

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-520605

(P2008-520605A)

(43) 公表日 平成20年6月19日(2008.6.19)

| (51) Int. Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|------------------------------|-----------------|-----------------|
| C07C 237/42 (2006.01) | C07C 237/42 CSP | 4C022 |
| C07D 333/60 (2006.01) | C07D 333/60 | 4C023 |
| A61K 31/381 (2006.01) | A61K 31/381 | 4C031 |
| A61K 31/167 (2006.01) | A61K 31/167 | 4C037 |
| C07D 307/79 (2006.01) | C07D 307/79 | 4C063 |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 | | (全 71 頁) 最終頁に続く |

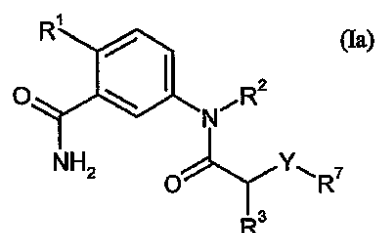
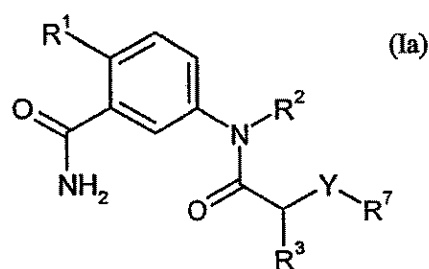
| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|-----------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2007-541790 (P2007-541790) | (71) 出願人 | 503412148 |
| (86) (22) 出願日 | 平成17年11月17日 (2005.11.17) | | バイエル・ヘルスケア・アクチエンゲゼル シャフト |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成19年7月20日 (2007.7.20) | | Bayer HealthCare AG |
| (86) 国際出願番号 | PCT/EP2005/012322 | | ドイツ連邦共和国51368レーフェルク ーゼン |
| (87) 国際公開番号 | W02006/053748 | (74) 代理人 | 100081422 |
| (87) 国際公開日 | 平成18年5月26日 (2006.5.26) | | 弁理士 田中 光雄 |
| (31) 優先権主張番号 | 102004056078.1 | (74) 代理人 | 100101454 |
| (32) 優先日 | 平成16年11月20日 (2004.11.20) | | 弁理士 山田 卓二 |
| (33) 優先権主張国 | ドイツ (DE) | (74) 代理人 | 100067035 |
| (31) 優先権主張番号 | 102005023834.3 | | 弁理士 岩崎 光隆 |
| (32) 優先日 | 平成17年5月24日 (2005.5.24) | (74) 代理人 | 100062144 |
| (33) 優先権主張国 | ドイツ (DE) | | 弁理士 青山 葆 |
| | | 最終頁に続く | |

(54) 【発明の名称】 置換 [(フェニルエタノイル) アミノ] ベンズアミドおよび炎症性および心臓血管疾患の処置におけるその使用

(57) 【要約】

本発明は、置換 [(フェニルエタノイル) アミノ] ベンズアミドおよびその製造方法、および疾患、特に例えば、皮膚、気道および例えば、動脈硬化症および冠状動脈性心疾患のような心臓血管疾患のような炎症性疾患を処置および/または予防する薬剤の製造のための使用に関する。

【化1】

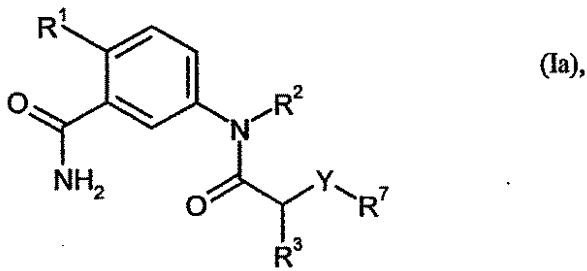


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】



10

式中、

Y は、結合、メタンジイル、硫黄または酸素であり、

R¹ は、ピフェニル - 4 - イル（ここで、ピフェニル - 4 - イル中の 1 ~ 3 個の炭素原子は窒素によって置き換えられていてもよい）であるか、

または、

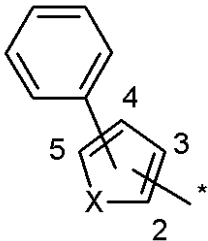
1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルまたは 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 5 - イルであるか、

