

(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2008-521775

(P2008-521775A)

(43) 公表日 平成20年6月26日(2008.6.26)

| | | |
|-------------------------------------|----------------------|-------------|
| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
| C O 7 D 475/08 (2006.01) | C O 7 D 475/08 C S P | 4 C O 8 6 |
| A 6 1 K 31/519 (2006.01) | A 6 1 K 31/519 | |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 1 1 1 | |
| A 6 1 P 11/00 (2006.01) | A 6 1 P 11/00 | |
| A 6 1 P 1/00 (2006.01) | A 6 1 P 1/00 | |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 32 頁) 最終頁に続く | | |

| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|-------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2007-541996 (P2007-541996) | (71) 出願人 | 503385923 |
| (86) (22) 出願日 | 平成17年11月25日 (2005.11.25) | | ベーリンガー インゲルハイム インター |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成19年7月30日 (2007.7.30) | | ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ |
| (86) 国際出願番号 | PCT/EP2005/056247 | | シュレンクテル ハフツング |
| (87) 国際公開番号 | W02006/056607 | | ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル |
| (87) 国際公開日 | 平成18年6月1日 (2006.6.1) | | ハイム ビンガー シュトラーセ 1 7 3 |
| (31) 優先権主張番号 | 102004057618.1 | (74) 代理人 | 100082005 |
| (32) 優先日 | 平成16年11月29日 (2004.11.29) | | 弁理士 熊倉 禎男 |
| (33) 優先権主張国 | ドイツ (DE) | (74) 代理人 | 100084009 |
| | | | 弁理士 小川 信夫 |
| | | (74) 代理人 | 100084663 |
| | | | 弁理士 箱田 篤 |
| | | (74) 代理人 | 100093300 |
| | | | 弁理士 浅井 賢治 |
| | | 最終頁に続く | |

(54) 【発明の名称】 炎症性疾患治療用の置換プテリジン

(57) 【要約】

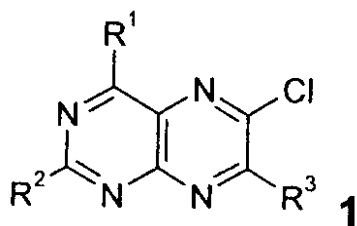
本発明は、呼吸器系もしくは胃腸系の障害又は疾患、関節、皮膚もしくは眼の炎症性疾患、末梢神経系もしくは中枢神経系の疾患あるいは癌性疾患の治療に適している新規なプテリジンに関する。また、本発明は前記化合物を含む医薬組成物に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 1 で表される化合物、又はその医薬的に許容される塩、ジアステレオ異性体、鏡像異性体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物。

【化 1】



10

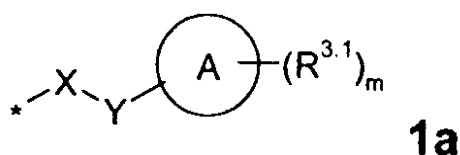
(式中、

R¹は、窒素原子と、窒素、硫黄及び酸素から選択されるさらにもう 1 つの原子とを含んでもよい飽和又は不飽和の 5、6 又は 7 員環の複素環式基を表し、

R²は、窒素原子と、窒素、硫黄及び酸素から選択されるさらにもう 1 つの原子とを含んでもよい 5、6 又は 7 員環の複素環式基を表し、

R³は式 1 a の基を表し、

【化 2】



20

式 1 a 中、

A は、単環式複素環式基又は 1 個以上のヘテロ原子を含んでもよい二環式基を表し、

X は N R^{3.2}、酸素又は硫黄を表し、

Y は C₁₋₄-アルキレンを表し、1 個以上の R^{3.3}で置換されており、

m は 0、1 又は 2 を表し、

30

R^{3.1}はそれぞれ互いに独立して、C₁₋₄-アルキル、アリール、COOR^{3.1.1}、CONR^{3.1.1}、R^{3.1.2}、CN、NR^{3.1.1}R^{3.1.2}、NHCOR^{3.1.1}、OR^{3.1.1}、O-C₁₋₄-ハロアルキル、SO₂R^{3.1.1}、SO₂NH₂、ハロゲン、C₁₋₆-ハロアルキル、C₁₋₆-アルキル-CONH₂、O-C₁₋₆-アルキル-NH₂、O-C₃₋₆-シクロアルキル、O-C₁₋₄-アルキレン-C₃₋₆-シクロアルキルを表し、

R^{3.1.1}は水素、C₁₋₄-アルキルを表し、

R^{3.1.2}は水素、C₁₋₄-アルキルを表すか、あるいは、

R^{3.1}は A の 2 個の原子と一緒に becoming 5 もしくは 6 員環の炭素環式基を形成するか、又は 1 個以上の酸素又は窒素原子を含んでもよい 5 もしくは 6 員環の複素環式基を形成し、

R^{3.2}は水素、C₁₋₆-アルキルを表し、

40

R^{3.3}はそれぞれ互いに独立して、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルキル-OH、C₃₋₆-シクロアルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-OH、O-C₁₋₆-アルキル、COOH、COO-C₁₋₆-アルキル、CONH₂を表すか、あるいは

R^{3.3}は、Y の 1 個もしくは 2 個の炭素原子と一緒に becoming 3、4、5 もしくは 6 個の炭素原子を含む炭素環式基を形成する。))

【請求項 2】

前記 R¹が、窒素原子と、窒素及び硫黄から選択されるさらにもう 1 つの原子とを含んでもよい飽和又は不飽和の 5 又は 6 員環の複素環式基を表し、

R²が、1 個又は 2 個の窒素原子を含んでもよい 5 又は 6 員環の複素環式基を表す、請求項 1 記載の式 1 で表される化合物、又はその医薬的に許容される塩、ジアステレオ

50

異性体、鏡像異性体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物。

【請求項 3】

前記 R^1 が、窒素原子を含んでいてもよく、さらに硫黄原子を含んでいてもよい飽和又は不飽和の 5 又は 6 員環の複素環式基を表し、

R^2 が、2 個の窒素原子を含む 6 員環の複素環式基を表す、請求項 1 又は 2 記載の式 1 で表される化合物、又はその医薬的に許容される塩、ジアステレオ異性体、鏡像異性体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物。

【請求項 4】

前記 R^3 が式 1 a の基を表し、

式 1 a 中、

A が、5、6 又は 7 員環である複素環式の芳香環式基又は非芳香環式基を表すか、あるいは、

1 個、2 個又は 3 個のヘテロ原子を含んでいてもよい、8、9 又は 10 個の原子からなる芳香族又は非芳香族の二環式基を表し、

X が $N R^{3 \cdot 2}$ 、酸素又は硫黄を表し、

Y が C_{1-4} -アルキレンを表し、1 個以上の $R^{3 \cdot 3}$ で置換されており、

m が 0、1 又は 2 を表し、

$R^{3 \cdot 1}$ がそれぞれ互いに独立して C_{1-4} -アルキル、アリール、 $COOR^{3 \cdot 1 \cdot 1}$ 、 $CONR^{3 \cdot 1 \cdot 1} R^{3 \cdot 1 \cdot 2}$ 、CN、 $NR^{3 \cdot 1 \cdot 1} R^{3 \cdot 1 \cdot 2}$ 、 $NHCOR^{3 \cdot 1 \cdot 1}$ 、 $OR^{3 \cdot 1 \cdot 1}$ 、O- C_{1-4} -ハロアルキル、 $SO_2 R^{3 \cdot 1 \cdot 1}$ 、 $SO_2 NH_2$ 、ハロゲンを表し、

$R^{3 \cdot 1 \cdot 1}$ が水素、 C_{1-6} -アルキルを表し、

$R^{3 \cdot 1 \cdot 2}$ が水素、 C_{1-6} -アルキルを表し、

$R^{3 \cdot 2}$ が水素、 C_{1-6} -アルキルを表し、

$R^{3 \cdot 3}$ がそれぞれ互いに独立して、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルキル-OH、 C_{3-6} -シクロアルキル、O- C_{1-6} -アルキル、COOH、COO- C_{1-6} -アルキル、CONH₂を表すか、あるいは

$R^{3 \cdot 3}$ が、Y の 1 個又は 2 個の炭素原子と一緒にあって 3、5 又は 6 個の炭素原子を含む炭素環式基を形成する、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の式 1 で表される化合物、又はその医薬的に許容される塩、ジアステレオ異性体、鏡像異性体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物。

【請求項 5】

前記 R^3 が式 1 a の基を表し、

式 1 a 中、

A が、酸素、窒素及び硫黄から選択される互いに独立した 1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含む、5、6 又は 7 員環の複素環式の芳香環式基又は非芳香環式基を表すか、あるいは、

酸素、窒素及び硫黄から選択される互いに独立した 1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含んでいてもよい、8、9 又は 10 個の原子からなる芳香族又は非芳香族の二環式基を表し、

X が $N R^{3 \cdot 2}$ 、酸素又は硫黄を表し、

Y が C_{1-2} -アルキレンを表し、1 個以上の $R^{3 \cdot 3}$ で置換されており、

m が 0、1 又は 2 を表し、

$R^{3 \cdot 1}$ がそれぞれ互いに独立して C_{1-4} -アルキル、アリール、COOH、COO- C_{1-4} -アルキル、CONH₂、CN、NH₂、NHCO- C_{1-4} -アルキル、OH、O- C_{1-4} -アルキル、O- C_{1-4} -ハロアルキル、 SO_2 - C_{1-4} -アルキル、 $SO_2 NH_2$ 、ハロゲンを表し、

$R^{3 \cdot 2}$ が水素、 C_{1-4} -アルキルを表し、

$R^{3 \cdot 3}$ が水素、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキル-OH、 C_{3-6} -シクロアルキル、O- C_{1-4} -アルキル、COOH、COO- C_{1-4} -アルキル、CONH₂を表すか、あるいは

$R^{3 \cdot 3}$ が、Y の 1 個又は 2 個の炭素原子と一緒にあって 3、5 又は 6 個の炭素原子を含む炭素環式基を形成する、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の式 1 で表される化合物、又はその医薬的に許容される塩、ジアステレオ異性体、鏡像異性体、ラセミ体、水和物又

10

20

30

40

50

は溶媒和物。

【請求項 6】

前記 R^3 が式 1 a の基を表し、

式 1 a 中、

A が、酸素、窒素及び硫黄から選択される互いに独立した 1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含む、5、6 又は 7 員環の複素環式芳香環式基を表すか、あるいは、

酸素、窒素及び硫黄から選択される互いに独立した 1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含んでいてもよい、8、9 又は 10 個の原子からなる芳香族又は非芳香族の二環式基を表し、

