

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-500621

(P2011-500621A)

(43) 公表日 平成23年1月6日(2011.1.6)

(51) Int.Cl.

C07D 495/04 (2006.01)
 A61K 31/519 (2006.01)
 A61P 43/00 (2006.01)
 A61P 11/00 (2006.01)
 A61P 1/00 (2006.01)

F 1

C07D 495/04
 C07D 495/04
 A61K 31/519
 A61P 43/00
 A61P 11/00

テーマコード(参考)

4C071
 4C084
 4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 113 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-529353 (P2010-529353)
 (86) (22) 出願日 平成20年10月13日 (2008.10.13)
 (85) 翻訳文提出日 平成22年6月17日 (2010.6.17)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2008/063747
 (87) 國際公開番号 WO2009/053268
 (87) 國際公開日 平成21年4月30日 (2009.4.30)
 (31) 優先権主張番号 07118897.3
 (32) 優先日 平成19年10月19日 (2007.10.19)
 (33) 優先権主張國 歐州特許庁 (EP)

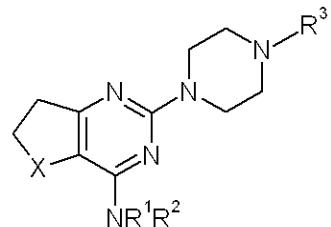
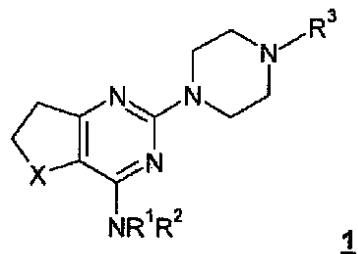
(71) 出願人 503385923
 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシェレンクテル ハフツング
 ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 173
 (74) 代理人 100092093
 弁理士 辻居 幸一
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 複男
 (74) 代理人 100084009
 弁理士 小川 信夫
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】新規フェニル置換ピペラジノージヒドロチエノピリミジン

(57) 【要約】

本発明は、式1の新規なジヒドロチエノピリミジン及び薬理学的に許容されるその塩(式(1)中、Xは、S O又はS O₂であるが、好ましくはS Oであり、R³は、オルト位若しくはメタ位で一置換されているフェニル環であるか、R³は、任意の位置で二置換されているフェニル環であるかのいずれかである)、並びにこのような化合物を含む医薬組成物に関する。このような新規なジヒドロチエノピリミジンは、呼吸器系若しくは消化器系の症状若しくは障害、関節、皮膚若しくは眼の炎症性障害、末梢神経系若しくは中枢神経系の障害又はがんの治療に適している。

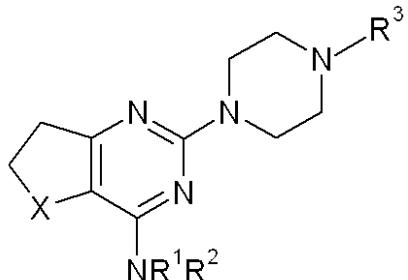


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 1 の化合物及び薬理学的に許容されるその塩

【化 1】



1

(式中、

X は、 SO 又は SO₂ であり、R¹ は、 H 、 C₁₋₆ アルキルであり、

R² は、 H であるか、又は C₁₋₁₀ - アルキル及び C₂₋₆ アルケニルの中から選択される基であり、この基は、ハロゲン及び C₁₋₃ - フルオロアルキルから選択される 1 つ若しくは複数の基で置換されていてもよい、又は OR²⁻¹ 、 COOR²⁻¹ 、 CONR²⁻²R²⁻³ 、 SR²⁻¹ 、 SO - R²⁻¹ 、 SO₂ - R²⁻¹ 、 C₆₋₁₀ - アリール、 Het 、 Het アリール、単環式若しくは二環式の C₃₋₁₀ - シクロアルキル、 CH₂ - NR²⁻²R²⁻³ 及び NR²⁻²R²⁻³ の中から選択される 1 つ若しくは複数の基で置換されていてもよく、これらの基はさらに、 OH 、ハロゲン、 OR²⁻¹ 、オキソ、 CF₃ 、 CHF₂ 、 CH₂F 、 C₁₋₆ - アルキル、 C₁₋₆ - アルカノール、 C₆₋₁₀ - アリール、 COOR²⁻¹ 、 CH₂ - NR²⁻²R²⁻³ 及び NR²⁻²R²⁻³ の中から選択される 1 つ又は複数の基で置換されていてもよく、

R²⁻¹ は、 H であるか、又は C₁₋₆ アルキル、 C₁₋₆ - アルカノール、 C₁₋₃ - ハロアルキル、単環式若しくは二環式の C₃₋₁₀ シクロアルキル、 C₆₋₁₀ - アリール - C₁₋₆ - アルキレン、 Het アリール - C₁₋₆ - アルキレン、 Het - C₁₋₆ - アルキレン、 C₃₋₁₀ - シクロアルキル - C₁₋₆ - アルキレン、単環式若しくは二環式の C₆₋₁₀ - アリール、 Het アリール及び Het の中から選択される基であり、この基は、 OH 、 O - (C₁₋₃ - アルキル) 、ハロゲン、 C₁₋₆ - アルキル及び C₆₋₁₀ - アリールの中から選択される 1 つ又は複数の基で置換されていてもよく、

R²⁻² 及び R²⁻³ は、互いに独立して H を意味するか、又は C₁₋₆ アルキル、単環式若しくは二環式の C₃₋₁₀ - シクロアルキル、 C₆₋₁₀ - アリール - C₁₋₆ - アルキレン、 Het アリール - C₁₋₆ - アルキレン、単環式又は二環式の C₆₋₁₀ - アリール、 Het 、 Het アリール、 CO - NH₂ 、 CO - NHCH₃ 、 CO - N (CH₃)₂ 、 SO₂ - (C₁ - C₂ - アルキル) 、 CO - R²⁻¹ 及び COOR²⁻¹ の中から選択される基を意味し、

この基は、 OH 、ハロゲン、 C₁₋₆ - アルキル、 C₆₋₁₀ - アリール及び COOR²⁻¹ の中から選択される 1 つ若しくは複数の基で置換されていてもよく、

Het は、 3 から 11 員の、単環式又は二環式の、飽和又は部分的に飽和した、縮環化されていてもよい、又は架橋されていてもよい複素環基を意味し、この複素環基は、 N 、 S 又は O の中から互いに独立して選択される 1 、 2 、 3 又は 4 個のヘテロ原子を含有し、及び、

Het アリールは、 5 から 10 員の、単環式又は二環式の、縮環化されていてもよいヘテロアリールであり、このヘテロアリールは、 N 、 S 又は O の中から互いに独立して選択される、 1 、 2 、 3 又は 4 個のヘテロ原子を含有し、

及び、

シクロアルキルは、飽和又は部分的に飽和していてよく、

又は、

R² は、単環式又は多環式 C₃₋₁₀ シクロアルキルを意味し、このシクロアルキルは、 C₁₋₃

10

20

30

40

50

- アルキル基を介して、単架橋又は多架橋されていてもよく、分枝又は非分枝の C_{1-6} - アルカノール、 C_{1-3} - フルオロアルキル、 C_{1-3} - アルキレン - OR^{2-1} 、 OR^{2-1} 、 CO OR^{2-1} 、 SO_2 - $NR^{2-2}R^{2-3}$ 、 $He t$ 、 C_{6-10} - アリール、 C_{1-6} - アルキル、 C_{6-10} - アリール - C_{1-6} - アルキレン、 $He t$ アリール - C_{1-6} - アルキレン、単環式又は二環式の C_{3-10} シクロアルキル及び $NR^{2-2}R^{2-3}$ の中から選択される基で置換されていてもよく、

この基は、 OH 、 OR^{2-1} 、オキソ、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 C_{1-6} - アルキル、 C_{6-10} - アリール及び $NR^{2-2}R^{2-3}$ の中から選択される 1 つ又は複数の基で置換されていてもよく、

又は、

10

R^2 は、単環式又は多環式 C_{6-10} - アリールを意味し、このアリールは、 OH 、 SH 又はハロゲンで置換されていてもよい、又は OR^{2-1} 、 $COOR^{2-1}$ 、 $NR^{2-2}R^{2-3}$ 、 CH_2 - $NR^{2-2}R^{2-3}$ 、 C_{3-10} - シクロアルキル、 $He t$ 、 C_{1-6} - アルキル、 C_{1-3} - フルオロアルキル、 C_{6-10} - アリール - C_{1-6} - アルキレン、 $He t$ - C_{1-6} - アルキレン、 $He t$ アリール - C_{1-6} - アルキレン、 C_{6-10} - アリール、 SO_2 - CH_3 、 SO_2 - CH_2CH_3 及び SO_2 - $NR^{2-2}R^{2-3}$ の中から選択される 1 つ又は複数の基で置換されていてもよく、これらの基はさらに、 OH 、 OR^{2-1} 、オキソ、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 C_{1-6} - アルキル、 C_{6-10} - アリール及び $NR^{2-2}R^{2-3}$ の中から選択される 1 つ又は複数の基で置換されていてもよく、

又は、

20

R^2 は、 $He t$ 及び $He t$ アリールの中から選択される基を意味し、この基は、ハロゲン、 OH 、オキソ、 CF_3 、 CHF_2 及び CH_2F の中から選択される 1 つ若しくは複数の基で置換されていてもよい、又は、基 OR^{2-1} 、 C_{1-3} - アルキレン - OR^{2-1} 、 SR^{2-1} 、 SO - R^{2-1} 、 SO_2 - R^{2-1} 、 $COOR^{2-1}$ 、 COR^{2-1} 、 C_{1-6} - アルカノール、 C_{3-10} - シクロアルキル、 C_{6-10} - アリール、 C_{1-6} - アルキル、 C_{6-10} - アリール - C_{1-6} - アルキレン、 $He t$ アリール - C_{1-6} - アルキレン、 $He t$ 、 $He t$ アリール、 C_{1-6} - アルカノール並びに $NR^{2-2}R^{2-3}$ から選択される 1 つ若しくは複数の基で置換されていてもよく、

これらの基はさらに、 OH 、 OR^{2-1} 、オキソ、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 C_{1-6} - アルキル、 C_{6-10} - アリール及び $NR^{2-2}R^{2-3}$ の中から選択される 1 つ又は複数の基で置換されていてもよく、

30

又は、

NR^1R^2 は、一緒にになって、複素環式の 4 から 7 員環を意味し、この環は、架橋されていてもよく、 N 、 O 及び S の中から選択される 1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含有し、 OH 、 OR^{2-1} 、 C_{1-3} - アルキレン - OR^{2-1} 、オキソ、ハロゲン、 C_{1-6} - アルキル、 C_{6-10} - アリール、 $COOR^{2-1}$ 、 CH_2 - NR^{2-2} - $COOR^{2-1}$ 、 CH_2 - NR^{2-2} - CO - R^{2-1} 、 CH_2 - NR^{2-2} - CO - CH_2 - $NR^{2-2}R^{2-3}$ 、 CH_2 - NR^{2-2} - SO_2 - C_{1-3} - アルキル、 CH_2 - NR^{2-2} - SO_2 - $NR^{2-2}R^{2-3}$ 、 CH_2 - NR^{2-2} - CO - $NR^{2-2}R^{2-3}$ 、 CO - $NR^{2-2}R^{2-3}$ 、 CH_2 - $NR^{2-2}R^{2-3}$ 及び $NR^{2-2}R^{2-3}$ の中から選択される 1 つ又は複数の基で置換されていてもよく、

及び、

40

R^3 は、フェニルであり、

このフェニルは、オルト位又はメタ位で、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、 CN 、 C_{1-6} - アルキル、 C_{1-3} - フルオロアルキル、- C_{1-3} - アルキレン - OR^{2-1} 、- C_{1-3} - アルキレン - $NR^{2-2}R^{2-3}$ 、- $NR^{2-2}R^{2-3}$ 、- OR^{2-1} 、 SO - R^{2-1} 、 SO_2 - R^{2-1} 、- $COOR^{2-1}$ 、- CO - $NR^{2-2}R^{2-3}$ 、- NR^{2-2} - CO - R^{2-1} 、- C_{6-10} - アリール、 C_{6-10} - アリール - C_{1-2} - アルキレン、 $He t$ - C_{1-2} - アルキレン、 $He t$ 、- C_{3-7} - シクロアルキル、 C_{3-7} - シクロアルキル - C_{1-2} - アルキレン、 $He t$ アリール - C_{1-2} - アルキレン及び $He t$ アリールの中から選択される基で一置換されており、さらにこの基は、 OH 、ハロゲン、- C_{1-3} - フルオロアルキル、オキソ、メチル及びフェニルの中

50

から選択される 1 つ又は複数の基で置換されていてもよく、
又は、

R³は、フェニルであり、

このフェニルは、任意の所望の位置で、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、CN、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₃-フルオロアルキル、-C₁₋₃-アルキレン-O R²⁻¹、-C₁₋₃-アルキレン-NR²⁻²R²⁻³、-NR²⁻²R²⁻³、O-R²⁻¹、SO-R²⁻¹、SO₂-R²⁻¹、COOR²⁻¹、CO-NR²⁻²R²⁻³、NR²⁻²-CO-R²⁻¹、C₆₋₁₀-アリール、C₆₋₁₀-アリール-C₁₋₂-アルキレン、Het-C₁₋₂-アルキレン、Het、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₂-アルキレン、Hetアリール-C₁₋₂-アルキレン及びHetアリールの中からそれぞれ独立して選択される少なくとも 2 つの基で二置換されており、さらにこの基は、OH、ハロゲン、-C₁₋₃-フルオロアルキル、オキソ、メチル及びフェニルの中から選択される 1 つ又は複数の基で置換されていてもよい)。 10

【請求項 2】

請求項 1 に記載の式 1 の化合物及び薬理学的に許容されるその塩

(式中、

X は、SO 又は SO₂ を意味し、

R¹ は、H を意味し、

R² は、H を意味するか、又は C₁₋₁₀-アルキルを意味し、このアルキルは、ハロゲン及び C₁₋₃-フルオロアルキルから選択される 1 つ又は複数の基で置換されていてもよく、又は、OR²⁻¹、COOR²⁻¹、CONR²⁻²R²⁻³、SR²⁻¹、SO-R²⁻¹、SO₂-R²⁻¹、フェニル、Het、Hetアリール、単環式の C₃₋₇-シクロアルキル、CH₂-NR²⁻²R²⁻³ 及び NR²⁻²R²⁻³ の中から選択される 1 つ又は複数の基で置換されていてもよく、これらの基はさらに、OH、ハロゲン、OR²⁻¹、オキソ、CF₃、CHF₂、CH₂F、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルカノール、フェニル、COOR²⁻¹、CH₂-NR²⁻²R²⁻³ 及び NR²⁻²R²⁻³ の中から選択される 1 つ又は複数の基で置換されていてもよく、

Het は、3 から 7 員の、単環式の、飽和又は部分的に飽和した複素環基又は 7 から 11 員の、二環式の、飽和又は部分的に飽和した複素環基を意味し、この基は、N、S 又は O の中から互いに独立して選択される 1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子を含有し、及び

Hetアリールは、5 から 6 員の、単環式の、芳香族ヘテロアリール又は 7 から 11 員の、二環式の、芳香族ヘテロアリールを意味し、それぞれの場合、N、S 又は O の中から互いに独立して選択される 1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子を含有し、及び、

シクロアルキルは、飽和又は部分的に飽和していてもよく

R²⁻¹ は、H であるか、又は C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆-アルカノール、C₁₋₃-ハロアルキル、単環式 C₃₋₇ シクロアルキル、フェニル-C₁₋₆-アルキレン、Hetアリール-C₁₋₆-アルキレン、Het-C₁₋₆-アルキレン、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₆-アルキレン、フェニル、Hetアリール及び Het の中から選択される基であり、

この基は、OH、ハロゲン、C₁₋₆-アルキル、O-(C₁₋₃-アルキル)、及びフェニルの中から選択される 1 つ又は複数の基で置換されていてもよく、

R²⁻² 及び R²⁻³ は、互いに独立して、H を意味するか、又は C₁₋₆ アルキル、単環式 C₃₋₇ シクロアルキル、フェニル-C₁₋₃-アルキレン、Hetアリール-C₁₋₃-アルキレン、フェニル、Het、Hetアリール、CO-NH₂、CO-NHCH₃、CON(CH₃)₂、SO₂-(C₁-C₂-アルキル)、CO-R²⁻¹ 及び COOR²⁻¹ の中から選択される基を意味し、

この基は、OH、ハロゲン、C₁₋₆-アルキル、フェニル及び COOR²⁻¹ の中から選択される 1 つ又は複数の基で置換されていてもよく、

又は、

R² は、単環式 C₃₋₇ シクロアルキルを意味し、このシクロアルキルは、分枝又は非分枝の C₁₋₆-アルカノール、C₁₋₃-フルオロアルキル、OR²⁻¹、C₁₋₃-アルキレン-OR²⁻¹、

10

20

30

40

50

¹、COOR^{2·1}、SO₂-NR^{2·2}R^{2·3}、He^t、フェニル、C₁₋₆-アルキル、フェニル-C₁₋₆-アルキレン、He^tアリール-C₁₋₆-アルキレン、単環式のC₃₋₁₀シクロアルキル及びNR^{2·2}R^{2·3}の中から選択される基で置換されていてもよく、

この基は、OH、OR^{2·1}、オキソ、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CH₂F、C₁₋₆-アルキル、フェニル及びNR^{2·2}R^{2·3}の中から選択される1つ又は複数の基で置換されていてもよく、

又は、

R²は、フェニルを意味し、このフェニルは、OH、SH若しくはハロゲンで置換されていてもよい、又はOR^{2·1}、COOR^{2·1}、NR^{2·2}R^{2·3}、CH₂-NR^{2·2}R^{2·3}、C₃₋₇-シクロアルキル、He^t、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₃-フルオロアルキル、フェニル-C₁₋₆-アルキレン、He^t-C₁₋₆-アルキレン、He^tアリール-C₁₋₆-アルキレン、フェニル、SO₂-CH₃、SO₂-CH₂CH₃及びSO₂-NR^{2·2}R^{2·3}の中から選択される1つ若しくは複数の基で置換されていてもよく、

これらの基はさらに、OH、OR^{2·1}、オキソ、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CH₂F、C₁₋₆-アルキル、フェニル及びNR^{2·2}R^{2·3}の中から選択される1つ又は複数の基で置換されていてもよく、

又は、

R²は、He^t及びHe^tアリールの中から選択される基を意味し、この基は、ハロゲン、OH、オキソ、CF₃、CHF₂及びCH₂Fの中から選択される1つ若しくは複数の基で置換されていてもよい、又はOR^{2·1}、C₁₋₃-アルキレン-OR^{2·1}、SR^{2·1}、SO-R^{2·1}、SO₂-R^{2·1}、COOR^{2·1}、COR^{2·1}、C₁₋₆-アルカノール、C₃₋₁₀-シクロアルキル、フェニル、C₁₋₆-アルキル、フェニル-C₁₋₆-アルキレン、He^tアリール-C₁₋₆-アルキレン、C₅₋₆-ヘテロアリール、C₁₋₆-アルカノール及びNR^{2·2}R^{2·3}の中から選択される1つ又は複数の基で置換されていてもよく、

これらの基はさらに、OH、OR^{2·1}、オキソ、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CH₂F、C₁₋₆-アルキル、フェニル及びNR^{2·2}R^{2·3}の中から選択される1つ若しくは複数の基で置換されていてもよく、

及び、

R³は、フェニルであり、

このフェニルは、オルト位又はメタ位で、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、CN、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₃-フルオロアルキル、C₁₋₃-アルキレン-OR^{2·1}、-C₁₋₃-アルキレン-NR^{2·2}R^{2·3}、-NR^{2·2}R^{2·3}、O-R^{2·1}、SO-R^{2·1}、SO₂-R^{2·1}、COR^{2·1}、-CO-NR^{2·2}R^{2·3}及びNR^{2·2}-CO-R^{2·1}、C₆₋₁₀-アリール、C₆₋₁₀-アリール-C₁₋₂-アルキレン、He^t-C₁₋₂-アルキレン、He^t、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₂-アルキレン、He^tアリール-C₁₋₂-アルキレン並びにHe^tアリールの中から選択される基で一置換されており、さらにこの基は、OH、ハロゲン、-C₁₋₃-フルオロアルキル、オキソ、メチル及びフェニルの中から選択される基で置換されていてもよく、

又は、

R³は、フェニルであり、

このフェニルは、任意の所望の位置で、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、CN、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₃-フルオロアルキル、C₁₋₃-アルキレン-OR^{2·1}、-C₁₋₃-アルキレン-NR^{2·2}R^{2·3}、-NR^{2·2}R^{2·3}、O-R^{2·1}、SO-R^{2·1}、SO₂-R^{2·1}、COR^{2·1}、CO-NR^{2·2}R^{2·3}及びNR^{2·2}-CO-R^{2·1}、C₆₋₁₀-アリール、C₆₋₁₀-アリール-C₁₋₂-アルキレン、He^t-C₁₋₂-アルキレン、He^t、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₂-アルキレン、He^tアリール-C₁₋₂-アルキレン並びにHe^tアリールの中からそれぞれ独立して選択される2つの基で二置換されており、この基はさらに、OH、ハロゲン、C₁₋₃-フルオロアルキル、オキソ、メチル及びフェニルの中から選択される基で置換されていてよい)。

【請求項3】

10

20

30

40

50

請求項 1 又は 2 に記載の式 1 の化合物及び薬理学的に許容されるその塩

(式中、

X は、 SO であり、

R¹ は、 H であり、

R² は、 H であるか、又は C₁₋₆-アルキルであり、このアルキルは、 F、 CF₃、 CHF₂、若しくは CH₂F から選択される 1 つ若しくは複数の基で置換されていてもよいか、又は OR²⁻¹、 COOR²⁻¹、 CONR²⁻²R²⁻³、 SR²⁻¹、 SO-R²⁻¹、 SO₂-R²⁻¹、 フェニル、 Het、 Het アリール、単環式 C₃₋₇-シクロアルキル、 CH₂-NR²⁻²R²⁻³ 及び NR²⁻²R²⁻³ の中から選択される 1 つ若しくは複数の基で置換されていてもよく、これらの基はさらに、 OH、 F、 Cl、 Br、 CF₃、 CHF₂、 CH₂F、 OR²⁻¹、 オキソ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 C₁₋₂-アルカノール、フェニル、 COOR²⁻¹、 CH₂-NR²⁻²R²⁻³ 及び NR²⁻²R²⁻³ の中から選択される 1 つ又は複数の基で置換されていてもよく、

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

この基は、 OH、ハロゲン、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 O-メチル、 O-エチル、 O-プロピル、 O-イソプロピル及びフェニルの中から選択される 1 つ若しくは複数の基で置換されていてもよく、

R²⁻² 及び R²⁻³ は、互いに独立して、 H を意味するか、又はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、単環式 C₃₋₇ シクロアルキル、フェニル-C₁₋₃-アルキレン、 Het アリール-C₁₋₃-アルキレン、フェニル、 Het、 Het アリール、 CO-NH₂、 CO-NHC₃、 CON(CH₃)₂、 SO₂-(C₁-C₂-アルキル)、 CO-R²⁻¹ 及び COOR²⁻¹ の中から選択される基を意味し、この基は、 OH、 F、 Cl、 Br、 メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フェニル及び COOR²⁻¹ の中から選択される 1 つ又は複数の基で置換されていてもよく、

Het は、 3 から 7 員の、単環式の、飽和又は部分的に飽和した複素環基であり、この基は、 N、 S 又は O の中から互いに独立して選択される、 1、 2 又は 3 個のヘテロ原子を含有し、

及び、

Het アリールは、 5 - から 6 員の、単環式の、芳香族ヘテロアリールであり、このヘテロアリールは、 N、 S 又は O の中から互いに独立して選択される 1、 2 又は 3 個のヘテロ原子を含有し、

及び、

シクロアルキルは、飽和又は部分的に飽和していてもよく、

又は

R² は、単環式 C₃₋₇ シクロアルキルを意味し、このシクロアルキルは、分枝の又は非分枝の C₁₋₂-アルカノール、 C₁₋₃-フルオロアルキル、 C₁₋₃-アルキレン-OR²⁻¹、 OR²⁻¹、 COOR²⁻¹、 SO₂-NR²⁻²R²⁻³、 Het、 メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フェニル、フェニル-C₁₋₂-アルキレン、 Het アリール-C₁₋₂-アルキレン、単環式 C₃₋₇ シクロアルキル及び NR²⁻²R²⁻³ の中から選択される基で置換されていてもよく、

この基は、 OH、 OR²⁻¹、 オキソ、ハロゲン、 CF₃、 CHF₂、 CH₂F、 メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フェニル及び NR²⁻²R²⁻³ の中から選択される 1 つ又は複数の基で置換されていてもよく、

又は、

R² は、フェニルを意味し、このフェニルは、 OH、 SH、 F、 Cl 又は Br で置換されていてもよく、又は OR²⁻¹、 COOR²⁻¹、 NR²⁻²R²⁻³、 CH₂-NR²⁻²R²⁻³、 C₃₋₇-シクロアルキル、 Het、 メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 CF₃、 CHF₂

10

20

30

40

50

、 $\text{C H}_2\text{F}$ 、 フェニル - C_{1-2} - アルキレン、 H e t - C_{1-2} - アルキレン、 H e t アリール - C_{1-2} - アルキレン、 フェニル、 $\text{S O}_2\text{-CH}_3$ 、 $\text{S O}_2\text{-CH}_2\text{CH}_3$ 及び $\text{S O}_2\text{-NR}^{2-2}\text{R}^{2-3}$ 、 の中から選択される 1 つ若しくは複数の基で置換されていてもよく、

これらの基はさらに、 O H 、 O R^{2-1} 、 オキソ、 F 、 C l 、 B r 、 C F_3 、 C H F_2 、 $\text{C H}_2\text{F}$ 、 メチル、 エチル、 プロピル、 イソプロピル、 フェニル及び $\text{NR}^{2-2}\text{R}^{2-3}$ の中から選択される 1 つ又は複数の基で置換されていてもよく、

又は、

R^2 は、 H e t 及び H e t アリールの中から選択される基を意味し、 この基は、 F 、 C l 、 B r 、 O H 、 オキソ、 C F_3 、 C H F_2 及び $\text{C H}_2\text{F}$ の中から選択される 1 つ又は複数の基で置換されていてもよい、 又は O R^{2-1} 、 C_{1-3} - アルキレン - O R^{2-1} 、 S R^{2-1} 、 $\text{S O} - \text{R}^{2-1}$ 、 $\text{S O}_2 - \text{R}^{2-1}$ 、 COOR^{2-1} 、 COR^{2-1} 、 C_{1-2} - アルカノール、 C_{3-10} - シクロアルキル、 フェニル、 メチル、 エチル、 プロピル、 イソプロピル、 フェニル - C_{1-2} - アルキレン、 H e t アリール - C_{1-2} - アルキレン、 H e t 、 H e t アリール、 C_{1-2} - アルカノール及び $\text{NR}^{2-2}\text{R}^{2-3}$ の中から選択される 1 つ若しくは複数の基で置換されていてもよく、

これらの基はさらに、 O H 、 O R^{2-1} 、 オキソ、 F 、 C l 、 B r 、 C F_3 、 C H F_2 、 $\text{C H}_2\text{F}$ 、 C_{1-6} - アルキル、 フェニル及び $\text{NR}^{2-2}\text{R}^{2-3}$ の中から選択される 1 つ又は複数の基で置換されていてもよく、

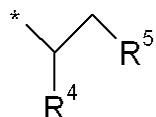
及び、 R^3 は、 請求項 1 又は 2 で定義された通りである)。

【請求項 4】

請求項 1 から 3 までの 1 項に記載の式 1 の化合物及び薬理学的に許容されるその塩
(式中、

R^2 は、 式 2 による基である

【化 2】



(式中、 R^5 は O H 又は NH_2 であり、

R^4 は、 C_{1-4} - アルキル、 H e t アリール及びフェニルの中から選択される基であり、 O H 、 F 、 B r 、 O R^{2-1} 、 オキソ、 メチル、 エチル、 C_{1-2} - アルカノール、 フェニル、 COOR^{2-1} 、 $\text{CH}_2 - \text{NR}^{2-2}\text{R}^{2-3}$ 及び $\text{NR}^{2-2}\text{R}^{2-3}$ の中から選択される 1 つ又は複数の基で置換されていてもよい))。

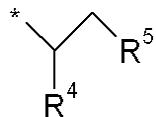
【請求項 5】

請求項 4 に記載の式 1 の化合物及び薬理学的に許容されるその塩

(式中、

R^2 は、 式 2 による基である

【化 3】



(式中、 R^5 は O H 又は NH_2 であり、

R^4 は、 メチル、 エチル、 プロピル、 イソプロピルである))。

【請求項 6】

請求項 1 から 3 までの 1 項に記載の式 1 の化合物及び薬理学的に許容されるその塩

(式中、

R^2 は、 スピロ位置において、 - $\text{CH}_2 - \text{OR}^{2-1}$ 、 分枝又は非分枝の C_{2-6} - アルキレン -

10

20

30

40

50

$OR^{2 \cdot 1}$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピル、 $-CF_3$ 、 CHF_2 、 CH_2F 並びに $C_{2 \cdot 4}$ -フルオロアルキルの中から選択される基で置換されていてもよい单環式の3、4、5、6又は7員のシクロアルキル環であり、 $R^{2 \cdot 1}$ は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルの中から選択される)。

【請求項7】

請求項1から3までの1項に記載の式1の化合物及び薬理学的に許容されるその塩(式中、

R^2 は、フェニルであり、このフェニルは、1つ又は両方のメタ位において、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、F、Cl、Br、OH、 $OR^{2 \cdot 1}$ 、 $COOR^{2 \cdot 1}$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 及び $N(CH_3)_2$ の中から選択される1つ又は複数の基で置換されていてもよく、この中で、

$R^{2 \cdot 1}$ は、H、メチル又はエチルであってよい)。

【請求項8】

請求項1から3までの1項に記載の式1の化合物及び薬理学的に許容されるその塩(式中、

R^2 は、それぞれの場合、N、O及びSの中から選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する、单環式の、飽和した3、4、5、6又は7員の複素環基の中から選択される基であり、この基は、フッ素、塩素、臭素、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、OH及びオキソの中から選択される1つ又は複数の基で置換されていてもよいか、又は $OR^{2 \cdot 1}$ 、 $C_{1 \cdot 3}$ -アルキレン- $OR^{2 \cdot 1}$ 、 $SR^{2 \cdot 1}$ 、 $SO-R^{2 \cdot 1}$ 、 $SO_2-R^{2 \cdot 1}$ 、 $COOR^{2 \cdot 1}$ 、 $COR^{2 \cdot 1}$ 、 $C_{1 \cdot 6}$ -アルカノール、 $C_{3 \cdot 10}$ -シクロアルキル、フェニル、 $C_{1 \cdot 6}$ -アルキル、フェニル- $C_{1 \cdot 6}$ -アルキレン、 Het アリール- $C_{1 \cdot 6}$ -アルキレン、 Het 、 Het アリール及び $NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ の中から選択される1つ又は複数の基で置換されていてもよく、これらの基はさらに、OH、 $OR^{2 \cdot 1}$ 、オキソ、F、Cl、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $C_{1 \cdot 6}$ -アルキル、フェニル及び $NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ の中から選択される1つ又は複数の基で置換されていてもよく、

$R^{2 \cdot 1}$ 、 $R^{2 \cdot 2}$ 及び $R^{2 \cdot 3}$ は、請求項1から3で定義された通りである)。

【請求項9】

請求項8に記載の式1の化合物及び薬理学的に許容されるその塩(式中、 R^2 は、N、O及びSの中から選択されるヘテロ原子を有する、单環式の、飽和した6員の複素環基であり、この基は、F、Cl、Br、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、OH、オキソ、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ及びエトキシの中から選択される1つ又は複数の基で置換されていてもよい)。

【請求項10】

請求項8又は9に記載の式1の化合物及び薬理学的に許容されるその塩(式中、 R^2 は、ピペリジン又はテトラヒドロピランの中から選択される基を意味し、この基は、F、Cl、Br、OH、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、オキソ、メチル及びメトキシの中から選択される1つ又は複数の基で置換されていてもよい)。

【請求項11】

請求項1から3までの1項に記載の式1の化合物及び薬理学的に許容されるその塩(式中、

R^3 は、フェニルであり、

このフェニルは、オルト位又はメタ位で、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、CN、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $C_{1 \cdot 3}$ -アルキレン- $O-R^{2 \cdot 1}$ 、-メチレン- $NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ 、-エチレン- $NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ 、 $NR^{2 \cdot 2}R^{2 \cdot 3}$ 、 $O-R^{2 \cdot 1}$ 、 $SO-R^{2 \cdot 1}$ 、 $SO_2-R^{2 \cdot 1}$ 、 $COO-R^{2 \cdot 1}$ 、-CO-NH₂、CO-NHCH₃、CO-N(CH₃)₂、NH-CO-R^{2·1}、N(CH₃)-CO-R^{2·1}、フェニル、フ

10

20

30

40

50

エニル - C_{1-2} - アルキレン、 $Het - C_{1-2}$ - アルキレン、 Het 、 C_{3-7} - シクロアルキル、 C_{3-7} - シクロアルキル - C_{1-2} - アルキレン、 Het アリール - C_{1-2} - アルキレン並びに Het アリールの中から選択される基で一置換されており、この基はさらに、 OH 、 F 、 Cl 、 Br 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、オキソ、シクロプロピル、メチル及びフェニルの中から選択される基で置換されていてもよく、及び、

R^{2-1} は、 H 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フェニル、 Het 、 Het アリール、 C_{3-7} - シクロアルキル、フェニル - メチレン、 Het - メチレン、 Het アリール - メチレン、 C_{3-7} - シクロアルキル - メチレンを意味する)。

【請求項 1 2】

10

請求項 1 1 に記載の式 1 の化合物及び薬理学的に許容されるその塩

(式中、

R^3 は、フェニルであり、

このフェニルは、オルト位又はメタ位で、フッ素、塩素、ヒドロキシ、 CN 、メチル、 CF_3 の中から選択される基で一置換されている)。

【請求項 1 3】

請求項 1 から 3 までの 1 項に記載の式 1 の化合物及び薬理学的に許容されるその塩

(式中、

R^3 は、フェニルであり、

このフェニルは、任意の所望の位置で、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、 CN 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 C_{1-3} - アルキレン - $O - R^{2-1}$ 、- メチレン - $NR^{2-2}R^{2-3}$ 、- エチレン - $NR^{2-2}R^{2-3}$ 、 $NR^{2-2}R^{2-3}$ 、 $O - R^{2-1}$ 、 $SO - R^{2-1}$ 、 $SO_2 - R^{2-1}$ 、 $COO - R^{2-1}$ 、- $CO - NH_2$ 、 $CO - NHCH_3$ 、 $CO - N(CH_3)_2$ 、 $NH - CO - R^{2-1}$ 、 $N(CH_3) - CO - R^{2-1}$ 、フェニル、フェニル - C_{1-2} - アルキレン、 $Het - C_{1-2}$ - アルキレン、 Het 、 C_{3-7} - シクロアルキル、 C_{3-7} - シクロアルキル - C_{1-2} - アルキレン、 Het アリール - C_{1-2} - アルキレン及び Het アリールの中からそれぞれ独立して選択される 2 つの基で二置換されており、この基はさらに、 OH 、 F 、 Cl 、 Br 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、オキソ、シクロプロピル、メチル及びフェニルの中から選択される基で置換されていてもよく、

及び、

20

R^{2-1} は、 H 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フェニル、 C_{5-7} 複素環、 C_{5-6} - ヘテロアリール、 C_{3-7} - シクロアルキル、フェニル - メチレン、 C_{5-7} 複素環 - メチレン、 C_{5-6} - ヘテロアリール - メチレン、 C_{3-7} - シクロアルキル - メチレンである)。

【請求項 1 4】

30

請求項 1 3 に記載の式 1 の化合物及び薬理学的に許容されるその塩

(式中、

R^3 は、フェニルであり、

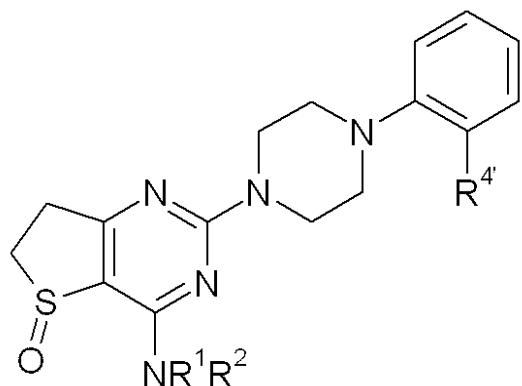
このフェニルは、任意の所望の位置で、フッ素、塩素、ヒドロキシ、 CN 、メチル、 CF_3 の中からそれぞれ独立して選択される 2 つの基で二置換されている)。

