

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5603770号
(P5603770)

(45) 発行日 平成26年10月8日 (2014. 10. 8)

(24) 登録日 平成26年8月29日 (2014. 8. 29)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/04 (2006. 01)

C O 7 D 401/04 C S P

A 6 1 K 31/496 (2006. 01)

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/454 (2006. 01)

A 6 1 K 31/454

C O 7 D 413/12 (2006. 01)

C O 7 D 413/12

A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5377

請求項の数 5 (全 93 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-509818 (P2010-509818)
(86) (22) 出願日 平成20年5月29日 (2008. 5. 29)
(65) 公表番号 特表2010-528089 (P2010-528089A)
(43) 公表日 平成22年8月19日 (2010. 8. 19)
(86) 国際出願番号 PCT/EP2008/056573
(87) 国際公開番号 W02008/145681
(87) 国際公開日 平成20年12月4日 (2008. 12. 4)
審査請求日 平成23年5月27日 (2011. 5. 27)
(31) 優先権主張番号 07109376.9
(32) 優先日 平成19年5月31日 (2007. 5. 31)
(33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 503385923
ベーリンガー インゲルハイム インター
ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
シュレンクテル ハフツング
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
ハイム アム ライン ビンガー シュト
ラーセ 1 7 3
(74) 代理人 100092093
弁理士 辻居 幸一
(74) 代理人 100082005
弁理士 熊倉 禎男
(74) 代理人 100084009
弁理士 小川 信夫
(74) 代理人 100084663
弁理士 箱田 篤

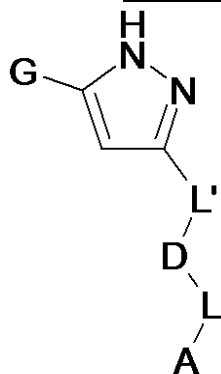
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 C C R 2 受容体拮抗薬およびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I a ')



(I a ')

(式中、

A は、

1 個または複数の - C₁ ~ C₄ - アルキルで置換されていてもよい - ピペリジニル；1 個または複数の - C₁ ~ C₄ - アルキル、 - シクロヘキシル、 - ベンジルで置換されてい
てもよい - モルホリニル；あるいは、1 個または複数の - C₁ ~ C₄ - アルキルで置換されていてもよい - ピペラジニルであり、

L は、
単結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ から選択される連結基であり、
 D は、
原子ZおよびZ'を含む6員の飽和環であり、Zは、CおよびNから選択され、Dは、Z
を介してLに、およびZ'を介してL'にそれぞれ結合し、Z'は窒素であり、
 L' は、
単結合であり、
 G は、
 $-\text{F}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ から選択され
る1個または複数の基で置換された-フェニルである)

10

の化合物であって、それらの個々の光学異性体、それらの個々の光学異性体の混合物、またはラセミ化合物の形態、ならびに薬理的に許容できる酸とのそれらの酸付加塩の形態、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物の形態であってもよい化合物。

【請求項2】

A が、
-ピペリジン-1-イル、-ピペリジン-3-イル、-1-メチル-ピペリジン-2-イル、
-1-メチル-ピペリジン-3-イル、-1-エチル-ピペリジン-3-イル、-1
-プロピル-ピペリジン-3-イル、-1-i-プロピル-ピペリジン-3-イル、-1
-メチル-ピペリジン-4-イル、-モルホリン-4-イル、-4-i-プロピル-モル
ホリン-2-イル、-4-シクロヘキシル-モルホリン-2-イル、-4-ベンジル-モ
ルホリン-2-イル、-4-メチル-モルホリン-2-イル、-4-メチル-モルホリン
-3-イル、-1-メチル-ピペラジン-4-イル、-1-i-プロピル-ピペラジン-
3-イル、-1-i-プロピル-4-メチル-ピペラジン-3-イルから選択される基で
あり、

20

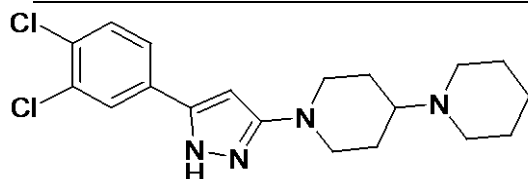
G が、
-4-ブromo-フェニル、-3-クロロ-フェニル、-4-クロロ-フェニル、-3,4
-ジクロロ-フェニル、-3,5-ジクロロ-フェニル、-2,3-ジクロロ-フェニル
、-2,4-ジクロロ-フェニル、-2,5-ジクロロ-フェニル、-3,5-ジ-トリ
フルオロメチル-フェニル、-3-トリフルオロメチル-フェニル、-3-フルオロ-5
-トリフルオロメチル-フェニル、-3-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル、
-3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル、-3-イソプロピル-フェニル、
-4-イソプロピル-フェニル、-3,5-ジメトキシ-フェニル、-3-クロロ-4-メ
トキシ-フェニル、-2-メチル-4-クロロ-フェニルから選択される基である、
 請求項1に記載の式(I a')の化合物であって、それらの個々の光学異性体、それらの
 個々の光学異性体の混合物、またはラセミ化合物の形態、ならびに薬理的に許容できる
 酸とのそれらの酸付加塩の形態、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物の形態
 であってもよい化合物。

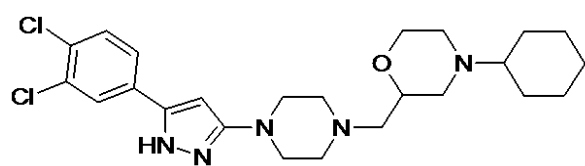
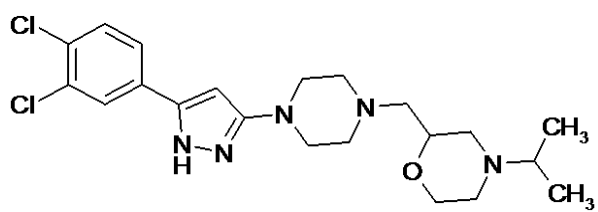
30

【請求項3】

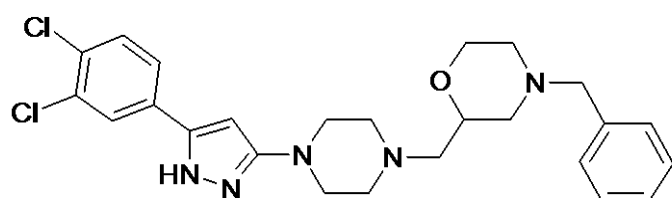
下記から選択される、請求項1または2に記載の式(I a')の化合物：

40

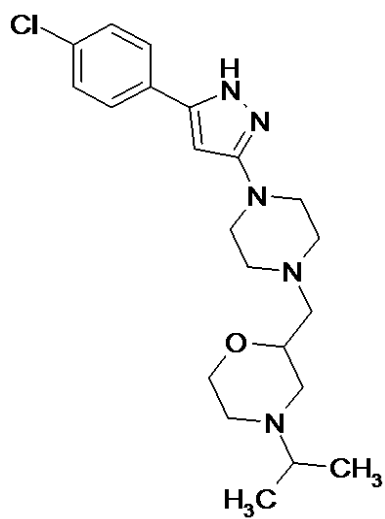




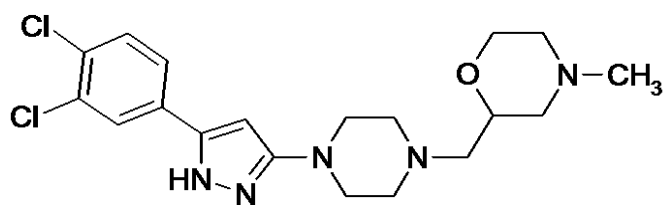
10



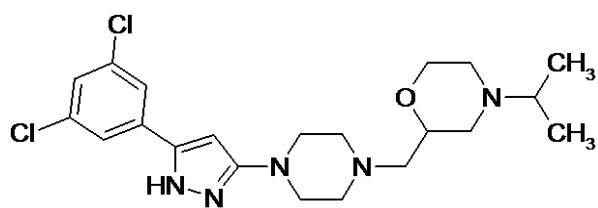
20

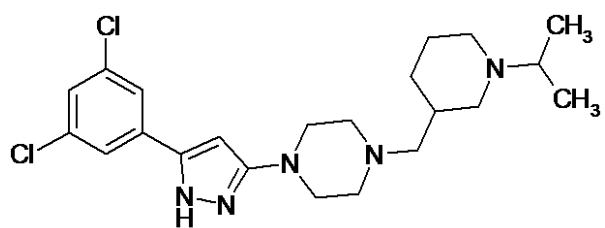
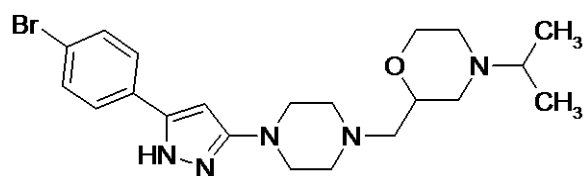


30

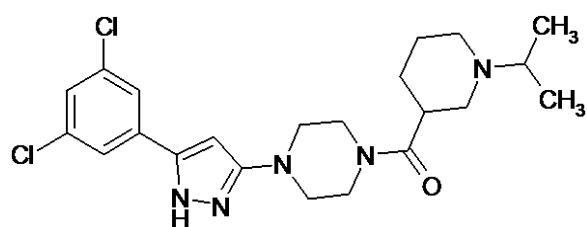


40

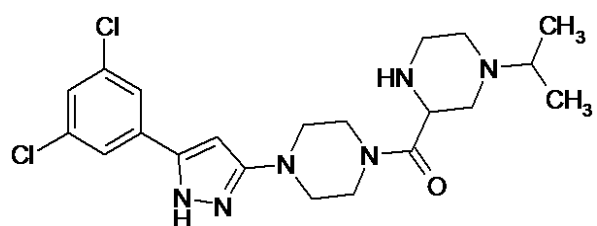
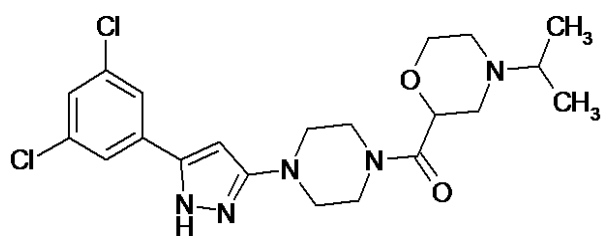




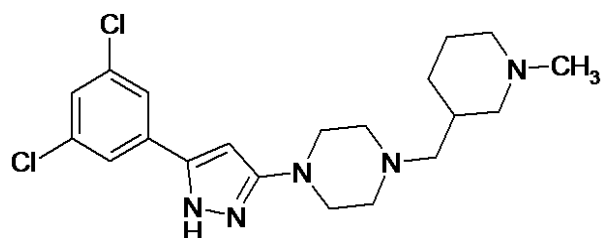
10



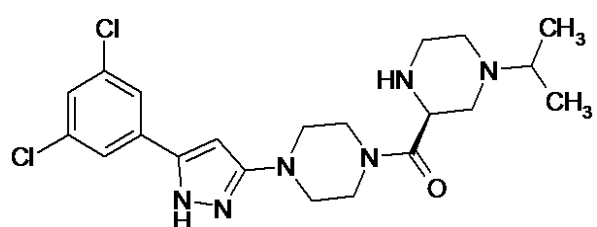
20



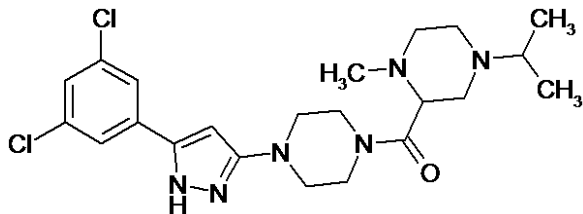
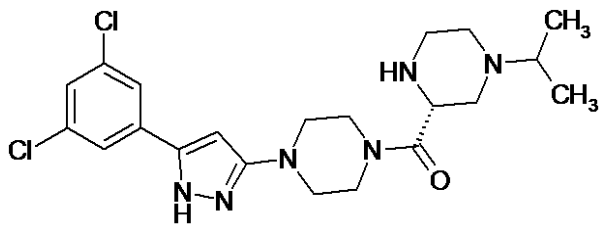
30



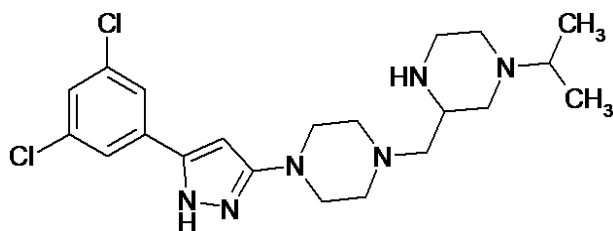
40



50



10



20

【請求項 4】

請求項 1 から 3 までのいずれかに記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 5】

変形性関節症または糖尿病性ネフロパシーの治療用の薬剤を作製するための、請求項 1 から 3 までのいずれかに記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、CCR2（CCケモカイン受容体2）に対する新規な拮抗薬、ならびに、症状および疾患、特に喘息およびCOPD等の肺疾患の治療用の薬剤を提供するためのその使用に関する。

30

【背景技術】

【0002】

数多くの症状および疾患が炎症過程を伴うことは、広く認められている。そのような炎症は、単球からの分化により形成されるマクロファージの活動により決定的に誘発および/または促進される。また、単球は、例えば、膜内在CCR2の高度発現により特徴付けられ、一方、マクロファージにおけるCCR2発現はより低い。CCR2は、単球走化性タンパク質（MCP-1、MCP-2、MCP-3、MCP-4）の勾配に沿って炎症に向かう単球の動きとして説明することができる単球移動の決定的な調節因子である。

40

【0003】

したがって、マクロファージ誘引炎症を低減するためには、単球が炎症領域に向かって移動してマクロファージに転換するよう誘発される可能性がより低くなるように、単球CCR2を拮抗薬により遮断することが望ましい。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

上記に基づき、薬理学的に許容できる、CCR2に対する効果的な拮抗薬を提供することが求められている。

【課題を解決するための手段】

50

【 0 0 0 5 】

本発明者らは、そのような効果的 C C R 2 阻害薬が、一般式 (1)

A - L - D - L' - E - G

(式中、

A は、

N、O および S から選択される 1 個または複数のヘテロ原子を任意選択で含み、ハロゲン、
- C F₃、- O C F₃、= O、- O H、- O - C₁ ~ C₆ - アルキル、- C (O) - C₁ ~
C₆ - アルキル、- C₁ ~ C₄ - アルキレン - C (O) - C₁ ~ C₄ - アルキレン -、- C₁ ~
C₄ - アルキレン - O - C₁ ~ C₄ - アルキル、- C (O) - N (R¹, R^{1'}) および - N (R², R^{2'}) (式中、R¹ および R^{1'} および R² および R^{2'} は、- H または置換もしくは非
置換 - C₁ ~ C₆ - アルキル、- C₂ ~ C₆ - アルケニル、- C₂ ~ C₆ - アルキニルから独立
して選択されるか、または、R¹ および R^{1'} および R² および R^{2'} は、それぞれ、置換または非置換 - C₂ ~ C₈ - アルキレン - を介して環を形成することにより架橋されている) から
選択される 1 個または複数の基で任意選択で置換されていてもよい、分岐または非分岐
、飽和または不飽和の C₁ ~ C₆ 炭素鎖、あるいは、

- N (R³, R^{3'}) (式中、R³ および R^{3'} は、- H および - C₁ ~ C₄ - アルキルから独立
して選択される)、- C₀ ~ C₄ - アルキレン - C₃ ~ C₈ - シクロアルキル、- C₁ ~ C₆ -
アルキル - N (R⁴, R^{4'}) (式中、R⁴ および R^{4'} は、H および - C₁ ~ C₆ - アルキルから
独立して選択されるか、または、R⁴ および R^{4'} は、- C₂ ~ C₈ - アルキレン - を介し
て架橋されており、それにより環を形成している)、あるいは、

N、O および S から選択される 1 個または複数のヘテロ原子を任意選択で含み、- C₁ ~
C₆ - アルキル、- C₃ ~ C₈ - シクロアルキル、- C₀ ~ C₄ - アルキレン - C₅ ~ C₁₀ - ア
リール、- C₀ ~ C₄ - アルキレン - C₅ ~ C₁₀ - ヘテロアリール、- C₀ ~ C₄ - アルキレ
ン - C₅ ~ C₁₀ - シクロアルキル、- C₀ ~ C₄ - アルキレン - C₅ ~ C₁₀ - ヘテロシクリル
、- C₁ ~ C₄ - アルキレン - O - C₁ ~ C₄ - アルキル、- C₃ ~ C₈ - シクロアルキル - C₅ ~
C₁₀ - アリール、- C₃ ~ C₈ - シクロアルキル - C₅ ~ C₁₀ - ヘテロアリール、ならび
に、N、O および S から選択される 1 個または複数のヘテロ原子を任意選択で含む飽和、
不飽和、もしくは芳香族 3 ~ 10 員環から選択される、1 個または複数の R⁵ で任意選択
で置換されていてもよい、4 ~ 8 員の芳香族環または脂肪族環

(R⁵ は、1 個または複数の - ハロゲン、- C F₃、- O C F₃、= O、- O H、- O - C₁ ~
C₄ - アルキル、- C₁ ~ C₄ - アルキル、- C₅ ~ C₁₀ - アリール、- C₅ ~ C₁₀ - ヘテ
ロアリール、または - C₀ ~ C₄ - アルキル - N (R⁶, R^{6'}) (式中、R⁶ および R^{6'} は、
- H および - C₁ ~ C₄ - アルキルから独立して選択される) で任意選択で置換されてい
てもよい) から選択される基であり、

L は、

単結合、- N H -、- S O₂ -、または

M から選択される連結基であり、M は、- C₁ ~ C₈ - アルキレン -、- C₂ ~ C₈ - アルケ
ニレン -、- C₂ ~ C₈ - アルキニレン - から選択され、M は、1 個または複数の - N H -
、- N (C₁ ~ C₄ - アルキレン) - 基、- C₁ ~ C₄ - アルキレン - O - C₁ ~ C₄ - アルキ
レン - を任意選択で含み、M は、1 個または複数の = O 基で任意選択で置換されていても
よく、

D は、

N、O および S から選択される 1 個から 3 個のヘテロ原子を任意選択で含む 4 ~ 8 員環で
あり、D は、原子 Z および Z' をさらに含み、Z および Z' は、C および N から独立して
選択され、D は、Z を介して L に、および Z' を介して L' にそれぞれ結合しており、D
は、- C₁ ~ C₄ - アルキル、= O、- O H、- F、- C F₃ から選択される 1 個または複
数の基で任意選択で置換されていてもよく、

L' は、

単結合、- C₁ ~ C₄ - アルキレン -、- N H -、- N (C₁ ~ C₄ - アルキル) -、- N (C₃ ~ C₆ - シクロアルキル) -、- N (- C₁ ~ C₃ - アルキレン - C₃ ~ C₆ - シクロアル

10

20

30

40

50

キル) -、- O -、- S - から選択される基であり、

E は、

L' または G への結合を形成しない 2 個の隣接する N 原子を含む不飽和または芳香族 4 から 8 員複素環 (E は、1 個または複数の - C₁ ~ C₄ - アルキル、ハロゲン、- C F₃、- C C l₃、- C B r₃、- C N、O H および - O C F₃ で任意選択で置換されていてもよい) ; あるいは、

1 個または複数のハロゲンで任意選択で置換されていてもよい - C₃ ~ C₈ - シクロアルキル ; あるいは、

1 個または複数のハロゲンで任意選択で置換されていてもよい - C₃ ~ C₈ - シクロアルケニル ; あるいは、

N、O、S から選択される 1 個または複数のヘテロ原子を任意選択で含み、ハロゲンから選択される 1 個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよい - C₅ ~ C₁₀ - アリール ; あるいは、

- C₁ ~ C₄ - アルキル - C₃ ~ C₈ - シクロアルキル、- C₁ ~ C₄ - アルキル - C₅ ~ C₁₀ - アリールおよび - C₁ ~ C₄ - アルキル - C₅ ~ C₁₀ - ヘテロアリールであり、

G は、

- C F₃、- C C l₃、- C B r₃、ハロゲン ; または

N、O、S から選択される 1 個または複数のヘテロ原子を任意選択で含み、- ハロゲン、- C F₃、- C B r₃、- C C l₃、- C₁ ~ C₄ - アルキル、- C₂ ~ C₄ - アルケニル、- C₂ ~ C₄ - アルキニル、- O - C₁ ~ C₄ - アルキル、- O H、- S - C₁ ~ C₄ - アルキル、- C N、- O C F₃、または - X - C₁ ~ C₄ - アルキレン - X' - (式中、X および X' は、G の隣接原子と結合して閉環し、X および X' は、- C H₂ -、- O -、- N -、- S -、- C (O) -、- C (O) - N H -、- C (O) - O - から独立して選択される) から選択される 1 個または複数の基で任意選択で置換されていてもよい、- C₅ ~ C₁₀ - アリール ; または、

- C₅ ~ C₁₀ - ヘテロアリール、- C₃ ~ C₈ - シクロアルケニル、- C₃ ~ C₈ - シクロアルキルから選択される基である)

に従う化合物であって、任意選択で、それらの個々の光学異性体、それらの個々の光学異性体の混合物、またはラセミ化合物の形態、ならびに薬理学的に許容できる酸とのそれらの酸付加塩の形態、ならびにそれらの溶媒和物および / または水和物の形態の化合物により提供され得ることを見出した。

【 0 0 0 6 】

好ましい実施形態において、本発明は、式 (I) (式中、

A は、

N、O および S から選択される 1 個または複数のヘテロ原子を任意選択で含み、ハロゲン、- C F₃、- O C F₃、= O、- O H、- O - C₁ ~ C₆ - アルキル、- C (O) - C₁ ~ C₆ - アルキル、- C₁ ~ C₄ - アルキレン - C (O) - C₁ ~ C₄ - アルキレン -、- C (O) - N (R¹, R^{1'})、- N (R², R^{2'}) (式中、R¹ および R^{1'} および R² および R^{2'} は、- H または置換もしくは非置換 - C₁ ~ C₆ - アルキル、- C₂ ~ C₆ - アルケニル、- C₂ ~ C₆ - アルキニルから独立して選択されるか、または、R¹ および R^{1'} および R² および R^{2'} は、それぞれ、置換または非置換 - C₂ ~ C₈ - アルキレンを介して環を形成することにより架橋されている) から選択される 1 個または複数の基で任意選択で置換されていてもよい、分岐または非分岐、飽和または不飽和の C₁ ~ C₆ 炭素鎖、あるいは、

- N (R³, R^{3'}) (式中、R³ および R^{3'} は、- H および - C₁ ~ C₄ - アルキルから独立して選択される)、- C₀ ~ C₄ - アルキル - C₃ ~ C₈ - シクロアルキル、- C₁ ~ C₆ - アルキル - N (R⁴, R^{4'}) (式中、R⁴ および R^{4'} は、H および - C₁ ~ C₆ - アルキルから独立して選択されるか、または R⁴ および R^{4'} は、- C₂ ~ C₈ - アルキレン - を介して架橋されており、それにより環を形成している)、あるいは、

N、O および S から選択される 1 個または複数のヘテロ原子を任意選択で含み、- F、- C l、- B r、- O H、- C F₃、= O、- C₁ ~ C₆ - アルキル、- C₃ ~ C₆ - シクロア

10

20

30

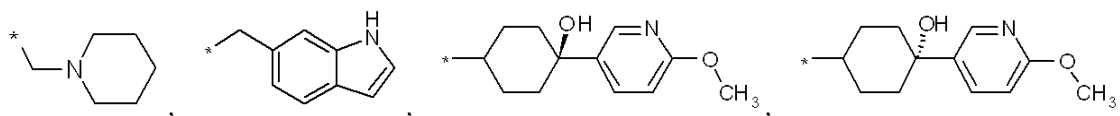
40

50

ルキル、-ベンジル、2-エトキシ-エチル、ジメチル-アミノ-メチル、2-ジメチル-アミノ-エチル、3-ジメチル-アミノ-プロピル、-N(CH₃)₂、-N(C₂H₅)

2、

【化1】



から選択される1個または複数のR⁵で任意選択で置換されていてもよい、4~8員の芳香族環または脂肪族環(R⁵は、1個または複数の-C₁~C₄-アルキルまたは-C₁~C₄-N(R⁶, R^{6'})(式中、R⁶およびR^{6'}は、-Hおよび-C₁~C₄-アルキルから独立して選択される)で任意選択で置換されていてもよい)から選択される基であり、

Lは、

単結合、-NH-、-SO₂-、または

Mから選択される連結基であり、Mは、-C₁~C₆-アルキレン-、-C₂~C₆-アルケニレン-、-C₂~C₆-アルキニレン-から選択され、Mは、1個または複数の-NH-、-N(C₁~C₄-アルキレン)-基を任意選択で含み、Mは、1個または複数の=O基で任意選択で置換されていてもよく、

Dは、

N、OおよびSから選択される1個から3個のヘテロ原子を任意選択で含む4~8員環であり、Dは、原子ZおよびZ'をさらに含み、ZおよびZ'は、CおよびNから独立して選択され、Dは、Zを介してLに、およびZ'を介してL'にそれぞれ結合しており、

L'は、

単結合、-C₁~C₄-アルキレン-、-NH-、-N(C₁~C₄-アルキル)-、-O-、-S-から選択される基であり、

Eは、

L'またはGへの結合を形成しない2個の隣接するN原子を含む不飽和または芳香族4から8員複素環(Eは、1個または複数の-C₁~C₄-アルキル、-ハロゲン、-CF₃、-CBr₃、-CCl₃で任意選択で置換されていてもよい)；あるいは、

N、O、Sから選択される1個または複数のヘテロ原子を任意選択で含み、ハロゲンから選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよい、-C₅~C₁₀-アリール；あるいは、

-C₃~C₈-シクロアルキル、-C₁~C₄-アルキル-C₃~C₈-シクロアルキル、-C₁~C₄-アルキル-C₅~C₁₀-アリール、-C₁~C₄-アルキル-C₅~C₁₀-ヘテロアリールであり、

Gは、

-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、ハロゲン、

N、O、Sから選択される1個または複数のヘテロ原子を任意選択で含み、-ハロゲン、-CF₃、-CBr₃、-CCl₃、-C₁~C₄-アルキル、-O-C₁~C₄-アルキル、-OH、-S-C₁~C₄-アルキル、-CN、-OCF₃から選択される1個または複数の基で任意選択で置換されていてもよい、-C₅~C₁₀-アリールから選択される基である)

に従う化合物であって、任意選択で、それらの個々の光学異性体、それらの個々の光学異性体の混合物、またはラセミ化合物の形態、ならびに薬理学的に許容できる酸とのそれらの酸付加塩の形態、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物の形態の化合物を提供する。

【0007】

別の好ましい実施形態において、本発明は、式(I)(式中、

Aは、

-C₁~C₆-アルキル、-C₂~C₆-アルケニル、-C₂~C₆-アルキニル、-N(CH

10

20

30

40

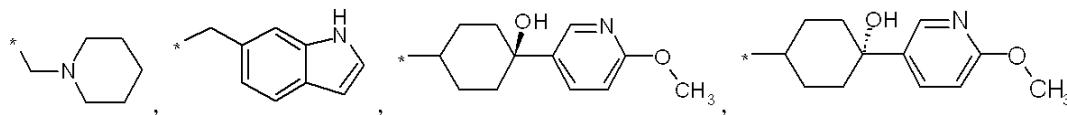
50

$3)_2$ 、 $-N(C_2H_5)_2$ 、 $-C_1 \sim C_6$ -アルキル- $N(R^4, R^{4'})$ (式中、 R^4 および $R^{4'}$ は、Hおよび $-C_1 \sim C_6$ -アルキルから独立して選択されるか、または、 R^4 および $R^{4'}$ は、 $-C_2 \sim C_8$ -アルキレン-を介して環を形成することにより架橋されている)、あるいは、

NおよびOから選択される1個または2個のヘテロ原子を任意選択で含み、1個または複数の $-F$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $-シクロプロピル$ 、 $-シクロブチル$ 、 $-シクロペンチル$ 、 $-シクロヘキシル$ 、 $-ベンジル$ 、 -2 -エトキシ-エチル、 $-ジメチル$ -アミノ-メチル、 -2 -ジメチル-アミノ-エチル、 -3 -ジメチル-アミノ-プロピル、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(C_2H_5)_2$ 、

【化2】

10



で任意選択で置換されていてもよい、5～7員の芳香族環または脂肪族環から選択される基であり、

Lは、

単結合、 $-NH-$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-NH-(CH_2)_m-$ 、 $-NCH_3-(CH_2)_o-$ 、 $-C(O)-NH-(CH_2)_p-$ (式中、 m 、 n 、 o および p は、1から4から独立して選択される)、 $-C_0 \sim C_6$ -アルキレン- $C(O)-C_0 \sim C_6$ -アルキレン-、 $-SO_2-$ から選択される連結基であり、

20

Dは、

1個または複数のN原子を任意選択で含み、原子ZおよびZ'をさらに含む5、6、または7員環であり、ZおよびZ'は、CおよびNから独立して選択され、Dは、Zを介してLに、およびZ'を介してL'にそれぞれ結合しており、

L'は、

単結合、 $-C_1 \sim C_4$ -アルキレン-、 $-NH-$ 、 $-N(C_1 \sim C_4$ -アルキル)-、 $-O-$ 、 $-S-$ から選択される基であり、

Eは、

L'またはGへの結合を形成しない2個の隣接するN原子を含む不飽和または芳香族5または6員複素環 (Eは、1個または複数の $-C_1 \sim C_4$ -アルキル、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-C_3 \sim C_8$ -シクロアルキルまたは $-C_5 \sim C_{10}$ -アリール (N、O、Sから選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を任意選択で含み、ハロゲンから選択される1個もしくは複数の置換基で任意選択で置換されていてもよい) で任意選択で置換されていてもよい) ; あるいは、

30

$-C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_4$ -アルキル- $C_5 \sim C_{10}$ -アリール、 $-C_1 \sim C_4$ -アルキル- $C_5 \sim C_{10}$ -ヘテロアリールであり、

Gは、

$-CF_3$ 、および、

$-F$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 CF_3 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ から選択される1個または複数の基で任意に置換されていてもよい-フェニルから選択される基である) に従う化合物であって、任意選択で、それらの個々の光学異性体、それらの個々の光学異性体の混合物、またはラセミ化合物の形態、ならびに薬理的に許容できる酸とのそれらの酸付加塩の形態、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物の形態の化合物を提供する。

40

【0008】

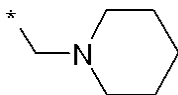
別の好ましい実施形態において、本発明は、式(I) (式中、

Aは、

$-C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(C_2H_5)_2$ 、 $-C_1 \sim C_4$ -アルキル- $N(CH_3)_2$; あるいは、

50

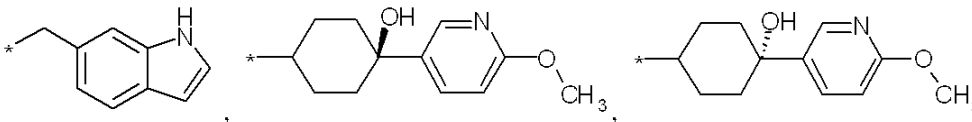
【化 3】



で任意選択で置換されていてもよい - フェニル ; あるいは、

1 個または複数の - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 - シクロプロピル、 - ジメチル - アミノ - メチル、

【化 4】



10

で任意選択で置換されていてもよい - ピペリジニル ; あるいは、

1 個または複数の - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 - シクロヘキシル、 - ベンジルで任意選択で置換されていてもよい - モルホリニル ; あるいは、

1 個または複数の - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 - $N(CH_3)_2$ 、ジメチル - アミノ - メチル、2 - ジメチル - アミノ - エチル、3 - ジメチルアミノ - プロピルで任意選択で置換されていてもよい - シクロヘキシル ; あるいは、

1 個または複数の - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、2 - エトキシ - エチル、 - シクロペンチル、 - ベンジルで任意選択で置換されていてもよい - ピロリジニル ; あるいは、

20

1 個または複数の - $C_1 \sim C_4$ - アルキルで任意選択で置換されていてもよい - ピペラジニル ; あるいは、

1 個または複数の - $C_1 \sim C_4$ - アルキルで任意選択で置換されていてもよい - アゼパニルから選択される基であり、

L は、

単結合、 - NH - 、 - $(CH_2)_n$ - 、 - $NH - (CH_2)_m$ - 、 - $NCH_3 - (CH_2)_o$ - 、 - $C(O) - NH - (CH_2)_p$ - (式中、 m 、 n 、 o および p は、1 から 4 から独立して選択される)、 - $C_0 \sim C_4$ - アルキレン - $C(O) - C_0 \sim C_4$ - アルキレン - 、 - SO_2 - から選択される連結基であり、

D は、

30

原子 Z および Z' を含む 5、6、または 7 員の飽和環であり、Z および Z' は、C および N から独立して選択され、D は、Z を介して L に、および Z' を介して L' にそれぞれ結合しており、

L' は、

単結合、 - $C_1 \sim C_4$ - アルキレン - 、 - NH - 、 - $N(C_1 \sim C_4 - \text{アルキル})$ - から選択される基であり、

E は、

- ピラゾリル、 - ピリダジニルから選択される基であり、隣接する N 原子は L' または G への結合を形成せず、E は、 - CH_3 、 - CF_3 、 - シクロヘキシル、 - フェニル、 - 3,4 - ジクロロ - フェニル、 - ナフチル、 - ベンジルから選択される 1 個または複数の基で任意選択で置換されていてもよく、

40

G は、

- CF_3 、
- F 、 - Br 、 - Cl 、 - CF_3 、 - CH_3 、 - OCH_3 、 - $CH(CH_3)_2$ から選択される 1 個または複数の基で任意選択で置換されていてもよい - フェニルから選択される基である)

に従う化合物であって、任意選択で、それらの個々の光学異性体、それらの個々の光学異性体の混合物、またはラセミ化合物の形態、ならびに薬理学的に許容できる酸とのそれらの酸付加塩の形態、ならびにそれらの溶媒和物および / または水和物の形態の化合物を提供する。