X が $NR^{3.2}$ 、酸素又は硫黄を表し、

Y が C_{1-2} -アルキレンを表し、1 個以上の $R^{3.3}$ で置換されており、

m が 0、1 又は 2 を表し、

$R^{3.1}$ がそれぞれ互いに独立してメチル、エチル、プロピル、Ph、COOH、COOMe、CONH₂、CN、NH₂、NHCOMe、OH、OMe、OEt、OCF₃、OCHF₂、SO₂Me、SO₂NH₂、フッ素、塩素、臭素を表し、

$R^{3.2}$ が水素、 C_{1-4} -アルキルを表し、

$R^{3.3}$ が水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、CH₂OH、CH₂CH₂OH、C(CH₂)₂OH、シクロプロピル、COOH、COOMe、COOEt、COOPr、CONH₂、OMe、OEt、OPr を表すか、あるいは

$R^{3.3}$ が、Y の 1 個又は 2 個の炭素原子と一緒にあって 3、5 又は 6 個の炭素原子を含む炭素環式基を形成する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の式 1 で表される化合物、又はその医薬的に許容される塩、ジアステレオ異性体、鏡像異性体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物。

【請求項 7】

前記 R^3 が式 1 a の基を表し、

式 1 a 中、

A が、酸素、窒素及び硫黄から選択される互いに独立した 1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含む、5、6 又は 7 員環の複素環式芳香環式基を表すか、あるいは、

酸素、窒素及び硫黄から選択される互いに独立した 1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含んでいてもよい、8、9 又は 10 個の原子からなる芳香族又は非芳香族の二環式基を表し、

X が $NR^{3.2}$ 、酸素又は硫黄を表し、

Y が C_{1-2} -アルキレンを表し、1 個以上の $R^{3.3}$ で置換されており、

m が 0、1 又は 2 を表し、

$R^{3.1}$ がメチル、イソプロピル、t-ブチルを表し、

$R^{3.2}$ が水素又はメチルを表し、

$R^{3.3}$ が水素又はメチルを表す、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の式 1 で表される化合物、又はその医薬的に許容される塩、ジアステレオ異性体、鏡像異性体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物。

【請求項 8】

前記 R^3 が式 1 a の基を表し、

式 1 a 中、

A が、チオフェニル、フラニル、ピラゾル、ピリジニル、イソキサゾール、チアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾ[b]チオフェン、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、オキサゾールを表し、

X が $NR^{3.2}$ 又は酸素を表し、

Y が C_{1-2} -アルキレンを表し、1 個以上の $R^{3.3}$ で置換されていてもよく、

m が 0、1 又は 2 を表し、

$R^{3.1}$ がメチルを表し、

$R^{3.2}$ が水素を表し、

10

20

30

40

50

R^{3,3}が水素を表す、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の式 1 で表される化合物、又はその医薬的に許容される塩、ジアステレオ異性体、鏡像異性体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物。

【請求項 9】

医薬組成物としての請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 10】

PDE 4 酵素を阻害することにより治療が可能な疾病の治療用医薬品を製造するための、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 11】

呼吸器系又は胃腸系の障害又は疾患、関節、皮膚又は眼の炎症性疾患、癌、或いは末梢神経系又は中枢神経系の疾患の治療用医薬品を製造するための、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

10

【請求項 12】

粘液の産生の増加を伴う呼吸器系又は肺の疾患、炎症性及び / 又は閉塞性の気道疾患の予防又は治療用医薬品を製造するための、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 13】

胃腸管の炎症性疾患の治療用医薬品を製造するための、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 14】

COPD、慢性副鼻腔炎、喘息、クローン病、潰瘍性大腸炎のような炎症性閉塞性疾患の治療用医薬品を製造するための、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

20

【請求項 15】

鬱病、双極性鬱病又は躁鬱病、急性及び慢性の不安神経症、精神分裂病、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、ならびに卒中、低酸素症又は頭蓋大脳外傷を原因とする脳の損傷のような末梢神経系又は中枢神経系の疾患の予防又は治療用医薬品を製造するための、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 16】

急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病又は慢性骨髄性白血病等の急性及び慢性の白血病、骨肉腫等の骨腫瘍、ならびに乏突起膠腫又は神経膠芽細胞腫等のあらゆる種類の膠腫を含む癌の治療用医薬品を製造するための、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

30

【請求項 17】

前記治療の副作用が抑制される、請求項 9 ~ 16 のいずれか 1 項記載の使用。

【請求項 18】

前記抑制される副作用が嘔吐及び吐き気から選択される、請求項 9 ~ 16 のいずれか 1 項記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

本発明は、

- 呼吸器系又は胃腸系の障害又は疾患、
- 関節、皮膚又は眼の炎症性疾患、
- 末梢神経系又は中枢神経系の疾患、あるいは
- 癌の治療に適した新規なプテリジンならびに該化合物を含有する医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

プテリジンは増殖抑制作用を有する活性物質として従来技術より公知である。Merz等は

50

、7-ベンジルアミノ-6-クロロ-2-ピペラジノ-4-ピロリジノプテリジン及び位置異性体のない誘導体の調製について、Journal of Medicinal Chemistry 1998、41、4733～4743ページに記載している。調製したこの化合物により腫瘍細胞の増殖を阻止できることが発見された。DE 3540952には、2-ピペラジノ-プテリジンの6位がフッ素、塩素又は臭素から選択されるハロゲン原子によって置換された化合物が記載されている。この化合物が、生体内での腫瘍細胞及びヒト血小板の活性化を抑制できることがわかった。DE 3323932には、4位にジアルキルアミノ、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ又は1-オキシドチオモルホリノ基を有する2-ピペラジノ-プテリジンが開示されている。この化合物は、生体内での腫瘍細胞及びヒト血小板の活性化を抑制できることがわかった。DE 3445298には、2、4、6及び7位に多数の異なる置換基を有するプテリジンが記載されているが、プテリジン骨格に2-ピペラジノ基を有する化合物が腫瘍の増殖の抑制剤として好適であり、また抗血栓特性及び転移抑制特性を有する。米国特許第2,940,972号にはトリ置換及びテトラ置換プテリジン誘導体が記載されているが、このプテリジン化合物には、有用な薬理学的特性である冠動脈拡張効果、鎮静効果、解熱効果及び鎮痛効果があるという主旨で全体が記載されている。

10

【0003】

従来技術から公知のIV型ホスホジエステラーゼ阻害剤は、吐き気や嘔吐等の副作用を引き起こすことが知られている (Doherty、1999、Curr. Op. Chem. Biol.、Aug. 3、(4):466～73)。本発明に記載の物質は、動物実験で吐き気や嘔吐についての副作用をひきおこさなかったことから、前述の疾病の治療に対して特に好ましく適している (S. Murinus、Yamamoto K.等、Physiol. Behav.、2004、Oct. 30、83(1)、151～6)。

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明の目的は、呼吸器系もしくは胃腸系の障害又は疾患、関節、皮膚もしくは眼の炎症性疾患、末梢神経系もしくは中枢神経系の疾患あるいは癌の予防又は治療に適した新規な化合物を提供することであり、とりわけ、副作用のなかでも特に嘔吐や吐き気を抑えることを特徴とする前記化合物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

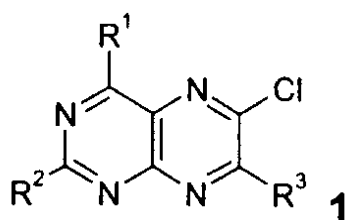
【0005】

30

驚くべきことに、式1のプテリジンは炎症性疾患の治療に適していることがわかった。そこで、本発明は式1の化合物、又はその医薬的に許容される塩、ジアステレオ異性体、鏡像異性体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物に関する。

【0006】

【化1】



40

【0007】

(式中、

R¹は、窒素原子と、窒素、硫黄及び酸素から選択されるさらにもう1つの原子とを含んでもよい飽和又は不飽和の5、6又は7員環の複素環式基を表し、

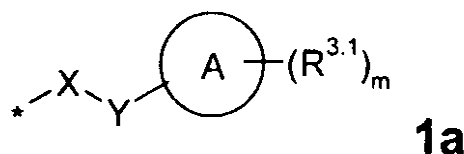
R²は、窒素原子と、窒素、硫黄及び酸素から選択されるさらにもう1つの原子とを含ん

50

でいてもよい5、6又は7員環の複素環式基を表し、
 R^3 は式1aの基を表し、

【0008】

【化2】



【0009】

10

式中、

Aは、単環式複素環式基又は1個以上のヘテロ原子を含んでいてもよい二環式基を表し、

Xは $NR^{3.2}$ 、酸素又は硫黄を表し、

Yは C_{1-4} -アルキレンを表し、1個以上の $R^{3.3}$ で置換され、

mは0、1又は2を表し、

$R^{3.1}$ はそれぞれ互いに独立して、 C_{1-4} -アルキル、アリール、 $COOR^{3.1.1}$ 、 $CONR^{3.1.1}$ 、 $R^{3.1.2}$ 、CN、 $NR^{3.1.1}R^{3.1.2}$ 、 $NHCOR^{3.1.1}$ 、 $OR^{3.1.1}$ 、O- C_{1-4} -ハロアルキル、 $SO_2R^{3.1.1}$ 、 SO_2NH_2 、ハロゲン、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{1-6} -アルキル- $CONH_2$ 、O- C_{1-6} -アルキル- NH_2 、O- C_{3-6} -シクロアルキル、O- C_{1-4} -アルキレン- C_{3-6} -シクロアルキルを表し、

20

$R^{3.1.1}$ は水素、 C_{1-4} -アルキルを表し、

$R^{3.1.2}$ は水素、 C_{1-4} -アルキルを表すか、あるいは、

$R^{3.1}$ はAの2個の原子と一緒にあって5もしくは6員環の炭素環式基を形成するか、又は1個以上の酸素又は窒素原子を含んでいてもよい5もしくは6員環の複素環式基を形成し、

$R^{3.2}$ は水素、 C_{1-6} -アルキルを表し、

$R^{3.3}$ はそれぞれ互いに独立して、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルキル-OH、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル-OH、O- C_{1-6} -アルキル、COOH、COO- C_{1-6} -アルキル、 $CONH_2$ を表すか、あるいは

$R^{3.3}$ は、Yの1個もしくは2個の炭素原子と一緒にあって3、4、5もしくは6個の炭素原子を含む炭素環式基を形成する。) 30

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

式1で表される上記化合物のうち、

R^1 が、窒素原子と、窒素及び硫黄から選択されるさらにもう1つの原子とを含んでいてもよい飽和又は不飽和の5又は6員環の複素環式基を表し、

R^2 が、1個又は2個の窒素原子を含んでいてもよい5又は6員環の複素環式基を表す化合物、又はその医薬的に許容される塩、ジアステレオ異性体、鏡像異性体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物が好ましい。