【請求項 1 5】

40

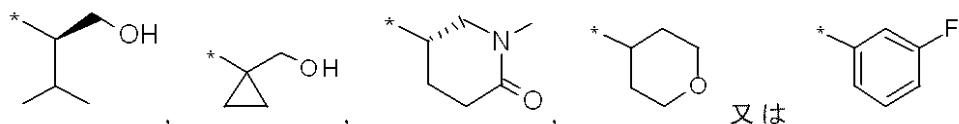
請求項 1 から 3 までの 1 項に記載の式 A の化合物及び薬理学的に許容されるその塩

【化4】

A

(式中、
 R¹は、Hを意味し、
 R²は、以下を意味し、

【化5】



10

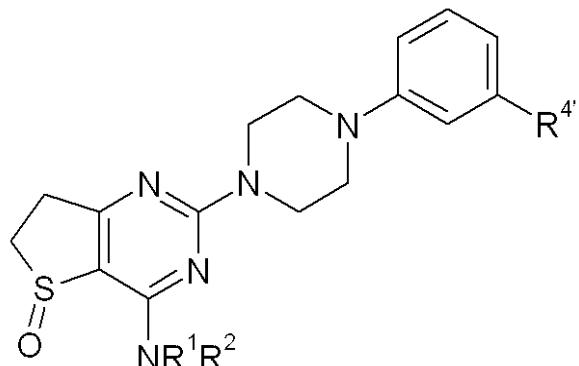
20

R^{4'}は、OCH₃、CN、CH₃、F又はClを意味する)。

【請求項16】

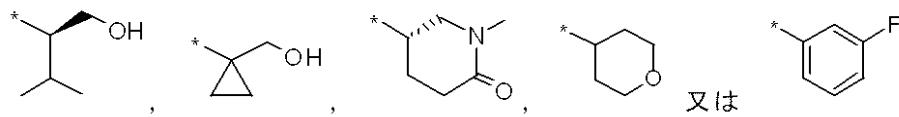
請求項1から3までの1項に記載の式Bの化合物及び薬理学的に許容されるその塩

【化6】

B

(式中、
 R¹は、Hを意味し、
 R²は、以下を意味し、

【化7】



30

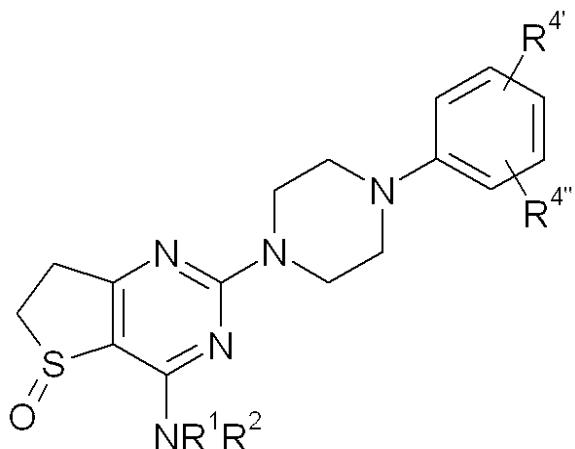
40

R^{4'}は、OH、OCH₃、CH₃、F又はCF₃を意味する)。

【請求項17】

請求項1から3までの1項に記載の式Cの化合物及び薬理学的に許容されるその塩

【化 8】

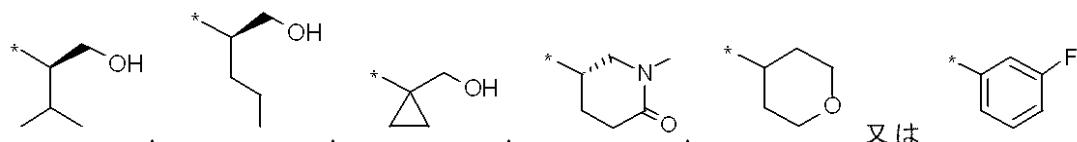
C

(式中、

R¹は、Hを意味し、

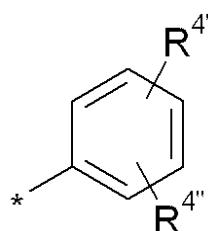
R²は、以下を意味し、

【化 9】



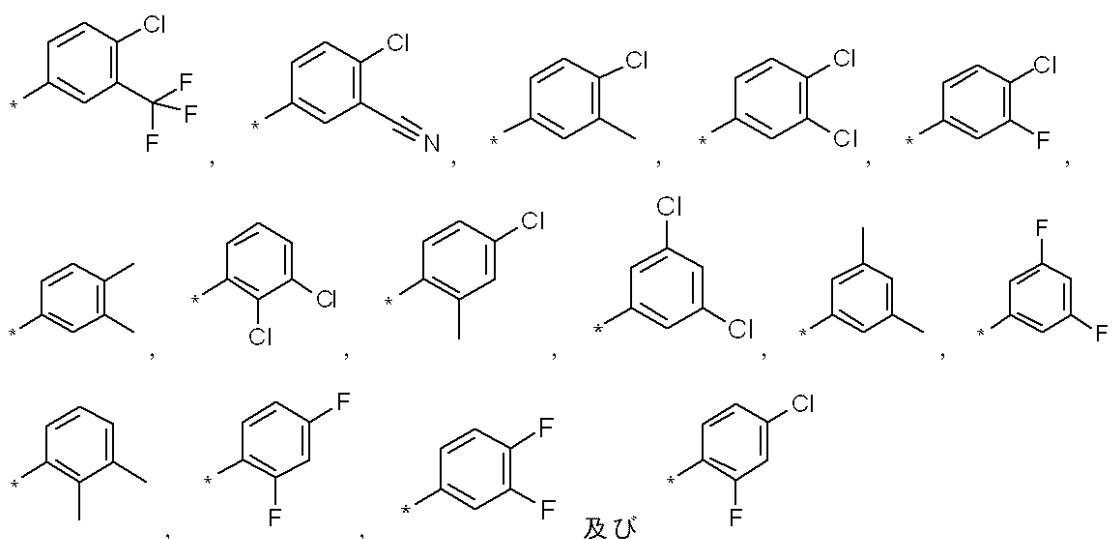
式 C の構造単位

【化 10】



が、

【化 11】



の中から選択される)。

【請求項 18】

10

20

30

40

50

薬物としての、請求項 1 から 17までの 1 項に記載の化合物。

【請求項 19】

PDE4 酵素を阻害することによって治療することができる疾患の治療のための薬物を調製するための、請求項 1 から 17までの 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 20】

呼吸器系又は消化器系の障害又は疾患、関節、皮膚又は眼の炎症性疾患、がん及び末梢神経系又は中枢神経系の疾患の治療のための薬物を調製するための、請求項 1 から 17までの 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 21】

10 気道の粘液産生の増加、炎症及び/又は閉塞性疾患に伴う呼吸器系又は肺疾患の予防及び治療のための薬物を調製するための、請求項 1 から 17までの 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 22】

COPD、慢性副鼻腔炎、喘息、クローン病、潰瘍性大腸炎などの炎症性及び閉塞性疾患の治療のための薬物を調製するための、請求項 1 から 17までの 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 23】

消化管の炎症性疾患の治療のための薬物を調製するための、請求項 1 から 17までの 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 24】

12 うつ病、双極性うつ病若しくは躁うつ病、急性及び慢性的不安状態、統合失調症、アルツハイマー疾患、パーキンソン病、急性及び慢性多発性硬化症又は急性及び慢性疼痛などの末梢神経系又は中枢神経系の疾患の予防及び治療のため、並びに脳卒中、低酸素症又は頭蓋脳外傷により引き起こされる脳の損傷の予防及び治療のための薬物を調製するための、請求項 1 から 17までの 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 25】

請求項 1 から 17までの 1 項に記載の式 1 の化合物の 1 つ又は複数を含有することを特徴とする医薬製剤。

【請求項 26】

14 1 つ又は複数の、請求項 1 から 17までの 1 項に記載の式 1 の化合物を、ベータ受容体刺激薬、副腎皮質ステロイド、他の PDE4 阻害剤、EGFR 阻害剤及び L T D 4 拮抗剤、CCR3 阻害剤、iNOS 阻害剤及び SYK 阻害剤の中から選択される 1 つ又は複数の活性物質と組み合わせて含有することを特徴とする医薬製剤。

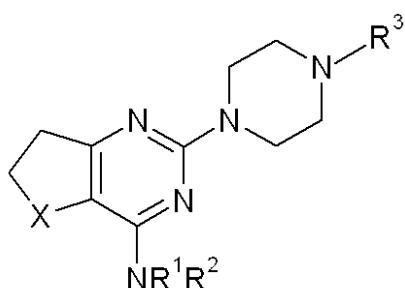
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

16 本発明は、式 1 の新規なジヒドロチエノピリミジンスルホキシド、及び薬理学的に許容されるその塩、ジアステレオマー、エナンチオマー、ラセミ体、水和物又は溶媒和物、並びにこのような化合物を含有する医薬組成物に関する。

【化 1】



18 (式中、X は、SO 又は SO₂ であるが、好ましくは SO であり、

10

20

30

40

50

R³は、オルト位若しくはメタ位で一置換されているフェニル環を意味するか、又はR³は、任意の所望の位置で二置換されているフェニル環を意味するかのいずれであり、R¹及びR²は、請求項1に記載の意味を有する)。

このような新規ジヒドロチエノピリミジンスルホキシドは、呼吸器系若しくは消化器系の障害又は疾患、関節、皮膚若しくは眼の炎症性疾患、末梢神経系若しくは中枢神経系の疾患、又はがんの治療に適している。

【背景技術】

【0002】

米国特許第3318881号及びベルギー国特許第663693号は、循環器系の特性及び鎮静特性を有するジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジンの調製を開示している。国際特許第2006/1111549号及び欧州特許第06112779.1号(欧州特許第1847543号)は、それぞれ、上記式1によるジヒドロチエノピリミジンスルホキシドを開示しているが、ただしここでR³は、パラ位で一置換されているフェニルしか表示することができない。

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0003】

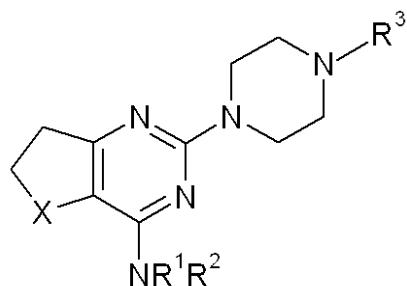
驚くべきことに、式1のジヒドロチエノピリミジンスルホキシド(式中、R³は、オルト位若しくはメタ位で一置換されているフェニル環又は任意の所望の位置で二置換されているフェニル環のいずれかを意味し、特にXはSOを意味する)が、炎症性疾患の治療に特に適しており、従来の技術の対応するジヒドロチエノピリミジンスルホキシドよりも優れていることが、今回判明した。

20

したがって本発明は、式1の化合物、並びに薬理学的に許容されるその塩、ジアステロマー、エナンチオマー、ラセミ体、水和物又は溶媒和物に関する。

【0004】

【化2】



30

1

(式中、

Xは、SO又はSO₂であり、

R¹は、H、C₁₋₆アルキルであり

R²は、Hであるか、又はC₁₋₁₀-アルキル及びC₂₋₆アルケニルの中から選択される基であり、この基は、ハロゲン及びC₁₋₃-フルオロアルキルから選択される1つ若しくは複数の基で置換されていてもよいが、又はOR²⁻¹、COOR²⁻¹、CONR²⁻²R²⁻³、SR²⁻¹、SO-R²⁻¹、SO₂-R²⁻¹、C₆₋₁₀-アリール、Het、Hetアリール、単環式若しくは二環式のC₃₋₁₀-シクロアルキル、CH₂-NR²⁻²R²⁻³及びNR²⁻²R²⁻³の中から選択される1つ若しくは複数の基で置換されていてもよく、これらの基はさらに、OH、ハロゲン、OR²⁻¹、オキソ、CF₃、CHF₂、CH₂F、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルカノール、C₆₋₁₀-アリール、COOR²⁻¹、CH₂-NR²⁻²R²⁻³及びNR²⁻²R²⁻³の中から選択される1つ若しくは複数の基で置換されていてもよく、

40

R²⁻¹は、Hであるか、又はC₁₋₆アルキル、C₁₋₆-アルカノール、C₁₋₃-ハロアルキル、単環式若しくは二環式のC₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀-アリール-C₁₋₆-アルキレン、Hetアリール-C₁₋₆-アルキレン、Het-C₁₋₆-アルキレン、C₃₋₁₀-シクロ

50

アルキル - C_{1-6} - アルキレン、単環式若しくは二環式の C_{6-10} - アリール、 Het アリール及び Het の中から選択される基であり、この基は、 OH 、 $O-$ (C_{1-3} - アルキル)、ハロゲン、 C_{1-6} - アルキル及び C_{6-10} - アリールの中から選択される 1 つ又は複数の基で置換されていてもよく、

R^{2-2} 及び R^{2-3} は、互いに独立して、 H を意味するか、又は C_{1-6} アルキル、単環式若しくは二環式の C_{3-10} - シクロアルキル、 C_{6-10} - アリール - C_{1-6} - アルキレン、 Het アリール - C_{1-6} - アルキレン、単環式若しくは二環式の C_{6-10} - アリール、 Het 、 H et アリール、 $CO-NH_2$ 、 $CO-NHCH_3$ 、 $CO-N(CH_3)_2$ 、 $SO_2-(C_1-C_2$ - アルキル)、 $CO-R^{2-1}$ 及び $COOR^{2-1}$ の中から選択される基を意味し、この基は、 OH 、ハロゲン、 C_{1-6} - アルキル、 C_{6-10} - アリール及び $COOR^{2-1}$ の中から選択される 1 つ若しくは複数の基で置換されていてもよく、

Het は、3 から 11 員の、単環式又は二環式の、飽和又は部分的に飽和した、縮環化されていてもよいか、又は架橋されていてもよい複素環基を意味し、この複素環基は、 N 、 S 又は O の中から互いに独立して選択される 1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子を含有し、及び、

Het アリールは、5 から 10 員の、単環式又は二環式の、縮環化されていてもよいヘテロアリールであり、このヘテロアリールは、 N 、 S 又は O の中から互いに独立して選択される、1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子を含有し、及び、

シクロアルキルは、飽和又は部分的に飽和していてよく、
又は、

R^2 は、単環式又は多環式 C_{3-10} シクロアルキルを意味し、このシクロアルキルは、 C_{1-3} - アルキル基を介して单架橋又は多架橋されていてもよく、分枝又は非分枝の C_{1-6} - アルカノール、 C_{1-3} - フルオロアルキル、 C_{1-3} - アルキレン - OR^{2-1} 、 OR^{2-1} 、 $COOR^{2-1}$ 、 $SO_2-NR^{2-2}R^{2-3}$ 、 Het 、 C_{6-10} - アリール、 C_{1-6} - アルキル、 C_{6-10} - アリール - C_{1-6} - アルキレン、 Het アリール - C_{1-6} - アルキレン、単環式又は二環式の C_{3-10} シクロアルキル及び $NR^{2-2}R^{2-3}$ の中から選択される基で置換されていてもよく、この基は、 OH 、 OR^{2-1} 、オキソ、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 C_{1-6} - アルキル、 C_{6-10} - アリール及び $NR^{2-2}R^{2-3}$ の中から選択される 1 つ又は複数の基で置換されていてもよく、

又は、
 R^2 は、単環式又は多環式 C_{6-10} - アリールを意味し、このアリールは、 OH 、 SH 又はハロゲンで置換されていてもよいか、又は OR^{2-1} 、 $COOR^{2-1}$ 、 $NR^{2-2}R^{2-3}$ 、 $CH_2-NR^{2-2}R^{2-3}$ 、 C_{3-10} - シクロアルキル、 Het 、 C_{1-6} - アルキル、 C_{1-3} - フルオロアルキル、 C_{6-10} - アリール - C_{1-6} - アルキレン、 $Het-C_{1-6}$ - アルキレン、 Het アリール - C_{1-6} - アルキレン、 C_{6-10} - アリール、 SO_2-CH_3 、 $SO_2-CH_2CH_3$ 及び $SO_2-NR^{2-2}R^{2-3}$ の中から選択される 1 つ若しくは複数の基で置換されていてもよく、

これらの基はさらに、 OH 、 OR^{2-1} 、オキソ、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 C_{1-6} - アルキル、 C_{6-10} - アリール及び $NR^{2-2}R^{2-3}$ から選択される 1 つ又は複数の基で置換されていてもよく、

又は、
 R^2 は、 Het 及び Het アリールの中から選択される基を意味し、この基は、ハロゲン、 OH 、オキソ、 CF_3 、 CHF_2 及び CH_2F の中から選択される 1 つ若しくは複数の基で置換されていてもよいか、又は基 OR^{2-1} 、 C_{1-3} - アルキレン - OR^{2-1} 、 SR^{2-1} 、 $SO-R^{2-1}$ 、 SO_2-R^{2-1} 、 $COOR^{2-1}$ 、 COR^{2-1} 、 C_{1-6} - アルカノール、 C_{3-10} - シクロアルキル、 C_{6-10} - アリール、 C_{1-6} - アルキル、 C_{6-10} - アリール - C_{1-6} - アルキレン、 Het アリール - C_{1-6} - アルキレン、 Het 、 Het アリール、 C_{1-6} - アルカノール並びに $NR^{2-2}R^{2-3}$ から選択される 1 つ若しくは複数の基で置換されていてもよく、

これらの基はさらに、 OH 、 OR^{2-1} 、オキソ、ハロゲン、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 C 50

10

20

30

40

50

C_{1-6} - アルキル、 C_{6-10} - アリール及び $NR^{2-2}R^{2-3}$ の中から選択される 1 つ又は複数の基で置換されていてもよく、

又は、

NR^1R^2 は、一緒にになって、複素環式の 4 から 7 員環を意味し、この環は、架橋されていてもよく、N、O 及びSの中から選択される 1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含有し、 OH 、 OR^{2-1} 、 C_{1-3} - アルキレン - OR^{2-1} 、オキソ、ハロゲン、 C_{1-6} - アルキル、 C_{6-10} - アリール、 $COOR^{2-1}$ 、 $CH_2-NR^{2-2}-COOR^{2-1}$ 、 $CH_2-NR^{2-2}-CO-R^{2-1}$ 、 $CH_2-NR^{2-2}-CO-CH_2-NR^{2-2}R^{2-3}$ 、 $CH_2-NR^{2-2}-SO_2-C_{1-3}$ - アルキル、 $CH_2-NR^{2-2}-SO_2-NR^{2-2}R^{2-3}$ 、 $CH_2-NR^{2-2}-CO-NR^{2-2}R^{2-3}$ 、 $CO-NR^{2-2}R^{2-3}$ 、 $CH_2-NR^{2-2}R^{2-3}$ 及び $NR^{2-2}R^{2-3}$ の中から選択される 1 つ又は複数の基で置換されていてもよく、

及び、

R^3 は、フェニルであり、

このフェニルは、オルト位又はメタ位で、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、 CN 、 C_{1-6} - アルキル、 C_{1-3} - フルオロアルキル、- C_{1-3} - アルキレン - OR^{2-1} 、- C_{1-3} - アルキレン - $NR^{2-2}R^{2-3}$ 、- $NR^{2-2}R^{2-3}$ 、- OR^{2-1} 、 $SO-R^{2-1}$ 、 SO_2-R^{2-1} 、- $COOR^{2-1}$ 、- $CO-NR^{2-2}R^{2-3}$ 、- $NR^{2-2}-CO-R^{2-1}$ 、- C_{6-10} - アリール、 C_{6-10} - アリール - C_{1-2} - アルキレン、 $Het-C_{1-2}$ - アルキレン、 Het 、- C_{3-7} - シクロアルキル、 C_{3-7} - シクロアルキル - C_{1-2} - アルキレン、 Het アリール - C_{1-2} - アルキレン及び Het アリールの中から選択される基で一置換されており、さらにこの基は、 OH 、ハロゲン、- C_{1-3} - フルオロアルキル、オキソ、メチル及びフェニルの中から選択される 1 つ又は複数の基で置換されていてもよく、

又は、

R^3 は、フェニルであり、

このフェニルは、任意の所望の位置で、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、 CN 、 C_{1-6} - アルキル、 C_{1-3} - フルオロアルキル、- C_{1-3} - アルキレン - OR^{2-1} 、- C_{1-3} - アルキレン - $NR^{2-2}R^{2-3}$ 、- $NR^{2-2}R^{2-3}$ 、 $O-R^{2-1}$ 、 $SO-R^{2-1}$ 、 SO_2-R^{2-1} 、 $COOR^{2-1}$ 、 $CO-NR^{2-2}R^{2-3}$ 、 $NR^{2-2}-CO-R^{2-1}$ 、 C_{6-10} - アリール、 C_{6-10} - アリール - C_{1-2} - アルキレン、 $Het-C_{1-2}$ - アルキレン、 Het 、 C_{3-7} - シクロアルキル、 C_{3-7} - シクロアルキル - C_{1-2} - アルキレン、 Het アリール - C_{1-2} - アルキレン及び Het アリールの中からそれぞれ独立して選択される少なくとも 2 つの基で二置換されており、さらにこの基は、 OH 、ハロゲン、- C_{1-3} - フルオロアルキル、オキソ、メチル及びフェニルの中から選択される 1 つ又は複数の基で置換されていてもよい)。

【0005】

式 1 の上記化合物、並びに薬理学的に許容されるその塩、ジアステレオマー、エナンチオマー、ラセミ体、水和物又は溶媒和物もまた好ましい

(式中、

X は、 SO 又は SO_2 を意味し、

R^1 は、H を意味し、

R^2 は、H を意味するか、又は C_{1-10} - アルキルを意味し、このアルキルは、ハロゲン及び C_{1-3} - フルオロアルキルから選択される 1 つ又は複数の基で置換されていてもよいか、又は OR^{2-1} 、 $COOR^{2-1}$ 、 $CONR^{2-2}R^{2-3}$ 、 SR^{2-1} 、 $SO-R^{2-1}$ 、 SO_2-R^{2-1} 、フェニル、 Het 、 Het アリール、単環式の C_{3-7} - シクロアルキル、 $CH_2-NR^{2-2}R^{2-3}$ 及び $NR^{2-2}R^{2-3}$ の中から選択される 1 つ若しくは複数の基で置換されていてもよく、これらの基はさらに、 OH 、ハロゲン、 OR^{2-1} 、オキソ、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 C_{1-6} - アルキル、 C_{1-6} - アルカノール、フェニル、 $COOR^{2-1}$ 、 $CH_2-NR^{2-2}R^{2-3}$ 及び $NR^{2-2}R^{2-3}$ の中から選択される 1 つ若しくは複数の基で置換されていてもよく、 Het は、3 から 7 員の、単環式の、飽和又は部分的に飽和した複素環基又は 7 から 11 員の、二環式の、飽和又は部分的に飽和した複素環基を意味し、この基は、N、S 又はO の中から互いに独立して選択される 1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子を含有し、

及び、

H e t アリールは、5から6員の、単環式の、芳香族ヘテロアリール又は7から11員の、二環式の、芳香族ヘテロアリールを意味し、それぞれの場合、N、S又はOの中から互いに独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を含有し、

及び、

シクロアルキルは、飽和又は部分的に飽和していてもよく、

R^{2·1}は、Hであるか、又はC₁₋₆アルキル、C₁₋₆-アルカノール、C₁₋₃-ハロアルキル、単環式C₃₋₇シクロアルキル、フェニル-C₁₋₆-アルキレン、H e t アリール-C₁₋₆-アルキレン、H e t - C₁₋₆-アルキレン、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₆-アルキレン、フェニル、H e t アリール及びH e t の中から選択される基であり、

この基は、O H、ハロゲン、C₁₋₆-アルキル、O - (C₁₋₃-アルキル)、及びフェニルの中から選択される1つ又は複数の基で置換されていてもよく、

R^{2·2}及びR^{2·3}は、互いに独立して、Hを意味するか、又はC₁₋₆アルキル、単環式C₃₋₇シクロアルキル、フェニル-C₁₋₃-アルキレン、H e t アリール-C₁₋₃-アルキレン、フェニル、H e t 、H e t アリール、CO - NH₂、CO - NHCH₃、CON(CH₃)₂、SO₂ - (C₁-C₂-アルキル)、CO - R^{2·1}及びCOOR^{2·1}の中から選択される基を意味し、

この基は、O H、ハロゲン、C₁₋₆-アルキル、フェニル及びCOOR^{2·1}の中から選択される1つ又は複数の基で置換されていてもよく、

又は、

R²は、単環式C₃₋₇シクロアルキルを意味し、このシクロアルキルは、分枝又は非分枝のC₁₋₆-アルカノール、C₁₋₃-フルオロアルキル、OR^{2·1}、C₁₋₃-アルキレン-OR^{2·1}、COOR^{2·1}、SO₂-NR^{2·2}R^{2·3}、H e t 、フェニル、C₁₋₆-アルキル、フェニル-C₁₋₆-アルキレン、H e t アリール-C₁₋₆-アルキレン、単環式のC₃₋₁₀シクロアルキル及びNR^{2·2}R^{2·3}の中から選択される基で置換されていてもよく、

この基は、O H、OR^{2·1}、オキソ、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CH₂F、C₁₋₆-アルキル、フェニル及びNR^{2·2}R^{2·3}の中から選択される1つ又は複数の基で置換されていてもよく、

又は、

R²は、フェニルを意味し、このフェニルは、O H、S H若しくはハロゲンで置換されていてもよい、又はOR^{2·1}、COOR^{2·1}、NR^{2·2}R^{2·3}、CH₂-NR^{2·2}R^{2·3}、C₃₋₇-シクロアルキル、H e t 、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₃-フルオロアルキル、フェニル-C₁₋₆-アルキレン、H e t - C₁₋₆-アルキレン、H e t アリール-C₁₋₆-アルキレン、フェニル、SO₂-CH₃、SO₂-CH₂CH₃及びSO₂-NR^{2·2}R^{2·3}の中から選択される1つ若しくは複数の基で置換されていてもよく、

これらの基はさらに、O H、OR^{2·1}、オキソ、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CH₂F、C₁₋₆-アルキル、フェニル及びNR^{2·2}R^{2·3}の中から選択される1つ又は複数の基で置換されていてもよく、

又は、

R²は、H e t 及びH e t アリールの中から選択される基を意味し、この基は、ハロゲン、O H、オキソ、CF₃、CHF₂及びCH₂Fの中から選択される1つ若しくは複数の基で置換されていてもよい、又はOR^{2·1}、C₁₋₃-アルキレン-OR^{2·1}、SR^{2·1}、SO-R^{2·1}、SO₂-R^{2·1}、COOR^{2·1}、COR^{2·1}、C₁₋₆-アルカノール、C₃₋₁₀-シクロアルキル、フェニル、C₁₋₆-アルキル、フェニル-C₁₋₆-アルキレン、H e t アリール-C₁₋₆-アルキレン、C₅₋₆-ヘテロアリール、C₁₋₆-アルカノール及びNR^{2·2}R^{2·3}の中から選択される1つ又は複数の基で置換されていてもよく、これらの基はさらに、O H、OR^{2·1}、オキソ、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CH₂F、C₁₋₆-アルキル、フェニル及びNR^{2·2}R^{2·3}の中から選択される1つ若しくは複数の基で置換されていてもよく、

及び、

10

20

30

40

50

R^3 は、フェニルであり、

このフェニルは、オルト位又はメタ位で、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、CN、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-3} -フルオロアルキル、 C_{1-3} -アルキレン- OR^{2-1} 、- C_{1-3} -アルキレン- $NR^{2-2}R^{2-3}$ 、- $NR^{2-2}R^{2-3}$ 、O- R^{2-1} 、 $SO-R^{2-1}$ 、 SO_2-R^{2-1} 、 $CO-OR^{2-1}$ 、- $CO-NR^{2-2}R^{2-3}$ 及び $NR^{2-2}CO-R^{2-1}$ 、 C_{6-10} -アリール、 C_{6-10} -アリール- C_{1-2} -アルキレン、 $He t-C_{1-2}$ -アルキレン、 $He t-C_{3-7}$ -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-2} -アルキレン、 $He t$ アリール- C_{1-2} -アルキレン並びに $He t$ アリールの中から選択される基で一置換されており、さらにこの基は、OH、ハロゲン、- C_{1-3} -フルオロアルキル、オキソ、メチル及びフェニルの中から選択される基で置換されていてもよく、

10

又は、

R^3 は、フェニルであり、

このフェニルは、任意の所望の位置で、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、CN、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-3} -フルオロアルキル、 C_{1-3} -アルキレン- OR^{2-1} 、- C_{1-3} -アルキレン- $NR^{2-2}R^{2-3}$ 、- $NR^{2-2}R^{2-3}$ 、O- R^{2-1} 、 $SO-R^{2-1}$ 、 SO_2-R^{2-1} 、 $COO-R^{2-1}$ 、 $CO-NR^{2-2}R^{2-3}$ 及び $NR^{2-2}CO-R^{2-1}$ 、 C_{6-10} -アリール、 C_{6-10} -アリール- C_{1-2} -アルキレン、 $He t-C_{1-2}$ -アルキレン、 $He t-C_{3-7}$ -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-2} -アルキレン、 $He t$ アリール- C_{1-2} -アルキレン並びに $He t$ アリールの中からそれぞれ独立して選択される2つの基で二置換されており、この基はさらに、OH、ハロゲン、 C_{1-3} -フルオロアルキル、オキソ、メチル及びフェニルの中から選択される基で置換されていてもよい)。

20

【0006】

式1の上記化合物、並びに薬理学的に許容されるその塩、ジアステレオマー、エナンチオマー、ラセミ体、水和物又は溶媒和物もまたさらに好みしい。

(式中、

Xは、SOであり、

R^1 は、Hであり、

R^2 は、Hであるか、又は C_{1-10} -アルキルであり、このアルキルは、F、 CF_3 、 CHF 又は CH_2F から選択される1つ若しくは複数の基で置換されていてもよいか、又は OR^{2-1} 、 $COOR^{2-1}$ 、 $CONR^{2-2}R^{2-3}$ 、 SR^{2-1} 、 $SO-R^{2-1}$ 、 SO_2-R^{2-1} 、フェニル、 $He t$ 、 $He t$ アリール、単環式 C_{3-7} -シクロアルキル、 $CH_2-NR^{2-2}R^{2-3}$ 及び $NR^{2-2}R^{2-3}$ の中から選択される1つ若しくは複数の基で置換されていてもよく、これらの基はさらに、OH、F、Cl、Br、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OR^{2-1} 、オキソ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 C_{1-2} -アルカノール、フェニル、 $COOR^{2-1}$ 、 $CH_2-NR^{2-2}R^{2-3}$ 及び $NR^{2-2}R^{2-3}$ の中から選択される1つ若しくは複数の基で置換されていてもよく、

30

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

40

この基は、OH、ハロゲン、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、O-メチル、O-エチル、O-プロピル、O-イソプロピル、及びフェニルの中から選択される1つ若しくは複数の基で置換されていてもよく、

R^{2-2} 及び R^{2-3} は、互いに独立して、Hを意味するか、又は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、単環式 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル- C_{1-3} -アルキレン、 $He t$ アリール- C_{1-3} -アルキレン、フェニル、 $He t$ 、 $He t$ アリール、 $CO-NH_2$ 、 $CO-NHCH_3$ 、 $CON(CH_3)_2$ 、 $SO_2-(C_1-C_2$ -アルキル)、 $CO-R^{2-1}$ 及び $CO-OR^{2-1}$ の中から選択される基を意味し、この基は、OH、F、Cl、Br、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フェニル及び $COOR^{2-1}$ の中から選択される1つ又は複数の基で置換されていてもよく、

50

H e t は、3から7員の、単環式の、飽和又は部分的に飽和した複素環基であり、この基は、N、S又はOの中から互いに独立して選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含有し、

及び、

H e t アリールは、5から6員の、単環式の、芳香族ヘテロアリールであり、この基は、N、S又はOの中から互いに独立して選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含有し、及び、

シクロアルキルは、飽和又は部分的に飽和していてもよく、

又は、

R²は、単環式C₃₋₇シクロアルキルを意味し、このシクロアルキルは、分枝又は非分枝のC₁₋₂-アルカノール、C₁₋₃-フルオロアルキル、C₁₋₃-アルキレン-O R²⁻¹、O R²⁻¹、COOR²⁻¹、SO₂-NR²⁻²R²⁻³、H e t、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フェニル-C₁₋₂-アルキレン、H e t アリール-C₁₋₂-アルキレン、単環式C₃₋₇シクロアルキル及びNR²⁻²R²⁻³の中から選択される基で置換されていてもよく、

この基は、OH、OR²⁻¹、オキソ、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CH₂F、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フェニル及びNR²⁻²R²⁻³の中から選択される1つ又は複数の基で置換されていてもよく、

又は、

R²は、フェニルを意味し、このフェニルは、F、Cl若しくはBrで置換されていてもよい、又はOR²⁻¹、COOR²⁻¹、NR²⁻²R²⁻³、CH₂-NR²⁻²R²⁻³、C₃₋₇-シクロアルキル、H e t、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、CF₃、CHF₂、CH₂F、フェニル-C₁₋₂-アルキレン、H e t - C₁₋₂-アルキレン、H e t アリール-C₁₋₂-アルキレン、フェニル、SO₂-CH₃、SO₂-CH₂CH₃及びSO₂-NR²⁻²R²⁻³の中から選択される1つ若しくは複数の基で置換されていてもよく、

これらの基はさらに、OH、OR²⁻¹、オキソ、F、Cl、Br、CF₃、CHF₂、CH₂F、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フェニル及びNR²⁻²R²⁻³の中から選択される1つ又は複数の基で置換されていてもよく、

又は、

R²は、H e t 及びH e t アリールから選択される基を意味し、この基は、F、Cl、Br、OH、オキソ、CF₃、CHF₂及びCH₂Fの中から選択される1つ若しくは複数の基で置換されていてもよい、又はOR²⁻¹、C₁₋₃-アルキレン-OR²⁻¹、SR²⁻¹、SO-R²⁻¹、SO₂-R²⁻¹、COOR²⁻¹、COR²⁻¹、C₁₋₂-アルカノール、C₃₋₁₀-シクロアルキル、フェニル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フェニル-C₁₋₂-アルキレン、H e t アリール-C₁₋₆-アルキレン、H e t 、H e t アリール、C₁₋₂-アルカノール及びNR²⁻²R²⁻³の中から選択される1つ若しくは複数の基で置換されていてもよく、

これらの基はさらに、OH、OR²⁻¹、オキソ、F、Cl、Br、CF₃、CHF₂、CH₂F、C₁₋₆-アルキル、フェニル及びNR²⁻²R²⁻³の中から選択される1つ又は複数の基で置換されていてもよく、

R³は、本明細書中の以前に定義された通りである)。

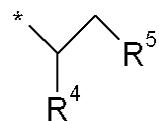
【0007】

式1の上記化合物及び薬理学的に許容されるその塩、ジアステレオマー、エナンチオマー、ラセミ体、水和物又は溶媒和物もまた特に好ましい

(式中、

R²は、式2による基であり

【化3】



10

20

30

40

50

(式中、 R^5 は、OH又はNH₂であり、
 R^4 は、C₁₋₄-アルキル、Hetアリール及びフェニルの中から選択される基であり、この基は、OH、F、Br、OR²⁻¹、オキソ、メチル、エチル、C₁₋₂-アルカノール、フェニル、COOR²⁻¹、CH₂-NR²⁻²R²⁻³及びNR²⁻²R²⁻³の中から選択される1つ又は複数の基で置換されていてもよい)、

すべての他の変数は、本明細書中で以前に記載された通りに定義される)。

【0008】

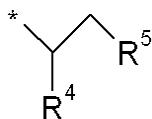
式1の上記化合物、並びに薬理学的に許容されるその塩、ジアステレオマー、エナンチオマー、ラセミ体、水和物又は溶媒和物もまた特に好ましい