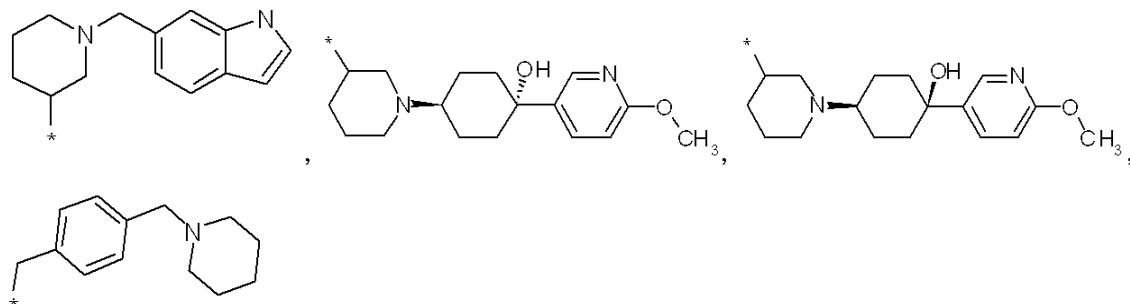
50

【 0 0 0 9 】

別の好ましい実施形態において、本発明は、式 (I) (式中、
A は、

- メチル、- N (C H ₃) ₂、- N (C ₂ H ₅) ₂、- C H ₂ - N (C H ₃) ₂、- C H (C H ₃) ₂、- ピペリジン - 1 - イル、- ピペリジン - 3 - イル、- 3 - ジメチルアミノ - メチル - ピペリジン - 1 - イル、- 1 - メチル - ピペリジン - 2 - イル、- 1 - メチル - ピペリジン - 3 - イル、- 1 - エチル - ピペリジン - 3 - イル、- 1 - プロピル - ピペリジン - 3 - イル、- 1 - i - プロピル - ピペリジン - 3 - イル、- 1 - シクロプロピル - ピペリジン - 3 - イル、- 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル、

【 化 5 】



- モルホリン - 4 - イル、- 4 - i - プロピル - モルホリン - 2 - イル、- 4 - シクロヘキシル - モルホリン - 2 - イル、- 4 - ベンジル - モルホリン - 2 - イル、- 4 - メチル - モルホリン - 2 - イル、- 4 - メチル - モルホリン - 3 - イル、- シクロヘキシル、- 3 - メチル - シクロヘキシ - 1 - イル、- 4 - (2 - ジメチル - アミノ - エチル) - シクロヘキシ - 1 - イル、- 4 - (3 - ジメチル - アミノ - プロピル) - シクロヘキシ - 1 - イル、- 4 - (ジメチル - アミノ - メチル) - シクロヘキシ - 1 - イル、- 3 - ジメチルアミノ - シクロヘキシ - 1 - イル、- ピロリジン - 1 - イル、- ピロリジン - 3 - イル、- 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル、- 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル、- 1 - (2 - エトキシ - エチル) - ピロリジン - 3 - イル、- 1 - シクロペンチル - ピロリジン - 3 - イル、- 1 - ベンジル - ピロリジン - 3 - イル、- 1 - メチル - ピペラジン - 4 - イル、- 1 - i - プロピル - ピペラジン - 3 - イル、- 1 - i - プロピル - 4 - メチル - ピペラジン - 3 - イル、- アゼパン - 1 - イル、- アゼパン - 3 - イル、- 1 - メチル - アゼパン - 3 - イルから選択される基であり、

L は、

単結合、- C H ₂ -、- N H -、- N H - C H ₂ -、- N H - (C H ₂) ₂ -、- N C H ₃ - (C H ₂) ₂ -、- C (O) - N H - (C H ₂) ₃ -、- C (O) -、- C (O) - C H ₂ -、- C (O) - (C H ₂) ₂ -、- S O ₂ - から選択される連結基であり、

D は、

- ピロリジニル、- ピペラジニル、- ピペリジニル、- 1 , 4 - ジアゼパニル、- シクロヘキシルから選択される基であり、

L ' は、

単結合、- N H -、- N (C H ₃) - から選択される基であり、

E は、

- 1 H - ピラゾリル、- 1 - メチル - 1 H - ピラゾリル、- 1 - シクロヘキシル - 1 H - ピラゾリル、- 1 - ベンジル - 1 H - ピラゾリル、- 1 - (ナフト - 2 - イル) - 1 H - ピラゾリル、- 4 , 4 - ジメチル - 4 H - ピラゾリル、- ピリダジニル、- 4 - トリフルオロメチル - ピリダジニル、- 5 - メチル - ピリダジニル、- 5 - フェニル - ピリダジニル、- 4 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - ピリダジニルから選択される基であり、

G は、

- C F ₃、または

- 4 - ブロモ - フェニル、- 3 - クロロ - フェニル、- 4 - クロロ - フェニル、- 3 , 4

10

20

30

40

50

- ジクロロ - フェニル、 - 3, 5 - ジクロロ - フェニル、 - 2, 3 - ジクロロ - フェニル、 - 2, 4 - ジクロロ - フェニル、 - 2, 5 - ジクロロ - フェニル、 - 3, 5 - ジ - トリフルオロメチル - フェニル、 - 3 - トリフルオロメチル - フェニル、 - 3 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル、 - 3 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル、 - 3 - クロロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル、 - 3 - イソプロピル - フェニル、 - 4 - イソプロピル - フェニル、 - 3, 5 - ジメトキシ - フェニル、 - 3 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル、 - 2 - メチル - 4 - クロロ - フェニルから選択される基である)
に従う化合物であって、任意選択で、それらの個々の光学異性体、それらの個々の光学異性体の混合物、またはラセミ化合物の形態、ならびに薬理学的に許容できる酸とのそれらの酸付加塩の形態、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物の形態の化合物を提供する。

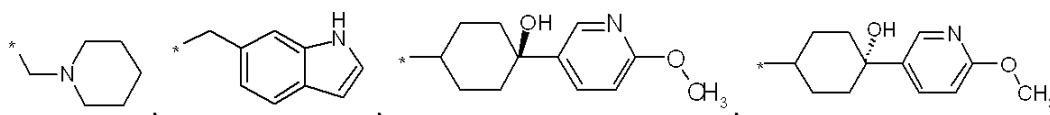
10

【0010】

別の好ましい実施形態において、本発明は、式(I) (式中、Aは、N、OおよびSから選択される1個または複数のヘテロ原子を任意選択で含み、ハロゲン、 - CF₃、 - OCF₃、 = O、 - OH、 - O - C₁ ~ C₆ - アルキル、 - C(O) - C₁ ~ C₆ - アルキル、 - C₁ ~ C₄ - アルキレン - C(O) - C₁ ~ C₄ - アルキレン - 、 - C(O) - N(R¹, R^{1'})、 - N(R², R^{2'}) (式中、R¹およびR^{1'}およびR²およびR^{2'}は、 - Hまたは置換もしくは非置換 - C₁ ~ C₆ - アルキル、 - C₂ ~ C₆ - アルケニル、 - C₂ ~ C₆ - アルキニルから独立して選択されるか、または、R¹およびR^{1'}およびR²およびR^{2'}は、それぞれ、置換または非置換 - C₂ ~ C₈ - アルキレンを介して環を形成することにより架橋されている) から選択される1個または複数の基で任意選択で置換されていてもよい、分岐または非分岐、飽和または不飽和のC₁ ~ C₆炭素鎖、あるいは、 - N(R³, R^{3'}) (式中、R³およびR^{3'}は、 - Hおよび - C₁ ~ C₄ - アルキルから独立して選択される)、 - C₀ ~ C₄ - アルキル - C₃ ~ C₈ - シクロアルキル、 - C₁ ~ C₆ - アルキル - N(R⁴, R^{4'}) (式中、R⁴およびR^{4'}は、 - Hおよび - C₁ ~ C₆ - アルキルから独立して選択されるか、またはR⁴およびR^{4'}は、 - C₂ ~ C₈ - アルキレン - を介して架橋されており、それにより環を形成している)、あるいは、N、OおよびSから選択される1個または複数のヘテロ原子を任意選択で含み、 - F、 - Cl、 - Br、 - OH、 - CF₃、 = O、 - C₁ ~ C₆ - アルキル、 - C₃ ~ C₆ - シクロアルキル、 - ベンジル、 2 - エトキシ - エチル、ジメチル - アミノ - メチル、 2 - ジメチル - アミノ - エチル、 3 - ジメチル - アミノ - プロピル、 - N(CH₃)₂、 - N(C₂H₅)₂、

20

30

2、
【化6】

から選択される1個または複数のR⁵で任意選択で置換されていてもよい、4 ~ 8員の芳香族環または脂肪族環 (R⁵は、1個または複数の - C₁ ~ C₄ - アルキルまたは - C₁ ~ C₄ - N(R⁶, R^{6'}) (式中、R⁶およびR^{6'}は、 - Hおよび - C₁ ~ C₄ - アルキルから独立して選択される) で任意選択で置換されていてもよい) から選択される)

40

に従う化合物であって、任意選択で、それらの個々の光学異性体、それらの個々の光学異性体の混合物、またはラセミ化合物の形態、ならびに薬理学的に許容できる酸とのそれらの酸付加塩の形態、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物の形態の化合物を提供し、式中L、D、L'、EおよびGは、上記または下記で定義される通りである。

【0011】

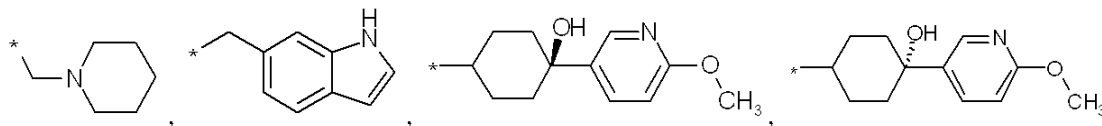
別の好ましい実施形態において、本発明は、式(I) (式中、Aは、 - C₁ ~ C₆ - アルキル、 - C₂ ~ C₆ - アルケニル、 - C₂ ~ C₆ - アルキニル、 - N(CH₃)₂、 - N(C₂H₅)₂、 - C₁ ~ C₆ - アルキル - N(R⁴, R^{4'}) (式中、R⁴およびR^{4'}は、Hおよび - C₁ ~ C₆ - アルキルから独立して選択されるか、または、R⁴およびR^{4'}

50

は、 $-C_2 \sim C_8$ -アルキレン-を介して環を形成することにより架橋されている) ; あるいは、

NおよびOから選択される1個または2個のヘテロ原子を任意選択で含み、1個または複数の $-F$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $-\text{シクロプロピル}$ 、 $-\text{シクロブチル}$ 、 $-\text{シクロペンチル}$ 、 $-\text{シクロヘキシル}$ 、 $-\text{ベンジル}$ 、 $-\text{2-エトキシ-エチル}$ 、 $-\text{ジメチル-アミノ-メチル}$ 、 $-\text{2-ジメチル-アミノ-エチル}$ 、 $-\text{3-ジメチル-アミノ-プロピル}$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(C_2H_5)_2$ 、

【化7】



10

で任意選択で置換されていてもよい、5～7員の芳香族環または脂肪族環から選択される)

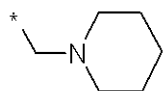
に従う化合物であって、任意選択で、それらの個々の光学異性体、それらの個々の光学異性体の混合物、またはラセミ化合物の形態、ならびに薬理学的に許容できる酸とのそれらの酸付加塩の形態、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物の形態の化合物を提供し、式中L、D、L'、EおよびGは、上記または下記で定義される通りである。

【0012】

別の好ましい実施形態において、本発明は、式(I)(式中、Aは、 $-C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(C_2H_5)_2$ 、 $-C_1 \sim C_4$ -アルキル- $N(CH_3)_2$; あるいは、

20

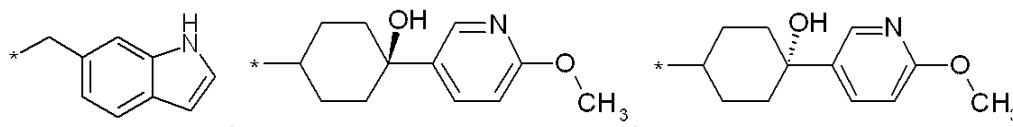
【化8】



で任意選択で置換されていてもよい-フェニル ; あるいは、

1個または複数の $-C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $-\text{シクロプロピル}$ 、 $-\text{ジメチル-アミノ-メチル}$ 、

【化9】



30

で任意選択で置換されていてもよい-ピペリジニル ; あるいは、

1個または複数の $-C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $-\text{シクロヘキシル}$ 、 $-\text{ベンジル}$ で任意選択で置換されていてもよい-モルホリニル ; あるいは、

1個または複数の $-C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-\text{ジメチル-アミノ-メチル}$ 、 $-\text{2-ジメチル-アミノ-エチル}$ 、 $-\text{3-ジメチルアミノ-プロピル}$ で任意選択で置換されていてもよい-シクロヘキシル ; あるいは、

40

1個または複数の $-C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $-\text{2-エトキシ-エチル}$ 、 $-\text{シクロペンチル}$ 、 $-\text{ベンジル}$ で任意選択で置換されていてもよい-ピロリジニル ; あるいは、

1個または複数の $-C_1 \sim C_4$ -アルキルで任意選択で置換されていてもよい-ピペラジニル ; あるいは、

1個または複数の $-C_1 \sim C_4$ -アルキルで任意選択で置換されていてもよい-アゼパニルから選択される)

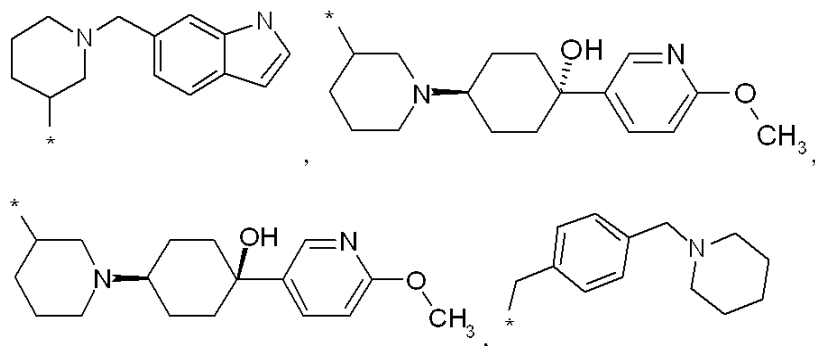
に従う化合物であって、任意選択で、それらの個々の光学異性体、それらの個々の光学異性体の混合物、またはラセミ化合物の形態、ならびに薬理学的に許容できる酸とのそれらの酸付加塩の形態、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物の形態の化合物を提供し、式中L、D、L'、EおよびGは、上記または下記で定義される通りである。

50

【 0 0 1 3 】

別の好ましい実施形態において、本発明は、式 (I) (式中、A は、
 - メチル、- N (CH₃)₂、- N (C₂H₅)₂、- CH₂-N (CH₃)₂、- CH (CH₃)₂、
 - ピペリジン - 1 - イル、- ピペリジン - 3 - イル、- 3 - ジメチルアミノ - メチ
 ル - ピペリジン - 1 - イル、- 1 - メチル - ピペリジン - 2 - イル、- 1 - メチル - ピ
 ペリジン - 3 - イル、- 1 - エチル - ピペリジン - 3 - イル、- 1 - プロピル - ピペリジン
 - 3 - イル、- 1 - i - プロピル - ピペリジン - 3 - イル、- 1 - シクロプロピル - ピ
 ペリジン - 3 - イル、- 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル、

【 化 1 0 】



10

- モルホリン - 4 - イル、- 4 - i - プロピル - モルホリン - 2 - イル、- 4 - シクロヘ
 キシル - モルホリン - 2 - イル、- 4 - ベンジル - モルホリン - 2 - イル、- 4 - メチル
 - モルホリン - 2 - イル、- 4 - メチル - モルホリン - 3 - イル、- シクロヘキシル、-
 3 - メチル - シクロヘキシ - 1 - イル、- 4 - (2 - ジメチル - アミノ - エチル) - シク
 ロヘキシ - 1 - イル、- 4 - (3 - ジメチル - アミノ - プロピル) - シクロヘキシ - 1 -
 イル、- 4 - (ジメチル - アミノ - メチル) - シクロヘキシ - 1 - イル、- 3 - ジメチル
 アミノ - シクロヘキシ - 1 - イル、- ピロリジン - 1 - イル、- ピロリジン - 3 - イル、
 - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル、- 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル、- 1 - (2 -
 エトキシ - エチル) - ピロリジン - 3 - イル、- 1 - シクロペンチル - ピロリジン -
 3 - イル、- 1 - ベンジル - ピロリジン - 3 - イル、- 1 - メチル - ピペラジン - 4 - イ
 ル、- 1 - i - プロピル - ピペラジン - 3 - イル、- 1 - i - プロピル - 4 - メチル - ピ
 ペラジン - 3 - イル、- アゼパン - 1 - イル、- アゼパン - 3 - イル、- 1 - メチル - ア
 ゼパン - 3 - イルから選択される)

20

に従う化合物であって、任意選択で、それらの個々の光学異性体、それらの個々の光学異
 性体の混合物、またはラセミ化合物の形態、ならびに薬理学的に許容できる酸とのそれら
 の酸付加塩の形態、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物の形態の化合物を提
 供し、式中 L、D、L'、E および G は、上記または下記で定義される通りである。

【 0 0 1 4 】

別の好ましい実施形態において、本発明は、式 (I) (式中、L は、
 単結合、- NH -、- SO₂ -、または
 M から選択される連結基であり、M は - C₁ ~ C₆ - アルキレン -、- C₂ ~ C₆ - アルケニ
 レン -、- C₂ ~ C₆ - アルキニレン - から選択され、M は、1 個または複数の - NH -、
 - N (C₁ ~ C₄ - アルキレン) - 基を任意選択で含み、M は、1 個または複数の = O 基で
 任意選択で置換されていてもよい)

40

に従う化合物であって、任意選択で、それらの個々の光学異性体、それらの個々の光学異
 性体の混合物、またはラセミ化合物の形態、ならびに薬理学的に許容できる酸とのそれら
 の酸付加塩の形態、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物の形態の化合物を提
 供し、式中、A、D、L'、E および G は、上記または下記で定義される通りである。

【 0 0 1 5 】

別の好ましい実施形態において、本発明は、式 (I) (式中、L は、
 単結合、- NH -、- (CH₂)_n -、- NH - (CH₂)_m -、- NCH₃ - (CH₂)_o -

50

、 $-C(O)-NH-(CH_2)_p-$ (式中、 m 、 n 、 o および p は、1から4から独立して選択される)、 $-C_0 \sim C_6$ -アルキレン- $C(O)-C_0 \sim C_6$ -アルキレン-、 $-SO_2-$ から選択される連結基である)

に従う化合物であって、任意選択で、それらの個々の光学異性体、それらの個々の光学異性体の混合物、またはラセミ化合物の形態、ならびに薬理学的に許容できる酸とのそれらの酸付加塩の形態、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物の形態の化合物を提供し、式中、 A 、 D 、 L' 、 E および G は、上記または下記で定義される通りである。

【0016】

別の好ましい実施形態において、本発明は、式(I) (式中、 L は、
単結合、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、 $-NH-(CH_2)_2-$ 、 $-NCH_3-$ 、
(CH_2)₂-、 $-C(O)-NH-(CH_2)_3-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-CH_2-$ 、
、 $-C(O)-(CH_2)_2-$ 、 $-SO_2-$ から選択される連結基である)

10

に従う化合物であって、任意選択で、それらの個々の光学異性体、それらの個々の光学異性体の混合物、またはラセミ化合物の形態、ならびに薬理学的に許容できる酸とのそれらの酸付加塩の形態、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物の形態の化合物を提供し、式中、 A 、 D 、 L' 、 E および G は、上記または下記で定義される通りである。

【0017】

別の好ましい実施形態において、本発明は、式(I) (式中、 D は、
 N 、 O および S から選択される1個から3個のヘテロ原子を任意選択で含む4~8員環で
あり、 D は、原子 Z および Z' をさらに含み、 Z および Z' は、 C および N から独立して
選択され、 D は、 Z を介して L に、および Z' を介して L' にそれぞれ結合する)

20

に従う化合物であって、任意選択で、それらの個々の光学異性体、それらの個々の光学異性体の混合物、またはラセミ化合物の形態、ならびに薬理学的に許容できる酸とのそれらの酸付加塩の形態、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物の形態の化合物を提供し、式中、 A 、 L 、 L' 、 E および G は、上記または下記で定義される通りである。

【0018】

別の好ましい実施形態において、本発明は、式(I) (式中、 D は、
1個または複数の N 原子を任意選択で含み、原子 Z および Z' をさらに含む5、6、または
7員環から選択され、 Z および Z' は、 C および N から独立して選択され、 D は、 Z を
介して L に、および Z' を介して L' にそれぞれ結合する)

30

に従う化合物であって、任意選択で、それらの個々の光学異性体、それらの個々の光学異性体の混合物、またはラセミ化合物の形態、ならびに薬理学的に許容できる酸とのそれらの酸付加塩の形態、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物の形態の化合物を提供し、式中、 A 、 L 、 L' 、 E および G は、上記または下記で定義される通りである。

【0019】

別の好ましい実施形態において、本発明は、式(I) (式中、 D は、
原子 Z および Z' を含む5、6、または7員の飽和環から選択され、 Z および Z' は、 C
および N から独立して選択され、 D は、 Z を介して L に、および Z' を介して L' にそれ
ぞれ結合する)

40

に従う化合物であって、任意選択で、それらの個々の光学異性体、それらの個々の光学異性体の混合物、またはラセミ化合物の形態、ならびに薬理学的に許容できる酸とのそれらの酸付加塩の形態、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物の形態の化合物を提供し、式中、 A 、 L 、 L' 、 E および G は、上記または下記で定義される通りである。

【0020】

別の好ましい実施形態において、本発明は、式(I) (式中、 D は、
-ピロリジニル、-ピペラジニル、-ピペリジニル、-1,4-ジアゼパニル、-シクロ
ヘキシルから選択される)

の化合物であって、任意選択で、それらの個々の光学異性体、それらの個々の光学異性体の混合物、またはラセミ化合物の形態、ならびに薬理学的に許容できる酸とのそれらの酸付加塩の形態、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物の形態の化合物を提供し

50

、式中、A、L、L'、EおよびGは、上記または下記で定義される通りである。

【0021】

別の好ましい実施形態において、本発明は、式(I) (式中、L'は、単結合、-C₁~C₄-アルキレン-、-NH-、-N(C₁~C₄-アルキル)-、-O-、-S-から選択される連結基である)

に従う化合物であって、任意選択で、それらの個々の光学異性体、それらの個々の光学異性体の混合物、またはラセミ化合物の形態、ならびに薬理学的に許容できる酸とのそれらの酸付加塩の形態、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物の形態の化合物を提供し、式中、A、L、D、EおよびGは、上記または下記で定義される通りである。

【0022】

別の好ましい実施形態において、本発明は、式(I) (式中、L'は、単結合、-C₁~C₄-アルキレン-、-NH-、-N(C₁~C₄-アルキル)-から選択される連結基である)

に従う化合物であって、任意選択で、それらの個々の光学異性体、それらの個々の光学異性体の混合物、またはラセミ化合物の形態、ならびに薬理学的に許容できる酸とのそれらの酸付加塩の形態、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物の形態の化合物を提供し、式中、A、L、D、EおよびGは、上記または下記で定義される通りである。

【0023】

別の好ましい実施形態において、本発明は、式(I) (式中、L'は、単結合、-NH-、-N(CH₃)-から選択される連結基である)

の化合物であって、任意選択で、それらの個々の光学異性体、それらの個々の光学異性体の混合物、またはラセミ化合物の形態、ならびに薬理学的に許容できる酸とのそれらの酸付加塩の形態、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物の形態の化合物を提供し、式中、A、L、D、EおよびGは、上記または下記で定義される通りである。

【0024】

別の好ましい実施形態において、本発明は、式(I) (式中、Eは、L'またはGへの結合を形成しない2個の隣接するN原子を含む不飽和または芳香族4から8員複素環(Eは、1個または複数の-C₁~C₄-アルキル、-ハロゲン、-CF₃、-CBr₃、-CCl₃で任意選択で置換されていてもよい)；あるいは、N、O、Sから選択される1個または複数のヘテロ原子を任意選択で含み、ハロゲンから選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよい-C₅~C₁₀-アリール；あるいは、-C₃~C₈-シクロアルキル、-C₁~C₄-アルキル-C₃~C₈-シクロアルキル、-C₁~C₄-アルキル-C₅~C₁₀-アリール、-C₁~C₄-アルキル-C₅~C₁₀-ヘテロアリールである)

に従う化合物であって、任意選択で、それらの個々の光学異性体、それらの個々の光学異性体の混合物、またはラセミ化合物の形態、ならびに薬理学的に許容できる酸とのそれらの酸付加塩の形態、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物の形態の化合物を提供し、式中、A、L、D、L'およびGは、上記または下記で定義される通りである。

【0025】

別の好ましい実施形態において、本発明は、式(I) (式中、Eは、L'またはGへの結合を形成しない2個の隣接するN原子を含む不飽和または芳香族5または6員複素環(Eは、1個または複数の-C₁~C₄-アルキル、ハロゲン、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-C₃~C₈-シクロアルキルまたは-C₅~C₁₀-アリール(N、O、Sから選択される1個もしくは複数のヘテロ原子を任意選択で含み、ハロゲンから選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよい)で任意選択で置換されていてもよい)；あるいは、-C₃~C₈-シクロアルキル、-C₁~C₄-アルキル-C₅~C₁₀-アリール、-C₁~C₄-アルキル-C₅~C₁₀-ヘテロアリールである)

に従う化合物であって、任意選択で、それらの個々の光学異性体、それらの個々の光学異

10

20

30

40

50

性体の混合物、またはラセミ化合物の形態、ならびに薬理学的に許容できる酸とのそれらの酸付加塩の形態、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物の形態の化合物を提供し、式中、A、L、D、L' およびGは、上記または下記で定義される通りである。

【0026】

別の好ましい実施形態において、本発明は、式(I) (式中、Eは、ピラゾリル、ピリダジニルから選択され、隣接N原子は、L' またはGへの結合を形成せず、Eは、-CH₃、-CF₃、-シクロヘキシル、-フェニル、-3,4-ジクロロ-フェニル、-ナフチル、-ベンジルから選択される1個または複数の基で任意選択で置換されていてもよい)

に従う化合物であって、任意選択で、それらの個々の光学異性体、それらの個々の光学異性体の混合物、またはラセミ化合物の形態、ならびに薬理学的に許容できる酸とのそれらの酸付加塩の形態、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物の形態の化合物を提供し、式中、A、L、D、L' およびGは、上記または下記で定義される通りである。

【0027】

別の好ましい実施形態において、本発明は、式(I) (式中、Eは、-1H-ピラゾリル、-1-メチル-1H-ピラゾリル、-1-シクロヘキシル-1H-ピラゾリル、-1-ベンジル-1H-ピラゾリル、-1-(ナフト-2-イル)-1H-ピラゾリル、-4,4-ジメチル-4H-ピラゾリル、-ピリダジニル、-4-トリフルオロメチル-ピリダジニル、-5-メチル-ピリダジニル、-5-フェニル-ピリダジニル、-4-(3,4-ジクロロ-フェニル)-ピリダジニルから選択される)

に従う化合物であって、任意選択で、それらの個々の光学異性体、それらの個々の光学異性体の混合物、またはラセミ化合物の形態、ならびに薬理学的に許容できる酸とのそれらの酸付加塩の形態、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物の形態の化合物を提供し、A、L、D、L' およびGは、上記または下記で定義される通りである。

【0028】

別の好ましい実施形態において、本発明は、式(I) (式中、Gは、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-ハロゲン、N、O、Sから選択される1個または複数のヘテロ原子を任意選択で含み、-ハロゲン、-CF₃、-CBr₃、-CCl₃、-C₁~C₄-アルキル、-O-C₁~C₄-アルキル、-OH、-S-C₁~C₄-アルキル、-CN、-OCF₃から選択される1個または複数の基で任意選択で置換されていてもよい、-C₅~C₁₀-アリールから選択される)

に従う化合物であって、任意選択で、それらの個々の光学異性体、それらの個々の光学異性体の混合物、またはラセミ化合物の形態、ならびに薬理学的に許容できる酸とのそれらの酸付加塩の形態、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物の形態の化合物を提供し、式中、A、L、D、L' およびEは、上記または下記で定義される通りである。

【0029】

別の好ましい実施形態において、本発明は、式(I) (式中、Gは、-CF₃および

-F、-Br、-Cl、-CF₃、-CH₃、-OCH₃、-CH(CH₃)₂から選択される1個または複数の基で任意選択で置換されていてもよい-フェニルから選択される)

に従う化合物であって、任意選択で、それらの個々の光学異性体、それらの個々の光学異性体の混合物、またはラセミ化合物の形態、ならびに薬理学的に許容できる酸とのそれらの酸付加塩の形態、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物の形態の化合物を提供し、式中、A、L、D、L' およびEは、上記または下記で定義される通りである。

【0030】

別の好ましい実施形態において、本発明は、式(I) (式中、Gは、-CF₃、または

-4-ブromo-フェニル、-3-クロロ-フェニル、-4-クロロ-フェニル、-3,4-ジクロロ-フェニル、-3,5-ジクロロ-フェニル、-2,3-ジクロロ-フェニル、-2,4-ジクロロ-フェニル、-2,5-ジクロロ-フェニル、-3,5-ジ-トリ

10

20

30

40

50

フルオロメチル - フェニル、 - 3 - トリフルオロメチル - フェニル、 - 3 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル、 - 3 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル、 - 3 - クロロ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル、 - 3 - イソプロピル - フェニル、 - 4 - イソプロピル - フェニル、 - 3, 5 - ジメトキシ - フェニル、 - 3 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル、 - 2 - メチル - 4 - クロロ - フェニルから選択される)

に従う化合物であって、任意選択で、それらの個々の光学異性体、それらの個々の光学異性体の混合物、またはラセミ化合物の形態、ならびに薬理学的に許容できる酸とのそれらの酸付加塩の形態、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物の形態の化合物を提供し、式中、A、L、D、L' および E は、上記または下記で定義される通りである。

【0031】

10

別の好ましい実施形態において、本発明は、式(I) (式中、Eは、置換または非置換ピラゾールである)

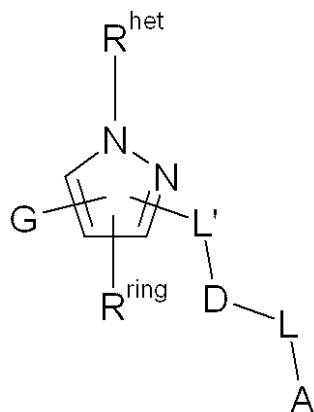
に従う化合物であって、任意選択で、それらの個々の光学異性体、それらの個々の光学異性体の混合物、またはラセミ化合物の形態、ならびに薬理学的に許容できる酸とのそれらの酸付加塩の形態、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物の形態の化合物を提供し、A、L、D、L' および G は、上記または下記で定義される通りである。

【0032】

別の好ましい実施形態において、本発明は、式(Ia)

【化11】

20



30

(Ia)

(式中、R^{het}およびR^{ring}は、H、-C₁~C₄-アルキル、-ハロゲン、-CF₃、-CBr₃、-CCl₃;あるいは、

N、O、Sから選択される1個または複数のヘテロ原子を任意選択で含み、ハロゲンから選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよい、-C₅~C₁₀-アリール;あるいは、

-C₃~C₈-シクロアルキル、-C₁~C₄-アルキル-C₃~C₈-シクロアルキル、-C₁~C₄-アルキル-C₅~C₁₀-アリール、-C₁~C₄-アルキル-C₅~C₁₀-ヘテロアリールから独立して選択される)

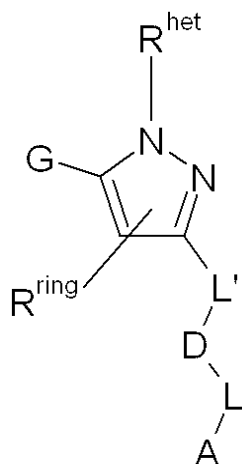
に従う化合物であって、任意選択で、それらの個々の光学異性体、それらの個々の光学異性体の混合物、またはラセミ化合物の形態、ならびに薬理学的に許容できる酸とのそれらの酸付加塩の形態、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物の形態の化合物を提供し、式中、A、L、D、L' および G は、上記または下記で定義される通りである。

40

【0033】

別の好ましい実施形態において、本発明は、式(Ia')

【化 1 2】



(I a ')

(式中、 R^{het} および R^{ring} は、 H 、 $-C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $-$ ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CCl_3$ ；あるいは、

N 、 O 、 S から選択される1個または複数のヘテロ原子を任意選択で含み、ハロゲンから選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよい、 $-C_5 \sim C_{10}$ -アリール；あるいは、

$-C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_4$ -アルキル- $-C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_4$ -アルキル- $-C_5 \sim C_{10}$ -アリール、 $-C_1 \sim C_4$ -アルキル- $-C_5 \sim C_{10}$ -ヘテロアリールから独立して選択される)

に従う化合物であって、任意選択で、それらの個々の光学異性体、それらの個々の光学異性体の混合物、またはラセミ化合物の形態、ならびに薬理的に許容できる酸とのそれらの酸付加塩の形態、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物の形態の化合物を提供し、式中、 A 、 L 、 D 、 L' および G は、上記または下記で定義される通りである。

【0034】

別の好ましい実施形態において、本発明は、式(I a)または(I a')(式中、 R^{het} および R^{ring} は、 H 、 $-C_1 \sim C_4$ -アルキル、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CCl_3$ ；あるいは、

N 、 O 、 S から選択される1個または複数のヘテロ原子を任意選択で含み、ハロゲンから選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよい、 $-C_3 \sim C_8$ -シクロアルキルまたは $-C_5 \sim C_{10}$ -アリール；あるいは、

$-C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_4$ -アルキル- $-C_5 \sim C_{10}$ -アリール、 $-C_1 \sim C_4$ -アルキル- $-C_5 \sim C_{10}$ -ヘテロアリールから独立して選択される)

に従う化合物であって、任意選択で、それらの個々の光学異性体、それらの個々の光学異性体の混合物、またはラセミ化合物の形態、ならびに薬理的に許容できる酸とのそれらの酸付加塩の形態、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物の形態の化合物を提供し、式中、 A 、 L 、 D 、 L' および G は、上記または下記で定義される通りである。