または、

式：

20

【化 2】



（ここで、X は、N、O または S であり、

30

* は、炭素原子への結合部位であり、そして、

5 員環が 2 位を介して炭素原子に結合している場合は、フェニル環は 4 位または 5 位を介して結合しており、または、5 員環が 3 位を介して炭素原子に結合している場合は、フェニル環は 5 位を介して結合している）

の基であるか、

または、

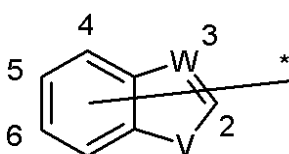
ナфта - 1 - イルまたはナфта - 2 - イル（ここで、ナфта - 1 - イルおよびナфта - 2 - イル中の 1 個の炭素原子は窒素によって置き換えられていてもよい）であるか、

または、

式：

40

【化 3】



（ここで、W は、C または N であり、

V は、N、O または S であり、

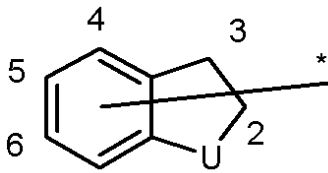
* は、炭素原子への結合部位であり、そして、

この基は 2、3、5 または 6 位を介して炭素原子に結合している）

50

の基であるか、
 または、
 式：

【化4】

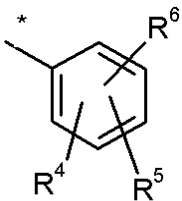


(ここで、Uは、N、OまたはSであり、
 * は、炭素原子への結合部位であり、そして、
 この基は2、3、5または6位を介して炭素原子に結合している)
 の基であり

[ここで、R¹ラジカルは、1～3個の置換基によって置換されていてもよい(ここで、これらの置換基は、互いに独立して、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルコキシ、C₁-C₆-アルキルアミノ、ヒドロキシカルボニル、C₁-C₆-アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁-C₆-アルキルアミノカルボニル、C₁-C₆-アルキルカルボニルおよびC₁-C₆-アルキルカルボニルアミノから成る群より選択される)]

R²は、水素、C₁-C₆-アルキルまたはC₃-C₇-シクロアルキルであり、
 R³は、C₃-C₇-シクロアルキル、または、5個までのフッ素によって置換されていることもあるC₁-C₄-アルキルであり、
 R⁷は、式：

【化5】



{ここで、* は、Yへの結合部位であり、
 R⁴、R⁵およびR⁶は、互いに独立して、水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルコキシ、C₁-C₆-アルキルアミノ、C₃-C₇-シクロアルキル、5員～7員のヘテロシクリル、C₆-C₁₀-アリーール、5員または6員のヘテロアリーール、ヒドロキシカルボニル、C₁-C₆-アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁-C₆-アルキルアミノカルボニル、C₁-C₆-アルキルカルボニルまたはC₁-C₆-アルキルカルボニルアミノであり

[この中で、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーールおよびヘテロアリーールは、1～3個の置換基によって置換されていてもよい(ここで、これらの置換基は、互いに独立して、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルコキシ、C₁-C₆-アルキルアミノ、ヒドロキシカルボニル、C₁-C₆-アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁-C₆-アルキルアミノカルボニル、C₁-C₆-アルキルカルボニルおよびC₁-C₆-アルキルカルボニルアミノから成る群より選択される)]、

または、
 R⁴およびR⁵は、隣接する炭素原子に結合して、-O-CH₂-CH₂-O-架橋を形成する}

の基であるか、

または、

5員または6員のヘテロアリールである

[ここで、ヘテロアリールは、1~3個の置換基によって置換されていてもよい(ここでこれらの置換基は、互いに独立して、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシおよび $C_1 - C_6$ -アルキルアミノから成る群より選択される)]

