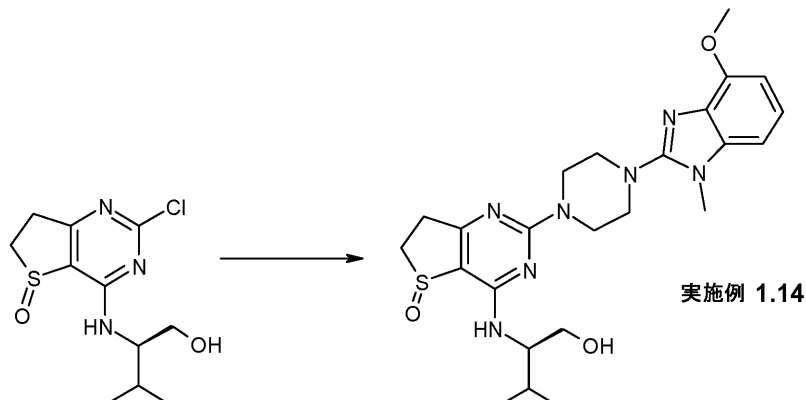


2 g の 2 - クロロ - 4 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール及び 4.4 g のピペラジンを 20 mL の n - ブタノールに懸濁させ、そして、還流温度で 5 時間攪拌する。反応混合物を蒸発乾固させ、そして、クロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール 10 : 1) によって生成物を精製する。1.6 g の (V - 5) が固体の形態で得られる。m.p. = 147 。

【 0 0 8 7】

14.8 (R) - 2 - { 2 - [4 - (4 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - 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 - 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 (実施例 1.14)

【化 4 9】



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。

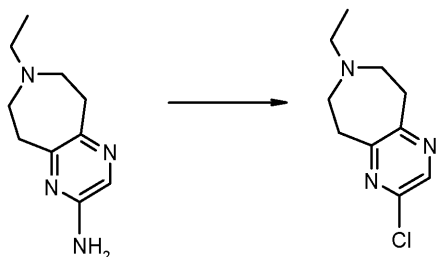
【0088】

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

20

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

【化 50】



30

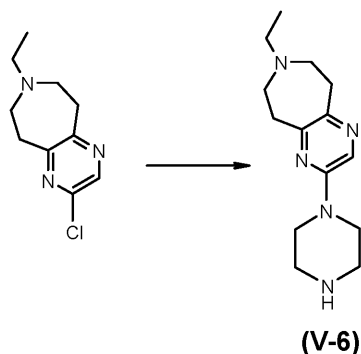
26.5 g の 7-エチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[2,3-d]アゼピン-2-イルアミン (US4409220) を 130 mL の濃塩酸に懸濁させ、0.1 g の臭化銅 (I) と合わせ、そして、-5 に冷却する。14 mL の水中 11 g の亜硝酸ナトリウムの懸濁液をゆっくりと滴下する。反応混合物を周囲温度で 15 時間攪拌し、そして、ほとんど蒸発乾固させる。残留物を氷水及び炭酸カリウムにゆっくり添加する。生成物をジクロロメタンで抽出し、エーテルの HCl 溶液を用いて塩酸塩として沈殿させる。14.3 g の生成物が得られる。m.p. = 258 ~ 262 。

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 5 1】



10

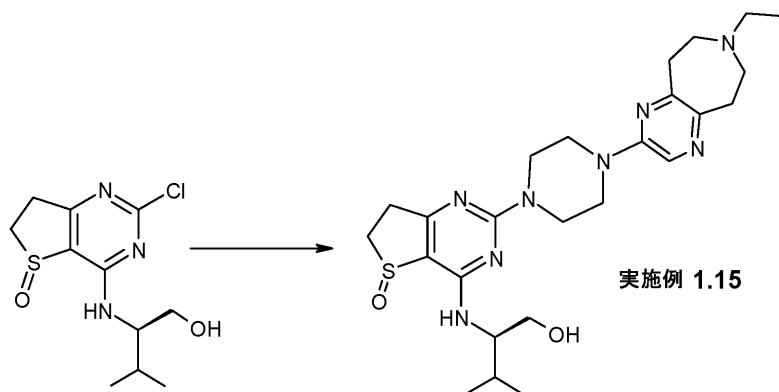
3 g の 2 - クロロ - 7 - エチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピラジノ [2 , 3 - d] アゼピンを 23 . 3 g のピペラジンと合わせ、そして、混合物を 5 時間 145 に加熱する。過剰のピペラジンを蒸留して除き、そして、残留物をジクロロメタン及びメタノールで処理する。沈殿した任意の生成物を吸引濾過し、そして、クロマトグラフィー (A l o x 、 ジオキサン / トルエン / メタノール / NH_4OH 50 / 20 / 20 / 2) によって精製する。1 . 95 g の生成物が得られる。

【 0 0 9 0 】

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 - 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 . 15)

20

【化 5 2】



30

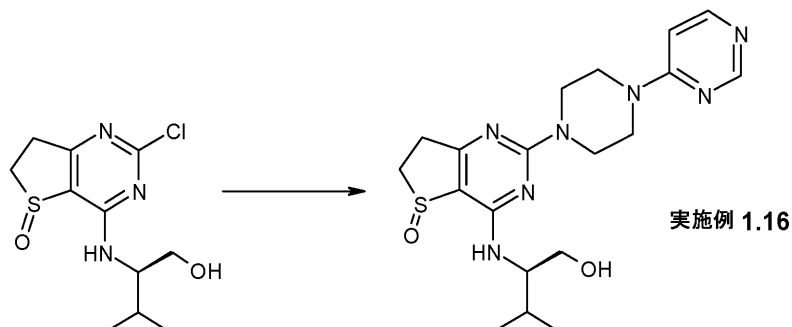
(IV - 2) (2 . 2 参照) 及び (V - 6) から出発して、実施例 1 . 10 と同様にトリフルオロ酢酸塩として実施例 1 . 15 を調製し、そして、精製する (10 . 5 参照) 。分析用 HPLC-MS (方法 C) : RT = 1 . 38 分。

【 0 0 9 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 - 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 . 16)

40

【化 5 3】



10

(IV-2) (2.2 参照) 及び 4 - ピペラジン - 1 - イル - プリミジン (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。

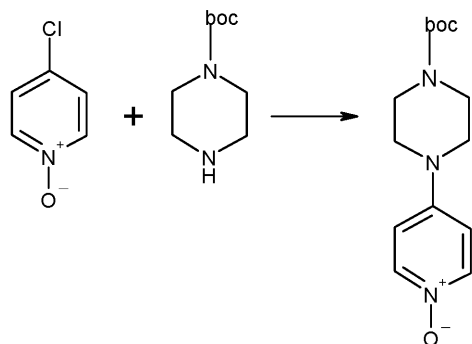
【0092】

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 - 5H - 5, 4 - チエノ [3, 2 - d] プリミジン - 2 - イル] - ピペラジン - 1 - イル } - プリジン - 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 5 4】



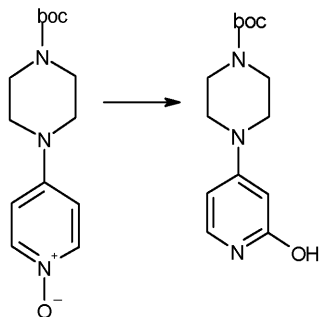
30

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 ° 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 5 5】