【0035】

別の好ましい実施形態において、本発明は、式(I a)または(I a')(式中、 R^{het} および R^{ring} は、 H 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-$ シクロヘキシル、 $-$ フェニル、 $-3,4$ -ジクロロ-フェニル、 $-$ ナフチル、 $-$ ベンジルから独立して選択される)

に従う化合物であって、任意選択で、それらの個々の光学異性体、それらの個々の光学異性体の混合物、またはラセミ化合物の形態、ならびに薬理的に許容できる酸とのそれらの酸付加塩の形態、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物の形態の化合物を提供し、式中、 A 、 L 、 D 、 L' および G は、上記または下記で定義される通りである。

【0036】

別の好ましい実施形態において、本発明は、式(I)(式中、 E は、置換または非置換

10

20

30

40

50

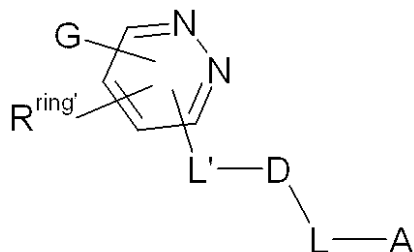
ピリダジンである)

に従う化合物であって、任意選択で、それらの個々の光学異性体、それらの個々の光学異性体の混合物、またはラセミ化合物の形態、ならびに薬理学的に許容できる酸とのそれらの酸付加塩の形態、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物の形態の化合物を提供し、A、L、D、L'およびGは、上記または下記で定義される通りである。

【0037】

別の好ましい実施形態において、本発明は、式(Ib)

【化13】



(Ib)

(式中、R^{ring'}は、H、-C₁~C₄-アルキル、-ハロゲン、-CF₃、-CBr₃、-CCl₃;あるいは、

N、O、Sから選択される1個または複数のヘテロ原子を任意選択で含み、ハロゲンから選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよい、-C₅~C₁₀-アリール;あるいは、

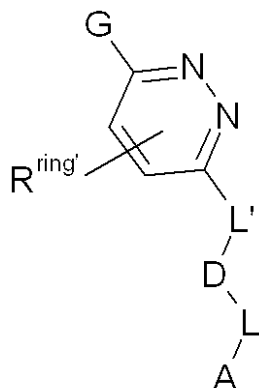
-C₃~C₈-シクロアルキル、-C₁~C₄-アルキル-C₃~C₈-シクロアルキル、-C₁~C₄-アルキル-C₅~C₁₀-アリール、-C₁~C₄-アルキル-C₅~C₁₀-ヘテロアリールから選択される)

に従う化合物であって、任意選択で、それらの個々の光学異性体、それらの個々の光学異性体の混合物、またはラセミ化合物の形態、ならびに薬理学的に許容できる酸とのそれらの酸付加塩の形態、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物の形態の化合物を提供し、式中、A、L、D、L'およびGは、上記または下記で定義される通りである。

【0038】

別の好ましい実施形態において、本発明は、式(Ib')

【化14】



(Ib')

(式中、R^{ring'}は、H、-C₁~C₄-アルキル、-ハロゲン、-CF₃、-CBr₃、-CCl₃;あるいは、

N、O、Sから選択される1個または複数のヘテロ原子を任意選択で含み、ハロゲンから選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよい、-C₅~C₁₀-アリール;あるいは、

-C₃~C₈-シクロアルキル、-C₁~C₄-アルキル-C₃~C₈-シクロアルキル、-C₁~C₄-アルキル-C₅~C₁₀-アリール、-C₁~C₄-アルキル-C₅~C₁₀-ヘテロア

ルールから選択される)

に従う化合物であって、任意選択で、それらの個々の光学異性体、それらの個々の光学異性体の混合物、またはラセミ化合物の形態、ならびに薬理学的に許容できる酸とのそれらの酸付加塩の形態、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物の形態の化合物を提供し、式中、A、L、D、L' およびGは、上記または下記で定義される通りである。

【0039】

別の好ましい実施形態において、本発明は、(Ib)または(Ib')(式中、Ring'は、H、-C₁~C₄-アルキル、ハロゲン、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃;あるいは、

N、O、Sから選択される1個または複数のヘテロ原子を任意選択で含み、ハロゲンから選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されていてもよい、-C₃~C₈-シクロアルキルまたは-C₅~C₁₀-アリール;あるいは、

-C₃~C₈-シクロアルキル、-C₁~C₄-アルキル-C₅~C₁₀-アリール、-C₁~C₄-アルキル-C₅~C₁₀-ヘテロアリールから選択される)

に従う化合物であって、任意選択で、それらの個々の光学異性体、それらの個々の光学異性体の混合物、またはラセミ化合物の形態、ならびに薬理学的に許容できる酸とのそれらの酸付加塩の形態、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物の形態の化合物を提供し、式中、A、L、D、L' およびGは、上記または下記で定義される通りである。

【0040】

別の好ましい実施形態において、本発明は、式(Ib)または(Ib')(式中、Ring'は、-H、-CH₃、-CF₃、-シクロヘキシル、-フェニル、-3,4-ジクロロ-フェニル、-ナフチルおよび-ベンジルから選択される)

に従う化合物であって、任意選択で、それらの個々の光学異性体、それらの個々の光学異性体の混合物、またはラセミ化合物の形態、ならびに薬理学的に許容できる酸とのそれらの酸付加塩の形態、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物の形態の化合物を提供し、式中、A、L、D、L' およびGは、上記または下記で定義される通りである。

【0041】

別の好ましい実施形態において、本発明は、式(I)(式中、L'が単結合の場合、Z'は窒素である)

に従う化合物であって、任意選択で、それらの個々の光学異性体、それらの個々の光学異性体の混合物、またはラセミ化合物の形態、ならびに薬理学的に許容できる酸とのそれらの酸付加塩の形態、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物の形態の化合物を提供し、A、L、D、E、およびGは、上記または下記で定義される通りである。

【0042】

別の好ましい実施形態において、本発明は、式(I)(式中、L'が単結合ではない場合、Z'は炭素である)

に従う化合物であって、任意選択で、それらの個々の光学異性体、それらの個々の光学異性体の混合物、またはラセミ化合物の形態、ならびに薬理学的に許容できる酸とのそれらの酸付加塩の形態、ならびにそれらの溶媒和物および/または水和物の形態の化合物を提供し、式中、A、L、D、EおよびGは、上記または下記で定義される通りである。

【発明を実施するための形態】

【0043】

定義

別段の指定がない限り、すべての置換基は、互いに独立している。例えば、1個の基において複数のC₁~C₆-アルキル基が置換基として存在し得る場合、3個のC₁~C₆-アルキル置換基の場合は、1個はメチル、1個はn-プロピル、および1個はtert-ブチルを表すことができる。

【0044】

本出願の範囲内において、可能な置換基の定義では、それらは構造式の形式で表される場合がある。置換基の構造式におけるアスタリスク(*)は、分子の残りの部分への連結

10

20

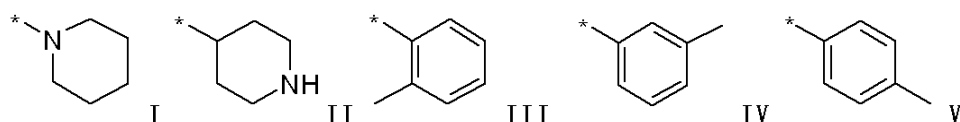
30

40

50

点として理解されたい。さらに、連結点に続く置換基の原子は、位置番号 1 の原子と呼ばれる。したがって、例えば、基ピペリジン - 1 - イル (I) およびピペリジン - 4 - イル (II) は、以下のように示される。

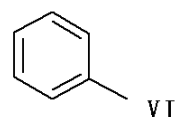
【化 15】



【0045】

置換基の構造式にアスタリスク (＊) がない場合、各水素原子は、各水素原子の置換基で除去されていてもよく、このように自由となった原子価は、分子の残りの部分への結合部位として機能し得る。したがって、例えば、VI は、2 - トリル、3 - トリル、4 - トリル、およびベンジルを表すことができる。

【化 16】



【0046】

「分岐または非分岐、飽和または不飽和の $C_1 \sim C_6$ - 炭素鎖」という用語は、一列に配列した 6 個の炭素原子により構成され、分岐または N、O もしくは S から選択される 1 個もしくは複数のヘテロ原子を任意選択でさらに含み得る、炭素原子の鎖を意味する。前記炭素鎖は、二重結合または三重結合を含むことにより、飽和または不飽和となり得る。

【0047】

それに対応して、「 $C_1 \sim C_6$ - アルキル」(他の基の一部であるものを含む) という用語は、1 個から 6 個の炭素原子を有する分岐および非分岐のアルキル基を意味する。それに対応して、「 $C_1 \sim C_4$ - アルキル」は、1 個から 4 個の炭素原子を有する分岐および非分岐のアルキル基を指す。1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基の例には、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、tert - ブチル、n - ペンチル、iso - ペンチル、neo - ペンチルまたはヘキシルが含まれる。任意選択で、Me、Et、n - Pr、i - Pr、n - Bu、i - Bu、t - Bu 等の略語もまた、上述の基に使用される場合がある。別段の指定がない限り、プロピル、ブチル、ペンチル、およびヘキシルという定義には、問題となる基のすべての可能な異性体が含まれる。したがって、例えば、プロピルには n - プロピルおよび iso - プロピルが含まれ、ブチルには iso - ブチル、sec - ブチルおよび tert - ブチル等が含まれる。

【0048】

「 $C_1 \sim C_8$ - アルキレン」(他の基の一部であるものを含む) という用語は、1 個から 8 個の炭素原子を有する分岐および非分岐のアルキレン基を意味する。「 $C_2 \sim C_8$ - アルキレン」という用語は、2 個から 8 個の炭素原子を有する分岐および非分岐のアルキレン基を意味する。「 $C_2 \sim C_6$ - アルキレン」という用語は、2 個から 6 個の炭素原子を有する分岐および非分岐のアルキレン基を意味する。「 $C_1 \sim C_4$ - アルキレン」という用語は、1 個から 4 個の炭素原子を有する分岐および非分岐のアルキレン基を意味する。「 $C_0 \sim C_4$ - アルキレン」という用語は、0 個から 4 個の炭素原子を有する分岐および非分岐のアルキレン基を意味し、したがって単結合も包含される。「 $C_1 \sim C_3$ - アルキレン」という用語は、1 個から 3 個の炭素原子を有する分岐および非分岐のアルキレン基を意味する。 $C_1 \sim C_8$ - アルキレンの例には、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、1, 2 - ジメチルエチレン、ペンチレン、1, 1 - ジメチルプロピレン、2, 2 - ジメチルプロピレン、1, 2 - ジメチルプロピレン、1, 3 - ジメチルプロピレン、ヘキシレン、ヘプチレンまた

10

20

30

40

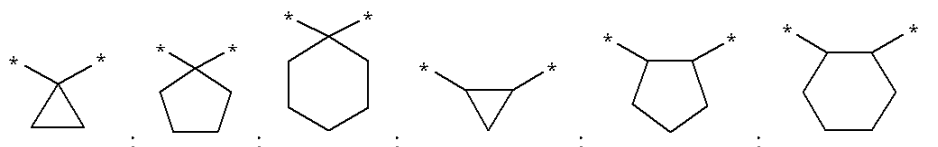
50

はオクチレンが含まれる。別段の指定がない限り、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、ヘプチレン、およびオクチレンには、同じ数の炭素を有する問題となる基のすべての可能な異性体が含まれる。したがって、例えば、プロピルにはまた 1 - メチルエチレンが含まれ、ブチレンには 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。

【0049】

アルキレン鎖の 1 個または 2 個の炭素原子とともに 3 個、5 個または 6 個の炭素原子を有する炭素環を形成する基で炭素鎖が置換される場合、これにはとりわけ、以下の環の例が含まれる。

【化 17】



【0050】

「 $C_2 \sim C_6$ - アルケニル」(他の基の一部であるものを含む)という用語は、2 個から 6 個の炭素原子を有する分岐および非分岐のアルケニル基を意味し、「 $C_2 \sim C_4$ - アルケニル」という用語は、2 個から 4 個の炭素原子を有する分岐および非分岐のアルケニル基を含むが、ただしそれらは少なくとも 1 個の二重結合を有する。2 個から 4 個の炭素原子を有するアルケニル基が好ましい。 $C_2 \sim C_6$ - アルケニルの例には、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、またはヘキセニルが含まれる。別段の指定がない限り、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、およびヘキセニルという定義には、問題となる基のすべての可能な異性体が含まれる。したがって、例えば、プロペニルには、1 - プロペニルおよび 2 - プロペニルが含まれ、ブテニルには、1 - 、2 - 、および 3 - ブテニル、1 - メチル - 1 - プロペニル、1 - メチル - 2 - プロペニル等が含まれる。

【0051】

「 $C_2 \sim C_8$ - アルケニレン」(他の基の一部であるものを含む)という用語は、2 個から 8 個の炭素原子を有する分岐および非分岐のアルケニレン基を意味し、「 $C_2 \sim C_6$ - アルケニレン」という用語は、2 個から 6 個の炭素原子を有する分岐および非分岐のアルケニレン基を意味する。 $C_2 \sim C_8$ - アルケニレンの例には、エテニレン、プロペニレン、1 - メチルエテニレン、ブテニレン、1 - メチルプロペニレン、1, 1 - ジメチルエテニレン、1, 2 - ジメチルエテニレン、ペンテニレン、1, 1 - ジメチルプロペニレン、2, 2 - ジメチルプロペニレン、1, 2 - ジメチルプロペニレン、1, 3 - ジメチルプロペニレン、ヘキセニレン、ヘプテニレンまたはオクテニレンが含まれる。別段の指定がない限り、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレンおよびヘキセニレンには、同じ数の炭素を有する問題となる基のすべての可能な異性体が含まれる。したがって、例えば、プロペニルにはまた 1 - メチルエテニレンが含まれ、ブテニレンには、1 - メチルプロペニレン、1, 1 - ジメチルエテニレン、1, 2 - ジメチルエテニレンが含まれる。

【0052】

「 $C_2 \sim C_6$ - アルキニル」(他の基の一部であるものを含む)という用語は、2 個から 6 個の炭素原子を有する分岐および非分岐のアルキニル基を意味し、「 $C_2 \sim C_4$ - アルキニル」という用語は、2 個から 4 個の炭素原子を有する分岐および非分岐のアルキニル基を意味するが、ただしそれらは少なくとも 1 個の三重結合を有する。 $C_2 \sim C_6$ - アルキニルの例には、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、またはヘキシニルが含まれる。別段の指定がない限り、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、およびヘキシニルという定義には、問題となる基のすべての可能な異性体が含まれる。したがって、例えば、プロピニルには、1 - プロピニルおよび 2 - プロピニルが含まれ、ブチニルには、1 - 、2 - 、および 3 - ブチニル、1 - メチル - 1 - プロピニル、1 - メチル - 2 - プロピニル等が含まれる。

【0053】

「 $C_2 \sim C_8$ - アルキニレン」(他の基の一部であるものを含む)という用語は、2個から8個の炭素原子を有する分岐および非分岐のアルキニレン基を意味し、「 $C_2 \sim C_6$ - アルキニレン」という用語は、2個から6個の炭素原子を有する分岐および非分岐のアルキニレン基を意味する。 $C_2 \sim C_8$ - アルキニレンの例には、エチニレン、プロピニレン、1 - メチルエチニレン、ブチニレン、1 - メチルプロピニレン、1, 1 - ジメチルエチニレン、1, 2 - ジメチルエチニレン、ペンチニレン、1, 1 - ジメチルプロピニレン、2, 2 - ジメチルプロピニレン、1, 2 - ジメチルプロピニレン、1, 3 - ジメチルプロピニレン、ヘキシニレン、ヘプチニレンまたはオクチニレンが含まれる。別段の指定がない限り、プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレンおよびヘキシニレンには、同じ数の炭素を有する問題となる基のすべての可能な異性体が含まれる。したがって、例えば、プロピニルにはまた1 - メチルエチニレンが含まれ、ブチニレンには、1 - メチルプロピニレン、1, 1 - ジメチルエチニレン、1, 2 - ジメチルエチニレンが含まれる。

10

【0054】

「環」という用語は、飽和、不飽和、または芳香族環であってもよく、N、OまたはSから選択される1個または複数のヘテロ原子を任意選択で含み得る炭素環を意味する。

【0055】

「複素環」という用語は、飽和、不飽和、または芳香族環であってもよく、N、OまたはSから選択される1個または複数のヘテロ原子を含む炭素環を意味する。

【0056】

20

「 $C_3 \sim C_8$ - シクロアルキル」(他の基の一部であるものを含む)という用語は、3個から8個の炭素原子を有する飽和炭素環系を意味する。同様に、「 $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル」という用語は、3個から6個の炭素原子を有する飽和炭素環系を意味する。 $C_3 \sim C_8$ - シクロアルキルの例には、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、シクロヘプチルまたはシクロオクチルが含まれる。

【0057】

「 $C_5 \sim C_{10}$ - アリール」(他の基の一部であるものを含む)という用語は、5個から10個の炭素原子を有する芳香族環系を意味する。例には、フェニルまたはナフチルが含まれる。別段の指定がない限り、芳香族環系は、メチル、エチル、i s o - プロピル、t e r t - ブチル、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素の中から選択される1個または複数の基で置換されていてもよい。

30

【0058】

「 $C_5 \sim C_{10}$ - ヘテロアリール」(他の基の一部であるものを含む)という用語は、5個から10個の炭素原子を有し、N、OおよびSから選択される1個から3個のヘテロ原子をさらに含む芳香族環系を意味する。例には、ピリジニルまたはキノリニルが含まれる。別段の指定がない限り、芳香族環系は、メチル、エチル、i s o - プロピル、t e r t - ブチル、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素の中から選択される1個または複数の基で置換されていてもよい。

【0059】

一般的な複合基、例えば - X - $C_1 \sim C_4$ - アルキル - (式中、Xは - CO - 、 - NH - 、 - C(OH) - 等の官能基である)等が使用される場合、官能基Xは、 - $C_1 \sim C_4$ - アルキル鎖の端部のいずれかに位置することができる。

40

【0060】

「ハロゲン」は、本発明の範囲内において、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を指す。異なるように指定されていない限り、フッ素、塩素および臭素は、好ましいハロゲンとしてみなされる。

【0061】

上に列挙した基および残基を組み合わせ、炭素鎖および環等からなるより複雑な構造を形成することができる。

【0062】

50

一般式 1 の化合物は、酸性基、主にカルボキシル基、および／または塩基性基、例えばアミノ官能基等を有し得る。一般式 1 の化合物は、したがって、内部塩として、薬学的に使用可能な無機酸、例えば塩酸、硫酸、リン酸、スルホン酸等、または有機酸（例えば、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸もしくは酢酸）との塩として、あるいは、薬学的に使用可能な塩基、例えばアルカリもしくはアルカリ土類金属水酸化物もしくは炭酸塩、亜鉛もしくは水酸化アンモニウム等、または有機アミン、例えばジエチルアミン、トリエチルアミン、とりわけトリエタノールアミン等との塩として生じ得る。

【 0 0 6 3 】

前述したように、式 1 の化合物はその塩に変換されてもよく、特に薬学的使用のために、その生理学および薬理学的に許容できる塩に変換されてもよい。これらの塩は、一方では、式 1 の化合物の無機または有機酸との生理学および薬理学的に許容できる酸付加塩であってもよい。一方、R が水素である場合、式 1 の化合物はまた、無機塩基との反応により、対イオンとしてのアルカリまたはアルカリ土類金属カチオンとの生理学および薬理学的に許容できる塩に変換されてもよい。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、酒石酸またはマレイン酸を使用して調製され得る。上述の酸の混合物も使用可能である。式 1 の化合物のアルカリおよびアルカリ土類金属塩は、好ましくは、アルカリおよびアルカリ土類金属水酸化物ならびにその水素化物を使用して調製され、そのうちアルカリ土類金属、特にナトリウムおよびカリウムの水酸化物および水素化物が好ましく、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムが特に好ましい。

【 0 0 6 4 】

望ましい場合は、一般式 (1) の化合物は、その塩に変換されてもよく、特に薬学的使用のために、無機または有機酸との薬理学的に許容できる酸付加塩に変換されてもよい。好適な酸には、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、酒石酸またはクエン酸が含まれる。上述の酸の混合物も使用可能である。

【 0 0 6 5 】

本発明は、任意選択で個々の光学異性体、個々の鏡像異性体の混合物またはラセミ化合物の形態、互変異性体の形態、ならびに遊離塩基または薬理学的に許容できる酸との対応する酸付加塩、例えば、塩酸もしくは臭化水素酸等のハロゲン化水素酸、またはシュウ酸、フマル酸、ジグリコール酸もしくはメタンスルホン酸等の有機酸との酸付加塩等の形態の、問題の化合物に関する。

【 0 0 6 6 】

本発明による化合物は、任意選択で、ラセミ化合物として生じてもよいが、純粋な鏡像異性体として、すなわち (R) または (S) 形態でも得ることができる。好ましい化合物は、ラセミ化合物として、または (S) 形態として生じるものである。

【 0 0 6 7 】

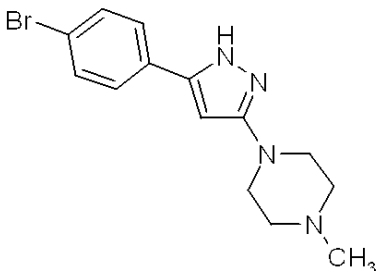
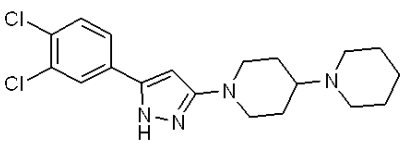
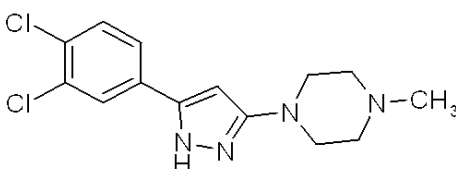
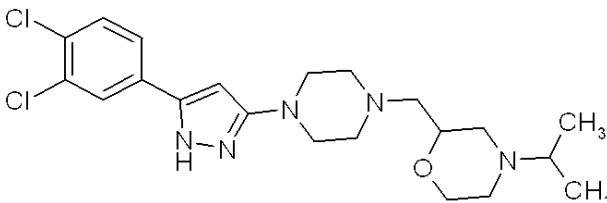
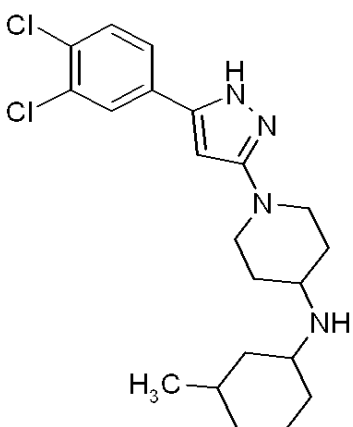
本発明は、任意選択で個々の光学異性体、個々の鏡像異性体の混合物またはラセミ化合物の形態、互変異性体の形態、ならびに遊離塩基または薬理学的に許容できる酸との対応する酸付加塩、例えば、塩酸もしくは臭化水素酸等のハロゲン化水素酸、またはシュウ酸、フマル酸、ジグリコール酸もしくはメタンスルホン酸等の有機酸との酸付加塩等の形態の、問題の化合物に関する。

【 0 0 6 8 】

例

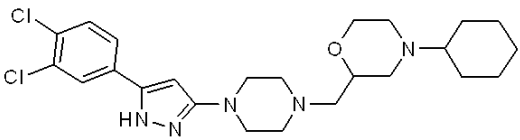
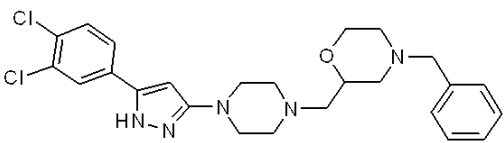
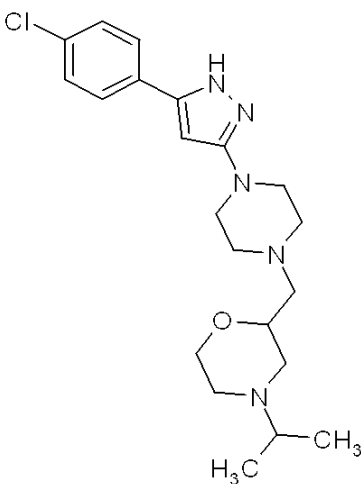
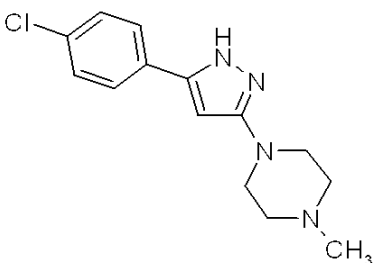
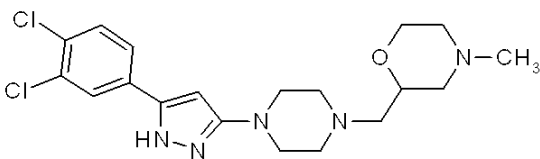
以下の例は、本発明による式 (I) に従う構造を例示する。

【化 1 8】

例 番 号	構造	合成 経路	特性決定 (ESI-MS)
1		A1	m/z(+) 321/323 (M+H ⁺)
2		A1	m/z(+) 379/381/383 (M+H ⁺)
3		A1	m/z(+) 311/313/315 (M+H ⁺)
4		A1	m/z(+) 438/440/442 (M+H ⁺)
5		A2	m/z(+) 407/409/411 (M+H ⁺)

【 0 0 6 9 】

【化 19】

6		A1	m/z (+) 478/480/482 (M+H ⁺)
7		A1	m/z (+) 486/488/490 (M+H)
8		A1	m/z (+) 404/406 (M+H)
9		A1	m/z (+) 277/279 (M+H *)
10		A1	m/z (+) 410/412/414 (M+H ⁺)

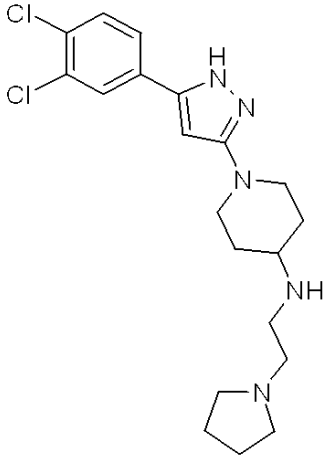
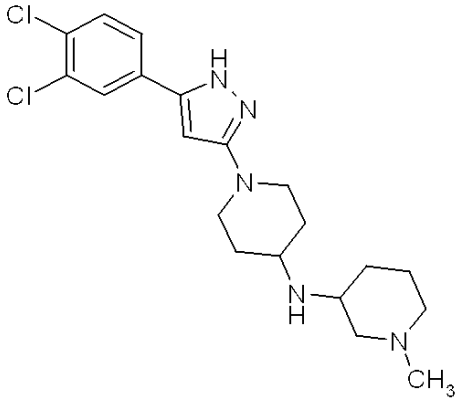
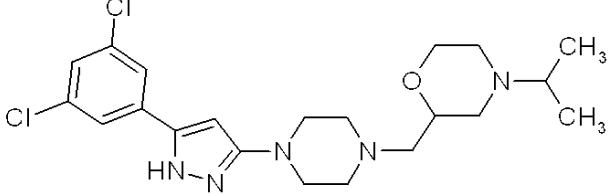
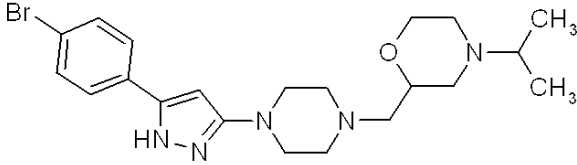
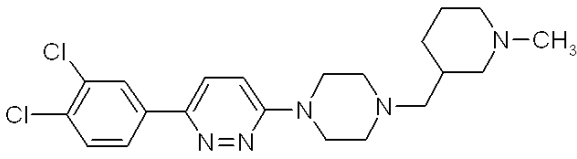
10

20

30

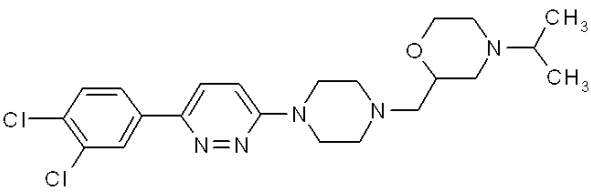
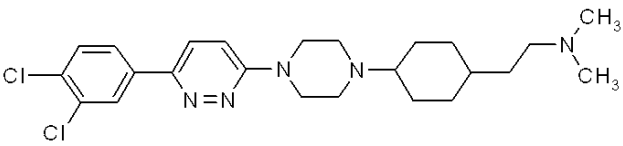
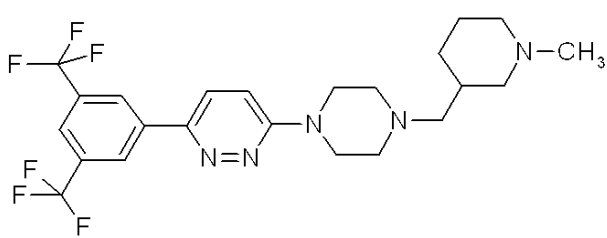
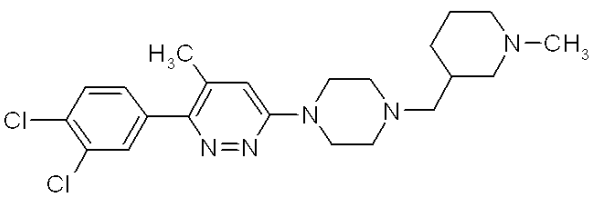
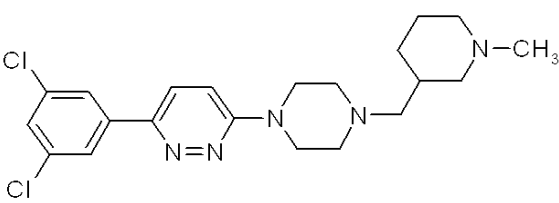
【 0 0 7 0 】

【化 2 0】

11		A2	m/z (+) 408/410/412 (M+H ⁺)	10
12		A2	m/z (+) 408/410/412 (M+H ⁺)	20
13		A1	m/z (+) 438/440/442 (M+H ⁺)	30
14		A1	m/z (+) 448/450 (M+H ⁺)	
15		B1	m/z (+) 420/422/424 (M+H ⁺)	40

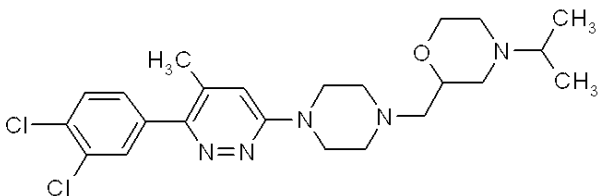
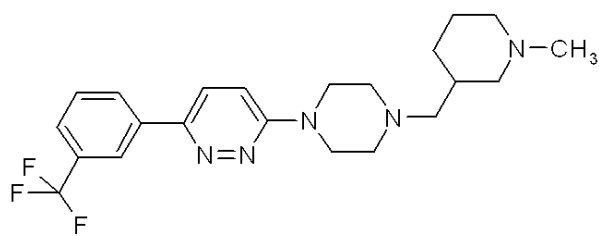
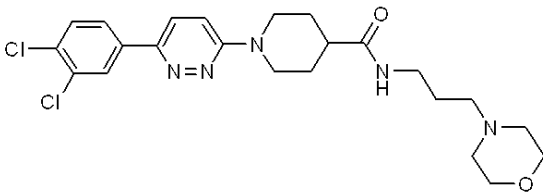
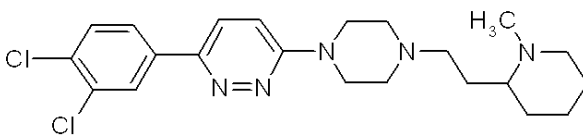
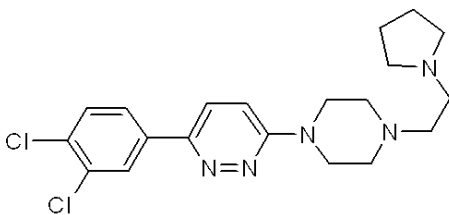
【 0 0 7 1】

【化 2 1】

16		B1	m/z (+) 450/452/454 (M+H ⁺)	
17		B1	m/z (+) 462/464/466 (M+H ⁺)	10
18		B1	m/z (+) 488 (M+H ⁺)	20
19		B1	m/z (+) 434/436/438 (M+H ⁺)	
20		B1	m/z (+) 420/422/424 (M+H ⁺)	30

【 0 0 7 2 】

【化 2 2】

21		B1	m/z (+) 464/466/468 (M+H ⁺)	
22		B1	m/z (+) 420 (M+H ⁺)	10
23		B1	m/z (+) 478/480/482 (M+H ⁺)	20
24		B1	m/z (+) 434/436/438 (M+H)	
25		B1	m/z (+) 406/408/410 (M+H ⁺)	30

【 0 0 7 3 】

【化 2 3】

26		B1	m/z (+) 422/424/426 (M+H ⁺)	
27		B1	m/z (+) 434/436/438 (M+H ⁺)	10
28		B1	m/z (+) 365/367/369 (M+H)	
29		B1	m/z (+) 450/452/454 (M+H)	20