式1で表される上記化合物のうち、 40

R^1 が、窒素原子を含んでいてもよく、さらに硫黄原子を含んでいてもよい飽和又は不飽和の5又は6員環の複素環式基を表し、

R^2 が、2個の窒素原子を含む6員環の複素環式基を表す化合物、又はその医薬的に許容される塩、ジアステレオ異性体、鏡像異性体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物が好ましい。

【0011】

式1で表される上記化合物のうち、

R^3 が式1aの基を表し、

式中、

Aが、単環式複素環式基又は1個、2個もしくは3個のヘテロ原子を含んでいてもよ 50

い二環式基を表し、

Xが $\text{NR}^{3.2}$ 、酸素又は硫黄を表し、

Yが C_{1-4} -アルキレンを表し、1個以上の $\text{R}^{3.3}$ で置換され、

mが0、1又は2を表し、

$\text{R}^{3.1}$ がそれぞれ互いに独立して、 C_{1-4} -アルキル、アリール、 $\text{COOR}^{3.1.1}$ 、 $\text{CONR}^{3.1.1}$ 、 $\text{R}^{3.1.2}$ 、CN、 $\text{NR}^{3.1.1}\text{R}^{3.1.2}$ 、 $\text{NHCOR}^{3.1.1}$ 、 $\text{OR}^{3.1.1}$ 、O- C_{1-4} -ハロアルキル、 $\text{SO}_2\text{R}^{3.1.1}$ 、 SO_2NH_2 、ハロゲン、 C_{1-6} -ハロアルキル、 C_{1-6} -アルキル- CONH_2 、O- C_{1-6} -アルキル- NH_2 、O- C_{3-6} -シクロアルキル、O- C_{1-4} -アルキレン- C_{3-6} -シクロアルキルを表し、

$\text{R}^{3.1.1}$ が水素、 C_{1-4} -アルキルを表し、

$\text{R}^{3.1.2}$ が水素、 C_{1-4} -アルキルを表し、

$\text{R}^{3.2}$ が水素、 C_{1-6} -アルキルを表し、

$\text{R}^{3.3}$ がそれぞれ互いに独立して、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルキル-OH、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル-OH、O- C_{1-6} -アルキル、COOH、COO- C_{1-6} -アルキル、 CONH_2 を表すか、あるいは

$\text{R}^{3.3}$ が、Yの1個又は2個の炭素原子と一緒にあって3、4、5又は6個の炭素原子を含む炭素環式基を形成する、式1で表される化合物、又はその医薬的に許容される塩、ジアステレオ異性体、鏡像異性体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物が好ましい。

【0012】

これらの中で、

R^3 が式1aの基を表し、

式中、

Aが、5、6又は7員環である複素環式の芳香環式基又は非芳香環式基を表すか、あるいは、

1個、2個又は3個のヘテロ原子を含んでもよい、8、9又は10個の原子からなる芳香族又は非芳香族の二環式基を表し、

Xが $\text{NR}^{3.2}$ 、酸素又は硫黄を表し、

Yが C_{1-4} -アルキレンを表し、1個以上の $\text{R}^{3.3}$ で置換され、

mが0、1又は2を表し、

$\text{R}^{3.1}$ がそれぞれ互いに独立して C_{1-4} -アルキル、アリール、 $\text{COOR}^{3.1.1}$ 、 $\text{CONR}^{3.1.1}\text{R}^{3.1.2}$ 、CN、 $\text{NR}^{3.1.1}\text{R}^{3.1.2}$ 、 $\text{NHCOR}^{3.1.1}$ 、 $\text{OR}^{3.1.1}$ 、O- C_{1-4} -ハロアルキル、 $\text{SO}_2\text{R}^{3.1.1}$ 、 SO_2NH_2 、ハロゲンを表し、

$\text{R}^{3.1.1}$ が水素、 C_{1-6} -アルキルを表し、

$\text{R}^{3.1.2}$ が水素、 C_{1-6} -アルキルを表し、

$\text{R}^{3.2}$ が水素、 C_{1-6} -アルキルを表し、

$\text{R}^{3.3}$ がそれぞれ互いに独立して、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルキル-OH、 C_{3-6} -シクロアルキル、O- C_{1-6} -アルキル、COOH、COO- C_{1-6} -アルキル、 CONH_2 を表すか、あるいは

$\text{R}^{3.3}$ が、Yの1個又は2個の炭素原子と一緒にあって3、5又は6個の炭素原子を含む炭素環式基を形成する、式1で表される化合物、又はその医薬的に許容される塩、ジアステレオ異性体、鏡像異性体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物が好ましい。

【0013】

これらの中で、

R^3 が式1aの基を表し、

式中、

Aが、酸素、窒素及び硫黄から選択される互いに独立した1、2又は3個のヘテロ原子を含む、5、6又は7員環の複素環式の芳香環式基又は非芳香環式基を表すか、あるいは、

酸素、窒素及び硫黄から選択される互いに独立した1、2又は3個のヘテロ原子を含んでもよい、8、9又は10個の原子からなる芳香族又は非芳香族の二環式基を表し、

Xが $\text{NR}^{3.2}$ 、酸素又は硫黄を表し、

10

20

30

40

50

Y が C_{1-2} -アルキレンを表し、1 個以上の $R^{3.3}$ で置換され、

m が 0、1 又は 2 を表し、

$R^{3.1}$ がそれぞれ互いに独立して C_{1-4} -アルキル、アリール、 $COOH$ 、 $COO-C_{1-4}$ -アルキル、 $CONH_2$ 、 CN 、 NH_2 、 $NHCO-C_{1-4}$ -アルキル、 OH 、 $O-C_{1-4}$ -アルキル、 $O-C_{1-4}$ -ハロアルキル、 SO_2-C_{1-4} -アルキル、 SO_2NH_2 、ハロゲンを表し、

$R^{3.2}$ が水素、 C_{1-4} -アルキルを表し、

$R^{3.3}$ が水素、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキル- OH 、 C_{3-6} -シクロアルキル、 $O-C_{1-4}$ -アルキル、 $COOH$ 、 $COO-C_{1-4}$ -アルキル、 $CONH_2$ を表すか、あるいは

$R^{3.3}$ が、Y の 1 個又は 2 個の炭素原子と一緒にあって 3、5 又は 6 個の炭素原子を含む炭素環式基を形成する、式 1 で表される化合物、又はその医薬的に許容される塩、ジアステレオ異性体、鏡像異性体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物が好ましい。

10

【 0 0 1 4 】

式 1 で表される上記化合物のうち、

R^3 が式 1 a の基を表し、

式中、

A が、酸素、窒素及び硫黄から選択される互いに独立した 1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含む、5、6 又は 7 員環の複素環式芳香環式基を表すか、あるいは、

酸素、窒素及び硫黄から選択される互いに独立した 1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含んでいてもよい、8、9 又は 10 個の原子からなる芳香族又は非芳香族の二環式基を表し、

20

X が $N R^{3.2}$ 、酸素又は硫黄を表し、

Y が C_{1-2} -アルキレンを表し、1 個以上の $R^{3.3}$ で置換され、

m が 0、1 又は 2 を表し、

$R^{3.1}$ がそれぞれ互いに独立してメチル、エチル、プロピル、Ph、 $COOH$ 、 $COOMe$ 、 $CONH_2$ 、 CN 、 NH_2 、 $NHCOMe$ 、 OH 、 OMe 、 OEt 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 SO_2Me 、 SO_2NH_2 、フッ素、塩素、臭素を表し、

$R^{3.2}$ が水素、 C_{1-4} -アルキルを表し、

$R^{3.3}$ が水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、 $C(CH_2)_2OH$ 、シクロプロピル、 $COOH$ 、 $COOMe$ 、 $COOEt$ 、 $COOPr$ 、 $CONH_2$ 、 OMe 、 OEt 、 OPr を表すか、あるいは

30

$R^{3.3}$ が、Y の 1 個又は 2 個の炭素原子と一緒にあって 3、5 又は 6 個の炭素原子を含む炭素環式基を形成する、式 1 で表される化合物、又はその医薬的に許容される塩、ジアステレオ異性体、鏡像異性体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物が好ましい。

【 0 0 1 5 】

また、式 1 で表される上記化合物のうち、

R^3 が式 1 a の基を表し、

式中、

A が、酸素、窒素及び硫黄から選択される互いに独立した 1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含む、5、6 又は 7 員環の複素環式芳香環式基を表すか、あるいは、

酸素、窒素及び硫黄から選択される互いに独立した 1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含んでいてもよい、8、9 又は 10 個の原子からなる芳香族又は非芳香族の二環式基を表し、

40

X が $N R^{3.2}$ 、酸素又は硫黄を表し、

Y が C_{1-2} -アルキレンを表し、1 個以上の $R^{3.3}$ で置換され、

m が 0、1 又は 2 を表し、

$R^{3.1}$ がそれぞれ互いに独立してメチル、イソプロピル、t-ブチル、 OMe 、 OEt 、フッ素、塩素、臭素、 CN を表し、

$R^{3.2}$ が水素を表し、

$R^{3.3}$ が水素、メチル、イソプロピル、t-ブチル、シクロプロピル、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、 $C(CH_2)_2OH$ 、 $COOH$ 、 $COOMe$ 、 $CONH_2$ 、 OMe を表す、式 1 で表される化合物、又はその医薬的

50

に許容される塩、ジアステレオ異性体、鏡像異性体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物が好ましい。

【0016】

また、式1で表される上記化合物のうち、

R^3 が式1aの基を表し、

式中、

Aが、酸素、窒素及び硫黄から選択される互いに独立した1、2又は3個のヘテロ原子を含む、5、6又は7員環の複素環式芳香環式基を表すか、あるいは、

酸素、窒素及び硫黄から選択される互いに独立した1、2又は3個のヘテロ原子を含んでいてもよい、8、9又は10個の原子からなる芳香族又は非芳香族の二環式基を表し、

10

Xが $NR^{3,2}$ 、酸素又は硫黄を表し、

Yが C_{1-2} -アルキレンを表し、1個以上の $R^{3,3}$ で置換され、

mが0、1又は2を表し、

$R^{3,1}$ がメチル、イソプロピル、t-ブチルを表し、

$R^{3,2}$ が水素又はメチルを表し、

$R^{3,3}$ が水素又はメチルを表す、式1で表される化合物、又はその医薬的に許容される塩、ジアステレオ異性体、鏡像異性体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物が好ましい。

