

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5140434号  
(P5140434)

(45) 発行日 平成25年2月6日(2013.2.6)

(24) 登録日 平成24年11月22日(2012.11.22)

(51) Int.Cl.		F I	
<b>CO7D 413/12</b>	<b>(2006.01)</b>	CO7D 413/12	CSP
<b>CO7D 413/14</b>	<b>(2006.01)</b>	CO7D 413/14	

請求項の数 7 (全 29 頁)

(21) 出願番号	特願2007-555588 (P2007-555588)	(73) 特許権者	503385923
(86) (22) 出願日	平成18年2月13日 (2006.2.13)		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
(65) 公表番号	特表2008-530176 (P2008-530176A)		ドイツ連邦共和国 55216 インゲル ハイム アム ライン ビンガー シュト ラーゼ 173
(43) 公表日	平成20年8月7日 (2008.8.7)	(74) 代理人	100082005
(86) 国際出願番号	PCT/EP2006/050898		弁理士 熊倉 禎男
(87) 国際公開番号	W02006/087315	(74) 代理人	100084009
(87) 国際公開日	平成18年8月24日 (2006.8.24)		弁理士 小川 信夫
審査請求日	平成21年2月13日 (2009.2.13)	(74) 代理人	100084663
(31) 優先権主張番号	102005007654.8		弁理士 箱田 篤
(32) 優先日	平成17年2月19日 (2005.2.19)	(74) 代理人	100093300
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

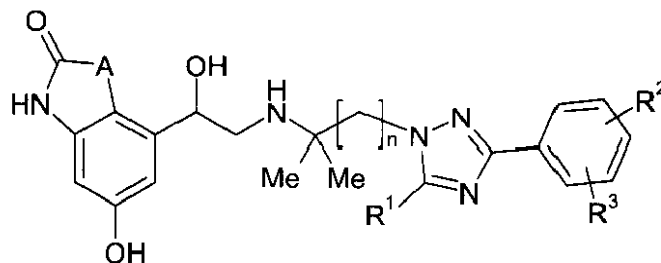
(54) 【発明の名称】 呼吸系疾患を治療するための新規な長く作用するベータミメチックス

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 1

【化 1】

1

の化合物（必要により個々の鏡像体、個々の鏡像体の混合物又はラセミ体の形態、必要によりこれらの薬理学上許される酸付加塩の形態だけでなく、必要によりこれらの溶媒和物及び/又は水和物の形態であってもよい）。

[式中、

n は 1、2、又は 3 を表し、

A は、 $-\text{CR}^4\text{R}^5-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$  又は  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  の中から選ばれた二重結合基を表し、R<sup>1</sup> は  $-\text{C}_{1-4}$ -アルキルを表し、R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup>（これらは同じであってもよく、また異なってもよい）は H、 $\text{C}_{1-4}$ -アルキ

ル、 $C_{2-4}$ -アルケニル、 $C_{2-4}$ -アルキニル、 $C_{3-6}$ -シクロアルキル、 $C_{1-4}$ -ハロアルキル、 $-O-C_{1-4}$ -ハロアルキル、ハロゲン、OH、CN、 $NO_2$ 、 $-O-C_{1-4}$ -アルキル、 $-C_{2-4}$ -アルキル-OH、COOH又は $COO-C_{1-4}$ -アルキルを表し、又は

$R^2$ 及び $R^3$ は一緒になって $-O-CR^4R^5-O-$ 、 $-O-CR^4R^5-NR^6-$ 又は $-CH=CH-CH=CH-$ から選ばれた二重結合基を表し、

$R^4$ はH又は $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

$R^5$ はH又は $C_{1-4}$ -アルキルを表し、

$R^6$ はH又は $C_{1-4}$ -アルキルを表す]

【請求項2】

Aが $-CR^4R^5-O-$ 、 $-CH=CH-$ 又は $-CH_2-CH_2-$ の中から選ばれた二重結合基を表し、

$R^4$ がH又はメチル又はエチルを表し、

$R^5$ がH又はメチル又はエチルを表す、

請求項1記載の式1の化合物(必要により個々の鏡像体、個々の鏡像体の混合物又はラセミ体の形態、必要によりこれらの薬理学上許される酸付加塩の形態だけでなく、必要によりこれらの溶媒和物及び/又は水和物の形態であってもよい)。

【請求項3】

Aが $-CR^4R^5-O-$ 、 $-CH=CH-$ 又は $-CH_2-CH_2-$ の中から選ばれた二重結合基を表し、

$R^4$ がH、又はメチルを表し、

$R^5$ がH、又はメチルを表す、請求項1又は2記載の式1の化合物(必要により個々の鏡像体、個々の鏡像体の混合物又はラセミ体の形態、必要によりこれらの薬理学上許される酸付加塩の形態だけでなく、必要によりこれらの溶媒和物及び/又は水和物の形態であってもよい)。

【請求項4】

$R^1$ がメチル、エチル又はプロピルを表す、請求項1又は2記載の式1の化合物(必要により個々の鏡像体、個々の鏡像体の混合物又はラセミ体の形態、必要によりこれらの薬理学上許される酸付加塩の形態だけでなく、必要によりこれらの溶媒和物及び/又は水和物の形態であってもよい)。

【請求項5】

$R^2$ がH、メチル、エチル、プロピル、ビニル、アリル、プロパルギル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2-CH_2Cl$ 、 $-CH_2-CHCl_2$ 、 $-CH_2-CCl_3$ 、 $-CH_2-CH_2F$ 、 $-CH_2-CHF_2$ 、 $-CH_2-CF_3$ 、 $-CH_2-CH_2OH$ 、フッ素、塩素、臭素、OH、CN、 $NO_2$ 、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、COOH、COO-メチル、COO-エチル、COO-プロピル又はCOO-ブチルを表し、

$R^3$ がメチル、エチル、プロピル、ビニル、アリル、プロパルギル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2-CH_2Cl$ 、 $-CH_2-CHCl_2$ 、 $-CH_2-CCl_3$ 、 $-CH_2-CH_2F$ 、 $-CH_2-CHF_2$ 、 $-CH_2-CF_3$ 、 $-CH_2-CH_2OH$ 、フッ素、塩素、臭素、OH、CN、 $NO_2$ 、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、COOH、COO-メチル、COO-エチル、COO-プロピルもしくはCOO-ブチルを表し、又は

$R^2$ 及び $R^3$ が一緒になって $-O-CR^4R^5-O-$ 、 $-O-CR^4R^5-NR^6-$ 又は $-CH=CH-CH=CH-$ から選ばれた二重結合基を表し、

$R^4$ がH、メチル、又はエチルを表し、

$R^5$ がH、メチル、又はエチルを表し、

$R^6$ がH、メチル、又はエチルを表す、請求項1、2又は4記載の式1の化合物(必要により個々の鏡像体、個々の鏡像体の混合物又はラセミ体の形態、必要によりこれらの薬理学上許される酸付加塩の形態だけでなく、必要によりこれらの溶媒和物及び/又は水和物の形態であってもよい)。

【請求項6】

化合物が塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸水素塩、リン酸水素塩、メタンサルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸水素塩、酢酸塩、安息香酸塩、クエン酸水素塩、フマル酸水素塩、酒石酸水素塩、シュウ酸水素塩、コハク酸水素塩、及びp-トルエンスルホン酸

10

20

30

40

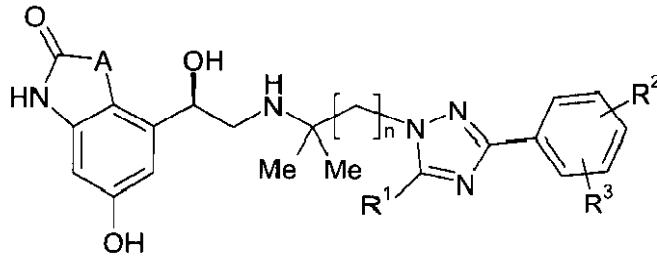
50

塩の中から選ばれる薬理学上許される酸とのこれらの酸付加塩の一種の形態であることを特徴とする、請求項 1 から 5 のいずれか1項記載の式 1 の化合物。

【請求項 7】

化合物が式R-1

【化 2】



**R-1.**

10

のR-鏡像体の形態であることを特徴とする、請求項 1 から 6 のいずれか1項記載の式 1 の化合物。

【発明の詳細な説明】

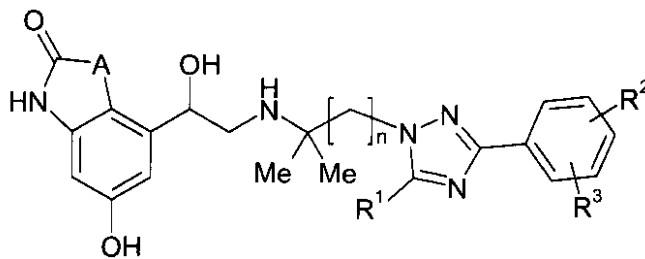
【技術分野】

【0001】

本発明は式 1

【0002】

【化 1】



**1**

20

【0003】

(式中、n、A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は明細書及び特許請求の範囲に明記された意味を有し得る)の化合物、それらの調製方法及び医薬組成物、特に呼吸系の病気の治療のための医薬組成物としてのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0004】

ベータミメチックス(β-アドレナリン作用性物質)が従来技術により知られている。例えば、これに関してWO 04/045618、WO 01/83462だけでなく、その他の古い刊行物、例えば、米国特許第4,460,581号又は米国特許第4,154,829号の開示が参考にされる。これらは幾つかの病気の治療のためのベータミメチックスを提案している。

基本的に、幾つかの疾患の薬物治療では、活性の一層長い期間を有する薬物を調製することがしばしば望ましい。原則として、これは治療効果を得るのに必要とされる生体中の活性物質の濃度が頻繁な間隔で薬物を再投与することを必要としないで長期にわたって保障されることを確実にする。更に、活性物質を一層長い時間間隔で与えることは患者の健康に高度に寄与する。

40

1日1回(単一用量)の投与により治療上使用し得る医薬組成物を調製することが特に望ましい。1日1回の薬物の使用は患者が薬物を1日の或る時点で定期的に服用するように比較的迅速に習慣化されるようになり得るという利点を有する。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

50

それ故、本発明の目的は一方で呼吸系の病気の治療において治療上の利益を与え、また活性の一層長い期間を特徴とし、こうして活性の一層長い期間を有する医薬組成物を調製するのに使用し得るベータミメチックスを調製することである。本発明の特別な目的は、それらの長く持続する効果のために、1日1回の投与のための呼吸系の病気の治療のための薬物を調製するのに使用し得るベータミメチックスを調製することである。これらの目的に加えて、本発明の更なる目的は格別に強力であるだけでなく、 $\beta_2$ -アドレノ-受容体に関して高度の選択性を特徴とするこのようなベータミメチックスを提供することである。

【課題を解決するための手段】

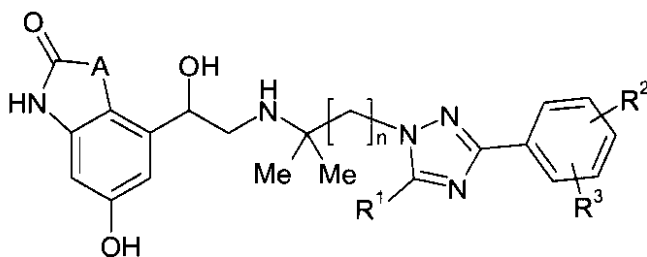
【0006】

驚くことに、上記問題が式1の化合物により解決されることがわかった。  
それ故、本発明は式1

10

【0007】

【化2】



20

1

【0008】

の化合物（必要により個々の鏡像体、個々の鏡像体の混合物又はラセミ体の形態、必要によりこれらの薬理学上許される酸付加塩の形態、また必要によりこれらの溶媒和物及び/又は水和物の形態であってもよい）に関する。

式中、

nは1、2、3又は4を表し、

Aは-O、-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、-NR<sup>6</sup>、-S、-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-O、-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-NR<sup>6</sup>、-CH=CH又は-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-の中から選ばれた二重結合基を表し、