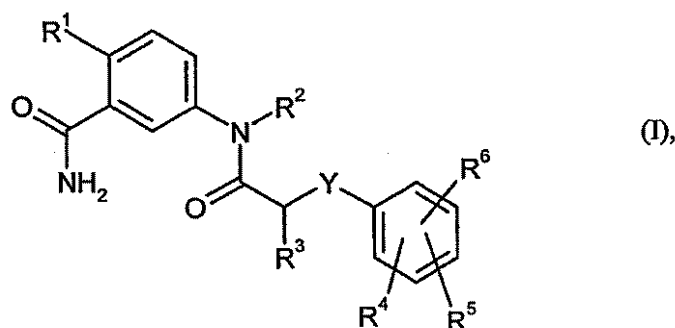
の化合物またはその塩、その溶媒和物もしくはその塩の溶媒和物の一つ。

【請求項2】

式：

【化6】

10



20

{式中、

Yは、結合またはメタンジイルであり、

R^1 は、ピフェニル-4-イル、1,3-ベンゾジオキサール-5-イル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-イル、5-フェニルチエン-2-イル、5-フェニルフラン-2-イル、ナфта-1-イル、ナфта-2-イル、キノリン-6-イル、1-ベンゾチエン-2-イル、1-ベンゾチエン-3-イル、1-ベンゾチエン-5-イル、1-ベンゾチエン-6-イル、1-ベンゾフラン-2-イルまたは1-ベンゾフラン-3-イルであり

[ここで、ピフェニル-4-イル、1,3-ベンゾジオキサール-5-イル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-イル、5-フェニルチエン-2-イル、5-フェニルフラン-2-イル、ナфта-1-イル、ナфта-2-イル、キノリン-6-イル、1-ベンゾチエン-2-イル、1-ベンゾチエン-3-イル、1-ベンゾチエン-5-イル、1-ベンゾチエン-6-イル、1-ベンゾフラン-2-イルおよび1-ベンゾフラン-3-イルは、1~3個の置換基によって置換されていてもよい(ここで、この置換基は、互いに独立して、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノ、ヒドロキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルキルカルボニルおよび $C_1 - C_6$ -アルキルカルボニルアミノから成る群より選択される)]、

30

R^2 は、水素または $C_1 - C_6$ -アルキルであり、

R^3 は、 $C_3 - C_7$ -シクロアルキル、または、5個までのフッ素によって置換されていることもある $C_1 - C_4$ -アルキルであり、

40

R^4 、 R^5 および R^6 は、互いに独立して、水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノ、 $C_3 - C_7$ -シクロアルキル、5員~7員のヘテロシクリル、 $C_6 - C_{10}$ -アリール、5員または6員のヘテロアリール、ヒドロキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルキルカルボニルまたは $C_1 - C_6$ -アルキルカルボニルアミノである

[この中で、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、1~3個の置換基によって置換されていてもよい(ここで、この置換基は、互いに独立して、

50

ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノ、ヒドロキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルキルカルボニルおよび $C_1 - C_6$ -アルキルカルボニルアミノから成る群より選択される)] }、

に該当する請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

式中、

Y が、結合またはメタンジイルであり、

R^1 が、ピフェニル - 4 - イル、1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル、2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 5 - イル、5 - フェニルチエン - 2 - イル、5 - フェニルフラン - 2 - イル、ナфта - 1 - イル、ナфта - 2 - イル、キノリン - 6 - イル、1 - ベンゾチエン - 2 - イル、1 - ベンゾチエン - 3 - イル、1 - ベンゾチエン - 5 - イル、1 - ベンゾチエン - 6 - イル、1 - ベンゾフラン - 2 - イルまたは 1 - ベンゾフラン - 3 - イルであり

[ここで、ピフェニル - 4 - イル、1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル、2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 5 - イル、5 - フェニルチエン - 2 - イル、5 - フェニルフラン - 2 - イル、ナфта - 1 - イル、ナфта - 2 - イル、キノリン - 6 - イル、1 - ベンゾチエン - 2 - イル、1 - ベンゾチエン - 3 - イル、1 - ベンゾチエン - 5 - イル、1 - ベンゾチエン - 6 - イル、1 - ベンゾフラン - 2 - イルおよび 1 - ベンゾフラン - 3 - イルは、1 ~ 3 個の置換基によって置換されていてもよい(ここで、この置換基は、互いに独立して、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノ、ヒドロキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルキルカルボニルおよび $C_1 - C_6$ -アルキルカルボニルアミノから成る群より選択される)]、

R^2 は、水素または $C_1 - C_6$ -アルキルであり、

R^3 は、 $C_3 - C_7$ -シクロアルキル、または、5 個までのフッ素によって置換されていることもある $C_1 - C_4$ -アルキルであり、

R^4 、 R^5 および R^6 は、互いに独立して、水素、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_3 - C_7$ -シクロアルキル、ヒドロキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルキルカルボニルまたは $C_1 - C_6$ -アルキルカルボニルアミノである