【0017】

また、式1で表される上記化合物のうち、

R^3 が式1aの基を表し、

式中、

Aが、酸素、窒素及び硫黄から選択される互いに独立した1個又は2個のヘテロ原子を含む、5又は6員環の複素環式芳香環式基を表すか、あるいは、

酸素、窒素及び硫黄から選択される互いに独立した1個又は2個のヘテロ原子を含んでいてもよい、9又は10個の原子からなる芳香族又は非芳香族の二環式基を表し、

Xが $NR^{3,2}$ 又は酸素を表し、

Yが C_{1-2} -アルキレンを表し、1個以上の $R^{3,3}$ で置換されていてもよく、

mが0、1又は2を表し、

$R^{3,1}$ がメチルを表し、

$R^{3,2}$ が水素を表し、

$R^{3,3}$ が水素を表す、式1で表される化合物、又はその医薬的に許容される塩、ジアステレオ異性体、鏡像異性体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物が好ましい。

30

【0018】

また、式1で表される上記化合物のうち、

R^3 が式1aの基を表し、

式中、

Aが、チオフェニル、フラニル、ピラゾル、ピリジニル、イソキサゾール、チアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾ[b]チオフェン、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、オキサゾールを表し、

40

Xが $NR^{3,2}$ 又は酸素を表し、

Yが C_{1-2} -アルキレンを表し、1個以上の $R^{3,3}$ で置換されていてもよく、

mが0、1又は2を表し、

$R^{3,1}$ がメチルを表し、

$R^{3,2}$ が水素を表し、

$R^{3,3}$ が水素を表す、式1で表される化合物、又はその医薬的に許容される塩、ジアステレオ異性体、鏡像異性体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物が好ましい。

また、上記の式1で表される化合物のうち、

R^3 が、

50

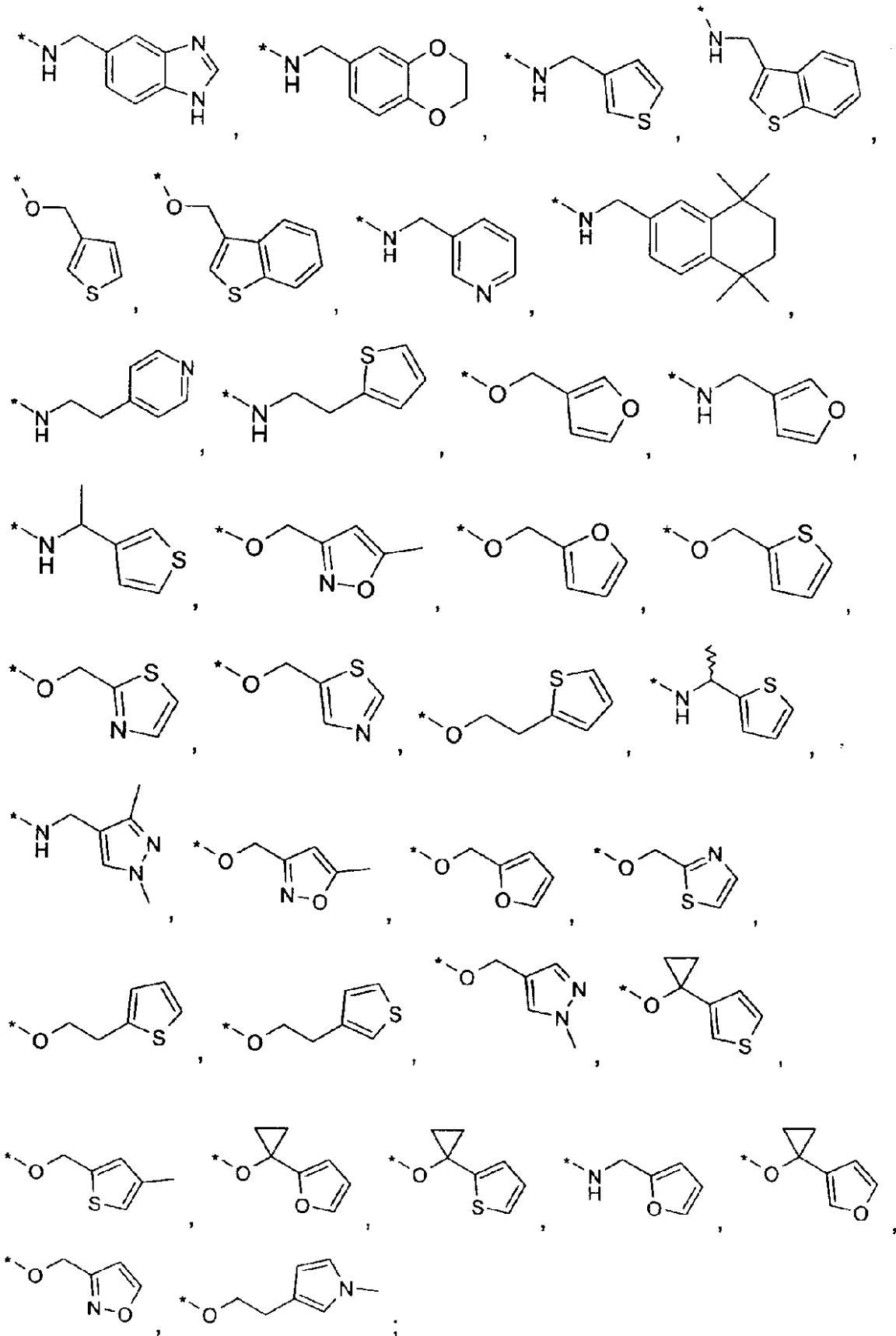
10

20

30

【 0 0 1 9 】

【化 3】



【 0 0 2 0 】

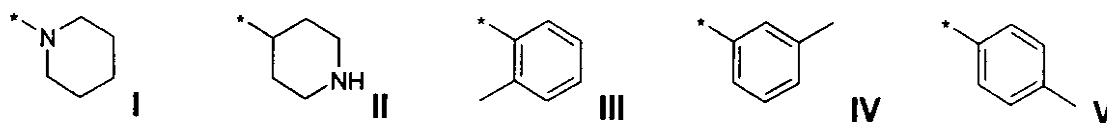
から選択される基を表す化合物、又はその医薬的に許容される塩、ジアステレオ異性体、鏡像異性体、ラセミ体、水和物又は溶媒和物が特に好ましい。

(使用する用語及び定義)

本出願の範囲において、可能な置換基を定義する際、置換基も構造式の形で示すことができる。置換基の構造式におけるアスタリスク(＊)は、分子の残り部分への結合サイトと解釈される。例えば、N-ピペリジニル(I)、4-ピペリジニル(II)、2-トリル(III)、3-トリル(IV)及び4-トリル(V)を以下に示す。

【0021】

【化4】



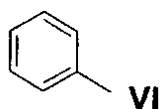
10

【0022】

置換基の構造式にアスタリスク(＊)がない場合は、各水素原子が置換基から離脱でき、遊離した原子価が分子残りの部分への結合サイトになる。例えば、VIは2-トリル、3-トリル、4-トリル及びベンジルを表すことができる。

【0023】

【化5】



20

【0024】

医薬的に許容される酸付加塩は、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩及びp-トルエンスルホン酸塩から選択される塩を意味し、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、フマル酸塩及びメタンスルホン酸塩が好ましい。

「C₁₋₆-アルキル」(他の基の一部である場合を含む)という用語は、炭素原子1~6個を有する分岐及び分岐していないアルキル基を意味し、「C₁₋₄-アルキル」という用語は炭素原子1~4個の分岐及び分岐していないアルキル基を意味する。1~4個の炭素原子を有するアルキル基が好ましい。例としては、メチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、iso-ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、iso-ペンチル、ネオペンチル又はヘキシルが挙げられる。以下の略語、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、t-Bu等も前述の基に使用することができる。特に記載のない限り、プロピル、ブチル、ペンチル及びヘキシルの定義には該当基の異性体として存在しうるすべてのものが含まれる。例えば、プロピルには、n-プロピル及びiso-プロピルが、ブチルにはiso-ブチル、sec-ブチル及びt-ブチル等が含まれる。

30

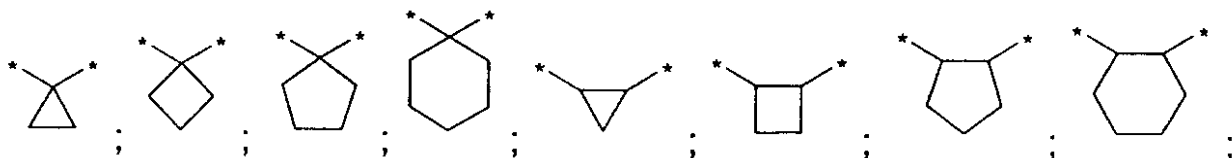
「C₁₋₄-アルキレン」(他の基の一部である場合を含む)という用語は、炭素原子1~4個の分岐及び分岐していないアルキレン基を意味する。例としては、メチレン、エチレン、プロピレン、1-メチルエチレン、ブチレン、1-メチルプロピレン、1,1-ジメチルエチレン又は1,2-ジメチルエチレンが挙げられる。特に記載のない限り、プロピレン及びブチレンの定義には該当基の異性体として存在しうる、炭素数が同じであるすべてのものが含まれる。例えば、プロピルには1-メチルエチレンが含まれ、ブチレンの場合は、1-メチルプロピレン、1,1-ジメチルエチレン、1,2-ジメチルエチレンが含まれる。アルキレン鎖の1個又は2個の炭素原子と一緒に3、4、5又は6個の炭素原子を有する炭素環式基を形成する基によって、炭素鎖が置換されている場合、環の例として以下のものが挙げられる。

40

【0025】

50

【化 6】



【0026】

「 C_{3-6} -シクロアルキル」(他の基の一部である場合を含む)という用語は、炭素原子 3 ~ 6 個の環状アルキル基を意味する。例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルが挙げられる。特に記載のない限り、環状アルキル基は、メチル、エチル、iso-プロピル、t-ブチル、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素から選択される 1 個以上の基で置換されていてもよい。

本発明の範囲において、ハロゲンはフッ素、塩素、臭素又はヨウ素を表す。反対のことが記載されていない限り、フッ素、塩素及び臭素が好ましいハロゲンとみなされる。

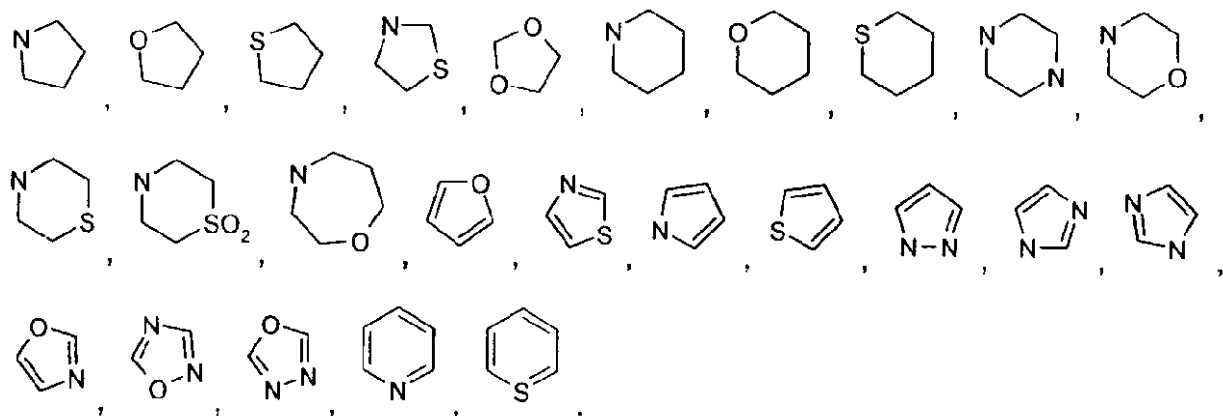
「 C_{1-6} -ハロアルキル」(他の基の一部である場合を含む)という用語は、炭素原子 1 ~ 6 個の分岐及び分岐していないアルキル基が、1 個以上のハロゲン原子で置換されているものを意味する。「 C_{1-4} -アルキル」という用語は、炭素原子 1 ~ 4 個の分岐及び分岐していないアルキル基が、1 個以上のハロゲン原子で置換されているものを意味する。1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基が好ましい。例としては、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CH_2CF_3 が挙げられる。