10

(式中、

R²は、式2による基を意味し

【化4】



(式中、 R^5 は、OH又はNH₂であり、
 R^4 は、メチル、エチル、プロピル又はイソプロピルを意味する)、

20

すべての他の変数は、本明細書中で以前に記載された通りに定義される)。

【0009】

式1の上記化合物、並びに薬理学的に許容されるその塩、ジアステレオマー、エナンチオマー、ラセミ体、水和物又は溶媒和物もまた特に好ましい

(式中、

R²は、スピロ位置において、-CH₂-OR²⁻¹、分枝又は非分枝のC₂₋₆-アルキレン-OR²⁻¹、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピル、-CF₃、CHF₂、CH₂F並びにC₂₋₄-フルオロアルキルの中から選択される基で置換されていてもよい单環式の3、4、5、6又は7員のシクロアルキル環であり、

R²⁻¹は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルの中から選択され、

すべての他の変数は、本明細書中で以前に記載された通りに定義される)。

【0010】

式1による上記化合物、並びに薬理学的に許容されるその塩、ジアステレオマー、エナンチオマー、ラセミ体、水和物又は溶媒和物もまた特に好ましい

(式中、

R²は、フェニルであり、このフェニルは、1つ又は両方のメタ位において、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、F、Cl、Br、OH、OR²⁻¹、COOR²⁻¹、CF₃、CHF₂、CH₂F、NH₂、NH(C₂H₅)₂及びN(C₂H₅)₂の中から選択される1つ又は複数の基で置換されていてもよく、この中で、R²⁻¹は、H、メチル又はエチルであり、

すべての他の変数は、本明細書中で以前に記載された通りに定義される)。

【0011】

式1による上記化合物、並びに薬理学的に許容されるその塩、ジアステレオマー、エナンチオマー、ラセミ体、水和物又は溶媒和物もまた特に好ましい

(式中、

R²は、それぞれの場合、N、O及びSの中から選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有する、单環式の、飽和した3、4、5、6又は7員の複素環基の中から選択される基であり、この基は、フッ素、塩素、臭素、CF₃、CHF₂、CH₂F、OH及びオキソの中から選択される1つ又は複数の基で置換されていてもよいか、又はOR²⁻¹、C₁₋₃-ア

40

50

ルキレン - $OR^{2\cdot 1}$ 、 $SR^{2\cdot 1}$ 、 $SO - R^{2\cdot 1}$ 、 $SO_2 - R^{2\cdot 1}$ 、 $COOR^{2\cdot 1}$ 、 $COR^{2\cdot 1}$ 、 $C_{1\cdot 6} -$ アルカノール、 $C_{3\cdot 10} -$ シクロアルキル、フェニル、 $C_{1\cdot 6} -$ アルキル、フェニル - $C_{1\cdot 6} -$ アルキレン、 Het アリール - $C_{1\cdot 6} -$ アルキレン、 Het 、 Het アリール及び $NR^{2\cdot 2}R^{2\cdot 3}$ の中から選択される1つ又は複数の基で置換されていてもよく、これらの基はさらに、 OH 、 $OR^{2\cdot 1}$ 、オキソ、 F 、 Cl 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $C_{1\cdot 6} -$ アルキル、フェニル及び $NR^{2\cdot 2}R^{2\cdot 3}$ の中から選択される1つ又は複数の基で置換されていてもよく、

すべての他の変数は、本明細書中で以前に定義された通りである)。

【0012】

式1による上記化合物、並びに薬理学的に許容されるその塩、ジアステレオマー、エナンチオマー、ラセミ体、水和物又は溶媒和物もまた特に好ましい 10

(式中、

R^2 は、N、O及びSの中から選択されるヘテロ原子を有する、単環式の、飽和した6員の複素環基であり、この基は、 F 、 Cl 、 Br 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、オキソ、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ及びエトキシの中から選択される1つ又は複数の基で置換されていてもよく、

すべての他の変数は、本明細書中で以前に定義された通りである)。

【0013】

別の好ましい実施形態において、本発明は、式1による上記化合物、並びに薬理学的に許容されるその塩、ジアステレオマー、エナンチオマー、ラセミ体、水和物又は溶媒和物もまた特に好ましい 20

(式中、

R^2 は、ピペリジン又はテトラヒドロピランの中から選択される基を意味し、この基は、 F 、 Cl 、 Br 、 OH 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、オキソ、メチル及びメトキシの中から選択される1つ又は複数の基で置換されていてもよく、

すべての他の変数は、本明細書中で以前に定義された通りである)。

【0014】

別の好ましい実施形態において、本発明は、式1による上記化合物、並びに薬理学的に許容されるその塩、ジアステレオマー、エナンチオマー、ラセミ体、水和物又は溶媒和物に関する 30

(式中、

R^3 は、フェニルであり、

このフェニルは、オルト位又はメタ位で、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、 CN 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $C_{1\cdot 3} -$ アルキレン - $O - R^{2\cdot 1}$ 、-メチレン - $NR^{2\cdot 2}R^{2\cdot 3}$ 、-エチレン - $NR^{2\cdot 2}R^{2\cdot 3}$ 、 $NR^{2\cdot 2}R^{2\cdot 3}$ 、 $O - R^{2\cdot 1}$ 、 $SO - R^{2\cdot 1}$ 、 $SO_2 - R^{2\cdot 1}$ 、 $COO - R^{2\cdot 1}$ 、-CO - NH_2 、 $CO - NHCH_3$ 、 $CO - N(CH_3)_2$ 、 $NH - CO - R^{2\cdot 1}$ 、 $N(CH_3) - CO - R^{2\cdot 1}$ 、フェニル、フェニル - $C_{1\cdot 2} -$ アルキレン、 $Het - C_{1\cdot 2} -$ アルキレン、 Het 、 $C_{3\cdot 7} -$ シクロアルキル、 $C_{3\cdot 7} -$ シクロアルキル - $C_{1\cdot 2} -$ アルキレン、 Het アリール - $C_{1\cdot 2} -$ アルキレン並びに Het アリールの中から選択される基で一置換されており、この基はさらに、 OH 、 F 、 Cl 、 Br 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、オキソ、シクロプロピル、メチル及びフェニルの中から選択される基で置換されていてもよく、

及び、

$R^{2\cdot 1}$ は、 H 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フェニル、 Het 、 Het アリール、 $C_{3\cdot 7} -$ シクロアルキル、フェニル - メチレン、 $Het -$ メチレン、 Het アリール - メチレン、 $C_{3\cdot 7} -$ シクロアルキル - メチレンを意味し、

さらに、すべての他の変数は、本明細書中で以前に定義された通りである)。

【0015】

また特に好ましいものは、式1による上記化合物、並びに薬理学的に許容されるその塩、ジアステレオマー、エナンチオマー、ラセミ体、水和物又は溶媒和物である

(式中、

R³は、フェニルであり、

このフェニルは、オルト位又はメタ位で、フッ素、塩素、ヒドロキシ、CN、メチル、CF₃の中から選択される基で一置換されており、

すべての他の変数は、本明細書中で以前に定義された通りである)。

【0016】

別の好ましい実施形態において本発明は、式1による上記化合物、並びに薬理学的に許容されるその塩、ジアステレオマー、エナンチオマー、ラセミ体、水和物又は溶媒和物に関する

(式中、

R³は、フェニルであり、

このフェニルは、任意の所望の位置で、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、CN、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、CF₃、CHF₂、CH₂F、C₁₋₃-アルキレン-O-R²⁻¹、-メチレン-NR²⁻²R²⁻³、-エチレン-NR²⁻²R²⁻³、NR²⁻²R²⁻³、O-R²⁻¹、SO-R²⁻¹、SO₂-R²⁻¹、COO-R²⁻¹、-CO-NH₂、CO-NHCH₃、CO-N(CH₃)₂、NH-CO-R²⁻¹、N(CH₃)-CO-R²⁻¹、フェニル、フェニル-C₁₋₂-アルキレン、Het-C₁₋₂-アルキレン、Het、C₃₋₇-シクロアルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₂-アルキレン、Hetアリール-C₁₋₂-アルキレン及びHetアリールの中からそれぞれ独立して選択される2つの基で二置換されており、この基はさらに、OH、F、Cl、Br、CF₃、CHF₂、CH₂F、オキソ、シクロプロピル、メチル及びフェニルの中から選択される基で置換されていてもよく、及び、

R²⁻¹は、H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フェニル、C₅₋₇複素環、C₅₋₆-ヘテロアリール、C₃₋₇-シクロアルキル、フェニル-メチレン、C₅₋₇複素環-メチレン、C₅₋₆-ヘテロアリール-メチレン、C₃₋₇-シクロアルキル-メチレンであり、すべての他の変数は、本明細書中で以前に定義された通りである)。

【0017】

別の好ましい実施形態において本発明は、式1による上記化合物、並びに薬理学的に許容されるその塩、ジアステレオマー、エナンチオマー、ラセミ体、水和物又は溶媒和物に関する

(式中、

R³は、フェニルであり、

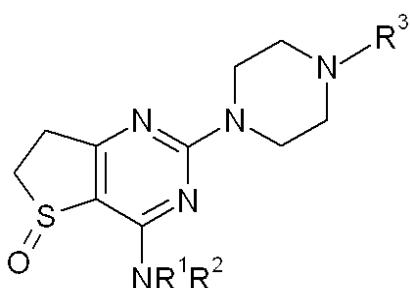
このフェニルは、任意の所望の位置で、フッ素、塩素、ヒドロキシ、CN、メチル、CF₃の中からそれぞれ独立して選択される2つの基で二置換されており

すべての他の変数は、本明細書中で以前に定義された通りである)。

【0018】

本発明は、式1の化合物に関し、

【化5】



ただし、特に好ましくは、式1の上記化合物のスルホキシド硫黄原子での立体中心に対し

10

20

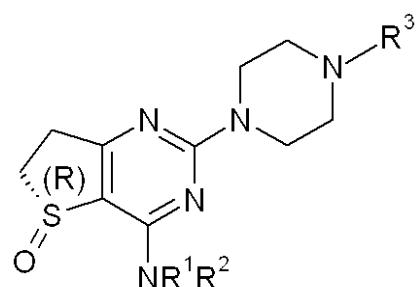
30

40

50

ての、式 D' による R - ジアステレオマーと、式 D'' による S - ジアステレオマーとの両方に関する。

【化 6】

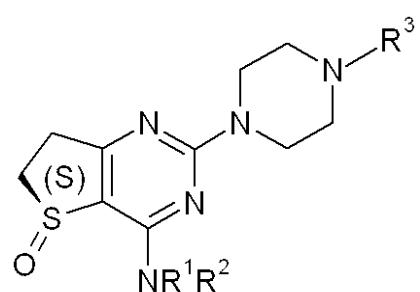


10

D'

又は

【化 7】



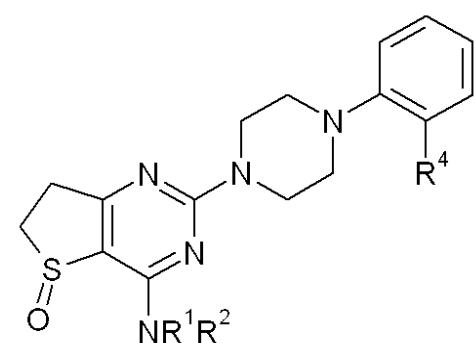
20

D''

【0019】

特に好ましくは、本発明は、式 A の化合物に関するが、

【化 8】

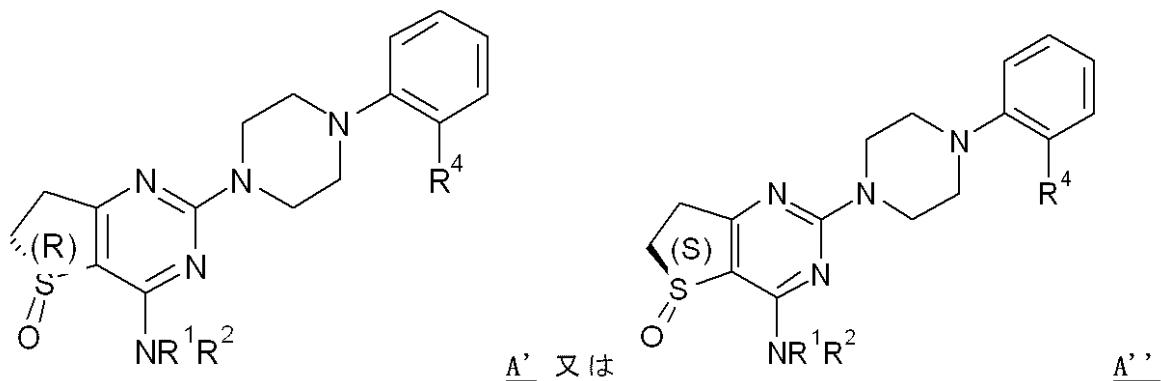


30

A,

特に、式 A' 又は A'' の化合物、及び薬理学的に許容されるその塩、ジアステレオマー、エナンチオマー、ラセミ体、水和物又は溶媒和物に関する

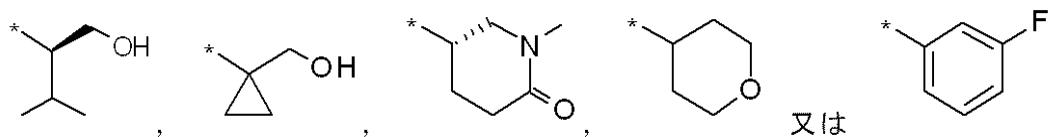
【化 9】



(式中、

R¹は、Hを意味し、R²は、以下を意味し、

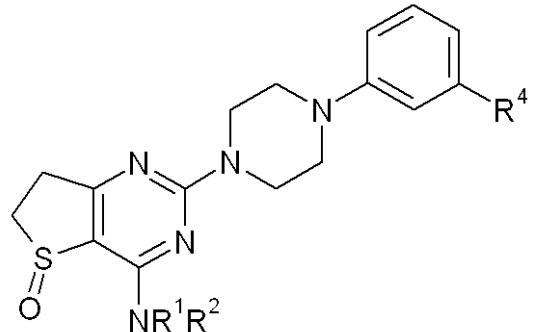
【化 10】

R⁴は、OC₂H₅、CN、CH₃、F又はClを意味する)。

【0020】

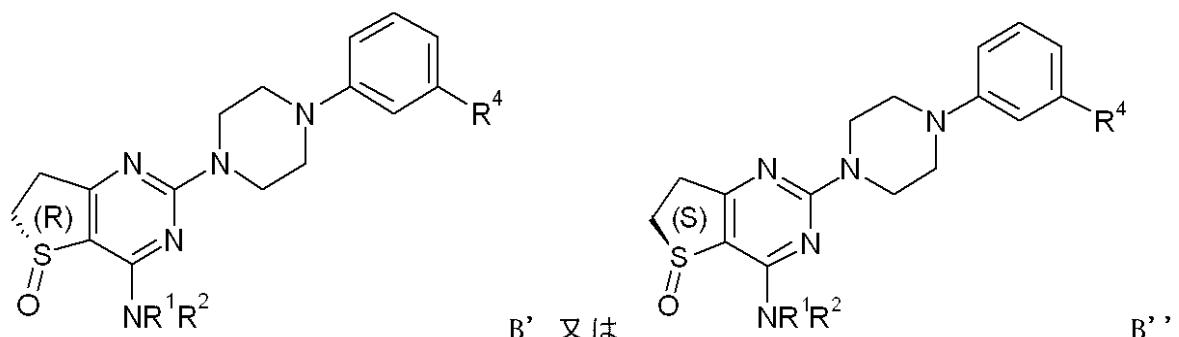
また特に好ましくは、本発明は、式Bの化合物に関するが、

【化 11】

B

特に、式B'又はB''の化合物、及び薬理学的に許容されるその塩、ジアステレオマー、エナンチオマー、ラセミ体、水和物又は溶媒和物に関する

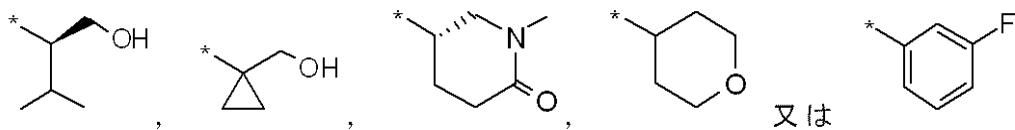
【化 12】



(式中、

50

R¹は、Hを意味し、
R²は、以下を意味し、
【化13】

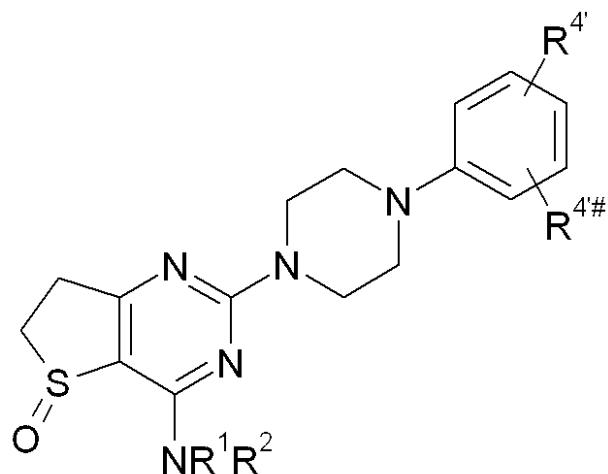


R⁴は、OH、OCH₃、CH₃、F又はCF₃を意味する)。

【0021】

10

また特に好ましくは、本発明は、式Cの化合物に関するが、
【化14】

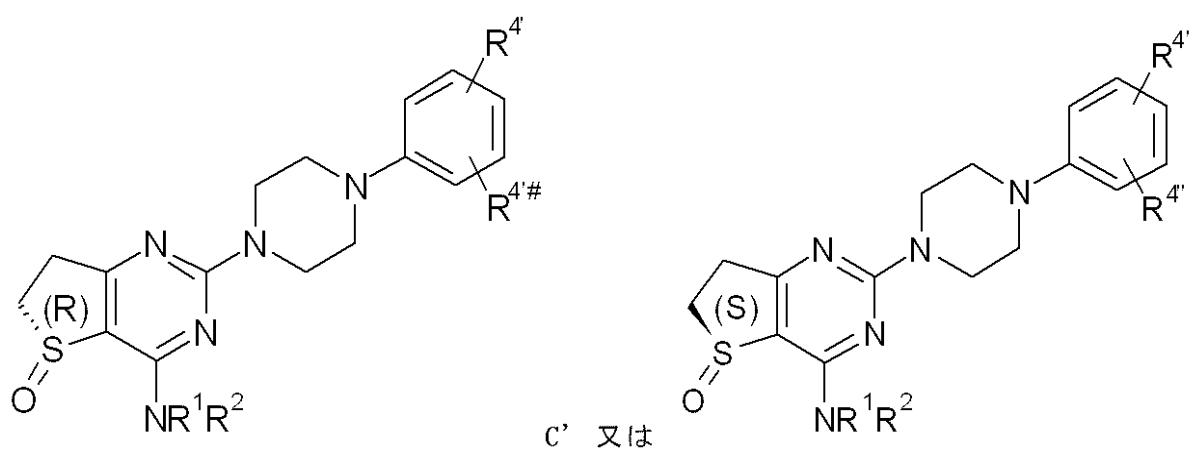


20

C

特に、式C'又はC''の化合物及び薬理学的に許容される塩、ジアステレオマー、エナンチオマー、ラセミ体、水和物又は溶媒和物に関する

【化15】



30

C' 又は

C''

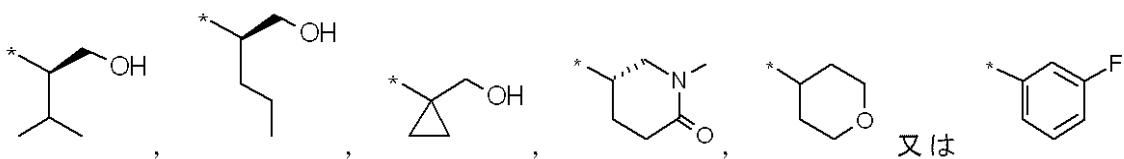
40

(式中、

R¹は、Hを意味し、

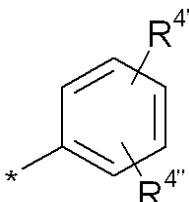
R²は、以下を意味し、

【化16】



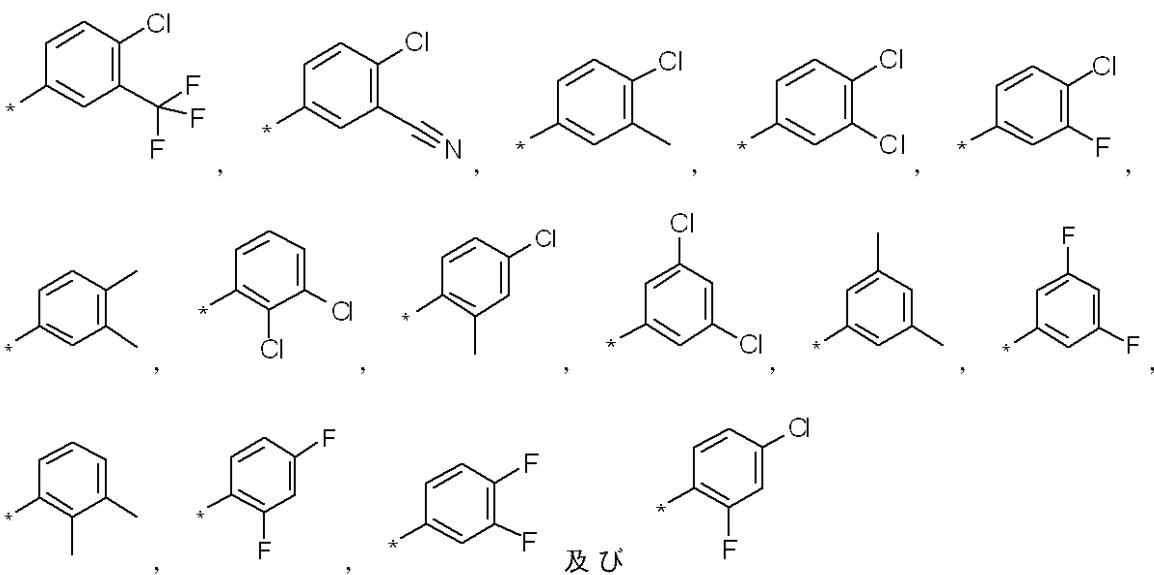
構造単位

【化17】



が、

【化18】



の中から選択される)。

【0022】

本発明は、薬物としての式1の上記化合物にさらに関する。

本発明は、PDE4酵素を阻害することによって治療することができる疾患の治療のための薬物を調製するための、式1による上記化合物の使用にさらに関する。

本発明は、呼吸器系又は消化器系の障害又は疾患、関節、皮膚又は眼の炎症性疾患、がん及び末梢神経系又は中枢神経系の疾患の治療のための薬物を調製するための、式1による上記化合物の使用にさらに関する。

本発明は、気道の粘液産生の増加、炎症及び/若しくは閉塞性疾患に伴う呼吸器系疾患又は肺疾患の予防及び治療のための薬物を調製するための、式1による上記化合物の使用にさらに関する。

本発明は、COPD、慢性副鼻腔炎、喘息、クローン病、潰瘍性大腸炎などの炎症性及び閉塞性疾患の治療のための薬物を調製するための、式1による上記化合物の使用にさらに関する。

本発明は、消化管の炎症性疾患の治療のための薬物を調製するための、式1による上記化合物の使用にさらに関する。

本発明は、うつ病、双極性うつ病若しくは躁うつ病、急性及び慢性不安状態、統合失調

10

20

30

40

50

症、アルツハイマー疾患、パーキンソン病、急性及び慢性多発性硬化症、又は急性及び慢性疼痛などの末梢神経系又は中枢神経系の疾患の予防及び治療のため、並びに脳卒中、低酸素症又は頭蓋脳外傷により引き起こされる脳の損傷の予防及び治療のための薬物を調製するための、式1による上記化合物の使用にさらに関する。

本発明は、1つ又は複数の式1による上記化合物を含有する医薬製剤にさらに関する。

本発明は、1つ又は複数の式1の化合物を、ベータ受容体刺激薬、副腎皮質ステロイド、他のPDE4阻害剤、EGFR阻害剤及びLTD4拮抗剤、CCR3阻害剤、iNOS阻害剤及びSYK阻害剤の中から選択される、1つ又は複数の活性物質と組み合わせて含有する医薬製剤にさらに関する。

【発明を実施するための形態】

10

【0023】

使用されている用語及び定義

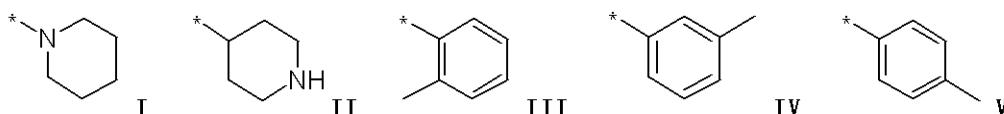
特に明記しない限り、すべての置換基は、互いに独立している。例えば多くのC₁₋₆アルキル基が、1つの基で使用できる置換基である場合であり、例えば置換基3つの場合には、C₁₋₆アルキルは、互いに独立して、メチル、n-プロピル及びtert-ブチルを表すことができる。

【0024】

本出願の範囲内で可能な置換基の定義において、これらを構造式の形態で表してもよい。置換基の構造式においてアスタリスク(*)は、分子の残りの部分への連結点であると理解されている。さらに、連結点の次の置換基の原子は、位置番号1にある原子として理解されている。したがって、例えばN-ペリジニル(I)、4-ペリジニル(II)、2-トリル(III)、3-トリル(IV)及び4-トリル(V)の基は、以下の通り表される。

20

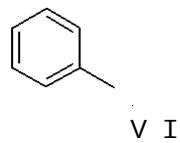
【化19】



置換基の構造式においてアスタリスク(*)がない場合、各水素原子は、置換基の位置で取り除かれてもよく、このようにして取り除かれた結合価は、分子の残りの部分への結合部位の役目を果たすことができ、ただしこの場合、連結点は、他のいくつかの方法で特定又は定義されないものとする。したがって、例えばVIは、2-トリル、3-トリル、4-トリル及びベンジルを表すことができる。

30

【化20】



【0025】

「C₁₋₁₀アルキル」という用語（他の基の一部であるものも含めて）は、1から10個の炭素原子を有する分枝及び非分枝のアルキル基を意味し、「C₁₋₆アルキル」という用語は、1から6個の炭素原子を有する分枝及び非分枝のアルキル基を意味する。したがって「C₁₋₄アルキル」は、1から4個の炭素原子を有する分枝及び非分枝のアルキル基を意味する。1から4個の炭素原子を有するアルキル基が好ましい。これらの例は、以下を含む：メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソ-ペンチル、neo-ペンチル又はヘキシル。Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、t-Buなどの略語もまた、上記の基に対して使用してもよい。特に明記しない限り、プロピル、ブチル、ペンチル及びヘキシルの定義は、対象となる基のすべての可能な異性体の形態を含む。したがって例えば、プロピルは、n-プロピル及びイソ-プロピルを含み、ブチルは、イソ

40

50

- プチル、sec-ブチル及びtert-ブチルなどを含む。

【0026】

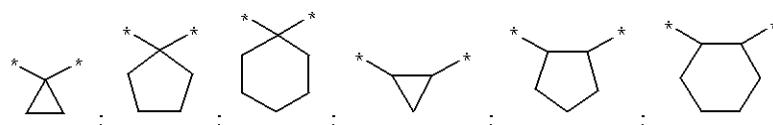
「C₁₋₆アルキレン」という用語（他の基の一部であるものも含めて）は、1から6個の炭素原子を有する分枝及び非分枝のアルキレン基を意味し、「C₁₋₄アルキレン」という用語は、1から4個の炭素原子を有する分枝及び非分枝のアルキレン基を意味する。1から4個の炭素原子を有するアルキレン基が好ましい。これらの例は、以下を含む：メチレン、エチレン、プロピレン、1-メチルエチレン、ブチレン、1-メチルプロピレン、1,1-ジメチルエチレン、1,2-ジメチルエチレン、ペンチレン、1,1-ジメチルプロピレン、2,2-ジメチルプロピレン、1,2-ジメチルプロピレン、1,3-ジメチルプロピレン又はヘキシレン。特に明記しない限り、プロピレン、ブチレン、ペンチレン及びヘキシレンという定義は、同数の炭素を有する対象となる基のすべての可能な異性体の形態を含む。したがって例えば、プロピルは、1-メチルエチレンも含み、ブチレンは、1-メチルプロピレン、1,1-ジメチルエチレン、1,2-ジメチルエチレンを含む。

10

【0027】

炭素鎖が、アルキレン鎖の1又は2個の炭素原子と一緒にになって、3、5又は6個の炭素原子を有する炭素環を形成する基で置換されている場合、この炭素鎖は、中でも、以下の環の例を含む。

【化21】



20

【0028】

「C₂₋₆アルケニル」という用語（他の基の一部であるものも含めて）は、2から6個の炭素原子を有する、分枝及び非分枝のアルケニル基を意味し、「C₂₋₄アルケニル」という用語は、2から4個の炭素原子を有する分枝及び非分枝のアルケニル基を意味し、ただしこの場合、これらは少なくとも1つの二重結合を有するものとする。2から4個の炭素原子を有するアルケニル基が好ましい。例として、以下が挙げられる：エテニル又はビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル又はヘキセニル。特に明記しない限り、プロペニル、ブテニル、ペンテニル及びヘキセニルという定義は、対象となる基のすべての可能な異性体の形態を含む。したがって、例えば、プロペニルは、1-プロペニル及び2-プロペニルを含み、ブテニルは、1-、2-及び3-ブテニル、1-メチル-1-プロペニル、1-メチル-2-プロペニルなどを含む。

30

「C₂₋₆アルケニレン」という用語（他の基の一部であるものも含めて）は、2から6個の炭素原子を有する分枝及び非分枝のアルケニレン基を意味し、「C₂₋₄アルケニレン」という用語は、2から4個の炭素原子を有する分枝及び非分枝のアルキレン基を意味する。2から4個の炭素原子を有するアルケニレン基が好ましい。これらの例は以下を含む：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又はヘキセニレン。特に明記しない限り、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン及びヘキセニレンという定義は、同数の炭素を有する、対象となる基のすべての可能な異性体の形態を含む。したがって例えば、プロペニルは1-メチルエテニレンも含み、ブテニレンは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を含む。

40

「C₂₋₆アルキニル」という用語（他の基の一部であるものも含めて）は、2から6個の炭素原子を有する分枝及び非分枝のアルキニル基を意味し、「C₂₋₄アルキニル」という用語は、2から4個の炭素原子を有する分枝及び非分枝のアルキニル基を意味し、ただしこの場合、これらは少なくとも1つの三重結合を有するものとする。2から4個の炭

50

素原子を有するアルキニル基が好ましい。例として以下が挙げられる：エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル又はヘキシニル。特に明記しない限り、プロピニル、ブチニル、ペンチニル及びヘキシニルという定義は、対象となる基のすべての可能な異性体の形態を含む。したがって例えば、プロピニルは、1-プロピニル及び2-プロピニルを含み、ブチニルは、1,2-及び3-ブチニル、1-メチル-1-プロピニル、1-メチル-2-プロピニルなどを含む。

「C₂₋₆アルキニレン」という用語（他の基の一部であるものも含めて）は、2から6個の炭素原子を有する、分枝及び非分枝のアルキニレン基を意味し、「C₂₋₄アルキニレン」という用語は、2から4個の炭素原子を有する分枝の及び非分枝のアルキレン基を意味する。2から4個の炭素原子を有するアルキニレン基が好ましい。例として以下が挙げられる：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又はヘキシニレン。特に明記しない限り、プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン及びヘキシニレンという定義は、同数の炭素を有する、対象となる基のすべての可能な異性体の形態を含む。したがって例えばプロピニルは、1-メチルエチニレン及びブチニレンも含み、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を含む。

【0029】

「アリール」という用語（他の基の一部であるものも含めて）は、6又は10個の炭素原子を有する芳香環系を意味する。例として、フェニル又はナフチルが挙げられ、好ましいアリール基はフェニルである。特に明記しない限り、芳香族基は、メチル、エチル、イソ-プロピル、tert-ブチル、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素の中から選択される1つ又は複数の基で置換されていてもよい。

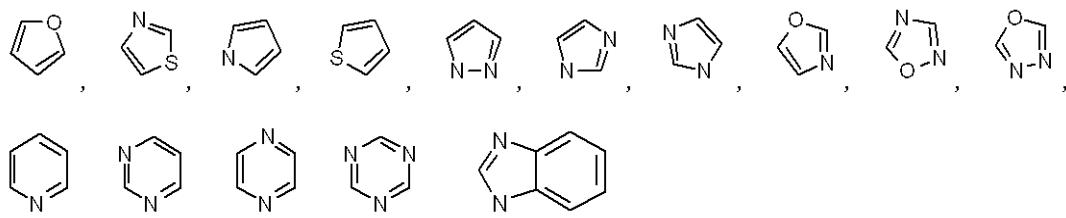
「アリール-C₁₋₆-アルキレン」という用語（他の基の一部であるものも含めて）は、1から6個の炭素原子を有する分枝の及び非分枝のアルキレン基を意味し、これらは、6又は10個の炭素原子を有する芳香環系で置換されている。例として以下が挙げられる：ベンジル、1-若しくは2-フェニルエチル又は1-若しくは2-ナフチルエチル。特に明記しない限り、芳香族基は、メチル、エチル、イソ-プロピル、tert-ブチル、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素の中から選択される1つ又は複数の基で置換されていてもよい。

【0030】

「ヘテロアリール-C₁₋₆-アルキレン」という用語（他の基の一部であるものも含めて）は、「アリール-C₁₋₆-アルキレン」にすでに含まれているが、1から6個の炭素原子を有する分枝及び非分枝のアルキレン基を意味し、これらは、ヘテロアリールで置換されている。

この種類のヘテロアリールは、酸素、硫黄及び窒素の中から選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含有してもよい、5若しくは6員の複素環式芳香族基又は5～10員の二環式ヘテロアリール環が挙げられ、これらは、非常に多くの共役二重結合を含有しているので芳香族系が形成される。以下は、5若しくは6員の複素環式芳香族基又は二環式のヘテロアリール環の例である：

【化22】



特に明記しない限り、これらのヘテロアリールは、メチル、エチル、イソ-プロピル、

10

20

30

40

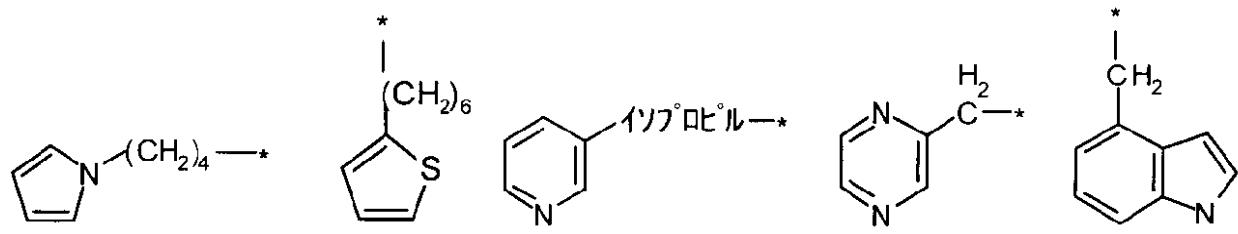
50

tert-ブチル、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素の中から選択される1つ又は複数の基で置換されていてもよい。

【0031】

以下は、ヘテロアリール- C_{1-6} -アルケンの例である。

【化23】



10

【0032】

「 C_{1-6} ハロアルキル」という用語（他の基の一部であるものも含めて）は、1から6個の炭素原子を有する分枝及び非分枝のアルキル基を意味し、これは、1つ又は複数のハロゲン原子で置換されている。「 C_{1-4} アルキル」という用語は、1から4個の炭素原子を有する分枝の及び非分枝のアルキル基を意味し、これは、1つ又は複数のハロゲン原子で置換されている。1から4個の炭素原子を有するのが好ましい。例として、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CH_2CF_3 が挙げられる。

20

「 C_{3-7} -シクロアルキル」という用語（他の基の一部であるものも含めて）は、3から7個の炭素原子を有する環状アルキル基を意味する。例として以下が挙げられる：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル又はシクロヘプチル。特に明記しない限り、環状アルキル基は、メチル、エチル、イソ-プロピル、tert-ブチル、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素の中から選択される1つ又は複数の基で置換されていてもよい。

20

【0033】

「 C_{3-10} -シクロアルキル」という用語はまた、3から7個の炭素原子を有する単環式アルキル基、さらに7から10個の炭素原子を有する二環式アルキル基、又は少なくとも1つの C_{1-3} -炭素橋で架橋されている単環式アルキル基を意味する。