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 15

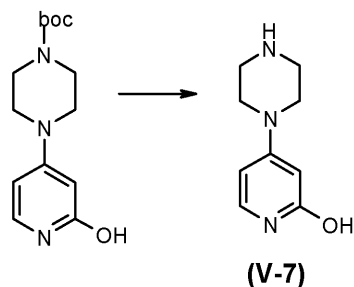
50

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

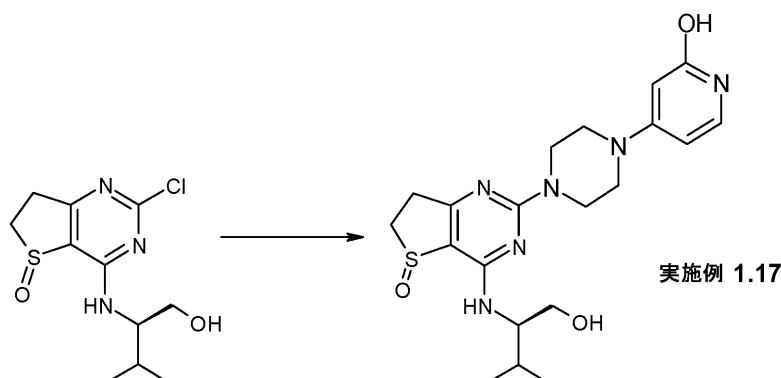
0.51gの4 - (2 - ヒドロキシピリジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - BOC及び2mLのトリフルオロ酢酸を15mLのジクロロメタンに懸濁させ、周囲温度で2時間攪拌する。反応混合物を蒸発乾固させる。1gの(V-7)が油状物として得られる。¹H NMR (400MHz, DMSO): 7.30 (1H, d); 5.99 (1H, dd); 5.34 (1H, d)。

【0095】

20

17.4 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】



30

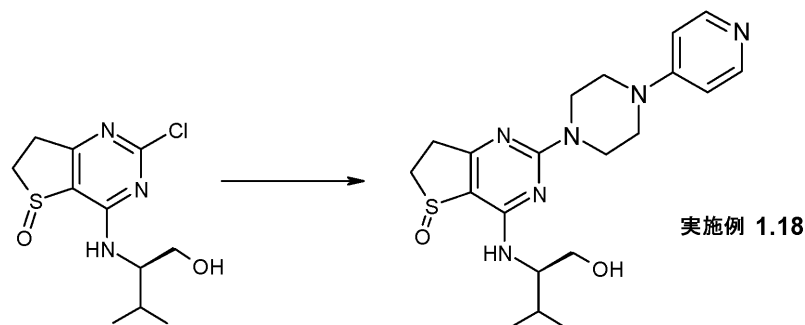
(IV-2) (2.2参照) 及び (V-7) から出発して、実施例 1.10と同様に実施例 1.17を調製し、そして、精製する (10.5参照)。分析用HPLC-MS (方法C): RT = 1.37分

【0096】

40

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)

【化 5 8】



10

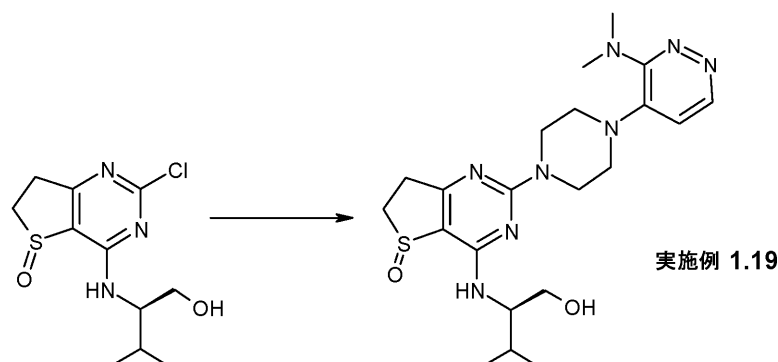
(IV - 2) (2.2 参照) 及び 1 - ピリジン - 4 - イル - ピペラジン から出発して、実施例 1.10 と同様にトリフルオロ酢酸塩として実施例 1.18 を調製し、そして、精製する (10.5 参照)。分析用 HPLC-MS (方法 C) : RT = 1.33 分

【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 5 9】

20



30

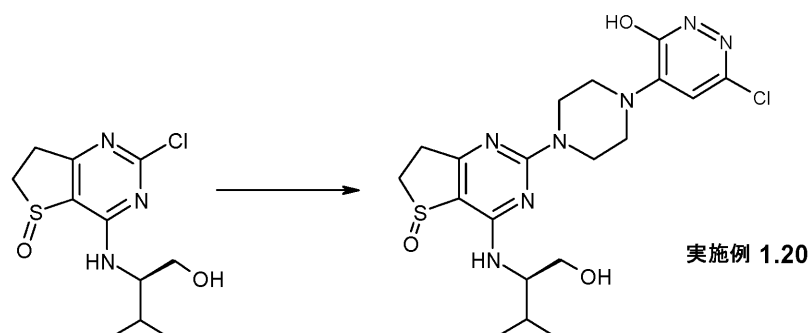
(IV - 2) (2.2 参照) 及び (V - 1) (10.4 参照) から出発して、実施例 1.10 と同様にトリフルオロ酢酸塩として実施例 1.19 を調製し、そして、精製する (10.5 参照)。分析用 HPLC-MS (方法 C) : RT = 1.37 分。

【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 6 0】

40



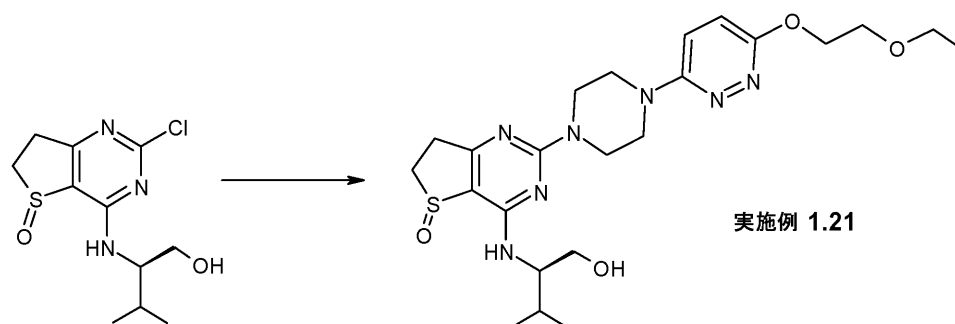
50

(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

【化61】



10

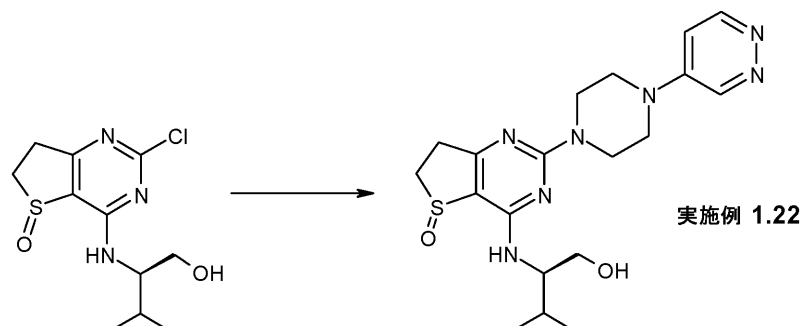
(IV-2)(2.2参照)及び(V-3)(12.1参照)から出発して、実施例1.10と同様にトリフルオロ酢酸塩として実施例1.21を調製し、そして、精製する(10.5参照)。分析用HPLC-MS(方法C):RT=1.45分。

20

【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

【化62】



30

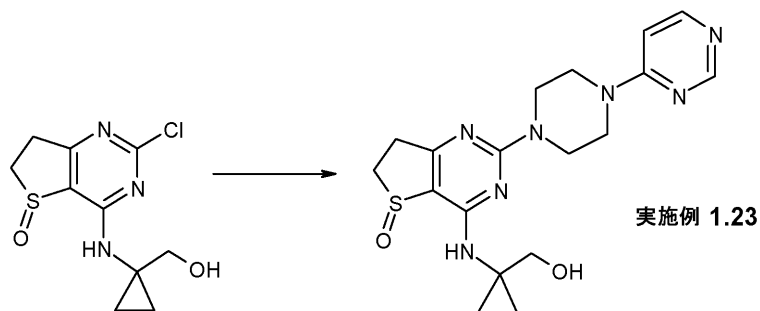
(IV-2)(2.2参照)及び(V-4)(13.1参照)から出発して、実施例1.10と同様にトリフルオロ酢酸塩として実施例1.22を調製し、そして、精製する(10.5参照)。分析用HPLC-MS(方法C):RT=0.56分。