「アリール」(他の基の一部である場合を含む)という用語は、炭素原子 6 ~ 10 個を有する芳香環系を意味する。例としてはフェニル又はナフチルが挙げられるが、フェニルが好適なアリール基である。特に記載のない限り、芳香族基は、メチル、エチル、iso-プロピル、t-ブチル、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素から選択される 1 個以上の基で置換されていてもよい。

「複素環式基」又は「het」という用語は、5、6 もしくは 7 員環の飽和もしくは不飽和の複素環式基で、酸素、硫黄及び窒素から選択される 1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含んでいてもよく、環は炭素を介して分子に結合するか又は窒素原子があれば窒素原子を介して分子に結合していてもよい。下記は、5、6 もしくは 7 員環の飽和もしくは不飽和の複素環式基の例である。

【0027】

【化 7】



【0028】

特に記載がない限り、複素環式基はケト基を有していてもよい。この例としては、以下が挙げられる。

【0029】

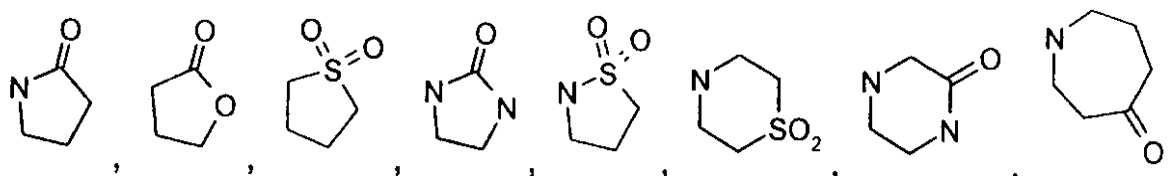
10

20

30

40

【化 8】



【0030】

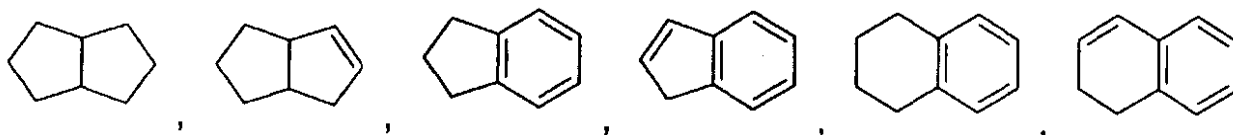
あるいは、ヘテロ原子を1個以上含んでもよい二環式基。

「二環式基」という用語は、8、9もしくは10員環の二環式基で、酸素、硫黄及び窒素から選択されるヘテロ原子を1個以上含んでもよい。環は環上の炭素原子を介して分子に結合するか又は環上に窒素原子があれば窒素原子を介して分子に結合していてもよい。下記は、二環式基の例である。

10

【0031】

【化 9】



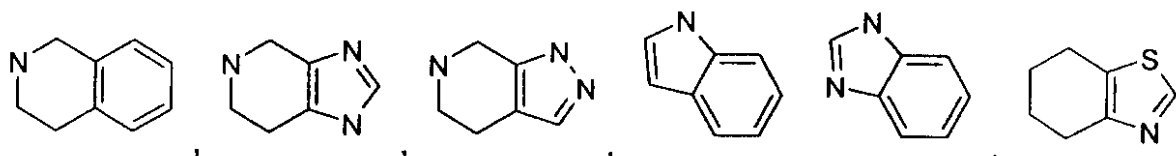
20

【0032】

ヘテロ原子を1個以上、好ましくは1個、2個又は3個含む二環式基の例として、以下を挙げることができる。ピロリジン、インドール、インドリジン、イソインドール、インダゾール、プリン、キノリン、イソキノリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラン、ベンゾピラン、ベンゾチアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ピリドピリミジン、プテリジン、ピリミドピリミジン、

【0033】

【化 10】



30

【0034】

(実施例)

本発明の化合物は、例えば、DE 3540952に記載されているような文献からそれ自体は公知である方法によって調製することができる。また、後述の化合物5については、以下に記載の二段階方法が用いられる。

化合物5 - ステップ1 : 0.093ml (0.986mmol) のチオフエンメタノールと55mg (1.375mmol) の水素化ナトリウムとを5mlのテトラヒドロフランに投入し、周囲温度で0.5時間攪拌する。その後、混合物を0℃に冷却し、300mg (0.985mmol) の2,6,7-トリクロロ-4-ピロリジン-1-イル-プテリジンを加える。反応混合物を周囲温度で16時間攪拌し、水と混合してジクロロメタンで抽出を行う。有機相を水で洗浄し、乾燥、蒸発乾固させる。

40

収量 : 327mg (= 理論値の87%)

化合物5 - 代替ステップ1 : 8.21ml (16.42mmol) の2Mリチウムジイソプロピルアミド溶液を100mlのテトラヒドロフランに投入し、1.55ml (16.44mmol) のチオフエンメタノールを添加する。混合物を周囲温度で0.1時間攪拌した後、-10℃に冷却する。5.00g (16.42mmol) の2,6,7-トリクロロ-4-ピロリジン-1-イル-プテリジンを加え、混合物を前記温度で2時間攪拌し、周囲温度で16時間攪拌する。0.5当量のチオフエンメトキシドをさらに添加(テトラヒドロフラン中、リチウムジイソプロピルアミドによる脱プロトン化)し

50

てから、混合物を周囲温度で2時間攪拌する。その後、反応混合物を800mlの水と混合し、テトラヒドロフランを留去する。水性の残渣をジクロロメタン/メタノール(9:1)で抽出し、有機相を水で洗浄し、乾燥、蒸発乾固させる。残渣をクロマトグラフィーで精製し、ジエチルエーテルから結晶化する。収量:1.82g (= 理論値の29%)

【0035】

化合物5 - ステップ2: 347mg (0.908mmol) の2,6-ジクロロ-4-ピロリジン-1-イル-7-(チオフェン-3-イルメトキシ)-プテリジンを20mlのジオキサンに溶解し、0.225ml (1.29mmol) のジイソプロピルエチルアミンと280mg (3.25mmol) のピペラジンをジオキサンに溶解して添加する。反応混合物を80℃で16時間攪拌し、蒸発により濃縮する。残渣をクロマトグラフィーで精製する。

10

収量:163mg (= 理論値の42%)

実施例28: 1-チオフェン-3-イル-シクロプロパノール: 1.37ml (10.00mmol) のエチルチオフェン-3-カルボキシレートと0.29ml (1.00mmol) のチタンテトライソプロピルオキシドを5mlのジエチルエーテルに投入し、21.20ml (21.20mmol) の臭化エチルマグネシウム(テトラヒドロフランを溶媒としたグリニャール試薬)を15mlのジエチルエーテルに加えたものを1時間以内に滴下し、その間、温度が20℃を超えないようにする。反応混合物を1.5時間攪拌し、10%硫酸で加水分解する。水性相をジエチルエーテルで抽出し、有機相を合わせて乾燥、蒸発乾固させる。残渣をクロマトグラフィーで精製する。収量:0.330g (理論値の24%)

実施例30: 1-フラン-2-イル-シクロプロパノール: 2.50g (17.66mmol) のフラン-2-カルボサイクリックエチルエステル(furan-2-carbocyclic ethylester)と0.52ml (1.77mmol) のチタンテトライソプロピルオキシドとを56mlのジエチルエーテルに投入し、12.48ml (37.44mmol) の臭化エチルマグネシウム(テトラヒドロフランを溶媒としたグリニャール試薬)を28mlのジエチルエーテルに加えたものを1時間以内に滴下し、その間、温度が20℃を超えないようにする。反応混合物を1.5時間攪拌し、180mlの10%硫酸で加水分解する。水性相をジエチルエーテルで抽出し、有機相を合わせて、乾燥、蒸発乾固させる。残渣をクロマトグラフィーで精製する。収量:0.650g (理論値の30%)

20

【0036】

実施例31: 1-チオフェン-2-イル-シクロプロパノール: 2.00ml (14.88mmol) のエチルチオフェン-2-カルボキシレートと0.44ml (1.45mmol) のチタンテトライソプロピルオキシドとを56mlのジエチルエーテルに投入し、10.51ml (31.54mmol) の臭化エチルマグネシウム(テトラヒドロフランを溶媒としたグリニャール試薬)を28mlのジエチルエーテルに加えたものを1時間以内に滴下し、その間、温度が20℃を超えないようにする。反応混合物を1.5時間攪拌し、180mlの10%硫酸で加水分解する。水性相をジエチルエーテルで抽出し、有機相を合わせて、乾燥、蒸発乾固させる。残渣をクロマトグラフィーで精製する。収量:0.300g (理論値の14%)

30

実施例33: 1-フラン-3-イル-シクロプロパノール: 2.50g (17.84mmol) のフラン-3-カルボン酸エチルエステルと0.53ml (1.82mmol) のチタンテトライソプロピルオキシドとを56mlのジエチルエーテルに投入し、12.61ml (37.82mmol) の臭化エチルマグネシウム(テトラヒドロフランを溶媒としたグリニャール試薬)を28mlのジエチルエーテルに加えたものを1時間以内に滴下し、その間、温度が20℃を超えないようにする。反応混合物を1.5時間攪拌し、180mlの10%硫酸で加水分解する。水性相をジエチルエーテルで抽出し、有機相を合わせて、乾燥、蒸発乾固させる。残渣をクロマトグラフィーで精製する。収量:1.05g (理論値の47%)