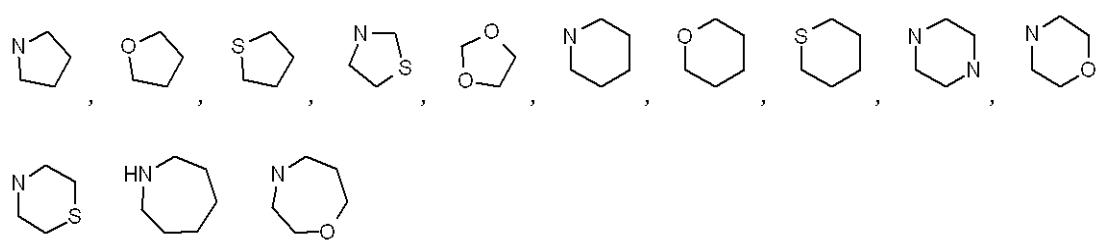
30

【0034】

「複素環式環」又は「複素環」という用語は、酸素、硫黄及び窒素の中から選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含有してもよい、5、6又は7員の、飽和又は不飽和の複素環を意味し、その一方で、環は、炭素原子を介して又は（存在する場合）窒素原子を介して、分子に結合していてもよい。「複素環式環」又は「複素環」という用語に含まれてはいるが、「複素環の非芳香環」という用語は、5、6又は7員の不飽和の環を指す。例として以下が挙げられる。

【化24】

40



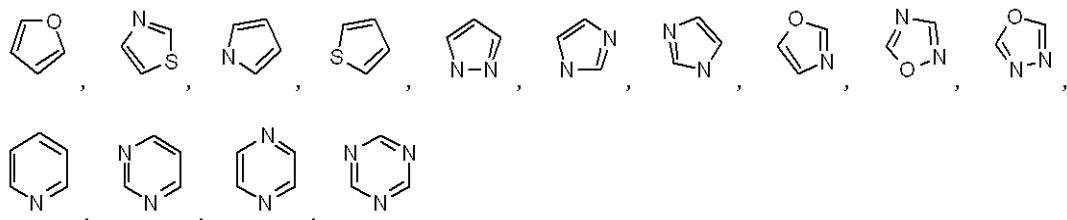
【0035】

「複素環式環」又は「複素環」という用語に含まれてはいるが、「複素環の芳香環」又は「ヘテロアリール」という用語は、酸素、硫黄及び窒素の中から選択される、1、2、

50

3又は4個のヘテロ原子を含有してもよい、5若しくは6員の複素環式芳香族基又は5~10員の、二環式ヘテロアリール環を指し、多くの共役した二重結合を含有するので芳香族系を形成する。5又は6員の複素環式芳香族基の例として以下が挙げられる。

【化 2 5】

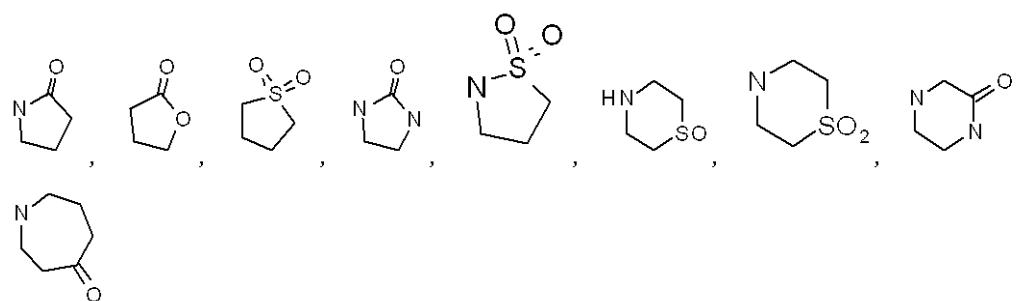


10

[0 0 3 6]

特に述べられていない限り、複素環式環（又は複素環）は、ケト基と共に提供されてもよい。例として以下が挙げられる。

【化 2 6】

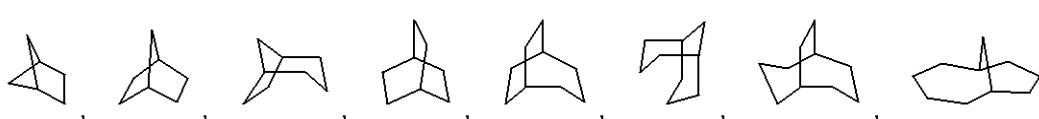


20

【 0 0 3 7 】

「シクロアルキル」という用語の範囲に入るが、その従属的用語である「二環式シクロアルキル」は、一般的に8、9又は10員の二環式炭素環を意味する。例として以下が挙げられる。

【化 2 7】

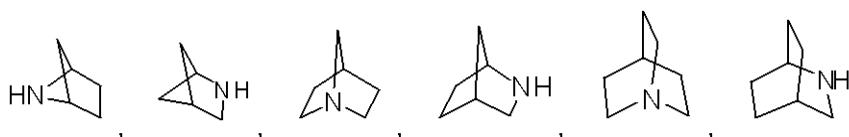


30

[0 0 3 8]

「複素環」という用語にすでに含まれてはいるが、「二環式複素環」という用語は、酸素、硫黄及び窒素の中から選択される1つ又は複数のヘテロ原子、好ましくは1~4個、より好ましくは1~3個、さらにより好ましくは1~2個、特に1個のヘテロ原子を含有してもよい、8、9又は10員の二環式環を一般的に意味する。環は、環の炭素原子を介して又は(存在する場合)窒素原子を介して、分子に結合していてもよい。例として以下が挙げられる。

【化 2 8】



〔 0 0 3 9 〕

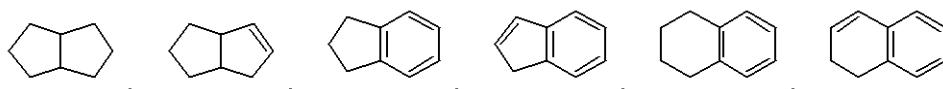
「アリール」という用語にすでに含まれてはいるが、「二環式アリール」という用語は、芳香族系を形成するのに十分な共役した二重結合を含有する5～10員の、二環式アリール環を意味する。二環式アリールの一例がナフチルである。

50

「ヘテロアリール」にすでに含まれてはいるが、「二環式ヘテロアリール」という用語は、酸素、硫黄及び窒素の中から選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を含有してもよい、5～10員の、二環式ヘテロアリール環を意味し、芳香族系を形成するのに十分な共役二重結合を含有する。

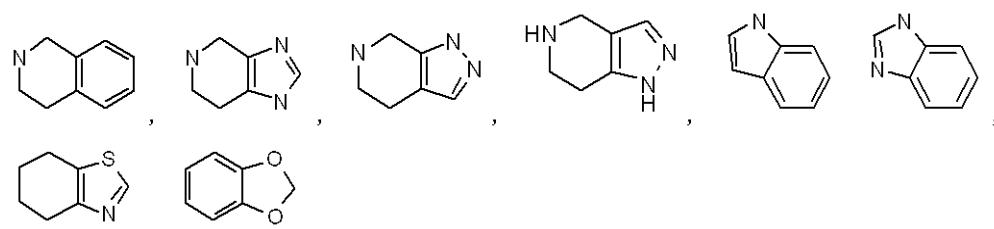
「二環式シクロアルキル」又は「二環式アリール」という用語に含まれてはいるが、「縮合シクロアルキル」又は「縮合アリール」という用語は、環を分離している架橋が直接一重結合を意味する二環式環を意味する。以下は、縮合した二環式のシクロアルキルの例である。

【化 2 9】



「二環式複素環」又は「二環式ヘテロアリール」という用語に含まれてはいるが、「縮合した二環式複素環」又は「縮合した二環式ヘテロアリール」という用語は、酸素、硫黄及び窒素の中から選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含有し、環を分離している架橋が直接一重結合を意味する、二環式の、5～10員のヘテロ環を意味する。この「縮合した二環式ヘテロアリール」は、芳香族系を形成するのに十分な共役二重結合をさらに含有する。例として挙げられるのは、ピロリジン、インドール、インドリジン、イソインドール、インダゾール、プリン、キノリン、イソキノリン、ベンズイミダゾール、ベンゾフラン、ベンゾピラン、ベンゾチアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ピリドピリミジン、ブテリジン、ピリミドピリミジンである。

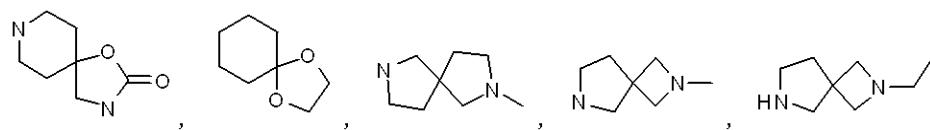
【化 3 0】



[0 0 4 0]

「複素環式スピロ環」（スピロ）という用語は、酸素、硫黄及び窒素の中から選択される、1、2又は3個のヘテロ原子を含有してもよい、5～10員の、スピロ環式環を意味し、さらに環は、炭素原子を介して、又は（存在する場合）窒素原子を介して、分子に結合していてもよい。特に述べられていない場合、スピロ環式環は、オキソ、メチル又はエチル基と共に提供されてもよい。この例として以下が挙げられる。

【化 3 1】



本発明の範囲内で「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を意味する。そうでない記載されていない限り、フッ素、塩素及び臭素が好ましいハロゲンと見なされている。

〔 0 0 4 1 〕

一般式1の化合物は、酸性基、主にカルボキシル基及び／又は塩基性基、例えばアミノ官能基などを有していてもよい。したがって、一般式1の化合物は、医薬として使用可能な無機酸、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、スルホン酸又は有機酸（例えば、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸又は酢酸など）との塩のような内部塩として、又は医薬として使用可能な塩基、例えばアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の水酸化物若しくは炭酸塩、水酸化亜鉛若しくは水酸化アンモニウム又は有機アミン、中でも例えばジエチルア

10

20

30

40

50

ミン、トリエチルアミン、トリエタノールアミンなどとの塩として存在してもよい。

以前に述べた通り、式1の化合物をその塩、特に医薬的用途のために、生理学的及び薬理学的に許容されるその塩へと変換してもよい。一方で、このような塩は、無機酸又は有機酸との、式1の化合物の生理学的及び薬理学的に許容される酸付加塩として存在してもよい。他方では、式1の化合物は、Rが水素の場合、無機塩基との反応によって、アルカリ又はアルカリ土類金属陽イオンを対イオンとして有する生理学的及び薬理学的に許容される塩へと変換してもよい。酸付加塩は、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、酢酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸、酒石酸又はマレイン酸を用いて調製してもよい。上述の酸の混合物を使用することも可能である。式1の化合物のアルカリ及びアルカリ土類金属塩（式中、Rは水素を意味する。）を調製するために、アルカリ及びアルカリ土類金属の水酸化物及び水素化物を使用することが好ましく、中でもアルカリ金属、特にナトリウム及びカリウムの水酸化物及び水素化物が好ましく、さらに水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムが特に好ましい。

一般式（1）の化合物は、その塩、特に医薬的用途のために、薬学的に許容される、無機酸又は有機酸との酸付加塩へと変換してもよい。この目的に適した酸の例として、コハク酸、臭化水素酸、酢酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸の酸、乳酸、リン酸、塩酸、硫酸、酒石酸又はクエン酸が挙げられる。上述の酸の混合物も使用することができる。

【0042】

本発明は、個々の光学異性体の形態、個々のエナンチオマー又はラセミ体の混合物、互変異性体の形態並びに遊離塩基又は薬理学的に許容される酸 - 例えばハロゲン化水素酸、例えば塩酸又は臭化水素酸など - との酸付加塩、又は有機酸、例えばシュウ酸、フマル酸、ジグリコール酸又はメタンスルホン酸など - との酸付加塩など、対応する酸の付加塩の形態であってもよい、対象となる化合物に関する。

本発明による化合物は、ラセミ体として存在してもよいが、純粋なエナンチオマー、すなわち（R）又は（S）の形態として得ることもできる。

本発明は、個々の光学異性体の形態、個々のエナンチオマー又はラセミ体の混合体、互変異性体の形態並びに遊離塩基又は薬理学的に許容される酸 - 例えばハロゲン化水素酸、例えば塩酸又は臭化水素酸など - との酸付加塩、又は有機酸、例えばシュウ酸、フマル酸、ジグリコール酸又はメタンスルホン酸など - との酸付加塩など、対応する酸の付加塩の形態であってもよい、対象となる化合物に関する。

【0043】

本発明は、本明細書中で以前に記載した薬理学的に許容されるその塩の形態である式1の各化合物に関する。このような薬理学的に許容される、式1の化合物の塩は、そのそれとの水和物（例えば一水和物、二水和物など）の形態並びにそれぞれの溶媒和物の形態で存在することもできる。

式1による化合物の水和物とは、本発明の目的において、結晶体の水を含有する式1による化合物の結晶塩を意味する。

式1による化合物の溶媒和物とは、本発明の目的において、結晶格子中の溶媒分子（例えばエタノール、メタノールなど）を含有する式1による化合物の結晶塩を意味する。

当業者であれば、水和物及び溶媒和物を得る標準的な方法を熟知している（例えば、溶媒和物の場合、対応する溶媒からの再結晶化であり、水和物の場合には、水から）。

【0044】

合成の方法

一般式1（合成スキーム1中：（I））の化合物は、以下の合成スキーム1、2又は3により調製することができ、この中で、一般式（I）の置換基は、本明細書中で以前に与えられた意味を有する。このような方法は、その対象物を限定することなしに本発明を示していると理解されるものとする。

【0045】

合成スキーム1

10

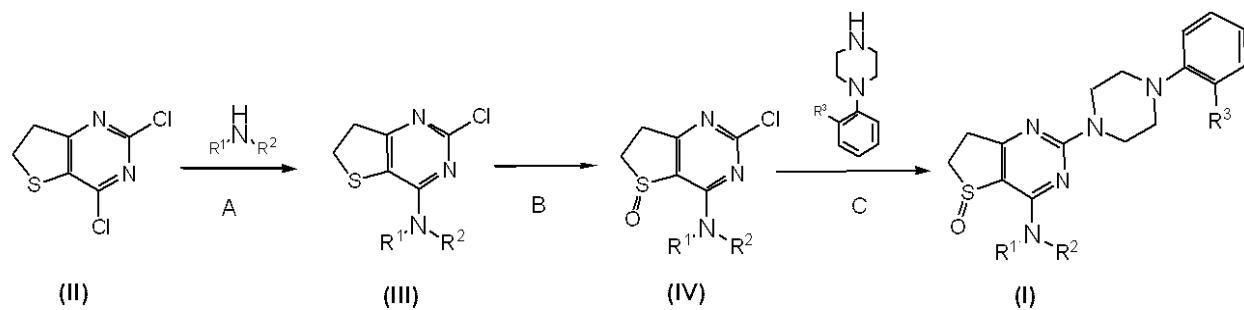
20

30

40

50

【化32】



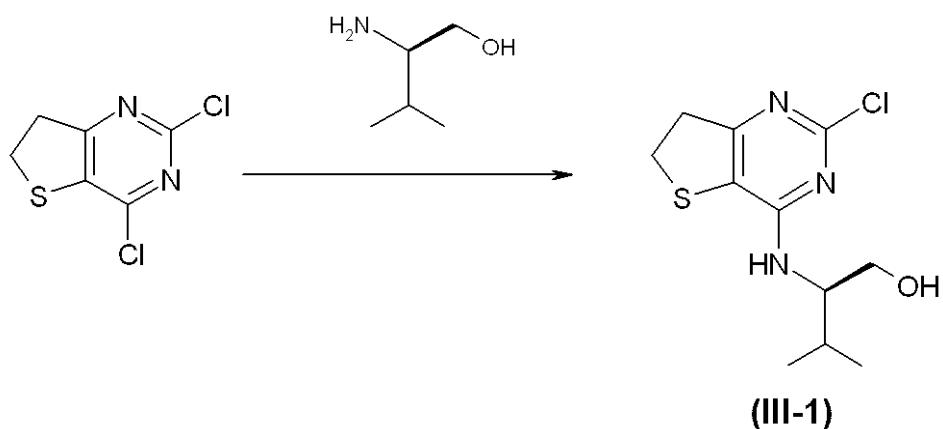
(II)の調製方法について
は、国際公開第
06111549号を参照。

10

1. 1. 2 - { 4 - [4 - ((R) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチルプロピルアミノ) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - D] ピリミジン - 2 - イル] - ピペラジン - 1 - イル } - ベンゾニトリル (例 2)

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

【化33】



20

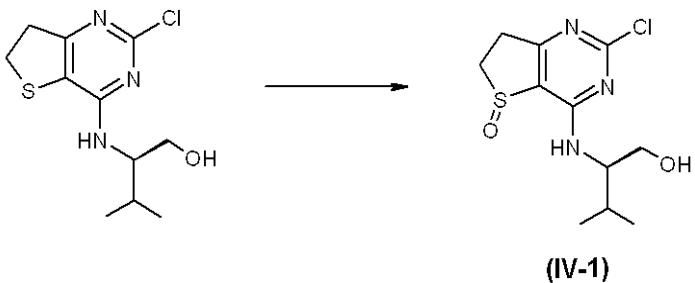
30

2 , 4 - ジクロロ - 6 , 7 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - d] ピリミジン (II) 7 . 2 g をジオキサン 3 6 m l 中に入れ、次いでジイソプロピルエチルアミン 1 8 m l 、次いで (R) - (-) - 2 - アミノ - 3 - メチル - 1 - ブタノール 6 . 1 g を加える。この反応混合物を 1 0 0 ℃ に加熱し、それ以上反応が起きなくなるまで加熱を続け、冷却後、蒸発乾燥させる。残留物を、超音波槽内で、石油エーテル / 酢酸エチル (9 : 1) 中で処理し、固体を吸引濾過し、乾燥させる。 (III - 1) 8 . 3 g を固体として得る。分析 H P L C (方法 A) : R T = 2 . 7 5 分

【0046】

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

【化34】



40

50

S - (-) - 1 , 1 ' - b i - 2 - ナフトール 4 . 1 g を、アルゴン下で、クロロホルム 15 ml 中に入れ、次いでチタン (IV) - イソプロポキシド 0 . 44 ml 及び水 0 . 54 ml を加える。この反応混合物を 1 時間、周辺温度で攪拌する。次いで、(III - 1) 4 . 1 g のジクロロメタン 107 ml 中懸濁液を加える。この反応混合物を - 2 に冷却し、30 分後、デカン中の 5 ~ 6 M の t e r t - ブチルヒドロペルオキシド 2 . 7 ml を滴加する。それ以上反応が起きなくなるまで、この反応混合物を - 2 で攪拌し、N H₄OH で塩基性にする。この生成物をジクロロメタンで抽出し、クロマトグラフィーで精製する (シリカゲル、酢酸エチル / メタノール 100 / 0 ~ 86 / 14)。2 . 45 g (IV - 1) を固体として得る。

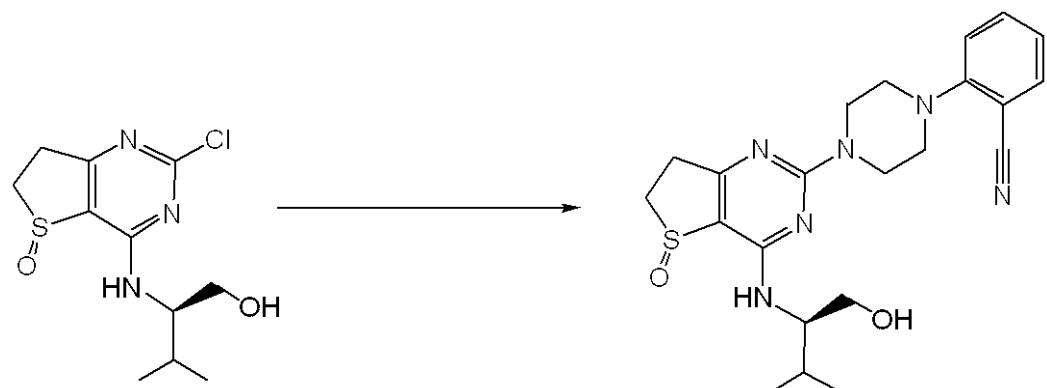
分析 HPLC - MS (方法 B) : RT = 0.98 分

10

[0 0 4 7]

1 . 1 . 3 2 - { 4 - [4 - ((R) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチルプロピルアミノ) - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピペラジン - 1 - イル } - ベンゾニトリル (例 2) :

【化 3 5】



20

例2

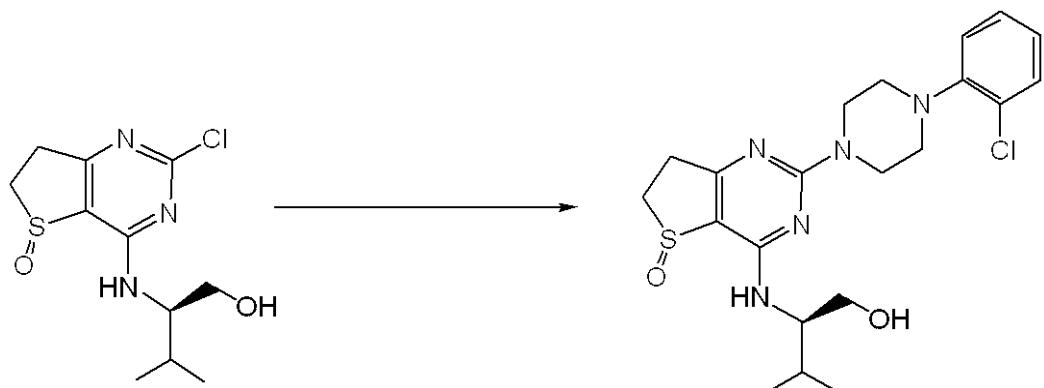
(IV-1) (0.1mmol) を、N-メチル-2-ピロリドン (NMP) 750 μl 及びジイソプロピルエチルアミン 50 μl 中に入れ、2-ピペラジン-1-イル-ベンゾニトリル (0.1mmol) の NMP 400 μl 中溶液と混合し、30 分間 120 °C でマイクロ波中で加熱する。次いで DMF 600 μL を加え、この反応液を分取 HPLC - MS (方法 A) で精製し、この生成物画分を凍結乾燥する。分析 HPLC - MS (方法 A) : RT = 1.73 分。

30

[0 0 4 8]

1 . 2 (R) - 2 - { 2 - [4 - (2 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 -イル] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - D] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 3 - メチルブタン - 1 - オールの合成 (例 4)

【化36】



10

例4

(IV-1) (1.1.2を参照) 及び1-(2-クロロフェニル)-ピペラジンから開始して、例2(1.1.3を参照)と同じように、例4を調製し、精製する。

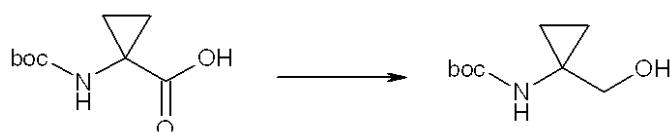
分析 HPLC-MS(方法A) : RT = 1.83分。

【0049】

1.3 (1-(2-[4-(2-クロロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-D]ピリミジン-4-イルアミノ)-シクロプロピル)-メタノールの合成(例7)

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

【化37】



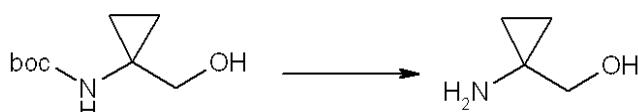
1-(BOC-アミノ)-シクロプロパンカルボン酸1gを、ジメトキシエタン20m1に溶解し、-70℃に冷却する。次いで、N-メチルモルホリン0.65m1を加え、クロロギ酸イソブチル0.71m1のジメトキシエタン5m1を滴加する。この反応混合物を-5℃に加熱する。沈殿物を吸引濾過する。溶出液を-15℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム0.303gをゆっくりと加える。次いで反応混合物を、30分間、周辺温度で攪拌し、水と混合し、生成物をジクロロメタンで抽出する。有機相を乾燥し、蒸発乾燥する。生成物1.04gを固体として得る。

¹H NMR(400MHz, DMSO) : 1.36(9H, s)、0.61(2H, t)、0.52(2H, t)。

【0050】

1.3.2 1-アミノシクロプロパンメタノール

【化38】



tert-ブチル(1-ヒドロキシメチルシクロプロピル)-カルバミダート1.04gを、ジオキサン5m1に入れ、ジオキサン(4モル/1)中HCl 12.5m1を滴加する。この反応混合物を周辺温度で15時間攪拌する。溶媒を半分の量まで蒸発させ、沈殿した固体を吸引濾過する。塩酸塩として生成物0.5gを得る。

¹H NMR(400MHz, DMSO) : 5.27(1H, t)、0.91(2H, t)、0.71(2H, t)。

20

30

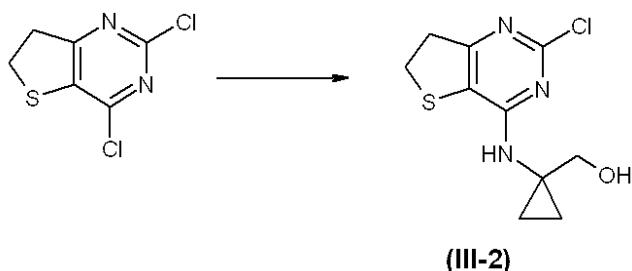
40

50

【0051】

1.3.3 [1-(2-クロロ-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-シクロプロピル]-メタノール(III-2)：

【化39】



10

(III-2)

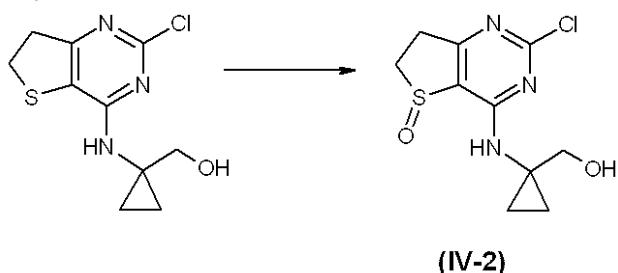
(III) 1.4 g を、ジオキサン 10 ml 中に入れ、次いで最初にジイソプロピルエチルアミン 3.6 ml を加え、次いで 1-アミノシクロプロパンメタノール 1 g (1.3.2 を参照) を加える。この反応混合物を、160 で加熱し、それ以上反応しなくなるまで加熱を続け、冷却後、蒸発させる。残留物を超音波槽内でシクロヘキサン / 酢酸エチル (4:1) で処理し、その固体を吸引濾過し、乾燥させる。1.24 g (III-2) を固体として得る。

分析 HPLC-MS (方法 B) : RT = 1.01 分。

【0052】

1.3.4 [1-(2-クロロ-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-シクロプロピル]-メタノール(IV-2)：

【化40】



20

(IV-2)

30

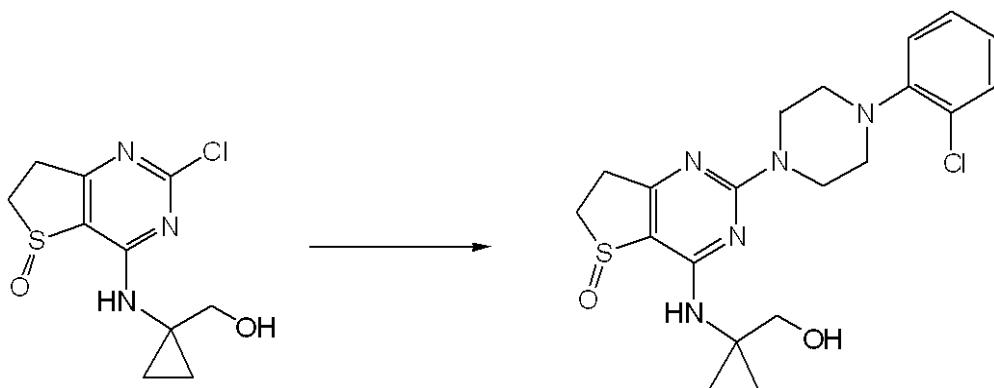
S-(-)-1,1'-biphenyl-2-ナフトール 0.28 g を、アルゴン下、クロロホルム 20 ml 中に入れ、次いでチタン(IV)-イソプロポキシド 0.14 ml 及び水 0.17 ml を加える。この反応混合物を周辺温度で 1 時間攪拌する。次いで、(III-2) 1.2 g のジクロロメタン 40 ml 及びメタノール 2 ml 中懸濁液を加える。この反応混合物を -5 に冷却し、30 分後デカン中の 5~6 M の tert-ブチルヒドロペルオキシド 0.91 ml を滴加する。この反応混合物を、-5 でさらに攪拌し、それ以上反応しなくなるまで攪拌を続け、NH₄OH で塩基性にする。この水相をジクロロメタンで洗浄し、凍結乾燥させる。(IV-2) 1 g を固体として得る。分析 HPLC-MS (方法 B) RT = 0.85 分。

40

【0053】

1.3.5 (1-{2-[4-(2-クロロフェニル)-ビペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-シクロプロピル)-メタノールの合成(例7)

【化41】



10

例7

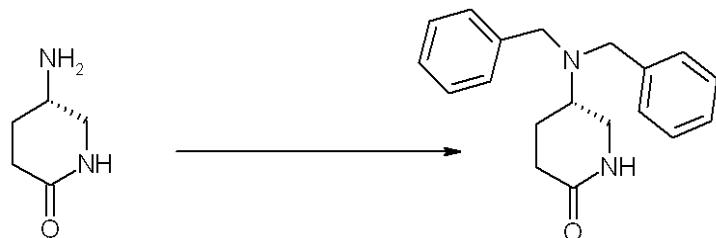
(IV-2) 及び 1-(2-クロロフェニル)-ピペラジンから開始して、例2(1.1.3を参照)と同じように、例7を調製し、精製する。分析HPLC-MS(方法A) : RT = 1.79分。

【0054】

1.4. (S)-5-{2-[4-(2-クロロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-D]ピリミジン-4-イルアミノ}-1-メチルピペリジン-2-オンの合成(例14)

1.4.1 (S)-5-ジベンジルアミノピペリジン-2-オン:

【化42】



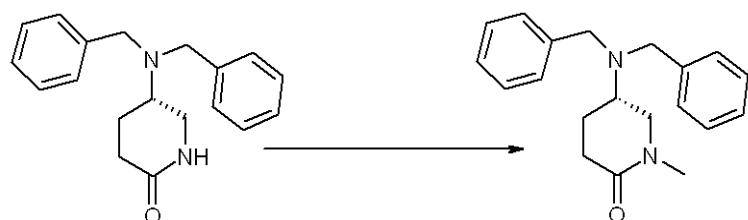
30

4-(S)-アミノ-デルタ-バレロラクタム塩酸塩0.600g、ベンジルプロミド0.970m1及び炭酸水素ナトリウム1.5gを、エタノール30m1中に懸濁する。次いでこの反応混合物を8時間80で攪拌し、次いで蒸発乾燥させる。残留物を水中に懸濁し、生成物をジクロロメタンで抽出し、クロマトグラフィーで精製する(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール100/0~95/5)。生成物0.500gを油として得る。分析HPLC-MS(方法A) : RT = 1.01分。

【0055】

1.4.2 (S)-5-ジベンジルアミノ-1-メチルピペリジン-2-オン:

【化43】



40

(S)-5-ジベンジルアミノピペリジン-2-オン0.500gをテトラヒドロフラン15m1中に懸濁する。氷浴で冷却しながら、カリウム-tert-ブトキシド0.175gを加える。次いでこの反応混合物を30分間周辺温度で攪拌する。氷浴で冷却しながら、ヨウ化メチル0.095m1を加える。次いで、反応混合物を48時間周辺温度で

50

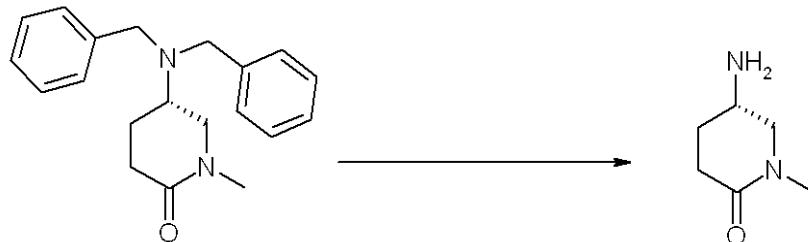
攪拌し、次いで飽和した NaCl 溶液と混合する。生成物を酢酸エチルで抽出する。生成物 0.450 g を油として得る。

分析 HPLC-MS (方法 B) : RT = 1.07 分。

【0056】

1.4.3 (S)-5-アミノ-1-メチルピペリジン-2-オン :

【化44】



10

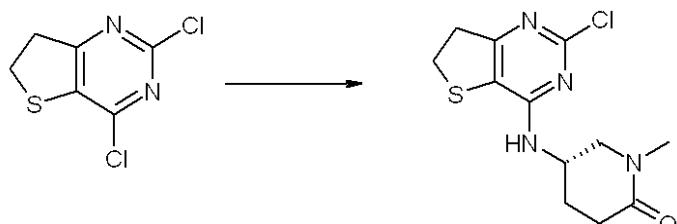
(S)-5-ジベンジルアミノ-1-メチルピペリジン-2-オン 0.450 g を、メタノール 25 ml 中に懸濁し、気圧 3 bar 及び温度 60 で、10% の Pd/C 0.150 g で水素化する。16 時間後、触媒を吸引濾過し、濾液を蒸発乾燥させる。生成物 0.190 g を油として得る。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) : 2.76 (3H, s)。

【0057】

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

【化45】



(III-3)

30

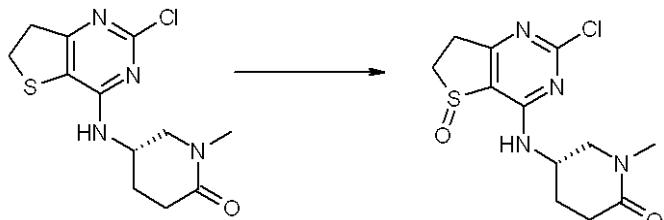
(II) 0.27 g をジオキサン 3 ml 中に入れ、次いで最初にジイソプロピルエチルアミン 0.45 ml を加え、続いて (S)-5-アミノ-1-メチルピペリジン-2-オン 0.25 g を加える。この反応混合物を 130 に加熱し、それ以上反応しなくなるまで加熱を続け、冷却後蒸発させる。生成物をジクロロメタンで抽出し、クロマトグラフィーで精製する (分取 HPLC、方法 A)。 (III-3) 0.26 g を固体として得る。

分析 HPLC-MS (方法 B) : RT = 1.06 分。

【0058】

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

【化46】



(IV-3)

40

S-(-)-1,1'-biphenyl-2-ナフトール 0.04 g を、アルゴン下、クロロホル

50

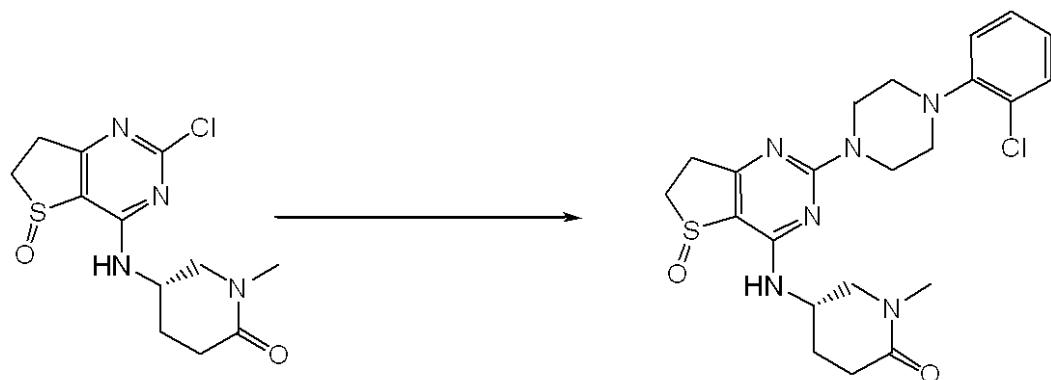
△ 5 m l 中に入れ、次いでチタン (IV) - イソプロポキシド 0.02 m l 及び水 0.025 m l を加える。この反応混合物を、1時間周辺温度で攪拌する。次いで (III-3) 0.2 g のジクロロメタン 4 m l 中懸濁液を加える。この反応混合物を、-5℃ に冷却し、20分後、デカン中の 5~6 M の tert - プチルヒドロペルオキシド 0.12 m l を滴加する。この反応混合物を、-5℃ でさらに攪拌し、それ以上反応しなくなるまで攪拌を続け、NH₄OH で塩基性にする。生成物をジクロロメタンで抽出し、クロマトグラフィーで精製する（シリカゲル、酢酸エチル / メタノール 100 / 0 ~ 60 / 40）。(IV-3) 0.09 g を固体として得る。