30

R<sup>1</sup>は-C<sub>1-6</sub>-アルキルを表し、

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>（これらは同じであってもよく、また異なってもよい）はH、C<sub>1-6</sub>-アルキル、C<sub>2-6</sub>-アルケニル、C<sub>2-6</sub>-アルキニル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>-ハロアルキル、-O-C<sub>1-6</sub>-ハロアルキル、ハロゲン、OH、CN、NO<sub>2</sub>、O-C<sub>1-6</sub>-アルキル、-C<sub>2-6</sub>-アルキル-OH、NH<sub>2</sub>、NH-C<sub>1-6</sub>-アルキル、N(C<sub>1-6</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、NHCO-C<sub>1-6</sub>-アルキル、NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-アルキル、S-C<sub>1-6</sub>-アルキル、SO-C<sub>1-6</sub>-アルキル、SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-アルキル、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NH-C<sub>1-6</sub>-アルキル、SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、CONH<sub>2</sub>、CONH-C<sub>1-6</sub>-アルキル、CON(C<sub>1-6</sub>-アルキル)<sub>2</sub>、-CO-C<sub>1-6</sub>-アルキル、COOH又はCOO-C<sub>1-4</sub>-アルキルを表し、又は

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は一緒になって-O-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-O、-O-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-NR<sup>6</sup>又は-CH=CH-CH=CH-から選ばれた二重結合基を表し、

40

R<sup>4</sup>はH又はC<sub>1-6</sub>-アルキルを表し、

R<sup>5</sup>はH又はC<sub>1-6</sub>-アルキルを表し、

R<sup>6</sup>はH又はC<sub>1-6</sub>-アルキルを表す。

【発明を実施するための最良の形態】

【0009】

上記式1の好ましい化合物は

nが1、2又は3、好ましくは2を表し、

Aが-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-O、-CH=CH-又は-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、好ましくは-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-O-の中から選ばれた二重結合基を表し、

50

R<sup>1</sup>が-C<sub>1-4</sub>-アルキルを表し、

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>（これらは同じであってもよく、また異なってもよい）がH、C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>2-4</sub>-アルケニル、C<sub>2-4</sub>-アルキニル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、C<sub>1-4</sub>-ハロアルキル、-O-C<sub>1-4</sub>-ハロアルキル、ハロゲン、OH、CN、NO<sub>2</sub>、-C<sub>2-4</sub>-アルキル-OH、-O-C<sub>1-4</sub>-アルキル、COOH又はCOO-C<sub>1-4</sub>-アルキルを表し、又は

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が一緒になって-O-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-O、-O-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-NR<sup>6</sup>又は-CH=CH-CH=CH-から選ばれた二重結合基を表し、

R<sup>4</sup>がH又はC<sub>1-4</sub>-アルキルを表し、

R<sup>5</sup>がH又はC<sub>1-4</sub>-アルキルを表し、

R<sup>6</sup>がH又はC<sub>1-4</sub>-アルキルを表す、化合物（必要により個々の鏡像体、個々の鏡像体の混合物又はラセミ体の形態、必要によりこれらの薬理学上許される酸付加塩の形態だけでなく、必要によりこれらの溶媒和物及び/又は水和物の形態であってもよい）である。

Aが-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-O、-CH=CH-又は-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、好ましくは-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-Oの中から選ばれた二重結合基を表し、

R<sup>4</sup>がH、メチル、エチル、好ましくはH又はメチル、特に好ましくはHを表し、

R<sup>5</sup>がH、メチル、エチル、好ましくはH又はメチル、特に好ましくはHを表し、かつn、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>6</sup>が夫々先に、又は以下に示される意味の一つを有してもよい、式1の化合物（必要により個々の鏡像体、個々の鏡像体の混合物又はラセミ体の形態、必要によりこれらの薬理学上許される酸付加塩の形態だけでなく、必要によりこれらの溶媒和物及び/又は水和物の形態であってもよい）がまた好ましい。

【0010】

R<sup>1</sup>がメチル、エチル又はプロピル、好ましくはメチル又はエチル、特に好ましくはメチルを表し、かつn、A、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>が夫々先に、又は以下に示される意味の一つを有してもよい、式1の化合物（必要により個々の鏡像体、個々の鏡像体の混合物又はラセミ体の形態、必要によりこれらの薬理学上許される酸付加塩の形態だけでなく、必要によりこれらの溶媒和物及び/又は水和物の形態であってもよい）がまた好ましい。

R<sup>2</sup>がH、メチル、エチル、プロピル、ビニル、アリル、プロパルギル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、-CH<sub>2</sub>Cl、-CHCl<sub>2</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl、-CH<sub>2</sub>-CHCl<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-CCl<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F、-CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH、フッ素、塩素、臭素、OH、CN、NO<sub>2</sub>、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、COOH、COO-メチル、C

OO-エチル、COO-プロピル又はCOO-ブチルを表し、

R<sup>3</sup>がメチル、エチル、プロピル、ビニル、アリル、プロパルギル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、-CH<sub>2</sub>Cl、-CHCl<sub>2</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl、-CH<sub>2</sub>-CHCl<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-CCl<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F、-CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH、フッ素、塩素、臭素、OH、CN、NO<sub>2</sub>、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、COOH、COO-メチル、COO-エチル、COO-プロピルもしくはCOO-ブチルを表し、又は

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が一緒になって-O-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-O、-O-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-NR<sup>6</sup>又は-CH=CH-CH=CH-から選ばれた二重結合基を表し、

R<sup>4</sup>がH、メチル、エチル、好ましくはH又はメチル、特に好ましくはHを表し、

R<sup>5</sup>がH、メチル、エチル、好ましくはH又はメチル、特に好ましくはHを表し、

R<sup>6</sup>がH、メチル、エチル、好ましくはH又はメチル、特に好ましくはHを表し、かつn、A及びR<sup>1</sup>が先に、又は以下に示される意味の一つを有していてもよい、式1の化合物（必要により個々の鏡像体、個々の鏡像体の混合物又はラセミ体の形態、必要によりこれらの薬理学上許される酸付加塩の形態だけでなく、必要によりこれらの溶媒和物及び/又は水和物の形態であってもよい）がまた好ましい。

【0011】

R<sup>2</sup>がH、メチル、エチル、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、フッ素、塩素、OH、メトキシ、エトキシ、COOH又はCOO-メチルを表し、

R<sup>3</sup>がメチル、エチル、プロピル、ビニル、アリル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F、-CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH、

フッ素、塩素、OH、CN、メトキシ、エトキシ、COOH、COO-メチル、COO-エチルもしくはCOO-ブチルを表し、又は

$R^2$ 及び $R^3$ が一緒になって-O-CH<sub>2</sub>-O、-O-CMe<sub>2</sub>-Oもしくは-CH=CH-CH=CH-から選ばれた二重結合基を表し、かつn、A及び $R^1$ が夫々先に、又は以下に示される意味の一つを有していてもよい、式1の化合物(必要により個々の鏡像体、個々の鏡像体の混合物又はラセミ体の形態、必要によりこれらの薬理学上許される酸付加塩の形態だけでなく、必要によりこれらの溶媒和物及び/又は水和物の形態であってもよい)がまた好ましい。

$R^2$ がH、メチル、エチル、-CF<sub>3</sub>、フッ素、塩素、OH又はメトキシを表し、

$R^3$ がメチル、エチル、シクロプロピル、シクロヘキシル、-CF<sub>3</sub>、フッ素、塩素、OH、CN、メトキシ、エトキシ、COOH、COO-メチル、COO-エチルもしくはCOO-ブチルを表し、又は

$R^2$ 及び $R^3$ が一緒になって-O-CH<sub>2</sub>-O-もしくは-CH=CH-CH=CH-から選ばれた二重結合基を表し、かつn、A及び $R^1$ が夫々先に、又は以下に示される意味の一つを有していてもよい、式1の化合物(必要により個々の鏡像体、個々の鏡像体の混合物又はラセミ体の形態、必要によりこれらの薬理学上許される酸付加塩の形態だけでなく、必要によりこれらの溶媒和物及び/又は水和物の形態であってもよい)がまた好ましい。

【0012】

$R^2$ がH、メチル、フッ素、塩素、OH又はメトキシを表し、

$R^3$ がメチル、エチル、-CF<sub>3</sub>、フッ素、塩素、OH、メトキシ、エトキシ、COOH、COO-メチルもしくはCOO-ブチルを表し、又は

$R^2$ 及び $R^3$ が一緒になって-O-CH<sub>2</sub>-O-もしくは-CH=CH-CH=CH-、好ましくは-O-CH<sub>2</sub>-O-から選ばれた二重結合基を表し、かつn、A及び $R^1$ が夫々先に、又は以下に示される意味の一つを有していてもよい、式1の化合物(必要により個々の鏡像体、個々の鏡像体の混合物又はラセミ体の形態、必要によりこれらの薬理学上許される酸付加塩の形態だけでなく、必要によりこれらの溶媒和物及び/又は水和物の形態であってもよい)がまた好ましい。

$R^2$ が水素を表し、かつn、A、 $R^1$ 及び $R^3$ が夫々先に、又は以下に示される意味の一つを有していてもよい、式1の化合物(必要により個々の鏡像体、個々の鏡像体の混合物又はラセミ体の形態、必要によりこれらの薬理学上許される酸付加塩の形態だけでなく、必要によりこれらの溶媒和物及び/又は水和物の形態であってもよい)がまた好ましい。

nが2を表し、かつA、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ が夫々先に、又は以下に示される意味の一つを有していてもよい、式1の化合物(必要により個々の鏡像体、個々の鏡像体の混合物又はラセミ体の形態、必要によりこれらの薬理学上許される酸付加塩の形態だけでなく、必要によりこれらの溶媒和物及び/又は水和物の形態であってもよい)がまた好ましい。

$R^3$ がメチル、エチル、-CF<sub>3</sub>、フッ素、塩素、OH、メトキシ、エトキシ、COOH、COO-メチル又はCOO-ブチル、好ましくはメチル、-CF<sub>3</sub>、フッ素、塩素、OH、メトキシ、COOH又はCOO-メチル、特に好ましくはメチル、-CF<sub>3</sub>、フッ素、塩素、メトキシ又はCOOHを表し、かつn、 $R^1$ 及び $R^2$ が夫々先に、又は以下に示される意味の一つを有していてもよい、式1の化合物(必要により個々の鏡像体、個々の鏡像体の混合物又はラセミ体の形態、必要によりこれらの薬理学上許される酸付加塩の形態だけでなく、必要によりこれらの溶媒和物及び/又は水和物の形態であってもよい)がまた好ましい。

別の局面において、本発明は個々の光学異性体、個々の鏡像体の混合物又はラセミ体の形態の式1の上記新規化合物に関する。鏡像体上純粋な化合物の形態の式1の化合物が特に好ましいが、本発明の式1の化合物のR-鏡像体が格別に重要である。式1の化合物のR-鏡像体は一般式R-1により表し得る。

【0013】

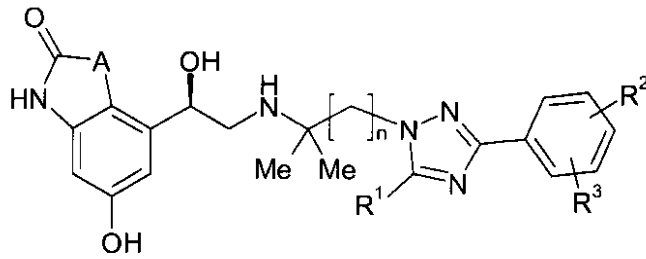
10

20

30

40

## 【化3】

**R-1**

## 【0014】

10

(式中、 $n$ 、 $A$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は上記意味を有し得る)

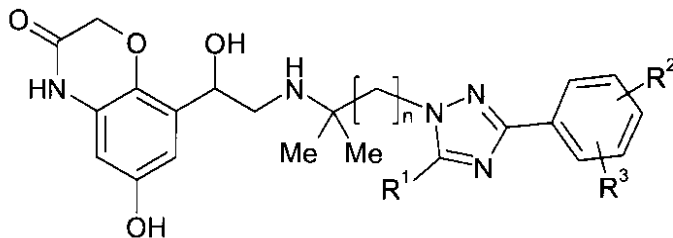
ラセミ体をそれらの夫々の鏡像体に分離する方法が従来技術で知られており、式1の化合物の鏡像体上純粋なR-又はS-鏡像体を調製するのに同様に使用し得る。

$A$ が $-CH_2-O-$ を表し、 $n$ 、基 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ が上記意味を有してもよい、式1の化合物(必要により個々の鏡像体、個々の鏡像体の混合物又はラセミ体の形態、必要により薬理学上許される酸とのこれらの酸付加塩の形態、また必要によりこれらの溶媒和物及び/又は水和物の形態であってもよい)がまた好ましい。 $A$ が $-CH_2-O-$ を表す式1の化合物のうち、好ましい位置異性体は一般式1.1を特徴とするものである。