[この中で、シクロアルキルは、1 ~ 3 個の置換基によって置換されていてもよい(ここで、この置換基は、互いに独立して、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノ、ヒドロキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルキルカルボニルおよび $C_1 - C_6$ -アルキルカルボニルアミノから成る群より選択される)]

ことを特徴とする請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

Y が、結合またはメタンジイルであり、

R^1 が、ピフェニル - 4 - イル、5 - フェニルチエン - 2 - イル、ナфта - 2 - イル、キノリン - 6 - イル、1 - ベンゾチエン - 2 - イルまたは 1 - ベンゾフラン - 2 - イルであり

[ここで、ピフェニル - 4 - イルおよびナфта - 2 - イルは、1 ~ 2 個の置換基によって置換されていてもよい(ここで、これらの置換基は、互いに独立して、フッ素、塩素、メトキシおよびエトキシから成る群より選択される)] であり、

10

20

30

40

50

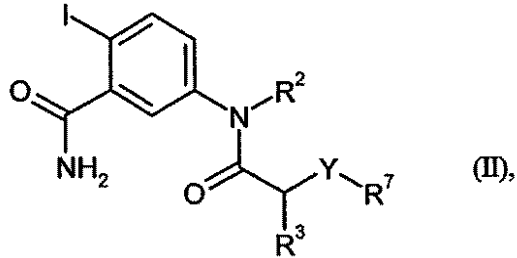
R² は、水素であり、
 R³ は、メチル、エチルまたはイソプロピルであり、
 R⁴、R⁵ および R⁶ は、互いに独立して、水素またはハロゲンである、
 ことを特徴とする請求項 2 または請求項 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の式 (I a) の化合物の製造方法であって、

[A] 式：

【化 7】



10

(式中、Y、R²、R³ および R⁷ は、請求項 1 に示される意味を有する)
 の化合物を、

式：

【化 8】



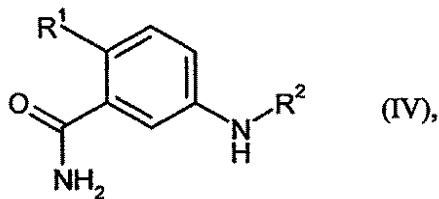
20

(式中、R¹ は、請求項 1 に示される意味を有する)
 の化合物と反応させる、

または、

[B] 式：

【化 9】

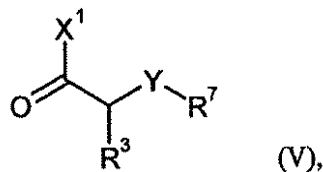


30

(式中、R¹ および R² は、請求項 1 に示される意味を有する)
 の化合物を、

式：

【化 10】



40

(式中、Y、R³ および R⁷ は、請求項 1 に示される意味を有し、そして、
 X¹ は、ハロゲン、好ましくは、ヨウ素または臭素、またはヒドロキシである)
 の化合物と反応させる、
 を特徴とする製造方法。

【請求項 6】

疾患の処置および/または予防のための請求項 1 ないし請求項 4 のいずれかに記載の化合物。

50

【請求項 7】

請求項 1 ないし請求項 4 のいずれかに記載の少なくとも一つの化合物と、少なくとも一つの不活性な、非毒性の薬学的に適切な補助剤を含んでなる薬剤。

【請求項 8】

薬剤を製造するための請求項 1 ないし請求項 4 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 9】

炎症性疾患の処置および/または予防のための請求項 7 に記載の薬剤。

【請求項 10】

有効な量の請求項 1 ないし請求項 4 のいずれかに記載の少なくとも一つの化合物または請求項 7 または請求項 9 に記載の薬剤を投与することによってヒトおよび動物の動脈硬化症を制御する方法。

10

【請求項 11】

心不全の処置および/または予防のためのインターロイキン - 8 受容体アンタゴニスト

。

【請求項 12】

心不全を処置および/または予防する薬剤を製造するためのインターロイキン - 8 受容体アンタゴニストの使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

本発明は、置換 [(フェニルエタノイル) アミノ] ベンズアミドおよびその製造方法、および疾患、特に例えば、皮膚、気道および例えば、動脈硬化症 (arteriosclerosis) および冠状動脈性心疾患のような心臓血管疾患のような炎症性疾患を処置および/または予防する薬剤の製造のためのその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

WO 02/070471 には、とりわけ、血栓症、炎症性疾患および動脈硬化症の処置のための、ファクター X a およびファクター V I I a の阻害剤と構造的に類似の化合物が請求されている。