分析 HPLC-MS（方法 B）：R_T = 0.83 分。

【0059】

1.4.6 (S) - 5 - {2 - [4 - (2 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6,7 - ジヒドロ - 5H - 5⁴ - チエノ [3,2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ} - 1 - メチルピペリジン - 2 - オンの合成（例 14）：

【化 47】



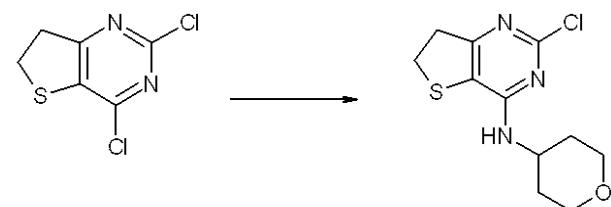
例14

(IV-3) 及び 1 - (2 - クロロフェニル) - ピペラジンから開始して、例 2 (1.1.3 を参照) と同じように、例 14 を調製し、精製する。分析 HPLC-MS（方法 A）：R_T = 1.75 分。

【0060】

1.5 {2 - [4 - (2 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6,7 - ジヒドロ - 5H - 5⁴ - チエノ [3,2 - d] ピリミジン - 4 - イル} - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - アミン（例 19）
1.5.1 (2 - クロロ - 6,7 - ジヒドロチエノ [3,2 - d] ピリミジン - 4 - イル) - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - アミン (III-4) :

【化 48】



(III-4)

(II) 0.68 g をジオキサン 6 m l 中に入れ、次いでジイソプロピルエチルアミン 1.72 m l、続いて 4 - アミノテトラヒドロピラン 0.6 g を加える。この反応混合物を、130℃ で加熱し、それ以上反応しなくなるまで加熱を続け、冷却後、蒸発させる。生成物を超音波槽内で、水で処理し、固体を吸引濾過し、乾燥させる。(III-4) 0.66 g を得る。分析 HPLC-MS（方法 B）：R_T = 1.08 分。

10

20

30

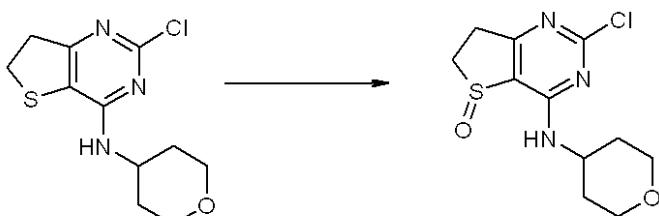
40

50

〔 0 0 6 1 〕

1 . 5 . 2 (2 - クロ口 - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - アミン (IV - 4) :

【化 4 9】



(IV-4)

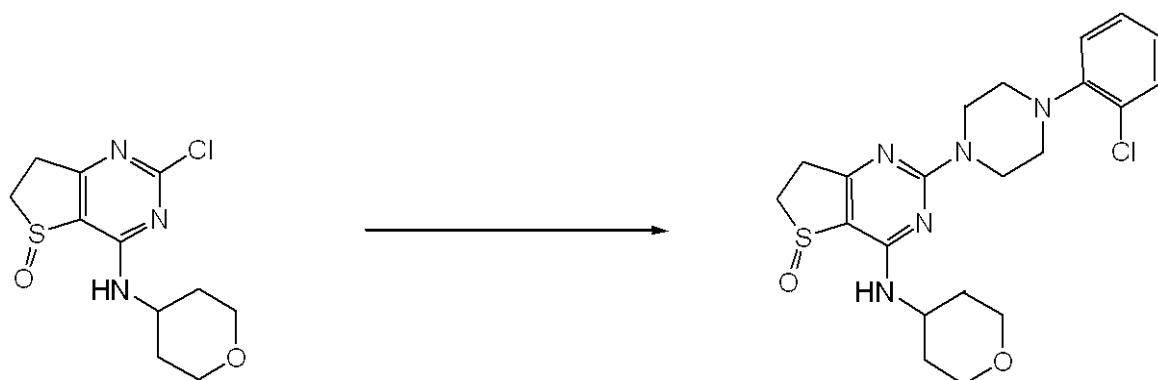
S - (-) - 1 , 1 ' - b i - 2 - ナフトール 0 . 1 4 g を、アルゴン下、クロロホルム 5 m l 中に入れ、次いでチタン (I V) - イソプロポキシド 0 . 0 7 2 m l 及び水 0 . 0 8 7 m l を加える。この反応混合物を 4 5 分間周辺温度で攪拌する。次いで、 (I I I - 4) 0 . 6 6 g のクロロホルム 2 5 m l 中懸濁液を加える。この反応混合物を、 - 1 0 に冷却し、6 0 分後、デカン中の 5 ~ 6 M の t e r t - ブチルヒドロペルオキシド 0 . 4 4 5 m l を滴加する。この反応混合物を、 - 1 0 から - 4 でさらに攪拌し、それ以上反応しなくなるまで攪拌を続け、水と混合する。この生成物をジクロロメタンで抽出し、クロマトグラフィーで精製する (シリカゲル、酢酸エチル / メタノール 1 0 0 / 0 から 8 0 / 2 0)。 (I V - 4) 0 . 4 2 g を固体として得る。

分析 HPLC - MS (方法 B) : RT = 0.94 分。

【 0 0 6 2 】

1.5.3 { 2 - [4 - (2 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - アミン (例 19) :

【化 5 0 】



例 19

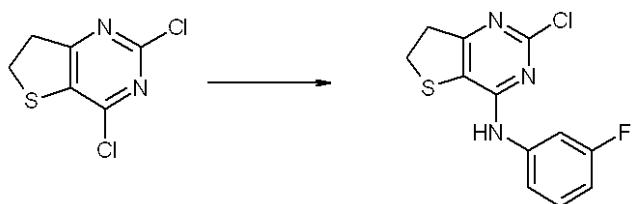
(IV-4) 及び 1-(2-クロロフェニル)-ピペラジンから開始して、例2(1.1.3を参照)と同じように、例19を調製し、精製する。分析HPLC-MS(方法A)：RT = 1.83分。

【 0 0 6 3 】

1. 6. (3-フルオロフェニル)-{2-[4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-D]ピリミジン-4-イル}-アミンの合成(例21)

1 . 6 . 1 (2 - クロロ - 6 , 7 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) - (3 - フルオロフェニル) - アミン (I I I - 5) :

【化51】



(III-5)

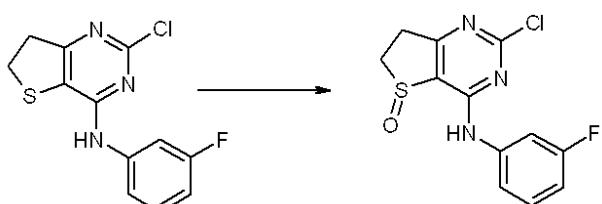
(II) 4 g を、ジメチルホルムアミド 15 mL 中に入れ、ジイソプロピルエチルアミン 4.5 mL と合わせ、次いで 3-フルオロアニリン 2.5 mL を加える。反応混合物を、120 °C で加熱し、それ以上反応しなくなるまで加熱を続け、冷却後、蒸発させる。残留物を水と混合する。この生成物をジクロロメタンで抽出し、クロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル / 酢酸エチル 80 / 20 から 60 / 40）で精製する。(III-5) 2.6 g を固体として得る。分析 HPLC (方法 A) : RT = 3.27 分

10

【0064】

1.6.2 2-クロロ-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル) - (3-フルオロフェニル) - アミン (IV-5) :

【化52】



(IV-5)

20

S - (-) - 1,1' - Bi - 2 - ナフトール 0.102 g を、アルゴン下で、クロロホルム 0.5 mL 中に入れ、次いでチタン (IV) - イソプロポキシド 0.052 mL 及び水 0.064 mL を加える。反応混合物を 45 分間、周辺温度で攪拌する。次いで、(III-5) 0.5 g のクロロホルム 25 mL 中懸濁液を加える。反応混合物を、-2 °C / -4 °C に冷却し、20 分後、デカン中の 5 ~ 6 M の tert - ブチルヒドロペルオキシド 0.323 mL を滴加する。この反応混合物を -2 / -4 °C でさらに攪拌し、それ以上反応しなくなるまで攪拌を続け、水と混合する。この生成物をジクロロメタンで抽出し、クロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン / メタノール 100 / 0 から 95 / 5）で精製する。(IV-5) 0.47 g を固体として得る。

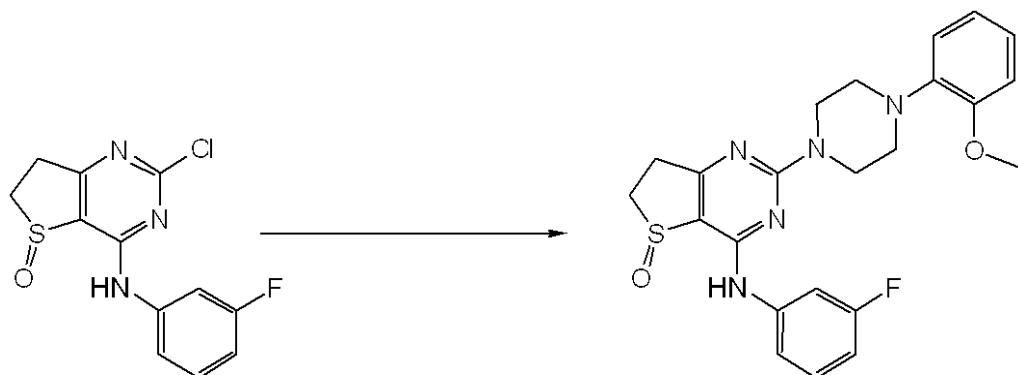
30

分析 HPLC - MS (方法 B) : RT = 1.15 分。

【0065】

1.6.3 {2 - [4 - (2 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6,7 - デヒドロ - 5H - 5⁴ - チエノ[3,2-d]ピリミジン - 4 - イル} - (3 - フルオロフェニル) - アミン (例 21) :

【化53】



10

例21

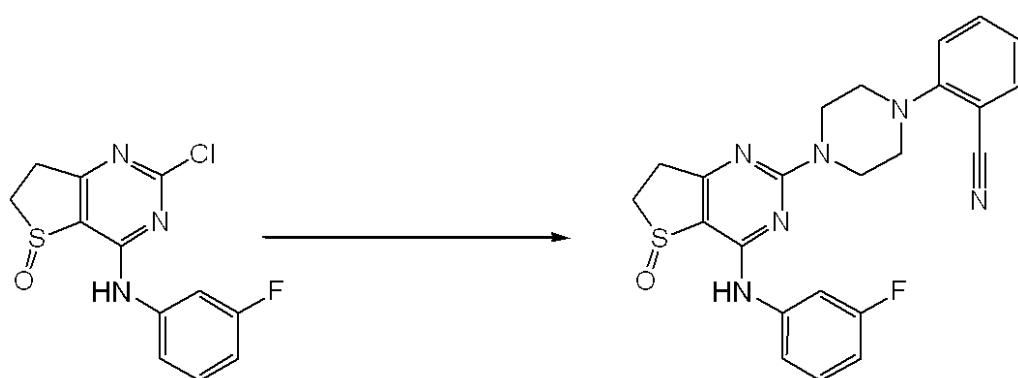
(IV-5) 及び 1-(2-メトキシフェニル)-ピペラジンから開始して、例2(1.1.3)と同じように、例21を調製し、精製する。分析HPLC-MS(方法A)：R_T = 1.84分。

【0066】

1.7.2-{4-[4-(3-フルオロフェニルアミノ)-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-D]ピリミジン-2-イル]-ピペラジン-1-イル}-ベンゾニトリルの合成(例22)

20

【化54】



30

例22

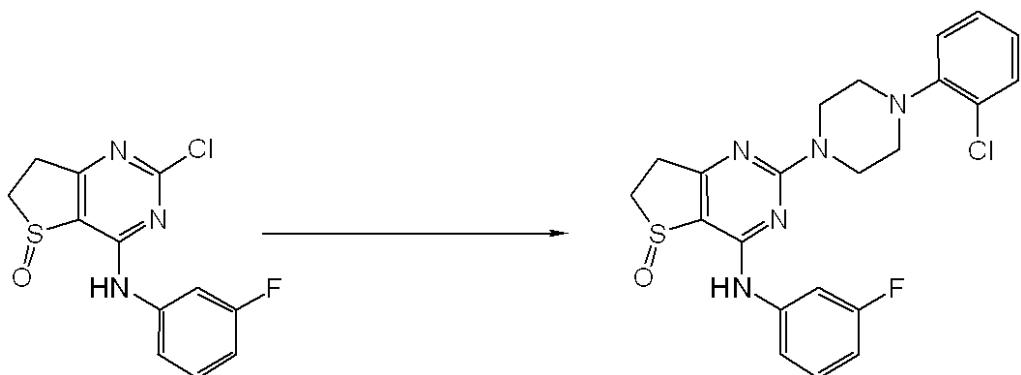
(IV-5)(1.6.2を参照)及び2-ピペラジン-1-イル-ベンゾニトリルから開始して、例2(1.1.3)と同じように、例22を調製し、精製する。分析HPLC-MS(方法A)：R_T = 2.16分。

【0067】

1.8.{2-[4-(2-クロロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-D]ピリミジン-4-イル}-(3-フルオロフェニル)-アミン(例24)

40

【化55】



10

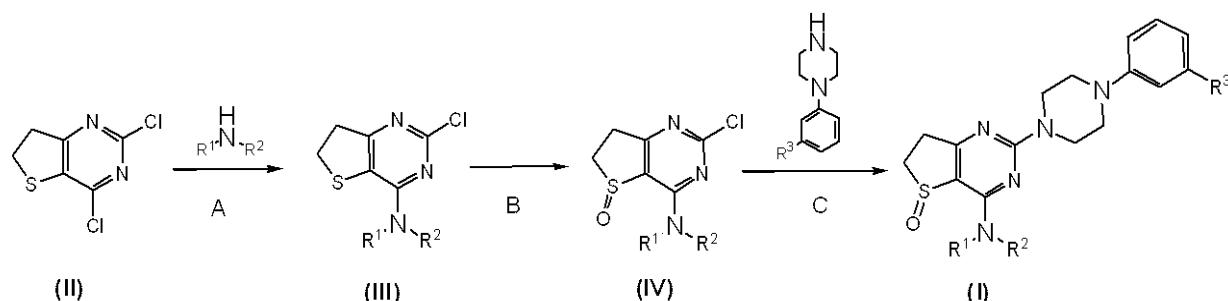
例24

(IV-5) (1.6.2を参照)及び1-(2-クロロフェニル)-ピペラジンから開始して、例2(1.1.3)と同じように、例24を調製し、精製する。分析HPLC-MS(方法A)：RT = 2.36分。

【0068】

合成スキーム2

【化56】



20

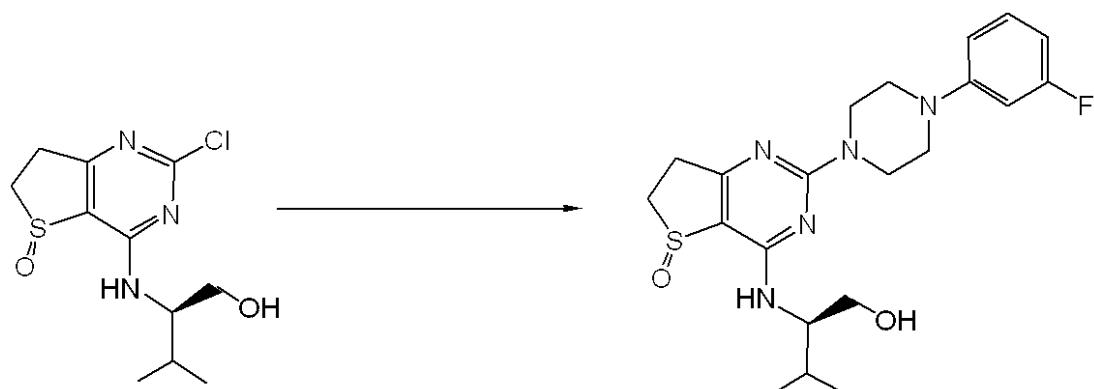
(II)の調製については、国際公開第06111549号を参考のこと。

30

【0069】

2.1 (R)-2-[2-[4-(3-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-4⁴-チエノ[3,2-D]ピリミジン-4-イルアミノ]-3-メチルブタン-1-オールの合成(例27)

【化57】



40

例27

(IV-1) (1.1.2を参照)及び1-(3-フルオロフェニル)-ピペラジンから開始して、例2(1.1.3を参照)と同じように、例27を調製し、精製する。分析

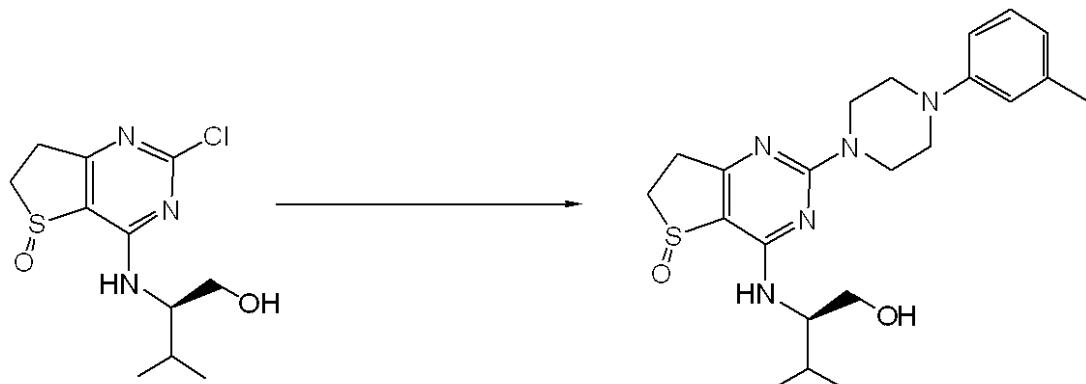
50

HPLC-MS(方法A)：R_T = 1.78分。

【0070】

2.2 (R)-3-メチル-2-[5-オキソ-2-(4-m-トリルピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-D]ピリミジン-4-イルアミノ]-ブタン-1-オールの合成(例30)

【化58】



10

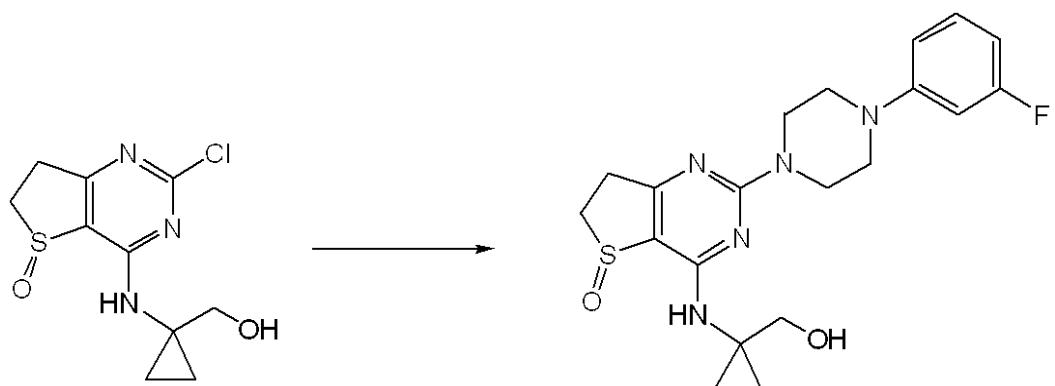
例30

(IV-1)(1.1.2を参照)及び1-m-トリルピペラジンから開始して、例2(1.1.3を参照)と同じように、例30を調製し、精製する。分析HPLC-MS(方法A)：R_T = 1.73分。

【0071】

2.3 {2-[4-(3-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-D]ピリミジン-4-イルアミノ}-シクロプロピル-メタノールの合成(例32)

【化59】



30

例32

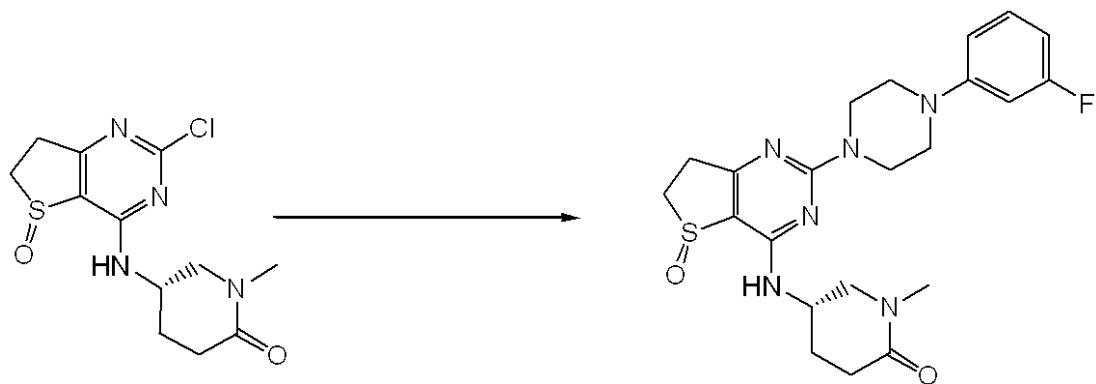
(IV-2)(1.3.4を参照)及び1-(3-フルオロフェニル)-ピペラジンから開始して、例2(1.1.3を参照)と同じように、例32を調製し、精製する。分析HPLC-MS(方法A)：R_T = 1.73分。

【0072】

2.4 (S)-5-{2-[4-(3-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-D]ピリミジン-4-イルアミノ}-1-メチルピペリジン-2-オンの合成(例37)

40

【化60】



10

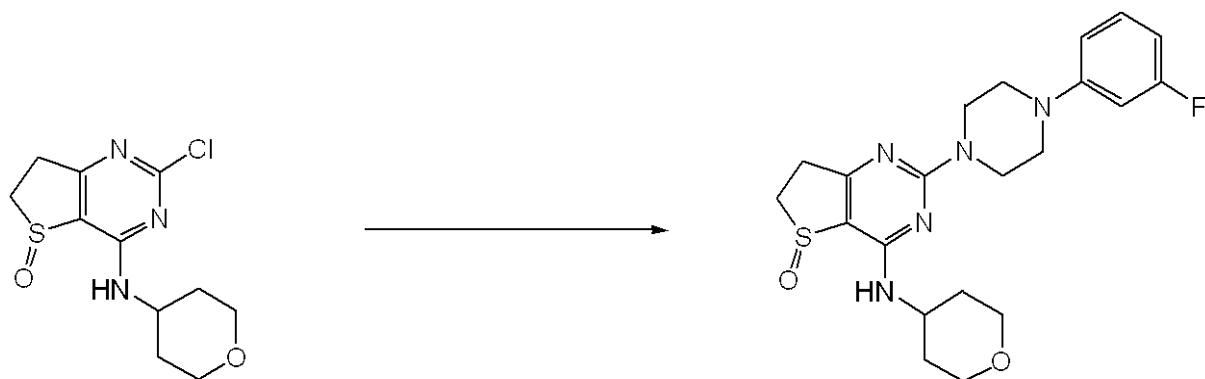
例37

(IV-3) (1.5.2を参照) 及び1-(3-フルオロフェニル)-ピペラジンから開始して、例2(1.1.3を参照)と同じように、例37を調製し、精製する。分析HPLC-MS(方法A)：RT = 1.71分。

【0073】

2.5 {2-[4-(3-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-D]ピリミジン-4-イル}-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アミンの合成(例42)

【化61】



20

30

例42

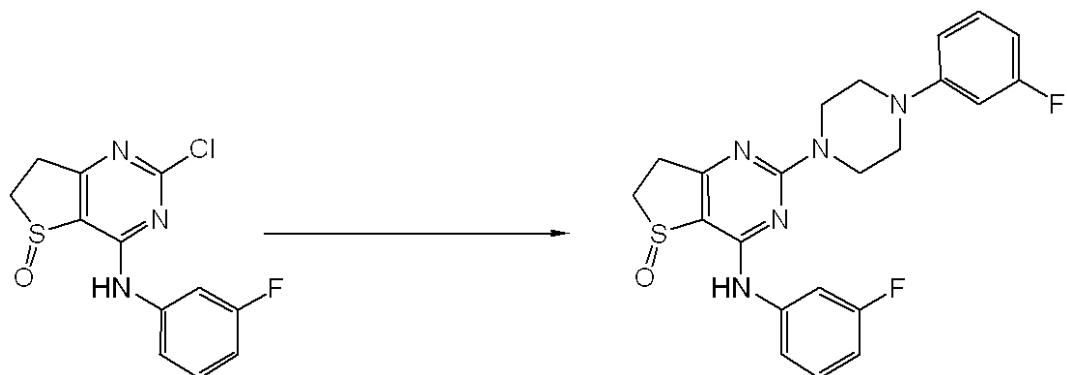
(IV-4) (1.5.2を参照) 及び1-(3-フルオロフェニル)-ピペラジンから開始して、例2(1.1.3を参照)と同じように、例42を調製し、精製する。分析HPLC-MS(方法A)：RT = 1.78分。

【0074】

2.6 (3-フルオロフェニル)-{2-[4-(3-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-D]ピリミジン-4-イル}-アミンの合成(例47)

40

【化62】



10

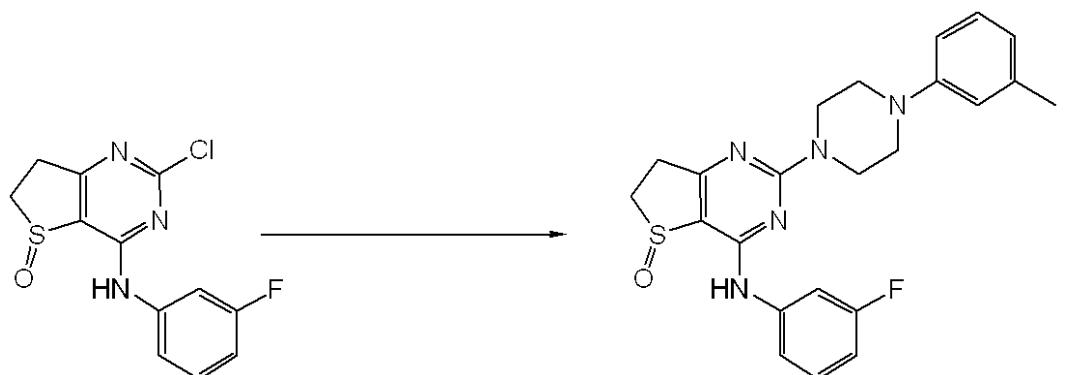
例47

(IV-5) (1.6.2を参照) 及び1-(3-フルオロフェニル)-ピペラジンから開始して、例2(1.1.3)と同じように、例47を調製し、精製する。分析HPLC-MS(方法A)：R_T = 2.24分。

【0075】

2.7 (3-フルオロフェニル)-[5-オキソ-2-(4-m-トリルピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-D]ピリミジン-4-イル]-アミンの合成(例50)

【化63】



20

30

例50

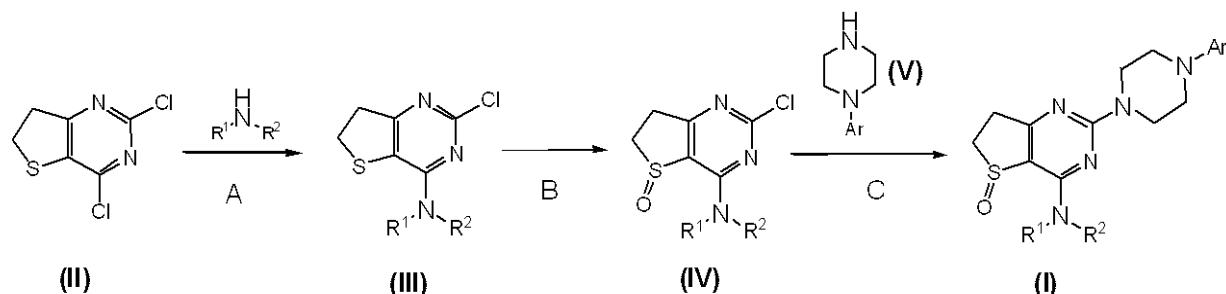
(IV-5) (1.6.2を参照) 及び1-m-トリルピペラジンから開始して、例2(1.1.3)と同じように、例50を調製し、精製する。分析HPLC-MS(方法A)：R_T = 2.05分。

【0076】

合成スキーム3

40

【化64】



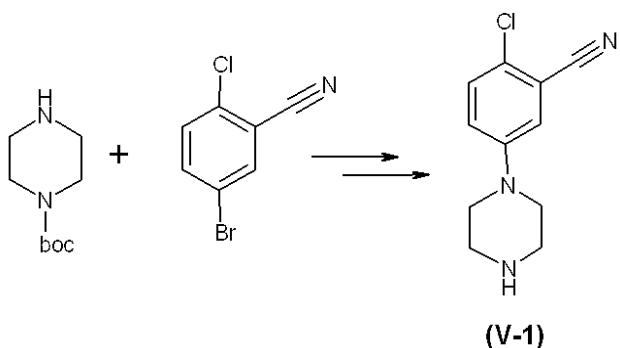
(II)の調製については、国際公開第06111549号を参照のこと。

10

【0077】

3.1 2-クロロ-5-{4-[4-((R)-1-ヒドロキシメチル-2-メチル-プロピルアミノ)-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-D]ピリミジン-2-イル]-ピペラジン-1-イル}-ベンゾニトリルの合成(例53)
3.1.1 2-クロロ-5-ピペラジン-1-イル-ベンゾニトリル(V-1)

【化65】



20

tert-ブチルピペラジン-1-カルバミデート0.200g、5-プロモ-2-クロルベンゾニトリル0.235g、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)0.013g、rac-BINAP 0.018g及びナトリウム-tert-ブトキシド0.145gを、無水の、脱気したトルエン5m1中に懸濁し、アルゴン下で、80で加熱し、それ以上反応しなくなるまで加熱を続ける。反応混合物を、濾過セライトを介して濾過し、塩化ナトリウム飽和溶液と混合する。この生成物を酢酸エチルで抽出し、乾燥させ、乾燥蒸発させる。tert-ブチル4-(4-クロロ-3-シアノフェニル)-ピペラジン-1-カルバミデート0.450gを油として得る。得た生成物及びトリフルオロ酢酸2m1をジクロロメタン3m1中に懸濁する。この反応混合物を周辺温度で攪拌し、それ以上反応しなくなるまで攪拌を続け、次いで蒸発乾燥させる。残留物をジエチルエーテル中に懸濁し、固体を吸引濾過する。(V-1) 0.300gをトリフルオロ酢酸として得る。

30

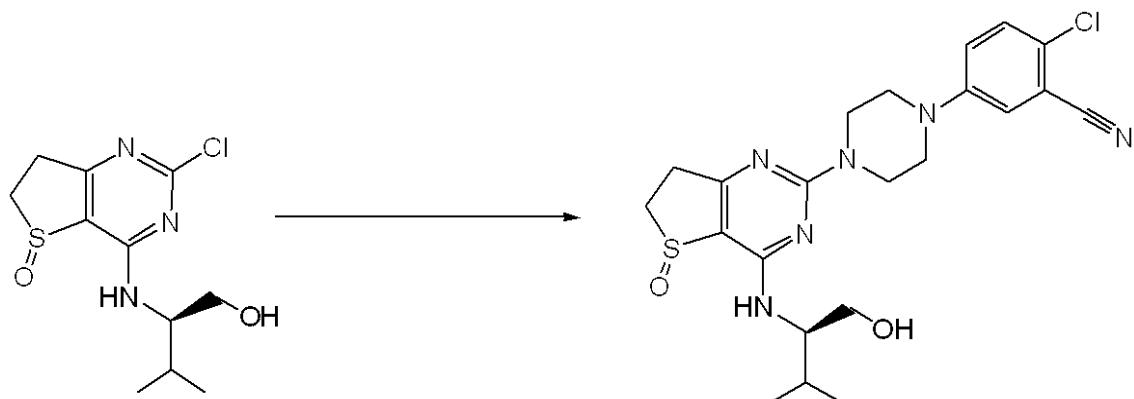
分析HPLC-MS(方法B): RT = 1.02分。

【0078】

40

3.1.2 2-クロロ-5-{4-[4-((R)-1-ヒドロキシメチル-2-メチル-プロピルアミノ)-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル]-ピペラジン-1-イル}-ベンゾニトリル(例53)

【化66】



10

例53

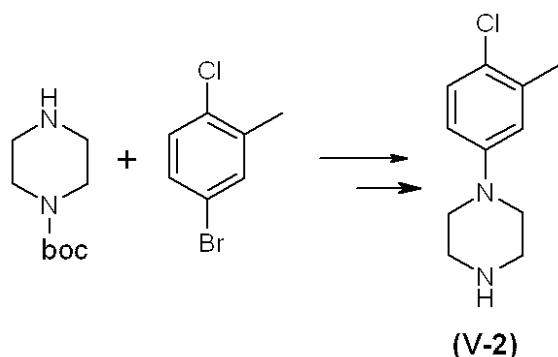
(IV-1) (1.1.2を参照)及び(V-1) (3.1.1を参照)から開始して、例2(1.1.3を参照)と同じように、例53を調製し、精製してもよい。分析HPLC-MS(方法B)：RT = 1.28分。

【0079】

3.2 (R)-2-[2-[4-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-D]ピリミジン-4-イルアミノ]-3-メチルブタン-1-オールの合成(例54)
3.2.1 1-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-ピペラジン(V-2)

20

【化67】



30

tert-ブチルピペラジン-1-カルバミデート0.200g及び5-ブロモ-2-クロロトルエン0.145mLから開始して、(V-1) (3.1.1を参照)と同じように、1-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-ピペラジン0.245gをトリフルオロ酢酸として得る。

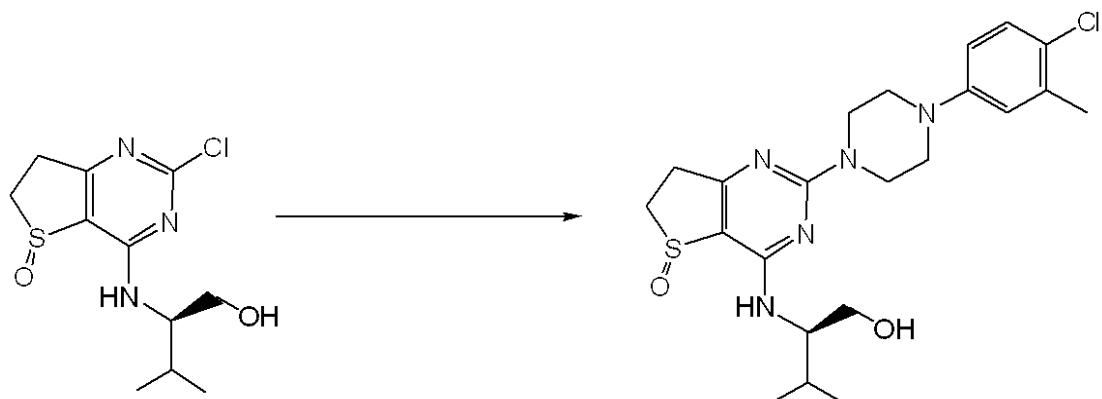
分析HPLC-MS(方法B)：RT = 1.11分

【0080】

3.2.2 (R)-2-[2-[4-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-3-メチルブタン-1-オール(例54)

40

【化68】



10

例54

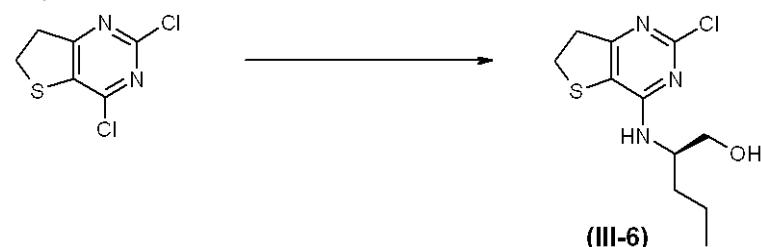
(IV-1) (1.1.2を参照)及び(V-2) (3.2.2を参照)から開始して、例2(1.1.3を参照)と同じように、例54を調製してもよい。分析HPLC-MS(方法B)：RT = 1.32分。