40

【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

【化 6 3】



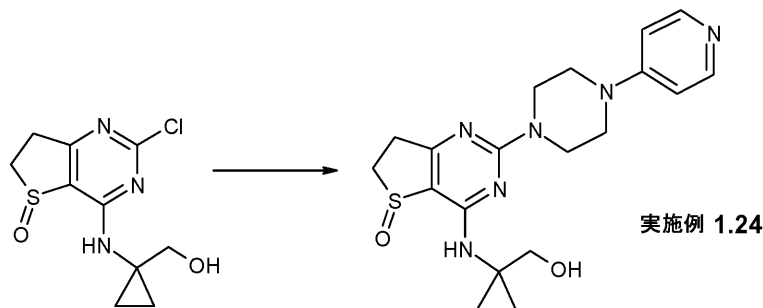
10

(IV-4) (8.4 参照) 及び 4 - ピペラジン - 1 - イル - プリミジン (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] プリミジン - 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 6 4】



20

30

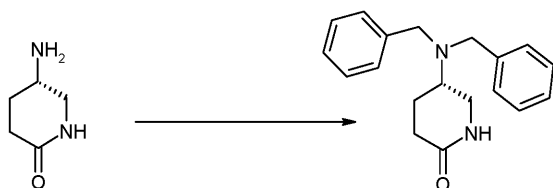
(IV-4) (8.4 参照) 及び 1 - ピリジン - 4 - イル - ピペラジン から出発して、実施例 1.10 と同様にトリフルオロ酢酸塩として実施例 1.24 を調製し、そして、精製する (10.5 参照)。分析用 HPLC-MS (方法 C) : RT = 1.29 分。

【0103】

25. (S) - 1 - メチル - 5 - [5 - オキソ - 2 - (4 - プリミジン - 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] プリミジン - 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 6 5】



40

0.600 g の 4 - (S) - アミノ - デルタ - パ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 30 mL のエタノールに懸濁させる。次いで、反応混合物を 80 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

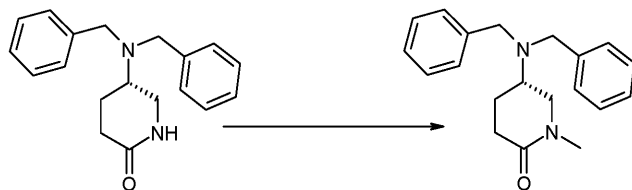
50

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

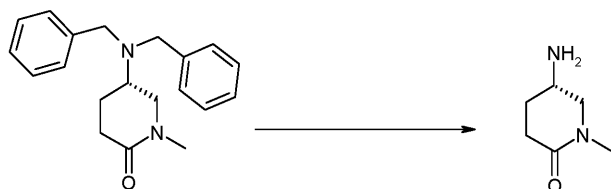
0.500 g の (S)-5-ジベンジルアミノピペリジン-2-オンを 15 mL のテトラヒドロフランに懸濁させる。氷浴で冷却しながら、0.175 g のカリウム-tert-ブトキシドを添加する。次いで、反応混合物を周囲温度で 30 分間攪拌する。氷浴で冷却しながら、0.095 mL のヨウ化メチルを添加する。次いで、反応混合物を周囲温度で 48 時間攪拌し、次いで、NaCl 飽和溶液と合わせる。生成物を酢酸エチルで抽出する。0.450 g の生成物が油状物として得られる。分析用HPLC-MS (方法A) : RT = 1.07分

【0105】

25.3 (S)-5-アミノ-1-メチルピペリジン-2-オン:

20

【化67】



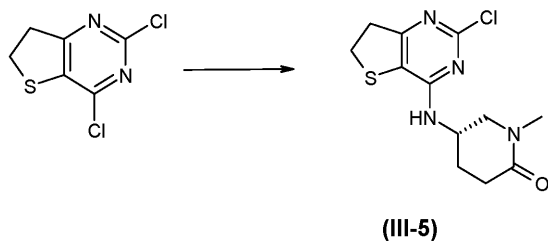
0.450 g の (S)-5-ジベンジルアミノ-1-メチルピペリジン-2-オンを 25 mL のメタノールに懸濁させ、そして、圧力 3 bar 及び温度 60 °C で 0.150 g の 10% Pd/C を用いて水素化させる。16 時間後、吸引濾過により触媒を除去し、濾液を蒸発乾固させる。0.190 g の生成物が油状物として得られる。¹H NMR (400 MHz, DMSO): 2.76 (3H, s)。

30

【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】



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 °C 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

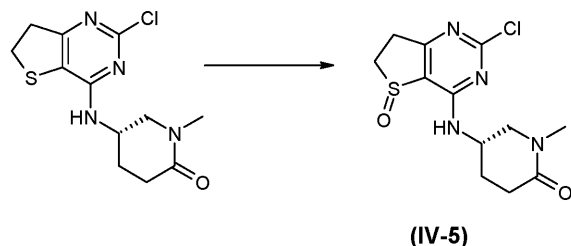
50

。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

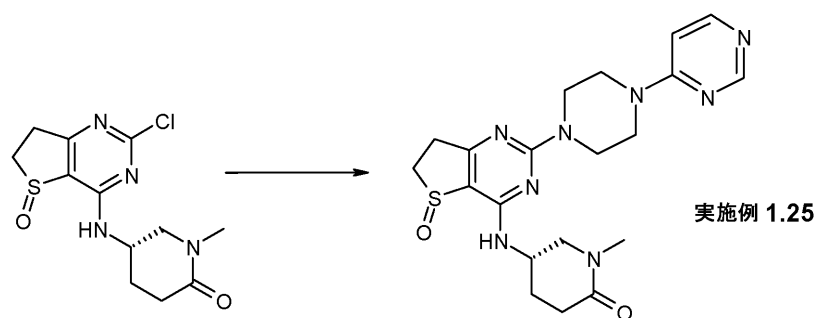
0.04 gのS - (-) - 1, 1' - ビ - 2 - ナフトールを、アルゴン下で5 mLのクロロホルムに入れ、次いで、0.02 mLのチタン(IV) - イソプロポキシド及び0.025 mLの水を添加する。反応混合物を周囲温度で1時間撹拌する。次いで、4 mLのジクロロメタン中0.2 gの(III-5)の懸濁液を添加する。反応混合物を-5℃に冷却し、そして、20分後、0.12 mLのtert - ブチルヒドロペルオキシド(デカン中5 ~ 6 M)を滴下する。更なる反応が生じなくなるまで、反応混合物を-5℃で更に撹拌し、NH₄OHで塩基性化する。ジクロロメタンで生成物を抽出し、そして、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。0.09 g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

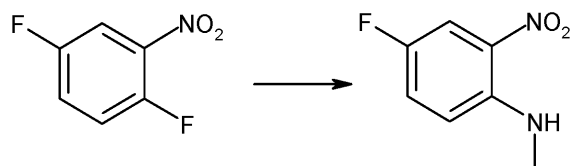
40

【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 7 1】

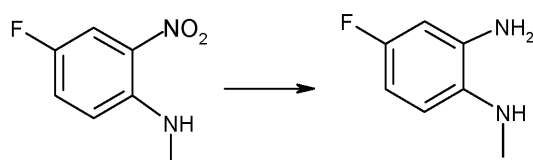


氷で冷却しながら、7.3 g の 1,4-ジフルオロ-2-ニトロベンゼンを 30 mL の 40% メチルアミン水溶液にゆっくり添加し、反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌する。沈殿した生成物を吸引濾過し、そして、水及びエタノールから再結晶化させる。6.3 g の生成物が固体の形態で得られる。m.p. = 74 ~ 76 。

【0 1 1 0】

26.2 4-フルオロ-N¹-メチルベンゾール-1,2-ジアミン

【化 7 2】

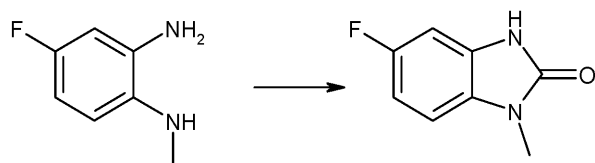


6.2 g の (4-フルオロ-2-ニトロフェニル)-メチルアミンを 200 mL の酢酸エチルに懸濁させ、圧力 5 bar 及び周囲温度で 1 g のラネーニッケルを用いて水素化する。4.5 時間後、吸引濾過により触媒を除去し、濾液を蒸発乾固させる。3.9 g の生成物が油状物として得られる。