【0003】

30

WO 98/47885 には、中枢神経系疾患の処置のための、複合 (combined) 5 H T 1 A、5 H T 1 B および 5 H T 1 D 受容体アンタゴニストと構造的に類似の化合物が請求されている。

【0004】

血管系の特定部位に白血球が誘引され、引き続いてその下にある損傷組織中に移動することによって、炎症の進展の基礎が形成される。白血球の表面の様々な種類の接着分子 (セレクチン、I C A M、V C A M) の発現および上皮細胞の表面の特異的受容体に加えて、炎症部位に対する白血球の誘引に著しく重要であるのは化学走性の形成である。

【0005】

40

インターロイキン - 8 (I L - 8) は、白血球を誘引する能力を有する炎症誘発性ケモカインに属する。様々な炎症性疾患における I L - 8 の役割は、十分に説明されてきた。I L - 8 の生物学的効果は、標的細胞の細胞表面で、二つの特異的受容体、C X C R 1 および C X C R 2 に結合することによってもたらされる (Baggiolini M., Annu Rev Immuno I 1997, 15, 675-705; Baggiolini M., J Int Med 2001, 250, 91-104)。

【0006】

動脈硬化症の病理生理学における炎症構成成分は一般に認知されている。これによれば、炎症細胞 (T 細胞、単球、マクロファージ) および分泌されるメディエーター (サイトカイン、ケモカイン) によって同時に開始される (Libby P., Nature 2002, 420, 868-874; Boisvert W. A., Trends Cardiovasc Med 2004, 14, 7-18)。この炎症性血管損傷は、動脈壁における、移動してきた単球と病原性のリポタンパク質との反応を介して起こる

50

。特に、酸化脂質の取り込みを介する、移動してきた単球からいわゆる“泡沫細胞”への進展は、プラークの進展および安定性において中核的に重要である。ケモカインの産生と効果は、プラークのこうした進展に広く関与している。特に、IL-8は、アテローム動脈硬化組織における、脂質を含んでいるマクロファージの蓄積の原因である(Boisvert W. A. et al, J Clin Invest 1998, 101, 353-363)。加えて、アテローム動脈硬化損傷では、IL-8およびその特異的受容体CXCR2の発現が増加する。

【0007】

IL-8受容体アンタゴニストは、損傷部分のマクロファージの蓄積を阻止し、従って、アテローム動脈硬化症の処置に有用であろう。

【0008】

更に、IL-8受容体アンタゴニストは、活性化された単球、マクロファージまたはリンパ球に関連する任意の疾患に使用することができるであろう。なぜなら、これらの細胞のすべてがこの受容体を発現するからである。

【発明の開示】

【0009】

それ故、本発明の一つの目的は、ヒトおよび動物における炎症性疾患(特に、皮膚、気道および心臓血管疾患)の処置のための新規なIL-8受容体アンタゴニストを提供することにある。

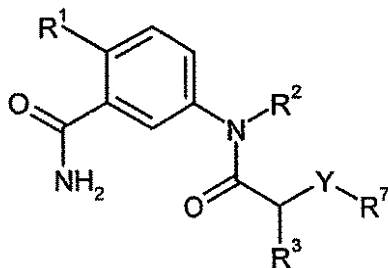
【0010】

驚くべきことに、本願で述べる[(フェニルエタノイル)アミノ]ベンズアミドが、IL-8受容体アンタゴニストであることを見出した。

【0011】

本発明は、式：

【化1】



(Ia),

式中、

Yは、結合、メタンジイル、硫黄または酸素であり、

R¹は、ピフェニル-4-イル(ここで、ピフェニル-4-イル中の1~3個の炭素原子は窒素によって置き換えられていてもよい)であるか、

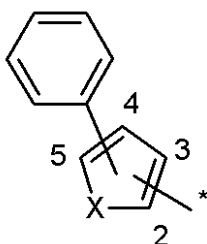
または、

1,3-ベンゾジオキサール-5-イルまたは2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-イルであるか、

または、

式：

【化2】



(ここで、Xは、N、OまたはSであり、

10

20

30

40

50

* は、炭素原子への結合部位であり、そして、
5員環が2位を介して炭素原子に結合している場合は、フェニル環は4位または5位を介して結合し、または、5員環が3位を介して炭素原子に結合している場合はフェニル環が5位を介して結合する)