【0081】

3.3 (R)-2-[2-[4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-D]ピリミジン-4-イルアミノ]-ペンタン-1-オールの合成(例56)
3.3.1 (R)-2-(2-クロロ-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-ペンタン-1-オール(III-6)

20

【化69】



30

(II) 1.4 gをジオキサン9mlに入れ、次いでジイソプロピルエチルアミン3.5ml、続いてD-ノルバリノール(norvalinol)0.9 gを加える。反応混合物をマイクロ波中で、120°で加熱し、それ以上反応しなくなるまで加熱を続け、冷却後、蒸発乾燥させる。超音波槽内で、残留物を石油エーテル/酢酸エチル(9:1)で処理し、この固体を吸引濾過し、乾燥させる。(III-6) 1.5 gを固体として得る。

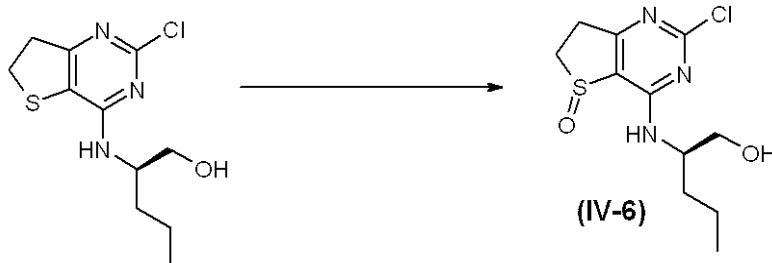
¹H NMR (400MHz, DMSO) : 4.67 (1H, t), 0.86 (3H, t)。

【0082】

3.3.2 (R)-2-(2-クロロ-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-ペンタン-1-オール(IV-6)：

40

【化70】



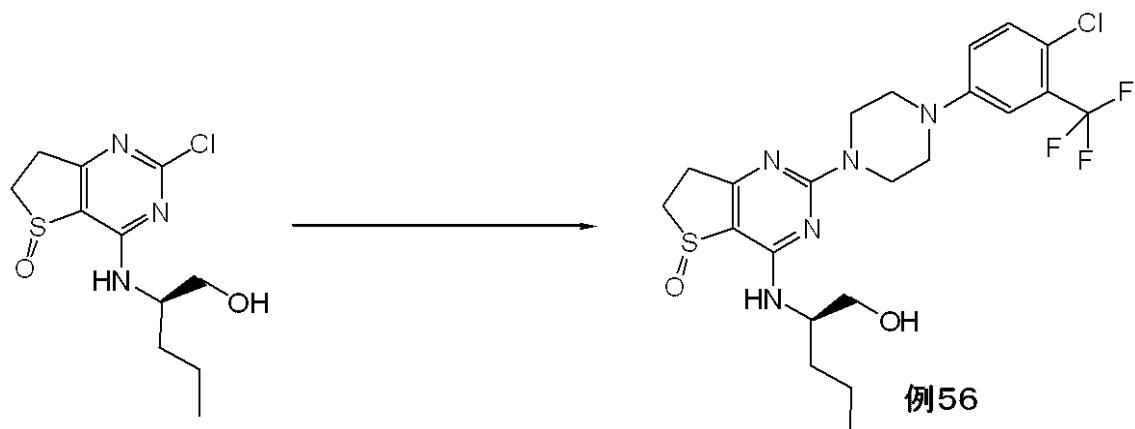
S - (-) - 1 , 1 ' - B i - 2 - ナフトール 0 . 3 g を、アルゴン下で、クロロホルム 5 m l 中に入れ、次いでチタン (IV) - イソプロポキシド 0 . 1 5 m l 及び水 0 . 1 9 m l を加える。反応混合物を 1 時間周辺温度で攪拌する。次いで、 (I I I - 6) 1 . 4 g のジクロロメタン 2 0 m l 中懸濁液を加える。反応混合物を - 5 に冷却し、30 分後、デカン中 5 ~ 6 M の t e r t - ブチルヒドロペルオキシド 0 . 9 5 m l を滴加する。反応混合物を - 5 でさらに攪拌し、それ以上反応しなくなるまで攪拌を続け、N H ₄ O H で塩基性にする。この生成物をジクロロメタンで抽出し、クロマトグラフィー (酢酸エチル / メタノール 1 0 0 / 0 から 8 0 / 2 0) で精製する。 (IV - 6) 1 . 1 7 g を固体として得る。

分析 H P L C (方法 A) : R T = 2 . 4 1 分。

【0083】

3 . 3 . 3 (R) - 2 - { 2 - [4 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - ペンタン - 1 - オール (例 5 6)

【化71】

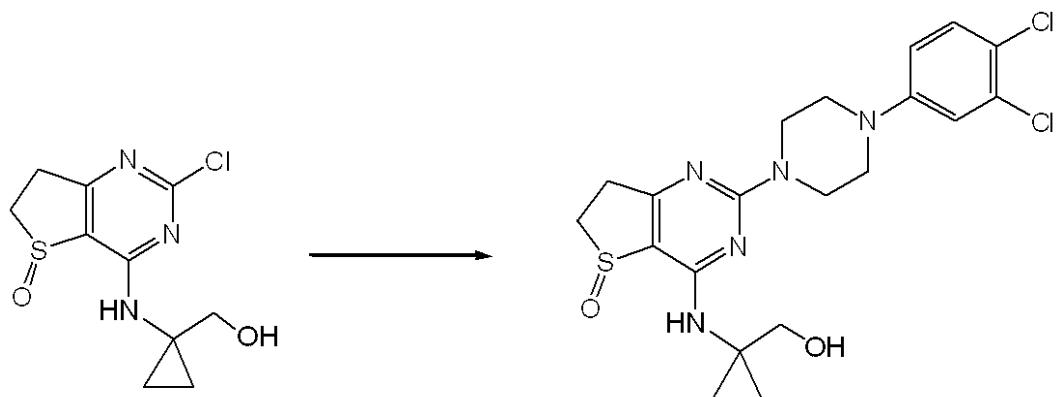


(IV - 6) 0 . 2 g (3 . 3 . 2 を参照) を、ジオキサン 4 m l 及びジイソプロピルエチルアミン 0 . 2 4 m l 中に入れ、1 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - ピペラジン 0 . 2 g と混合する。反応混合物を、マイクロ波中で、130 で加熱し、それ以上反応しなくなるまで加熱を続け、水と混合する。この生成物をジクロロメタンで抽出し、クロマトグラフィー (シリカゲル酢酸エチル / メタノール 1 0 0 / 0 から 9 5 / 5) で精製する。例 5 6 、 0 . 0 3 5 g を固体として得る。分析 H P L C - M S (方法 B) : R T = 1 . 3 5 分。

【0084】

3 . 4 (1 - { 2 - [4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - 5 ⁴ - チエノ [3 , 2 - D] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - シクロプロピル) - メタノールの合成 (例 5 7)

【化72】



10

例57

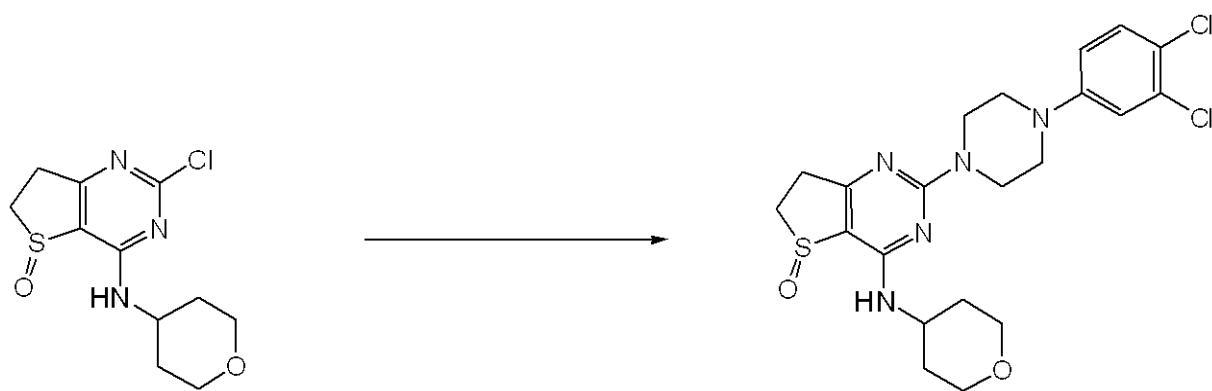
(IV-2) 0.15 g (1.3.4を参照) をジオキサン 2.5 ml 及びジイソプロピルエチルアミン 0.26 ml 中に入れ、1-(3,4-ジクロロフェニル)-ピペラジン 0.23 g と混合する。反応混合物を、マイクロ波中で、120 で加熱し、それ以上反応しなくなるまで加熱を続け、水と混合する。沈殿した固体を吸引濾過し、乾燥させる。例57、0.23 g を固体として得る。分析 HPLC-MS (方法B) : RT = 1.23分。

20

【0085】

3.5 {2-[4-(3,4-ジクロロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-D]ピリミジン-4-イル}-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アミンの合成 (例58)

【化73】



30

例58

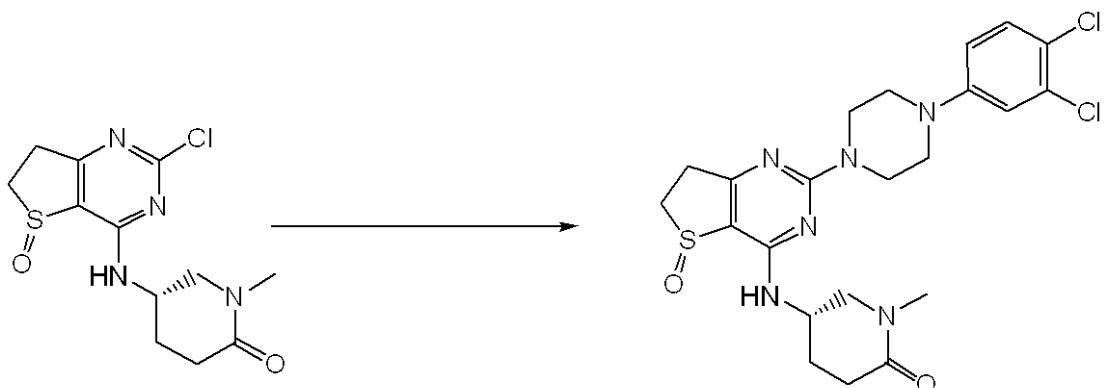
(IV-4) 0.2 g (1.5.2を参照) 及び 1-(3,4-ジクロロフェニル)-ピペラジン 0.32 g から開始して、例57 (3.4を参照) と同じように、例58、0.25 g を得る。分析 HPLC-MS (方法B) : RT = 1.28分

40

【0086】

3.6 (S)-5-{2-[4-(3,4-ジクロロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-D]ピリミジン-4-イルアミノ}-1-メチルピペリジン-2-オンの合成 (例59)

【化74】



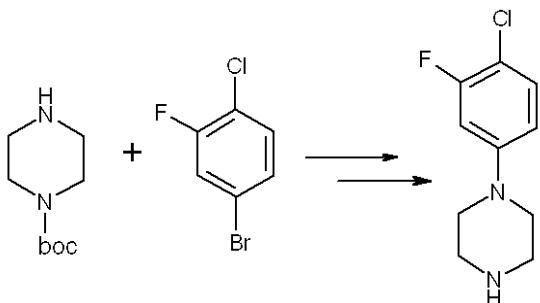
例59

(IV-3) 0.2 g (1.4.5を参照) 及び 1-(3,4-ジクロロフェニル)-ピペラジン 0.18 g から開始して、例57(参照3.4を参照)と同じように、例59、0.28 g を得る。分析HPLC-MS(方法B)：RT = 1.23分

【0087】

3.7 (R)-2-[2-[4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-D]ピリミジン-4-イルアミノ]-3-メチルブタン-1-オールの合成(例60) 1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-ピペラジン(V-3)

【化75】



(V-3)

tert-ブチルピペラジン-1-カルバミデート 0.500 g、4-ブロモ-1-クロロ-2-フルオロベンゼン 0.562 g、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) 0.077 g、rac-BINAP 0.075 mg、ナトリウム-tert-ブトキシド 0.361 g 及び 1,4,7,10,13,16-ヘキサオキサシクロオクタデカン 0.994 mg を、無水の脱気したテトラヒドロフラン 10 ml 中に懸濁させ、アルゴン下で、周辺温度で攪拌し、それ以上反応しなくなるまで攪拌を続ける。反応混合物を水と混合し、この生成物をジクロロメタンで抽出し、クロマトグラフィー(分取HPLC、方法A)で精製する。tert-ブチル4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-カルバミデート 0.320 g を得る。得た生成物を(V-1)(3.1.1を参照)と同じようにさらに処理する。(V-3) 0.330 g を、トリフルオロ酢酸として得る。分析HPLC-MS(方法B)：RT = 1.06分。

【0088】

3.7.2 (R)-2-[2-[4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-3-メチルブタン-1-オール

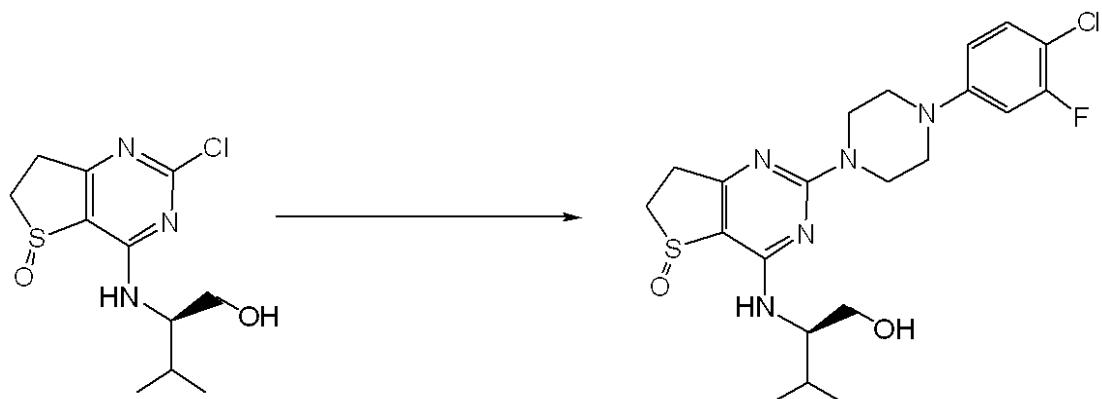
10

20

30

40

【化76】



10

例60

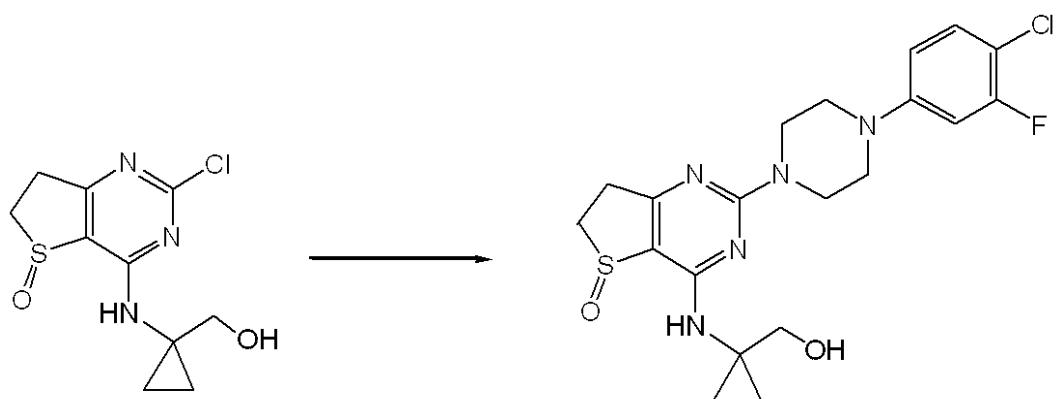
(IV-1) (1.1.2を参照) 0.05g 及び (V-3) (3.7.1を参照) 0.06g から開始して、例57(3.4を参照)と同じように、例60、0.06gを得る。

分析 HPLC-MS(方法B) : RT = 1.25分。

【0089】

3.8 {2-[4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-D]ピリミジン-4-イルアミノ}-シクロプロピル)-メタノールの合成(例61)

【化77】



20

30

例61

(IV-2) (1.3.4を参照) 0.05g 及び (V-3) (3.7.1を参照) 0.06g から開始して、例57(3.4を参照)と同じように、例61、0.07gを得る。

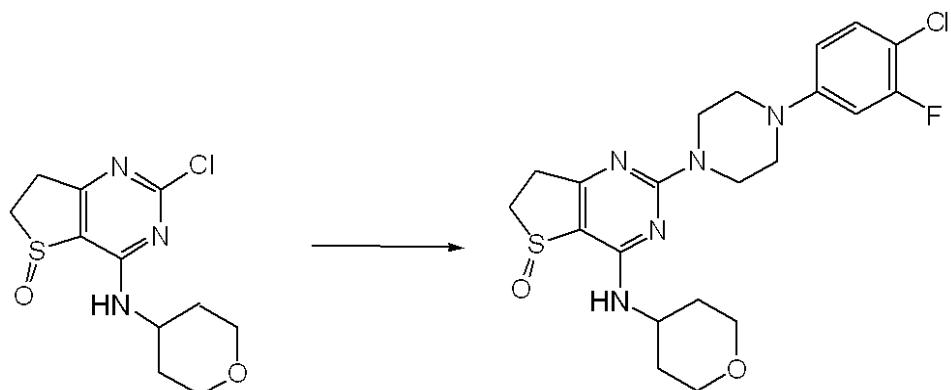
分析 HPLC-MS(方法B) : RT = 1.22分。

【0090】

3.9 {2-[4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-D]ピリミジン-4-イル}-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アミンの合成(例62)

40

【化78】



10

例62

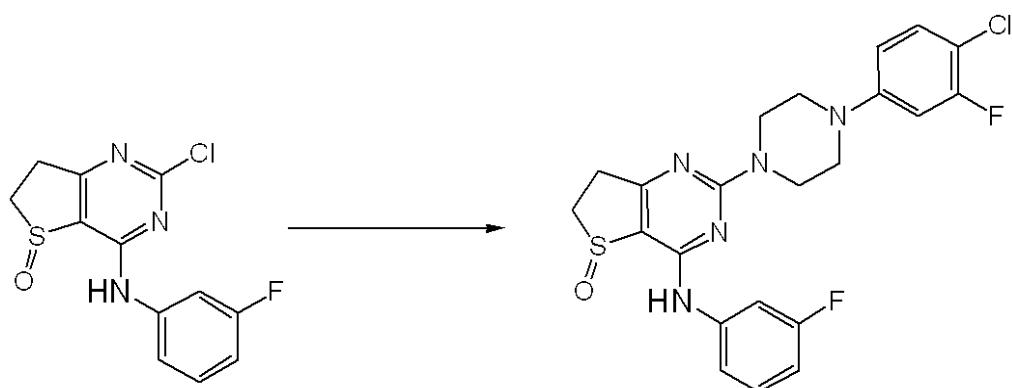
(IV-4) (1.5.2を参照) 0.05g 及び (V-3) (3.7.1を参照) 0.06g から開始して、例57 (3.4を参照) と同じように、例62、0.06gを得る。

分析 HPLC-MS (方法B) : RT = 1.25分。

【0091】

3.10 {2-[4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-D]ピリミジン-4-イル}-(3-フルオロフェニル)-アミンの合成 (例63) 20

【化79】



30

例63

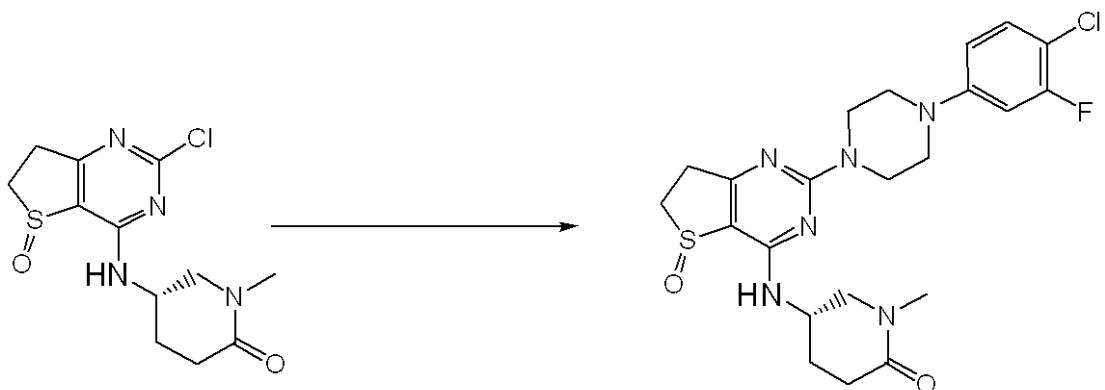
(IV-5) (1.6.2を参照) 0.05g 及び (V-3) (3.7.1を参照) 0.06g から開始して、例57 (3.4を参照) と同じように、例63、0.07gを得る。

分析 HPLC-MS (方法B) : RT = 1.47分。

【0092】

3.11 (S)-5-{2-[4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-D]ピリミジン-4-イルアミノ}-1-メチルピペリジン-2-オンの合成 (例64) 40

【化80】



10

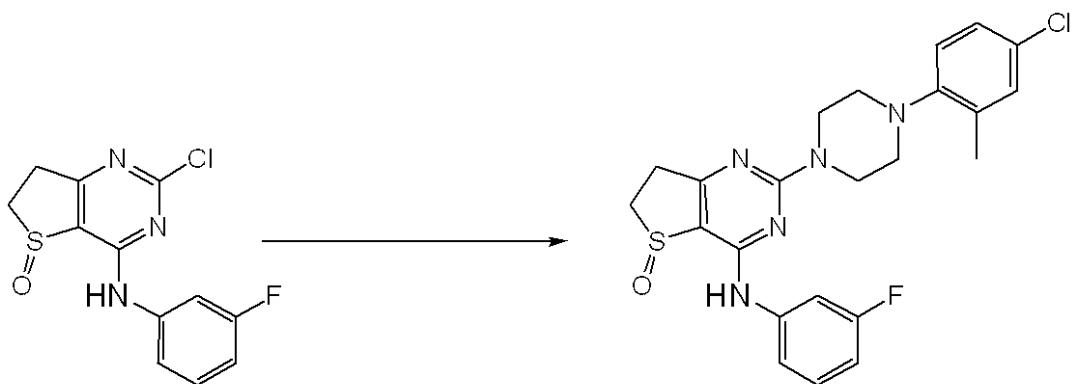
例64

(IV-3) (1.4.5を参照) 0.05g 及び (V-3) (3.7.1を参照) 0.06g から開始して、例57 (3.4を参照) と同じように、例64、0.02g を調製する。この生成物を、クロマトグラフィー (分取HPLC、方法B) で精製する。分析HPLC-MS (方法B) : RT = 1.18分。

【0093】

3.12 {2-[4-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-D]ピリミジン-4-イル}-(3-フルオロフェニル)-アミンの合成 (例67)

【化81】



20

30

例67

(IV-5) (1.6.2を参照) 及び 1-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-ピペラジンから開始して、例2 (1.1.3を参照) と同じように、例67を調製し、精製する。

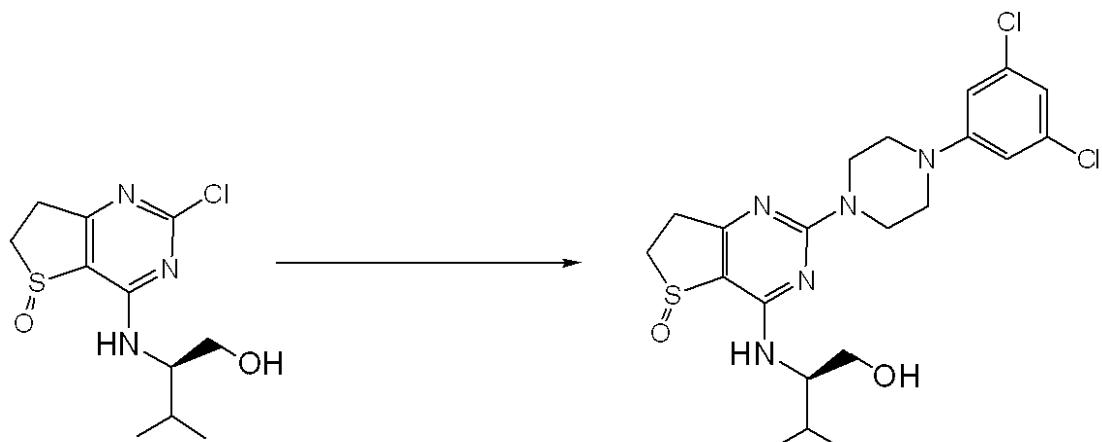
分析HPLC-MS (方法A) : RT = 2.51分。

40

【0094】

3.13 (R)-2-{2-[4-(3,5-ジクロロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-D]ピリミジン-4-イルアミノ}-3-メチルブタン-1-オールの合成 (例68)

【化82】



10

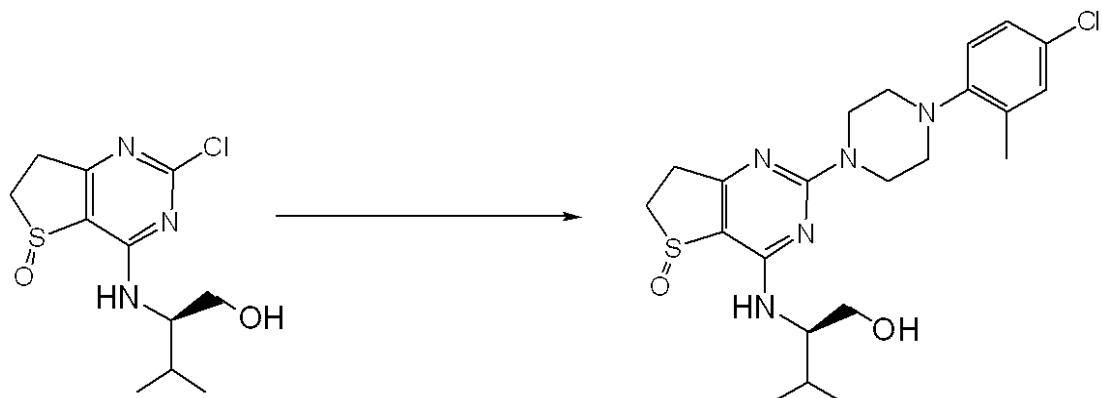
例68

(IV-1) (1.1.2を参照) 及び 1-(3,5-ジクロロフェニル)-ピペラジンから開始して、例2(1.1.3を参照)と同じように、例68を調製し、精製する。
分析 HPLC-MS(方法A) : RT = 1.97分。

【0095】

3.14 (R) - 2 - { 2 - [4 - (4 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - D] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 3 - メチルブタン - 1 - オールの合成(例75) 20

【化83】



30

例75

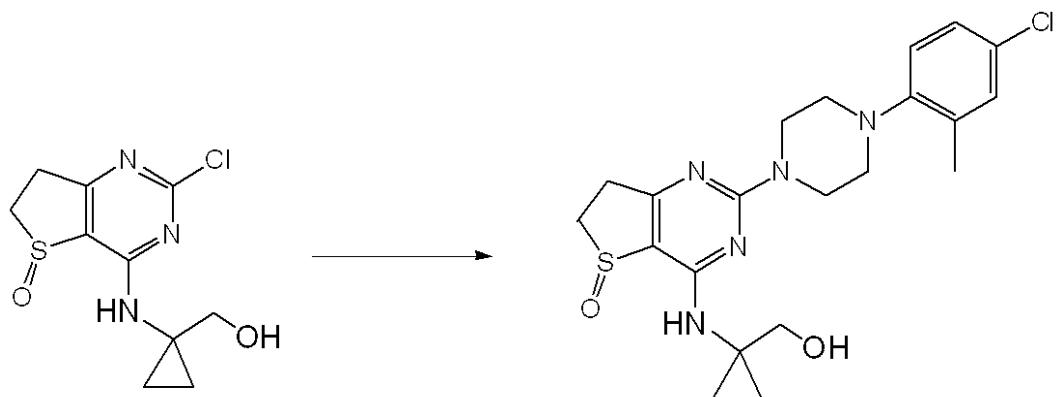
(IV-1) (1.1.2を参照) 及び 1-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-ピペラジンから開始して、例2(1.1.3を参照)と同じように、例75を調製し、精製する。

分析 HPLC-MS(方法A) : RT = 1.93分。 40

【0096】

3.15 (1 - { 2 - [4 - (4 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - 5⁴ - チエノ [3 , 2 - D] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - シクロプロピル) - メタノールの合成(例81)

【化84】



10

例81

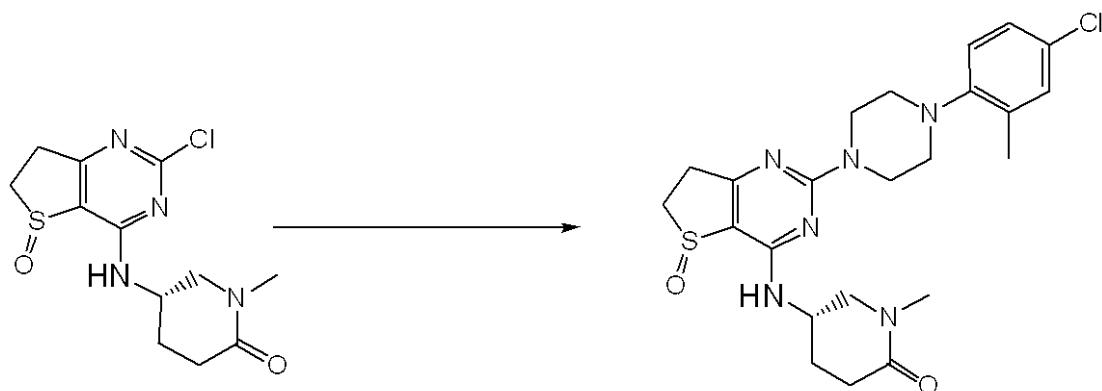
(IV-2) (1.3.4を参照) 及び1-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-ピペラジンから開始して、例2(1.1.3を参照)と同じように、例81を調製し、精製する。

分析 HPLC-MS(方法A) : RT = 1.91分。

【0097】

3.16 (S)-5-{2-[4-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-D]ピリミジン-4-イルアミノ}-1-メチルピペリジン-2-オンの合成(例90)

【化85】



20

30

例90

(IV-3) (1.4.5を参照) 及び1-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-ピペラジンから開始して、例2(1.1.3を参照)と同じように、例90を調製し、精製する。

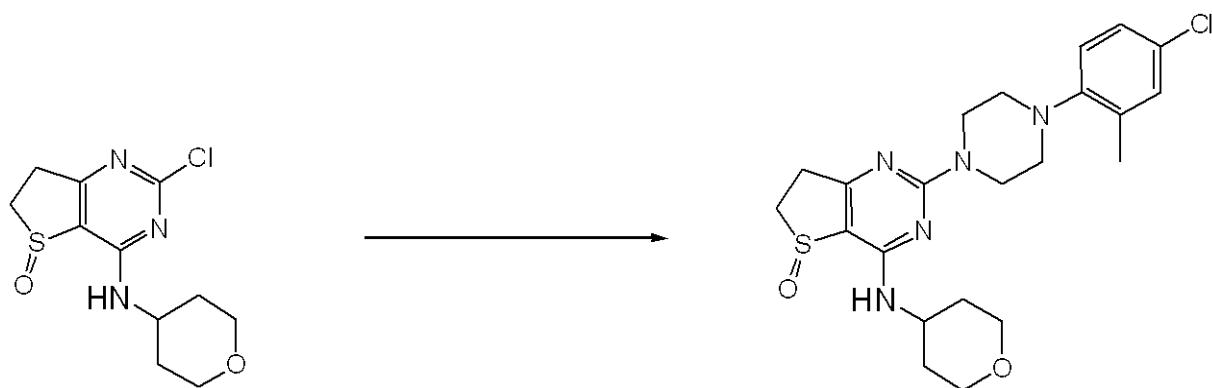
分析 HPLC-MS(方法A) : RT = 1.86分。

【0098】

3.17 {2-[4-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-D]ピリミジン-4-イル}-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アミンの合成(例98)

40

【化86】



例98

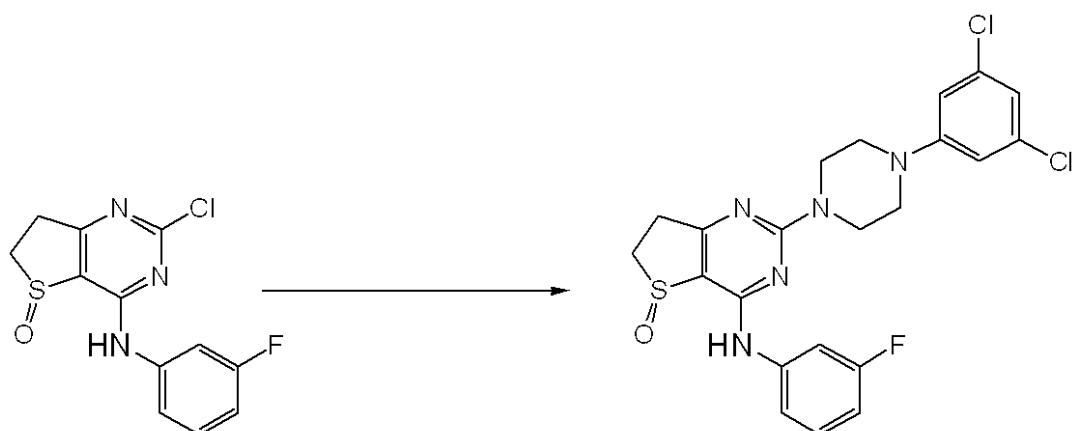
(IV-4) (1.5.2を参照) 及び1-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-ピペラジンから開始して、例2(1.1.3を参照)と同じように、例98を調製し、精製する。

分析 HPLC-MS(方法A) : RT = 1.94分。

【0099】

3.18 {2-[4-(3,5-ジクロロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-D]ピリミジン-4-イル}-(3-フルオロフェニル)-アミンの合成(例99)

【化87】



例99

(IV-5) (1.6.2を参照) 及び1-(3,5-ジクロロフェニル)-ピペラジンから開始して、例2(1.1.3を参照)と同じように、例99を調製し、精製する。

分析 HPLC-MS(方法A) : RT = 2.58分。

【0100】

3.19 {2-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-D]ピリミジン-4-イル}-(3-フルオロフェニル)-アミンの合成(例100)

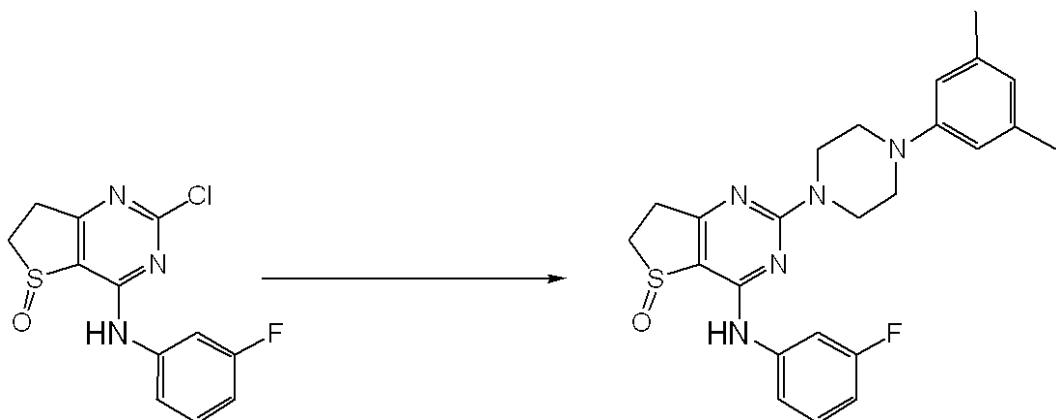
10

20

30

40

【化88】



10

例100

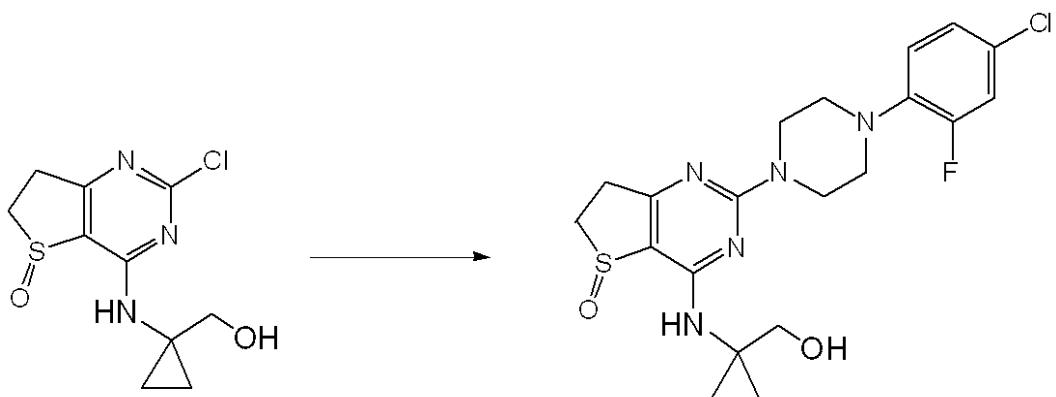
(IV-5) (1.6.2を参照) 及び1-(3,5-ジメチルフェニル)-ピペラジンから開始して、例2(1.1.3を参照)と同じように、例100を調製し、精製する。