## 【0015】

## 【化4】

20

**1.1**

## 【0016】

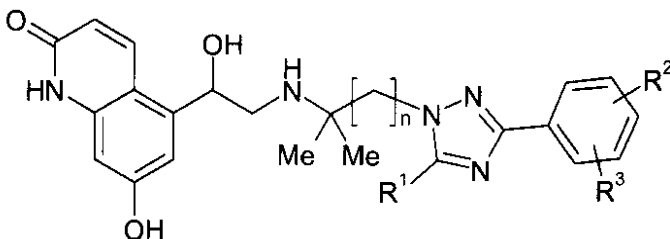
30

好ましい局面において、本発明は $n$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ が上記意味を有し得る式1.1の化合物(必要により個々の鏡像体、個々の鏡像体の混合物又はラセミ体の形態、必要により薬理学上許される酸とのこれらの酸付加塩の形態、また必要によりこれらの溶媒和物及び/又は水和物の形態であってもよい)に関する。本発明によれば、式1.1の化合物のR-鏡像体が特に好ましい。

$A$ が $CH=CH$ を表す式1の化合物は一般式1.2を特徴とする。

## 【0017】

## 【化5】

**1.2**

40

## 【0018】

好ましい局面において、本発明は $n$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ が上記意味を有し得る式1.2の化合物(必要により個々の鏡像体、個々の鏡像体の混合物又はラセミ体の形態、必要により薬理学上許される酸とのこれらの酸付加塩の形態だけでなく、必要によりこれらの溶媒和物及び/又は水和物の形態であってもよい)に関する。本発明によれば、式1.2の化合物のR

50



- 8- {2- [1,1-ジメチル-3-(5-メチル-3-p-トリル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-プロピルアミノ] 1-ヒドロキシ-エチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ [1,4] オキサジン-3-オン、
- 8-(2- {1,1-ジメチル-3-[5-メチル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)- [1,2,4]トリアゾール-1-イル]-プロピルアミノ } -1-ヒドロキシ-エチル)-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ [1,4] オキサジン-3-オン、
- 8-(2- {3-[3-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-1,1-ジメチル-プロピルアミノ } -1-ヒドロキシ-エチル)-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ [1,4] オキサジン-3-オン、
- 3-(1- {3-[2-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1,4] オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル } -5-メチル-1H- [1,2,4] トリアゾール-3-イル-安息香酸、
- 8-(2- {3-[3-(4-クロロ-フェニル)-5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-1,1-ジメチル-プロピルアミノ } -1-ヒドロキシ-エチル)-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ [1,4] オキサジン-3-オン、
- 8-(2- {3-[5-エチル-3-(4-メトキシ-フェニル)- [1,2,4]トリアゾール-1-イル]-1,1-ジメチル-プロピルアミノ } -1-ヒドロキシ-エチル)-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ [1,4] オキサジン-3-オン、
- 6-ヒドロキシ-8-(1-ヒドロキシ-2- {3-[3-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-1,1-ジメチル-プロピルアミノ } -エチル)- 4H-ベンゾ [1,4] オキサジン-3-オン、
- 8- {2-[3-(3-ベンゾ [1,3] ジオキソール-5-イル-5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-1,1-ジメチル-プロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル } -6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ [1,4] オキサジン-3-オン、
- 7- {2-[3-(3-ベンゾ [1,3] ジオキソール-5-イル-5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-1,1-ジメチル-プロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル } -5-ヒドロキシ-3H-ベンゾ オキサゾール-2-オン及び
- 8- {2-[3-(3-ベンゾ [1,3] ジオキソール-5-イル-5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-1,1-ジメチル-プロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル } -6-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ [1,4] オキサジン-3-オン

からなる化合物（必要によりこれらの薬理学上許される酸付加塩の形態だけでなく、必要によりこれらの溶媒和物及び/又は水和物の形態であってもよい）のグループから選ばれる式 1 の化合物が特に好ましい。

#### 【 0 0 2 4 】

別の局面において、本発明は医薬組成物としての式 1 の上記新規化合物に関する。また、本発明は呼吸系の病気の治療のための医薬組成物を調製するための式 1 の上記化合物の使用に関する。

本発明は種々の源の閉塞性肺疾患、種々の源の肺気腫、限定的肺疾患、間質性肺疾患、脾のう胞性繊維症、種々の源の気管支炎、気管支拡張症、ARDS（成人呼吸困難症候群）及び肺水腫の全ての形態を含む群から選ばれた呼吸系の病気の治療のための医薬組成物を調製するための式 1 の上記化合物の使用に関することが好ましい。

式 1 の化合物はCOPD（慢性閉塞性肺疾患）、気管支喘息、小児喘息、重度の喘息、急性喘息発作及び慢性気管支炎の中から選ばれた閉塞性肺疾患の治療のための医薬組成物を調製するのに使用されることが好ましいが、それらを気管支喘息の治療のための組成物を調製するために使用することが本発明によれば特に好ましい。

また、式 1 の化合物はCOPD（慢性閉塞性肺疾患）又は 1-プロテイナーゼインヒビター不足にその源を有する肺気腫の治療のための医薬組成物を調製するのに使用されることが好ましい。

また、式 1 の化合物はアレルギー性肺炎、作業関連有害物質により誘発される限定的肺疾患、例えば、アスベスト肺又はけい肺、及び肺腫瘍により生じられる制限、例えば、

10

20

30

40

50

癌性リンパ管炎、気管支肺胞癌及びリンパ腫の中から選ばれる限定的肺疾患の治療のための医薬組成物を調製するのに使用されることが好ましい。

また、式1の化合物は感染、例えば、ウイルス、細菌、真菌、原生動物、ぜん虫又はその他の病原体による感染により生じられる肺炎、種々の因子、例えば、吸入及び左心不全により生じられる肺炎、放射線誘発肺炎又は繊維症、膠原症、例えば、エリテマトーデス、全身性硬皮症又はサルコイドーシス、肉芽腫症、例えば、ベック病、特発性間質性肺炎又は特発性肺繊維症(IPF)の中から選ばれる間質性肺疾患の治療のための医薬組成物を調製するのに使用されることが好ましい。

【0025】

また、式1の化合物は腓のう胞性繊維症又は腓繊維症の治療のための医薬組成物を調製するのに使用されることが好ましい。

また、式1の化合物は気管支炎、例えば、細菌又はウイルスの感染により生じられる気管支炎、アレルギー性気管支炎及び中毒性気管支炎の治療のための医薬組成物を調製するのに使用されることが好ましい。

また、式1の化合物は気管支拡張症の治療のための医薬組成物を調製するのに使用されることが好ましい。

また、式1の化合物はARDS(成人呼吸困難症候群)の治療のための医薬組成物を調製するのに使用されることが好ましい。

また、式1の化合物は肺水腫、例えば、毒性物質及び外来物質の吸収又は吸入後の中毒性肺水腫の治療のための医薬組成物を調製するのに使用されることが好ましい。

本発明は喘息又はCOPDの治療のための医薬組成物を調製するための式1の化合物の使用に関することが特に好ましい。炎症性及び閉塞性の呼吸系の病気の1日1回の治療、特に喘息又はCOPDの1日1回の治療のための医薬組成物を調製するための式1の化合物の上記使用がまた特に重要である。

また、本発明は一般式1の一種以上の上記化合物を治療有効量で投与することを特徴とする、上記疾患の治療方法に関する。更に、本発明は一般式1の一種以上の上記化合物を治療有効量で1日1回投与することを特徴とする、喘息又はCOPDの治療方法に関する。

別の局面において、本発明は薬理学上許される酸との酸付加塩の形態だけでなく、必要によりこれらの溶媒和物及び/又は水和物の形態の式1の上記化合物に関する。

薬理学上許される酸との酸付加塩は、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸水素塩、リン酸水素塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸水素塩、酢酸塩、安息香酸塩、クエン酸水素塩、フマル酸水素塩、酒石酸水素塩、シュウ酸水素塩、コハク酸水素塩、安息香酸塩及びp-トルエンスルホン酸塩、好ましくは塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸水素塩、リン酸水素塩、フマル酸水素塩及びメタンスルホン酸塩を含む群から選ばれる塩を意味する。

【0026】

“C<sub>1-6</sub>-アルキル”(その他の基の部分であるものを含む)という用語は1~6個の炭素原子を有する分岐アルキル基及び非分岐アルキル基を意味し、また“C<sub>1-4</sub>-アルキル”という用語は1~4個の炭素原子を有する分岐アルキル基及び非分岐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。これらの例として、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソ-ペンチル、ネオ-ペンチル又はヘキシルが挙げられる。略号Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、t-Bu等が必要によりまた上記基について使用されてもよい。特にことわらない限り、定義プロピル、ブチル、ペンチル及びヘキシルは当該基の全ての可能な異性体形態を含む。こうして、例えば、プロピルはn-プロピル及びイソ-プロピルを含み、ブチルはイソ-ブチル、sec-ブチル及びtert-ブチル等を含む。

“C<sub>2-6</sub>-アルケニル”(その他の基の部分であるものを含む)という用語は2~6個の炭素原子を有する分岐アルケニル基及び非分岐アルケニル基を意味し、また“C<sub>2-4</sub>-アルケニル”という用語は2~4個の炭素原子を有する分岐アルケニル基及び非分岐アルケニル基を意味し、但し、それらが少なくとも一つの二重結合を有することを条件とする。2

10

20

30

40

50

～ 4 個の炭素原子を有するアルケニル基が好ましい。例として、エテニルもしくはビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル又はヘキセニルが挙げられる。特にことわらない限り、定義プロペニル、ブテニル、ペンテニル及びヘキセニルは当該基の全ての可能な異性体形態を含む。こうして、例えば、プロペニルは1-プロペニル及び2-プロペニルを含み、ブテニルは1-、2-及び3-ブテニル、1-メチル-1-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル等を含む。

“C<sub>2-6</sub>-アルキニル”（その他の基の部分であるものを含む）という用語は2～6個の炭素原子を有する分岐アルキニル基及び非分岐アルキニル基を意味し、また“C<sub>2-4</sub>-アルキニル”という用語は2～4個の炭素原子を有する分岐アルキニル基及び非分岐アルキニル基を意味し、但し、それらが少なくとも一つの三重結合を有することを条件とする。2～4個の炭素原子を有するアルキニル基が好ましい。例として、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル又はヘキシニルが挙げられる。特にことわらない限り、定義プロピニル、ブチニル、ペンチニル及びヘキシニルは当該基の全ての可能な異性体形態を含む。こうして、例えば、プロピニルは1-プロピニル及び2-プロピニルを含み、ブチニルは1-、2-及び3-ブチニル、1-メチル-1-プロピニル、1-メチル-2-プロピニル等を含む。

【0027】

“C<sub>5-6</sub>-シクロアルキル”（その他の基の部分であるものを含む）という用語は5個又は6個の炭素原子を有する環状アルキル基を意味する。例として、シクロペンチル又はシクロヘキシルセニルが挙げられる。特にことわらない限り、環状アルキル基はメチル、エチル、イソ-プロピル、tert-ブチル、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい。

“C<sub>1-6</sub>-ハロアルキル”（その他の基の部分であるものを含む）という用語は1～6個の炭素原子を有する分岐アルキル基及び非分岐アルキル基を意味し、これらは1個以上のハロゲン原子により置換されている。また“C<sub>1-4</sub>-ハロアルキル”という用語は1～4個の炭素原子を有する分岐アルキル基及び非分岐アルキル基を意味し、これらは1個以上のハロゲン原子により置換されている。1～4個の炭素原子を有するアルキル基が好ましい。好ましいハロゲン原子はフッ素、塩素、特に好ましくはフッ素である。例として、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>が挙げられる。

本発明の範囲内のハロゲンはフッ素、塩素、臭素又はヨウ素を表す。逆にことわらない限り、フッ素、塩素及び臭素が好ましいハロゲンと見なされる。

一般式1の化合物は酸基、主としてカルボキシル基、及び/又は塩基性基、例えば、アミノ官能基を有してもよい。それ故、一般式1の化合物は内部塩、医薬上許される無機酸、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、スルホン酸又は有機酸（例えば、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸又は酢酸）との塩又は医薬上許される塩基、例えば、アルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物又は炭酸塩、亜鉛もしくはアンモニウムの水酸化物又は有機アミン、例えば、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリエタノールアミン等との塩としての形態であってもよい。