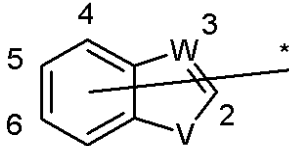
の基であるか、

または、ナフタ - 1 - イル (naphth-1-yl) またはナフタ - 2 - イル (naphth-2-yl) (ここで、ナフタ - 1 - イルおよびナフタ - 2 - イル中の1個の炭素原子は窒素によって置き換えられていてもよい) であるか、

または、

式：

【化3】



(ここで、Wは、CまたはNであり、

Vは、N、OまたはSであり、

* は、炭素原子への結合部位であり、そして、

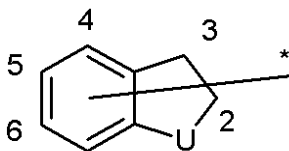
この基は2、3、5または6位を介して炭素原子に結合している)

の基であるか、

または、

式：

【化4】



(ここで、Uは、N、OまたはSであり、

* は、炭素原子への結合部位であり、そして、

この基は2、3、5または6位を介して炭素原子に結合している)

の基であり

[ここで、R¹ ラジカルは、1~3個の置換基によって置換されていてもよい(ここで、この置換基は、互いに独立して、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルコキシ、C₁-C₆-アルキルアミノ、ヒドロキシカルボニル、C₁-C₆-アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁-C₆-アルキルアミノカルボニル、C₁-C₆-アルキルカルボニルおよびC₁-C₆-アルキルカルボニルアミノから成る群より選択される)]、

R² は、水素、C₁-C₆-アルキルまたはC₃-C₇-シクロアルキルであり、

R³ は、C₃-C₇-シクロアルキル、または5個までのフッ素によって置換されていることもある (optionally up to pentafluoro-substituted) C₁-C₄-アルキルであり、

R⁷ は、式：

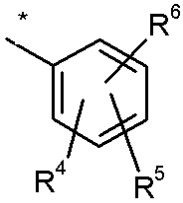
10

20

30

40

【化 5】



{ここで、* は、Y への結合部位であり、

R⁴、R⁵ および R⁶ は、互いに独立して、水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁ - C₆ - アルキル、C₁ - C₆ - アルコキシ、C₁ - C₆ - アルキルアミノ、C₃ - C₇ - シクロアルキル、5員～7員のヘテロシクリル、C₆ - C₁₀ - アリール、5員または6員のヘテロアリール、ヒドロキシカルボニル、C₁ - C₆ - アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁ - C₆ - アルキルアミノカルボニル、C₁ - C₆ - アルキルカルボニルまたは C₁ - C₆ - アルキルカルボニルアミノであり

[ここで、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、1～3個の置換基によって置換されていてもよい(ここで、この置換基は、この置換基は、互いに独立して、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁ - C₆ - アルキル、C₁ - C₆ - アルコキシ、C₁ - C₆ - アルキルアミノ、ヒドロキシカルボニル、C₁ - C₆ - アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁ - C₆ - アルキルアミノカルボニル、C₁ - C₆ - アルキルカルボニルおよび C₁ - C₆ - アルキルカルボニルアミノから成る群より選択される)]、

または、

R⁴ および R⁵ は、隣接する炭素原子に結合して、-O-CH₂-CH₂-O- 架橋を形成する}

の基であるか、

または、

5員または6員のヘテロアリールである

[ここで、ヘテロアリールは、1～3個の置換基によって置換されていてもよい(ここでこの置換基は、互いに独立してヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁ - C₆ - アルキル、C₁ - C₆ - アルコキシおよび C₁ - C₆ - アルキルアミノから成る群より選択される)]

の化合物並びにその塩、その溶媒和物およびその塩の溶媒和物に関する。

【0012】

本発明による化合物は、式(Ia)および(I)の化合物およびその塩、溶媒和物、その塩の溶媒和物、および例示的实施形態として後述する化合物並びにその塩、溶媒和物、塩の溶媒和物(式(Ia)および(I)によって包含され、後述する化合物が、既に塩、溶媒和物および塩の溶媒和物でない限りにおいて)である。

【0013】

本発明化合物は、その構造によっては、立体異性体形(エナンチオマー、ジアステレオマー)として存在することができる。それ故、本発明は、エナンチオマーまたはジアステレオマーおよびそのそれぞれの混合物に関連する。立体異性体的に均一な成分はエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーのこうした混合物から公知の方法で単離することができる。