【0 1 1 1】

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

【化 7 3】

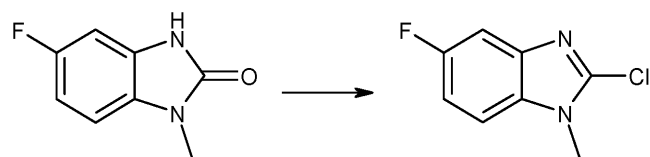


6 g の 4-フルオロ-N¹-メチルベンゾール-1,2-ジアミンを 200 mL のテトラヒドロフランに懸濁させ、7.1 g の N,N'-カルボニルジイミダゾールを添加する。反応混合物を周囲温度で 48 時間攪拌し、そして、沈殿した生成物を吸引濾過し、ジオキサンから再結晶化させる。3.9 g の生成物が固体の形態で得られる。m.p. = 207 。

【0 1 1 2】

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 7 4】



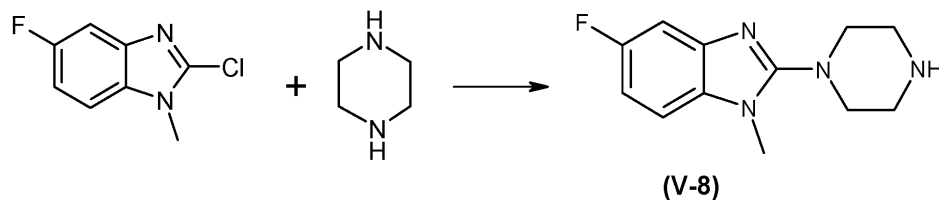
3.9 g の 5-フルオロ-1-メチル-1,3-ジヒドロ-ベンズイミダゾール-2-オンを 80 mL のオキシ塩化リンに懸濁させ、反応混合物を還流温度で 2 時間攪拌する。50 mL のジエチルアニリンを添加する。反応混合物を還流温度でさらに 10 分間攪拌し、それに氷水をゆっくり添加する。生成物をジクロロメタンで抽出し、そして、クロマトグラ

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 - 1 H - ベンズイミダゾール (V - 8)

【化75】



10

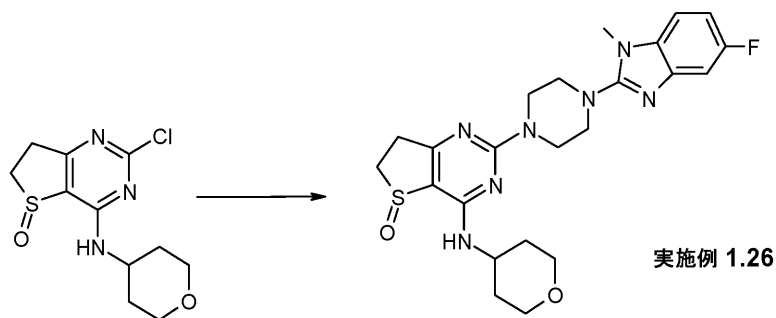
0.7 g の 2 - クロロ - 5 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール及び 1.3 g のピペラジンを 10 mL の n - ブタノールに懸濁させ、そして、周囲温度で 48 時間攪拌する。反応混合物を蒸発乾固させ、そして、クロマトグラフィー（酸化アルミニウム、塩化メチレン／メタノール 10／1）によって生成物を精製する。0.73 g の (V - 8) が固体の形態で得られる。¹H NMR (400MHz, DMSO) : 6.9 (1H, t); 3.6 (3H, s)。

【0114】

26.6 { 2 - [4 - (5 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - 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 - 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 (実施例 1.26)

20

【化76】



30

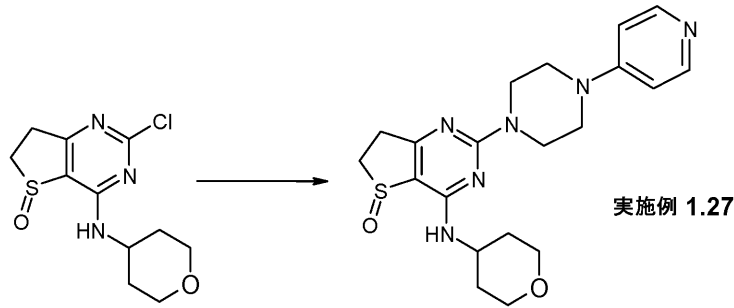
(IV - 3) (4.2 参照) 及び (V - 8) から出発して、実施例 1.10 と同様に実施例 1.26 を調製し、そして、精製する (10.5 参照)。分析用 HPLC-MS (方法 C) : RT = 1.48 分

【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 - 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 1.27)

40

【化 7 7】



10

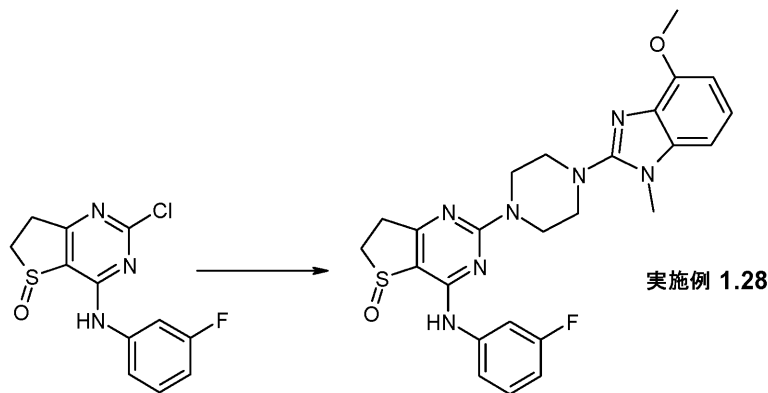
(IV - 3) (4 . 2 参照) 及び 1 - ピリジン - 4 - イル - ピペラジンから出発して、実施例 1 5 と同様にトリフルオロ酢酸塩として実施例 1 . 2 7 を調製し、そして、精製する (1 0 . 5 参照)。分析用HPLC-MS (方法 C) : RT = 1 . 3 2 分。

【 0 1 1 6】

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 - 5 H - 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 . 2 8)

【化 7 8】

20



30

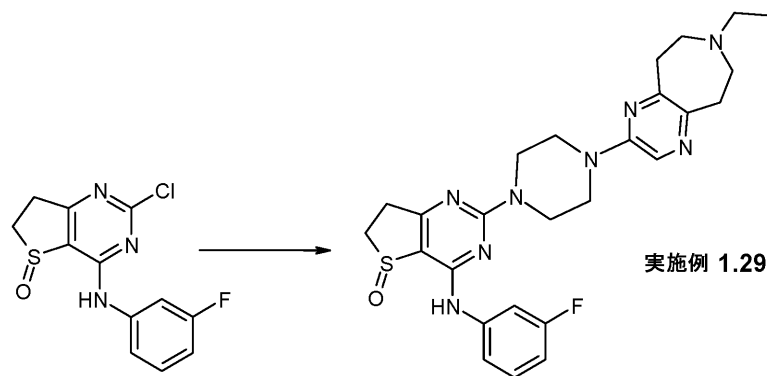
(IV - 1) (1 . 2 参照) 及び (V - 5) (1 4 . 7 参照) から出発して、実施例 1 . 1 0 と同様にトリフルオロ酢酸塩として実施例 1 . 2 8 を調製し、そして、精製する (1 0 . 5 参照)。分析用HPLC-MS (方法 C) : RT = 1 . 7 3 分。

【 0 1 1 7】

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 - 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 . 2 9)