【 0 0 7 4】

【化 2 4】

30		B1	m/z (+) 380/382/384 (M+H ⁺)	30
31		B1	m/z (+) 394/396/368 (M+H ⁺)	40

【 0 0 7 5】

【化 2 5】

32		B2	m/z (+) 394/396/398 (M+H ⁺)	10
33		B1	m/z (+) 408/410/412 (M+H ⁺)	
34		B1	m/z (+) 420/422/424 (M+H ⁺)	

20

【 0 0 7 6】

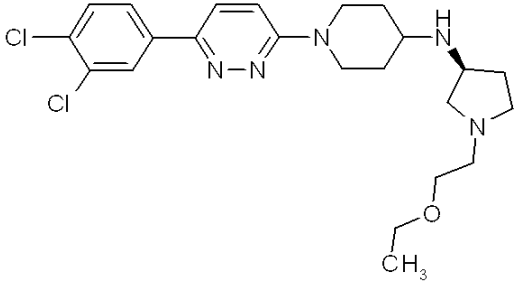
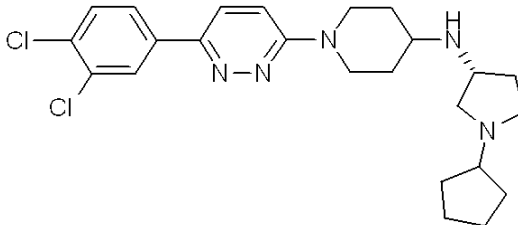
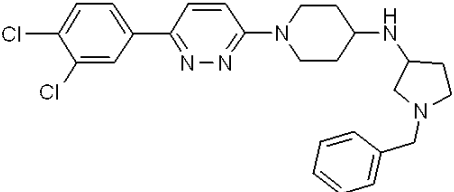
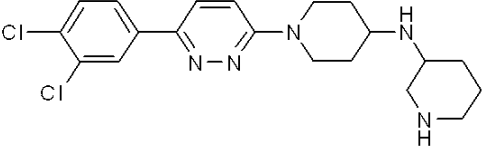
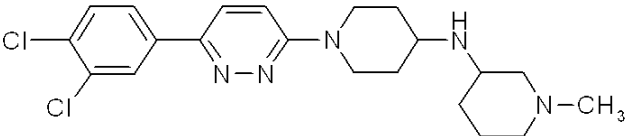
【化 2 6】

35		B2	m/z (+) 434/436/438 (M+H ⁺)	30
36		B2	m/z (+) 448/450/452 (M+H ⁺)	
37		B2	m/z (+) 406/408/410 (M+H ⁺)	

40

【 0 0 7 7】

【化 27】

38		キラル	B2	m/z (+) 464/466/468 (M+H ⁺)	
39		キラル	B2	m/z (+) 460/462/464 (M+H ⁺)	10
40			B2	m/z (+) 482/484/486 (M+H ⁺)	20
41			B2	m/z (+) 406/408/410 (M+H ⁺)	
42			B2	m/z (+) 420/422/424 (M+H ⁺)	30

【 0 0 7 8 】

【化 2 8】

43		B2	m/z (+) 434/436/438 (M+H ⁺)	
44		B2	m/z (+) 448/450/452 (M+H ⁺)	10
45		B2	m/z (+) 448/450/452 (M+H ⁺)	
46		B2	m/z (+) 434/436/438 (M+H ⁺)	20

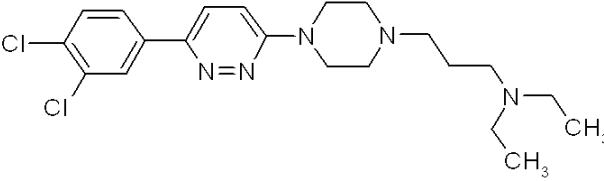
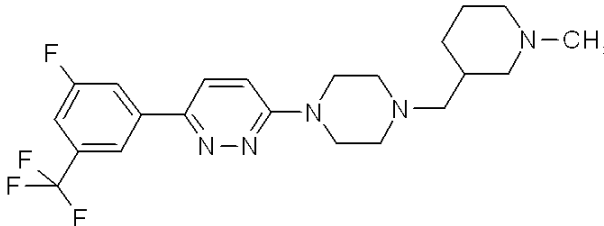
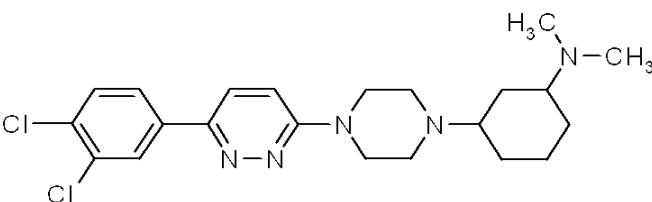
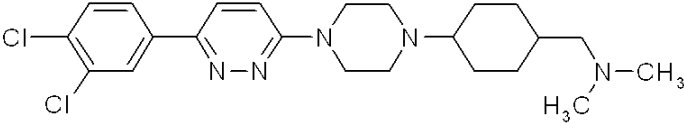
【 0 0 7 9】

【化 2 9】

47		B1	m/z (+) 420/422/424 (M+H ⁺)	30
----	--	----	--	----

【 0 0 8 0】

【化 3 0】

48		B1	m/z (+) 422/424/426 (M+H ⁺)	
49		B1	m/z (+) 438 (M+H ⁺), 219 (0.5*M+H ⁺)	10
50		B1	m/z (+) 434/436/438 (M+H ⁺)	20
51		B1	m/z (+) 448/450/452 (M+H ⁺)	

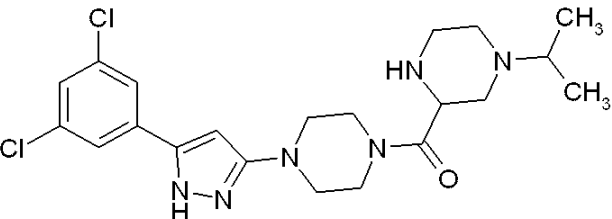
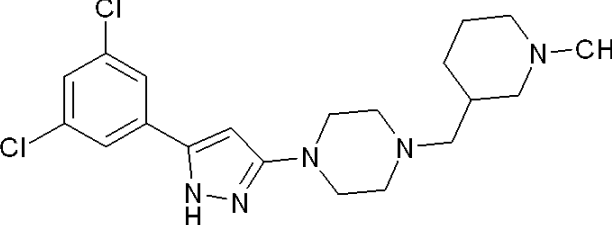
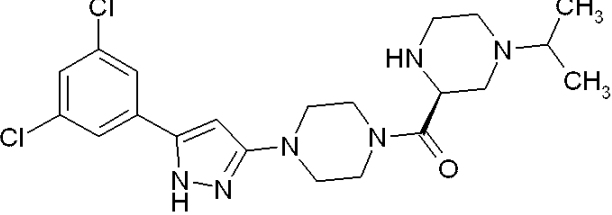
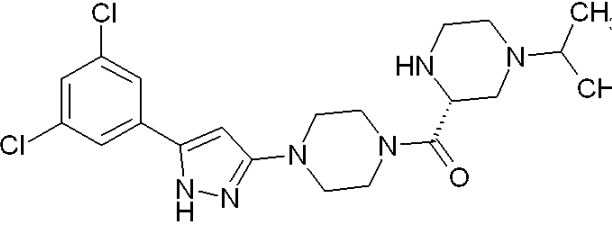
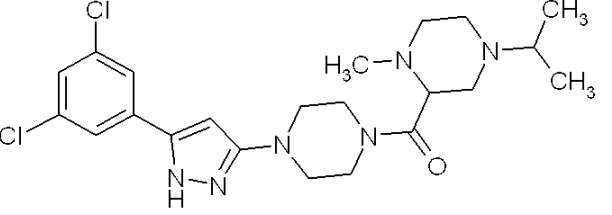
【 0 0 8 1】

【化 3 1】

52		B1	m/z (+) 420/422/424 (M+H ⁺)	
53		B1	m/z (+) 337/339/341 (M+H ⁺)	10
54		B1	m/z (+) 365/367/369 (M+H ⁺), 183/184 (0.5*M+H ⁺)	
55		A1	m/z (+) 436/38/40 (2 Cl)	20
56		A1	m/z (+) 450/52/54 (2 Cl)	
57		A1	m/z (+) 452/54/56 (2 Cl)	30

【 0 0 8 2 】

【化 3 2】

58		A1	m/z(+) 451/53/55 (2 Cl)	
59		A1	m/z(+) 408/10/12 (2 Cl)	10
60		A1	m/z(+) 451/53/55 (2 Cl)	
61		A1	m/z(+) 451/53/55 (2 Cl)	20
62		A1	m/z(+) 465/67/69 (2 Cl)	30

【 0 0 8 3 】

【化 3 3】

63		A1	m/z(+) 437/39/41 (2 Cl)	
64		B1	m/z(+) 463/65/67 (2 Cl)	10
65		B1	m/z(+) 365/67/69 (2 Cl)	20
66		B1	m/z(+) 446/48/50 (2 Cl)	
67		B1	m/z(+) 394	30
68		B1	m/z(+) 420/22/24 (2 Cl)	

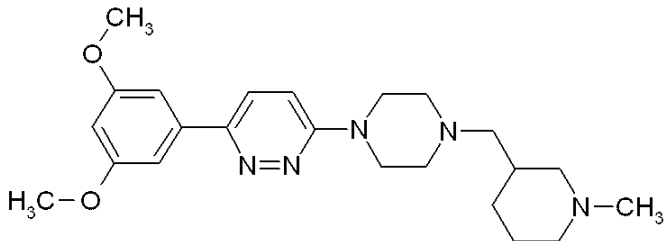
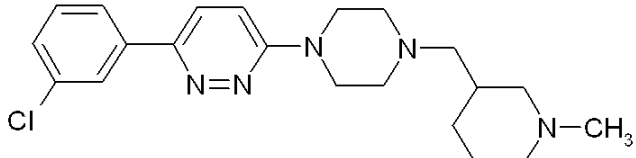
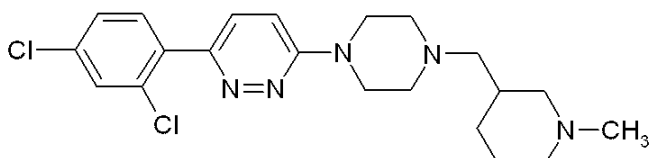
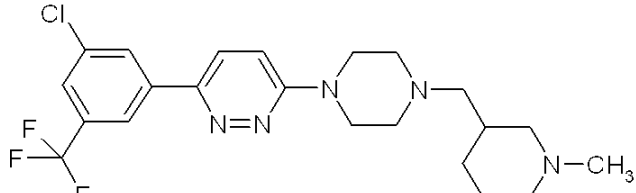
【 0 0 8 4 】

【化 3 4】

69		B1	m/z (+) 420/22/24 (2 Cl)	
70		B1	m/z (+) 380.6	10
71		B1	m/z (+) 380.6	
72		B1	m/z (+) 394	20
73		B1	m/z (+) 380	

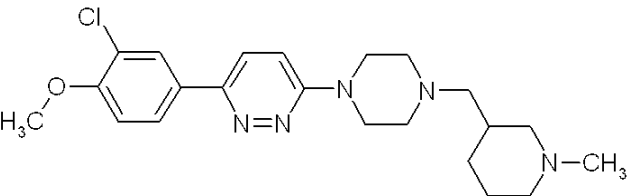
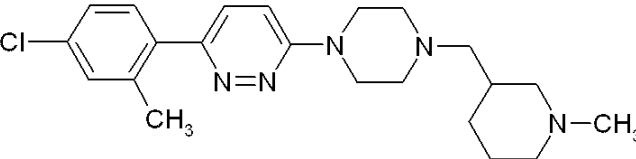
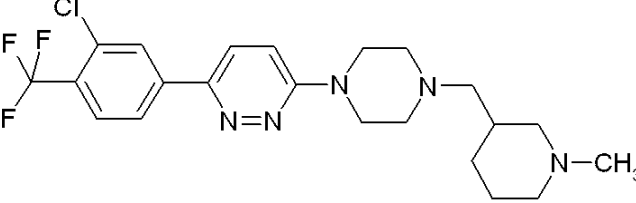
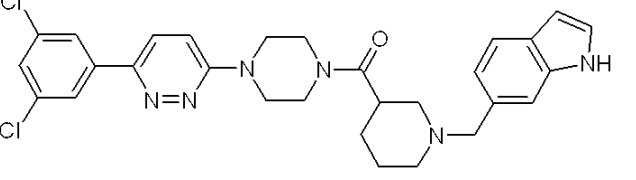
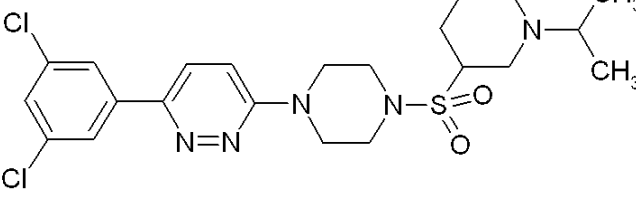
【 0 0 8 5 】

【化 3 5】

74		B1	m/z (+) 412.3	
75		B1	m/z (+) 386/88 (C1)	10
76		B1	m/z (+) 420/22/24 (2C1)	
77		B1	m/z (+) 454/56 (C1)	20

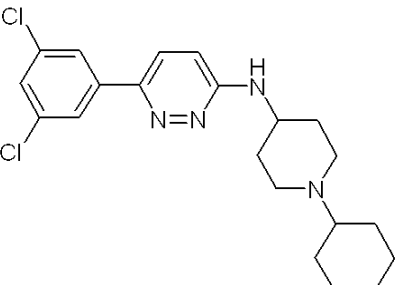
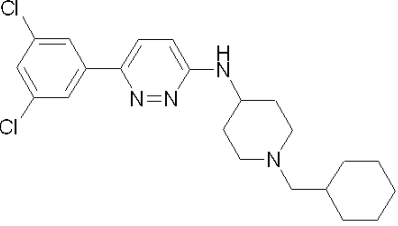
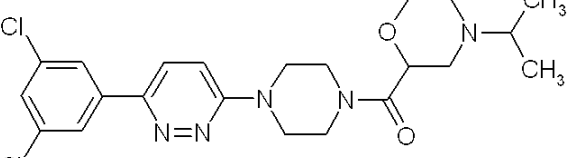
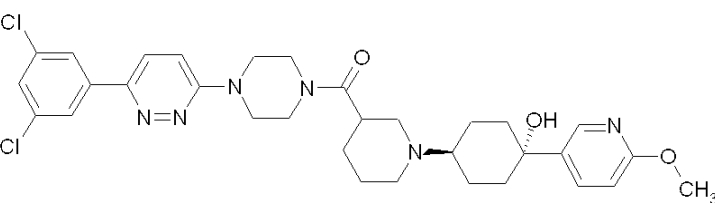
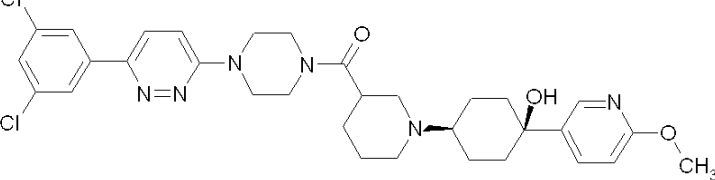
【 0 0 8 6 】

【化 3 6】

78		B1	m/z (+) 416/18 (Cl)	10
79		B1	m/z (+) 400/02 (Cl)	
80		B1	m/z (+) 454/56 (Cl)	
81		B1	m/z (+) 549/51/53 (2Cl)	20
82		B1	m/z (+) 498/500/02 (2Cl)	

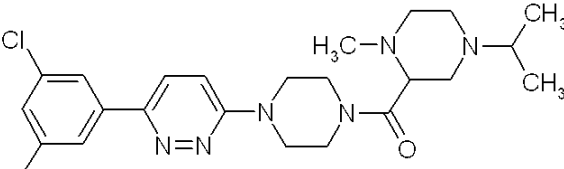
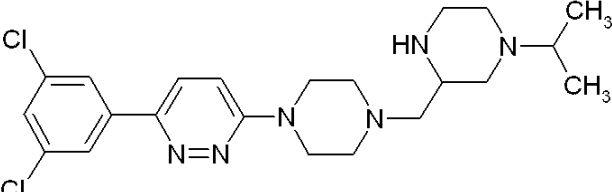
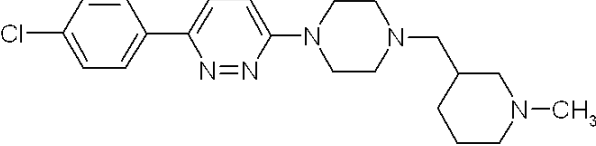
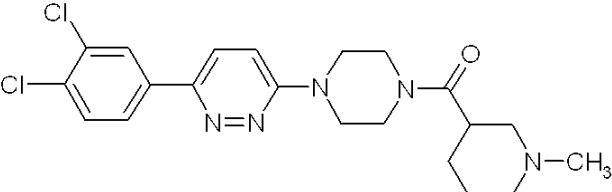
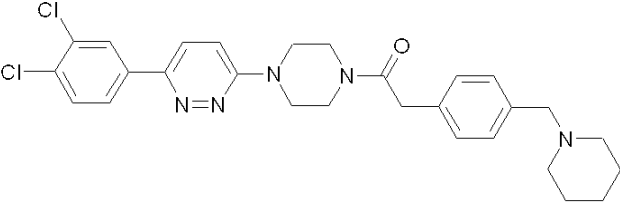
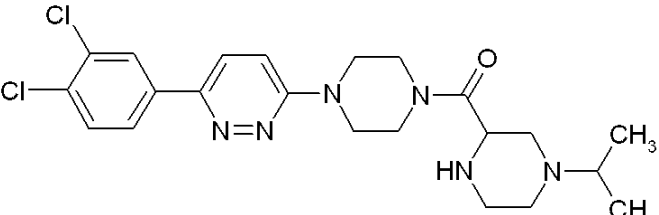
【 0 0 8 7 】

【化 3 7】

83		B1	m/z (+) 405/07/09 (2Cl)	
84		B1	m/z (+) 419/21/23 (2Cl)	10
85		B1	m/z (+) 464/66/68 (2Cl)	20
86		B1	m/z (+) 625/27/29 (2Cl)	
87		B1	m/z (+) 625/27/29 (2Cl)	30

【 0 0 8 8 】

【化 3 8】

88		B1	m/z(+) 477/79/81 (2Cl)	
89		B1	m/z(+) 449/51/53 (2Cl)	10
90		B1	m/z(+) 386.4	
91		B1		20
92		B1		
93		B1		30

【0089】

いくつかの場合では、上記表は、例として個々の鏡像異性体を列挙している。これは、他の鏡像異性体（複数可）が本発明の範囲から除外されることを意味するものではない。

【0090】

治療用途

40

以降に概説する結合アッセイを使用して、CCR2への結合について上記の例示的物質を試験した。

【0091】

細胞培養：

THP-1細胞（ヒト急性単球性白血病細胞）を、加湿インキュベータ内で37 °Cおよび5%CO₂の標準化された条件下で培養した。THP-1細胞を、1%MEM-NEAA（Gibco 11140）2mM L-グルタミン、1.5g/L重炭酸ナトリウム、4.5g/Lグルコース、10mM HEPESおよび1.0mMビルビン酸ナトリウム、90%；10%ウシ胎仔血清（FCS Gibco 10500-064）を含有するRPMI 1640培地（Gibco 21875）内で培養した。

50

【0092】

膜は、THP-1細胞から調製した。THP-1細胞を、4℃で10分間、300×gで遠心分離した。リン酸緩衝生理食塩水(PBS、10μM Pefablocおよびプロテアーゼ阻害薬ミックス「コンプリート」、Boehringer Mannheim社(1タブレット/50ml)を含む)中に、細胞ペレットを80細胞/mlの濃度まで再懸濁した。膜調製は、「窒素ポンペ」(Parr Instrument社)内での窒素分解(50バールで1時間)により細胞を破壊することにより行った。細胞残屑は、遠心分離(800×g、4℃、1分間)により除去した。上澄みを4℃で30分間、80000×gで遠心分離し、細胞膜を沈降させた。通常、1×10⁹の細胞から、50mgのタンパク質(Bradfordアッセイ)が得られた。膜は、25mM HEPES、25mM MgCl₂、1mM CaCl₂、10%グリセリン中で-80℃で一定分量で保存するために、25mM HEPES、25mM MgCl₂、1mM CaCl₂、10%グリセリン中に再懸濁し、-80℃で保存した。

10

【0093】

受容体膜結合アッセイ：

Perkin Elmer NEX332 Jod125 MCP-1、ストック：2000μlアッセイ緩衝液中に溶解した2200Ci/mmol、-20℃で保存。THP-1膜を、25mM HEPES、pH7.2；5mM MgCl₂；0.5mM CaCl₂；0.2%BSAアッセイ緩衝液で2.5μg/15μlの濃度まで調整した。Amersham Biosciences PVT-WGA Beads(RPNQ0001)を、0.24mg/30μlの濃度まで、アッセイ緩衝液で調整した。膜-ビーズ-懸濁液の調製のため、膜およびビーズを、1：2の比率で、室温で30分間、回転(60rpm)させながらインキュベートした。試験化合物は、100%DMSO中に10mMの濃度まで溶解し、さらに100%DMSOで1mMに希釈する。アッセイ緩衝液、最終1%DMSOで、すべての追加的な希釈化合物を得た。化合物、膜-ビーズ-懸濁液および[¹²⁵I]MCP-1(約25000cpm/10μl)をインキュベートした。結合放射能は、8時間後にシンチレーションカウンタで決定した。試験化合物の親和性(解離定数K_i)の決定は、質量作用の法則に基づく「簡易システム(easy sys)」プログラムを使用して、実験データの反復フィッティングにより計算される(Schittkowski K.(1994)、Numerische Mathematik、第68巻、129～142頁)。

20

30

【0094】

上記で参照された例のすべてが、このアッセイにおいて50μM以下の活性を有することが判明した。

【0095】

式(I)により説明される物質の効果的にCCR2に結合する能力に基づき、治療用途の範囲を予想することができる。本発明は、少なくとも1種の本発明のCCR2拮抗薬を使用して、当技術分野において知られた、または本明細書に記載の、細胞、組織、器官、動物、または患者における少なくとも1種のMCP-1関連疾患を調節または治療するための方法を提供する。本発明はまた、悪性疾患、代謝性疾患、免疫もしくは炎症関連疾患、心臓血管疾患、伝染性疾患、または神経疾患を含むがこれらに限定されない、細胞、組織、器官、動物、または患者における少なくとも1種のMCP-1関連疾患を調節または治療するための方法を提供する。そのような症状は、細胞接着および/または血管形成により仲介される疾患または症状から選択されるが、これらに限定されない。そのような疾患または症状には、免疫障害もしくは疾患、心臓血管障害もしくは疾患、伝染性、悪性、および/または神経障害もしくは疾患、またはその他の既知のもしくは特定されたMCP-1関連症状が含まれる。特に、CCR2拮抗薬は、眼および腫瘍性疾患、再狭窄等の組織改造、およびある特定の細胞型の増殖、特に上皮細胞癌および扁平上皮細胞癌等の、血管形成を伴う疾患の治療に有用である。具体的な適応には、アテローム性動脈硬化、再狭窄、癌転移、関節リウマチ、糖尿病性網膜症、および黄斑変性の治療における使用が含ま

40

50

れる。また、拮抗薬は、様々な線維性疾患、例えば特発性肺線維症、糖尿病性ネフロパシー、肝炎、および肝硬変等の治療に有用となり得る。したがって、本発明は、少なくとも1種の本発明のCCR2拮抗薬を使用して、当技術分野において知られた、または本明細書に記載の、細胞、組織、器官、動物、または患者における少なくとも1種のCCR2関連疾患を調節または治療するための方法を提供する。具体的な適応を、以下で説明する。

【0096】

肺疾患

本発明はまた、細胞、組織、器官、動物または患者における、肺炎；肺膿瘍；粉塵、ガス、または霧の形態の物質により引き起こされる職業性肺疾患；喘息、線維性閉塞性細気管支炎、呼吸不全、過敏性肺炎（外因性アレルギー肺炎）を含む肺の過敏性疾患、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、および薬物反応；成人呼吸窮迫症候群（ARDS）、グッドパスチャー症候群、慢性閉塞性気道疾患（COPD）、突発性肺線維症およびサルコイドーシス等の特発性間質性肺疾患、剥離性間質性肺炎、急性間質性肺炎、呼吸細気管支炎関連間質性肺疾患、器質化肺炎を伴う突発性閉塞性細気管支炎、リンパ球性間質性肺炎、ランゲルハンス細胞肉芽腫症、特発性肺ヘモジデリン沈着症；急性気管支炎、肺胞タンパク症、気管支拡張症、胸膜障害、肺拡張不全、嚢胞性線維症、および肺の腫瘍、および肺塞栓のうちの少なくとも1つを含むがこれらに限定されない、少なくとも1種の悪性疾患を調節または治療するための方法を提供する。

【0097】

悪性疾患

本発明はまた、細胞、組織、器官、動物または患者における、白血病、急性白血病、急性リンパ性白血病（ALL）、B-細胞、T-細胞もしくはFAB ALL、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（chronic myelocytic leukemia）（CML）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、ヘアリー細胞白血病、骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome）（MDS）、リンパ腫、ホジキン病、悪性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、多発性骨髄腫、カボジ肉腫、結腸直腸癌、膵臓癌、腎細胞癌；乳癌、鼻咽腔癌、悪性組織球増殖症、腫瘍随伴症候群／悪性高カルシウム血症、固形腫瘍、腺癌、扁平上皮癌、肉腫、悪性黒色腫、特に転移性悪性黒色腫、血管腫、転移性疾患、癌関連骨吸収、癌関連骨痛等のうちの少なくとも1つを含むがこれらに限定されない、少なくとも1種の悪性疾患を調節または治療するための方法を提供する。

【0098】

免疫関連疾患

本発明はまた、細胞、組織、器官、動物または患者における、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、全身発症型若年性関節リウマチ、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎（ankylosing spondylitis）、胃潰瘍、血清反応陰性関節症、変形性関節症、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、全身性紅斑性狼瘡、抗リン脂質症候群、虹彩毛様体炎／ブドウ膜炎／視神経炎（iridocyclitisuveitisloptic neuritis）、特発性肺線維症、全身性血管炎／ウェーゲナー肉芽腫、サルコイドーシス、精巣炎／精管復元術（orchitislvasectomy reversal procedures）、アレルギー性／アトピー性疾患（allergic/atopic diseases）、喘息、アレルギー性鼻炎、湿疹、アレルギー性接触皮膚炎、アレルギー性結膜炎、過敏性肺炎、移植、移植臓器拒絶、移植片対宿主疾患、全身性炎症反応症候群、敗血症症候群、グラム陽性敗血症、グラム陰性敗血症、培養陰性敗血症、真菌性敗血症、好中球減少性発熱、尿路性敗血症、髄膜炎菌血症、外傷／出血（traumal hemorrhage）、火傷、電離放射線の暴露、急性膵炎、成人呼吸窮迫症候群、関節リウマチ、アルコール性肝炎、慢性炎症病状、サルコイドーシス、クローン病状、鎌状赤血球貧血、糖尿病、ネフローゼ、アトピー性疾患、超過敏反応（hypersensitivity reactions）、アレルギー性鼻炎、花粉症、通年性鼻炎、結膜炎、子宮内膜症、喘息、蕁麻疹、全身性アナフィラキシー、皮膚炎、悪性貧血、溶血性疾患

、血小板減少症、任意の器官または組織の組織不適合症、腎臓移植拒絶反応、心臓移植拒絶反応、肝臓移植拒絶反応、脾臓移植拒絶反応、肺移植拒絶反応、骨髄移植（BMT）拒絶反応、皮膚同種移植拒絶反応、軟骨移植拒絶反応、骨移植拒絶反応、小腸移植拒絶反応、胎児胸腺移植拒絶反応、副甲状腺移植拒絶反応、任意の器官または組織の異種移植拒絶反応、同種移植拒絶反応、抗受容体超過敏反応、グレーブス病、レイノー病、B型インスリン抵抗性糖尿病、喘息、重症筋無力症、抗体媒介細胞毒性（antibody-mediated cytotoxicity）、IU型超過敏反応、全身性紅斑性狼瘡、P O E M S 症候群（多発性神経炎、臓器肥大症、内分泌障害、単クローン性免疫グロブリン血症、および皮膚変化症候群）、多発性神経炎、臓器肥大症、内分泌障害、単クローン性免疫グロブリン血症（monoclonal gammopathy）、皮膚変化症候群、抗リン脂質症候群、天疱瘡、強皮症、混合結合組織病、特発性アジソン病、真性糖尿病、慢性活動性肝炎、原発性胆汁性肝硬変（primary biliary cirrhosis）、白斑、脈管炎、MI後心臓切開症候群、IV型過敏症、接触性皮膚炎、超過敏性肺炎、同種移植拒絶反応、細胞間有機体に起因する肉芽腫、薬物過敏症、代謝性／特発性ウィルソン病、ヘモクロマトーシス、アルファ-1-抗トリプシン欠乏症、糖尿病性網膜症、橋本甲状腺炎、骨粗しょう症、視床下部-下垂体-副腎軸評価、原発性胆汁性肝硬変、甲状腺炎、脳脊髄炎、悪液質、嚢胞性線維症、新生児慢性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、家族性血球食細胞性リンパ組織球症、皮膚病変、乾癬、脱毛症、ネフローゼ症候群、腎炎、糸球体腎炎、急性腎不全、血液透析、尿毒症、毒性、子癇前症、OKT3療法、抗-CD3療法、サイトカイン療法、化学療法、放射線療法（例えば、無気力症、貧血、悪液質等を含むがこれらに限定されない）、慢性サリチル酸塩中毒等のうちの少なくとも1つを含むがこれらに限定されない、少なくとも1種の免疫関連疾患を調節または治療するための方法を提供する。例えば、Merck Manual、第12～17版、Merck & Company、ニュージャージー州ローウェイ（1972年、1977年、1982年、1987年、1992年、1999年）、Pharmacotherapy Handbook、Wellsら編、第2版、Appleton and Lange、コネチカット州スタンフォード（1998年、2000年）（それぞれ参照により全内容が組み入れられる）を参照されたい。

【0099】

心臓血管疾患

本発明はまた、細胞、組織、器官、動物または患者における、心臓性25気絶症候群（cardiac 25 stun syndrome）、心筋梗塞、うっ血性心不全、脳梗塞、虚血性脳梗塞、出血、動脈硬化、アテローム性動脈硬化、再狭窄、糖尿病性動脈硬化性疾患（diabetic atherosclerotic disease）、高血圧、動脈性高血圧、腎血管性高血圧、気絶、ショック、心臓血管系の梅毒、心不全、肺性心、原発性肺高血圧、心不整脈、心房異所性拍動、心房粗動、心房細動（持続性または発作性）、かん流後症候群、心肺バイパス炎症反応、無秩序性または多源性房頻拍、規則的な狭いQRSの頻拍、特定不整脈、心室細動、ヒス束不整脈、房室ブロック、脚ブロック、心筋虚血障害、冠動脈疾患、狭心症、心筋梗塞、心筋症、拡張うっ血性心筋症、拘束型心筋症、心臓弁膜症、心内膜炎、心膜疾患、心臓腫瘍、大静脈（aortic）および末梢動脈瘤、大動脈解離、大動脈炎、腹大動脈およびその枝の閉塞（occlusion）、末梢血管障害、閉塞性（occlusive）動脈疾患、末梢動脈硬化性疾患（peripheral atherosclerotic disease）、閉塞性血栓血管炎、機能性末梢動脈障害、レイノー現象および疾患、肢端チアノーゼ、肢端紅痛症、静脈疾患、静脈血栓症、静脈瘤、動静脈瘻、リンパ性白血病、脂肪性浮腫、不安定狭心症、再かん流傷害、ポンプ後症候群（post pump syndrome）、虚血-再かん流傷害等のうちの少なくとも1つを含むがこれらに限定されない、少なくとも1種の心臓血管疾患を調節または治療するための方法を提供する。そのような方法は、少なくとも1種のCCR2拮抗薬を含む効果的な量の組成物または薬学的組成物を、そのような調節、治療または治療を必要とする細胞、組織、器官、動物または患者に投与するステップ

を任意選択で含むことができる。

【0100】

神経疾患

本発明はまた、細胞、組織、器官、動物または患者における、神経変性疾患、多発性硬化症、片頭痛、エイズによる認知症、多発性硬化症および急性横断性脊髄炎等の脱髄疾患；皮質脊髄系の病変等の錐体外路疾患および小脳疾患；大脳基底核障害または小脳障害；ハンチントン舞踏病および老人性舞踏病等の多動性運動障害；CNSドーパミン受容体を遮断する薬物により誘引されるもの等の薬物性運動障害；パーキンソン病等の運動低下性運動障害；進行性核上麻痺；小脳の構造的病変；脊髄性運動失調症、フリードライヒ運動失調症、小脳皮質変性症、多系統変性症（Mencel、Dejerine - Thomas、Shi - Drager、およびMachado - Joseph）等の脊髄小脳変性症；全身性障害（レフサム病、無リポタンパク血症（abetalipoproteemia）、運動失調、毛細血管拡張症、およびミトコンドリア多系統障害（mitochondrial multisystem disorder））；多発性硬化症、急性横断性脊髄炎等の脱髄コア障害（demyelinating core disorders）；ならびに、神経原性筋萎縮症（筋萎縮性側索硬化症、乳児脊髄性筋萎縮症および若年性脊髄性筋萎縮症等の前角細胞変性）等の、運動単位の障害；アルツハイマー病；中年におけるダウン症候群；びまん性レビー小体病；レビー小体型老年性認知症；ウェルニッケ - コルサコフ症候群；慢性アルコール依存症；クロイツフェルト - ヤコブ病；亜急性硬化性全脳炎、ハレロルデン - スパッツ病；ならびにボクサー認知症等のうちの少なくとも1つを含むがこれらに限定されない、少なくとも1種の神経疾患を調節または治療するための方法を提供する。そのような方法は、少なくとも1種のTNF抗体または特定部分または変異体を含む効果的な量の組成物または薬学的組成物を、そのような調節、治療または治療を必要とする細胞、組織、器官、動物または患者に投与するステップを任意選択で含むことができる。例えば、Merck Manual、第16版、Merck & Company、ニュージャージー州ローウェイ（1992年）を参照されたい。

【0101】

線維性症状

上述の症状および疾患に加え、本発明はまた、肝線維症（アルコール性肝硬変、ウイルス性肝硬変、自己免疫性（autoimmune）肝炎を含むがこれらに限定されない）；肺線維症（強皮症、特発性肺線維症を含むがこれらに限定されない）；腎線維症（強皮症、糖尿病性ネフロパシー、糸球体腎炎（glomerular nephritis）、ループス腎炎を含むがこれらに限定されない）；皮膚線維症（強皮症、肥厚性瘢痕およびケロイド瘢痕、火傷を含むがこれらに限定されない）；骨髄線維症；神経線維腫症；線維腫；腸線維症；ならびに、外科手術に起因する線維性癒着等の、様々な病因の線維性症状を調節または治療するための方法を提供する。