【0014】

本発明化合物が、互変異性体の形態で存在することができる場合は、本発明は、互変異性体形態のすべてを包含する。

【0015】

本発明の目的のために好ましい塩は、本発明化合物の生理学的に許容される塩である。しかしながら、それ自体製薬的適用に適切でないが、例えば、本発明化合物の単離または

精製に使用できる塩も含まれる。

【0016】

本発明化合物の生理学的に許容される塩には、鉱酸、カルボン酸およびスルホン酸の酸付加塩、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸および安息香酸の塩が含まれる。

【0017】

本発明化合物の生理学的に許容される塩には、また、例証かつ好ましいものとして、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩およびカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩およびマグネシウム塩）およびアンモニアまたは1～16個の炭素原子を有する有機アミン（例証かつ好ましいものとして、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、プロカイン、ジベンジルアミン、N-メチルモルホリン、アルギニン、リシン、エチレンジアミンおよびN-メチルピペリジン）から誘導されるアンモニウム塩のような通例の塩基の塩も含まれる。

10

【0018】

本発明の目的上、溶媒和物は、溶媒分子と配位結合（coordination）して、固体または液体状態の錯体を形成する本発明化合物の形態を指す。水和物は、配位結合が、水との間でおこなわれる溶媒和物の特定の形態である。

20

【0019】

本発明化合物の塩の遊離塩基は、例えば、水溶性塩基、例えば希水酸化ナトリウム溶液を加え、そして引き続いて、当業者に知られている方法によって溶媒を用いて抽出することによって得ることができる。

【0020】

本発明では、置換基は別途指定されない限り次の意味を有する：

アルキル自体およびアルコキシ、アルキルアミノ、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、およびアルキルカルボニルアミノ中の“アルコ(alk)” および “アルキル(alkyl)” は、通例1～6、好ましくは1～4、特に好ましくは1～3個の炭素原子を有する直鎖または分枝したアルキルラジカル、例証として且つ好ましくは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチルおよびn-ヘキシルを表す。

30

【0021】

アルコキシは、例証として且つ好ましくは、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、tert-ブトキシ、n-ペントキシおよびn-ヘキソキシを表す。

【0022】

アルキルアミノは、一つまたは二つのアルキル置換基（互いに独立して選択される）を有するアルキルアミノラジカル、例証として且つ好ましくは、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、tert-ブチルアミノ、n-ペンチルアミノ、n-ヘキシルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、N-メチル-N-n-プロピルアミノ、N-イソプロピル-N-n-プロピルアミノ、N-tert-ブチル-N-メチルアミノ、N-エチル-N-n-ペンチルアミノおよびN-n-ヘキシル-N-メチルアミノを表す。C₁-C₃-アルキルアミノとは、例えば、1～3個の炭素原子を有するモノアルキルアミノラジカルまたはそれぞれのアルキル置換基中に1～3個の炭素原子を有するジアルキルアミノラジカルを表す。

40

【0023】

アルコキシカルボニルは、例証として且つ好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、tert-ブトキ

50

シカルボニル、*n*-ペントキシカルボニルおよび*n*-ヘキソキシカルボニルを表す。

【0024】

アルキルアミノカルボニルは、一つまたは二つのアルキル置換基（互いに独立して選択される）を有するアルキルアミノカルボニルラジカルを表し、このアルキル置換基は、互いに独立して、通例、1～6個、好ましくは1～4個、特に好ましくは、1～3個の炭素原子を有するアルキル置換基、例証として且つ好ましくは、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、*n*-プロピルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、*tert*-ブチルアミノカルボニル、*n*-ペンチルアミノカルボニル、*n*-ヘキシルアミノカルボニル、*N,N*-ジメチルアミノカルボニル、*N,N*-ジエチルアミノカルボニル、*N*-エチル-*N*-メチルアミノカルボニル、*N*-メチル-*N*-*n*-プロピルアミノカルボニル、*N*-イソプロピル-*N*-*n*-プロピルアミノカルボニル、*N*-*tert*-ブチル-*N*-メチルアミノカルボニル、*N*-エチル-*N*-*n*-ペンチルアミノカルボニルおよび*N*-*n*-ヘキシル-*N*-メチルアミノカルボニルを表す。 C_1 - C_3 -アルキルアミノカルボニルとは、例えば、1～3個の炭素原子を有するモノアルキルアミノカルボニルラジカルまたはそれぞれのアルキル置換基につき1～3個の炭素原子を有するジアルキルアミノカルボニルラジカルを表す。