【0028】

前記のように、式1の化合物はこれらの塩、特に医薬上の使用のために、これらの生理学上及び薬理学上許される塩に変換されてもよい。これらの塩は一方が無機酸又は有機酸との式1の化合物の生理学上及び薬理学上許される酸付加塩として存在してもよい。酸付加塩は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、酢酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸、酒石酸又はマレイン酸を使用して調製されてもよい。これらの酸の混合物がまた使用されてもよい。式1の化合物のアルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩を調製するために、アルカリ金属及びアルカリ土類金属の水酸化物及び水素化物を使用することが好ましいが、アルカリ金属、特にナトリウム及びカリウムの水酸化物及び水素化物が好ましく、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムが特に好ましい。

所望により、一般式1の化合物は無機酸又は有機酸とのこれらの塩、特に、医薬上の使用のために、これらの薬理学上許される塩に変換されてもよい。この目的に適した酸として、例えば、コハク酸、臭化水素酸、酢酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、

乳酸、リン酸、塩酸、硫酸、酒石酸又はクエン酸が挙げられる。これらの酸の混合物がまた使用されてもよい。

本発明は、必要により個々の光学異性体、個々の鏡像体の混合物又はラセミ体の形態、互変異性体の形態及び遊離塩基又は薬理学上許される酸との相当する酸付加塩、例えば、ハロゲン化水素酸、例えば、塩酸もしくは臭化水素酸又は有機酸、例えば、シュウ酸、フマル酸、ジグリコール酸もしくはメタンスルホン酸との酸付加塩の形態の、当該化合物に関する。

本発明の化合物はラセミ体の形態であってもよいが、また純粋な鏡像体として、即ち、R-形態又はS-形態で得られてもよい。ラセミ体の形態又はR-形態の化合物が好ましい。

本発明の化合物は当業界で既に知られている方法と同様にして調製されてもよい。好適な製造方法が、例えば、米国特許第4,460,581号及び同第4,154,829号（これらの全部が参考として本明細書に含まれる）から知られている。

下記の実施例が本発明を更に説明し、明らかにするのに利用できるが、その主題を説明のために示される実施例に限定しない。

【実施例】

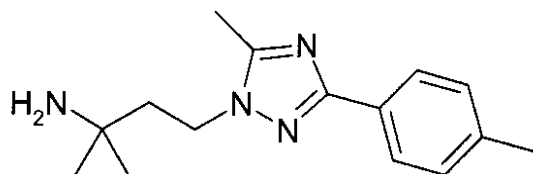
【0029】

中間体生成物1-9の合成

中間体生成物 1 : 1,1-ジメチル-3-(5-メチル-3-p-トリル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-プロピルアミン

【0030】

【化8】



【0031】

a) 4-メチル-安息香酸-(1-イミノ-エチル)-ヒドラジド

ナトリウム1.65g (72ミリモル) をエタノール80mLに溶解する。エタノール160mL中のエチルアセトイミデート塩酸塩8.89g (72ミリモル) を周囲温度で添加し、沈殿した塩化ナトリウムを濾別する。濾液を4-メチル-安息香酸ヒドラジド6.00g (40ミリモル) と合わせ、一夜攪拌する。その反応混合物を蒸発させ、冷却する。沈殿した固体を濾過し、冷エタノール及びジエチルエーテルで洗浄する (白色の固体5.7g)。更に固体1.2gを溶媒の蒸留及びエタノールからの再結晶後に濾液から得る。

収量 : 6.93g (91%) ; 質量分光分析 [M+H]<sup>+</sup>=192

b) 5-メチル-3-p-トリル-[1,2,4]トリアゾール

4-メチル-安息香酸-(1-イミノ-エチル)-ヒドラジド7.58g (40ミリモル) を30分間にわたって攪拌しながら180 に加熱する。冷却後に、固体をクロロホルムに溶解する。冷却後に生成した沈殿を吸引濾過し、クロロホルムから再結晶する。

収量 : 4.82g (70%) ; 質量分光分析 [M+H]<sup>+</sup>=174

c) tert-ブチル[1,1-ジメチル-3-(5-メチル-3-p-トリル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-プロピル]-カルバメート

水素化ナトリウム1.35g (34ミリモル、60%) を0 でDMPU40mL中の5-メチル-3-p-トリル-[1,2,4]トリアゾール4.87g (28ミリモル) の溶液に添加する。その反応混合物を周囲温度に加熱し、次いで1時間攪拌する。tert-ブチル(3-クロロ-1,1-ジメチル-プロピル)-カルバメート9.35g (42ミリモル) 及びテトラブチルアンモニウムヨード1.87g (5ミリモル) を添加し、その混合物を周囲温度で一晩攪拌し、次いで80 で2時間攪拌する。その混合物を水及び酢酸エチルと合わせ、水相を分離し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相を水及び塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させる。

残渣をカラム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=1:1）により精製する。油。収量：2.97g（30%）；質量分光分析[M+H]<sup>+</sup>=359

d) 1,1-ジメチル-3-(5-メチル-3-p-トリル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-プロピルアミン

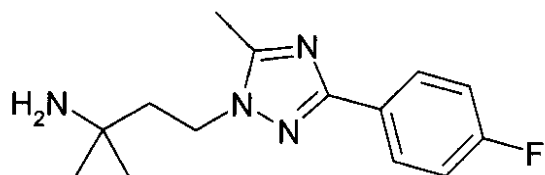
合計11mLのトリフルオロ酢酸をジクロロメタン80mL中のtert-ブチル[1,1-ジメチル-3-(5-メチル-3-p-トリル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-プロピル]-カルバメート2.97g（8.3ミリモル）の溶液に滴下して添加し、その混合物を周囲温度で一夜攪拌する。溶媒を蒸留して除き、残渣をジエチルエーテルと合わせ、攪拌する。沈殿した固体を濾過し、洗浄する。

収量：2.11g（68%、トリフルオロ酢酸塩）；質量分光分析[M+H]<sup>+</sup>=259

中間体生成物 2：3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-1,1-ジメチル-プロピルアミン

【0032】

【化9】



【0033】

a) 4-フルオロ-安息香酸-(1-イミノ-エチル)-ヒドラジド

中間体生成物1a)について記載された方法と同様にして、エチルアセトイミデート塩酸塩7.2g（58ミリモル）及び4-フルオロ-安息香酸ヒドラジド5.00g（32ミリモル）から調製した。収量：5.78g（91%）；質量分光分析[M+H]<sup>+</sup>=196

b) 3-(4-フルオロ-フェニル)-5-メチル-[1,2,4]トリアゾール

中間体生成物1b)について記載された操作と同様にして、その調製を4-フルオロ-安息香酸-(1-イミノ-エチル)-ヒドラジド5.77g（30ミリモル）から行なう。

収量：4.11g（78%）；質量分光分析[M+H]<sup>+</sup>=178

c) tert-ブチル{3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-1,1-ジメチル-プロピル}-カルバメート

3-(4-フルオロ-フェニル)-5-メチル-[1,2,4]トリアゾール5.88g（33ミリモル）をDMPU40mLに溶解し、中間体生成物1c)について記載されたようにtert-ブチル(3-クロロ-1,1-ジメチル-プロピル)-カルバメート11.04g（50ミリモル）、水素化ナトリウム1.59g（40ミリモル、60%）及びテトラブチルアンモニウムヨード2.21g（6ミリモル）と反応させる。

収量：4.22g（35%）；質量分光分析[M+H]<sup>+</sup>=363

d) 3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-1,1-ジメチル-プロピルアミン

ジクロロメタン100mL中のtert-ブチル{3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-1,1-ジメチル-プロピル}-カルバメート4.22g（11.6ミリモル）とトリフルオロ酢酸15mLの反応から得た。白色の固体。

収量：4.43g（トリフルオロ酢酸塩）；質量分光分析[M+H]<sup>+</sup>=263

中間体生成物 3：3-[3-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-1,1-ジメチル-プロピルアミン

【0034】

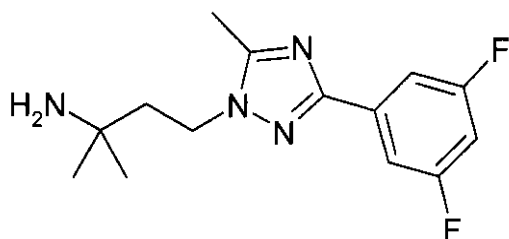
10

20

30

40

## 【化10】



## 【0035】

a) 3,5-ジフルオロ-安息香酸-(1-イミノ-エチル)-ヒドラジド 10

中間体生成物1a)について記載された操作と同様にして、エチルアセトイミデート塩酸塩4.91g(40ミリモル)及び3,5-ジフルオロ-安息香酸ヒドラジド3.80g(22ミリモル)から得た。収量:4.49g(95%);質量分光分析[M+H]<sup>+</sup>=214

b) 3-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-5-メチル-[1,2,4]トリアゾール

3,5-ジフルオロ-安息香酸-(1-イミノ-エチル)-ヒドラジド4.61g(22ミリモル)から調製した。

収量:3.81g(91%);質量分光分析[M+H]<sup>+</sup>=196

c) tert-ブチル{3-[3-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-1,1-ジメチル-プロピル}-カルバメート

中間体生成物1c)と同様にしてDMPU25mL中の3-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-5-メチル-[1,2,4]トリアゾール3.74g(19ミリモル)を水素化ナトリウム0.92g(23ミリモル、60%)、tert-ブチル(3-クロロ-1,1-ジメチル-プロピル)-カルバメート6.37g(29ミリモル)及びテトラブチルアンモニウムヨード1.27g(3.5ミリモル)と反応させる。油。

収量:2.62g(36%);質量分光分析[M+H]<sup>+</sup>=381

d) 3-[3-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-1,1-ジメチル-プロピルアミン

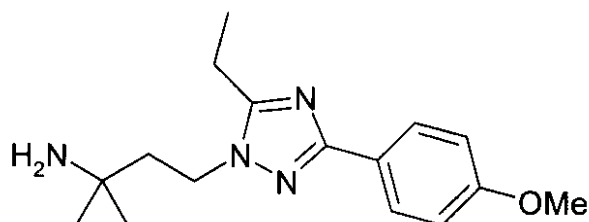
ジクロロメタン65mL中のtert-ブチル{3-[3-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-1,1-ジメチル-プロピル}-カルバメート2.62g(6.9ミリモル)を中間体生成物1d)について記載されたようにトリフルオロ酢酸9mLと反応させる。白色の固体。

収量:2.11g(トリフルオロ酢酸塩);質量分光分析[M+H]<sup>+</sup>=281

中間体生成物4:3-[5-エチル-3-(4-メトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-1,1-ジメチル-プロピルアミン

## 【0036】

## 【化11】



## 【0037】

a) 4-メトキシ-安息香酸-(1-イミノ-プロピル)-ヒドラジド

中間体生成物1a)について記載された操作と同様にして、プロピオアミジン塩酸塩4.90g(45ミリモル)及び4-メトキシ-安息香酸ヒドラジド5.00g(30ミリモル)から調製した。エタノールの蒸留後に、粗生成物10.0gを得、これを更に精製しないで反応させる。

b) 5-エチル-3-(4-メトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾール

4-メトキシ-安息香酸-(1-イミノ-プロピル)-ヒドラジド9.99g(60%、約28ミリモル)を2時間にわたって150 に加熱する。冷却後、その融解物をシリカゲルカラムによるク

10

20

30

40

50

ロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=3:7）により精製する。明黄色の固体。

収量：4.56 g（2工程にわたって75%）；質量分光分析[M+H]<sup>+</sup>=204

c) tert-ブチル{3-[5-エチル-3-(4-メトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-1,1-ジメチル-プロピル-カルバメート

5-エチル-3-(4-メトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾール4.30g（21.2ミリモル）をDMP U30mLに溶解し、0 に冷却する。次いで保護ガス雰囲気下で、水素化ナトリウム1.02g（24ミリモル、60%）を回分式で添加し、その反応混合物を周囲温度に徐々に加熱し、次いで1時間攪拌する。tert-ブチル(3-クロロ-1,1-ジメチル-プロピル)-カルバメート6.10g（27.5ミリモル）及びテトラブチルアンモニウムヨード1.41g（3.8ミリモル）を添加する。その混合物を一夜攪拌し、次いでその反応を水及び酢酸エチルの添加により終了させる。水相を分離し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相を塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させる。残っている油をシリカゲルカラムによるクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=3:7）により精製する。

収量：6.82g（83%）；質量分光分析[M+H]<sup>+</sup>=389

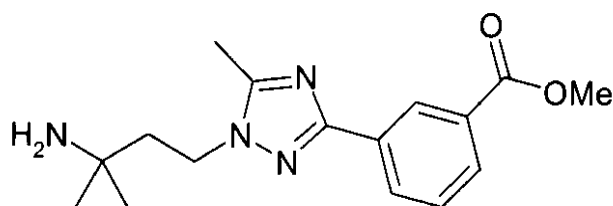
d) 3-[5-エチル-3-(4-メトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-1,1-ジメチル-プロピルアミン