40

【化 7 9】



10

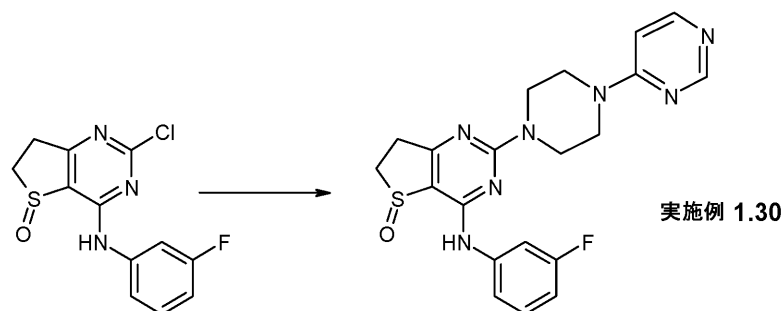
(IV - 1) (1 . 2 参照) 及び (V - 6) (1 5 . 2 参照) から出発して、実施例 1 . 1 0 と同様にトリフルオロ酢酸塩として実施例 1 . 2 9 を調製し、そして、精製する (1 0 . 5 参照)。分析用HPLC-MS (方法 C) : RT = 1 . 6 分。

【 0 1 1 8】

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 - 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 . 3 0)

20

【化 8 0】



30

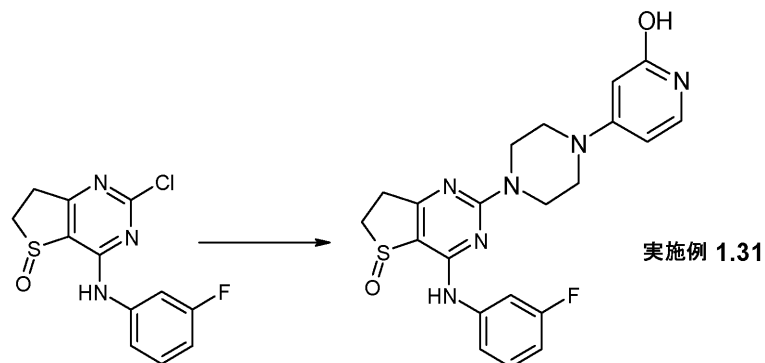
(IV - 1) (1 . 2 参照) 及び 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリミジン (J. Org. Chem. 1953, 1484) から出発して、実施例 1 . 1 0 と同様にトリフルオロ酢酸塩として実施例 1 . 3 0 を調製し、そして、精製する (1 0 . 5 参照)。分析用HPLC-MS (方法 C) : RT = 1 . 5 6 分

【 0 1 1 9】

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 - 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 . 3 1)

40

【化 8 1】



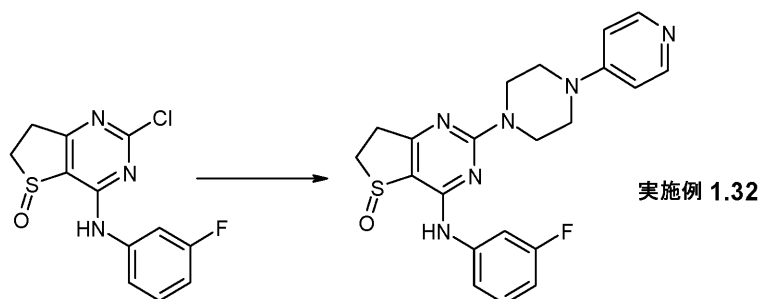
50

(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】



10

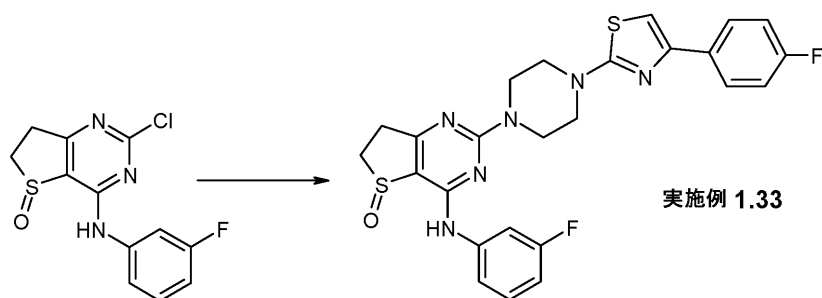
(IV-1)(1.2参照)及び1-ピリジン-4-イル-ピペラジンから出発して、実施例1.10と同様に実施例1.32を調製し、そして、精製する(10.5参照)。分析用HPLC-MS(方法C):RT=1.56分。

20

【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】



30

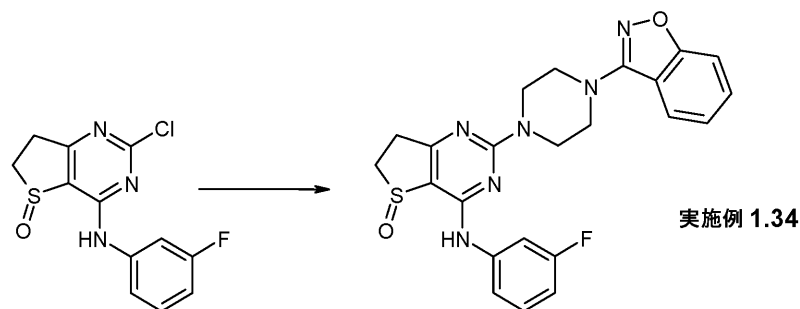
(IV-1)(1.2参照)及び1-[4-(4-フルオロフェニル)-チアゾール-2-イル]-ピペラジンから出発して、実施例1.10と同様に実施例1.33を調製し、そして、精製する(10.5参照)。分析用HPLC-MS(方法C):RT=2.42分。

40

【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)

【化 8 4】



10

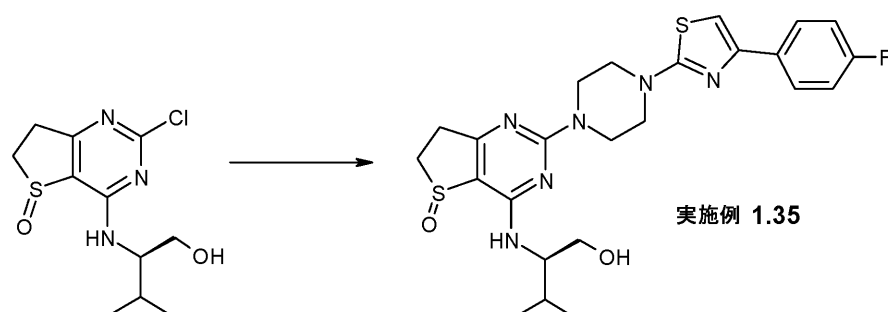
(IV-1) (1.2 参照) 及び 3 - ピペラジン - 1 - イル - ベンゾ [d] イソオキサゾールから出発して、実施例 1.10 と同様に実施例 1.34 を調製し、そして、精製する (10.5 参照)。分析用 HPLC-MS (方法 C) : RT = 2.19 分。

【0123】

35. (R) - 2 - (2 - { 4 - [4 - (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 - オールの合成 (実施例 1.35)

【化 8 5】

20



30

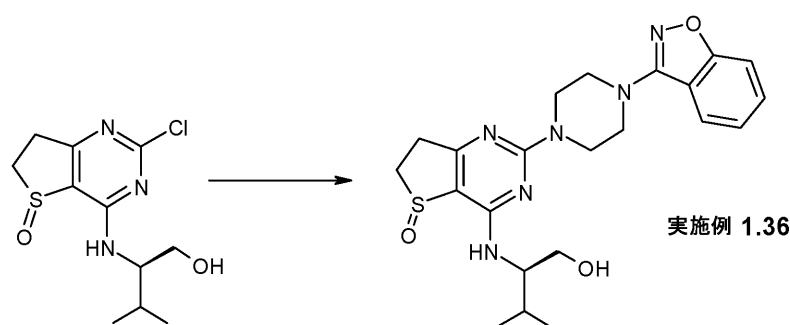
(IV-2) (2.2 参照) 及び 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - チアゾール - 2 - イル] - ピペラジンから出発して、実施例 1.10 と同様に実施例 1.35 を調製し、そして、精製する (10.5 参照)。分析用 HPLC-MS (方法 C) : RT = 1.91 分。