分析HPLC-MS(方法A)：R_T = 2.08分。

【0101】

3.20 (1-[2-[4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-D]ピリミジン-4-イルアミノ]-シクロプロピル)-メタノールの合成(例105)

【化89】



20

30

30

例105

(IV-2) (1.3.4を参照) 及び1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-ピペラジンから開始して、例2(1.1.3を参照)と同じように、例105を調製し、精製する。

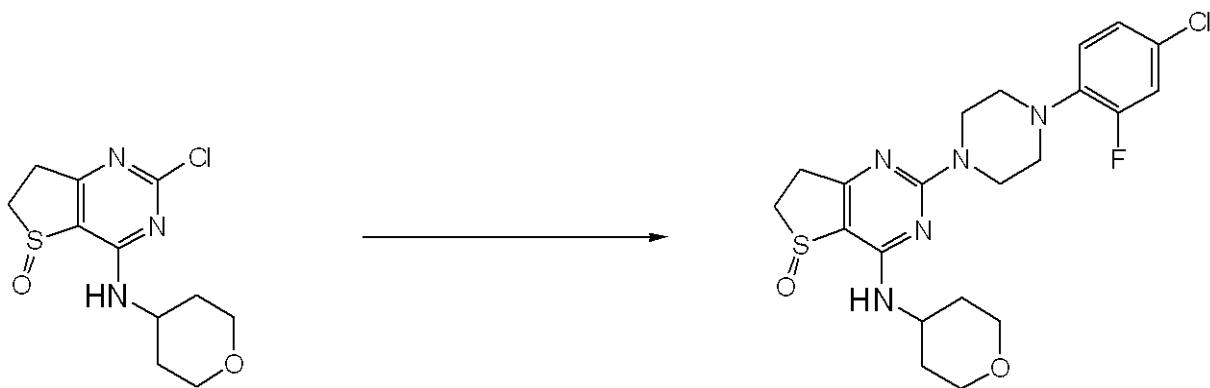
分析HPLC-MS(方法A)：R_T = 1.86分。

【0102】

3.21 {2-[4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-D]ピリミジン-4-イル}-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アミンの合成(例107)

40

【化90】



10

例107

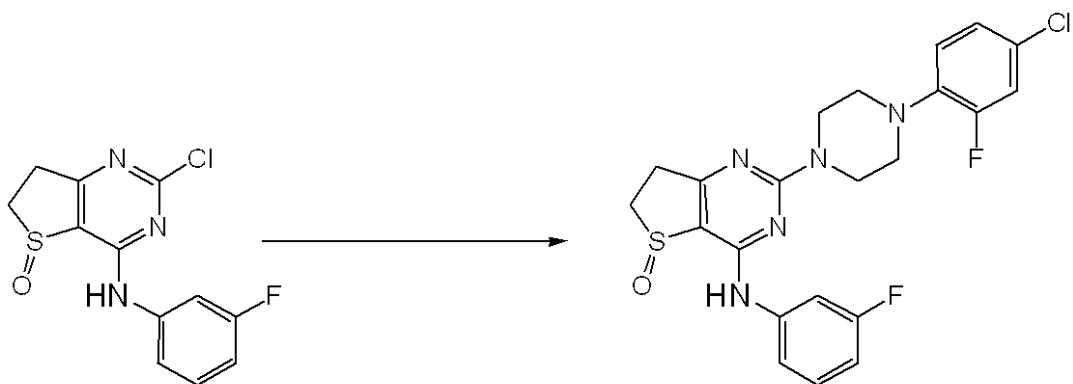
(IV-4) (1.5.2を参照)及び1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-ピペラジンから開始して、例2(1.1.3を参照)と同じように、例107を調製し、精製する。

分析HPLC-MS(方法A)：R_T = 1.91分。

【0103】

3.22 {2-[4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-D]ピリミジン-4-イル}-(3-フルオロフェニル)-アミンの合成(例109)

【化91】



30

例109

(IV-5) (1.6.2を参照)及び1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-ピペラジンから開始して、例2(1.1.3を参照)と同じように、例109を調製し、精製する。

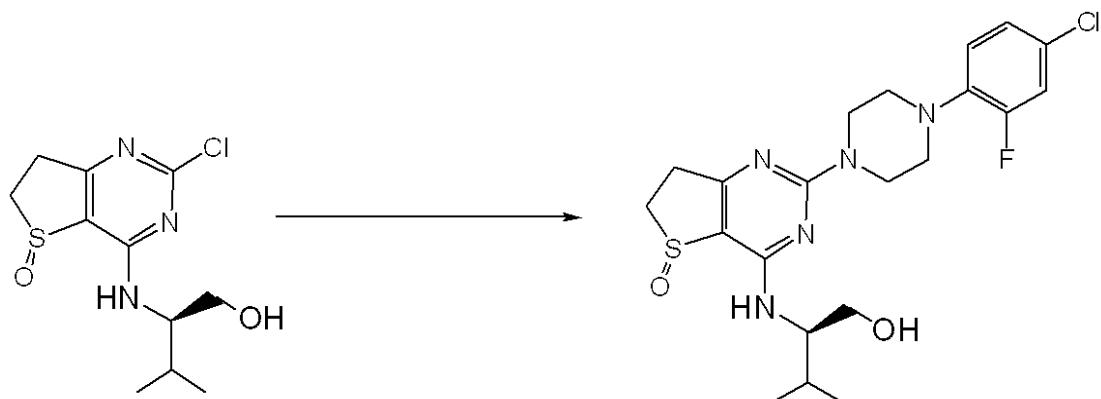
分析HPLC-MS(方法A)：R_T = 2.45分。

【0104】

3.23 (R)-2-{2-[4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-5⁴-チエノ[3,2-D]ピリミジン-4-イルアミノ}-3-メチルブタン-1-オールの合成(例111)

40

【化92】



10

例111

(IV-1) (1.1.2を参照)及び1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-ピペラジンから開始して、例2(1.1.3を参照)と同じように、例111を調製し、精製する。

分析HPLC-MS(方法A): RT = 1.9分。

【0105】

クロマトグラフィー法

20

上記合成スキームにより調製した例化合物は、以下のクロマトグラフィー法を用いて特徴化され、遂行された場合、表AからCにおいて個々に特定されている。

【0106】

分析HPLC-MS、方法A:

Waters ZQ2000質量分析器(正イオン化(ESI+))、HPLC(ダイオードアレイ検出器、波長範囲: 210から500nm)及びGilson 215 Autosampler。

A: 0.10%TFAを有する水

B: 0.10%TFAを有するアセトニトリル

30

時間(分) %A %B 流速(ml/分)

0.00	95	5	1.50
2.00	0	100	1.50
2.50	0	100	1.50
2.60	95	5	1.50

使用した固定相は、Sunfire C18カラム、4.6×50mm、3.5μm、カラム温度40である。

【0107】

分析HPLC-MS、方法B:

Waters ZMD質量分析器(正イオン化(ESI+))、Alliance 2690/2695 HPLC(ダイオードアレイ検出器、波長範囲: 210から500nm)、Waters 2700 Autosampler、Waters 996/2996。

40

A: 0.10%TFAを有する水

B: 0.10%TFAを有するアセトニトリル

時間(分) %A %B 流速(ml/分)

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

50

使用した固定相は、Merck Chromolith (商標) Flash RP-18eカラム、4.6mm×25mm (カラム温度：25で一定)。

【0108】

分析HPLC、方法A：

Agilent 1100 (ダイオードアレイ検出、波長範囲：210～380nm)。

A : 0.10% TFAを有する水

B : 0.13% TFAを有するアセトニトリル

時間(分) %A %B 流速(m1/分)

0.00	95	5	1.50
0.60	95	5	1.50
3.40	2	98	1.50
3.90	2	98	1.50
4.20	95	5	1.50
4.90	95	5	1.50

使用した固定相は、Varian Microsorbカラム、RP C18、3μm、100A、周辺温度である。

【0109】

分取HPLC-MS、方法A

Waters ZQ 2000 質量分析器(正イオン化(ESI+))、HPLC (ダイオードアレイ検出器、波長範囲：210～500nm)、Gillson 215 Autosampler。

A : 0.10% TFAを有する水

B : アセトニトリル

時間(分) %A %B 流速(m1/分)

0.00	90	10	50
1.50	90	10	50
8.00	40	60	50
10.00	40	60	50
11.00	90	10	50

使用した固定相は、Sunfire C18カラム、30×100mm、5μm、周辺温度である。

分取HPLC、方法A

Gillson UV-VIS-155 検出器、231XLサンプリングインジェクターを装備したGillson HPLC。

規定された波長は、物質特異的なUV最大値である。

A : 0.13% TFAを有する水

B : 0.1% TFAを有するアセトニトリル

時間(分) %A %B 流速(m1/分)

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

使用した固定相は、Microsorb RP18カラム、8μm、50×65mm、周辺温度である。

【0110】

分取HPLC、方法B

Gillson UV-VIS-155 検出器、231XLサンプリングインジェクターを装備したGillson HPLC。

10

20

30

40

50

規定された波長は、物質特異的なUV最大値である。

A : 0.1%アンモニア35%を有する水

B : アセトニトリル

時間(分)	% A	% B	流速(m l / 分)
0.00	95	5	180
1.40	95	5	180
17.00	2	98	180
18.50	2	98	180
18.70	95	5	180
20.50	95	5	180

10

使用した固定相は、Pursuit XRS R P 18カラム、10 μm、50 × 150 mm、周辺温度である。

【実施例】

【0111】

以下の例は、上述した合成方法(表の中に示した通り)と同じように調製した。これらの化合物は、PDE4阻害剤として適切であり、1 μモル以下のIC₅₀値を有する。記載の個々の例の物質の阻害性(%)は、以下の例の表に含まれており、以下の通りに決定される。

Scintillation Proximity (SPA) アッセイ(GE Healthcare, No. TRKQ7090)は、ケイ酸イットリウムシンチレータービーズに対して異なる親和性を有する環状鎖3'-5'-アデノシンーリン酸(cAMP、低親和性)及び直鎖状5'-アデノシンーリン酸(AMP、高親和性)を利用する。cAMP特異性ホスホジエステラーゼ(PDE)PDE4Bは、トリチウム-標識化[H3]-cAMPの3'-ホスホエステル結合を切断することによって、[H3]-5'-AMPを形成する。シンチレータービーズに対してより高い親和性があるため、この[H3]-AMPは、ビーズ上に蓄積し、シンチレーション事象を引き起こすので(光の点滅)、これをWallac Microbeta Scintillation Counterで測定する。

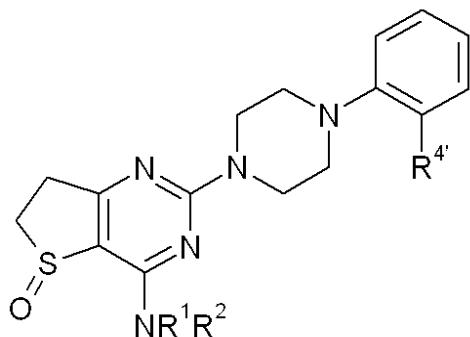
【0112】

試験は、30でアッセイ緩衝液中のPDE4B酵素を用いて、[H3]-cAMPの1時間のインキュベーションから開始し、試験対象の、例物質を用いて1回行い(1 μMの濃度)、試験対象の、例物質なしで1回行う。このインキュベーション後、ビーズを添加して反応を中止する。ビーズは、その後45分間沈降させる機会を与え、次いでシンチレーションカウンターで測定する。物質が、PDE4Bの酵素活性を阻害することができる場合、インキュベーション段階の間に形成される[H3]-AMPはより少なく、測定可能なシンチレーション事象はよりわずかである。このような結果は、試験物質濃度1 μMにおいて、阻害性のパーセンテージとして表される。

【0113】

例は、以下の以下の表Aに示された特性を有する、以下の式Aの化合物に関する。

【化93】



20

30

40

50

A

【0 1 1 4】

表A：構造及び例1～25を調製するための詳細

【表1】

#	R ¹	R ²	R ^{4'}	合成スキーム	#と同じよう に調製*	分析HPLC-MS、RT[分]、方法	PDE4B阻害(%)@ 1 μM
1	H		OCH ₃	スキーム1	2	1.61 方法A	88
2	H		CN	スキーム1	実験のセク ションを参 照	1.73 方法A	92
3	H		CH ₃	スキーム1	2	1.81 方法A	87
4	H		Cl	スキーム1	実験のセク ションを参 照	1.83 方法A	88
5	H		F	スキーム1	2	1.76 方法A	91
6	H		CH ₃	スキーム1	7	1.76 方法A	94
7	H		Cl	スキーム1	実験のセク ションを参 照	1.79 方法A	94
8	H		F	スキーム1	7	1.71 方法A	94

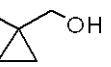
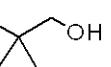
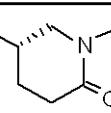
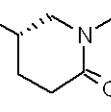
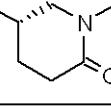
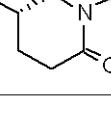
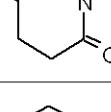
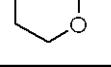
【0 1 1 5】

10

20

30

【表2】

9	H		OCH ₃	スキーム1	7	1.54 方法A	93
10	H		CN	スキーム1	7	1.69 方法A	94
11	H		OCH ₃	スキーム1	14	1.51 方法A	96
12	H		CN	スキーム1	14	1.66 方法A	96
13	H		CH ₃	スキーム1	14	1.71 方法A	96
14	H		Cl	スキーム1	実験のセクションを参照	1.75 方法A	96
15	H		F	スキーム1	14	1.68 方法A	96
16	H		OCH ₃	スキーム1	19	1.59 方法A	94

10

20

【0116】

【表3】

17	H		CN	スキーム1	19	1.73 方法A	95
18	H		CH ₃	スキーム1	19	1.81 方法A	94
19	H		Cl	スキーム1	実験のセクションを参照	1.83 方法A	95
20	H		F	スキーム1	19	1.76 方法A	94
21	H		0CH ₃	スキーム1	実験のセクションを参照	1.84 方法A	96
22	H		CN	スキーム1	実験のセクションを参照	2.16 方法A	97
23	H		CH ₃	スキーム1	21	2.27 方法A	95
24	H		Cl	スキーム1	実験のセクションを参照	2.36 方法A	95
25	H		F	スキーム1	21	2.24 方法A	96

10

20

30

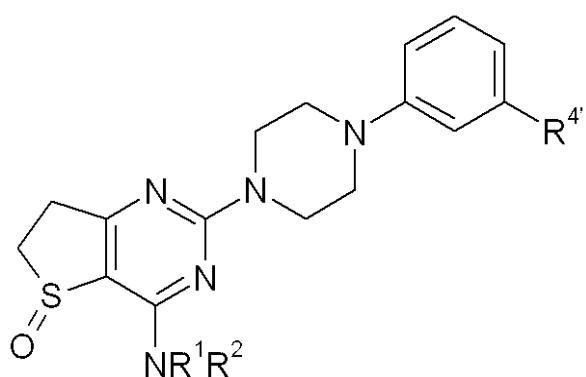
40

*例は、同じように、調製し、精製してもよい。

【0117】

これらの例はまた、以下の式Bの化合物にも関し、

【化94】



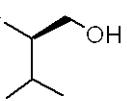
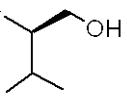
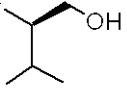
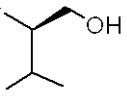
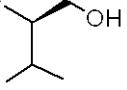
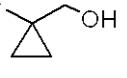
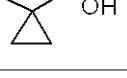
B

これらは、以下の表Bに示されている特性を有する。

【0118】

表B：構造及び例物質26～50を調製するための詳細

【表4】

#	R ¹	R ²	R ^{4'}	合成スキーム	#と同じように 調製*	分析HPLC-MS、R T[分]、方法	PDE4B阻害(%)@ 1 μM
26	H		OH	スキーム2	27	1.55 方法A	95
27	H		F	スキーム2	実験のセクションを参照	1.78 方法A	96
28	H		CF ₃	スキーム2	27	1.9 方法A	95
29	H		OCH ₃	スキーム2	27	1.71 方法A	96
30	H		CH ₃	スキーム2	実験のセクションを参照	1.73 方法A	94
31	H		OH	スキーム2	32	1.5 方法A	96
32	H		F	スキーム2	実験のセクションを参照	1.73 方法A	97
33	H		CH ₃	スキーム2	32	1.67 方法A	96

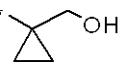
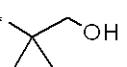
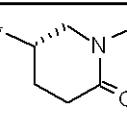
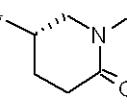
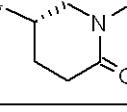
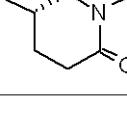
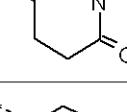
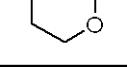
10

20

30

【0 1 1 9】

【表5】

34	H		CF ₃	スキーム2	32	1. 87 方法A	96
35	H		OCH ₃	スキーム2	32	1. 66 方法A	96
36	H		OH	スキーム2	37	1. 47 方法A	97
37	H		F	スキーム2	実験のセクションを参照	1. 71 方法A	97
38	H		CF ₃	スキーム2	37	1. 83 方法A	97
39	H		OCH ₃	スキーム2	37	1. 62 方法A	97
40	H		CH ₃	スキーム2	37	1. 63 方法A	96
41	H		OH	スキーム2	42	1. 53 方法A	96

10

20

【0 1 2 0】

【表6】

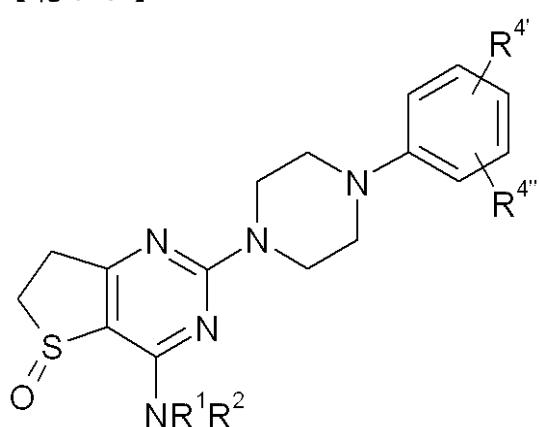
42	H		F	スキーム2	実験のセクションを参照	1.78 方法A	96
43	H		CF ₃	スキーム2	42	1.91 方法A	97
44	H		OCH ₃	スキーム2	42	1.7 方法A	97
45	H		CH ₃	スキーム2	42	1.71 方法A	96
46	H		OH	スキーム2	47	1.8 方法A	97
47	H		F	スキーム2	実験のセクションを参照	2.24 方法A	96
48	H		CF ₃	スキーム2	47	2.4 方法A	97
49	H		OCH ₃	スキーム2	47	2.06 方法A	97
50	H		CH ₃	スキーム2	実験のセクションを参照	2.05 方法A	96

*例は、同じように、調製し、精製してもよい。

【0121】

これらの例はまた、以下の式Cの化合物にも関し、

【化95】



これらは、以下の表Cに示されている特性を有する。

【0122】

表C：構造及び例物質51～111を調製するための詳細

10

20

30

40

50

【表7】

#	R ¹	R ²		合成スキーム	#と同じよう に調製*	分析HPLC-MS 、RT[分]、方 法	PDE4B阻 害(%) @1 μM
51	H			スキーム3	53	1.35 方法B	94
52	H			スキーム3	53	1.38 方法B	75
53	H			スキーム3	実験のセクシ ョンを参照	1.28 方法B	89
54	H			スキーム3	実験のセクシ ョンを参照	1.32 方法B	63
55	H			スキーム3	57	1.28 方法B	94
56	H			スキーム3	実験のセクシ ョンを参照	1.35 方法B	94
57	H			スキーム3	実験のセクシ ョンを参照	1.23 方法B	96
58	H			スキーム3	実験のセクシ ョンを参照	1.28 方法B	96

10

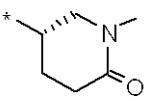
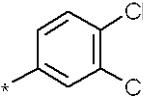
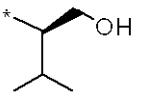
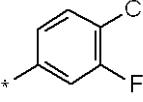
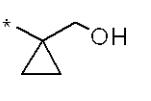
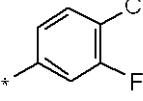
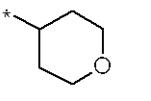
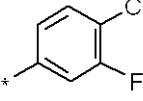
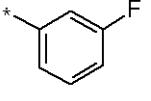
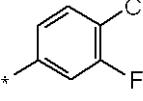
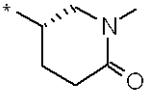
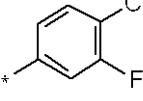
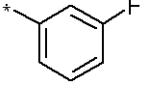
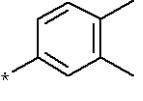
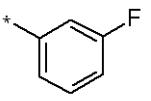
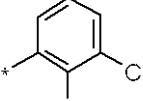
20

30

【0 1 2 3】

40

【表8】

59	H			スキーム3	実験のセクションを参照	1.23 方法B	96
60	H			スキーム3	実験のセクションを参照	1.25 方法B	94
61	H			スキーム3	実験のセクションを参照	1.22 方法B	95
62	H			スキーム3	実験のセクションを参照	1.25 方法B	95
63	H			スキーム3	実験のセクションを参照	1.47 方法B	95
64	H			スキーム3	実験のセクションを参照	1.18 方法B	94
65	H			スキーム3	67	1.98 方法A	96
66	H			スキーム3	67	2.51 方法A	94

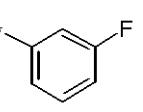
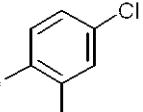
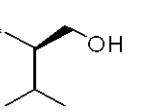
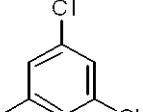
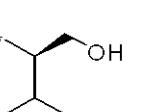
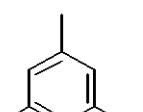
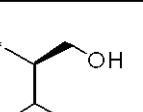
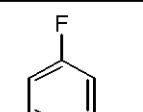
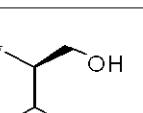
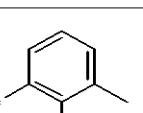
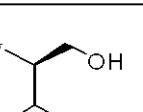
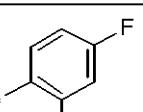
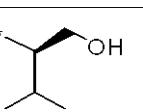
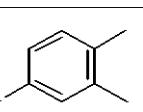
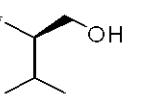
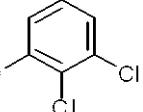
10

20

30

【0 1 2 4】

【表9】

67	H			スキーム3	実験のセクションを参照	2.51 方法A	94
68	H			スキーム3	実験のセクションを参照	1.97 方法A	96
69	H			スキーム3	68	1.76 方法A	94
70	H			スキーム3	68	1.84 方法A	96
71	H			スキーム3	68	1.86 方法A	91
72	H			スキーム3	68	1.79 方法A	92
73	H			スキーム3	68	1.72 方法A	95
74	H			スキーム3	68	1.92 方法A	91

【0 1 2 5】

【表10】

75	H			スキーム3	実験のセクションを参照	1.93 方法A	90
76	H			スキーム3	81	1.71 方法A	96
77	H			スキーム3	81	1.81 方法A	97
78	H			スキーム3	81	1.82 方法A	94
79	H			スキーム3	81	1.66 方法A	96
80	H			スキーム3	81	1.89 方法A	94
81	H			スキーム3	実験のセクションを参照	1.91 方法A	95
82	H			スキーム3	81	1.76 方法A	95

10

20

30

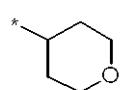
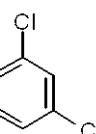
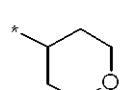
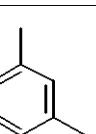
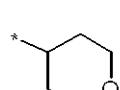
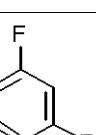
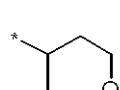
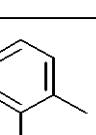
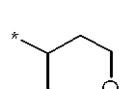
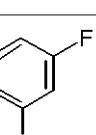
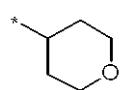
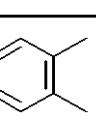
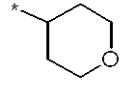
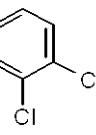
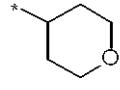
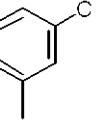
【0126】

【表 1 1】

83	H			スキーム3	90	1.92 方法A	98
84	H			スキーム3	90	1.68 方法A	97
85	H			スキーム3	90	1.77 方法A	97
86	H			スキーム3	90	1.77 方法A	96
87	H			スキーム3	90	1.71 方法A	96
88	H			スキーム3	90	1.63 方法A	97
89	H			スキーム3	90	1.85 方法A	96
90	H			スキーム3	実験のセクションを参照	1.86 方法A	97

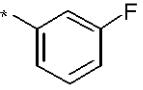
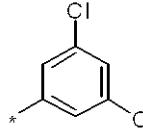
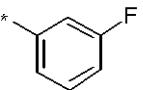
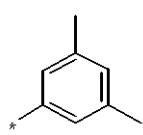
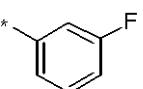
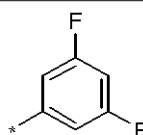
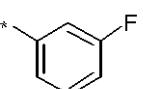
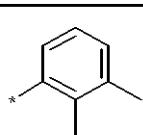
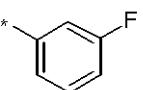
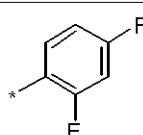
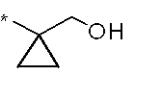
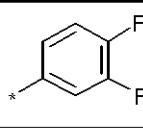
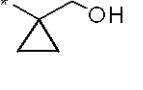
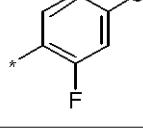
【 0 1 2 7 】

【表12】

91	H			スキーム3	98	1.99 方法A	96
92	H			スキーム3	98	1.76 方法A	95
93	H			スキーム3	98	1.85 方法A	97
94	H			スキーム3	98	1.87 方法A	95
95	H			スキーム3	98	1.8 方法A	95
96	H			スキーム3	98	1.71 方法A	97
97	H			スキーム3	98	1.94 方法A	95
98	H			スキーム3 実験のセクションを参照	1.94 方法A	96	

【0128】

【表13】

99	H			スキーム3	実験のセクションを参照	2.58 方法A	96
100	H			スキーム3	実験のセクションを参照	2.08 方法A	97
101	H			スキーム3	67	2.33 方法A	97
102	H			スキーム3	67	2.35 方法A	94
103	H			スキーム3	67	2.29 方法A	96
104	H			スキーム3	81	1.79 方法A	95
105	H			スキーム3	実験のセクションを参照	1.86 方法A	94

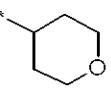
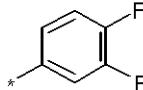
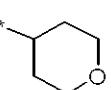
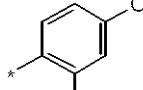
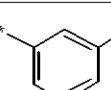
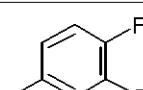
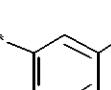
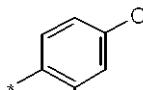
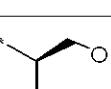
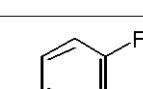
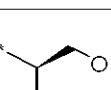
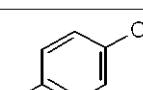
10

20

30

【0129】

【表14】

106	H			スキーム3	98	1.83 方法A	95
107	H			スキーム3	実験のセクションを参照	1.91 方法A	94
108	H			スキーム3	67	2.29 方法A	95
109	H			スキーム3	実験のセクションを参照	2.45 方法A	92
110	H			スキーム3	68	1.83 方法A	95
111	H			スキーム3	実験のセクションを参照	1.9 方法A	92

* この例は、同じように調製及び精製してもよい。

【0130】

適応症

判明したように、式1の化合物は、治療分野での広範囲な用途を特徴とする。PDE4阻害剤としてその医薬品の効力のため、本発明による式1の化合物が好ましく適している用途について、特に記載すべきである。例として、呼吸器系又は消化器系の疾患又は障害、関節、皮膚又は眼の炎症性疾患、がん、さらに末梢性神経系又は中枢神経系の疾患が挙げられる。

【0131】

気道の疾患並びに気道の粘液産生の増加、炎症及び/又は閉塞性疾患に伴う肺の疾患の予防及び治療について特に記載すべきである。例として、急性アレルギー性若しくは慢性気管支炎、慢性閉塞性気管支炎(COPD)、咳嗽、肺気腫、アレルギー性若しくは非アレルギー性鼻炎若しくは副鼻腔炎、慢性鼻炎若しくは副鼻腔炎、喘息、肺胞炎、農夫病、過反応性気道、伝染性気管支炎若しくは肺臓炎、小児喘息、気管支拡張症、肺線維症、ARDS(急性成人呼吸促拍症候群)、気管支浮腫、肺浮腫、気管支炎、有毒ガスの吸引、吸入など様々な要因により引き起こされる肺炎若しくは間質性肺炎、又は心不全、放射線治療、化学療法、囊胞性線維症若しくは肺臓線維症の結果起こる気管支炎、肺炎若しくは間質性肺炎、又はアルファ1-アンチトリプシン欠陥などが挙げられる。

消化管の炎症性疾患の治療もまた特記すべきである。例として、胆汁膀胱炎の急性若しくは慢性炎症変化、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性偽ポリープ、若年性ポリープ、深在性囊胞性大腸炎、腸壁囊状気腫、胆管及び胆嚢の疾患、例えば胆石及び凝塊など、関節リウマチなど関節の炎症性疾患又は皮膚及び眼の炎症性疾患の治療が挙げられる。

がんの治療も優先して記載されるべきである。例として、すべての形態の急性リンパ性及び急性ミエロイド系白血病、慢性リンパ性及び慢性ミエロイド系白血病などの急性及び慢性白血病、骨腫瘍、例えば骨肉腫など、並びにすべての種類のグリア細胞腫、例えば乏突起細胞腫及びグリア芽細胞腫などが挙げられる。

10

20

30

40

50

末梢神経系又は中枢神経系疾患の予防及び治療が、優先して記載されるべきである。このような例として、うつ病、双極性うつ病又は躁うつ病、急性及び慢性不安状態、統合失調症、アルツハイマー疾患、パーキンソン病、急性及び慢性多発性硬化症、又は急性及び慢性疼痛、並びに卒中、低酸素症又は頭蓋脳外傷により引き起こされた脳の損傷が挙げられる。

特に好ましくは、本発明は、肺を含めた、上気道及び下気道の炎症性又は閉塞性疾患、例えば、アレルギー性鼻炎、慢性鼻炎、気管支拡張症、囊胞性線維症、特発性肺線維症、線維化肺胞炎、COPD、慢性気管支炎、慢性副鼻腔炎、喘息、クローン病、潰瘍性大腸炎など、特にCOPD、慢性気管支炎及び喘息などの治療のための医薬組成物を調製するための、式1の化合物の使用に関する。

炎症性及び閉塞性疾患、例えばCOPD、慢性気管支炎、慢性副鼻腔炎、喘息、クローン病、潰瘍性大腸炎、特にCOPD、慢性気管支炎及び喘息などの治療に式1の化合物を使用するのが最も好ましい。

末梢神経系又は中枢神経系の疾患、例えばうつ病、双極性うつ病又は躁うつ病、急性及び慢性不安状態、統合失調症、アルツハイマー疾患、パーキンソン病、急性及び慢性多発性硬化症又は急性及び慢性疼痛並びに卒中、低酸素症又は頭蓋脳外傷により引き起こされた脳への損傷の治療に式1の化合物を使用するのもまた好ましい。

【0132】

本発明の優れた態様は、副作用プロファイルの減少である。これは、本発明の範囲内で、患者が嘔吐を誘発することなく、好ましくは吐き気を催すことなく、最も好ましくは倦怠感を与えることなく、用量の医薬組成物を投与することができることを意味する。疾患の全ての段階において、催吐又は吐き気を誘発することなく、物質の治療上有効量を投与することができる事が特に好ましい。

【0133】

組合せ

式1の化合物は、単独で使用するか、又は本発明による式1の他の活性物質と組み合わせて使用することもできる。所望する場合、式1の化合物は、他の薬理学的活性物質と組み合わせて使用することもできる。この目的のために、例えばベータ受容体刺激薬、抗コリン作用薬、副腎皮質ステロイド、他のPDE4阻害剤、LTD4拮抗剤、EGF阻害剤、MRP4阻害剤、ドーパミン作用薬、H1抗ヒスタミン剤、PAF拮抗剤及びPI3キナーゼ阻害剤の中から選択される活性物質、又はこれらの二重若しくは三重の組合せ、例えば、式1の化合物を、以下の中から選択される1つ又は2つの化合物と組み合わせて使用するのが好ましい。

- ベータ受容体刺激薬、副腎皮質ステロイド、PDE4阻害剤、EGFR阻害剤及びLTD4拮抗剤、
- 抗コリン作用薬、ベータ受容体刺激薬、副腎皮質ステロイド、PDE4阻害剤、EGFR阻害剤及びLTD4拮抗剤、
- PDE4阻害剤、副腎皮質ステロイド、EGFR阻害剤及びLTD4拮抗剤、
- EGFR阻害剤、PDE4阻害剤及びLTD4拮抗剤、
- EGFR阻害剤及びLTD4拮抗剤、
- CCR3阻害剤、iNOS阻害剤（誘導型一酸化窒素合成酵素阻害剤）、(6R)-L-エリスロ-5,6,7,8-テトラヒドロビオブテリン（本明細書中、以下「BHQ」と称す）及び国際特許第2006/120176号に記載されているような、その誘導体並びにSYK阻害剤（脾臓チロシンキナーゼ阻害剤）、
- 抗コリン作用薬、ベータ受容体刺激薬、副腎皮質ステロイド、PDE4阻害剤及びMRP4阻害剤。

【0134】

本発明はまた、上記の種類の化合物のうちの1つからそれぞれ選択される、3つの活性物質の組合せを包含する。

【0135】

10

20

30

40

50

使用する適切なベータ受容体刺激薬は、アルブテロール、バンブテロール、ビトルテロール、ブロキサテロール、カルブテロール、クレンブテロール、フェノテロール、フォルモテロール、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、レブロテロール、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、トルブテロール、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]-ヘキシリオキシ}-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-[3-(4-メトキシフェニル)-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-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-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-{2-[2-(4-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3.4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-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-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン及び1-(4-エトキシ-カルボニルアミノ-3-シアノ-5-フルオ

10

20

30

40

50

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が好ましく、そのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマーの形態であってよく、その薬理学的に許容される酸付加塩、溶媒和物又は水和物の形態であってもよい。

【0136】

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、クレンブテロール、フェノテロール、フォルモテロール、ヘキソプレナリン、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、トルブテロール、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] - ヘキシリオキシ} - 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 - 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 - 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 - [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 - 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、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} - 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、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、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 - 2 - (6 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 8 - イル) - エチルアミノ] - 2 - メチル - プロピル} - フェノキシ) - 酢酸、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 - 4H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン及び1 - (4 - エトキシカルボニルアミノ - 3 - シアノ - 5 - フルオロフ

10

20

30

40

50

エニル) - 2 - (tert. - プチルアミノ)エタノールの中から選択されるものが好ましく、そのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマーの形態であってよく、その薬理学的に許容される酸付加塩、溶媒和物又は水和物の形態であってもよい。

【0137】

特に好ましいベータ受容体刺激薬は、フェノテロール、フォルモテロール、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 - 1H - 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 - [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、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 - (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} - 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、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 - 2H - 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) - 酢酸、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 - 4H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン及び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}エタノールの中から選択され、そのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマーの形態であってよく、その薬理学的に許容される酸付加塩、溶媒和物又は水和物の形態であってもよい。