合計20mLのトリフルオロ酢酸をジクロロメタン150mL中のtert-ブチル{3-[5-エチル-3-(4-メトキシ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-1,1-ジメチル-プロピル-カルバメート6.81g（17.5ミリモル）の溶液に滴下して添加する。周囲温度で3時間攪拌した後、その溶液を蒸発させ、残っている油をジエチルエーテルと合わせる。沈殿した白色の固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させる。収量：7.86g（トリフルオロ酢酸塩）；質量分光分析[M+H]<sup>+</sup>=289

中間体生成物 5：メチル3-[1-(3-アミノ-3-メチル-ブチル)-5-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ベンゾエート

【0038】

【化12】



【0039】

a) メチル3-[N'-ベンジルオキシカルボニル-ヒドラジノカルボニル]-ベンゾエート

ジエチルエーテル100mL中のメチル3-クロロカルボニル-ベンゾエート10.80g（54.4ミリモル）を氷浴で冷却しながらジエチルエーテル100mL、ジクロロメタン100mL及びピリジン4.83mL中のベンジルヒドラジノカルボキシレート9.04g（54.4ミリモル）の溶液に滴下して添加する。その反応混合物を周囲温度で一夜攪拌し、次いで水と合わせる。沈殿した固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄する。白色の固体。

収量：14.1g（79%）；質量分光分析[M-H]<sup>+</sup>=327

b) メチル3-ヒドラジノカルボニル-ベンゾエート

メチル3-[N'-ベンジルオキシカルボニル-ヒドラジノカルボニル]-ベンゾエート14.6g（44.5ミリモル）をメタノール75mLに溶解し、周囲温度及び3バールの水素圧力でパラジウム/木炭（10%）の存在下で水素化する。触媒を濾別し、濾液から溶媒を除く。白色の固体。

収量：7.98g（92%）；質量分光分析[M+H]<sup>+</sup>=195

c) メチル3-[N'-(1-イミノ-エチル)-ヒドラジノカルボニル]-ベンゾエート

中間体生成物1a)について記載された方法と同様にして、メチル3-ヒドラジノカルボニル-ベンゾエート及びエチルアセトイミデート塩酸塩から調製した。白色の固体。

収量：8.60g (90%) ; 質量分光分析[M+H]<sup>+</sup>=236

【0040】

d)メチル3-(5-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ベンゾエート

メチル3-[N'-(1-イミノ-エチル)-ヒドラジノカルボニル]-ベンゾエート8.10g (34.4ミリモル)を30分間にわたって180 に加熱する。クロロホルム80mLを冷却後に得られた固体に添加する。その懸濁液を濾過し、生成物を乾燥させる。白色の固体。

収量：4.03g (55%) ; 質量分光分析[M+H]<sup>+</sup>=218

e)メチル3-[1-(3-tert-ブチシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチル)-5-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ベンゾエート

メチル3-(5-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ベンゾエート6.00g (27.6ミリモル)及びtert-ブチル(3-クロロ-1,1-ジメチル-プロピル)-カルバメート9.19g (41.4ミリモル)を中間体生成物1c)について記載されたように反応させ、処理する。黄色の油。

収量：5.96g (54%) ; 質量分光分析[M+H]<sup>+</sup>=403

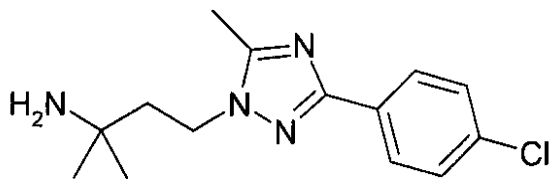
f)メチル3-[1-(3-アミノ-3-メチル-ブチル)-5-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ベンゾエート

中間体生成物1d)について記載された方法と同様にしてメチル3-[1-(3-tert-ブチシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチル)-5-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ベンゾエートから得た。収量：5.36g (68%、二トリフルオロ酢酸塩) ; 質量分光分析[M+H]<sup>+</sup>=303

中間体生成物 6 : メチル3-[1-(3-アミノ-3-メチル-ブチル)-5-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ベンゾエート

【0041】

【化13】



【0042】

a)4-クロロ-安息香酸N'-(1-イミノ-エチル)-ヒドラジド

エタノール20mL中のナトリウムメトキシド1.09g (20ミリモル)をエタノール30mL中のアセトアミジン塩酸塩1.91g (20ミリモル)の溶液に添加する。その混合物を周囲温度で30分間攪拌し、次いで濾過する。濾液を4-クロロ安息香酸ヒドラジド2.3g (13.5ミリモル)と合わせ、周囲温度で一晩攪拌し、氷浴で冷却し、次いで濾過する。沈殿を冷エタノールで洗浄し、乾燥させる。黄色の固体。収量：1.45g (51%) ; 質量分光分析[M+H]<sup>+</sup>=212/214

b)3-(4-クロロ-フェニル)-5-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール

4-クロロ-安息香酸N'-(1-イミノ-エチル)-ヒドラジド6.10g (28.8ミリモル)を30分間にわたって180 に加熱する。冷却後に、生成物2.3gをクロロホルム中の再結晶により残渣から得る。母液を蒸発させ、続いて残渣を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=1:6)により精製して追加の生成物1.22gを得る。白色の固体。

収量：3.51g (63%) ; 質量分光分析[M+H]<sup>+</sup>=194/196

c)tert-ブチル{3-[3-(4-クロロ-フェニル)-5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-1,1-ジメチル-プロピル}-カルバメート

3-(4-クロロ-フェニル)-5-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール3.48g (18.0ミリモル)及びtert-ブチル(3-クロロ-1,1-ジメチル-プロピル)-カルバメート5.98g (27.0ミリモル)

を中間体生成物1c)について記載されたように反応させ、処理する。黄色の油。

収量：3.89g (57%) ; 質量分光分析[M+H]<sup>+</sup>=379/381

d)メチル3-[1-(3-アミノ-3-メチル-ブチル)-5-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ベンゾエート

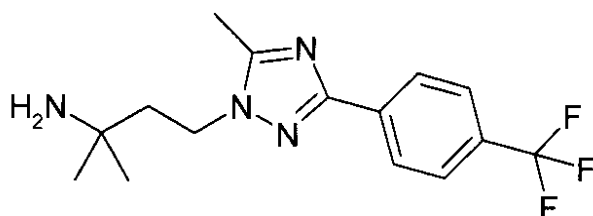
中間体生成物1d)について記載されたようにtert-ブチル{3-[3-(4-クロロ-フェニル)-5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-1,1-ジメチル-プロピル}-カルバメートから得た。

収量：3.65g (トリフルオロ酢酸塩) ; 質量分光分析[M+H]<sup>+</sup>=279/281

中間体生成物 7 : 1,1-ジメチル-3-[5-メチル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-プロピルアミン

【0043】

【化14】



【0044】

a)4-トリフルオロメチル-安息香酸N'-(1-イミノ-エチル)-ヒドラジド

4-(トリフルオロメチル)安息香酸ヒドラジド4.78g (23.4ミリモル)及びエチルアセトイミデート塩酸塩5.21g (42.1ミリモル)を中間体生成物1a)について記載されたように反応させる。

収量：6.02g ; 質量分光分析[M+H]<sup>+</sup>=246

b)5-メチル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾール

中間体生成物1b)について記載された方法と同様にして4-トリフルオロメチル-安息香酸N'-(1-イミノ-エチル)-ヒドラジド6.02g (24.6ミリモル)から調製した。白色の固体。

収量：4.76g (85%) ; 質量分光分析[M+H]<sup>+</sup>=228

c)tert-ブチル{1,1-ジメチル-3-[5-メチル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-プロピル}-カルバメート

目標化合物を中間体生成物1c)について記載された方法と同様にして5-メチル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾール4.90g (21.6ミリモル)及びtert-ブチル(3-クロロ-1,1-ジメチル-プロピル)-カルバメート7.17g (32.4ミリモル)から得る。白色の固体。収量：5.06g (57%) ; 質量分光分析[M+H]<sup>+</sup>=413

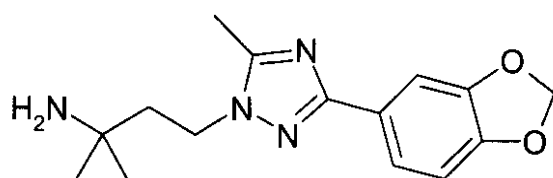
d)1,1-ジメチル-3-[5-メチル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-プロピルアミン

中間体生成物1d)について記載された方法と同様にしてtert-ブチル{1,1-ジメチル-3-[5-メチル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-プロピル}-カルバメートから調製した。白色の固体。収量：4.72g (トリフルオロ酢酸塩) ; 質量分光分析[M+H]<sup>+</sup>=313

中間体生成物 8 : 3-(3-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル-5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-1,1-ジメチル-プロピルアミン

【0045】

【化15】



10

20

30

40

50

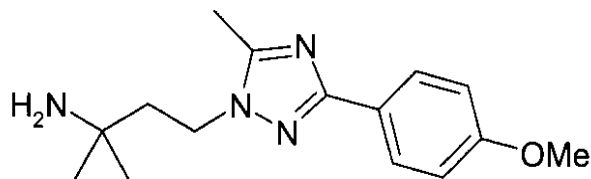
## 【 0 0 4 6 】

その調製を前記合成と同様にして行なう。質量分光分析[M+H]<sup>+</sup>=289

中間体生成物 9 : 3-[3-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-1,1-ジメチル-プロピルアミン

## 【 0 0 4 7 】

## 【 化 1 6 】



10

## 【 0 0 4 8 】

a) 4-メトキシ-安息香酸N'-(1-イミノ-エチル)-ヒドラジド

エタノール200mL中のナトリウム4.6g (0.20モル)を周囲温度でエタノール200mL中のエチルアセトイミデート塩酸塩25g (0.20モル)の溶液と合わせる。沈殿した塩化ナトリウムを吸引濾過し、4-メトキシ安息香酸ヒドラジド33.2g (0.20モル)を濾液に添加する。その反応混合物を周囲温度で一夜攪拌し、次いで冷却する。生成した沈殿を分離し、エタノール及びジエチルエーテルで洗浄する。収量：33.6g (81%) ; 融点範囲=179-181

b) 3-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール

20

4-メトキシ-安息香酸N'-(1-イミノ-エチル)-ヒドラジド33.6g (162ミリモル)を30分間にわたって180 に加熱する。冷却後、固化した融解物をクロロホルム250mLに溶解し、水酸化ナトリウム水溶液で繰り返し抽出する。水相を合わせ、クロロホルムで洗浄し、濾過し、氷酢酸の添加により酸性pHに調節する。沈殿した固体を吸引濾過し、水洗し、クロロホルム中で加熱することにより溶解する。溶媒を蒸発させ、残渣を濾過する。固体をクロロホルム及びジエチルエーテルで洗浄する。

収量：23.1g (75%) ; 融点範囲=169-171

c) 3-[3-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-1,1-ジメチル-プロピルアミン

目標化合物を3-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール21.4g (113ミリモル)と(3-クロロ-1,1-ジメチル-プロピル)-[1-フェニル-メチリデン]-アミン25g (119ミリモル)の反応から得る。生成物をアセトン100mLに溶解し、32%の塩酸水溶液8.5mLで酸性にし、冷却する。沈殿した塩酸塩を吸引濾過し、アセトン及びジエチルエーテルで洗浄する。

30

収量：20.3g ; 融点範囲=190-194

## 【 0 0 4 9 】

一般的方法 1 :

6-ベンジルオキシ-8-(2-エトキシ-2-ヒドロキシ-アセチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン 1ミリモル及びアミン 1ミリモルをテトラヒドロフラン5mL中で60 で15分間攪拌する。その混合物を 0 に冷却し、アルゴン雰囲気下でテトラヒドロフラン中のホウ水素化リチウムの 2モル溶液1.5mLを滴下して添加する。その混合物を 0 で15分間攪拌し、ジクロロメタン10mL及び水3mLと合わせ、周囲温度で更に 1時間攪拌し、次いでケイソウ土により濾過し、ジクロロメタンで溶離する。溶離液から溶媒を除き、必要により、残渣をクロマトグラフィーにより精製する。こうして得られたベンジルエーテルをメタノールに溶解し、触媒としてパラジウム/木炭(10%)を用いて2.5パールで周囲温度で水素化する。次いで触媒を分離して除き、粗生成物をクロマトグラフィー(逆相、0.1%のトリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル/水勾配)により精製する。