40

実施例24: チアゾール-2-イル-メタノール: 0.20ml (2.28mmol) の2-チアゾールカルボキサリドを10mlのエタノールに投入し、0.172g (4.55mmol) の水素化ホウ素ナトリウムを添加する。反応混合物を攪拌しながら16時間還流した後、蒸発により濃縮する。残渣を水及び酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄する。水性相を合わせて塩化ナトリウムで飽和させ、酢酸エチルで抽出を行う。得られた有機相を乾燥、蒸発乾固させる。

収量:0.146g (= 理論値の56%)

50

【 0 0 3 7 】

実施例 3 4 : イソキサゾール-3-イル-メタノール : 0.039g (1.03mmol) の水素化ホウ素ナトリウムを、4 ml のテトラヒドロフラン及び0.13ml のメタノール中に溶解し、氷を用いて 0 ~ -5 で冷却しながら、0.100g (1.03mmol) のイソキサゾール-3-カルボアルデヒドを含む 6 ml のテトラヒドロフラン溶液を滴下する。反応混合物を周囲温度で16時間攪拌し、蒸発により濃縮する。残渣を水及び酢酸エチルで抽出する。有機相を塩化ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥、蒸発乾固させる。収量 : 0.110g (> 理論値の100%)

前駆体

本発明の式 1 で表される化合物を合成するための前駆体は一般に市販品として入手できる。しかしながら、化合物 1 7 を調製するための前駆体は別途調製しなければならない。

化合物 1 7 用の前駆体 : チアゾール-2-イル-メタノール : 0.20ml (2.28mmol) の2-チアゾールカルボキサルデヒドを、周囲温度で10ml のエタノールに投入し、172mg (4.55mmol) の水素化ホウ素ナトリウムを添加した後、混合物を攪拌しながら16時間還流する。その後、反応混合物を蒸発により濃縮し、残渣を水及び酢酸エチルで抽出する。水性相を塩化ナトリウムで飽和させ、再度酢酸エチルで抽出を行う。得られた有機相を乾燥、蒸発乾固させる。収量 : 146mg (= 理論値の56%)

以下に例として多数の化合物を示すが、これらは前記で概説した合成方法の 1 つを使って調製することができる。

10

20

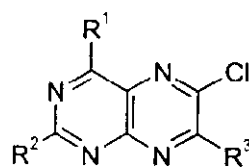
30

40

【 0 0 3 8 】

50

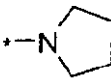
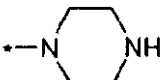
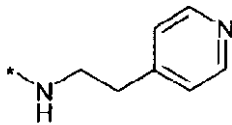
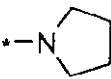
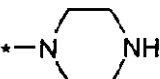
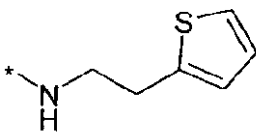
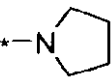
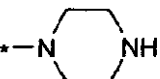
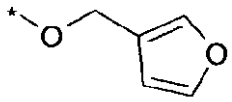
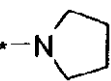
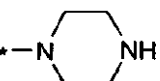
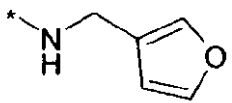
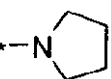
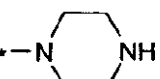
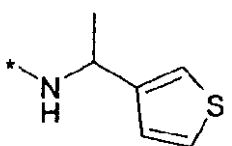
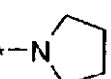
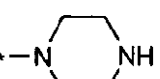
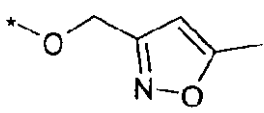
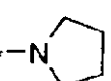
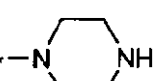
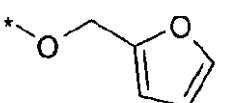
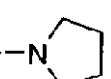
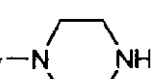
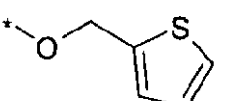
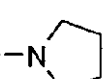
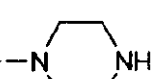
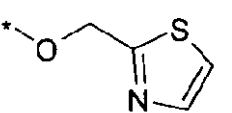
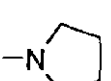
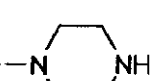
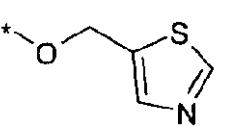
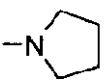
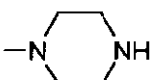
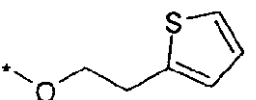
【化 1 1】



| # | R ¹ | R ² | R ³ | M+H 又は m _p | |
|----|----------------|----------------|----------------|--------------------------|----|
| 1. | | | | 465 / 467 | 10 |
| 2. | | | | | |
| 3. | | | | 431 / 433 | 20 |
| 4. | | | | 481 / 483 | |
| 5. | | | | 432 / 434 | 30 |
| 6. | | | | 482 / 484 | |
| 7. | | | | 426 / 428 | 40 |
| 8. | | | | 535 / 537 | |

【 0 0 3 9 】

【化 1 2】

| # | R ¹ | R ² | R ³ | M+H 又は m _p |
|-----|---|---|--|--------------------------|
| 9. |  |  |  | 440 / 442 |
| 10. |  |  |  | 445 / 447 |
| 11. |  |  |  | 416 / 418 |
| 12. |  |  |  | 415 / 417 |
| 13. |  |  |  | 445 / 447 |
| 14. |  |  |  | 431 / 433 |
| 15. |  |  |  | 416 / 418 |
| 16. |  |  |  | 432 / 434 |
| 17. |  |  |  | 433 / 435 |
| 18. |  |  |  | 433 / 435 |
| 19. |  |  |  | 446 / 448 |

10

20

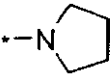

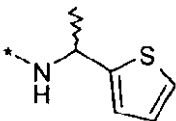
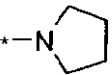
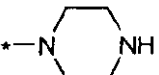
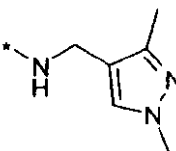
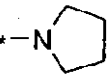
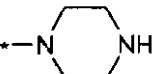
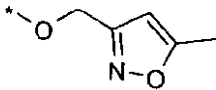
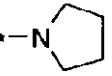

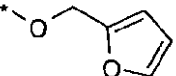
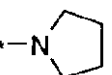
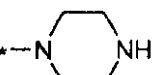
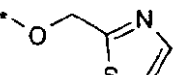
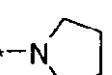
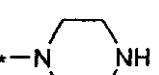
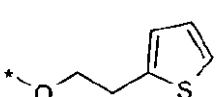
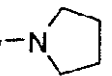
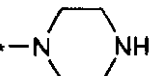
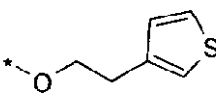
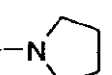
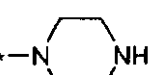
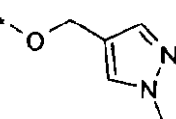
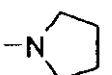

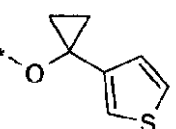
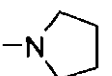
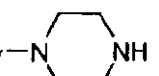
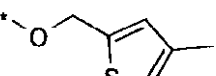
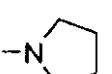

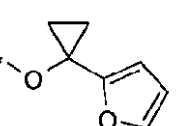
30

40

【 0 0 4 0 】

50

【化 1 3】

| # | R ¹ | R ² | R ³ | M+H 又は m _p |
|-----|---|---|--|--------------------------|
| 20. |  |  |  | 146- 155°C |
| 21. |  |  |  | 443 / 445 |
| 22. |  |  |  | 152°C |
| 23. |  |  |  | 129- 135°C |
| 24. |  |  |  | 189- 191°C |
| 25. |  |  |  | 161- 162°C |
| 26. |  |  |  | 175- 177°C |
| 27. |  |  |  | 117°C |
| 28. |  |  |  | 458 / 460 |
| 29. |  |  |  | 148- 150°C |
| 30. |  |  |  | 111- 115°C |

10

20

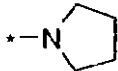

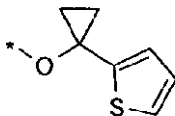
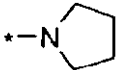
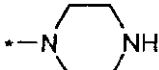
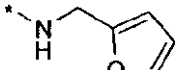
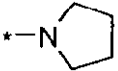
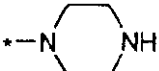
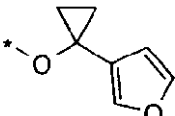
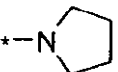
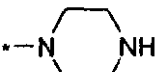
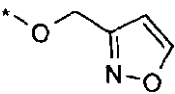
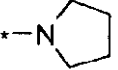

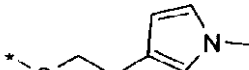
30

40

【 0 0 4 1 】

50

【化 1 4】

| # | R ¹ | R ² | R ³ | M+H 又は m _p |
|-----|--|--|---|--------------------------|
| 31. |  |  |  | 206- 208°C |
| 32. |  |  |  | 182- 185°C |
| 33. |  |  |  | 442 / 444 |
| 34. |  |  |  | 161°C |
| 35. |  |  |  | 165- 168°C |

10

20

【0042】

(適応症)

式1の化合物の特徴として、治療分野における広範囲の用途を有することがわかった。なかでも、式1で表される本発明の化合物が、PDE4阻害剤として医薬的効力を有するために好適に適合する用途について、特に言及しておくべきであろう。例としては、呼吸器系又は胃腸系の疾患又は障害、関節、皮膚又は眼の炎症性疾患、末梢神経系又は中枢神経系の疾患が挙げられる。

30

とりわけ、粘液の産生の増加を伴う気道や肺の疾患、炎症性及び/又は閉塞性の気道疾患の予防や治療に言及する必要がある。この例としては、急性、アレルギー性又は慢性の気管支炎、慢性閉塞性気管支炎(COPD)、咳、肺気腫、アレルギー性もしく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、気道過敏症、感染性の気管支炎又は肺炎、小児喘息、気管支拡張症、肺繊維症、急性成人呼吸窮迫症候群(ARDS)、気管支浮腫、肺浮腫、例えば誤嚥、毒性ガスの吸入などの様々な要因の結果として起こる気管支炎又は間質性肺炎もしくは肺繊維症、或いは、心不全、放射線被爆、化学療法、嚢胞性繊維症もしくは膵臓繊維症又は1-アンチトリプシン欠乏症の結果として起きる気管支炎、肺炎又は間質性肺炎が挙げられる。

40

また、胃腸管の炎症性疾患の治療も特筆に価する。この例としては、胆嚢炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性偽ポリープ、若年性ポリープ、深在性嚢胞性大腸炎、腸壁嚢胞状気腫、胆石や凝塊等の胆管及び胆嚢の疾患における急性又は慢性の炎症性の変化、或いはリウマチ様関節炎などの関節の炎症性疾患又は皮膚や眼の炎症性疾患の治療用が挙げられる。