【0138】

このようなベータ受容体刺激薬の中でも、本発明に従い特に好ましいものは、フォルモテロール、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、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 - (エ

10

20

30

40

50

チル 4 - フエノキシ - 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 - フエノキシ - 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} - フエノキシ) - 酢酸、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 - オン及び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 - オンであり、そのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマーの形態であってよく、その薬理学的に許容される酸付加塩、溶媒和物又は水和物の形態であってもよい。
10
20
20

【0139】

本発明によると、ベータ受容体刺激薬の酸付加塩は、ヒドロクロリド、ヒドロプロミド、ヒドロヨージド、ヒドロスルフェート、ヒドロホスフェート、ヒドロメタンスルホネート、ヒドロニトレート、ヒドロマレート、ヒドロアセテート、ヒドロシトレート、ヒドロフマレート、ヒドロタルトレート、ヒドロオキサレート、ヒドロスクシネート、ヒドロベンゾエート及びヒドロ - p - トルエンスルホネート、好ましくはそのヒドロクロリド、ヒドロプロミド、ヒドロスルフェート、ヒドロホスフェート、ヒドロフマレート及びヒドロメタンスルホネートの中から選択されるのが好ましい。上記の酸付加塩の中でも、塩酸、メタンスルホン酸、安息香酸及び酢酸の塩が、本発明によると特に好ましい。
30

【0140】

使用される抗コリン作用薬は、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ン酸メトプロミド、スコピン 2 , 2 - ジフェニルプロピオン酸メトプロミド、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ラートメトプロミド、スコピン 3 , 3 ' , 4 , 4 ' - テトラフルオロベンジラートメトプロミド、トロペノール 4 , 4 ' - ジフルオロベンジラートメトプロミド、スコピン 4 , 4 ' - ジフルオロベンジラートメトプロミド、トロペノール 3 , 3 ' - ジフルオロベンジラートメトプロミド、スコピン 3 , 3 ' - ジフルオロベンジラートメトプロミド、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、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プロミド、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プロミド、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プロミド、スコピン 9 - メチル - フルオレン - 9 - カルボキシレートメトプロミド、シクロプロピルトロピンベンジラートメトプロミド、シクロプロピルトロピン 2 , 2 - ジフェニルプロピオナートメトプロミド、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プロミド、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
40
40
50

トプロミド、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プロミド、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プロミド、メチルシクロプロピルトロピン4,4'-ジフルオロベンジラートメトプロミド、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-メトプロミド、-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プロミド、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プロミド、スコピン9-メチル-キサンテン-9-カルボキシレートメトプロミド、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プロミド、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プロミド、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プロミドの中から選択される化合物が好ましく、その溶媒和物又は水和物の形態であってよい。

10

20

30

40

50

【0141】

上記の塩の中で、陽イオンのチオトロピウム、オキシトロピウム、フルトロピウム、イプラトロピウム、グリコピロニウム及びトロスピウムは、薬理学的有効成分である。陰イオンとして、上記塩は、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、メタンスルホン酸イオン、硝酸イオン、マレイン酸イオン、酢酸イオン、クエン酸イオン、フマル酸イオン、酒石酸イオン、シュウ酸イオン、コハク酸イオン、安息香酸イオン又はp-トルエンスルホン酸イオンを含有するのが好ましく、さらに、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、硫酸イオン、メタンスルホン酸イオン又はp-トルエンスルホン酸イオンが対イオンとして好ましい。すべての塩の中で、塩化物、臭化物、ヨウ化物及びメタンスルホン酸塩が特に好ましい。

【0142】

特に重要なのが、チオトロピウムプロミドである。チオトロピウムプロミドの場合、本発明による医薬品の組合せは、結晶性チオトロピウムプロミド-水和物の形態でこれを含有するのが好ましく、これは、国際特許第02/30928号から知られている。チオトロピウムプロミドが、本発明による医薬品の組合せで、無水形態で使用される場合、無水の結晶性チオトロピウムプロミドを使用するのが好ましく、これは、国際特許第03/000265号から知られている。

【0143】

ここで使用される副腎皮質ステロイドは、プレドニゾロン、プレドニゾン、ブチキソコートプロピオン酸、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、ロフレポニド、デキサメタゾン、ベタメタゾン、デフラザコート、R P R - 1 0 6 5 4 1、N S - 1 2 6、(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-アンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボチオネート及び(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-アンドロスター-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が好ましく、そのラセミ体、エナンチオマー、又はジアステレオマーの形態であってよく、その塩及び誘導体、溶媒和物並びに/又は水和物の形態であってよい。

【0144】

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、ロフレポニド、デキサメタゾン、N S - 1 2 6、(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-アンドロスター-1,4-ジエン-17-カルボチオネート及び(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-アンドロスター-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り、そのラセミ体、エナンチオマー、又はジアステレオマーの形態であってよく、その塩及び誘導体、溶媒和物並びに/又は水和物の形態であってよい。

【0145】

特に好ましいのは、ブデソニド、フルチカゾン、モメタゾン、シクレソニド及び(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-アンドロスター-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り、そのラセミ体、エナンチオマー、又はジアステレオマーの形態であってよく、その塩及び誘導体、溶媒和物並びに/又は水和物の形態であってもよい。

【0146】

ステロイドについてのあらゆる言及は、存在し得る任意のその塩若しくは誘導体、水和物又は溶媒和物についての言及を含む。ステロイドの可能な塩及び誘導体の例は、以下であってよい：アルカリ金属塩、例えばナトリウム塩若しくはカリウム塩、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、リン酸二水素、パルミチン酸塩、ピバル酸塩又はフロ酸塩。

10

【0147】

使用され得る他のPDE4阻害剤は、エンプロフィリン(enprofyllin)、テオフィリン(theophyllin)、ロフルミラスト、アリフロ(シロミラスト)、トフィミラスト、ブマフェントリン、リリミラスト、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-[(4aR¹.10bS²)-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-ブロモベンジル)-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]ピリジン及び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が好ましく、ラセミ体、エナンチオマー又はジアステレオマーの形態であってよく、薬理学的に許容されるその酸付加塩、溶媒和物及び/又は水和物の形態であってよい。

20

30

30

40

50

【0148】

特に好ましくは、PDE4阻害剤は、エンプロフィリン(enprofyllin)、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

50

ポン酸]、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、c i s [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]ピリジン及び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、ラセミ体、エナンチオマー又はジアステレオマーの形態であってよく、薬理学的に許容されるその酸付加塩、溶媒和物及び/又は水和物の形態であってよい。

【0149】

特に好ましくは、PDE4阻害剤は、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、c i s [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]ピリジン及び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、ラセミ体、エナンチオマー又はジアステレオマーの形態であってよく、薬理学的に許容されるその酸付加塩、溶媒和物及び/又は水和物の形態であってよい。

10

20

30

40

50

【0150】

上記PDE4阻害剤が形成する位置にあり得る薬理学的に許容される酸との酸付加塩とは、例えば、ヒドロクロリド、ヒドロプロミド、ヒドロヨージド、ヒドロスルフェート、ヒドロホスフェート、ヒドロメタンスルホネート、ヒドロニトレート、ヒドロマレート、ヒドロアセテート、ヒドロベンゾエート、ヒドロシトレート、ヒドロフマレート、ヒドロタルトレート、ヒドロオキサレート、ヒドロスクシネート、ヒドロベンゾエート及びヒドロ-p-トルエンスルホネート、好ましくはヒドロクロリド、ヒドロプロミド、ヒドロスルフェート、ヒドロホスフェート、ヒドロフマレート及びヒドロメタンスルホネートの中から選択される塩を意味する。

【0151】

使用され得るLTD4拮抗剤は、モンテルカスト、プランルカスト、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-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-酢酸及び[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が好ましく、ラセミ体、エナンチオマー又はジアステレオマーの形態であってよく、薬理学的に許容される酸付加塩の形態であってよく、その塩及び誘導体、溶媒和物並びに/又は水和物の形態であってよい。

【0152】

好ましくは、LTD4拮抗剤は、モンテルカスト、プランルカスト、ザフィルルカスト、MCC-847(ZD-3523)、MN-001、MEN-91507(LM-1507)、VUF-5078、VUF-K-8707及びL-733321の中から選択され、ラセミ体、エナンチオマー又はジアステレオマーの形態であってよく、薬理学的に許容される酸付加塩の形態であってよく、その塩及び誘導体、溶媒和物並びに/又は水和物の形態であってよい。

【0153】

特に好ましくは、LTD4拮抗剤は、モンテルカスト、プランルカスト、ザフィルルカスト、MCC-847 (ZD-3523)、MN-001及びMEN-91507 (LM-1507)の中から選択され、ラセミ体、エナンチオマー又はジアステレオマーの形態であってよく、薬理学的に許容される酸付加塩の形態であってよく、その塩及び誘導体、溶媒和物並びにノ又は水和物の形態であってよい。

【0154】

LTD4拮抗剤が形成可能であり得る、薬理学的に許容される酸との酸付加塩とは、例えば、ヒドロクロリド、ヒドロプロミド、ヒドロヨージド、ヒドロスルフェート、ヒドロホスフェート、ヒドロメタンスルホネート、ヒドロニトレート、ヒドロマレート、ヒドロアセテート、ヒドロベンゾエート、ヒドロシトレート、ヒドロスマレート、ヒドロタルトレート、ヒドロオキサレート、ヒドロスクシネート、ヒドロベンゾエート及びヒドロ-p-トルエンスルホネート、好ましくはヒドロクロリド、ヒドロプロミド、ヒドロスルフェート、ヒドロホスフェート、ヒドロスマレート及びヒドロメタンスルホネートの中から選択される塩を意味する。LTD4拮抗剤が形成可能であり得る、塩又は誘導体は、例えば以下を意味する：アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム塩又はカリウム塩など、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、リン酸二水素塩、パルミチン酸塩、ピバル酸塩又はフロ酸塩。

【0155】

使用されるEGFR阻害剤は、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-ブテン-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-ブテン-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-ブテン-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-ブテン-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-ブテン-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-ブテン-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-ブテン-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-ブテン-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-((S)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-[(S)-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-ブテン-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-ブテン-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-ブテン-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-ブテン-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-ブテン-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-ブテン-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-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シク

10

20

30

40

50

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 , 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 - [(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) - 7H - 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) - 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 10 20 30 40 50

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 - [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-メタヌスルホニルアミノ-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) - 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 - 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 - (c 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] -

10

20

30

40

50

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 - (10
 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 - [(30
 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
 50

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、A B X - E G F 及び M a b I C R - 6 2 の中から選択される化合物が好ましく、そのラセミ体、エナンチオマー又はジアステレオマーの形態であってよく、薬理学的に許容されるその酸付加塩、その溶媒和物及び / 又は水和物の形態であってよい。

【 0 1 5 6 】 20

) - N - メチル - アミノ] - 1 - オキソ - 2 - ブテン - 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 - ブテン - 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 - ブテン - 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 - ブテン - 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 - ブテン - 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 -
 ブテン - 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 - ブテン - 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 - ブテン - 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 - ブテン - 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 - ブテン - 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 - ブテン - 1 - イル] アミノ } - 7 - [(テ
 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 - ブテン - 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 - ブテン - 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
 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 . - プ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 -
 10
 20
 30
 40
 50

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 - { 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) - 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

10

20

30

40

50

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. - プ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 - 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 - エチニル - 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 - ピシクロ [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 - 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 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - 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 - 10
20
30
40
50

[(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、及びセツキシマブの中から選択され、そのラセミ体、エナンチオマー又はジアステレオマーの形態であってよく、その薬理学的に許容される酸付加塩、その溶媒和物及び / 又は水和物の形態であってよい。

10

20

30

40

50

【 0 1 5 7 】

本発明の範囲内で、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 - ブテン - 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 - ブテン - 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 - ブテン - 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 - ブテン - 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 - ブテン - 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 - ブテン - 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 - ブテン - 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 - ブテン - 1 - イル] アミノ } - 7 - エトキシ - キノリン、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 - ブテン - 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 - ブテン - 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 - ブテン - 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 - (*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) - 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 - [*cis* - 4 - (N - メタンスルホニル
 10 20 30 40 50

- 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、及び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る E G F R 阻害剤を使用するのが特に好ましく、これらはそのラセミ体、エナンチオマー又はジアステロマーの形態であってよく、薬理学的に許容されるその酸付加塩、その溶媒和物及び/又は水和物の形態であってよい。
10 20 30 40 50

【0158】

本発明による特に好ましい E G F R 阻害剤は、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 - ブテン - 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 - ブテン - 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 - ブテン - 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 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) - 1 - オキソ - 2 - ブテン - 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 - ブテン - 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 - 10 20 30 40 50

- 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 - [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 - キナゾリン及び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り、そのラセミ体、エナンチオマー又はジアステレオマーの形態であってよく、薬理学的に許容されるその酸付加塩、その溶媒和物及び/又は水和物の形態であってよい。
10
20
20

【0159】

EGFR阻害剤が形成可能であり得る、薬理学的に許容される酸との酸付加塩とは、例えば、ヒドロクロリド、ヒドロプロミド、ヒドロヨージド、ヒドロスルフェート、ヒドロホスフェート、ヒドロメタンスルホネート、ヒドロニトレート、ヒドロマレート、ヒドロアセテート、ヒドロベンゾエート、ヒドロシトレート、ヒドロフマレート、ヒドロタルトレート、ヒドロオキサレート、ヒドロスクシネート、ヒドロベンゾエート及びヒドロ-p - トルエンスルホネートの中から、好ましくはヒドロクロリド、ヒドロプロミド、ヒドロスルフェート、ヒドロホスフェート、ヒドロフマレート及びヒドロメタンスルホネートの中から選択される塩を意味する。
30

【0160】

使用され得るドーパミン作用薬の例は、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、プラミペキソール、ロキシンドール、ロピニロール、タリペキソール、テルグリド及びバイオザンの中から選択される化合物を含む。本発明の範囲内において、上記ドーパミン作用薬についてのあらゆる言及は、任意の薬理学的に許容される酸付加塩についての言及を含み、存在し得るその水和物についての言及を含んでもよい。上記ドーパミン作用薬によって形成され得る生理学的に許容される酸付加塩は、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、酒石酸及びマレイン酸の塩から選択される薬学的に許容される塩を意味する。
40

【0161】

H1 - 抗ヒスタミン剤の例は、好ましくは、エピナステチン、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、ジメチンドン、クレマスチン、バミピン、セキスクロルフェニラミン、フェ
50

ニラミン、ドキシラミン、クロルフェノキサミン、ジメンヒドリナート、ジフェンヒドラミン、プロメタジン、エバスチン、デスロラチジン及びメクロジンの中から選択される化合物を含む。本発明の範囲内において、上記H1-抗ヒスタミン剤についてのあらゆる言及は、存在し得る、薬理学的に許容される任意の酸付加塩への言及を含む。

【0162】

P A F拮抗剤の例は、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]ジアゼピンの中から選択される化合物を含む。
10

【0163】

使用されるM R P 4阻害剤は、好ましくは、N-アセチル-ジニトロフェニル-システイン、c G M P、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-スルフェート、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-ジスルフェート、エストラジオール3-グルクロニド、エストラジオール3-スルフェート、エストロン3-スルフェート、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(c1ycolit h o c h o l i c)スルフェート、イブプロフェン、インドメタシン、インドプロフェン、ケトプロフェン、リトコールスルフェート、メトトレキサート、M K 5 7 1((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、P S C 8 3 3、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、タウロリトコールスルフェート、トポテカン、トレキンジン及びザブリナスト、ジピリダモールの中から選択される化合物であり、そのラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー並びに薬理学的に許容されるその酸付加塩及び水和物の形態であってよい。
20

【0164】

好ましくは、本発明は、P D E 4 B阻害剤及びM R P 4阻害剤を含有する、呼吸器系の障害の治療用の医薬組成物を調製するためのM R P 4阻害剤の使用に関し、M R P 4阻害剤は、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-スルフェート、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-ジスルフェート、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スルフェート、イブプロフェン、インドメタシン、インドプロフェン、リトコール酸スルフェート、M K 5 7 1、P S C 8 3 3、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スルフェート、トレキンジン及びザブリナスト、ジピリダモールの中から選択され、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー並びに薬理学的に許容されるその酸付加塩及び水和物の形態であってよい。
30

より好ましくは、本発明は、本発明によるP D E 4 B阻害剤及びM R P 4阻害剤を含有する、呼吸器系の障害の治療用の医薬組成物を調製するためのM R P 4阻害剤の使用に関し、M R P 4阻害剤は、好ましくは、デヒドロエピアンドロステロン3-スルフェート、エストラジオール3,17-ジスルフェート、フルルビプロフェン、インドメタシン、インドプロフェン、M K 5 7 1、タウロコレートの中から選択され、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー並びに薬理学的に許容されるその酸付加塩及び水和物の形態であってよい。ラセミ体からのエナンチオマーの分離は、当分野で知られた方法を用いて行うことができる(例えは、キラル相の上でのクロマトグラフィーなど)。
40

【0165】

薬理学的に許容される酸との酸付加塩とは、例えば、ヒドロクロリド、ヒドロプロミド、ヒドロヨージド、ヒドロスルフェート、ヒドロホスフェート、ヒドロメタンスルホネート、ヒドロニトレート、ヒドロマレート、ヒドロアセテート、ヒドロベンゾエート、ヒドロシトレート、ヒドロスマレート、ヒドロタルトレート、ヒドロオキサレート、ヒドロスクシネート、ヒドロベンゾエート及びヒドロ-*p*-トルエンスルホネート、好ましくはヒドロクロリド、ヒドロプロミド、ヒドロスルフェート、ヒドロホスフェート、ヒドロスマレート及びヒドロメタンスルホネートの中から選択される塩を意味する。

【0166】

本発明は、PDE4B阻害剤、MRP4阻害剤及び本発明による別の活性物質の3重の組合せ、例えば、抗コリン作用薬、ステロイド、LTD4拮抗剤又はベータ受容体刺激薬を含有する医薬品、その調製、及び呼吸器系の障害を治療するためのその使用にさらに関する。

10

【0167】

使用されるiNOS阻害剤は、好ましくは、S-(2-アミノエチル)イソチオ尿素、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尿素、S-メチルイソチオ尿素、S-エチルイソチオ尿素、S-メチルチオシトルリン、S-エチルチオシトルリン、L-NAME(N-ニトロ-1-アルギニン)、L-NAME(N-ニトロ-1-アルギニンメチルエステル)、L-NMMA(N^G-モノメチル-1-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-リジン)、(S)-6-アセトイミドイルアミノ-2-アミノ-ヘキサン酸(1H-テトラゾル-5-イル)-アミド(SC-51)(J.Med.Chem.2002年、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年、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年、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(国際特許第01/62704号)、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(国際特許第2004/041794号)、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(国際特許第2004/041794号)、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(国際特許第2004/041794号)、(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(国際特許第2004/041794号)、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-ニコチノニトリル(国際特許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(国際特許第02/090332号)、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年、46、913-916頁)、(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年、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年、12、4101頁)、(4R,5R)-5-エチル-4-メチル-selenazolidin-2-イリデンアミン(Bioorg.Med.Chem.Lett.2005年、15、1361頁)、4-アミノテトラヒドロビオブテリン(Curr.DrugMetabol.2001年、25、101-106頁)。

20

30

40

50

002年、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(FR260330)(Eur. J. Pharmacol. 2005年、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(PPA250)(J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002年、303、52～57頁)、メチル3-{[(ベンゾ[1,3]ジオキソ1-5-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年、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]ジオキソル-5-イル-エチル)-アミド(BBS-2)(Drugs Future 2004年、29、45～52頁)の中から選択される化合物及びその医薬用塩、プロドラッグ又は溶媒和物である。
10

【0168】

本発明の範囲内で使用され得る他のiNOS阻害剤は、アンチセンスオリゴヌクレオチドであり、特に、iNOS-コーディング核酸を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、国際特許第01/52902号は、iNOSの発現を調節するためのアンチセンスオリゴヌクレオチド、特にiNOSコーディング核酸を結合するアンチセンスオリゴヌクレオチドについて記載している。この種類のINOSアンチセンスオリゴヌクレオチドは、したがって、国際特許第01/52902号に具体的に記載されているように、iNOS阻害剤の活性との類似性に基づき、本発明のPDE4阻害剤と組み合わせることもできる。
20

【0169】

使用されるSYK阻害剤は、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；
50

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 ' - ピフェニル] - 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] - 10
 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 - プロモフェニル) - 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] - 30
 1 , 4 - プタンジアミン ;
 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 - プタノール ;
 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] - 50
 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 ' - ピフェニル] - 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 - 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 ' - ピフェニル] - 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 ' - ピフェニル] - 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 - 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 ' - ピフェニル] - 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 ' - ピフェニル] - 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 - プロモフェニル) - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル] アミノ] - 2 - プロパノール ;
 N - [7 - (4 ' - メトキシ [1 , 1 ' - ピフェニル] - 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

20

30

40

50

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] - ベンゼンジアミン ;
 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] -
 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 ;
 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 - (1H - 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 ;
 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 ;
 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 - ナフタレンイル) - 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]
 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、(1R , 2S) - 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 , 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 ;
10
20
30
40
50

N - [7 - (3 ' - メトキシ [1 , 1 ' - ピフェニル] - 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 ' - ピフェニル] - 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 - プロモ - 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 - プロモ - 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 - プロモ - 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 - プロモ - 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。

【 0170 】

製剤

投与に適した形態は、例えば、錠剤、カプセル剤、溶液剤、シロップ剤、乳液又は吸入可能な散剤又はエアゾール剤である。それぞれの場合、薬学的に有効な化合物（複数可）の含有量は、組成物全体の 0 . 1 から 9 0 重量 % 、好ましくは 0 . 5 から 5 0 重量 % の範囲内、すなわち、本明細書中のこれより後で特定される投与量範囲を達成するのに十分な量であるべきである。

10

20

30

40

50

製剤は、錠剤の形態で、粉末として、カプセル剤中の粉末として（例えば、硬質ゼラチンカプセル剤）、溶液又は懸濁液として経口投与することもできる。吸入により投与する場合、活性物質の組合せは、粉末として、水性若しくは水性エタノール性溶液として、又は噴霧ガス製剤を用いて提供することができる。

したがって、好ましくは、医薬製剤は、上の好ましい実施形態による式1の1つ又は複数の化合物の含有量により特徴づけられる。

式1の化合物は、経口投与されるのが特に好ましく、1日1回又は2回投与されるのが特に好ましい。適切な錠剤は、例えば、活性物質（複数可）を、既知の添加剤、例えば不活性賦形剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はラクトースなど、崩壊剤、例えばコーンスターク又はアルギン酸など、結合剤、例えば澱粉又はゼラチンなど、滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム若しくはタルクなど、及び/又は放出遅延剤、例えばカルボキシメチルセルロース、酢酸セルロースフタル酸塩、又はポリ酢酸ビニルなどと混合することにより得ることができる。錠剤は、いくつかの層を含むことができる。

コーティング錠は、錠剤と同様に製造したコアを、錠剤コーティングに通常使用される物質、例えばコリドン又はシェラック、アラビアゴム、タルク、二酸化チタン又は糖でコーティングすることにより適切に調製することができる。遅延放出を行うため、又は不相容性を防ぐため、コアはいくつかの層からなってもよい。同様に、錠剤コーティングも、おそらく錠剤に対して上述されている添加剤を用いて、いくつかの層から構成することによって、遅延放出を達成することができる。

【0171】

本発明による活性物質又はその組合せを含有するシロップ剤は、甘味剤、例えばサッカリン、シクラメート、グリセロール又は糖など、及び香味増強剤、例えばバニリン又はオレンジ抽出物などの香味剤をさらに含有してもよい。これらはまた、懸濁アジュvant又は増粘剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウムなど、潤滑剤、例えば、脂肪族アルコールとエチレンオキシドの縮合物など、又は保存剤、例えばp-ヒドロキシベンジエートなどを含有してもよい。

1つ又は複数の活性物質又は活性物質の組合せを含有するカプセル剤は、例えば、活性物質を、不活性担体、例えばラクトース又はソルビトールと混合し、ゼラチンカプセル剤の中へ詰めることによって調製してもよい。

適切な溶剤は、例えば、この目的のために提供される担体、例えば中性脂肪又はポリエチレングリコール若しくはその誘導体などと混合することによって、製造されてもよい。

使用され得る添加剤としては、例えば、水、薬学的に許容される有機溶媒、例えばパラフィン（例えば石油留分）、植物油（例えば、ラッカセイ又はゴマ油）、单官能性又は多官能性アルコール（例えば、エタノール又はグリセロール）、担体、例えば天然の鉱物性粉末（例えば、カオリーン、粘土、タルク、石灰粉末）、合成の鉱物性粉末（例えば、高度に分散したケイ酸及びシリケート）、糖（例えば、ショ糖、ラクトース及びグルコース）、乳化剤（例えばリグニン、使用済み亜硫酸塩液、メチルセルロース、澱粉及びポリビニルピロリドン）及び滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸及びラウリル硫酸ナトリウム）が挙げられる。

経口投与のためには、錠剤は、もちろん、上述の担体とは別に、添加物、例えば、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム及び第二リン酸カルシウムを、様々な添加物、例えば澱粉、好ましくはジャガイモ澱粉、ゼラチンなどと共に含有してもよい。さらに、滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びタルクなどを、同時に錠剤製造工程に使用してもよい。水性懸濁液の場合、活性物質は、上述の添加剤に加えて、様々な香味増強剤又は着色剤と組み合わせることができる。

式1の化合物は、吸入によって投与するのもまた好ましく、1日1回又は2回投与するのが特に好ましい。この目的のために、式1の化合物は、吸入に適した形態で提供しなければならない。吸入可能な製剤としては、吸入可能な散剤、噴霧剤を含有する、定量エアゾール又は噴霧剤を含まない吸入可能な溶液剤が挙げられ、これらは、従来の生理学的に許容される添加剤と混和した形で存在してもよい。

10

20

30

40

50

【0172】

本発明の範囲内で、噴霧剤を含まない吸入可能な溶液剤という用語はまた、濃縮物若しくは無菌の、すぐに使える吸入可能な溶液剤も含む。本発明に従い使用され得る調製物は、本明細書の次の部分においてにより詳細に記載されている。

【0173】

吸入可能な散剤

式1の活性物質が、生理学的に許容される添加剤と混合して存在する場合、以下の生理学的に許容される添加剤を使用することによって、本発明による吸入可能な散剤を調製してもよい：单糖（例えばグルコース又はアラビノース）、二糖（例えばラクトース、ショ糖、マルトース）、オリゴ糖及び多糖（例えばデキストラン）、ポリアルコール（例えばソルビトール、マンニトール、キシリトール）、塩（例えば塩化ナトリウム、炭酸カルシウム）又はこのような添加剤を互いに混合した混合物。单糖又は二糖を用いるのが好ましく、さらにラクトース又はグルコースの使用が特に好ましいが、ただしこれらは、単独ではなく、その水和物の形態で使用される。本発明の目的において、ラクトースは、特に好ましい添加剤であり、さらにラクトースー水和物は、特に最も好ましい。粉碎し、微粉状にすることによって、及び最後に成分と一緒に混合することによって、本発明による吸入可能な散剤を調製する方法が従来の技術から知られている。

【0174】

噴霧剤を含有する吸入可能なエアゾール剤

本発明により使用され得る噴霧剤を含有する吸入可能なエアゾール剤は、噴霧剤ガスに溶解して、又は分散した形態で、式1の化合物を含有してもよい。本発明による吸入エアゾール剤を調製するために使用され得る噴霧剤ガスは、従来の技術から知られている。適切な噴霧剤ガスは、炭化水素、例えば、n-プロパン、n-ブタン又はイソブタンなど、及びハロ炭化水素、例えば、好ましくは、メタン、エタン、プロパン、ブタン、シクロプロパン又はシクロブタンのフッ化誘導体などの中から選択される。上述の噴霧剤ガスは、単独で、又はこれらの混合物の形で使用され得る。特に好ましい噴霧剤ガスは、TG 134a (1, 1, 1, 2 - テトラフルオロエタン)、TG 227 (1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘptaフルオロプロパン) 及びこれらの混合物の中から選択される、フッ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霧剤駆動吸入エアゾール剤は、他の成分、例えば共溶媒、安定剤、界面活性剤、抗酸化剤、滑沢剤及びpH調整剤などを含有することもできる。このような成分はすべて当分野で知られている。

【0175】

噴霧剤を含まない吸入可能な溶液剤

本発明による式1の化合物は、噴霧剤を含まない吸入可能な溶液剤及び吸入可能な懸濁液剤を調製するために使用されるのが好ましい。この目的のために使用される溶媒は、水性又はアルコール性、好ましくはエタノール性溶液を含む。溶媒は、水のみ、又は水及びエタノールの混合物であってよい。溶液剤又は懸濁液剤は、適切な酸を用いて、pH 2から7、好ましくは2から5へ調整する。pHは、無機酸又は有機酸から選択される酸を用いて調整してもよい。特に適切な無機酸の例は、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸及び/又はリン酸を含む。特に適切な有機酸の例として、アスコルビン酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、酢酸、ギ酸及び/又はプロピオン酸などが挙げられる。好ましい無機酸は、塩酸及び硫酸である。活性物質の1つ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。有機酸の中では、アスコルビン酸、フマル酸及びクエン酸が好ましい。必要に応じて、特に、その酸化特性に加えて他の特性を有する酸の場合、例えば香味剤、抗酸化剤又は錯生成剤、例えばクエン酸若しくはアスコルビン酸などの場合、上記酸の混合物を使用してもよい。本発明によると、塩酸を使用してpHを調整することが特に好ましい。

【0176】

共溶媒及び/又は他の添加剤を、本発明による目的のために使用される噴霧剤を含まない吸入可能な溶液剤に加えてもよい。好ましい共溶媒は、ヒドロキシル基又は他の極性基

10

20

30

40

50

、例えばアルコール、特にイソプロピルアルコール、グリコール、特にプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリコールエーテル、グリセロール、ポリオキシエチレンアルコール及びポリオキシエチレン脂肪酸エステルを含有するものである。本文脈において添加剤及び添加物という用語は、活性物質ではないが、活性物質の製剤の定性特性を改善するために、薬理学的に適切な溶媒中で、活性物質（複数可）と共に製剤化することができる任意の薬理学的に許容される物質を意味する。好ましくは、このような物質は、薬理学的効果を有していないか、又は所望する治療に関連してかなりの程度の薬理学的効果はなく、又は少なくとも望ましくない薬理学的効果はない。添加剤及び添加物として、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など、他の安定剤、錯生成剤、抗酸化剤並びに／又は製品としての医薬製剤、香味剤、ビタミン及び／若しくは当分野で知られている他の添加物の有効期間を保証又は延長させる保存剤が挙げられる。添加物は、例えば等張剤として塩化ナトリウムなどの薬理学的に許容される塩を含むこともできる。好ましい添加剤は、アスコルビン酸などの抗酸化剤、例えば、ただし、これがすでにpH調整に使用されていないものとして、ビタミンA、ビタミンE、トコフェロール及び同様のビタミン、又はヒトの身体内で生じるプロビタミンを含む。保存剤は、病原体による汚染から製剤を保護するために使用してもよい。適切な保存剤は、当分野で知られているもの、特に従来の技術から知られている濃度での、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム又は安息香酸又は安息香酸塩、例えば、安息香酸ナトリウムである。

【0177】

上述した治療形態のために、呼吸器系の障害の治療のための、説明書が封入されたすぐに使える薬剤パックが提供され、この説明書には、例えば、呼吸器疾患、COPD又は喘息、ジヒドロチエノピリミジン及び上述のものから選択される、1つ又は複数の、組合せの相手などの言葉が含まれている。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/063747

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/519 C07D495/04 A61P11/00 A61P29/00 A61P1/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	EP 1 847 543 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]) 24 October 2007 (2007-10-24) page 49; examples 3,32,37,53,54,71,73,81 claims 27-32 paragraph [0178] ----- WO 2006/111549 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; POUZE) 26 October 2006 (2006-10-26) page 137; examples 297-303 page 148; examples 367,368,370,371 page 149; examples 375-377 page 151 – page 152 page 153, paragraph 2	1-11,13, 18-26
X		1-11,13, 18-26

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the International search report
23 Februar 2009	04/03/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. Box 5018 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Bonzano, Camilla

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2008/063747

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 1847543	A 24-10-2007	AR 060516 A1		25-06-2008
		AU 2007239573 A1		25-10-2007
		CA 2647243 A1		25-10-2007
		EP 2010185 A1		07-01-2009
		WO 2007118793 A1		25-10-2007
		US 2008096882 A1		24-04-2008
		UY 30287 A1		30-11-2007
WO 2006111549	A 26-10-2006	AR 053235 A1		25-04-2007
		AU 2006237354 A1		26-10-2006
		CA 2605161 A1		26-10-2006
		CN 101163706 A		16-04-2008
		DE 102005019201 A1		02-11-2006
		EP 1874781 A1		09-01-2008
		JP 2008536890 T		11-09-2008
		KR 20080004621 A		09-01-2008
		NO 20074615 B		19-11-2007

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2008/063747

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. A61K31/519 C07D495/04 A61P11/00 A61P29/00 A61P1/00				
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC				
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07D				
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen				
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data				
C. ALS WESENTLICH ANGEBEHNE UNTERRLAGEN				
Kategorie* Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile		Betr. Anspruch Nr.		
P, X EP 1 847 543 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]) 24. Oktober 2007 (2007-10-24) Seite 49; Beispiele 3, 32, 37, 53, 54, 71, 73, 81 Ansprüche 27-32 Absatz [0178]		1-11, 13, 18-26		
X WO 2006/111549 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; POUZE) 26. Oktober 2006 (2006-10-26) Seite 137; Beispiele 297-303 Seite 148; Beispiele 367, 368, 370, 371 Seite 149; Beispiele 375-377 Seite 151 – Seite 152 Seite 153, Absatz 2		1-11, 13, 18-26		
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie				
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Aussistung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist				
Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche 23. Februar 2009		Absendeadatum des Internationalen Recherchenberichts 04/03/2009		
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Bonzano, Camilla		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2008/063747

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 1847543	A 24-10-2007	AR 060516 A1 AU 2007239573 A1 CA 2647243 A1 EP 2010185 A1 WO 2007118793 A1 US 2008096882 A1 UY 30287 A1	25-06-2008 25-10-2007 25-10-2007 07-01-2009 25-10-2007 24-04-2008 30-11-2007
WO 2006111549	A 26-10-2006	AR 053235 A1 AU 2006237354 A1 CA 2605161 A1 CN 101163706 A DE 102005019201 A1 EP 1874781 A1 JP 2008536890 T KR 20080004621 A NO 20074615 B	25-04-2007 26-10-2006 26-10-2006 16-04-2008 02-11-2006 09-01-2008 11-09-2008 09-01-2008 19-11-2007

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 27/16 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/08	
	A 6 1 K 45/00	

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

(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 プーゼ パスカル

ドイツ連邦共和国 55216 イングルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 17
3 ベーリンガー イングルハイム 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 ヘンケ クリシュトフ

ドイツ連邦共和国 55216 イングルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 17
3 ベーリンガー イングルハイム 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 ニコラウス ペーター

ドイツ連邦共和国 55216 イングルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 17
3 ベーリンガー イングルハイム 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 ゲーゲル ロルフ

ドイツ連邦共和国 55216 イングルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 17
3 ベーリンガー イングルハイム 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 フォックス トーマス

ドイツ連邦共和国 55216 イングルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 17
3 ベーリンガー イングルハイム 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 フィーゲン デニス

ドイツ連邦共和国 55216 イングルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 17
3 ベーリンガー イングルハイム 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 クリンダー クラウス

ドイツ連邦共和国 55216 イングルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 17
3 ベーリンガー イングルハイム 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

F ターム(参考) 4C071 AA01 BB01 CC02 CC21 EE13 FF05 HH17 JJ01 JJ05 JJ06

JJ08 LL01

4C084 AA19 MA02 NA05 ZA021 ZA051 ZA081 ZA121 ZA161 ZA181 ZA201
ZA331 ZA341 ZA361 ZA591 ZA681 ZA891 ZB071 ZB081 ZB111 ZB261
ZC082 ZC201 ZC202 ZC412
4C086 AA01 AA03 CB26 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA05 ZA08 ZA12
ZA16 ZA18 ZA20 ZA21 ZA33 ZA34 ZA36 ZA59 ZA66 ZA68
ZA75 ZA89 ZA96 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZB27 ZC20

【要約の続き】