【0102】

本発明はまた、細胞、組織、器官、動物または患者における、胸部、腹部、頭蓋、または口腔手術を含む手術に関連した肉体的傷害または外傷のうちの少なくとも1つを含むがこれらに限定されない、少なくとも1種の創傷、外傷もしくは組織傷害、またはそれから生じるもしくはそれと関連する慢性症状を調節または治療するための方法を提供し；あるいは、創傷は、非感染創、挫傷、切創、裂傷、閉鎖性損傷、開放創、穿通創、貫通創、刺創、感染創、梗塞および皮下創からなる群から選択され；あるいは、創傷は、虚血性潰瘍、床ずれ、瘻、重度の刺傷、熱傷、およびドナー部位創傷からなる群から選択され；あるいは、創傷は、アフタ性創傷、外傷性創傷、またはヘルペス関連創傷である。ドナー部位創傷は、例えば、移植等に関連した、例えば身体の一部から身体の別の部分への硬組織の移動に関連して生じる創傷である。そのような手術に起因する創傷は非常に痛みが強く、したがって改善された治癒が極めて有益である。創傷領域に侵入する最初の細胞は好中球であり、次いでマクロファージにより活性化される単球が続くため、創傷線維症もまたCCR2拮抗薬療法の影響を受けやすい。マクロファージは、病原体の食作用および組織

残屑の一掃も担うという点で、有効な創傷治癒に不可欠であると考えられる。さらに、それらは、治癒工程の後続事象に関わる数々の因子を放出する。マクロファージは、コラーゲンの産生を開始する線維芽細胞を引きつける。ほぼすべての組織修復行程は早期結合組織形成を含み、この行程および後続行程の刺激は組織治癒を改善するが、結合組織およびコラーゲンの過剰産生は、非弾力的および低酸素で特徴付けられる線維性組織をもたらす可能性がある。本発明のCCR2拮抗薬は、創傷治癒の続発症を調節、治療、または防止するための方法に使用することができる。本発明の本抗体はまた、心臓移植等、移植された器官、組織、または細胞の慢性拒絶の少なくとも1つの兆候を調節または治療するための方法に使用することができる。

【0103】

CCR2拮抗薬のその他の治療上の使用

本発明はまた、細胞、組織、器官、動物または患者における、急性もしくは慢性細菌感染、細菌性、ウイルス性、および真菌性感染を含む急性および慢性寄生もしくは感染行程、HIV感染、HIV神経障害(HIV infection of HIV neuropathy)、髄膜炎、肝炎(A、BもしくはC型等)、敗血症性関節炎、腹膜炎、肺炎、喉頭蓋炎、大腸菌0157:h7、溶血性尿毒症症候群/血栓溶解小板減少性紫斑病、マラリア、デング出血熱、リーシュマニア症、ハンセン病、毒素性ショック症候群、連鎖球菌筋炎、ガス壊疽、結核菌、マイコバクテリウム・アビウム・イントラセルラレ、ニューモシスティス・カリニ肺炎、骨盤感染症、精巣炎/エピディディミティス(orchitis epididymitis)、レジオネラ、ライム病、インフルエンザ、エプスタイン-バーウイルス、パイタル関連血球貪食症候群、致命的脳炎/無菌性髄膜炎(vital encephalitis aseptic meningitis)等のうちの少なくとも1つを含むがこれらに限定されない、少なくとも1種の伝染性疾患を調節または治療するための方法を提供する。

【0104】

本発明のいかなる方法も、少なくとも1種のCCR2拮抗薬を含む効果的な量の組成物または薬学的組成物を、そのような調節、治療、または治療を必要とする細胞、組織、器官、動物、または患者に投与するステップを含むことができる。そのような方法は、少なくとも1種のTNF拮抗薬(例えば、TNF抗体もしくはフラグメント、可溶性TNF受容体もしくはフラグメント、その融合タンパク質、または小分子TNF拮抗薬等であるが、これらに限定されない)、抗リウマチ剤(例えば、メトトレキサート、オーラノフィン、アウロチオグルコース、アザチオプリン、エタネルセプト、金チオリンゴ酸ナトリウム、硫酸ヒドロキシクロロキン、レフルノミド、スルファサラジン(sulfasalazine)等)、筋肉弛緩剤、麻酔薬、非ステロイド抗炎症薬(NS-)、鎮痛剤、麻酔剤、鎮静薬、局所麻酔剤(local anesthetic)、神経筋遮断薬、抗菌剤(例えば、アミノグリコシド(aminoglycoside)、抗真菌剤、駆虫薬、抗ウイルス剤、カルバペネム、セファロスポリン、フルオロキノロン(fluroquinolone)、マクロライド、ペニシリン、スルホンアミド、テトラサイクリン、別の抗菌剤等)、乾癬治療薬、コルチコステロイド(デキサメタゾン)、アナボリックステロイド(テストステロン)、糖尿病関連薬剤、ミネラル、栄養剤、甲状腺剤、ビタミン、カルシウム関連ホルモン、止瀉薬、咳止め、制吐薬、抗潰瘍薬、下剤、抗凝固剤、エリスロポエチン(例えば、エポエチンアルファ)、フィルグラスチム(filgrastim)(例えば、G-CSF、Neupogen)、サルガモスチム(sargramostim)(GM-CSF、Leukine)、予防接種、免疫グロブリン(リツキシマブ)、免疫抑制薬(例えば、バシリキシマブ(basiliximab)、シクロスポリン、ダクリズマブ)、成長ホルモン、ホルモン拮抗薬、生殖ホルモン拮抗薬(フルタミド、ニルタミド)、ホルモン放出調整剤(ロイプロリド、ゴセレリン)、ホルモン補充薬、エストロゲン受容体調整剤(タモキシフェン)、レチノイド(トレチノイン)、トポイソメラーゼ阻害薬(エトポシド、イリノテカン)、サイトキシン(ドキシソルピシン)、散瞳薬、毛様筋調節薬、アルキル化剤(カルボプラチン)、窒素マスタード(メルファラン(mel

10

20

30

40

50

phalen)、クロラムブシル(chlorambucil)、ニトロソウレア(カルムスチン、エストラムスチン)、代謝拮抗物質(メトトレキサート、シタラピン、フルオロウラシル)、分裂抑制剤(ビンクリスチン、タクソール)、放射性医薬品(ヨウ素131-トシツモブ)、放射線増感剤(ミソナダゾール、チラパザミン(tirapazarnine))、抗うつ剤、抗躁病薬、抗精神病薬、抗不安薬、睡眠薬、交感神経興奮剤、興奮誘発剤、ドネペジル、タクリン、喘息用薬剤、ベータ作用薬、吸入ステロイド剤、ロイコトリエン阻害薬、メチルキサンチン、クロモリン、エピネフリンもしくは類似体、ドルナーゼアルファ(Pulmozyme)、サイトカイン(インターフェロンアルファ-2、IL2)またはサイトカイン拮抗薬(インフリキシマブ(infliximab))から選択される少なくとも1つを任意選択でさらに含むことができる。好適な用量は、当技術分野において周知である。例えば、Wellsら編、Pharmacotherapy Handbook、第2版、Appleton and Lange、コネチカット州スタンフォード(2000年); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000、豪華版、Tarascon Publishing、カリフォルニア州ロマリダ(2000年)(それぞれ参照により本明細書にその全内容が組み入れられる)を参照されたい。

10

【0105】

腫瘍性疾患の治療のための具体的な組合せは、例えばアルキル化剤、窒素マスタード、ニトロソウレア、抗生物質、代謝拮抗物質、ホルモン作動薬もしくは拮抗薬、免疫賦活剤等の抗腫瘍薬の同時投与、または同時よりも前およびもしくは後に投与することによる併用療法を含む。転移性悪性黒色腫およびその他の腫瘍性疾患における使用のためには、好ましい組合せは、拮抗薬と、ダカルバジン、インターフェロンアルファ、インターロイキン-2、テモゾロマイド、シスプラチン、ビンブラスチン、メシル酸イマチニブ、カルムスチン、パクリタキセル等との同時投与である。転移性悪性黒色腫には、ダカルバジンが好ましい。

20

【0106】

組合せ

式1の化合物は、単独で、または本発明による式1の他の活性物質と併せて使用することができる。望ましい場合は、式1の化合物はまた、他の薬理学的活性物質と組み合わせることができる。この目的のためには、例えば、ベータ受容体刺激薬(beta mimetics)、抗コリン作用薬、コルチコステロイド、その他のPDE4-阻害薬、LTD4-拮抗薬、EGFR-阻害薬、MRP4-阻害薬、ドーパミン作動薬、H1-抗ヒスタミン剤、PAF-拮抗薬およびPI3-キナーゼ阻害薬、CXCR1拮抗薬、CXCR2拮抗薬、CCR1拮抗薬、CCR3拮抗薬、5-LO拮抗薬、p38MAPキナーゼ阻害薬、FLAP拮抗薬、PI3キナーゼ阻害薬、ENaC阻害薬、SYK阻害薬、またはその2成分、3成分、もしくはそれを超える多成分の組合せ、例えば、式1の化合物と、以下の中から選択される1種もしくは2種の化合物との組合せの中から選択される活性物質を使用することが好ましい。

30

- ベータ受容体刺激薬、コルチコステロイド、PDE4-阻害薬、EGFR-阻害薬およびLTD4-拮抗薬、

40

- 抗コリン作用薬、ベータ受容体刺激薬、コルチコステロイド、PDE4-阻害薬、EGFR-阻害薬およびLTD4-拮抗薬、

- PDE4-阻害薬、コルチコステロイド、EGFR-阻害薬およびLTD4-拮抗薬、

- EGFR-阻害薬、PDE4-阻害薬およびLTD4-拮抗薬、

- EGFR-阻害薬およびLTD4-拮抗薬、

- CCR3拮抗薬、iNOS-阻害薬(酸化窒素合成阻害薬を含む)、WO2006/120176に記載の(6R)-L-エリスロ-5,6,7,8-テトラヒドロピオプテリン(以降「BH4」と呼ぶ)およびこれらの誘導体、ならびにSYK-阻害薬(脾臓チロシンキナーゼ阻害薬)、

- 抗コリン作用薬、ベータ受容体刺激薬、コルチコステロイド、PDE4-阻害薬および

50

【 0 1 0 7 】

【 0 1 0 8 】

使用されるベータ受容体刺激薬は、好ましくは、アルブテロール、バンブテロール、ピトルテロール、ブロキサテロール、カルブテロール、クレンプテロール、フェノテロール、ホルモテロール、アルホルモテロール、ジンテロール、ヘキソプレナリン、イブテロール、イソエタリン、イソプレナリン、レボサルブタモール、マブテロール、メルアドリン、メタプロテレノール、オルシプレナリン、ピルブテロール、プロカテロール、レプロテロール、リミテロール、リトドリン、サルメテロール、サルメファモール、ソテレノール、スルホンテロール、チアラミド、テルブタリン、ツロブテロール (tolubutero1)、CHF-1035、HOKU-81、KUL-1248、3-(4-{6-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチルアミノ]-ヘキシルオキシ}-ブチル)-ベンジル-スルホンアミド、5-[2-(5,6-ジエチル-インダン-2-イルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル]-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン、4-ヒドロキシ-7-[2-{[2-{[3-(2-フェニルエトキシ)プロピル]スルホニル}エチル]-アミノ}エチル]-2(3H)-ベンゾチアゾロン、1-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-[4-(1-ベンゾイミダゾリル)-2-メチル-2-ブチルアミノ]エタノール、1-[3-(4-メトキシベンジル-アミノ)-4-ヒドロキシフェニル]-2-[4-(1-ベンゾイミダゾリル)-2-メチル-2-ブチルアミノ]エタノール、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-8-イル]-2-[3-(4-N,N-ジメチルアミノフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-8-イル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-8-イル]-2-[3-(4-n-ブチルオキシフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-8-イル]-2-{4-[3-(4-メトキシフェニル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-2-メチル-2-ブチルアミノ}エタノール、5-ヒドロキシ-8-(1-ヒドロキシ-2-イソプロピルアミノブチル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3-(4H)-オン、1-(4-アミノ-3-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-2-tert.-ブチルアミノ]エタノール、6-ヒドロキシ-8-{1-ヒドロキシ-2-[2-(4-メトキシ-フェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-エチル}-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-[2-(4-フェノキシ-アセテートエチル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-エチル}-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-[2-(4-フェノキシ-酢酸)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-エチル}-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン、8-{2-[1,1-ジメチル-2-(2,4,6-トリメチルフェニル)-エチルアミノ]-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-[2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-エチル}-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-[2-(4-イソプロピル-フェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-エチル}-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン、8-{2-[2-(4-エチル-フェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-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-[2-(4-エトキシ-フェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-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、4 - (4 - { 2 - [2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 8 - イル) - エチルアミノ] - 2 - メチル - プロピル } - フェノキシ) - 酪酸、8 - { 2 - [2 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシ - エチル } - 6 - ヒドロキシ - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オンおよび 1 - (4 - エトキシ - カルボニルアミノ - 3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 2 - (tert . - ブチルアミノ) エタノールの中から選択される化合物であって、任意選択でそのラセミ化合物、鏡像異性体、ジアステレオマーの形態、および任意選択でその薬理学的に許容できる酸付加塩、溶媒和物または水和物の形態の化合物である。

【 0 1 0 9 】

好ましくは、ベータ受容体刺激薬は、バンブテロール、ビトルテロール、カルブテロール、クレンプテロール、フェノテロール、ホルモテロール、ヘキソブレナリン、イブテロール、ピルブテロール、プロカテロール、レプロテロール、サルメテロール、スルホンテロール、テルブタリン、ツロブテロール (tolubuterol)、3 - (4 - { 6 - [2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチル - フェニル) - エチルアミノ] - ヘキシルオキシ } - ブチル) - ベンゼンスルホンアミド、5 - [2 - (5 , 6 - ジエチル - インダン - 2 - イルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 8 - ヒドロキシ - 1 H - キノリン - 2 - オン、4 - ヒドロキシ - 7 - [2 - { [2 - { [3 - (2 - フェニルエトキシ) プロピル] スルホニル } エチル] - アミノ } エチル] - 2 (3 H) - ベンゾチアゾロン、1 - (2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - [4 - (1 - ベンゾイミダゾリル) - 2 - メチル - 2 - ブチルアミノ] エタノール、1 - [3 - (4 - メトキシベンジル - アミノ) - 4 - ヒドロキシフェニル] - 2 - [4 - (1 - ベンゾイミダゾリル) - 2 - メチル - 2 - ブチルアミノ] エタノール、1 - [2 H - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 4 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 8 - イル] - 2 - [3 - (4 - N , N - ジメチルアミノフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロピルアミノ] エタノール、1 - [2 H - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 4 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 8 - イル] - 2 - [3 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロピルアミノ] エタノール、1 - [2 H - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 4 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 8 - イル] - 2 - [3 - (4 - n - ブチルオキシフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロピルアミノ] エタノール、1 - [2 H - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 4 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 8 - イル] - 2 - { 4 - [3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] - 2 - メチル - 2 - ブチルアミノ } エタノール、5 - ヒドロキシ - 8 - (1 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピルアミノブチル) - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 - (4 H) - オン、1 - (4 - アミノ - 3 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - tert . - ブチルアミノ) エタノール、6 - ヒドロキシ - 8 - { 1 - ヒドロキシ - 2 - [2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ] - エチル } - 4 H - 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 - [2 - (4 - フェノキシ - アセテートエチル) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ] - エチル } - 4 H - 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 - [2 - (4 - フェノキシ - 酢酸) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ] - エチル } - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン、8 - { 2 - [1 , 1 - ジメチル - 2 - (2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル) - エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシ - エチル } - 6 - ヒドロキシ - 4 H - 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 - [2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ] - エチル } - 4 H - 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 - [2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ] - エチル } - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン、8 - { 2 - [2 - (4 - エチル - フェニル) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシ - エチル } - 6 - ヒドロキシ - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン、8 - { 2 - [2 - (4 - エトキシ - フェニル) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ]

10

20

30

40

50

- 1 - ヒドロキシ - エチル } - 6 - ヒドロキシ - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン、4 - (4 - { 2 - [2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 8 - イル) - エチルアミノ] - 2 - メチル - プロピル } - フェノキシ) - 酪酸、8 - { 2 - [2 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシ - エチル } - 6 - ヒドロキシ - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オンおよび 1 - (4 - エトキシカルボニルアミノ - 3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 2 - (tert . - ブチルアミノ) エタノールの中から選択され、任意選択でそのラセミ化合物、鏡像異性体、ジアステレオマーの形態、および任意選択でその薬理学的に許容できる酸付加塩、溶媒和物または水和物の形態である。

10

【 0 1 1 0 】

特に好ましいベータ受容体刺激薬は、フェノテロール、ホルモテロール、サルメテロール、3 - (4 - { 6 - [2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチル - フェニル) - エチルアミノ] - ヘキシルオキシ } - ブチル) - ベンゼンスルホンアミド、5 - [2 - (5 , 6 - ジエチル - インダン - 2 - イルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 8 - ヒドロキシ - 1 H - キノリン - 2 - オン、1 - [3 - (4 - メトキシベンジル - アミノ) - 4 - ヒドロキシフェニル] - 2 - [4 - (1 - ベンゾイミダゾリル) - 2 - メチル - 2 - ブチルアミノ] エタノール、1 - [2 H - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 4 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 8 - イル] - 2 - [3 - (4 - N , N - ジメチルアミノフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロピルアミノ] エタノール、1 - [2 H - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 4 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 8 - イル] - 2 - [3 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロピルアミノ] エタノール、1 - [2 H - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 4 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 8 - イル] - 2 - [3 - (4 - n - ブチルオキシフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロピルアミノ] エタノール、6 - ヒドロキシ - 8 - { 1 - ヒドロキシ - 2 - [2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ] - エチル } - 4 H - 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 - [2 - (4 - フェノキシ - アセテートエチル) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ] - エチル } - 4 H - 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 - [2 - (4 - フェノキシ - 酢酸) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ] - エチル } - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン、8 - { 2 - [1 , 1 - ジメチル - 2 - (2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル) - エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシ - エチル } - 6 - ヒドロキシ - 4 H - 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 - [2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ] - エチル } - 4 H - 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 - [2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ] - エチル } - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン、8 - { 2 - [2 - (4 - エチル - フェニル) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシ - エチル } - 6 - ヒドロキシ - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン、8 - { 2 - [2 - (4 - エトキシ - フェニル) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシ - エチル } - 6 - ヒドロキシ - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン、4 - (4 - { 2 - [2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 8 - イル) - エチルアミノ] - 2 - メチル - プロピル } - フェノキシ) - 酪酸、8 - { 2 - [2 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシ - エチル } - 6 - ヒドロキシ - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オンおよび 1 - [2 H - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 4 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 8 - イル] - 2 - { 4 - [3 - (4 - メトキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル] - 2 - メチル - 2 - ブチルアミノ } エタノールの中から選択され、任意選択でそのラセミ化合物、鏡像異性体、ジアステレオマーの形態、および任意選択でその薬理学的に許容できる酸付加塩、溶媒和物または水和物の形態である。

20

30

40

50

【 0 1 1 1 】

これらのベータ受容体刺激薬のうち、本発明による特に好ましいものは、ホルモテロール、サルメテロール、3 - (4 - { 6 - [2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチル - フェニル) - エチルアミノ] - ヘキシルオキシ } - プチル) - ベンゼンスルホンアミド、6 - ヒドロキシ - 8 - { 1 - ヒドロキシ - 2 - [2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ] - エチル } - 4 H - 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 - [2 - (エチル 4 - フェノキシ - アセテート) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ] - エチル } - 4 H - 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 - [2 - (4 - フェノキシ - 酢酸) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ] - エチル } - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン、8 - { 2 - [1 , 1 - ジメチル - 2 - (2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル) - エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシ - エチル } - 6 - ヒドロキシ - 4 H - 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 - [2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ] - エチル } - 4 H - 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 - [2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ] - エチル } - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン、8 - { 2 - [2 - (4 - エチル - フェニル) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシ - エチル } - 6 - ヒドロキシ - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン、8 - { 2 - [2 - (4 - エトキシ - フェニル) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシ - エチル } - 6 - ヒドロキシ - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン、4 - (4 - { 2 - [2 - ヒドロキシ - 2 - (6 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 8 - イル) - エチルアミノ] - 2 - メチル - プロピル } - フェノキシ) - 酪酸、8 - { 2 - [2 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシ - エチル } - 6 - ヒドロキシ - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オンおよび 5 - [2 - (5 , 6 - ジエチル - インダン - 2 - イルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 8 - ヒドロキシ - 1 H - キノリン - 2 - オン、任意選択でそのラセミ化合物、鏡像異性体、ジアステレオマーの形態、および任意選択でその薬理的に許容できる酸付加塩、溶媒和物または水和物の形態である。

【 0 1 1 2 】

本発明によれば、ベータ受容体刺激薬の酸付加塩は、好ましくは、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩 (h y d r i o d i d e)、ヒドロ硫酸塩、ヒドロリン酸塩、ヒドロメタンスルホン酸塩、ヒドロ硝酸塩、ヒドロマレイン酸塩、ヒドロ酢酸塩、ヒドロ安息香酸塩、ヒドロクエン酸塩、ヒドロフマル酸塩、ヒドロ酒石酸塩、ヒドロシュウ酸塩、ヒドロコハク酸塩、ヒドロ安息香酸塩およびヒドロ - 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、ヒドロ硫酸塩、ヒドロリン酸塩、ヒドロフマル酸塩およびヒドロメタンスルホン酸塩の中から選択される。本発明によれば、上述の酸付加塩のうち、塩酸、メタンスルホン酸、安息香酸および酢酸の塩が、特に好ましい。

【 0 1 1 3 】

使用される抗コリン作用薬は、好ましくは、チオトロピウム塩、オキシトロピウム塩、フルトロピウム塩、イプラトロピウム塩、グリコピロニウム塩、トロスピウム塩、トロペノール 2 , 2 - ジフェニルプロピオネートメトプロミド、スコピン 2 , 2 - ジフェニルプロピオネートメトプロミド、スコピン 2 - フルオロ - 2 , 2 - ジフェニルアセテートメトプロミド、トロペノール 2 - フルオロ - 2 , 2 - ジフェニルアセテートメトプロミド、トロペノール 3 , 3 ' , 4 , 4 ' - テトラフルオロベンジレートメトプロミド、スコピン 3 , 3 ' , 4 , 4 ' - テトラフルオロベンジレートメトプロミド、トロペノール 4 , 4 ' - ジフルオロベンジレートメトプロミド、スコピン 4 , 4 ' - ジフルオロベンジレートメトプロミド、トロペノール 3 , 3 ' - ジフルオロベンジレートメトプロミド、スコピン 3 , 3 ' - ジフルオロベンジレートメトプロミド、トロペノール 9 - ヒドロキシ - フルオレン - 9 - カルボキシレート - メトプロミド、トロペノール 9 - フルオロ - フルオレン - 9 -

カルボキシレート - メトブロミド、スコピン 9 - ヒドロキシ - フルオレン - 9 - カルボキシレートメトブロミド、スコピン 9 - フルオロ - フルオレン - 9 - カルボキシレートメトブロミド、トロペノール 9 - メチル - フルオレン - 9 - カルボキシレートメトブロミド、スコピン 9 - メチル - フルオレン - 9 - カルボキシレートメトブロミド、シクロプロピルトロピンベンジレートメトブロミド、シクロプロピルトロピン 2, 2 - ジフェニルプロピオネートメトブロミド、シクロプロピルトロピン 9 - ヒドロキシ - キサンテン - 9 - カルボキシレートメトブロミド、シクロプロピルトロピン 9 - メチル - フルオレン - 9 - カルボキシレートメトブロミド、シクロプロピルトロピン 9 - メチル - キサンテン - 9 - カルボキシレートメトブロミド、シクロプロピルトロピン 9 - ヒドロキシ - フルオレン - 9 - カルボキシレートメトブロミド、メチルシクロプロピルトロピン 4, 4' - ジフルオロベンジレートメトブロミド、トロペノール 9 - ヒドロキシ - キサンテン - 9 - カルボキシレート - メトブロミド、スコピン 9 - ヒドロキシ - キサンテン - 9 - カルボキシレートメトブロミド、トロペノール 9 - メチル - キサンテン - 9 - カルボキシレートメトブロミド、スコピン 9 - メチル - キサンテン - 9 - カルボキシレートメトブロミド、トロペノール 9 - エチル - キサンテン - 9 - カルボキシレートメトブロミド、トロペノール 9 - ジフルオロメチル - キサンテン - 9 - カルボキシレートメトブロミド、スコピン 9 - ヒドロキシメチル - キサンテン - 9 - カルボキシレートメトブロミドの中から選択される化合物であって、任意選択でその溶媒和物または水和物の形態の化合物である。

【0114】

上述の塩において、チオトロピウム、オキシトロピウム、フルトロピウム、イプラトロピウム、グリコピロニウムおよびトロスピウムカチオンは、薬理的活性成分である。アニオンとして、上述の塩は、好ましくは、塩化物、臭化物、ヨウ化物、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、安息香酸塩または p - トルエンスルホン酸塩を含有し得るが、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硫酸塩、メタンスルホン酸塩または p - トルエンスルホン酸塩が対イオンとして好ましい。すべての塩のうち、塩化物、臭化物、ヨウ化物およびメタンスルホン酸塩が特に好ましい。

【0115】

特に重要なのは、臭化チオトロピウムである。臭化チオトロピウムの場合、本発明による薬学的組合せは、好ましくは、WO 02 / 30928 から知られる結晶性臭化チオトロピウム一水和物の形態で含有する。本発明による薬学的組合せにおいて臭化チオトロピウムが無水物形態で使用される場合、WO 03 / 000265 から知られる無水結晶性臭化チオトロピウムを使用するのが好ましい。

【0116】

本明細書において使用されるコルチコステロイドは、好ましくは、プレドニゾロン、プレドニゾン、ブチソコルトプロピオネート、フルニソリド、ベクロメタゾン、トリアムシノロン、ブデソニド、フルチカゾン、モメタゾン、シクレソニド、ロフレボニド、デキサメタゾン、ベタメタゾン、デフラザコート、RPR - 106541、NS - 126、(S) - フルオロメチル 6, 9 - ジフルオロ - 17 - [(2 - フラニルカルボニル) オキシ] - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - アンドロスタ - 1, 4 - ジエン - 17 - カルボチオネートおよび (S) - (2 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 3S - イル) 6, 9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - プロピオニルオキシ - アンドロスタ - 1, 4 - ジエン - 17 - カルボチオネートの中から選択される化合物であって、任意選択でそのラセミ化合物、鏡像異性体またはジアステレオマーの形態、ならびに任意選択でその塩および誘導体、溶媒和物および / または水和物の形態の化合物である。

【0117】

特に好ましいのは、フルニソリド、ベクロメタゾン、トリアムシノロン、ブデソニド、フルチカゾン、モメタゾン、シクレソニド、ロフレボニド、デキサメタゾン、NS - 126、(S) - フルオロメチル 6, 9 - ジフルオロ - 17 - [(2 - フラニルカルボニル)

10

20

30

40

50

オキシ] - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - アンドロスタ - 1, 4 - ジエン - 17 - カルボチオネートおよび (S) - (2 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 3 S - イル) 6, 9 - ジフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - 17 - プロピオニルオキシ - アンドロスタ - 1, 4 - ジエン - 17 - カルボチオネートの中から選択されるステロイドであって、任意選択でそのラセミ化合物、鏡像異性体またはジアステレオマーの形態、ならびに任意選択でその塩および誘導体、溶媒和物および/または水和物の形態のステロイドである。

【0118】

特に好ましいのは、ブデソニド、フルチカゾン、モメタゾン、シクレソニドおよび (S) - フルオロメチル 6, 9 - ジフルオロ - 17 - [(2 - フラニルカルボニル) オキシ] - 11 - ヒドロキシ - 16 - メチル - 3 - オキソ - アンドロスタ - 1, 4 - ジエン - 17 - カルボチオネートの中から選択されるステロイドであって、任意選択でそのラセミ化合物、鏡像異性体またはジアステレオマーの形態、ならびに任意選択でその塩および誘導体、溶媒和物および/または水和物の形態のステロイドである。

【0119】

ステロイドのいかなる言及も、存在し得るその任意の塩または誘導体、水和物または溶媒和物の言及を含む。ステロイドの可能な塩および誘導体の例は、そのアルカリ金属塩、例えばナトリウムもしくはカリウム塩等、スルホ安息香酸塩、リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、二水素リン酸塩、パルミチン酸塩、ビバル酸塩またはフロ酸塩であってもよい。

【0120】

使用可能な他の PDE 4 阻害薬は、好ましくは、エンプロフィリン、テオフィリン、ロフルミラスト、アリフロ (シロミラスト)、トフィミラスト (tofigimilast)、プマフェントリン (pumafentrin)、リリミラスト (lirimilast)、アロフィリン、アチゾラム、D - 4396 (Sch - 351591)、AWD - 12 - 281 (GW - 842470)、NCS - 613、CDP - 840、D - 4418、PD - 168787、T - 440、T - 2585、V - 11294A、C1 - 1018、CDC - 801、CDC - 3052、D - 22888、YM - 58997、Z - 15370、N - (3, 5 - ジクロロ - 1 - オキソ - ピリジン - 4 - イル) - 4 - ジフルオロメトキシ - 3 - シクロプロピルメトキシベンズアミド、(-) p - [(4aR*, 10bS*) - 9 - エトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロ - 8 - メトキシ - 2 - メチルベンゾ[s][1, 6]ナフチリジン - 6 - イル] - N, N - ジイソプロピルベンズアミド、(R) - (+) - 1 - (4 - プロモベンジル) - 4 - [(3 - シクロペンチルオキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 2 - ピロリドン、3 - (シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - (4 - N' - [N - 2 - シアノ - S - メチル - イソチオウレイド]ベンジル) - 2 - ピロリドン、cis[4 - シアノ - 4 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル)シクロヘキサン - 1 - カルボン酸]、2 - カルボメトキシ - 4 - シアノ - 4 - (3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン - 1 - オン、cis[4 - シアノ - 4 - (3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン - 1 - オール]、(R) - (+) - エチル[4 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル)ピロリジン - 2 - イリデン]アセテート、(S) - (-) - エチル[4 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル)ピロリジン - 2 - イリデン]アセテート、9 - シクロペンチル - 5, 6 - ジヒドロ - 7 - エチル - 3 - (2 - チエニル) - 9H - ピラゾロ[3, 4 - c] - 1, 2, 4 - トリアゾロ[4, 3 - a]ピリジンおよび9 - シクロペンチル - 5, 6 - ジヒドロ - 7 - エチル - 3 - (tert - ブチル) - 9H - ピラゾロ[3, 4 - c] - 1, 2, 4 - トリアゾロ[4, 3 - a]ピリジンの中から選択される化合物であって、任意選択でそのラセミ化合物、鏡像異性体またはジアステレオマーの形態、ならびに任意選択でその薬学的に許容できる酸付加塩、溶媒和物および/または水和物の形態の化合物である。

【0121】

特に好ましくは、PDE4-阻害薬は、エンプロフィリン、ロフルミラスト、アリフロ（シロミラスト）、アロフィリン、アチゾラム、AWD-12-281（GW-842470）、T-440、T-2585、PD-168787、V-11294A、C1-1018、CDC-801、D-22888、YM-58997、Z-15370、N-（3，5-ジクロロ-1-オキソ-ピリジン-4-イル）-4-ジフルオロメトキシ-3-シクロプロピルメトキシベンズアミド、cis[4-シアノ-4-（3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル）シクロヘキサン-1-カルボン酸]、2-カルボメトキシ-4-シアノ-4-（3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル）シクロヘキサン-1-オン、cis[4-シアノ-4-（3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル）シクロヘキサン-1-オール]、9-シクロペンチル-5，6-ジヒドロ-7-エチル-3-（2-チエニル）-9H-ピラゾロ[3，4-c]-1，2，4-トリアゾロ[4，3-a]ピリジンおよび9-シクロペンチル-5，6-ジヒドロ-7-エチル-3-（tert-ブチル）-9H-ピラゾロ[3，4-c]-1，2，4-トリアゾロ[4，3-a]ピリジンの中から選択され、任意選択でそのラセミ化合物、鏡像異性体またはジアステレオマーの形態、ならびに任意選択でその薬理的に許容できる酸付加塩、溶媒和物および/または水和物の形態である。

【0122】

特に好ましくは、PDE4-阻害薬は、ロフルミラスト、アリフロ（シロミラスト）、アロフィリン、AWD-12-281（GW-842470）、2-カルボメトキシ-4-シアノ-4-（3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル）シクロヘキサン-1-オン、cis[4-シアノ-4-（3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル）シクロヘキサン-1-オール]、アチゾラム、Z-15370、9-シクロペンチル-5，6-ジヒドロ-7-エチル-3-（2-チエニル）-9H-ピラゾロ[3，4-c]-1，2，4-トリアゾロ[4，3-a]ピリジンおよび9-シクロペンチル-5，6-ジヒドロ-7-エチル-3-（tert-ブチル）-9H-ピラゾロ[3，4-c]-1，2，4-トリアゾロ[4，3-a]ピリジンの中から選択され、任意選択でそのラセミ化合物、鏡像異性体またはジアステレオマーの形態、ならびに任意選択でその薬理的に許容できる酸付加塩、溶媒和物および/または水和物の形態である。

【0123】

上述のPDE4-阻害薬が形成する位置にあり得る薬理的に許容できる酸との酸付加塩とは、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロ硫酸塩、ヒドロリン酸塩、ヒドロメタンスルホン酸塩、ヒドロ硝酸塩、ヒドロマレイン酸塩、ヒドロ酢酸塩、ヒドロ安息香酸塩、ヒドロクエン酸塩、ヒドロフマル酸塩、ヒドロ酒石酸塩、ヒドロシュウ酸塩、ヒドロコハク酸塩、ヒドロ安息香酸塩およびヒドロ-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、ヒドロ硫酸塩、ヒドロリン酸塩、ヒドロフマル酸塩およびヒドロメタンスルホン酸塩の中から選択される塩を意味する。