【0043】

癌の治療についても優先的に言及しておくべきである。この例としては、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病等のあらゆる形態の急性及び慢性白血病、骨肉腫等の骨腫瘍、乏突起膠腫や神経膠芽細胞腫等のあらゆる種類

50

の膠腫が挙げられる。

また、末梢神経系又は中枢神経系の疾患の予防と治療についても優先的に言及しておくべきである。この例としては、鬱病、双極性鬱病もしくは躁鬱病、急性及び慢性の不安神経症、精神分裂病、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、ならびに卒中、低酸素症又は頭蓋大脳外傷を原因とする脳の損傷が挙げられる。

とりわけ好ましくは、本発明は、肺をはじめとする気道上流及び下流の炎症性又は閉塞性疾患、例えば、アレルギー性鼻炎、慢性鼻炎、気管支拡張症、嚢胞性繊維症、特発性肺繊維症、繊維性肺炎、COPD、慢性気管支炎、慢性副鼻腔炎、喘息、クローン病、潰瘍性大腸炎の治療用、とりわけ、COPD、慢性気管支炎及び喘息の治療用の医薬組成物を調製するための、式1で表される化合物の使用に関する。

COPD、慢性気管支炎、慢性副鼻腔炎、喘息、クローン病、潰瘍性大腸炎などの炎症性及び閉塞性疾患、とりわけ、COPD、慢性気管支炎及び喘息を治療するために、式1で表される化合物を使用することが特に好ましい。

鬱病、双極性鬱病もしくは躁鬱病、急性及び慢性の不安神経症、精神分裂病、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又は慢性の疼痛、ならびに、卒中、低酸素症又は頭蓋大脳外傷を原因とする脳の損傷等の末梢神経系又は中枢神経系の疾患を治療するために、式1で表される化合物を使用することも好ましい。

本発明の卓越した態様の1つは、副作用が抑えられることである。これは、本発明の範囲においては、患者が嘔吐を起こすことなく、好ましくは吐き気を感じることなく、さらに好ましくは倦怠感を催すことなく、投与量の医薬組成物を投与することができることを意味する。疾病のいずれの段階においても、嘔吐又は吐き気を催させることなく治療上有効量の物質を投与することができるということは、極めて好ましい。

【0044】

(組合せ)

式1の化合物は単独で使用することもできるし、本発明による式1で表される別の有効成分と一緒に使用することもできる。また、所望であれば、式1の化合物は他の薬理的に有効な成分と一緒に使うこともできる。本目的のためには、例えば、ベータ受容体刺激薬(betamimetics)、抗コリン作用薬、コルチコステロイド、他のPDE4-阻害剤、LT D4-拮抗薬、EGFR-阻害剤、ドーパミン作動薬、H1-抗ヒスタミン薬、PAF-拮抗薬及びPI3-キナーゼ阻害剤から選択される有効成分を用いることが好ましく、二重もしくは三重に組合わせて使用することが好ましい。例えば、

- ベータ受容体刺激薬と、コルチコステロイド、PDE4-阻害剤、EGFR-阻害剤又はLT D4-拮抗薬、
- 抗コリン作用薬と、ベータ受容体刺激薬、コルチコステロイド、PDE4-阻害剤、EGFR-阻害剤又はLT D4-拮抗薬、
- コルチコステロイドと、PDE4-阻害剤、EGFR-阻害剤又はLT D4-拮抗薬、
- PDE4-阻害剤と、EGFR-阻害剤又はLT D4-拮抗薬、
- EGFR-阻害剤とLT D4-拮抗薬、の組合せである。

本発明は、3種の有効成分の組合せも包含し、それぞれの有効成分が前記化合物カテゴリーの1つから選択される。

【0045】

(調剤)

本発明の別の態様は、呼吸器系障害の治療用医薬品に関するもので、式1で表される前記プテリジン1種以上を含有し、プテリジンを、ベータ受容体刺激薬、抗コリン作用薬、コルチコステロイド、PI3-キナーゼ阻害剤、LT D4-拮抗薬、EGFR-阻害剤、ドーパミン作動薬、H1-抗ヒスタミン薬又はPAF-拮抗薬から選択される追加の有効成分1種以上、好ましくは、ベータ受容体刺激薬、抗コリン作用薬又はコルチコステロイドと一緒に使用するもので、同時投与、連続投与又は別々の投与により一緒又は順次に使

用する。

投与に適した形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、溶液、シロップ、エマルジョン又は吸入可能な粉末もしくはエアロゾルが挙げられる。いずれの場合も、医薬的に有効な化合物（化合物類）の含有量は、組成物全質量に対して0.1～90質量%、好ましくは0.5～50質量%の範囲であるとよく、即ち、本願明細書で後述の投与量範囲となるような十分な量であるとよい。

調剤品は、錠剤状又は粉末、カプセル（例えばゼラチンのハードカプセル）に内包した粉末、溶液もしくは懸濁液状態で経口投与することができる。吸入による投与の場合は、有効成分組成物を粉末又は水性もしくは水性-エタノール性溶液として投与するか、噴射剤ガス組成物を使用して投与することができる。

10

【0046】

そこで、医薬製剤は、上記の好適な実施形態に応じた式1の化合物1種以上の含有量によって特徴づけられる。

式1の化合物は経口投与がとりわけ好ましく、また、1日1回又は2回の投与が特に好ましい。例えば、好適な錠剤の場合、公知の賦形剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはラクトース等の不活性希釈剤、コーンスターチもしくはアルギン酸等の崩壊剤、デンプン又はゼラチン等の結合剤、ステアリン酸マグネシウムもしくはタルク等の滑剤及び/又はカルボキシメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースもしくはポリ酢酸ビニル等の放出遅延剤と有効成分とを混合することによって得られる。また、錠剤はいくつかの層を有していてもよい。

20

したがって、被覆錠剤の場合は、錠剤同様に作製したコアを、錠剤コーティング剤として通常用いられる物質、例えばコリドンもしくはセラック、アラビアゴム、タルク、二酸化チタン又は糖などで被覆することによって調製される。放出を遅らせたり、不相溶にならないようにするために、コアを多層で構成してもよい。同様に、錠剤コーティングも、前記錠剤で記載した賦形剤を用いて、多数の層で構成して放出を遅らせることができる。

本発明の有効成分又はその組成物を含有するシロップ剤は、サッカリン、シクラメート、グリセロール又は糖等の甘味剤や、例えばバニリン又はオレンジ抽出物のような香味料等の風味相乗剤をさらに含有していてもよい。また、カルボキシメチルセルロースナトリウム等の懸濁補助剤又は増粘剤、又は、例えば脂肪アルコールとエチレンオキシドとの縮合物等の湿潤剤、又は、p-ヒドロキシ安息香酸エステル等の防腐剤も含有させることができる。

30

1種以上の有効成分又は有効成分組成物を含むカプセル剤の場合は、例えば、ラクトースもしくはソルビトール等の不活性担体を有効成分と混合して、混合物をゼラチンカプセルに充填して調製することができる。

【0047】

好適な坐薬は、例えば、中性脂肪、ポリエチレングリコール又はその誘導体等の本目的のために提供される担体と混合して作製することができる。

使用できる賦形剤としては、例えば、水；パラフィン（例えば石油留分）、植物油（例えば落花生油もしくはゴマ油）、単官能性アルコールもしくは多官能性アルコール（例えばエタノールもしくはグリセロール）等の医薬的に許容される有機溶媒；天然鉱物粉末（例えば、カオリン、クレー、タルク、チョーク）、合成鉱物粉末（例えば高分散性ケイ酸及びケイ酸塩）、糖類（例えば蔗糖、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）等の担体が挙げられる。

40

経口投与のためには、前記担体の他にクエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム及び第二リン酸カルシウム等の添加剤を、デンプン、好ましくはジャガイモデンプン、ゼラチン等の様々な添加剤と一緒に含有できるのは勿論のことである。さらに、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等の滑剤を錠剤作製時に同時に使用することもできる。水性懸濁液の場合、前記の賦形剤に加えて様々な風味相乗剤又は着色剤を有効成

50

分と混合してもよい。

また、式 1 の化合物を吸入で投与することも好ましく、特に 1 日 1 回又は 2 回投与が好ましい。この目的では、式 1 の化合物を吸入に合った形態で利用できるようにしなければならない。吸入可能な調剤としては、吸入可能な粉末、噴射剤含有定量エアロゾル又は噴射剤を含有しない吸入可能な溶液が挙げられ、これらは任意であるが、従来からの生理的に許容される賦形剤との混合物で構成されていてもよい。

本発明の範囲において、噴射剤を含有しない吸入溶液とは、濃縮物又は直ぐに使用できる無菌吸入液を含む。本発明により使用できるこれらの調剤については、明細書の次のパートでより詳細に説明する。

【 0 0 4 8 】

10

(吸入粉末)

式 1 の有効成分を医薬的に許容される賦形剤との混合物として含有する場合、以下の医薬的に許容される賦形剤を使用して本発明の吸入粉末を調製することができる。単糖類 (例えば、グルコース又はアラビノース)、二糖類 (例えば、ラクトース、サッカロース、マルトース)、オリゴ糖類及び多糖類 (例えば、デキストラン)、多価アルコール類 (例えば、ソルビトール、マンニトール、キシリトール)、塩類 (例えば、塩化ナトリウム、炭酸カルシウム)、あるいはこれら賦形剤の混合物。好ましくは、単糖類又は二糖類が使用され、なかでもラクトース又はグルコースの使用が好ましく、限定はされないが、その水和物の形が特に好ましい。本発明の目的には、ラクトースが特に好ましい賦形剤であり、ラクトースー水和物が最も好ましい。本発明の吸入粉末の調製方法は、成分を粉碎、微粉碎し、最後に一緒に混合するもので従来技術より公知である。

20

(噴射剤含有吸入エアロゾル)

本発明で使用できる噴射剤含有吸入エアロゾルは、有効成分 1 を噴射剤ガス中に溶解又は分散状態で含むことができる。本発明の吸入エアロゾルの調製に使用できる噴射剤ガスについては従来技術から公知である。適当な噴射剤ガスは、*n*-プロパン、*n*-ブタン又はイソブタン等の炭化水素化合物、及び、メタン、エタン、プロパン、ブタン、シクロプロパン又はシクロブタンの好ましくはフッ素化誘導体等のハロ炭化水素化合物のなかから選択される。上記噴射剤ガスは単独で、又はその混合物として使用できる。特に好ましい噴射剤ガスは、TG 134 a (1,1,1,2-テトラフルオロエタン) 及び TG 227 (1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロプロパン) ならびにその混合物から選択されるフッ素化アルカン誘導体である。また、本発明の使用の範囲内で用いられる噴射剤駆動型吸入エアロゾルには、補助溶剤、安定剤、界面活性剤、酸化防止剤、滑剤及び pH 調節剤等の他の成分も含ませることができる。これらの成分はすべて、当分野において公知である。