【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 - 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] イソオキサゾール

50

ールから出発して、実施例 1 . 1 0 と同様に実施例 1 . 3 6 を調製し、そして、精製する (1 0 . 5 参照) 。分析用HPLC-MS (方法 C) : RT = 1 . 7 6 分。

【 0 1 2 5 】

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。

【 0 1 2 6 】

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 : 2 1 0 ~ 5 0 0 nm) 、Waters 2700オートサンプラー、Waters
996/2996。

A : 0 . 1 0 % の T F A を含む水

B : 0 . 1 0 % 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 2 . 5 0

0 . 2 0 9 5 5 2 . 5 0

1 . 5 0 2 9 8 2 . 5 0

1 . 7 0 2 9 8 2 . 5 0

1 . 9 0 9 5 5 2 . 5 0

2 . 2 0 9 5 5 2 . 5 0

【 0 1 2 7 】

使用される固定相は、Merck Chromolith (商標) Flash RP-18eカラム、4 . 6 mm × 2 5
mm (カラム温度 : 2 5 で一定) である。

【 0 1 2 8 】

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 : 2 1 0 ~ 5 0 0 nm) 、Waters 2700オートサンプラー、Waters
996/2996。

A : 0 . 1 0 % の N H ₃ を含む水

B : 0 . 1 0 % の N H ₃ 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 3 . 0 0

0 . 2 0 9 5 5 3 . 0 0

1 . 5 0 2 9 8 3 . 0 0

1 . 9 0 2 9 8 3 . 0 0

2 . 0 0 2 9 8 3 . 0 0

【 0 1 2 9 】

使用される固定相は、Waters、X-Bridge、C18、3 . 5 nm、4 . 6 × 2 0 mm、周囲温度
である。

【 0 1 3 0 】

分析用HPLC-MS、方法 C

Waters ZQ2000質量分析計 (陽イオン化 (ESI+)) 、HP1100 HPLC (D A D 、波長帯 : 2
1 0 ~ 5 0 0 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 : 0 . 1 0 % 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

2 . 0 0 0 1 0 0 1 . 5 0

2 . 5 0 0 1 0 0 1 . 5 0

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 × 5 0 mm、3 . 5 μ m、カラム温度 4 0 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：2 1 0 ~ 3 8 0 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 μ m、1 0 0 Å、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 (D A D、波長帯：2 1 0 ~ 5 0 0 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、3 0 × 1 0 0 mm、5 μ 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 (3 5 %) 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、1 0 μ m、5 0 × 1 5 0 mm、周囲温度である。

【 0 1 3 8 】

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 . 1 3 % の T F A を含む水

B : 0 . 1 % 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 6 5

1 . 3 0 9 5 5 1 6 5

8 . 9 0 2 9 8 1 6 5

1 0 . 0 0 2 9 8 1 6 5

1 0 . 5 0 9 5 5 1 6 5

1 1 . 6 0 9 5 5 1 6 5

【 0 1 3 9 】

使用される固定相は、Microsorb RP 18カラム、8 μm、5 0 × 6 5 mm、周囲温度である。

【 0 1 4 0 】

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。

【 0 1 4 1 】

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 (C O P D)、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、A R D S (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、嚢胞性線維症又は腭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。

【 0 1 4 2 】

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、胆嚢炎症、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、深在性嚢胞性大腸炎、腸壁嚢胞状気腫、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。

【 0 1 4 3 】

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髄性の白血病、慢性リンパ性及び慢性骨髄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。

【 0 1 4 4 】

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、嚢胞性線維症、特発性肺線維症、線維化性肺炎、C O P D、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。

【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、悪心、及び嘔吐を含む。ラットモデルでは、例えば、体重減少、白血球増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。

【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、白血球増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、治療上有効量の本発明に係る医薬組成物を投与することに関する。

【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、白血球増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）：

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

10

20

30

40

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、0 8 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 \pm 標準偏差は、 355 ± 17 g であった。

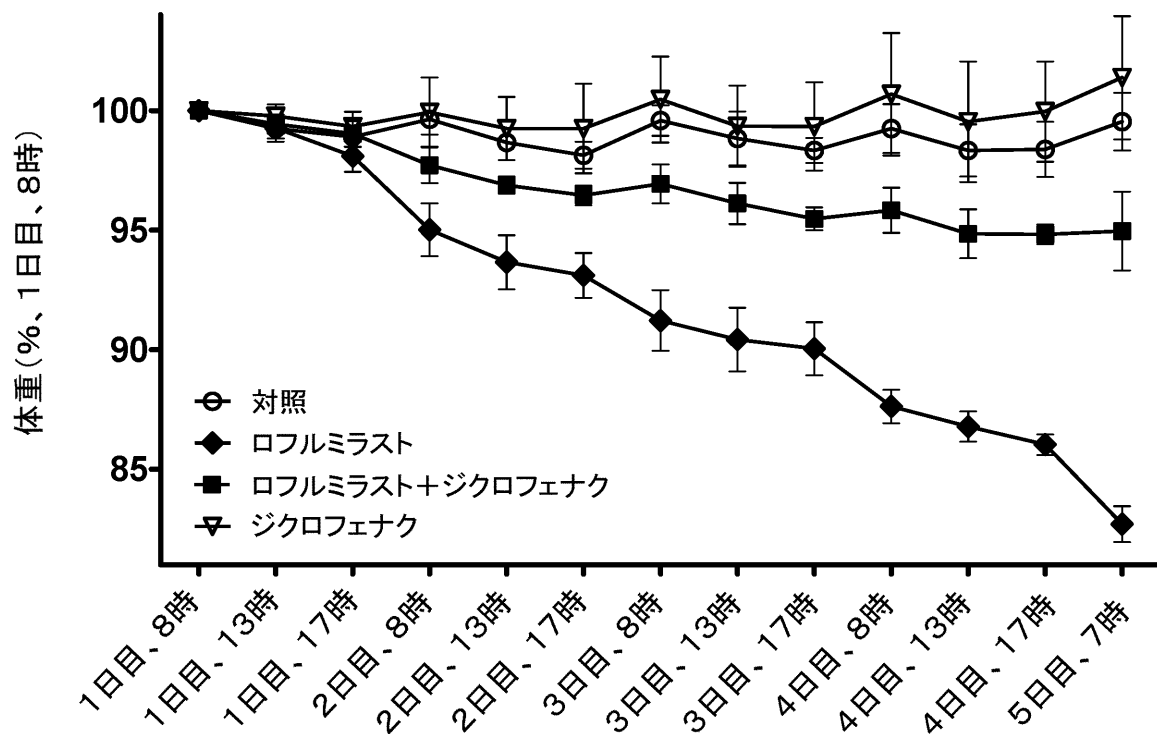
【 0 1 5 3 】

実験の終わり (t_0 (= 1 日目の 0 8 時における最初の投与時間) の 9 5 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 ($\times 1000$ 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:

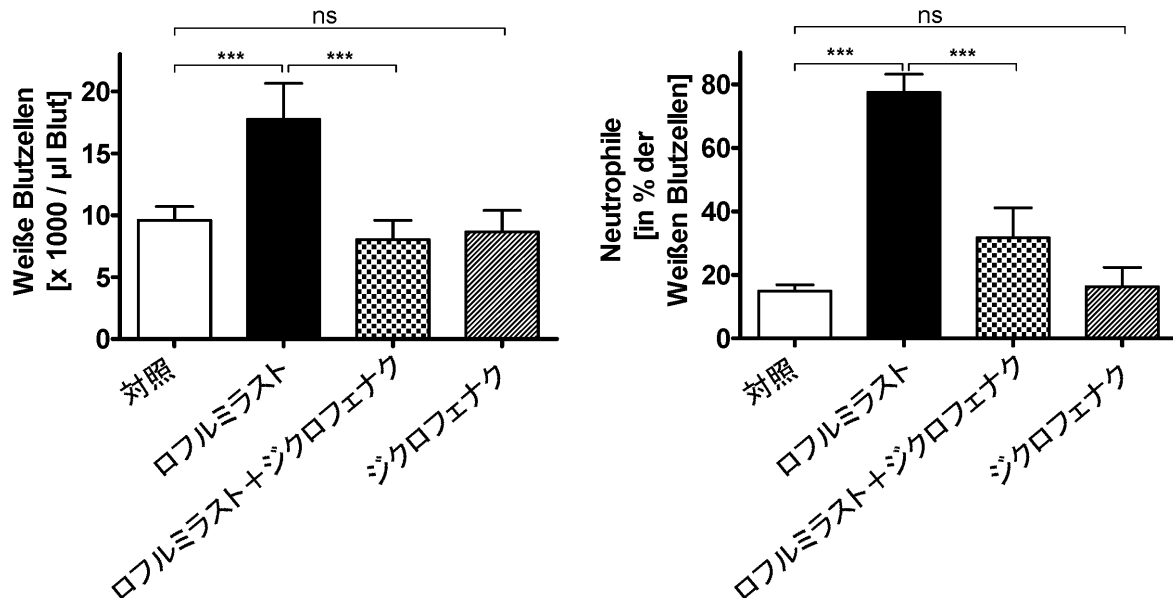


【 0 1 5 5 】

【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 10 mg/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 1 mg/kg ジクロフェナク (NSAID) を、そして、13 時に 10 mg/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 1 mg/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：

【 0 1 5 9 】

【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単核細胞浸潤(=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

【 0 1 6 0 】

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 1 A)、白血球增多症(図 1 B、左側)、好中球増加症(図 1 B、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。

【 0 1 6 1 】

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、0 8 時、1 3 時及び 1 7 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、0 8 時及び 1 7 時に日用量の 0 . 5 % Natrosol(プラセボ)を、そして、1 3 時に 1 0 mg/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、0 8 時及び 1 7 時に日用量の 2 mg/kg SC-560(NSAID、COX1選択的)を、そして、1 3 時に日用量の 1 0 mg/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、0 8 時及び 1 7 時に日用量の 2 mg/kg ルミラコキシブ(NSAID、COX2選択的)を、そして、1 3 時に 1 0 mg/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、0 8 時及び 1 7 時に日用量の 2 mg/kg SC-560(NSAID、COX1選択的)を、そして、1 3 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、0 8 時及び 1

30

40

50

7時に日用量の2 mg/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 \pm 標準偏差は、 306 ± 11 gであった。

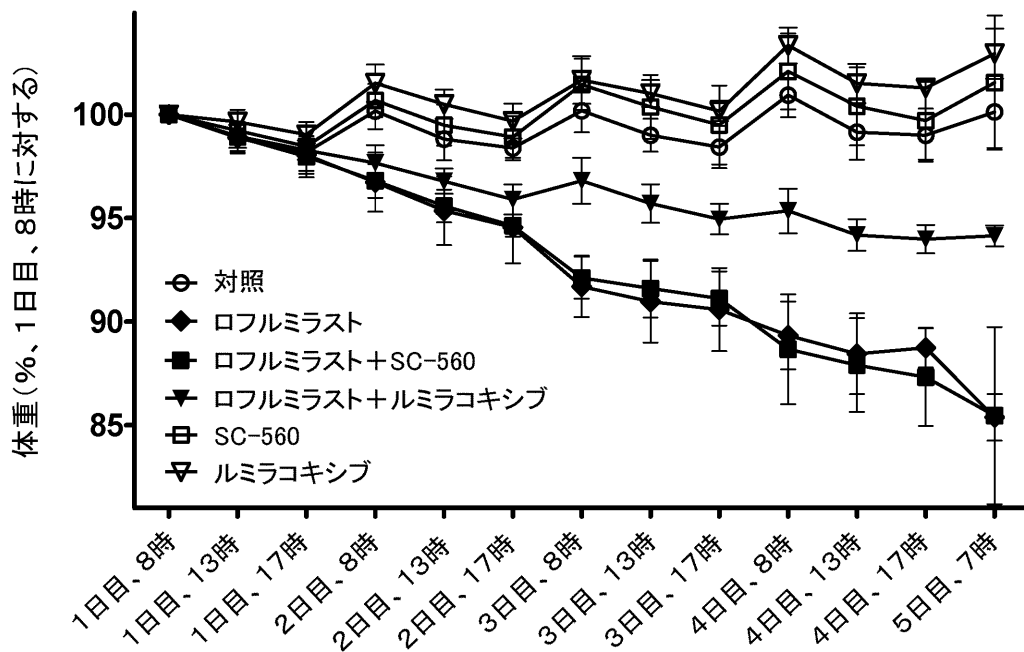
【0164】

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 / μ L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】

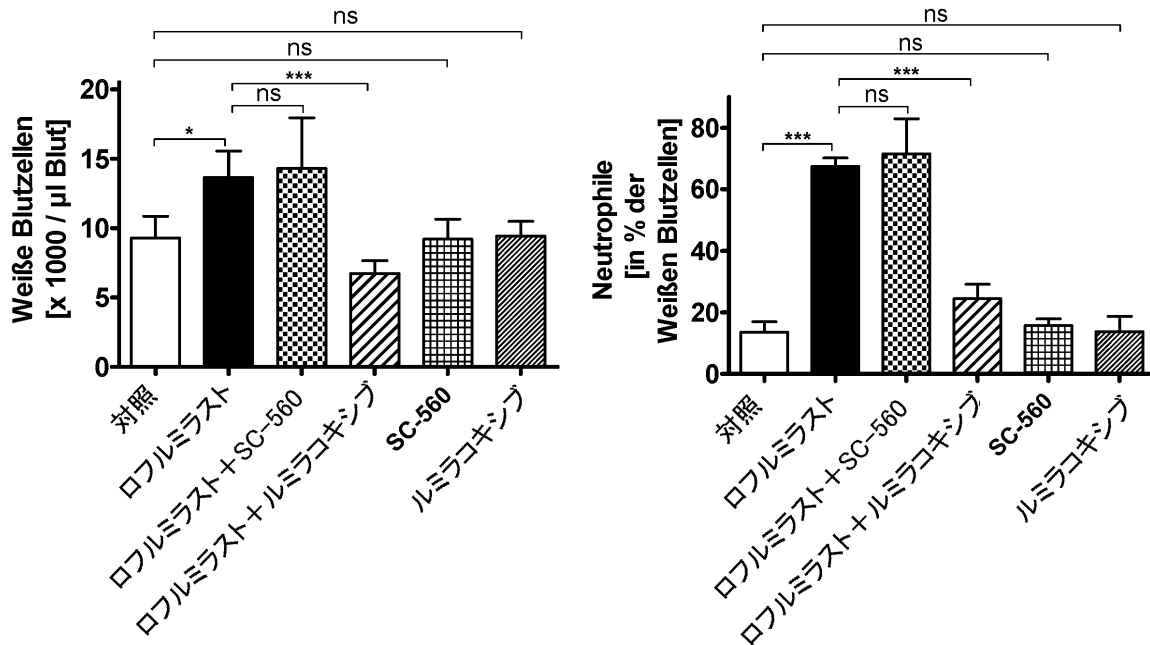
図3A:



【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

10

20

30

40

50

【 0 1 6 7 】

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、0 8 時、1 3 時及び 1 7 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、0 8 時及び 1 7 時に日用量の 0 . 5 % Natrosol (プラセボ) を、そして、1 3 時に 1 0 mg/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、0 8 時及び 1 7 時に日用量の 2 mg/kg SC-560 (NSAID、COX1選択的) を、そして、1 3 時に 1 0 mg/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、0 8 時及び 1 7 時に日用量の 2 mg/kg ルミラコキシブ (NSAID、COX2選択的) を、そして、1 3 時に 1 0 mg/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、0 8 時及び 1 7 時に日用量の 2 mg/kg SC-560 (NSAID、COX1選択的) を、そして、1 3 時に 0 . 5 % Natrosol を投与した。