【0124】

使用可能なLTD4-拮抗薬は、好ましくは、モンテルカスト、ブランルカスト、ザフィルルカスト、MCC-847（ZD-3523）、MN-001、MEN-91507（LM-1507）、VUF-5078、VUF-K-8707、L-733321、1-（（（R）-（3-（2-（6，7-ジフルオロ-2-キノリニル）エテニル）フェニル）-3-（2-（2-ヒドロキシ-2-プロピル）フェニル）チオ）メチルシクロプロパン-酢酸、1-（（（1（R）-3（3-（2-（2，3-ジクロロチエノ[3，2-b]ピリジン-5-イル）-（E）-エテニル）フェニル）-3-（2-（1-ヒドロキシ-1-メチルエチル）フェニル）プロピル）チオ）メチル）シクロプロパン-酢酸および[2-[2-（4-tert-ブチル-2-チアゾリル）-5-ベンゾフラニル]オキシメチル]フェニル]酢酸の中から選択される化合物であって、任意選択でそのラセミ化合物、鏡像異性体またはジアステレオマーの形態、任意選択でその薬理的に許容できる酸付加塩の形態、ならびに任意選択でその塩および誘導体、溶媒和物および/または水

10

20

30

40

50

和物の形態の化合物である。

【 0 1 2 5 】

好ましくは、L T D 4 - 拮抗薬は、モンテルカスト、برانلカスト、ザフィルルカスト、M C C - 8 4 7 (Z D - 3 5 2 3)、M N - 0 0 1、M E N - 9 1 5 0 7 (L M - 1 5 0 7)、V U F - 5 0 7 8、V U F - K - 8 7 0 7 および L - 7 3 3 3 2 1 の中から選択され、任意選択でそのラセミ化合物、鏡像異性体またはジアステレオマーの形態、任意選択でその薬理的に許容できる酸付加塩の形態、ならびに任意選択でその塩および誘導体、溶媒和物および / または水和物の形態である。

【 0 1 2 6 】

特に好ましくは、L T D 4 - 拮抗薬は、モンテルカスト、برانلカスト、ザフィルルカスト、M C C - 8 4 7 (Z D - 3 5 2 3)、M N - 0 0 1 および M E N - 9 1 5 0 7 (L M - 1 5 0 7) の中から選択され、任意選択でそのラセミ化合物、鏡像異性体またはジアステレオマーの形態、任意選択でその薬理的に許容できる酸付加塩の形態、ならびに任意選択でその塩および誘導体、溶媒和物および / または水和物の形態である。

【 0 1 2 7 】

L T D 4 - 拮抗薬が形成可能であり得る薬理的に許容できる酸との酸付加塩とは、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロ硫酸塩、ヒドロリン酸塩、ヒドロメタンスルホン酸塩、ヒドロ硝酸塩、ヒドロマレイン酸塩、ヒドロ酢酸塩、ヒドロ安息香酸塩、ヒドロクエン酸塩、ヒドロフマル酸塩、ヒドロ酒石酸塩、ヒドロシュウ酸塩、ヒドロコハク酸塩、ヒドロ安息香酸塩およびヒドロ - 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、ヒドロ硫酸塩、ヒドロリン酸塩、ヒドロフマル酸塩およびヒドロメタンスルホン酸塩の中から選択される塩を意味する。L T D 4 - 拮抗薬が形成可能であり得る塩または誘導体とは、例えば、アルカリ金属塩、例えばナトリウムもしくはカリウム塩等、アルカリ土類金属塩、スルホ安息香酸塩、リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、二水素リン酸塩、パルミチン酸塩、ピバル酸塩またはフロ酸塩を意味する。

【 0 1 2 8 】

使用される E G F R - 阻害薬は、好ましくは、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - { [4 - (モルホリン - 4 - イル) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ } - 7 - シクロプロピルメトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - { [4 - (N , N - ジエチルアミノ) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ } - 7 - シクロプロピルメトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - { [4 - (N , N - ジメチルアミノ) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ } - 7 - シクロプロピルメトキシ - キナゾリン、4 - [(R) - (1 - フェニル - エチル) アミノ] - 6 - { [4 - (モルホリン - 4 - イル) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ } - 7 - シクロペンチルオキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - { [4 - ((R) - 6 - メチル - 2 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ } - 7 - シクロプロピルメトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - { [4 - ((R) - 6 - メチル - 2 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ } - 7 - [(S) - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ] - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - { [4 - ((R) - 2 - メトキシメチル - 6 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ } - 7 - シクロプロピルメトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - [2 - ((S) - 6 - メチル - 2 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - エトキシ] - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - ({ 4 - [N - (2 - メトキシ - エチル) - N - メチル - アミノ] - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル } アミノ) - 7 - シクロプロピルメトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - { [4 - (N , N - ジメチ

10

20

30

40

50

ルアミノ) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ} - 7 - シクロペンチルオキシ
 - キナゾリン、 4 - [(R) - (1 - フェニル - エチル) アミノ] - 6 - {[4 - (N,
 N - ビス - (2 - メトキシ - エチル) - アミノ) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル]
 アミノ} - 7 - シクロプロピルメトキシ - キナゾリン、 4 - [(R) - (1 - フェニル -
 エチル) アミノ] - 6 - ({4 - [N - (2 - メトキシ - エチル) - N - エチル - アミノ
] - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル} アミノ) - 7 - シクロプロピルメトキシ - キナ
 ザリン、 4 - [(R) - (1 - フェニル - エチル) アミノ] - 6 - ({4 - [N - (2 -
 メトキシ - エチル) - N - メチル - アミノ] - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル} アミ
 ノ) - 7 - シクロプロピルメトキシ - キナゾリン、 4 - [(R) - (1 - フェニル - エチ
 ル) アミノ] - 6 - ({4 - [N - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - N - メチル - ア
 ミノ] - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル} アミノ) - 7 - シクロプロピルメトキシ -
 キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - {[4 - (N,
 N - ジメチルアミノ) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ} - 7 - ((R)
 - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ) - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フル
 オロフェニル) アミノ] - 6 - {[4 - (N, N - ジメチルアミノ) - 1 - オキソ - 2 -
 プテン - 1 - イル] アミノ} - 7 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ) -
 キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - ({4 - [N
 - (2 - メトキシ - エチル) - N - メチル - アミノ] - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イ
 ル} アミノ) - 7 - シクロペンチルオキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フル
 オロフェニル) アミノ] - 6 - {[4 - (N - シクロプロピル - N - メチル - アミノ) -
 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ} - 7 - シクロペンチルオキシ - キナゾリン
 、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - {[4 - (N, N - ジメ
 チルアミノ) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ} - 7 - [(R) - (テトラ
 ヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ] - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ
 フェニル) アミノ] - 6 - {[4 - (N, N - ジメチルアミノ) - 1 - オキソ - 2 - プテ
 ン - 1 - イル] アミノ} - 7 - [(S) - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ]
 - キナゾリン、 4 - [(3 - エチニル - フェニル) アミノ] - 6, 7 - ビス - (2 - メト
 キシ - エトキシ) - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ]
 - 7 - [3 - (モルホリン - 4 - イル) - プロピルオキシ] - 6 - [(ビニルカルボニル)
 アミノ] - キナゾリン、 4 - [(R) - (1 - フェニル - エチル) アミノ] - 6 - (4
 - ヒドロキシ - フェニル) - 7 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン、 3 - シアノ - 4 -
 [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - {[4 - (N, N - ジメチルア
 ミノ) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ} - 7 - エトキシ - キノリン、 4 -
 {[3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - フェニル] アミノ} - 6 - (5 -
 {[(2 - メタンスルホニル - エチル) アミノ] メチル} - フラン - 2 - イル) キナ
 ザリン、 4 - [(R) - (1 - フェニル - エチル) アミノ] - 6 - {[4 - ((R) - 6
 - メチル - 2 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル]
 アミノ} - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) ア
 ミノ] - 6 - {[4 - (モルホリン - 4 - イル) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル]
 アミノ} - 7 - [(テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ] - キナゾリン、 4 - [(3
 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - ({4 - [N, N - ビス - (2 - メ
 トキシ - エチル) - アミノ] - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル} アミノ) - 7 - [(
 テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ] - キナゾリン、 4 - [(3 - エチニル - フェ
 ニル) アミノ] - 6 - {[4 - (5, 5 - ジメチル - 2 - オキソ - モルホリン - 4 - イル)
] - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ} - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ -
 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - [2 - (2, 2 - ジメチル - 6 - オキソ - モル
 ホリン - 4 - イル) - エトキシ] - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4
 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - [2 - (2, 2 - ジメチル - 6 - オキソ - モルホ
 リン - 4 - イル) - エトキシ] - 7 - [(R) - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) メト
 キシ] - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 7 - [

2 - (2 , 2 - ジメチル - 6 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - エトキシ] - 6 - [(S) - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ] - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - { 2 - [4 - (2 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - エトキシ } - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - [1 - (t e r t . - ブチルオキシカルボニル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (t r a n s - 4 - アミノ - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (t r a n s - 4 - メタンスルホニルアミノ - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (テトラヒドロピラン - 3 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - { 1 - [(モルホリン - 4 - イル) カルボニル] - ピペリジン - 4 - イルオキシ } - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - { 1 - [(メトキシメチル) カルボニル] - ピペリジン - 4 - イルオキシ } - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (ピペリジン - 3 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - [1 - (2 - アセチルアミノ - エチル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ) - 7 - エトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ) - 7 - ヒドロキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ) - 7 - (2 - メトキシ - エトキシ) - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - { t r a n s - 4 - [(ジメチルアミノ) スルホニルアミノ] - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ } - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - { t r a n s - 4 - [(モルホリン - 4 - イル) スルホニルアミノ] - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ } - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ) - 7 - (2 - アセチルアミノ - エトキシ) - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ) - 7 - (2 - メタンスルホニルアミノ - エトキシ) - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - { 1 - [(ピペリジン - 1 - イル) カルボニル] - ピペリジン - 4 - イルオキシ } - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (1 - アミノカルボニルメチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (c i s - 4 - { N - [(テトラヒドロピラン - 4 - イル) カルボニル] - N - メチル - アミノ } - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (c i s - 4 - { N - [(モルホリン - 4 - イル) カルボニル] - N - メチル - アミノ } - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (c i s - 4 - { N - [(モルホリン - 4 - イル) スルホニル] - N - メチル - アミノ } - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (t r a n s - 4 - エタンスルホニルアミノ - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (1 - メタンスル

ホニル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 7 - エトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロ
 ロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4
 - イルオキシ) - 7 - (2 - メトキシ - エトキシ) - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ -
 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - [1 - (2 - メトキシ - アセチル) - ピペリジ
 ン - 4 - イルオキシ] - 7 - (2 - メトキシ - エトキシ) - キナゾリン、4 - [(3 - ク
 ロ
 ロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (cis - 4 - アセチルアミノ - シクロヘ
 キサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - エチニル - フェ
 ニル) アミノ] - 6 - [1 - (tert - ブチルオキシカルボニル) - ピペリジン - 4 -
 イルオキシ] - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - エチニル - フェニル) アミノ] 10
 - 6 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3
 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (cis - 4 - {N - [(ピペリ
 ジン - 1 - イル) カルボニル] - N - メチル - アミノ} - シクロヘキサン - 1 - イルオキ
 シ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミ
 ノ] - 6 - (cis - 4 - {N - [(4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) カルボニル]
 - N - メチル - アミノ} - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリ
 ン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - {cis - 4 - [(モ
 ルホリン - 4 - イル) カルボニルアミノ] - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ} - 7 -
 メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 -
 {1 - [2 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチル] - ピペリジン - 4 - イルオキ 20
 シ} - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミ
 ノ] - 6 - {1 - [(モルホリン - 4 - イル) カルボニル] - ピペリジン - 4 - イルオキ
 シ} - 7 - (2 - メトキシ - エトキシ) - キナゾリン、4 - [(3 - エチニル - フェニル)
 アミノ] - 6 - (1 - アセチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナ
 ザリン、4 - [(3 - エチニル - フェニル) アミノ] - 6 - (1 - メチル - ピペリジン -
 4 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - エチニル - フェニル) アミ
 ノ] - 6 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キ
 ナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (1 - メチル
 - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 7 (2 - メトキシ - エトキシ) - キナゾリン、4 - [(3
 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (1 - イソプロピルオキシカル 30
 ボニル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロ
 ロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (cis - 4 - メチルアミノ - シクロヘキ
 サン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオ
 ロ - フェニル) アミノ] - 6 - {cis - 4 - [N - (2 - メトキシ - アセチル) - N -
 メチル - アミノ] - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ} - 7 - メトキシ - キナゾリン、4
 - [(3 - エチニル - フェニル) アミノ] - 6 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 7 -
 メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - エチニル - フェニル) アミノ] - 6 - [1 - (2 -
 メトキシ - アセチル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 7 - メトキシ - キナゾリン、4
 - [(3 - エチニル - フェニル) アミノ] - 6 - {1 - [(モルホリン - 4 - イル) カル 40
 ボニル] - ピペリジン - 4 - イルオキシ} - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - ク
 ロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - {1 - [(cis - 2, 6 - ジメチル -
 モルホリン - 4 - イル) カルボニル] - ピペリジン - 4 - イルオキシ} - 7 - メトキシ -
 キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - {1 - [(
 2 - メチル - モルホリン - 4 - イル) カルボニル] - ピペリジン - 4 - イルオキシ} - 7
 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6
 - {1 - [(S, S) - (2 - オキサ - 5 - アザ - ビシクロ[2, 2, 1]ヘプト - 5 -
 イル) カルボニル] - ピペリジン - 4 - イルオキシ} - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 -
 [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - {1 - [(N - メチル - N -
 2 - メトキシエチル - アミノ) カルボニル] - ピペリジン - 4 - イルオキシ} - 7 - メト
 キシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (1 50

- エチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - { 1 - [(2 - メトキシエチル) カルボニル] - ピペリジン - 4 - イルオキシ} - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - { 1 - [(3 - メトキシプロピル - アミノ) - カルボニル] - ピペリジン - 4 - イルオキシ} - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - [cis - 4 - (N - メタンスルホニル - N - メチル - アミノ) - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ] - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - [cis - 4 - (N - アセチル - N - メチル - アミノ) - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ] - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (trans - 4 - メチルアミノ - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - [trans - 4 - (N - メタンスルホニル - N - メチル - アミノ) - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ] - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (trans - 4 - ジメチルアミノ - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (trans - 4 - {N - [(モルホリン - 4 - イル) カルボニル] - N - メチル - アミノ} - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - [2 - (2, 2 - ジメチル - 6 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - エトキシ] - 7 - [(S) - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ] - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (1 - シアノ - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、セツキシマブ、トラスツズマブ、ABX - EGF および Mab IC R - 62の中から選択される化合物であって、任意選択でそのラセミ化合物、鏡像異性体またはジアステレオマーの形態、任意選択でその薬理的に許容できる酸付加塩、溶媒和物および/または水和物の形態の化合物である。

【0129】

好ましいEGFR阻害薬は、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - { [4 - (モルホリン - 4 - イル) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ} - 7 - シクロプロピルメトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - { [4 - (N, N - ジエチルアミノ) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ} - 7 - シクロプロピルメトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - { [4 - (N, N - ジメチルアミノ) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ} - 7 - シクロプロピルメトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - { [4 - (R) - (1 - フェニル - エチル) アミノ] - 6 - { [4 - (モルホリン - 4 - イル) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ} - 7 - シクロベンチルオキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - { [4 - ((R) - 6 - メチル - 2 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ} - 7 - シクロプロピルメトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - { [4 - ((R) - 6 - メチル - 2 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ} - 7 - [(S) - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ] - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - { [4 - ((R) - 2 - メトキシメチル - 6 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ} - 7 - シクロプロピルメトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - [2 - ((S) - 6 - メチル - 2 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - エトキシ] - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - ({ 4 - [N - (2 - メトキシ - エチル) - N - メチル - アミノ] - 1 - オキソ - 2 - プテ

ン - 1 - イル} アミノ) - 7 - シクロプロピルメトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロ
 ロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - {[4 - (N, N - ジメチルアミノ) - 1 -
 オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ} - 7 - シクロペンチルオキシ - キナゾリン、4
 - [(R) - (1 - フェニル - エチル) アミノ] - 6 - {[4 - (N, N - ビス - (2 -
 メトキシ - エチル) - アミノ) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ} - 7 - シ
 クロプロピルメトキシ - キナゾリン、4 - [(R) - (1 - フェニル - エチル) アミノ]
 - 6 - ({4 - [N - (2 - メトキシ - エチル) - N - エチル - アミノ] - 1 - オキソ -
 2 - プテン - 1 - イル} アミノ) - 7 - シクロプロピルメトキシ - キナゾリン、4 - [(
 R) - (1 - フェニル - エチル) アミノ] - 6 - ({4 - [N - (2 - メトキシ - エチル)
) - N - メチル - アミノ] - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル} アミノ) - 7 - シクロ
 プロピルメトキシ - キナゾリン、4 - [(R) - (1 - フェニル - エチル) アミノ] - 6
 - ({4 - [N - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - N - メチル - アミノ] - 1 - オキ
 ソ - 2 - プテン - 1 - イル} アミノ) - 7 - シクロプロピルメトキシ - キナゾリン、4 -
 [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - {[4 - (N, N - ジメチルア
 ミノ) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ} - 7 - ((R) - テトラヒドロフ
 ラン - 3 - イルオキシ) - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) ア
 ミノ] - 6 - {[4 - (N, N - ジメチルアミノ) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル
] アミノ} - 7 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ) - キナゾリン、4 -
 [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - ({4 - [N - (2 - メトキシ
 - エチル) - N - メチル - アミノ] - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル} アミノ) - 7
 - シクロペンチルオキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) ア
 ミノ] - 6 - {[4 - (N - シクロプロピル - N - メチル - アミノ) - 1 - オキソ - 2 -
 プテン - 1 - イル] アミノ} - 7 - シクロペンチルオキシ - キナゾリン、4 - [(3 - ク
 ロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - {[4 - (N, N - ジメチルアミノ) - 1
 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ} - 7 - [(R) - (テトラヒドロフラン - 2
 - イル) メトキシ] - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ]
] - 6 - {[4 - (N, N - ジメチルアミノ) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] ア
 ミノ} - 7 - [(S) - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ] - キナゾリン、4
 - [(3 - エチニル - フェニル) アミノ] - 6, 7 - ビス - (2 - メトキシ - エトキシ)
 - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 7 - [3 - (モ
 ルホリン - 4 - イル) - プロピルオキシ] - 6 - [(ビニルカルボニル) アミノ] - キナ
 ゾリン、4 - [(R) - (1 - フェニル - エチル) アミノ] - 6 - (4 - ヒドロキシ - フェ
 ニル) - 7 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン、3 - シアノ - 4 - [(3 - クロロ -
 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - {[4 - (N, N - ジメチルアミノ) - 1 - オキ
 ソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ} - 7 - エトキシ - キノリン、4 - {[3 - クロロ -
 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - フェニル] アミノ} - 6 - (5 - {[(2 - メ
 タンスルホニル - エチル) アミノ] メチル} - フラン - 2 - イル) キナゾリン、4 - [(
 R) - (1 - フェニル - エチル) アミノ] - 6 - {[4 - ((R) - 6 - メチル - 2 - オ
 キソ - モルホリン - 4 - イル) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ} - 7 - メ
 トキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - {[
 4 - (モルホリン - 4 - イル) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ} - 7 - [(
 テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ] - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 -
 フルオロフェニル) アミノ] - 6 - ({4 - [N, N - ビス - (2 - メトキシ - エチル)
 - アミノ] - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル} アミノ) - 7 - [(テトラヒドロフラ
 ン - 2 - イル) メトキシ] - キナゾリン、4 - [(3 - エチニル - フェニル) アミノ] -
 6 - {[4 - (5, 5 - ジメチル - 2 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - 1 - オキソ -
 2 - プテン - 1 - イル] アミノ} - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェ
 ニル) アミノ] - 6 - [2 - (2, 2 - ジメチル - 6 - オキソ - モルホリン - 4 - イル)
 - エトキシ] - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェ
 ニル) アミノ] - 6 - [2 - (2, 2 - ジメチル - 6 - オキソ - モルホリン - 4 - イル)

10

20

30

40

50

- エトキシ] - 7 - [(R) - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ] - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 7 - [2 - (2 , 2 - ジメチル - 6 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - エトキシ] - 6 - [(S) - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ] - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - { 2 - [4 - (2 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - エトキシ } - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - [1 - (tert . - ブチルオキシカルボニル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (trans - 4 - アミノ - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (trans - 4 - メタンスルホニルアミノ - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (テトラヒドロピラン - 3 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - { 1 - [(モルホリン - 4 - イル) カルボニル] - ピペリジン - 4 - イルオキシ } - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - { 1 - [(メトキシメチル) カルボニル] - ピペリジン - 4 - イルオキシ } - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (ピペリジン - 3 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - [1 - (2 - アセチルアミノ - エチル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ) - 7 - エトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イルオキシ) - 7 - ヒドロキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ) - 7 - (2 - メトキシ - エトキシ) - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - { trans - 4 - [(ジメチルアミノ) スルホニルアミノ] - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ } - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - { trans - 4 - [(モルホリン - 4 - イル) カルボニルアミノ] - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ } - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (trans - 4 - [(モルホリン - 4 - イル) スルホニルアミノ] - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ } - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ) - 7 - (2 - アセチルアミノ - エトキシ) - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ) - 7 - (2 - メタンスルホニルアミノ - エトキシ) - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - { 1 - [(ピペリジン - 1 - イル) カルボニル] - ピペリジン - 4 - イルオキシ } - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (1 - アミノカルボニルメチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (cis - 4 - { N - [(テトラヒドロピラン - 4 - イル) カルボニル] - N - メチル - アミノ } - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (cis - 4 - { N - [(モルホリン - 4 - イル) カルボニル] - N - メチル - アミノ } - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (cis - 4 - { N - [(モルホリン - 4 - イル) スルホニル] - N - メチル - アミノ } - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (trans - 4 - エタンスルホニルアミノ) - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ

ルアミノ - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル)アミノ] - 6 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 7 - エトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル)アミノ] - 6 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 7 - (2 - メトキシ - エトキシ) - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル)アミノ] - 6 - [1 - (2 - メトキシ - アセチル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 7 - (2 - メトキシ - エトキシ) - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル)アミノ] - 6 - (cis - 4 - アセチルアミノ - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - エチニル - フェニル)アミノ] - 6 - [1 - (tert - ブチルオキシカルボニル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - エチニル - フェニル)アミノ] - 6 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル)アミノ] - 6 - (cis - 4 - {N - [(ピペリジン - 1 - イル)カルボニル] - N - メチル - アミノ} - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル)アミノ] - 6 - (cis - 4 - {N - [(4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル)カルボニル] - N - メチル - アミノ} - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル)アミノ] - 6 - {cis - 4 - [(モルホリン - 4 - イル)カルボニルアミノ] - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ} - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル)アミノ] - 6 - {1 - [2 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル)エチル] - ピペリジン - 4 - イルオキシ} - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル)アミノ] - 6 - {1 - [(モルホリン - 4 - イル)カルボニル] - ピペリジン - 4 - イルオキシ} - 7 - (2 - メトキシ - エトキシ) - キナゾリン、4 - [(3 - エチニル - フェニル)アミノ] - 6 - (1 - アセチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - エチニル - フェニル)アミノ] - 6 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - エチニル - フェニル)アミノ] - 6 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル)アミノ] - 6 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 7 - (2 - メトキシ - エトキシ) - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル)アミノ] - 6 - (1 - イソプロピルオキシカルボニル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル)アミノ] - 6 - (cis - 4 - メチルアミノ - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル)アミノ] - 6 - {cis - 4 - [N - (2 - メトキシ - アセチル) - N - メチル - アミノ] - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ} - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - エチニル - フェニル)アミノ] - 6 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - エチニル - フェニル)アミノ] - 6 - [1 - (2 - メトキシ - アセチル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - エチニル - フェニル)アミノ] - 6 - {1 - [(モルホリン - 4 - イル)カルボニル] - ピペリジン - 4 - イルオキシ} - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル)アミノ] - 6 - {1 - [(cis - 2,6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル)カルボニル] - ピペリジン - 4 - イルオキシ} - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル)アミノ] - 6 - {1 - [(2 - メチル - モルホリン - 4 - イル)カルボニル] - ピペリジン - 4 - イルオキシ} - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル)アミノ] - 6 - {1 - [(S,S) - (2 - オキサ - 5 - アザ - ビシクロ[2,2,1]ヘプト - 5 - イル)カルボニル] - ピペリジン - 4 - イルオキシ} - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル)アミノ] - 6 - {1 - [(N - メチル - N - 2 - メトキシエチ

10

20

30

40

50

ル - アミノ)カルボニル] - ピペリジン - 4 - イルオキシ} - 7 - メトキシ - キナゾリン、
 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル)アミノ] - 6 - (1 - エチル - ピペリ
 ジン - 4 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオ
 ロ - フェニル)アミノ] - 6 - {1 - [(2 - メトキシエチル)カルボニル] - ピペリジ
 ン - 4 - イルオキシ} - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ
 - フェニル)アミノ] - 6 - {1 - [(3 - メトキシプロピル - アミノ) - カルボニル]
 - ピペリジン - 4 - イルオキシ} - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4
 - フルオロ - フェニル)アミノ] - 6 - [cis - 4 - (N - メタンスルホニル - N - メ
 チル - アミノ) - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ] - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 -
 [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル)アミノ] - 6 - [cis - 4 - (N - アセチル - N -
 メチル - アミノ) - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ] - 7 - メトキシ - キナゾ
 リン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル)アミノ] - 6 - (trans - 4 -
 - メチルアミノ - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 -
 [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル)アミノ] - 6 - [trans - 4 - (N - メ
 タンスルホニル - N - メチル - アミノ) - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ] - 7 - メト
 キシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル)アミノ] - 6 - (t
 rans - 4 - ジメチルアミノ - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キ
 ナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル)アミノ] - 6 - (trans
 - 4 - {N - [(モルホリン - 4 - イル)カルボニル] - N - メチル - アミノ} - シクロ
 ヘキサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フ
 ルオロ - フェニル)アミノ] - 6 - [2 - (2, 2 - ジメチル - 6 - オキソ - モルホリン
 - 4 - イル) - エトキシ] - 7 - [(S) - (テトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ]
] - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル)アミノ] - 6 - (1 -
 メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(
 3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル)アミノ] - 6 - (1 - シアノ - ピペリジン - 4
 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、およびセツキシマブの中から選択され、任
 意選択でそのラセミ化合物、鏡像異性体またはジアステレオマーの形態、任意選択でその
 薬理学的に許容できる酸付加塩、溶媒和物および/または水和物の形態である。

【0130】

本発明の範囲内において、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)アミノ] - 6
 - {[4 - (モルホリン - 4 - イル) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル]アミノ} -
 7 - シクロプロピルメトキシ - キナゾリン、4 - [(R) - (1 - フェニル - エチル)ア
 ミノ] - 6 - {[4 - (モルホリン - 4 - イル) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル]
 アミノ} - 7 - シクロペンチルオキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ
 - フェニル)アミノ] - 6 - {[4 - ((R) - 6 - メチル - 2 - オキソ - モルホリン -
 4 - イル) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル]アミノ} - 7 - [(S) - (テトラヒ
 ドロフラン - 3 - イル)オキシ] - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フ
 ェニル)アミノ] - 6 - [2 - ((S) - 6 - メチル - 2 - オキソ - モルホリン - 4 - イ
 ル) - エトキシ] - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェ
 ニル)アミノ] - 6 - ({4 - [N - (2 - メトキシ - エチル) - N - メチル - アミノ]
 - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル}アミノ) - 7 - シクロプロピルメトキシ - キナゾ
 リン、4 - [(R) - (1 - フェニル - エチル)アミノ] - 6 - ({4 - [N - (テトラ
 ヒドロピラン - 4 - イル) - N - メチル - アミノ] - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル
 }アミノ) - 7 - シクロプロピルメトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フル
 オロフェニル)アミノ] - 6 - ({4 - [N - (2 - メトキシ - エチル) - N - メチル -
 アミノ] - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル}アミノ) - 7 - シクロペンチルオキシ -
 キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)アミノ] - 6 - {[4 - (N
 , N - ジメチルアミノ) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル]アミノ} - 7 - [(R)
 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ] - キナゾリン、4 - [(3 - エチニル -
 フェニル)アミノ] - 6 , 7 - ビス - (2 - メトキシ - エトキシ) - キナゾリン、4 - [

(R) - (1 - フェニル - エチル) アミノ] - 6 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 7 H
 - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン、 3 - シアノ - 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェ
 ニル) アミノ] - 6 - { [4 - (N , N - ジメチルアミノ) - 1 - オキソ - 2 - プテン
 - 1 - イル] アミノ } - 7 - エトキシ - キナゾリン、 4 - [(R) - (1 - フェニル - エチ
 ル) アミノ] - 6 - { [4 - ((R) - 6 - メチル - 2 - オキソ - モルホリン - 4 - イル)
 - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ } - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - { [4 - (モルホリン - 4 - イル)
 - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ } - 7 - [(テトラヒドロフラン - 2 -
 イル) メトキシ] - キナゾリン、 4 - [(3 - エチニル - フェニル) アミノ] - 6 - { [4 - (5 , 5 - ジメチル - 2 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - 1 - オキソ - 2 - プテ
 ン - 1 - イル] アミノ } - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル)
 アミノ] - 6 - { 2 - [4 - (2 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - ピペリジン - 1 -
 イル] - エトキシ } - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ -
 フェニル) アミノ] - 6 - (trans - 4 - アミノ - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ
) - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ
] - 6 - (trans - 4 - メタンスルホニルアミノ - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ
) - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ
] - 6 - (テトラヒドロピラン - 3 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - { 1 - [(モルホリン - 4 - イ
 ル) カルボニル] - ピペリジン - 4 - イルオキシ } - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (ピペリジン - 3 - イルオキシ)
 - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ
] - 6 - [1 - (2 - アセチルアミノ - エチル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 7 -
 メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 -
 (テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ) - 7 - エトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - ク
 ロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - { trans - 4 - [(モルホリン - 4 -
 イル) カルボニルアミノ] - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ } - 7 - メトキシ - キナ
 ザリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - { 1 - [(ピペ
 リジン - 1 - イル) カルボニル] - ピペリジン - 4 - イルオキシ } - 7 - メトキシ - キナ
 ザリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (cis - 4 -
 { N - [(モルホリン - 4 - イル) カルボニル] - N - メチル - アミノ } - シクロヘキサ
 ン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ
 - フェニル) アミノ] - 6 - (trans - 4 - エタンスルホニルアミノ - シクロヘキサ
 ン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ
 - フェニル) アミノ] - 6 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) -
 7 - (2 - メトキシ - エトキシ) - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェ
 ニル) アミノ] - 6 - [1 - (2 - メトキシ - アセチル) - ピペリジン - 4 - イルオキシ
] - 7 - (2 - メトキシ - エトキシ) - キナゾリン、 4 - [(3 - エチニル - フェニル)
 アミノ] - 6 - (テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン
 、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (cis - 4 - { N -
 [(ピペリジン - 1 - イル) カルボニル] - N - メチル - アミノ } - シクロヘキサン - 1
 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェ
 ニル) アミノ] - 6 - { cis - 4 - [(モルホリン - 4 - イル) カルボニルアミノ] -
 シクロヘキサン - 1 - イルオキシ } - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - クロロ -
 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - { 1 - [2 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イ
 ル) エチル] - ピペリジン - 4 - イルオキシ } - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3
 - エチニル - フェニル) アミノ] - 6 - (1 - アセチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ)
 - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - エチニル - フェニル) アミノ] - 6 - (1 -
 メチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、 4 - [(3 - エチ
 ニル - フェニル) アミノ] - 6 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イルオキシ

10

20

30

40

50

) - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 7 (2 - メトキシ - エトキシ) - キナゾリン、4 - [(3 - エチニル - フェニル) アミノ] - 6 - { 1 - [(モルホリン - 4 - イル) カルボニル] - ピペリジン - 4 - イルオキシ } - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - { 1 - [(N - メチル - N - 2 - メトキシエチル - アミノ) カルボニル] - ピペリジン - 4 - イルオキシ } - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (1 - エチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - [c i s - 4 - (N - メタンスルホニル - N - メチル - アミノ) - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ] - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - [c i s - 4 - (N - アセチル - N - メチル - アミノ) - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ] - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (t r a n s - 4 - メチルアミノ - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - [t r a n s - 4 - (N - メタンスルホニル - N - メチル - アミノ) - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ] - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (t r a n s - 4 - ジメチルアミノ - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (t r a n s - 4 - { N - [(モルホリン - 4 - イル) カルボニル] - N - メチル - アミノ } - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - [2 - (2 , 2 - ジメチル - 6 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - エトキシ] - 7 - [(S) - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ] - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (1 - シアノ - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、および 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - { 1 - [(2 - メトキシエチル) カルボニル] - ピペリジン - 4 - イルオキシ } - 7 - メトキシ - キナゾリンの中から選択され、任意選択でそのラセミ化合物、鏡像異性体またはジアステレオマーの形態、任意選択でその薬理的に許容できる酸付加塩、溶媒和物および / または水和物の形態であるそれらの E G F R - 阻害薬を使用することが特に好ましい。

【 0 1 3 1 】

本発明による特に好ましい E G F R - 阻害薬は、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - { [4 - (モルホリン - 4 - イル) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ } - 7 - シクロプロピルメトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - { [4 - ((R) - 6 - メチル - 2 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ } - 7 - [(S) - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ] - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - [2 - ((S) - 6 - メチル - 2 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - エトキシ] - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - ({ 4 - [N - (2 - メトキシ - エチル) - N - メチル - アミノ] - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル } アミノ) - 7 - シクロプロピルメトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - エチニル - フェニル) アミノ] - 6 , 7 - ビス - (2 - メトキシ - エトキシ) - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 - { [4 - (モルホリン - 4 - イル) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ } - 7 - [(テトラヒドロフラン - 2 - イル) メトキシ] - キナゾリン、4 - [(3 - エチニル - フェニル) アミノ] - 6 - { [4 - (5 , 5 - ジメチル - 2 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - 1 - オキソ - 2 - プテン - 1 - イル] アミノ } - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 6 - (t r a n s - 4 - メタンス