30

【 0 0 4 9 】

(噴射剤を含有しない吸入可能な溶液)

本発明の式 1 で表される化合物を用いて、噴射剤を含有しない吸入可能な溶液や吸入可能な懸濁液が好ましくは調製される。この目的で使用される溶媒は水性又はアルコール系溶媒で、好ましくはエタノール性溶液である。溶媒として水を単独で使用してもよいし、水とエタノールとの混合物でもよい。溶液又は懸濁液は、適当な酸を用いて pH 値を 2 ~ 7、好ましくは 2 ~ 5 に調整する。pH は無機酸又は有機酸から選択される酸を用いて調整すればよい。特に好適な無機酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸及び / 又はリン酸が挙げられる。特に好適な有機酸の例としては、アスコルビン酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、酢酸、ギ酸及び / 又はプロピオン酸等が挙げられる。推奨される無機酸は塩酸及び硫酸である。また、有効成分の 1 つとともに酸付加塩を形成している酸を使用することも可能である。有機酸の中では、アスコルビン酸、フマル酸及びクエン酸が好ましい。所望であれば、上記の酸の混合物を用いることもでき、特に、酸性化特性に加えて、例えば香料、酸化防止剤又は錯化剤としての特性を有する酸、例えばクエン酸又はアスコルビン酸等の場合は、混合して用いるとよい。本発明によると、塩酸を用いて pH 値を調整することが特に好ましい。

40

【 0 0 5 0 】

50

本発明の目的のために使用される噴射剤を含有しない吸入溶液には、補助溶剤及び／又は他の賦形剤を添加することができる。好ましい補助溶剤は、ヒドロキシル基又は他の極性基を含むもので、例えばアルコール類、特にイソプロピルアルコール、グリコール類、特にプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリコールエーテル、グリセロール、ポリオキシエチレンアルコール類及びポリオキシエチレン脂肪酸エステル類である。本明細書における賦形剤及び添加剤という用語は、それ自体は活性物質ではないが、薬理的に好適な溶媒中で１種またはそれより多くの活性物質と共に処方することができ、活性物質を含む調剤の定性的特性を改善することができる、薬理的に許容される任意の物質を意味する。これらの物質は薬理的作用を持たないことが好ましい。あるいは、所望の療法との関連において容易に認識できるような薬理作用は持たないか、少なくとも望ましくない薬理作用を有していないことが好ましい。賦形剤及び添加剤としては、例えば、大豆レシチン、オレイン酸、ポリソルベート等のソルビタンエステル類、ポリビニルピロリドンなどの界面活性剤、他の安定剤、錯化剤、最終的な医薬調剤の品質保持期間を保証又は延長する酸化防止剤及び／又は防腐剤、香味付与剤、ビタミン類及び／又は当分野において公知の他の添加剤が挙げられる。また、添加剤として、塩化ナトリウム等の薬理的に許容される塩も等張剤として挙げられる。好ましい賦形剤としては、例えば pH の調整に使用されていない場合のアスコルビン酸、さらにはビタミン A、ビタミン E、トコフェロール類及び人体で産生する類似のビタミン類及びプロビタミン類等の酸化防止剤が挙げられる。防腐剤を使用して病原体による汚染から該調剤を保護することができる。適当な防腐剤は当該分野において公知のものであり、特に、従来技術から公知の濃度の塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム又は安息香酸もしくは安息香酸ナトリウム等の安息香酸塩である。

10

20

前述の治療用の形態として、呼吸器系障害の治療用医薬品のそのまま使用できるパックが提供されるが、このパックには、例えば、呼吸器系疾患の COPD 又は喘息という言葉をはじめとする説明が同封され、ブテリジンと前記から選択される１種以上の組合せパートナーとが含まれる。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2005/056247

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D475/08 A61K31/519 A61P11/06 | | |
|---|--|--|
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Y | DE 35 40 952 A1 (DR.KARL THOMAE GMBH; DR. KARL THOMAE GMBH, 88400 BIBERACH, DE) 21 May 1987 (1987-05-21) cited in the application claim 1 | 1-18 |
| Y | EP 0 134 922 A (DR. KARL THOMAE GMBH) 27 March 1985 (1985-03-27) cited in the application claim 1 | 1-18 |
| -/- | | |
| <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 21 February 2006 | | Date of mailing of the international search report 28/02/2006 |
| Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Authorized officer Steendijk, M |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2005/056247

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| Y | <p>MERZ K-H ET AL: "Synthesis of 7-Benzylamino-6-chloro-2-piperazino-4-pyrro- lidinopteridine and Novel Derivatives Free of Positional Isomers. Potent Inhibitors of cAMP-Specific Phosphodiesterase and of Malignant Tumor Cell Growth" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 41, no. 24, 1998, pages 4733-4743, XP002239611 ISSN: 0022-2623 cited in the application table 2</p> | 1-18 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2005/056247

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|----|---------------------|----------------------------|---------------------|
| DE 3540952 | A1 | 21-05-1987 | CA 1337813 C | 26-12-1995 |
| EP 0134922 | A | 27-03-1985 | AU 565105 B2 | 03-09-1987 |
| | | | AU 3009284 A | 03-01-1985 |
| | | | CA 1233179 A1 | 23-02-1988 |
| | | | DD 229990 A5 | 20-11-1985 |
| | | | DE 3323932 A1 | 10-01-1985 |
| | | | DK 316284 A | 03-01-1985 |
| | | | ES 8503352 A1 | 01-06-1985 |
| | | | ES 8601205 A1 | 16-02-1986 |
| | | | FI 842622 A | 03-01-1985 |
| | | | GB 2143232 A | 06-02-1985 |
| | | | HU 34487 A2 | 28-03-1985 |
| | | | IL 72265 A | 31-08-1987 |
| | | | JP 60025991 A | 08-02-1985 |
| | | | NO 842631 A | 03-01-1985 |
| | | | NZ 208725 A | 28-10-1988 |
| | | | PH 22493 A | 12-09-1988 |
| | | | ZA 8404968 A | 26-03-1986 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/056247

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

C07D475/08 A61K31/519 A61P11/06

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07D

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

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

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Beitr. Anspruch Nr. |
|------------|--|---------------------|
| Y | DE 35 40 952 A1 (DR.KARL THOMAE GMBH; DR. KARL THOMAE GMBH, 88400 BIBERACH, DE) 21. Mai 1987 (1987-05-21) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1 | 1-18 |
| Y | EP 0 134 922 A (DR. KARL THOMAE GMBH) 27. März 1985 (1985-03-27) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1 | 1-18 |
| | ----- -/- | |

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

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder 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 erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21. Februar 2006

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

28/02/2006

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Steendijk, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/056247

| C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|---|---|--------------------|
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| Y | <p>MERZ K-H ET AL: "Synthesis of 7-Benzylamino-6-chloro-2-piperazino-4-pyrido-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-one and Novel Derivatives Free of Positional Isomers. Potent Inhibitors of cAMP-Specific Phosphodiesterase and of Malignant Tumor Cell Growth"</p> <p>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, Bd. 41, Nr. 24, 1998, Seiten 4733-4743, XP002239611</p> <p>ISSN: 0022-2623</p> <p>in der Anmeldung erwähnt</p> <p>Tabelle 2</p> | 1-18 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Akdenzeichen

PCT/EP2005/056247

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung | |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|------------|
| DE 3540952 | A1 | 21-05-1987 | CA 1337813 C | 26-12-1995 |
| EP 0134922 | A | 27-03-1985 | AU 565105 B2 | 03-09-1987 |
| | | | AU 3009284 A | 03-01-1985 |
| | | | CA 1233179 A1 | 23-02-1988 |
| | | | DD 229990 A5 | 20-11-1985 |
| | | | DE 3323932 A1 | 10-01-1985 |
| | | | DK 316284 A | 03-01-1985 |
| | | | ES 8503352 A1 | 01-06-1985 |
| | | | ES 8601205 A1 | 16-02-1986 |
| | | | FI 842622 A | 03-01-1985 |
| | | | GB 2143232 A | 06-02-1985 |
| | | | HU 34487 A2 | 28-03-1985 |
| | | | IL 72265 A | 31-08-1987 |
| | | | JP 60025991 A | 08-02-1985 |
| | | | NO 842631 A | 03-01-1985 |
| | | | NZ 208725 A | 28-10-1988 |
| | | | PH 22493 A | 12-09-1988 |
| | | | ZA 8404968 A | 26-03-1986 |

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 P 19/02 | (2006.01) | A 6 1 P 19/02 | |
| A 6 1 P 29/00 | (2006.01) | A 6 1 P 29/00 | |
| A 6 1 P 35/00 | (2006.01) | A 6 1 P 35/00 | |
| A 6 1 P 25/00 | (2006.01) | A 6 1 P 25/00 | |
| A 6 1 P 11/08 | (2006.01) | A 6 1 P 11/08 | |
| A 6 1 P 1/04 | (2006.01) | A 6 1 P 1/04 | |
| A 6 1 P 27/16 | (2006.01) | A 6 1 P 27/16 | |
| A 6 1 P 11/06 | (2006.01) | A 6 1 P 11/06 | |
| A 6 1 P 25/24 | (2006.01) | A 6 1 P 25/24 | |
| A 6 1 P 25/20 | (2006.01) | A 6 1 P 25/20 | |
| A 6 1 P 25/22 | (2006.01) | A 6 1 P 25/22 | |
| A 6 1 P 25/18 | (2006.01) | A 6 1 P 25/18 | |
| A 6 1 P 25/28 | (2006.01) | A 6 1 P 25/28 | |
| A 6 1 P 25/16 | (2006.01) | A 6 1 P 25/16 | |
| A 6 1 P 35/02 | (2006.01) | A 6 1 P 35/02 | |
| A 6 1 P 1/08 | (2006.01) | A 6 1 P 1/08 | |

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

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 マーティルズ ドムニック

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ アムリスヴィルシュトラッセ 5 3

(72)発明者 マック ユールゲン

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ マリア メンツ ヴェーク 1 2

(72)発明者 ドリンガー ホルシュト

ドイツ連邦共和国 8 8 4 3 3 シェンマーホーフエン シェンマーベルガー シュタイゲ 1

(72)発明者 ユンク ビルジット

ドイツ連邦共和国 8 8 4 7 1 ラウプハイム シュローゼッカー 9

(72)発明者 ニコラウス ベーター

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 7 ヴァルトハウゼン ザットラーガッセ 3

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 CB09 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA02 ZA05

ZA12 ZA16 ZA18 ZA34 ZA59 ZA66 ZA68 ZA71 ZA96 ZB11

ZB26 ZB27 ZC20