群 6 (「ルミラコキシブ群」) : 6 匹の雄のウィスターラットに対して、0 8 時及び 1 7 時に日用量の 2 mg/kg ルミラコキシブ (NSAID、COX2 選択的) を、そして、1 3 時に 0 . 5 % Natrosol を投与した。

【 0 1 6 8 】

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。

【 0 1 6 9 】

実験 (t₀ (= 1 日目の 0 8 時における最初の投与時間) の 9 5 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 :

【 0 1 7 0 】

【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

【 0 1 7 1 】

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 3 A)、白血球増多症 (図 3 B、左側)、好中球増加症 (図 3 B、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、又は防ぎ得るか (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、白血球増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ったので、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。

【 0 1 7 2 】

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、デンプ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、デンプン、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、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルアルコール-ポリエチレング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、シクラーマート、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グリコール、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、チョーク）、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リドン）、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。

【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。

【0184】

10

20

【表 7】

1)	0.05 mg	活性物質 <u>1</u>	
	500 mg	アセチルサリチル酸 (活性物質 <u>2</u>)	
	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	
	<hr/> <hr/> 1000 mg		10
2)	0.1 mg	活性物質 <u>1</u>	
	500 mg	アセチルサリチル酸 (活性物質 <u>2</u>)	
	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	
	<hr/> <hr/> 1000 mg		20
3)	0.5 mg	活性物質 <u>1</u>	
	500 mg	アセチルサリチル酸 (活性物質 <u>2</u>)	
	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	
	<hr/> <hr/> 1000 mg		30
4)	5 mg	活性物質 <u>1</u>	
	500 mg	アセチルサリチル酸 (活性物質 <u>2</u>)	
	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	
	<hr/> <hr/> 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	
	<hr/> <hr/> 1000 mg		10
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	
	<hr/> <hr/> 500 mg		20
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	
	<hr/> <hr/> 500 mg		30
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	
	<hr/> <hr/> 500 mg		40

9)	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
	265 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

10)	20 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
	240 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

11)	0.05 mg	活性物質 1
	15 mg	メロキシカム (活性物質 2)
	170 mg	ラクトース
	279.95 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

30

12)	0.1 mg	活性物質 1
	15 mg	メロキシカム (活性物質 2)
	170 mg	ラクトース
	279.9 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

40

13)	0.5 mg	活性物質 1
	15 mg	メロキシカム (活性物質 2)
	170 mg	ラクトース
	279.5 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

50

14)	5 mg	活性物質 1	
	15 mg	メロキシカム (活性物質 2)	
	170 mg	ラクトース	
	275 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	
	<hr/> <hr/> 500 mg		10
15)	20 mg	活性物質 1	
	15 mg	メロキシカム (活性物質 2)	
	170 mg	ラクトース	
	260 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	
	<hr/> <hr/> 500 mg		20
16)	0.05 mg	活性物質 1	
	500 mg	ナプロキセン (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	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	
	<hr/> <hr/> 1000 mg		30
17)	0.1 mg	活性物質 1	
	500 mg	ナプロキセン (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	
	<hr/> <hr/> 1000 mg		40

18)	0.5 mg	活性物質 1
	500 mg	ナプロキセン (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

10

19)	5 mg	活性物質 1
	500 mg	ナプロキセン (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

20

20)	20 mg	活性物質 1
	500 mg	ナプロキセン (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

30

21)	0.05 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
	258.95 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

 600 mg

40

22)	0.1 mg 200 mg 100 mg 258.9 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	10
23)	0.5 mg 200 mg 100 mg 258.5 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	20
24)	5 mg 200 mg 100 mg 254 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	30
25)	20 mg 200 mg 100 mg 239 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

【 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				
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER 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	WO 2009/050242 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; POUZET PASCALE [DE]; ANDERSKEWITZ RALF) 23 Apr11 2009 (2009-04-23) 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 --- -/-	1-18, 20-21, 24-28, 32-36		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.				
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family				
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report		
18 March 2010		25/03/2010		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 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	1, 24-25, 27-28, 34-36
X	WO 03/024489 A (ALTANA PHARMA AG [DE]; KLEIN THOMAS [DE]; KLEY HANS-PETER [DE]) 27 March 2003 (2003-03-27)	1, 23-25, 27-31, 34-36, 38-39
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	2-14, 17-22, 26, 37
X	WO 2006/111549 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; POUZE) 26 October 2006 (2006-10-26)	1, 24-25, 27-28, 34-36
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	2-14, 17-22, 26, 37
X	WO 2007/118793 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; POUZE) 25 October 2007 (2007-10-25)	1, 24-25, 27-28, 34-36
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	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 069076 A1 PE 10812009 A1 UY 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 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

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

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2010/052077

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES					
INV.	A61K31/196	A61K31/44	A61K31/519	A61K45/06	A61P1/00
	A61P11/00	A61P17/00	A61P19/00	A61P25/00	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 ANGESEHENE UNTERLAGEN					
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile				Betr. Anspruch Nr.
X, P	WO 2009/050242 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; POUZET PASCALE [DE]; ANDERSKEWITZ RALF) 23. April 2009 (2009-04-23) 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 -/-				1-18, 20-21, 24-28, 32-36
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie					
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer 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 naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist					
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche			Absenddatum 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 Beauftragter 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	Beitr. 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	30-12-2009
		PE 10812009 A1	24-08-2009
		UY 31402 A1	29-05-2009
WO 2009053268 A	30-04-2009	KEINE	
WO 03024489 A	27-03-2003	AT 355080 T	15-03-2006
		AU 2002337105 B2	20-03-2008
		BR 0212606 A	17-08-2004
		CA 2459757 A1	27-03-2003
		CN 1625411 A	08-06-2005
		DE 60218497 T2	08-11-2007
		DK 1429807 T3	18-06-2007
		EP 1429807 A2	23-06-2004
		ES 2282469 T3	16-10-2007
		HK 1066730 A1	24-08-2007
		HU 0401582 A2	29-11-2004
		JP 2005504077 T	10-02-2005
		MX PA04002562 A	31-05-2004
		NO 20041596 A	18-06-2004
		NZ 532278 A	24-02-2006
		PT 1429807 E	31-05-2007
		US 2008255209 A1	16-10-2008
		US 2004242597 A1	02-12-2004
		ZA 200402654 A	14-02-2005
WO 2006111549 A	26-10-2006	AR 053235 A1	25-04-2007
		AT 434620 T	15-07-2009
		AU 2006237354 A1	26-10-2006
		BR PI0608387 A2	29-12-2009
		CA 2605161 A1	26-10-2006
		CN 101163706 A	16-04-2008
		DE 102005019201 A1	02-11-2006
		DK 1874781 T3	02-11-2009
		EA 200702200 A1	28-04-2008
		EP 1874781 A1	09-01-2008
		EP 2060575 A1	20-05-2009
		ES 2328400 T3	12-11-2009
		HR 20090395 T1	31-08-2009
		JP 2008536890 T	11-09-2008
		KR 20080004621 A	09-01-2008
		SI 1874781 T1	31-12-2009
		US 2009186875 A1	23-07-2009
		US 2007259846 A1	08-11-2007
		ZA 200707591 A	26-08-2009
WO 2007118793 A	25-10-2007	AR 060516 A1	25-06-2008
		AU 2007239573 A1	25-10-2007
		CA 2647243 A1	25-10-2007
		CN 101426505 A	06-05-2009
		EA 200802051 A1	28-04-2009
		EC SP088738 A	31-10-2008
		EP 1847543 A1	24-10-2007
		EP 2010185 A1	07-01-2009
		KR 20090009885 A	23-01-2009
		US 2008096882 A1	24-04-2008
		UY 30287 A1	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, 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 , ベーター
ドイツ国、 5 5 2 1 6 インゲルハイム・アム・ライン、ピンガー・シュトラッセ 1 7 3、ベ
リンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、パテント

(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、ピンガー・シュトラッセ 1 7 3、ベ
リンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、パテント

(72)発明者 ベーター , 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、ピンガー・シュトラッセ 1 7 3、ベ
リンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、パテント

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