ルホニルアミノ - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル)アミノ] - 6 - (テトラヒドロピラン - 3 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル)アミノ] - 6 - {1 - [(モルホリン - 4 - イル)カルボニル] - ピペリジン - 4 - イルオキシ} - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル)アミノ] - 6 - {1 - [2 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル)エチル] - ピペリジン - 4 - イルオキシ} - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - エチニル - フェニル)アミノ] - 6 - (1 - アセチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - エチニル - フェニル)アミノ] - 6 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - エチニル - フェニル)アミノ] - 6 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - エチニル - フェニル)アミノ] - 6 - {1 - [(モルホリン - 4 - イル)カルボニル] - ピペリジン - 4 - イルオキシ} - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル)アミノ] - 6 - {1 - [(2 - メトキシエチル)カルボニル] - ピペリジン - 4 - イルオキシ} - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル)アミノ] - 6 - [cis - 4 - (N - メタンスルホニル - N - メチル - アミノ) - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ] - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル)アミノ] - 6 - [cis - 4 - (N - アセチル - N - メチル - アミノ) - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ] - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル)アミノ] - 6 - (trans - 4 - メチルアミノ - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル)アミノ] - 6 - [trans - 4 - (N - メタンスルホニル - N - メチル - アミノ) - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ] - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル)アミノ] - 6 - (trans - 4 - ジメチルアミノ - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル)アミノ] - 6 - (trans - 4 - {N - [(モルホリン - 4 - イル)カルボニル] - N - メチル - アミノ} - シクロヘキサン - 1 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル)アミノ] - 6 - [2 - (2, 2 - ジメチル - 6 - オキソ - モルホリン - 4 - イル) - エトキシ] - 7 - [(S) - (テトラヒドロフラン - 2 - イル)メトキシ] - キナゾリン、4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル)アミノ] - 6 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリンおよび 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル)アミノ] - 6 - (1 - シアノ - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キナゾリンの中から選択される化合物であって、任意選択でそのラセミ化合物、鏡像異性体またはジアステレオマーの形態、任意選択でその薬理学的に許容できる酸付加塩、溶媒和物および/または水和物の形態の化合物である。

【0132】

E G F R - 阻害薬が形成可能であり得る薬理学的に許容できる酸との酸付加塩とは、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロ硫酸塩、ヒドロリン酸塩、ヒドロメタンスルホン酸塩、ヒドロ硝酸塩、ヒドロマレイン酸塩、ヒドロ酢酸塩、ヒドロ安息香酸塩、ヒドロクエン酸塩、ヒドロフマル酸塩、ヒドロ酒石酸塩、ヒドロシュウ酸塩、ヒドロコハク酸塩、ヒドロ安息香酸塩およびヒドロ - 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、ヒドロ硫酸塩、ヒドロリン酸塩、ヒドロフマル酸塩およびヒドロメタンスルホン酸塩の中から選択される塩を意味する。

【0133】

使用可能なドーパミン作動薬の例には、好ましくは、プロモクリプチン、カベルゴリン、アルファ - ジヒドロエルゴクリプチン、リスリド、ペルゴリド、ブラミペキソール、ロキシンドール、ロピニロール、タリペキソール、テルグリドおよびビオザンの中から選択される化合物が含まれる。上述のドーパミン作動薬のいかなる言及も、本発明の範囲内に

において、存在し得るその任意の薬理学的に許容できる酸付加塩および任意選択で水和物の言及を含む。上述のドーパミン作動薬により形成され得る生理学的に許容できる酸付加塩とは、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、およびマレイン酸の塩から選択される薬学的に許容できる塩を意味する。

【0134】

H1 - 抗ヒスタミン剤の例には、好ましくは、エピナスチン、セチリジン、アゼラスチン、フェキソフェナジン、レボカバステチン、ロラタジン、ミゾラスチン、ケトチフェン、エメダスチン、ジメチンデン、クレマスチン、パミピン、デクスクロルフェニラミン (cexchlorpheniramine)、フェニラミン、ドキシラミン、クロルフェノキサミン、ジメンヒドリン、ジフェンヒドラミン、プロメタジン、エバステチン、デスロラチジンおよびメクロジンのの中から選択される化合物が含まれる。上述のH1 - 抗ヒスタミン剤のいかなる言及も、本発明の範囲内において、存在し得る任意の薬理学的に許容できる酸付加塩の言及を含む。

【0135】

PAF - 拮抗薬の例には、好ましくは、4 - (2 - クロロフェニル) - 9 - メチル - 2 - [3 (4 - モルホリニル) - 3 - プロパノン - 1 - イル] - 6H - チエノ - [3, 2 - f] - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ジアゼピン、6 - (2 - クロロフェニル) - 8, 9 - ジヒドロ - 1 - メチル - 8 - [(4 - モルホリニル) カルボニル] - 4H, 7H - シクロ - ペンタ - [4, 5] チエノ - [3, 2 - f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ジアゼピンのの中から選択される化合物が含まれる。

【0136】

使用されるMRP4 - 阻害薬は、好ましくは、N - アセチル - ジニトロフェニル - システイン、cGMP、コレート、ジクロフェナク、デヒドロエピアンドロステロン3 - グルクロニド、デヒドロエピアンドロステロン3 - サルフェート、ジラゼブ、ジニトロフェニル - s - グルタチオン、エストラジオール17 - - グルクロニド、エストラジオール3, 17 - ジサルフェート、エストラジオール3 - グルクロニド、エストラジオール3 - サルフェート、エストロン3 - サルフェート、フルルビプロフェン、フォレート、N5 - ホルミル - テトラヒドロフォレート、グリココレート、グリコリトコール酸サルフェート (clycolithocholic acid sulphate)、イブプロフェン、インドメタシン、インドプロフェン、ケトプロフェン、リトコール酸サルフェート、メトトレキサート、MK571 ((E) - 3 - [[3 - [2 - (7 - クロロ - 2 - キノリニル) エテニル] フェニル] - [3 - ジメチルアミノ) - 3 - オキソプロピル] チオ] メチル] チオ] - プロパン酸)、 - ナフチル - - D - グルクロニド、ニトロベンジルメルカプトプリンリボシド、プロベネシド、PSC833、シルデナフィル、スルフィンピラゾン、タウロケノデオキシコレート、タウロコレート、タウロデオキシコレート、タウロリトコレート、タウロリトコール酸サルフェート、トポテカン、トレキシンおよびザブリナスト、ジピリダモールの中から選択される化合物であって、任意選択でそのラセミ化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、ならびに薬理学的に許容できる酸付加塩および水和物の形態の化合物である。

【0137】

好ましくは、本発明は、呼吸器系の問題の治療のためのPDE4B - 阻害薬およびMRP4 - 阻害薬を含有する薬学的組成物の調製のための、MRP4 - 阻害薬の使用に関し、MRP4 - 阻害薬は、好ましくは、N - アセチル - ジニトロフェニル - システイン、デヒドロエピアンドロステロン3 - サルフェート、ジラゼブ、ジニトロフェニル - S - グルタチオン、エストラジオール3, 17 - ジサルフェート、フルルビプロフェン、グリココレート、グリコリトコール酸サルフェート、イブプロフェン、インドメタシン、インドプロフェン、リトコール酸サルフェート、MK571、PSC833、シルデナフィル、タウロケノデオキシコレート、タウロコレート、タウロリトコレート、タウロリトコール酸サルフェート、トレキシンおよびザブリナスト、ジピリダモールの中から選択され、任意

選択でそのラセミ化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、ならびに薬理学的に許容できる酸付加塩および水和物の形態である。

【0138】

本発明は、より好ましくは、呼吸器系の問題の治療のための本発明によるPDE4B-阻害薬およびMRP4-阻害薬を含有する薬学的組成物の調製のための、MRP4-阻害薬の使用に関し、MRP4-阻害薬は、好ましくは、デヒドロエピアンドロステロン3-サルフェート、エストラジオール3,17-ジサルフェート、フルルビプロフェン、インドメタシン、インドプロフェン、MK571、タウロコレートの中から選択され、任意選択でそのラセミ化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、ならびに薬理学的に許容できる酸付加塩および水和物の形態である。ラセミ化合物からの鏡像異性体の分離は、当技術分野から知られる方法（例えば、キラル相に対するクロマトグラフィー等）を用いて行うことができる。

10

【0139】

薬理学的に許容できる酸との酸付加塩とは、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロ硫酸塩、ヒドロリン酸塩、ヒドロメタンスルホン酸塩、ヒドロ硝酸塩、ヒドロマレイン酸塩、ヒドロ酢酸塩、ヒドロ安息香酸塩、ヒドロクエン酸塩、ヒドロフマル酸塩、ヒドロ酒石酸塩、ヒドロシュウ酸塩、ヒドロコハク酸塩、ヒドロ安息香酸塩およびヒドロ-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、ヒドロ硫酸塩、ヒドロリン酸塩、ヒドロフマル酸塩およびヒドロメタンスルホン酸塩の中から選択される塩を意味する。

20

【0140】

本発明は、さらに、呼吸器系の問題の治療のための、本発明によるPDE4B-阻害薬、MRP4-阻害薬、および、例えば抗コリン作用薬、ステロイド、LTD4-拮抗薬またはベータ受容体刺激薬等の別の活性物質の3成分の組合せを含有する薬学的組成物、ならびに、その調製およびその使用に関する。

【0141】

使用されるiNOS-阻害薬は、好ましくは、S-(2-アミノエチル)イソチオウレア、アミノグアニジン、2-アミノメチルピリジン、AMT、L-カナバニン、2-イミノピペリジン、S-イソプロピルイソチオウレア、S-メチルイソチオウレア、S-エチルイソチオウレア、S-メチルチオシトルリン、S-エチルチオシトルリン、L-NA(N-ニトロ-L-アルギニン)、L-NAME(N-ニトロ-L-アルギニンメチルエステル)、L-NMMA(N^G-モノメチル-L-アルギニン)、L-NIO(N-イミノエチル-L-オルニチン)、L-NIL(N-イミノエチル-リシン)、(S)-6-アセトイミドイルアミノ-2-アミノ-ヘキサノ酸(1H-テトラゾール-5-イル)-アミド(SC-51)(J. Med. Chem. 2002、45、1686~1689頁)、1400W、(S)-4-(2-アセトイミドイルアミノ-エチルスルファニル)-2-アミノ-酪酸(GW274150)(Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000、10、597~600頁)、2-[2-(4-メトキシ-ピリジン-2-イル)-エチル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(BYK191023)(Mol. Pharmacol. 2006、69、328~337頁)、2-((R)-3-アミノ-1-フェニル-プロポキシ)-4-クロロ-5-フルオロベンゾニトリル(WO01/62704)、2-((1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-チアゾール-5-イル-ブチルスルファニル)-6-トリフルオロメチル-ニコチノニトリル(WO2004/041794)、2-((1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-チアゾール-5-イル-ブチルスルファニル)-4-クロロ-ベンゾニトリル(WO2004/041794)、2-((1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-チアゾール-5-イル-ブチルスルファニル)-5-クロロ-ベンゾニトリル(WO2004/041794)、(2S,4R)-2-アミノ-4-(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル)-4-チアゾール-5-イル-ブタン-1-オール(WO2004/041794)、2-((1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキ

30

40

50

シ - 1 - チアゾール - 5 - イル - ブチルスルファニル) - 5 - クロロ - ニコチノニトリル (WO 2004/041794)、4 - ((S) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - ブチルスルファニル) - 6 - メトキシ - ニコチノニトリル (WO 02/090332)、置換 3 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 - イソキノリンアミン、例えば AR - C102222 (J. Med. Chem. 2003、46、913~916頁)等、(1S, 5S, 6R) - 7 - クロロ - 5 - メチル - 2 - アザ - ビシクロ[4.1.0]ヘプト - 2 - エン - 3 - イルアミン (ONO - 1714) (Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000、270、663~667頁)、(4R, 5R) - 5 - エチル - 4 - メチル - チアゾリジン - 2 - イリデンアミン (Bioorg. Med. Chem. 2004、12、4101頁)、(4R, 5R) - 5 - エチル - 4 - メチル - セレナゾリジン - 2 - イリデンアミン (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005、15、1361頁)、4 - アミノテトラヒドロピオプテリン (Curr. Drug Metabol. 2002、3、119~121頁)、(E) - 3 - (4 - クロロ - フェニル) - N - (1 - {2 - オキソ - 2 - [4 - (6 - トリフルオロメチル - ピリミジン - 4 - イルオキシ) - ピペリジン - 1 - イル] - エチルカルバモイル} - 2 - ピリジン - 2 - イル - エチル) - アクリルアミド (FR 260330) (Eur. J. Pharmacol. 2005、509、71~76頁)、3 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - [2 - (4 - イミダゾール - 1 - イルメチル - フェノキシ) - エトキシ] - 2 - フェニル - ピリジン (PPA 250) (J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002、303、52~57頁)、メチル 3 - {[(ベンゾ[1.3]ジオキソール - 5 - イルメチル) - カルバモイル] - メチル} - 4 - (2 - イミダゾール - 1 - イル - ピリミジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボキシレート (BBS - 1) (Drugs Future 2004、29、45~52頁)、(R) - 1 - (2 - イミダゾール - 1 - イル - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 (2 - ベンゾ[1.3]ジオキソール - 5 - イル - エチル) - アミド (BBS - 2) (Drugs Future 2004、29、45~52頁)、およびそれらの薬学的塩、プロドラッグまたは溶媒和物の中から選択される化合物である。

【0142】

本発明の範囲内において使用可能なその他の iNOS - 阻害薬は、アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に iNOS コード化核酸に結合するアンチセンスオリゴヌクレオチドである。例えば、WO 01/52902 は、アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に iNOS コード化核酸に結合して iNOS の発現を調節するアンチセンスオリゴヌクレオチドを記載している。したがって、特に WO 01/52902 に記載されるようなそれらの iNOS - アンチセンスオリゴヌクレオチドはまた、その iNOS 阻害薬と類似した活性に基づいて、本発明の PDE 4 - 阻害薬と組み合わせることができる。

【0143】

SYK - 阻害薬として使用可能な化合物は、好ましくは、2 - [(2 - アミノエチル)アミノ] - 4 - [(3 - プロモフェニル)アミノ] - 5 - ピリミジンカルボキサミド；
2 - [[7 - (3, 4 - ジメトキシフェニル)イミダゾ[1, 2 - c]ピリミジン - 5 - イル]アミノ] - 3 - ピリジンカルボキサミド；
6 - [[5 - フルオロ - 2 - [3, 4, 5 - トリメトキシフェニル)アミノ] - 4 - ピリミジニル]アミノ] - 2, 2 - ジメチル - 2H - ピリド[3, 2 - b] - 1, 4 - オキサジン - 3 (4H) - オン；
N - [3 - プロモ - 7 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1, 3 - プロパンジアミン
7 - (4 - メトキシフェニル) - N - メチル - 1, 6 - ナフチリジン - 5 - アミン；
N - [7 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1, 3 - プロパンジアミン；
N - [7 - (2 - チエニル) - 1, 6 - ナフチリジン - 5 - イル - 1, 3 - プロパンジアミン；

- N - [7 - [4 - (ジメチルアミノ)フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 2 - エタンジアミン ;
- N - [7 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N - [7 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - フェニル - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N - (7 - フェニル - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル) - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N - [7 - (3 - フルオロフェニル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N - [7 - (3 - クロロフェニル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N - [7 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 イル] - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N - [7 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N - [7 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N - [7 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N - [7 - (4 ' - メチル [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N - [7 - [4 - (ジメチルアミノ)フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N - [7 - [4 - (ジエチルアミノ)フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N - [7 - [4 - (4 - モルホリニル)フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N - [7 - [4 - [[2 - (ジメチルアミノ)エチル]メチルアミノ]フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N - [7 - (4 - ブロモフェニル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N - [7 - (4 - メチルフェニル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N - [7 - [4 - (メチルチオ)フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N - [7 - [4 - (1 - メチルエチル)フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- 7 - [4 - (ジメチルアミノ)フェニル] - N - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - アミン ;
- 7 - [4 - (ジメチルアミノ)フェニル] - N , N - ジメチル - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - アミン ;
- N - [7 - [4 - (ジメチルアミノ)フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 4 - ブタンジアミン ;
- N - [7 - [4 - (ジメチルアミノ)フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 5 - ペンタンジアミン ;
- 3 - [[7 - [4 - (ジメチルアミノ)フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル]オキシ] - 1 - プロパノール ;
- 4 - [5 - (4 - アミノブトキシ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - イル] - N , N - ジメチル - ベンゼンアミン ;
- 4 - [[7 - [4 - (ジメチルアミノ)フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル]

- アミノ] - 1 - ブタノール ;
- N - [7 - [4 - (ジメチルアミノ)フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] -
N - メチル - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N - [7 - [4 - (ジメチルアミノ)フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] -
N' - メチル - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N - [7 - [4 - (ジメチルアミノ)フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] -
N , N' - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- 1 - アミノ - 3 - [[7 - [4 - (ジメチルアミノ)フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン
- 5 - イル]アミノ] - 2 - プロパノール ;
- N - [7 - [4 - (ジメチルアミノ)フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 10
2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- 7 - [4 - (ジメチルアミノ)フェニル] - N - (3 - ピリジニルメチル) - 1 , 6 - ナ
フチリジン - 5 - アミン ;
- N - [(2 - アミノフェニル)メチル] - 7 - [4 - (ジメチルアミノ)フェニル] - 1
 , 6 - ナフチリジン - 5 - アミン ;
- N - [7 - [6 - (ジメチルアミノ) [1 , 1' - ビフェニル] - 3 - イル] - 1 , 6 -
ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N - [7 - [3 - クロロ - 4 - (ジエチルアミノ)フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン -
5 - イル] - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N - [7 - [4 - (ジメチルアミノ) - 3 - メトキシフェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン 20
- 5 - イル] - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N - [7 - [4 - (ジエチルアミノ)フェニル] - 3 - メチル - 1 , 6 - ナフチリジン -
5 - イル] - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N - [7 - (3' - フルオロ [1 , 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 1 , 6 - ナフチリ
ジン - 5 - イル] - 1 , 2 - エタンジアミン、
- N - [7 - (4 - メトキシフェニル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 6 - ナ
フチリジン - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N , N' - ビス (3 - アミノプロピル) - 7 - (4 - メトキシフェニル) - 2 . 5 - ジア
ミン ;
- N - [7 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (フェニルメトキシ) - 1 , 6 - ナフチリジ 30
ン - 5 - イル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N 5 - (3 - アミノプロピル) - 7 - (4 - メトキシフェニル) - N 2 - (フェニルメチ
ル) - 2 . 5 - ジアミン ;
- N - [7 - (2 - ナフタレニル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 3 - プロパ
ンジアミン ;
- N - [7 - (2' - フルオロ [1 , 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 1 , 6 - ナフチリ
ジン - 5 - イル] - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N - [7 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル]
- 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N - [7 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 3 40
- プロパンジアミン ;
- 1 - アミノ - 3 - [[7 - (2 - ナフタレニル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル]ア
ミノ] - 2 - プロパノール ;
- 1 - アミノ - 3 - [[7 - (2' - フルオロ [1 , 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 1
 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル]アミノ] - 2 - プロパノール ;
- 1 - アミノ - 3 - [[7 - (4' - メトキシ [1 , 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 1
 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル]アミノ] - 2 - プロパノール ;
- 1 - アミノ - 3 - [[7 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) - 1 , 6 - ナフチリジ
ン - 5 - イル]アミノ] - 2 - プロパノール ;
- 1 - アミノ - 3 - [[7 - (4 - ブロモフェニル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] 50

- アミノ] - 2 - プロパノール ;
 N - [7 - (4' - メトキシ [1 , 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
 1 - [[7 - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] アミノ] - 2 - プロパノール ;
 2 - [[2 - [[7 - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] アミノ] エチル] チオ] - エタノール ;
 7 - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] - N - (3 - メチル - 5 - イソオキサゾリル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - アミン ;
 7 - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] - N - 4 - ピリミジニル - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - アミン ; 10
 N - [7 - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 3 - シクロヘキサンジアミン ;
 N , N - ジメチル - 4 - [5 - (1 - ピペラジニル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - イル] - ベンゼンアミン ;
 4 - [5 - (2 - メトキシエトキシ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - イル] - N , N - ジメチル - ベンゼンアミン ;
 1 - [7 - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 4 - ピペリジノール ;
 1 - [7 - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 3 - ピロリジノール ; 20
 7 - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] - N - (2 - フラニルメチル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - アミン ;
 7 - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] - N - [3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロピル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - アミン ;
 1 - [7 - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 4 - ピペリジンカルボキサミド ;
 1 - [3 - [[7 - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] アミノ] プロピル] - 2 - ピロリジノン ;
 N - [3' - [5 - [(3 - アミノプロピル) アミノ] - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - イル] [1 , 1' - ビフェニル] - 3 - イル] - アセトアミド ; 30
 N - [7 - (4' - フルオロ [1 , 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
 N - [4' - [5 - [(3 - アミノプロピル) アミノ] - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - イル] [1 , 1' - ビフェニル] - 3 - イル] - アセトアミド ;
 N - [7 - [4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
 N - [7 - [4 - (2 - チエニル) フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
 N - [7 - [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 3 - プロパンジアミン ; 40
 N - [7 - [4 - (3 - ピリジニル) フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
 N - [7 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
 N - [7 - (6 - メトキシ - 2 - ナフタレニル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
 7 - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] - N - (4 - ピリジニルメチル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - アミン ;
 3 - [[7 - [4 - (ジメチルアミノ) フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] 50

- メチルアミノ] - プロパンニトリル ;
- 7 - [4 - (ジメチルアミノ)フェニル] - N - [1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - アミン ;
- N - [7 - [4 - (ジメチルアミノ)フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 2 - シクロヘキサンジアミン、(1 R . 2 S) - r e l - 。
- N - [7 - [4 - (ジメチルアミノ)フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 2 - ベンゼンジメタンアミン ;
- N - [7 - [4 - (ジエチルアミノ)フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 4 - ブタンジアミン ;
- N - [7 - [3 ' , 5 ' - ビス(トリフルオロメチル) [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] . 3 - プロパンジアミン ;
- N - [7 - (3 ' - メトキシ [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N - [7 - (3 ' - フルオロ [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- 4 - [[7 - [4 - (ジメチルアミノ)フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] オキシ] - 1 - ブタノール ;
- N - [7 - [4 - (ジメチルアミノ)フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 4 - シクロヘキサンジアミン ;
- 7 - [4 - (ジメチルアミノ)フェニル] - N - (2 . 2 . 6 . 6 - テトラメチル - 4 - ピペリジニル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - アミン ;
- N - [7 - [3 - ブロモ - 4 - (ジメチルアミノ)フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N - [7 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N - [7 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N - [7 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N - [7 - (3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N - [7 - [4 - [[3 - (ジメチルアミノ)プロピル]メチルアミノ]フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 4 - シクロヘキサンジアミン ;
- N - [7 - [4 - [[2 - (ジメチルアミノ)エチル]メチルアミノ]フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 4 - シクロヘキサンジアミン ;
- N - [7 - [4 - (ジメチルアミノ) - 3 - メトキシフェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 4 - シクロヘキサンジアミン ;
- N - [7 - [4 - (4 - モルホリニル)フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 4 - シクロヘキサンジアミン ;
- N - [7 - [3 - ブロモ - 4 - (4 - モルホリニル)フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 4 - シクロヘキサンジアミン ;
- 4 - [[7 - [4 - [[2 - (ジメチルアミノ)エチル]メチルアミノ]フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] オキシ] - シクロヘキサノール ;
- N - [7 - [3 - ブロモ - 4 - (4 - モルホリニル)フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N , N - ジメチル - 4 - [5 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - イル] - ベンゼンアミン ;
- 4 - [[7 - [4 - [[3 - (ジメチルアミノ)プロピル]メチルアミノ]フェニル] - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] オキシ] - シクロヘキサノール ;
- N - [7 - [4 - [[2 - (ジメチルアミノ)エチル]メチルアミノ]フェニル] - 1 ,

6 - ナフチリジン - 5 - イル] - 1 , 4 - ブタンジアミン ;
 1 , 1 - ジメチルエチル [3 - [[5 - [(3 - アミノプロピル) アミノ] - 7 - (4 -
 メトキシフェニル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - イル] アミノ] プロピル] - カルバメ
 ート

の中から選択される化合物である。

【 0 1 4 4 】

薬学的製剤

投与に好適な形態は、例えば、錠剤、カプセル、溶液、シロップ、エマルジョンまたは吸入可能な粉末もしくはエアロゾルである。それぞれの場合において、薬学的に効果的な化合物（複数可）の含量は、総組成物の 0 . 1 w t . % から 9 0 w t . %、好ましくは 0 . 5 w t . % から 5 0 w t . % の範囲内、すなわち、以降で特定される用量範囲を達成するために十分な量であるべきである。

10

【 0 1 4 5 】

調製物は、錠剤の形態で、粉末として、カプセル（例えば硬質ゼラチンカプセル）内の粉末として、溶液として、または懸濁液として、経口投与することができる。吸入により投与される場合、活性物質の組合せは、粉末として、水溶液もしくは水 - エタノール溶液として、または、噴射ガス製剤を使用して与えることができる。

【 0 1 4 6 】

したがって、好ましくは、薬学的製剤は、上記の好ましい実施形態による式 1 の 1 種または複数種の化合物を含有することを特徴とする。

20

【 0 1 4 7 】

式 1 の化合物が経口投与されるのが特に好ましく、またそれらが 1 日に 1 回または 2 回投与されるのが特に好ましい。好適な錠剤は、例えば、活性物質（複数可）を、既知の賦形剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくは乳糖等の不活性希釈剤、コーンスターチもしくはアルギン酸等の崩壊剤、デンプンもしく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潤滑剤、および/または、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遅延放出用の物質と混合することにより得ることができる。錠剤はまた、いくつかの層を備えてもよい。

【 0 1 4 8 】

したがって、錠剤コーティングに通常使用される物質、例えばコリドン (c o l l i d o n e) もしくはセラック、アラビアゴム、タルク、二酸化チタンまたは砂糖で、錠剤と同じように生成されたコアをコーティングすることにより、コーティング錠剤を調製することができる。遅延放出を達成する、または不適合を防止するために、コアはまた、複数の層からなることができる。同様に、錠剤コーティングは、おそらくは錠剤に関して上述された賦形剤を使用して、遅延放出を達成するための複数の層からなることができる。

30

【 0 1 4 9 】

本発明による活性物質またはその組合せを含有するシロップは、サッカリン、シクラメート、グリセロールまたは砂糖等の甘味料、および風味向上剤、例えばバニリンまたはオレンジ抽出物等の香味料を追加的に含有することができる。それらはまた、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もしくは増粘剤、例えば脂肪アルコールのエチレンオキシドとの縮合生成物等の湿潤剤、または p - ヒドロキシベンゾエート等の保存料を含有してもよい。

40

【 0 1 5 0 】

1 種もしくは複数種の活性物質または活性物質の組合せを含有するカプセルは、例えば、活性物質を、乳糖またはソルビトール等の不活性キャリアと混合し、それらをゼラチンカプセル内に封入することにより調製することができる。

【 0 1 5 1 】

好適な坐薬は、例えば、この目的のために提供されるキャリア、例えば中性脂肪またはポリエチレングリコールまたはその誘導体と混合することにより作製することができる。

【 0 1 5 2 】

50

使用可能な賦形剤には、例えば、水、薬学的に許容できる有機溶媒、例えばパラフィン（例えば石油留分）、植物油（例えば落花生油またはゴマ油）、単官能もしくは多官能アルコール（例えばエタノールまたはグリセロール）等、キャリア、例えば天然鉱物粉末（例えばカオリン、粘土、タルク、チョーク）、合成鉱物粉末（例えば高分散ケイ酸およびケイ酸塩）、砂糖（例えば甘蔗糖、乳糖およびグルコース）、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、デンプンおよびポリビニルピロリドン）ならびに潤滑剤（例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸およびラウリル硫酸ナトリウム）等が含まれる。

【0153】

経口投与のために、錠剤は、当然ながら、上述のキャリアとは別に、デンプン、好ましくはジャガイモデンプン、ゼラチン等の各種添加剤とともに、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウムおよび第二リン酸カルシウム等の添加剤を含有してもよい。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およびタルク等の潤滑剤を同時に錠剤化工程に使用することができる。水性懸濁液の場合、活性物質は、上述の賦形剤に加え、様々な風味向上剤または着色剤と組み合わせることができる。

【0154】

また、式1の化合物が吸入により投与されるのが好ましく、またそれらが1日に1回または2回投与されるのが特に好ましい。この目的のために、式1の化合物は、吸入に好適な形態で利用可能としなければならない。吸入可能な調製物には、吸入可能な粉末、噴射剤含有定量エアロゾルまたは噴射剤を含まない吸入可能な溶液が含まれ、これらは任意選択で従来の生理学的に許容できる賦形剤と混合されて存在する。

【0155】

本発明の範囲内において、噴射剤を含まない吸入可能な溶液という用語はまた、濃縮物または無菌のすぐに使用できる吸入可能な溶液を含む。本発明に従い使用可能な調製物を、明細書の次項でより詳細に説明する。

【0156】

吸入可能な粉末

式1の活性物質が生理学的に許容できる賦形剤と混合されて存在する場合、以下の生理学的に許容できる賦形剤、つまり単糖類（例えばグルコースもしくはアラビノース）、二糖類（例えば乳糖、サッカロース、マルトース）、オリゴ糖および多糖類（例えばデキストラン）、多価アルコール（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）またはこれらの賦形剤同士の混合物を使用して本発明による吸入可能な粉末を調製することができる。好ましくは、単糖類または二糖類が使用され、乳糖またはグルコースの使用が好ましく、これに限定されないがそれらの水和物の形態が特に好ましい。本発明の目的において、乳糖が特に好ましい賦形剤であり、乳糖一水和物が最も特に好ましい。粉碎および微粉化により、ならびに最終的に成分を互いに混合することにより本発明による吸入可能な粉末を調製する方法は、先行技術から知られている。

【0157】

噴射剤を含有する吸入可能なエアロゾル

本発明に従い使用可能な、噴射剤を含有する吸入可能なエアロゾルは、噴射ガス中に溶解した、または分散した形態の1を含有し得る。本発明による吸入エアロゾルを調製するために使用可能な噴射ガスは、先行技術から知られている。好適な噴射ガスは、n-プロパン、n-ブタンまたはイソブタン等の炭化水素、および、好ましくはメタン、エタン、プロパン、ブタン、シクロプロパンまたはシクロブタンのフッ素化誘導体等のハロ炭化水素から選択される。上述の噴射ガスは、単独で、またはそれらの混合物として使用することができる。特に好ましい噴射ガスは、TG134a（1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン）、TG227（1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパン）およびそれら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。本発明による使用の範囲内で使用される噴射剤による吸入エアロゾルはまた、共溶媒、安定剤、界面活性剤、酸化

防止剤、潤滑剤およびpH調整剤等のその他の成分を含有してもよい。これらの成分のすべては当技術分野において既知である。

【0158】

噴射剤を含まない吸入可能な溶液

本発明による式1の化合物は、好ましくは、噴射剤を含まない吸入可能な溶液および吸入可能な懸濁液を調製するために使用される。この目的のために使用される溶媒には、水溶液またはアルコール溶液、好ましくはエタノール溶液が含まれる。溶媒は、水単独であっても、水とエタノールの混合物であってもよい。溶液または懸濁液は、好適な酸を使用して、2から7、好ましくは2から5のpHに調節される。pHは、無機酸または有機酸から選択される酸を使用して調節することができる。特に好適な無機酸の例には、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸および/またはリン酸が含まれる。特に好適な有機酸の例には、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、および/またはプロピオン酸等が含まれる。好ましい無機酸は、塩酸および硫酸である。活性物質の1種と酸付加塩をすでに形成している酸を使用することも可能である。有機酸のうち、アスコルビン酸、フマル酸、およびクエン酸が好ましい。望ましい場合、特に、その酸性化性だけでなく、例えば香味料、酸化防止剤または錯化剤等のその他の特性を有する酸、例えばクエン酸またはアスコルビン酸等の場合には、上記酸の混合物を使用することもできる。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。

【0159】

本発明による目的に使用される噴射剤を含まない吸入可能な溶液に、共溶媒および/またはその他の賦形剤を添加することができる。好ましい共溶媒は、ヒドロキシル基またはその他の極性基を含有するもの、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およびポリオキシエチレン脂肪酸エステルである。本説明において、賦形剤および添加剤という用語は、活性物質製剤の定性的性質を改善するために、活性物質ではないが薬理的に好適な溶媒中において活性物質（複数可）とともに製剤化され得る、任意の薬理的に許容できる物質を指す。好ましくは、これらの物質は、薬理的な効果を有さず、または、所望の治療と関連して、認め得るもしくは少なくとも望ましくない薬理学的効果を有さない。賦形剤および添加剤には、例えば、界面活性剤、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、他の安定化剤、錯化剤、最終的な薬学的製剤の保存期間を保証もしくは延長する酸化防止剤および/もしくは保存料、香味料、ビタミン、ならびに/または当技術分野で知られるその他の添加剤が含まれる。添加剤にはまた、等張剤として塩化ナトリウム等の薬理的に許容できる塩が含まれる。好ましい賦形剤には、例えば、アスコルビン酸等の酸化防止剤（ただしpHを調節するためにすでに使用されていない場合）、ビタミンA、ビタミンE、トコフェロールおよび人体内で生じる同様のビタミンまたはプロビタミンが含まれる。保存料は、製剤が病原体で汚染されるのを防ぐために使用することができる。好適な保存料は、先行技術から知られる濃度における当技術分野で知られた保存料であり、特に塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、また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。

【0160】

上述の治療形態において、例えば呼吸器系疾患、COPDまたは喘息という単語を含む同封の説明書、プテリジンおよび上述のものから選択される1種または複数種の組合せの相手を含む、呼吸器系の問題の治療のための薬剤のすぐに使用できる包装が提供される。