40

一般的方法 2 :

6-ベンジルオキシ-8-(2-エトキシ-2-ヒドロキシ-アセチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン 1ミリモル及びアミン 1ミリモルをエタノール5mL中で懸濁させ、70 に加熱する

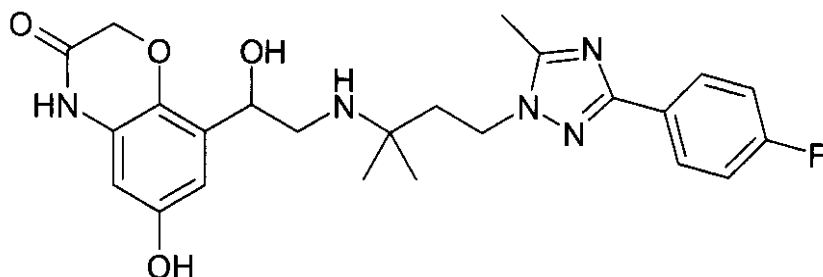
50

。得られる溶液を70 で1時間攪拌し、次いで周囲温度に冷却する。ホウ水素化ナトリウム113mg (3ミリモル)の添加後に、その混合物を周囲温度で3時間攪拌し、飽和炭酸カリウム溶液0.7mLと合わせ、更に30分間攪拌する。その混合物を酸化アルミニウム(塩基性)により濾過し、ジクロロメタン/メタノール=15:1で繰り返し洗浄し、蒸発させ、クロマトグラフィー(シリカゲル; 0-10%のメタノールを含むジクロロメタン:アンモニア=9:1)にかける。こうして得られたベンジルエーテルをメタノール10mLに溶解し、触媒としてパラジウム/木炭を用いて1バールの水素圧力で水素化する。次いで触媒を分離して除き、濾液を蒸発させる。

実施例1: 8-(2-{3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-1,1-ジメチル-プロピルアミノ}-1-ヒドロキシ-エチル)-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

【0050】

【化17】



【0051】

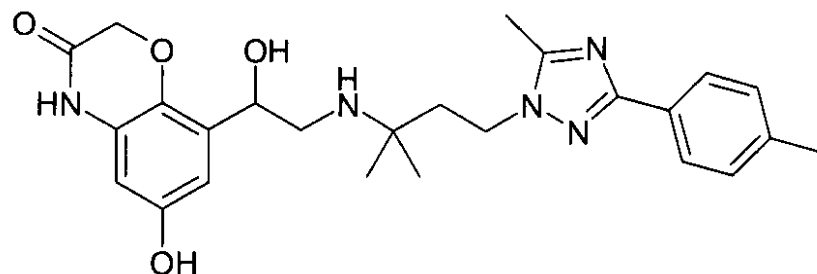
一般的方法1に従って6-ベンジルオキシ-8-(2-エトキシ-2-ヒドロキシ-アセチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンと3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-1,1-ジメチル-プロピルアミンの反応から得た。最終の精製をクロマトグラフィー(逆相、0.1%のトリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル/水勾配)により行なう。白色の固体。

収量: 134mg (29%、トリフルオロ酢酸塩); 質量分光分析[M+H]<sup>+</sup>=470

実施例2: 8-{2-[1,1-ジメチル-3-(5-メチル-3-p-トリル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-プロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

【0052】

【化18】



【0053】

一般的方法1に従って、6-ベンジルオキシ-8-(2-エトキシ-2-ヒドロキシ-アセチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンと1,1-ジメチル-3-(5-メチル-3-p-トリル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-プロピルアミンから調製した。明るいベージュ色の固体。

収量: 283mg (49%、トリフルオロ酢酸塩); 質量分光分析[M+H]<sup>+</sup>=466

実施例3: 8-(2-{1,1-ジメチル-3-[5-メチル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-プロピルアミノ}-1-ヒドロキシ-エチル)-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

【0054】

10

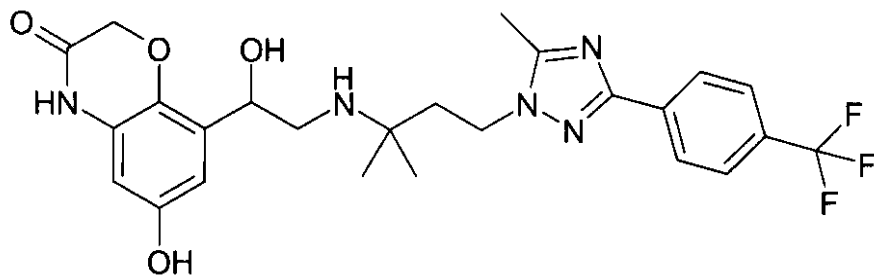
20

30

40

50

【化19】



【0055】

10

一般的方法1と同様にして、6-ベンジルオキシ-8-(2-エトキシ-2-ヒドロキシ-アセチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンと1,1-ジメチル-3-[5-メチル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-プロピルアミンから調製した。ベージュ色の固体。

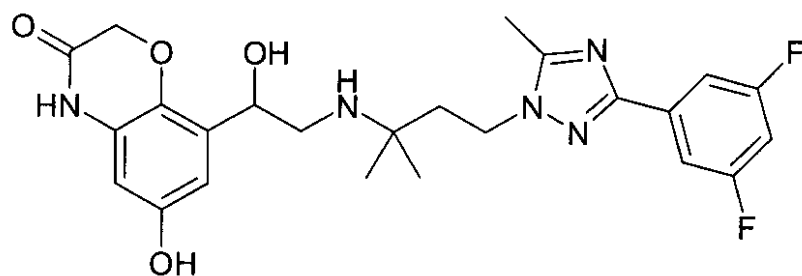
収量：234mg (37%、トリフルオロ酢酸塩)；質量分光分析[M+H]<sup>+</sup>=520

実施例4：8-(2-{3-[3-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-1,1-ジメチル-プロピルアミノ}-1-ヒドロキシ-エチル)-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

20

【0056】

【化20】



30

【0057】

一般的方法1に従って、6-ベンジルオキシ-8-(2-エトキシ-2-ヒドロキシ-アセチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンと3-[3-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-1,1-ジメチル-プロピルアミンから調製した。白色の固体。

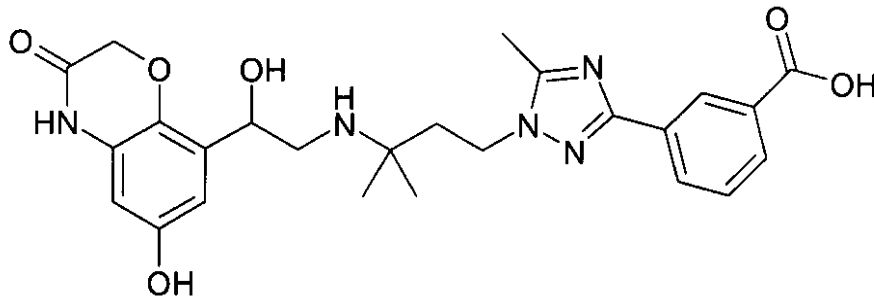
収量：208mg (35%、トリフルオロ酢酸塩)；質量分光分析[M+H]<sup>+</sup>=488

実施例5：3-(1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-5-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-安息香酸

40

【0058】

## 【化 2 1】



10

## 【 0 0 5 9】

a) メチル3-(1-{3-[2-(6-ベンジルオキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-5-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ベンゾエート

一般的方法 1 と同様にして、6-ベンジルオキシ-8-(2-エトキシ-2-ヒドロキシ-アセチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンとメチル-3-[1-(3-アミノ-3-メチル-ブチル)-5-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-ベンゾエートから調製した。最終の精製をクロマトグラフィー（逆相、0.1%のトリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル/水勾配）により行なう。

収量：550 mg（77%、トリフルオロ酢酸塩）；質量分光分析[M+H]<sup>+</sup>=510

20

b) 3-(1-{3-[2-(6-ベンジルオキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-5-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-安息香酸

メタノール10mL中のメチル3-(1-{3-[2-(6-ベンジルオキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-5-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ベンゾエートトリフルオロ酢酸塩550mg（0.72ミリモル）の溶液を2モルの水酸化ナトリウム溶液2mLと合わせ、30分間還流する。メタノールを蒸留して除いた後に、水5mL、n-ブタノール10mL及び酢酸5mLを添加する。生成した沈殿を吸引濾過し、ジエチルエーテルで洗浄する。褐色の固体。

収量：300 mg（56%、トリフルオロ酢酸塩）；質量分光分析[M+H]<sup>+</sup>=586

30

c) 3-(1-{3-[2-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-5-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-安息香酸

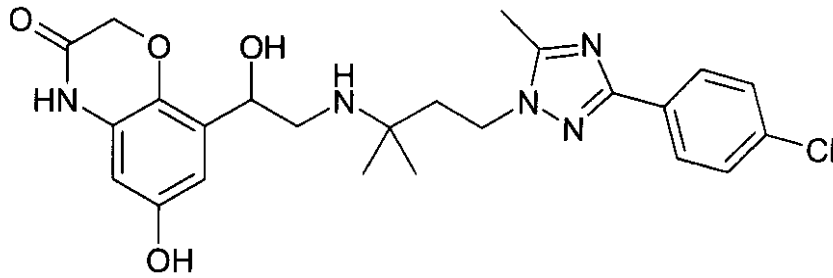
3-(1-{3-[2-(6-ベンジルオキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-メチル-ブチル}-5-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-安息香酸トリフルオロ酢酸塩250mg（0.36ミリモル）をメタノール5mLに溶解し、パラジウム/木炭（10%）の存在下で周囲温度で2.5バールの水素圧力で水素化する。触媒を吸引濾過し、濾液を蒸発させ、残渣をクロマトグラフィー（逆相、0.1%のトリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル/水勾配）により精製する。黄色の固体。収量：62 mg（28%、トリフルオロ酢酸塩）；質量分光分析[M+H]<sup>+</sup>=496

40

実施例 6：8-(2-{3-[3-(4-クロロ-フェニル)-5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-1,1-ジメチル-プロピルアミノ}-1-ヒドロキシ-エチル)-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

## 【 0 0 6 0】

【化22】



【0061】

10

a) 6-ベンジルオキシ-8-(2- {3-[3-(4-クロロ-フェニル)-5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-1,1-ジメチル-プロピルアミノ} -1-ヒドロキシ-エチル)- 4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

一般的方法1と同様にして、6-ベンジルオキシ-8-(2-エトキシ-2-ヒドロキシ-アセチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンと3-[3-(4-クロロ-フェニル)-5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-1,1-ジメチル-プロピルアミンから調製した。粗生成物をクロマトグラフィー（逆相、0.1%のトリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル/水勾配）により精製する。

収量：550 mg（80%、トリフルオロ酢酸塩）；質量分光分析[M+H]<sup>+</sup>=576

8-(2- {3-[3-(4-クロロ-フェニル)-5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-1,1-ジメチル-プロピルアミノ} -1-ヒドロキシ-エチル)-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

20

6-ベンジルオキシ-8-(2- {3-[3-(4-クロロ-フェニル)-5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-1,1-ジメチル-プロピルアミノ} -1-ヒドロキシ-エチル)- 4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン550mg（0.80ミリモル）をジクロロメタン3mLに溶解し、-78℃に冷却する。ジクロロメタン中の三臭化ホウ素の1モル溶液2mLを滴下して添加し、その混合物を周囲温度に加熱する。それをこの温度で10分間攪拌し、次いでジクロロメタン10mL及び水3mLと合わせ、30分間攪拌する。それをケイソウ土により濾過し、ジクロロメタン及びメタノールで溶離する。溶離液を蒸発させ、残渣をクロマトグラフィー（逆相、0.1%のトリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル/水勾配）により精製する。白色の固体。

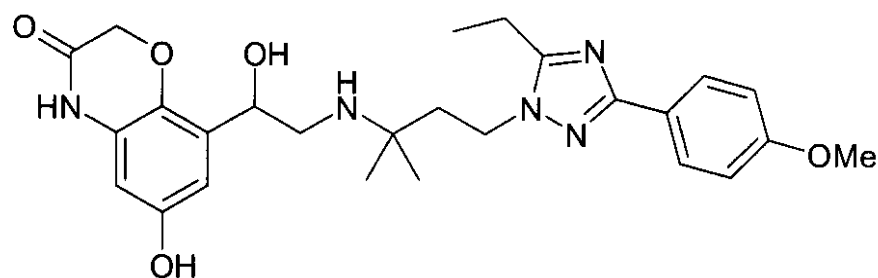
30

収量：29 mg（6%、トリフルオロ酢酸塩）；質量分光分析[M+H]<sup>+</sup>=486/8

実施例7：8-(2- {3-[5-エチル-3-(4-メトキシ-フェニル)- [1,2,4]トリアゾール-1-イル]-1,1-ジメチル-プロピルアミノ} -1-ヒドロキシ-エチル)-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

【0062】

【化23】



40

【0063】

一般的方法1に従って、6-ベンジルオキシ-8-(2-エトキシ-2-ヒドロキシ-アセチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンと3-[5-エチル-3-(4-メトキシ-フェニル)- [1,2,4]トリアゾール-1-イル]-1,1-ジメチル-プロピルアミンから調製した。

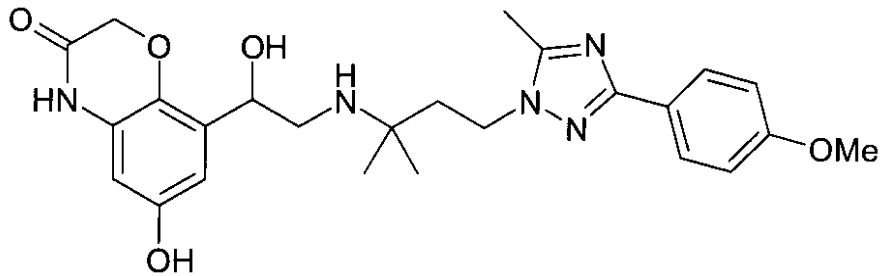
50

収量：267mg (44%、トリフルオロ酢酸塩)；質量分光分析[M+H]<sup>+</sup>=496

実施例 8：6-ヒドロキシ-8-(1-ヒドロキシ-2-{3-[3-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-1,1-ジメチル-プロピルアミノ}-エチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

【0064】

【化24】



10

【0065】

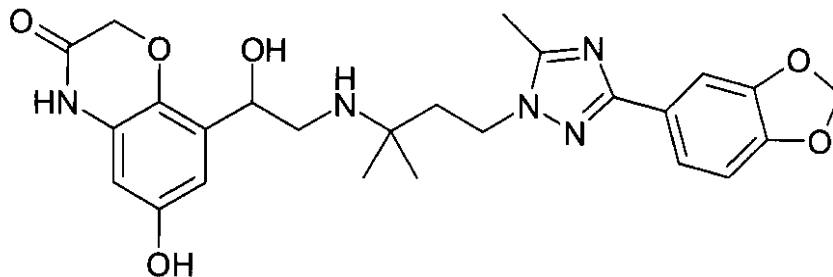
一般的方法2に従って、6-ベンジルオキシ-8-(2-エトキシ-2-ヒドロキシ-アセチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンと3-[3-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-1,1-ジメチル-プロピルアミンから調製した。収量：217mg (45%)；質量分光分析[M+H]<sup>+</sup>=482

実施例 9：8-{2-[3-(3-ベンゾ[1,3]ジオキサソール-5-イル-5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-1,1-ジメチル-プロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

20

【0066】

【化25】



30

【0067】

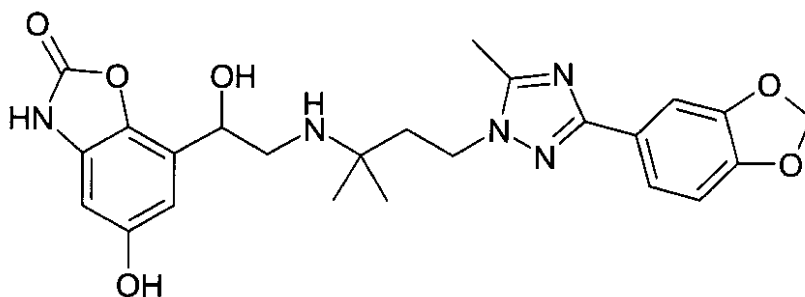
一般的方法2に従って、6-ベンジルオキシ-8-(2-エトキシ-2-ヒドロキシ-アセチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンと3-(3-ベンゾ[1,3]ジオキサソール-5-イル-5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-1,1-ジメチル-プロピルアミンから調製した。収量：236mg (48%)；質量分光分析[M+H]<sup>+</sup>=496

実施例10：7-{2-[3-(3-ベンゾ[1,3]ジオキサソール-5-イル-5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-1,1-ジメチル-プロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-5-ヒドロキシ-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン

40

【0068】

【化26】



50

## 【 0 0 6 9 】

a) 7-アセチル-5-ベンジルオキシ-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン

ホスゲン52g (0.53モル) を20~40 のピリジン800mL中の1-(3-アミノ-5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン121g (0.47モル) の溶液にパイプ輸送する。その反応混合物を2時間にわたって50 に加熱し、次いで氷に注ぎ、濃塩酸で酸性にする。赤みを帯びた褐色の固体を単離し、これを活性炭を添加したエタノールから繰り返し再結晶する。

収量：67.5g (51%) ; 融点範囲：163-166

b) 5-ベンジルオキシ-7-(2-エトキシ-2-ヒドロキシ-アセチル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン

7-アセチル-5-ベンジルオキシ-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン20g (71ミリモル) 及び二酸化セレン8g (72ミリモル) をジオキサン100mL及び水3.1mL中で、攪拌しながら活性炭の存在下で8時間還流する。固体を濾過し、溶媒を蒸留して除き、残渣をエタノール50mLと合わせる。その混合物を15分間還流し、次いで活性炭により濾過する。冷却後に沈殿した固体を3時間後に吸引濾過し、エタノール及びジエチルエーテルで洗浄する。

収量：7g (29%) ; 融点範囲：140-143

## 【 0 0 7 0 】

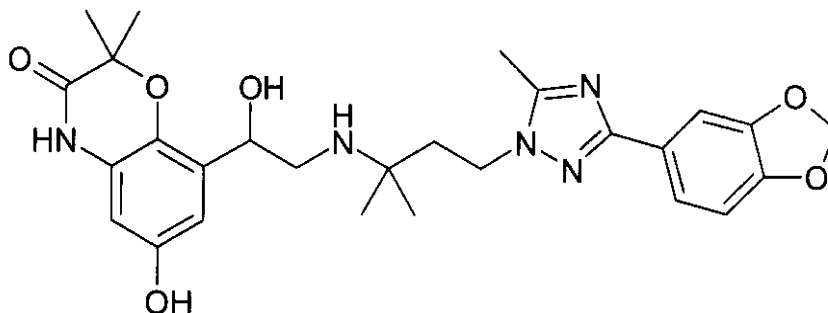
c) 7-{2-[3-(3-ベンゾ[1,3]ジオキサソール-5-イル-5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-1,1-ジメチル-プロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-5-ヒドロキシ-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン

5-ベンジルオキシ-7-(2-エトキシ-2-ヒドロキシ-アセチル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン72mg (0.5ミリモル) 及び3-(3-ベンゾ[1,3]ジオキサソール-5-イル-5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-1,1-ジメチル-プロピルアミン144mg (0.5ミリモル) をエタノール8mL中で90分間にわたって80 で攪拌する。周囲温度に冷却した後、ホウ水素化ナトリウム19mg (0.5ミリモル) を添加し、その混合物を周囲温度で2時間攪拌する。それを1N塩酸で酸性にし、10分間攪拌し、次いで炭酸カリウム溶液でアルカリ性にする。その混合物を酢酸エチルで希釈し、ケイソウ土により濾過し、その時間中に水性成分を分離する。残っている有機相を蒸発させ、残渣をクロマトグラフィーにより精製する。こうして得られたベンジルエーテルをエタノールに溶解し、触媒としてパラジウム/木炭(10%)を用いて2.5バルで周囲温度で水素化する。次いで触媒を分離して除き、粗生成物をクロマトグラフィー(逆相、0.1%のトリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル/水勾配)により精製する。収量：8mg (3%、トリフルオロ酢酸塩) ; 質量分光分析[M+H]<sup>+</sup>=482

実施例11：8-{2-[3-(3-ベンゾ[1,3]ジオキサソール-5-イル-5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-1,1-ジメチル-プロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-6-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

## 【 0 0 7 1 】

## 【 化 2 7 】



## 【 0 0 7 2 】

a) N-(3-アセチル-5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-フェニル)-2-ブromo-2-メチル-プロピオンアミド

2-ブromo-2-メチル-プロピオニルクロリド4.64g (25ミリモル) を5-20 でピリジン20m

10

20

30

40

50

L中の1-(3-アミノ-5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-フェニル)-エタノン5.15g (20ミリモル)の溶液に滴下して添加する。添加が終了した後に、その混合物を15分間攪拌し、氷水及び酢酸エチル100mLと合わせ、濃塩酸で酸性にする。有機相を分離し、水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥させる。溶媒を蒸留して除いた後に、残渣をジエチルエーテル/石油エーテル混合物から結晶化する。

収量：6.8g (84%)；融点範囲：88-90

b)8-アセチル-6-ベンジルオキシ-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

N-(3-アセチル-5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-フェニル)-2-ブromo-2-メチル-プロピオンアミド6.60g (16.2ミリモル)及び炭酸カリウム2.76g (20ミリモル)をアセトニトリル70mL中で還流温度で1時間攪拌する。固体を吸引濾過し、濾液を蒸発させ、残渣を酢酸エチル30mLと合わせる。更に濾過し、溶媒を蒸留により除いた後に、粗生成物を少量のメタノールから結晶化する。

収量：1.00g (19%)；質量分光分析[M+H]<sup>+</sup>=326；融点範囲=148-150

c)6-ベンジルオキシ-8-(2-エトキシ-2-ヒドロキシ-アセチル)-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

実施例10b)について記載された方法と同様にして、その調製を8-アセチル-6-ベンジルオキシ-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンから行なう。

d)8-{2-[3-(3-ベンゾ[1,3]ジオキサソール-5-イル-5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-1,1-ジメチル-プロピルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-6-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

一般的方法1に従って、6-ベンジルオキシ-8-(2-エトキシ-2-ヒドロキシ-アセチル)-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン385mg (1ミリモル)及び3-(3-ベンゾ[1,3]ジオキサソール-5-イル-5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-1,1-ジメチル-プロピルアミン402mg (1ミリモル)から調製した。

収量：37mg (6%、トリフルオロ酢酸塩)；質量分光分析[M+H]<sup>+</sup>=524

【0073】

式1の化合物を投与するのに適した製剤として、例えば、錠剤、カプセル、座薬、溶液、粉末等が挙げられる。一種以上の医薬活性化合物の含量は全体としての組成物の0.05重量%から90重量%まで、好ましくは0.1重量%から50重量%までの範囲であるべきである。好適な錠剤は、例えば、一種以上の活性物質を既知の賦形剤、例えば、不活性希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はラクトース、崩壊剤、例えば、トウモロコシ澱粉又はアルギン酸、バインダー、例えば、澱粉又はゼラチン、滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム又はタルク、及び/又は放出を遅延するための薬剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、セルロースアセテートフタレート、又はポリ酢酸ビニルと混合することにより得られてもよい。錠剤はまた幾つかの層を含んでもよい。

それ故、被覆錠剤は錠剤と同様にして製造されたコアを錠剤被覆物に通常使用される物質、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で被覆することにより調製し得る。遅延放出を得、又は不適合性を防止するために、コアはまた幾つかの層からなってもよい。同様に、錠剤被覆物は、おそらく錠剤について上記された賦形剤を使用して、遅延放出を得るために幾つかの層からなってもよい。

本発明の活性物質又は活性物質の組み合わせを含むシロップは更に甘味料、例えば、サッカリン、シクラメート、グリセロール又は糖及び風味増強剤、例えば、風味料、例えば、バニリン又はオレンジエキスを含んでもよい。それらはまた懸濁アジュバント又は増粘剤、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、湿潤剤、例えば、脂肪アルコールとエチレンオキサイドの縮合生成物、又はp-ヒドロキシベンゾエートの如き防腐剤を含んでもよい。

【0074】

溶液は通常の方法で、例えば、必要により乳化剤及び/又は分散剤を使用して、等張剤、防腐剤、例えば、p-ヒドロキシベンゾエート又は安定剤、例えば、エチレンジアミンテトラ酢酸のアルカリ金属塩の添加により調製されるが、水が希釈剤として使用される場合