【実施例】

【0161】

実験

ピラゾールおよび/またはピリダジンの置換基として使用されるアミンは、経路Aまた

は経路 B に従い合成される。

【 0 1 6 2 】

ピラゾール

一般的方法：

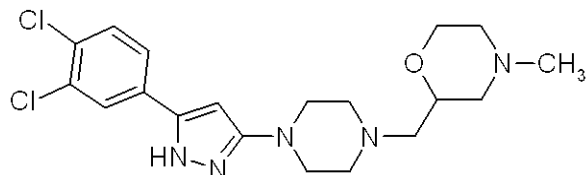
経路 A において使用されるアミンの一部は、経路 B に従い合成される。

【 0 1 6 3 】

経路 A 1

例 1 0 の調製：

【 化 3 9 】



10

4 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) モルホリン (1 2 0 m g) を、 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 , 3 - ビス (メチルチオ) プロパ - 2 - エン - 1 - オン (7 5 m g) のエタノール (2 m l) 中溶液に添加し、一晚 7 0 に加熱する。ヒドラジン - 水和物 (3 7 μ l) を反応混合物に添加し、混合物を 7 0 で一晚攪拌する。逆相 H P L C (Chromolith C 1 8) を使用して、0 . 1 % ギ酸含有水中アセトニトリルの 1 0 ~ 9 0 % の勾配で溶出しながら粗生成物を精製し、化合物 1 0 (5 0 m g)

20

【 0 1 6 4 】

1、3、9を合成するために上記手順で使用される N - メチルピペラジンは市販されており、Acros社から購入し、2を合成するために使用される 1 , 4 ' - ビピペリジンは、Aldrich社から購入した。

【 0 1 6 5 】

- ケトケテン - S , S - ジアセタールは、アセトフェノンの二硫化炭素との反応と、続くメチル化により調製する (D . Borrmann、Houben - Weyl、" Methoden der Organischen Chemie "、Band VII / 4、1968年、Georg Thieme Verlag、Stuttgart、42

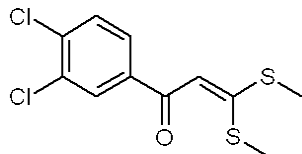
30

1)) :

【 0 1 6 6 】

1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 , 3 - ビス (メチルチオ) プロパ - 2 - エン - 1 - オン :

【 化 4 0 】



40

1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エタノン (1 g) の tert - ブタノール (3 8 . 5 g) 中溶液に、K O t B u (1 . 2 g) および二硫化炭素 (0 . 3 2 m l) を添加し、混合物を 3 時間攪拌する。ヨードメタン (0 . 6 6 m l) の添加後、反応混合物を一晚攪拌する。溶媒除去後、残渣を C H ₂ C l ₂ に溶解して水で洗浄する。有機層を乾燥 (N a ₂ S O ₄) させて濾過し、溶媒を減圧下で除去する。残渣を D M F に溶解し、逆相 H P L C (Varian C 1 8 Microsorb) を使用して、0 . 2 % トリフルオロ酢酸含有水中アセトニトリルの 1 0 ~ 1 0 0 % の勾配で溶出しながら精製し、1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 , 3 - ビス (メチルチオ) プロパ - 2 - エン - 1 - オン (3 2 0 m g) を得る。m / z (+) 2 9 3 / 2 9 5 / 2 9 7 (M + H ⁺) 。

【 0 1 6 7 】

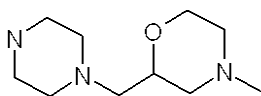
50

上記手順で使用される 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エタノンは市販されており、A l d r i c h 社から購入した。8、9 を合成するために使用される 1 - (4 - クロロフェニル) エタノンは、A l d r i c h 社から購入し、13 を合成するために使用される 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) エタノンは、A B C R 社から購入し、1、14 を合成するために使用される 1 - (4 - ブロモフェニル) エタノンは、F l u k a 社から購入した。

【 0 1 6 8 】

4 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) モルホリン :

【 化 4 1 】



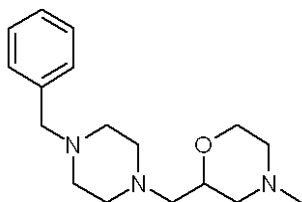
10

2 - ((4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 4 - メチルモルホリン (3 4 6 m g) をエタノール (1 0 m l) に溶解する。パラジウム担持炭素 (1 0 0 m g) を添加し、水素雰囲気下 (5 0 p s i) で混合物を 5 0 で 5 時間攪拌する。触媒を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮して 4 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) モルホリン (2 3 4 m g) を得る。m / z (+) 2 0 0 (M + H ⁺) 。

【 0 1 6 9 】

2 - ((4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 4 - メチルモルホリン :

【 化 4 2 】



20

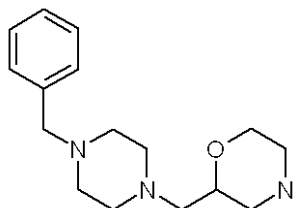
ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (7 1 5 m g) を、2 - ((4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) メチル) モルホリン ⁺ 3 T F A (9 9 0 m g)、ホルムアルデヒドの水溶液 (3 7 % , 1 9 5 μ l)、酢酸 (2 4 5 μ l) および T H F (8 3 0 m l) の混合物に添加し、混合物を一晩攪拌する。炭酸カリウムの水溶液 (1 5 %) を添加し、混合物を 1 5 分間攪拌する。有機層を分離し、水層を C H ₂ C l ₂ で抽出する。組み合わせた有機層を s a t d . N H ₄ C l 水溶液で洗浄し (2 回)、乾燥 (N a ₂ S O ₄) させて濾過し、溶媒を減圧下で除去して 2 - ((4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 4 - メチルモルホリン (3 4 6 m g) を得る。m / z (+) 2 9 0 (M + H ⁺) 。

30

【 0 1 7 0 】

2 - ((4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) メチル) モルホリン :

【 化 4 3 】



40

t e r t - ブチル 2 - ((4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (6 0 0 m g) の C H ₂ C l ₂ (1 0 m l) 中溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 . 8 m l) を添加し、混合物を一晩攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、2 - ((4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) メチル) モルホリン ⁺ 3 T F A (9 9 0 m g) を得る。

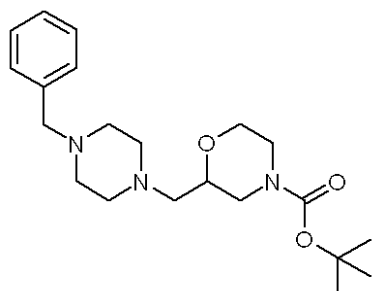
【 0 1 7 1 】

t e r t - ブチル 2 - ((4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) メチル) モルホリン - 4

50

- カルボキシレート：

【化 4 4】



tert - ブチル 2 - (ヒドロキシメチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (4 0 0 m g) および Dess - Martin ペルヨージナン (7 8 1 m g) を、 CH_2Cl_2 (1 5 m l) 中で 2 時間 攪拌 する。Satd. NaHCO_3 水溶液 (3 0 m l) を添加 し、混合物 を 4 5 分間 攪拌 する。層 を 分離 し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、濾過 し、溶媒 を 減圧 下で 除去 する。ナトリウム トリアセトキシボロヒドリド (8 2 9 m g) を、THF (3 0 m l) 中の 1 - ベンジル ピペラジン (2 9 7 μl)、tert - ブチル 2 - ホルミル モルホリン - 4 - カルボキシレート (4 0 0 m g) および 酢酸 (2 8 2 μl) の混合物 に 添加 する。混合物 を 一晩 攪拌 する。炭酸 カリウム の水溶液 (1 5 %) を添加 し、混合物 を 3 0 分間 攪拌 する。有機層 を 分離 し、水層 を CH_2Cl_2 で抽出 する。組み合わせ た有機層 を satd. NH_4Cl 水溶液 で洗浄 し (2 回)、乾燥 (Na_2SO_4) させて 濾過 し、溶媒 を 減圧 下で 除去 して tert - ブチル 2 - ((4 - ベンジル ピペラジン - 1 - イル) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (6 0 0 m g) を得る。m / z (+) 3 7 6 (M + H⁺)。

【 0 1 7 2 】

上記 手順 で使用 される tert - ブチル 2 - (ヒドロキシメチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート は市販 されて おり、ABC R 社 から 購入 し た。1 - ベンジル ピペラジン は市販 されて おり、Aldrich 社 から 購入 し た。

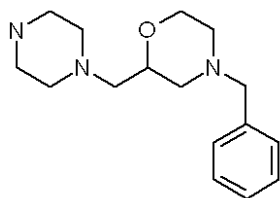
【 0 1 7 3 】

例 1 ~ 4、6 ~ 9、13 ~ 14 は、例 10 と類似 し た様式 で調製 する。

【 0 1 7 4 】

4 - ベンジル - 2 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) モルホリン：

【化 4 5】



tert - ブチル 4 - ((4 - ベンジル モルホリン - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (1 6 5 m g) の CH_2Cl_2 (5 m l) 中溶液 に、トリフルオロ酢酸 (1 . 0 m l) を添加 し、混合物 を 一晩 攪拌 する。溶媒 を 減圧 下で 除去 する。残渣 を CH_2Cl_2 に溶解 し、炭酸 カリウム の水溶液 (2 0 %) で洗浄 し、乾燥 (Na_2SO_4) させて 濾過 し、溶媒 を 減圧 下で 除去 して 4 - ベンジル - 2 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) モルホリン (1 1 9 m g) を得る。m / z (+) 2 7 6 (M + H⁺)。

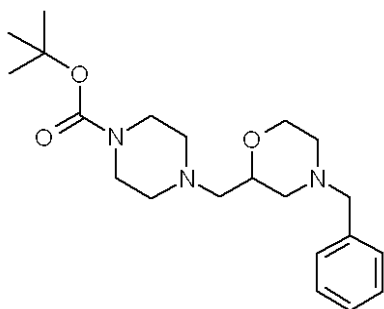
【 0 1 7 5 】

4 - ベンジル - 2 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) モルホリン を使用 して例 7 を合成 する。

【 0 1 7 6 】

tert - ブチル 4 - ((4 - ベンジル モルホリン - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート：

【化 4 6】



(4 - ベンジルモルホリン - 2 - イル) メタノール (2 0 0 m g) および D e s s - M a r t i n ペルヨージナン (4 0 9 m g) を CH_2Cl_2 (1 5 m l) 中で 2 時間 攪拌する。S a t d . NaHCO_3 水溶液 (5 0 m l) を添加し、混合物を 4 5 分間 攪拌する。層を分離し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去する。ナトリウム トリアセトキシボロヒドリド (4 4 8 m g) を、THF (1 0 m l) 中の t e r t - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (1 5 0 m g) 、 4 - ベンジルモルホリン - 2 - カルバルデヒド (2 2 0 m g) および酢酸 (1 1 1 μ l) の混合物に添加する。混合物を一晩攪拌する。炭酸カリウムの水溶液 (1 5 %) を添加し、混合物を 3 0 分間 攪拌する。有機層を分離し、水層を CH_2Cl_2 で抽出する。組み合わせた有機層を炭酸カリウムの水溶液 (2 0 %) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させて濾過し、溶媒を減圧下で除去して t e r t - ブチル 4 - ((4 - ベンジルモルホリン - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (1 6 5 m g) を得る。

【 0 1 7 7 】

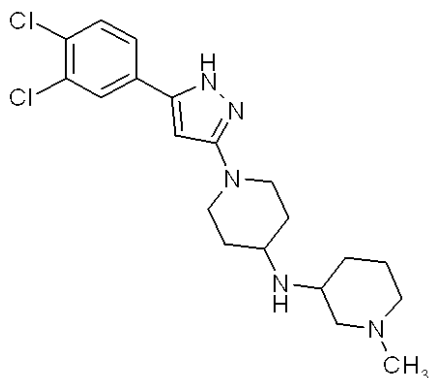
上記手順で使用される (4 - ベンジルモルホリン - 2 - イル) メタノールは市販されており、A B C R 社から購入し、t e r t - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレートは市販されており、A l d r i c h 社から購入した。

【 0 1 7 8 】

経路 A 2

例 1 2 の調製：

【化 4 7】



1 - (5 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - オン (1 0 0 m g) および 1 - メチルピペリジン - 3 - アミン* 2 H C l (9 1 m g) の THF (5 m l) 中溶液に、H O A c を pH = 4 ~ 5 に達するまで添加する。ナトリウム トリアセトキシボロヒドリド (1 0 3 m g) を添加し、混合物を一晩攪拌する。溶媒を減圧下で除去する。残渣を CH_2Cl_2 に溶解し、有機層をクエン酸水溶液 (2 0 %) 、s a t d . NaHCO_3 水溶液、水で洗浄した後、乾燥 (Na_2SO_4) させて濾過し、溶媒を減圧下で除去する。逆相 H P L C (V a r i a n C 1 8 M i c r o s o r b) を使用して、0 . 2 % トリフルオロ酢酸含有水中アセトニトリルの 1 0 ~ 1 0 0 % の勾配で溶出しながら粗生成物を精製し、1 2 (1 7 m g) を得る。m / z (+) 4 0 8 / 4 1 0 / 4 1 2 (M + H⁺) 。

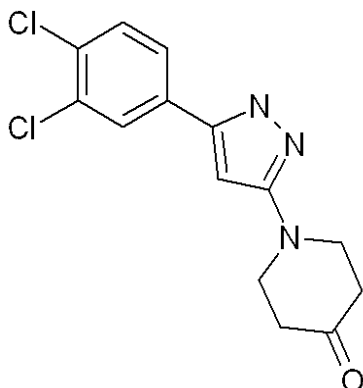
【0179】

上記手順で使用される 1 - メチルピペリジン - 3 - アミン・2 HCl は市販されており、Chessa 社から購入した。11 を合成するために使用される 2 - (ピロリジン - 1 - イル) エタンアミンおよび 5 を合成するために使用される 3 - メチルシクロヘキサンアミンは市販されており、Aldrich 社から購入した。

【0180】

1 - (5 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - オン:

【化48】



10

20

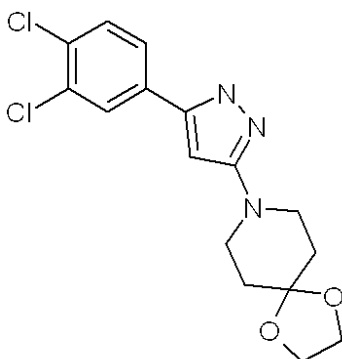
8 - (5 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン (500 mg) の 1, 4 - ジオキサン (5 ml) 中溶液に、conc. HCl (4 ml) を添加し、混合物を 50 で 2 時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去する。残渣を CH₂Cl₂ に溶解し、satd. NaHCO₃ 水溶液で洗浄し (2 回)、乾燥 (Na₂SO₄) させて濾過し、溶媒を減圧下で除去して 1 - (5 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ピペリジン - 4 - オン (400 mg) を得る。m/z (+) 310 / 312 / 314 (M + H⁺)。

【0181】

8 - (5 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン:

30

【化49】



40

1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン (2.2 ml) を、1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3, 3 - ビス(メチルチオ)プロパン - 2 - エン - 1 - オン (2.0 g) のエタノール (70 ml) 中溶液に添加し、一晩 80 に加熱する。ヒドラジン - 水和物 (1 ml) を反応混合物に添加し、混合物を 80 で一晩攪拌する。溶媒を減圧下で除去する。逆相 HPLC (Varian C18 Microsorb) を使用して、0.2% トリフルオロ酢酸含有水中アセトニトリルの 10 ~ 100% の勾配で溶出しながら粗生成物を精製し、8 - (5 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン (550 mg) を得る。m/z (+) 354 / 356 / 358 (M + H⁺)。

50

【0182】

上記手順で使用される1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン¹⁰は市販されており、Acros社から購入した。

【0183】

ピリダジン

一般的方法：

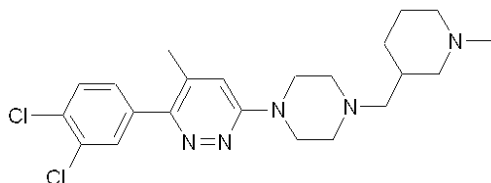
経路Bにおいて使用されるアミンの一部は、経路Aに従い合成される。

【0184】

経路B1

例19の調製

【化50】



NEt₃ (46 μl) を、3-クロロ-6-(3,4-ジクロロフェニル)-5-メチルピリダジン (60 mg) および 1-((1-メチルピペリジン-3-イル)メチル)ピペラジン (60 mg) の CH₃CN (1 ml) 中溶液に添加する。反応混合物を、マイクロ波中、180 ° で45分間加熱する。逆相HPLC (Chromolith C18) を使用して、0.1%ギ酸含有水中アセトニトリルの10~90%の勾配で溶出しながら粗生成物を精製し、化合物19 (82 mg) を得る。m/z (+) 434 / 436 / 438 (M + H⁺)。 20

【0185】

上記手順で使用される1-((1-メチルピペリジン-3-イル)メチル)ピペラジンは市販されており、Chessex社から購入した。

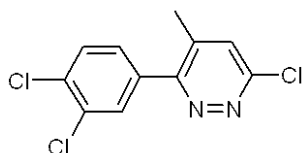
【0186】

16、21を合成するために使用される4-イソプロピル-2-(ピペラジン-1-イルメチル)モルホリンは、合成経路A1に従い調製する。28を合成するために使用されるN,N-ジメチル-1-(ピペリジン-3-イル)メタンアミンは市販されており、Matrix社から購入した。25を合成するために使用される1-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ピペラジン、27を合成するために使用される1-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)ピペラジン、30を合成するために使用されるN,N-ジメチル-2-(ピペラジン-1-イル)エタンアミン、および31を合成するために使用されるN,N-ジメチル-3-(ピペラジン-1-イル)プロパン-1-アミンは市販されており、Emkachem社から購入した。26を合成するために使用される4-(2-(ピペラジン-1-イル)エチル)モルホリンは市販されており、Acros社から購入した。33を合成するために使用されるN',N',N''-トリメチル-N''-(ピペリジン-4-イル)エタン-1,2-ジアミンは、Chembridge社から購入した。47を合成するために使用される1-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)ピペラジンは、Emka社から購入した。53を合成するために使用される1-メチルピペリジン-4-アミンは市販されており、ABCR社から購入した。54を合成するために使用されるN,N-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミンは市販されており、ABChem社から購入した。 30 40

【0187】

3-クロロ-6-(3,4-ジクロロフェニル)-5-メチルピリダジン：

【化 5 1】



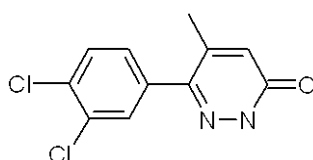
6 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチルピリダジン - 3 (2 H) - オン (5 0 0 m g) を、三塩化ホスホリル (1 . 8 m l) に段階的に添加する。反応混合物を 1 時間 1 0 0 に加熱し、次いで室温に冷却して氷水上に注ぐ。形成される沈殿物を分離し、水で洗浄して乾燥させ、3 - クロロ - 6 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチルピリダジン (5 0 9 m g) を得る。

10

【 0 1 8 8 】

6 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチルピリダジン - 3 (2 H) - オン :

【化 5 2】



1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) プロパン - 1 - オン (1 . 0 g)、グリオキシル酸一水和物 (4 5 3 m g) および酢酸 (1 . 5 m l) の混合物を、一晚 9 5 に加熱し、次いで室温に冷却する。水 (1 2 m l) および conc . NH₃ (7 . 5 m l) を、pH = 1 0 に達するまで反応混合物に添加する。混合物を CH₂Cl₂ で洗浄する (3 回)。ヒドラジン - 水和水物 (2 4 4 μ l) を水層に添加し、混合物を一晚還流下で加熱する。混合物を室温に冷却する。沈殿物を分離し、水で洗浄して乾燥させ、6 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 5 - メチルピリダジン - 3 (2 H) - オン (5 1 0 m g) を得る。m / z (+) 2 5 5 / 2 5 7 / 2 5 9 (M + H⁺)。

20

【 0 1 8 9 】

上記手順で使用される 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) プロパン - 1 - オンは市販されており、A l d r i c h 社から購入した。

30

【 0 1 9 0 】

6 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) ピリダジン - 3 (2 H) - オンを、同じ反応条件を使用して、1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エタノンから出発して合成する。

【 0 1 9 1 】

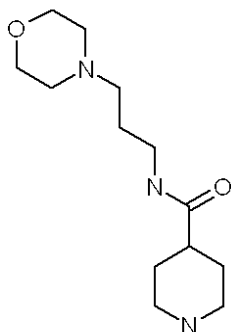
1 6 ~ 1 7、2 3 ~ 2 8、3 0 ~ 4 8、5 0 ~ 5 4 を合成するために使用される 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エタノン、および 2 2 を合成するために使用される 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)エタノンは、市販されており、A l d r i c h 社から購入した。2 0、2 9 を合成するために使用される 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) エタノン、および 4 9 を合成するために使用される 1 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル)エタノンは、A B C R 社から購入した。1 8 を合成するために使用される 1 - (3 , 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル)エタノンは、L a n c a s t e r 社から購入した。

40

【 0 1 9 2 】

N - (3 - モルホリノプロピル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド :

【化 5 3】



10

tert - ブチル 4 - (3 - モルホリノプロピルカルバモイル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (2 . 3 g) の CH_2Cl_2 (30 ml) 中溶液に、トリフルオロ酢酸 (4 . 4 ml) を添加し、混合物を一晩攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、粗 N - (3 - モルホリノプロピル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド (1 . 55 g) を得る。

【 0 1 9 3 】

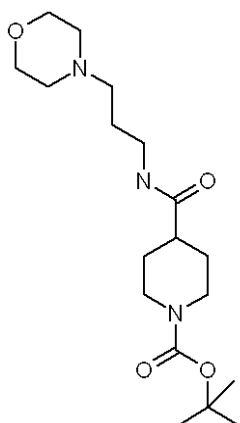
粗生成物を、精製せずに次のステップに使用し、23を得る。

【 0 1 9 4 】

tert - ブチル 4 - (3 - モルホリノプロピルカルバモイル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート :

【化 5 4】

20



30

1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (1 . 5 g) の DMF (40 ml) 中溶液に、 NEt_3 (1 . 8 ml) を添加し、混合物を10分間攪拌する。TBTU (3 . 15 g) を添加し、追加の10分後に3 - モルホリノプロパン - 1 - アミン (0 . 98 ml) を添加する。反応混合物を一晩攪拌し、溶媒を減圧下で除去する。残渣をEtOAcに溶解し、satd . NaHCO_3 水溶液、クエン酸水溶液 (10 %) および塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) させて濾過し、溶媒を減圧下で除去して粗 tert - ブチル 4 - (3 - モルホリノプロピルカルバモイル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (2 . 3 g) を得る。粗生成物を、精製せずに次のステップに使用する。

40

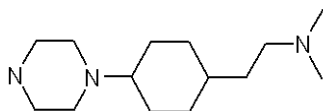
【 0 1 9 5 】

上記手順で使用される 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸は市販されており、Fluka社から購入した。上記手順で使用される 3 - モルホリノプロパン - 1 - アミンは市販されており、Aldrich社から購入した。

【 0 1 9 6 】

N , N - ジメチル - 2 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) シクロヘキシル) エタンアミン :

【化 5 5】



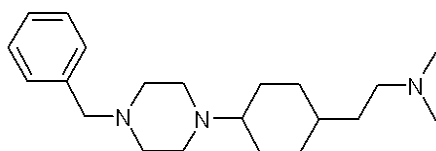
2 - (4 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) シクロヘキシル) - N , N - ジメチルエタンアミン (6 6 0 m g) をエタノール (2 0 m l) に溶解する。パラジウム担持炭素 (1 0 0 m g) を添加し、水素雰囲気下 (5 0 p s i) で混合物を 5 0 で 1 6 時間攪拌する。触媒を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮して N , N - ジメチル - 2 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) シクロヘキシル) エタンアミン (4 1 2 m g) を得る。m / z (+) 2 4 0 (M + H ⁺) 。

10

【 0 1 9 7 】

2 - (4 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) シクロヘキシル) - N , N - ジメチルエタンアミン :

【化 5 6】



20

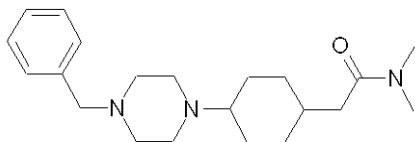
2 - (4 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) シクロヘキシル) - N , N - ジメチルアセトアミド (8 0 0 m g) を T H F (2 0 m l) に溶解し、0 に冷却する。T H F (2 . 3 m l) 中 2 M L i A l H ₄ を添加する。反応混合物を室温まで温め、1 時間攪拌する。反応は、s a t d . K ₂ C O ₃ 水溶液 (5 0 m l) を徐々に添加することによりクエンチし、次いで酒石酸カリウムナトリウム溶液 (2 0 m l) を添加する。混合物を E t O A c で希釈して層を分離する。水層を E t O A c で抽出する (2 回) 。組み合わせた有機層を乾燥 (N a ₂ S O ₄) させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去して、2 - (4 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) シクロヘキシル) - N , N - ジメチルエタンアミン (6 6 0 m g) を得る。m / z (+) 3 3 0 (M + H ⁺) 。

【 0 1 9 8 】

30

2 - (4 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) シクロヘキシル) - N , N - ジメチルアセトアミド :

【化 5 7】



ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (1 . 5 g) を、T H F (5 0 m l) 中の 1 - ベンジルピペラジン (7 1 4 μ l) 、N , N - ジメチル - 2 - (4 - オキシシクロヘキシル) アセトアミド (8 2 0 m g) および酢酸 (6 8 0 μ l) の混合物に添加する。混合物を一晩攪拌する。炭酸カリウムの水溶液 (2 0 %) を添加し、混合物を 3 0 分間攪拌する。有機層を分離し、水層を E t O A c で抽出する。組み合わせた有機層を s a t d . N H ₄ C l 水溶液で洗浄し (2 回) 、乾燥 (N a ₂ S O ₄) させて濾過し、溶媒を減圧下で除去する。逆相 H P L C (V a r i a n C 1 8 M i c r o s o r b) を使用して、0 . 2 % トリフルオロ酢酸含有水中アセトニトリルの 1 0 ~ 1 0 0 % の勾配で溶出しながら粗生成物を精製し、2 - (4 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) シクロヘキシル) - N , N - ジメチルアセトアミド (8 0 0 m g) を得る。m / z (+) 3 4 4 (M + H ⁺) 。

40

【 0 1 9 9 】

3 4 を合成するために使用される 2 - (ピロリジン - 1 - イル) エタンアミンおよび t

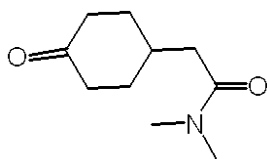
50

tert - ブチル 4 - オキソピペリジン - 1 - カルボキシレートは、Aldrich社から購入した。50を合成するために使用されるtert - ブチル 3 - オキソシクロヘキシルカルバメートは、ABCchem社から購入した。52を合成するために使用される1 - ベンジル - 1, 4 - ジアゼパンは、Lancaster社から購入した。

【0200】

N, N - ジメチル - 2 - (4 - オキソシクロヘキシル) アセトアミド :

【化58】



10

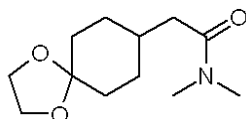
p - トルエンスルホン酸 (84 mg) を、N, N - ジメチル - 2 - (1, 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) アセトアミド (500 mg) のアセトン (10 ml) 中溶液に添加し、混合物を還流下で3時間加熱する。溶媒を減圧下で除去する。残渣をCH₂Cl₂に溶解し、水で洗浄する。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) させて濾過し、溶媒を減圧下で除去してN, N - ジメチル - 2 - (4 - オキソシクロヘキシル) アセトアミド (400 mg) を得る。

【0201】

N, N - ジメチル - 2 - (1, 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) アセトアミド :

20

【化59】



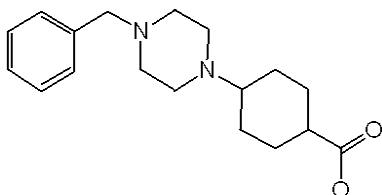
NEt₃ (2.0 ml) およびTBTU (2.56 g) を、2 - (1, 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) 酢酸 (1.45 g ; J. Med. Chem. 1998、41 (5)、760頁を参照) のDMF (50 ml) 中溶液に添加し、混合物を30分間攪拌する。THF (7.24 ml) 中2Mジメチルアミンを添加する。反応混合物を1時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去する。残渣をEtOAcに溶解して水およびクエン酸水溶液 (10 %、2回) で洗浄する。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) させて濾過し、溶媒を減圧下で除去する。逆相HPLC (Varian C18 Microsorb) を使用して、0.2 %トリフルオロ酢酸含有水中アセトニトリルの10 ~ 100 %の勾配で溶出しながら粗生成物を精製し、N, N - ジメチル - 2 - (1, 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) アセトアミド (400 mg) およびN, N - ジメチル - 2 - (4 - オキソシクロヘキシル) アセトアミド (420 mg) を得る。

30

【0202】

4 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) シクロヘキサンカルボン酸 :

【化60】



40

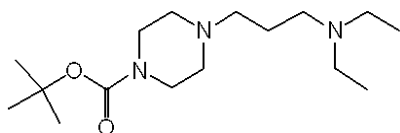
1 M NaOH (23 ml) を、エチル 4 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) シクロヘキサンカルボキシレート (2.56 g) のメタノール (30 ml) 中溶液に添加する。混合物を2日間攪拌し、溶媒を減圧下で除去する。逆相HPLC (Varian C18 Microsorb) を使用して、0.2 %トリフルオロ酢酸含有水中アセトニト

50

【 0 2 0 3 】

【 0 2 0 4 】

【化 6 1】



10

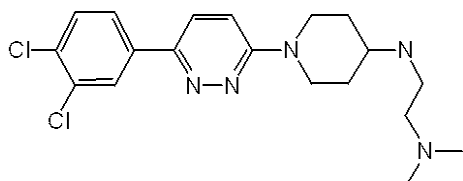
【 0 2 0 5 】

20

【 0 2 0 6 】

例 3 2 の調製：

【化 6 2】



30

【 0 2 0 7 】

50

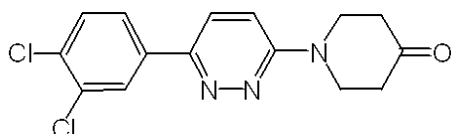
39を合成するために使用される(S)-および(R)-tert-ブチルピロリジン-3-イルカルバメート、ならびに41を合成するために使用されるtert-ブチル3-アミノピペリジン-1-カルボキシレートは、ABC R社から購入した。43を合成するために使用される1-エチルピペリジン-3-アミンは、Matrix社から購入した。44を合成するために使用される1-プロピルピペリジン-3-アミンおよび46を合成するために使用される(1-メチルピペリジン-4-イル)メタンアミンは、Chembridge社から購入した。

【0208】

1-(6-(3,4-ジクロロフェニル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-オン

10

【化63】



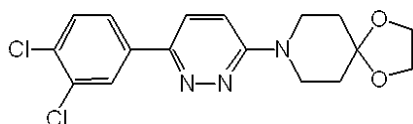
5M HCl(10ml)を、水(5ml)中の8-(6-(3,4-ジクロロフェニル)ピリダジン-3-イル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(500mg)の混合物に添加する。混合物を60で1時間攪拌し、室温に冷却し、水で希釈して4N NaOHで中和する。水層をEtOAcで抽出する(3回)。組み合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させて濾過し、溶媒を減圧下で除去して、1-(6-(3,4-ジクロロフェニル)ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-オン(370mg)を得る。m/z(+): 322/324/326(M+H⁺)。

20

【0209】

8-(6-(3,4-ジクロロフェニル)ピリダジン-3-イル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン:

【化64】



30

3-クロロ-6-(3,4-ジクロロフェニル)ピリダジン(500mg、調製に関しては経路B1を参照)および1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(2.47ml)の混合物を、マイクロ波中、100で30分間加熱する。水(75ml)を添加する。沈殿物を分離し、水で洗浄して乾燥させる(500mg)。m/z(+): 366/368/370(M+H⁺)。

【0210】

上記手順で使用される1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デkanは市販されており、Janssen社から購入した。

【0211】

略語

40

Ac	アセチル
Bu	ブチル
Conc.	濃縮
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
ESI	エレクトロスプレーイオン化
Et	エチル
Me	メチル
Min	分
MS	質量分析
m/z	質量対電荷比

50

S a t d . 飽和
t 第 3 級
T B T U O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチル
ウロニウムテトラフルオロボレート
T F A トリフルオロ酢酸
T H F テトラヒドロフラン

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D 401/14
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12
A 6 1 K 31/501	(2006.01)	A 6 1 K 31/501
C 0 7 D 403/12	(2006.01)	C 0 7 D 403/12
A 6 1 P 11/08	(2006.01)	A 6 1 P 11/08
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

(74)代理人 100093300
弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100119013
弁理士 山崎 一夫

(72)発明者 エーベル ハイナー
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
ツェーデー パテンツ内

(72)発明者 ペーターズ シュテファン
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
ツェーデー パテンツ内

(72)発明者 ホビー ジルケ
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
ツェーデー パテンツ内

審査官 東 裕子

(56)参考文献 特表2007-500135(JP,A)
特表2005-533747(JP,A)
特表2002-541033(JP,A)
国際公開第2006/001958(WO,A1)
国際公開第2007/003604(WO,A1)
国際公開第2005/060665(WO,A1)
国際公開第2006/073592(WO,A1)
国際公開第2007/016496(WO,A1)
国際公開第86/006719(WO,A1)
特表2001-521025(JP,A)
米国特許第04032526(US,A)
国際公開第2006/050389(WO,A1)
特開昭62-029575(JP,A)
国際公開第2006/029906(WO,A1)
国際公開第2007/048779(WO,A1)
国際公開第2006/034440(WO,A1)
特表2006-528939(JP,A)
RIVAL,Y. et al, J.Med.Chem., 1998年, Vol.41, pp.311-317
Xu Ping et al, Chinese Journal of Medicinal Chemistry (Zhongguo Yaowu Huaxue Zashi),

1990年, Vol.1, No.1, pp.42-48

ROWLEY, M. et al, J. Med. Chem., 米国, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 1997年, V40 N15, P2 374-2385

Wenhui Hu et al, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2007年, Vol.17, pp.414-418

ME Castro et al, Eur. J. Med. Chem., 1994年, Vol.29, pp.831-839

E. A. Steck et al, J. Heterocyc. Chem., 1975年, Vol.12, No.5, pp.1009-1013

Refaat, Hanan et al, Bulletin of the Faculty of Pharmacy (Cairo University), 2004年, Vol.42, No.2, pp.415-423

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)