10

20

30

40

50

には、例えば、有機溶媒が必要により可溶化剤又は溶解助剤として使用されてもよく、溶液が注射バイアルもしくはアンプル又は注入びんに移されてもよい。

一種以上の活性物質又は活性物質の組み合わせを含むカプセルは、例えば、活性物質を不活性担体、例えば、ラクトース又はソルビトールと混合し、それらをゼラチンカプセルに詰めることにより調製されてもよい。

好適な座薬は、例えば、この目的に用意された担体、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と混合することによりつくられてもよい。

使用し得る賦形剤として、例えば、水、医薬上許される有機溶媒、例えば、パラフィン（例えば、石油留分）、植物油（例えば、落花生油又はゴマ油）、一官能性又は多官能性アルコール（例えば、エタノール又はグリセロール）、担体、例えば、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、高度に分散されたケイ酸及びケイ酸塩）、糖（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、使用済み亜硫酸塩液、メチルセルロース、澱粉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）が挙げられる。

経口使用のために、錠剤は明記された担体に加えて、種々の付加的な物質、例えば、澱粉、好ましくはジャガイモ澱粉、ゼラチン等と一緒に添加剤、例えば、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム及びリン酸二カルシウムを明らかに含んでもよい。滑剤、例えば、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がまた錠剤を製造するのに使用されてもよい。水性懸濁液の場合には、活性物質が上記賦形剤に加えて種々の風味増強剤又は着色剤と合わされてもよい。

#### 【0075】

本発明の呼吸系の病気の治療のための式1の化合物の好ましい使用において、吸入に適している製剤又は医薬製剤を使用することが特に好ましい。吸入可能な製剤として、吸入可能な粉末、噴射剤を含む計量投薬エアロゾル又は噴射剤を含まない吸入可能な溶液が挙げられる。本発明の範囲内で、噴射剤を含まない吸入可能な溶液という用語はまた濃厚物又は無菌のすぐ使用できる吸入可能な溶液を含む。本発明の範囲内で使用し得る製剤が明細書の次の部分に更に詳しく記載される。

本発明に従って使用し得る吸入可能な粉末は1をそれ自体で、又は好適な生理学上許される賦形剤と混合して含んでもよい。

活性物質1が生理学上許される賦形剤と混合して存在する場合、下記の生理学上許される賦形剤が本発明のこれらの吸入可能な粉末を調製するに使用し得る：単糖類（例えば、グルコース又はアラビノース）、二糖類（ラクトース、サッカロース、マルトース）、オリゴ糖及び多糖類（例えば、デキストラン）、ポリアルコール（例えば、ソルビトール、マンニトール、キシリトール）、塩（例えば、塩化ナトリウム、炭酸カルシウム）又はこれらの賦形剤の混合物。単糖類又は二糖類が使用されることが好ましいが、特に、排他的ではなく、水和物の形態の、ラクトース又はグルコースの使用が好ましい。本発明の目的のために、ラクトースが特に好ましい賦形剤であるが、ラクトース-水和物が最も特に好ましい。本発明の吸入可能な粉末の範囲内で、賦形剤は250  $\mu\text{m}$ まで、好ましくは10~150  $\mu\text{m}$ 、最も好ましくは15~80  $\mu\text{m}$ の最大平均粒子サイズを有する。或る場合には、1~9  $\mu\text{m}$ の平均粒子サイズを有する一層微細な賦形剤フラクションを上記賦形剤に添加することが適当と考えられるかもしれない。これらの一層微細な賦形剤はまた先にリストされた吸入可能な賦形剤の群から選ばれる。最後に、本発明の吸入可能な粉末を調製するために、好ましくは0.5~10  $\mu\text{m}$ 、更に好ましくは1~5  $\mu\text{m}$ の平均粒子サイズを有する、微粉碎された活性物質1が、賦形剤混合物に添加される。成分を粉碎し、微粉碎し、最後に一緒に混合することによる本発明の吸入可能な粉末の製造方法が従来技術により知られている。

本発明の吸入可能な粉末は従来技術により知られている吸入器を使用して投与し得る。

#### 【0076】

本発明の噴射剤ガスを含む吸入エアロゾルは噴射剤ガスに溶解され、又は分散形態の、化合物1を含んでもよい。吸入エアロゾルを調製するのに使用し得る噴射剤ガスが従来技

術により知られている。好適な噴射剤ガスは炭化水素、例えば、n-プロパン、n-ブタン又はイソブタン及びハロ炭化水素、例えば、メタン、エタン、プロパン、ブタン、シクロプロパン又はシクロブタンのフッ素化誘導体の中から選ばれる。上記噴射剤ガスはそれら自体で、又は一緒に混合して使用し得る。特に好ましい噴射剤ガスはTG134a及びTG227並びにこれらの混合物から選ばれるハロゲン化アルカン誘導体である。

噴射剤誘導吸入エアロゾルはまたその他の成分、例えば、補助溶媒、安定剤、表面活性剤、酸化防止剤、滑剤及びpH調節剤を含んでもよい。全てのこれらの成分が当業界で知られている。

上記噴射剤誘導吸入エアロゾルは当業界で知られている吸入器(MDI=計量投薬吸入器)を使用して投与し得る。

更に、本発明の活性物質<sub>1</sub>は噴射剤を含まない吸入可能な溶液及び懸濁液の形態で投与されてもよい。使用される溶媒は水性又はアルコール性、好ましくはエタノール性溶液であってもよい。溶媒は水それ自体又は水とエタノールの混合物であってもよい。水と較べてエタノールの相対比率は制限されないが、最高が好ましくは70容量%まで、更に好ましくは60容量%まで、最も好ましくは30容量%までである。容積の残部は水から構成される。<sub>1</sub>を含む溶液又は懸濁液は好適な酸を使用して2~7、好ましくは2~5のpHに調節される。pHは無機酸又は有機酸から選ばれる酸を使用して調節し得る。特に好適な無機酸の例として、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸及び/又はリン酸が挙げられる。特に好適な有機酸の例として、アスコルビン酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、酢酸、ギ酸及び/又はプロピオン酸等が挙げられる。好ましい無機酸は塩酸及び硫酸である。活性物質の一種と酸付加塩を既に生成した酸を使用することがまた可能である。有機酸のうち、アスコルビン酸、フマル酸及びコハク酸が好ましい。所望により、特にそれらの酸性化特性に加えてその他の性質、例えば、風味料、酸化防止剤又は錯生成剤としての性質を有する酸、例えば、クエン酸又はアスコルビン酸の場合には、上記酸の混合物が使用されてもよい。本発明によれば、塩酸を使用してpHを調節することが特に好ましい。

#### 【0077】

所望により、安定剤又は錯生成剤としての、エドト酸(EDTA)又はその既知の塩の一種、エドト酸ナトリウムの添加がこれらの製剤で省かれてもよい。その他の実施態様はこの化合物又はこれらの化合物を含んでもよい。好ましい実施態様において、エドト酸ナトリウムを基準とする含量は100mg/ml未満、好ましくは50mg/100ml未満、更に好ましくは20mg/100ml未満である。一般に、エドト酸ナトリウムの含量が0~10mg/100mlである吸入可能な溶液が好ましい。

補助溶媒及び/又はその他の賦形剤が噴射剤を含まない吸入可能な溶液に添加されてもよい。好ましい補助溶媒はヒドロキシル基又はその他の極性基を含むもの、例えば、アルコール、特にイソプロピルアルコール、グリコール、特にプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリコールエーテル、グリセロール、ポリオキシエチレンアルコール及びポリオキシエチレン脂肪酸エステルである。この文脈における賦形剤及び添加剤という用語は活性物質ではないが、活性物質製剤の定性特性を改良するために生理学上好適な溶媒中で一種以上の活性物質とともに製剤化し得るあらゆる薬理学上許される物質を表す。これらの物質は薬理学的効果を有さず、又は、所望の治療に関して、認められる望ましくない薬理学的効果を有さず、もしくは望ましくない薬理学的効果を少なくともも有しないことが好ましい。賦形剤及び添加剤として、例えば、表面活性剤、例えば、大豆レシチン、オレイン酸、ソルビタンエステル、例えば、ポリソルベート、ポリビニルピロリドン、その他の安定剤、錯生成剤、酸化防止剤及び/又は防腐剤(これらは完成医薬製剤の貯蔵寿命を保証又は延長する)、風味料、ビタミン及び/又は当業界で知られているその他の添加剤が挙げられる。添加剤として、薬理学上許される塩、例えば、等張剤としての塩化ナトリウムがまた挙げられる。

好ましい賦形剤として、酸化防止剤、例えば、アスコルビン酸(それがpHを調節するために既に使用されなかったことを条件とする)、ビタミンA、ビタミンE、トコフェロー

10

20

30

40

50

ル並びに人体中で生じる同様のビタミン及びプロビタミンが挙げられる。

防腐剤が製剤を病原体による汚染から保護するために使用されてもよい。好適な防腐剤は当業界で知られているもの、特にセチルピリジニウムクロリド、塩化ベンザルコニウム又は安息香酸もしくはベンゾエート、例えば、従来技術により知られている濃度の安息香酸ナトリウムである。上記防腐剤は好ましくは50mg/100mlまで、更に好ましくは5~20mg/100mlの濃度で存在する。

好ましい製剤は、溶媒水及び活性物質 1 に加えて、塩化ベンザルコニウム及びエデト酸ナトリウムのみを含む。

【0078】

別の好ましい実施態様において、エデト酸ナトリウムが存在しない。

10

本発明の化合物の用量は当然に投与の方法及び治療されている病気に高度に依存する。吸入により投与される場合、式 1 の化合物は  $\mu$  g 範囲の用量でさえも高い効力を特徴とする。式 1 の化合物はまた  $\mu$  g 範囲より上で有効に使用し得る。その場合、用量は、例えば、ミリグラム範囲であってもよい。

別の局面において、本発明は上記医薬製剤そのもの（これらはそれらが式 1 の化合物を含むことを特徴とする）、特に好ましくは吸入により投与される上記医薬製剤に関する。

下記の製剤の実施例は本発明を説明するが、その範囲を限定しない。

A) アンブル溶液

式 <u>1</u> の活性物質	25mg
塩化ナトリウム	50mg
注射用の水	5ml

20

活性物質を水にそれ自体のpH又は必要により5.5~6.5のpHで溶解し、塩化ナトリウムを添加してそれを等張性にする。得られた溶液を濾過して発熱物質を除き、濾液を無菌条件下でアンブルに移し、次いでこれらを滅菌し、融着によりシールする。アンブルは活性物質5mg、25mg及び50mgを含む。

【0079】

B) 計量投薬エアロゾル（懸濁液）

式 <u>1</u> の活性物質	0.3重量%
ソルビトラントリオレエート	0.6重量%
HFA134A:HFA227 2:1	99.1重量%

30

懸濁液を計量弁を備えた通常のエアロゾル容器に移す。懸濁液50  $\mu$  lが噴霧当り送出されることが好ましい。活性物質はまた所望により一層高い用量で計量されてもよい。

C) 計量投薬エアロゾル（溶液）

式 <u>1</u> の活性物質	0.3重量%
無水エタノール	20重量%
HCl水溶液0.01モル/l	2.0重量%
HFA134A	77.7重量%

その溶液を通常の方法で個々の成分と一緒に混合することにより生成する。

D) 吸入可能な粉末

式 <u>1</u> の活性物質	80 $\mu$ g
ラクトース一水和物	10mg添加

40

吸入用の粉末を通常の方法で個々の成分と一緒に混合することにより生成する。

## フロントページの続き

- (74)代理人 100114007  
弁理士 平山 孝二
- (72)発明者 コネツキー インゴ  
ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 7 ヴァルトハウゼン ミューレルヴェーク 9
- (72)発明者 ブーイスー ティエリー  
ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 7 ヴァルトハウゼン ベルグルーベンヴェーク ヌンメル 2 1
- (72)発明者 ヘンケ クリシュトフ  
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 8 インゲルハイム テュルニールシュトラッセ 4 3
- (72)発明者 シュナップ アンドレアス  
ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ エシュタープーフ 5

審査官 大野 晃

- (56)参考文献 国際公開第2005/013992(WO, A1)  
特表2005-502608(JP, A)  
国際公開第2004/016601(WO, A1)  
国際公開第2005/013945(WO, A1)  
国際公開第2004/087142(WO, A1)  
特表2003-533448(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 413/12  
C07D 413/14  
CAplus(STN)  
REGISTRY(STN)