10

【0025】

アルキルカルボニルは、例証として且つ好ましくは、メチルカルボニル、エチルカルボニル、*n*-プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、*tert*-ブチルカルボニル、*n*-ペンチルカルボニルおよび*n*-ヘキシルカルボニルを表す。

20

【0026】

アルキルカルボニルアミノは、例証として且つ好ましくは、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、*n*-プロピルカルボニルアミノ、イソプロピルカルボニルアミノ、*tert*-ブチルカルボニルアミノ、*n*-ペンチルカルボニルアミノおよび*n*-ヘキシルカルボニルアミノを表す。

【0027】

シクロアルキルは、通例、3～7個、好ましくは5～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基、シクロアルキルとしての例証として且つ好ましい言及は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルを表す。

【0028】

アリールは、通例、6～10個までの炭素原子を有する単環または二環の芳香族基、アリールとしての例証として且つ好ましい言及は、フェニルおよびナフチルを表す。

30

【0029】

ヘテロアリールは、通例、5または6個の環原子（ring atoms）を有し、そしてS、OおよびNの系列から4個まで、好ましくは2個までヘテロ原子（ここで窒素原子はまたN-オキシドを形成してもよい）を有する芳香族単環式ラジカル、例証として且つ好ましくは、チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニルを表す。

【0030】

ヘテロシクリルは、通例、5～7個の環原子を有し、かつ3個まで、好ましくは、2個までのN、O、S、SO、SO₂の系列からのヘテロ原子および/またはヘテロ基（ここで窒素原子はまたN-オキシドを形成してもよい）を有する、好ましくは単環式ヘテロ環基を表す。このヘテロシクリル基は、飽和していることもできるし、または一部不飽和であってもよい。O、NおよびSの系から二つまでのヘテロ原子を有する5員～7員の単環式飽和ヘテロシクリル基が、好ましく、例証として且つ好ましくは、ピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イル、ピロリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピラニル、ペペリジン-1-イル、ペペリジン-2-イル、ペペリジン-3-イル、ペペリジン-4-イル、チオピラニル、モルホリン-1-イル、モルホリン-2-イル、モルホリン-3-イル、ペルヒドロアゼピニル、ペペラジン-1-イル、ペペラジン-2-イルである。

40

50

【 0 0 3 1 】

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素、好ましくは、フッ素および塩素を表す。

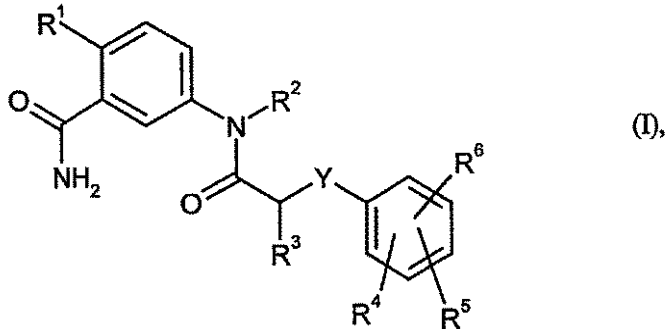
【 0 0 3 2 】

本発明化合物中のラジカルが置換されている場合、このラジカルは、特に別途述べない限り、同一または異なって、1回またはそれ以上の回数、置換されていてもよい。3個までの同一または異なる置換基による置換が好ましい。1個の置換基による置換は、とりわけ特に好ましい。

【 0 0 3 3 】

式：

【化6】



10

20

{ここで、

Yは、結合またはメタンジイルであり、

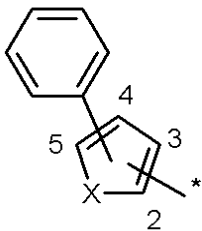
R¹は、ピフェニル-4-イル(ここで、ピフェニル-4-イル中の1~3個の炭素原子は、窒素によって置き換えられていてもよい)であるか、

または、

1,3-ベンゾジオキサール-5-イルまたは2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-5-イルであるか、

または式：

【化7】



30

[ここで、Xは、N、OまたはSであり、

*は、炭素原子への結合部位であり、そして、

5員環が炭素原子に対して2の位置を介して結合している場合は、このフェニル環は4位または5位を介して結合するか、または、5員環が炭素原子に対して3の位置を介して結合している場合は、このフェニル環は5位を介して結合する]

40

の基であるか、

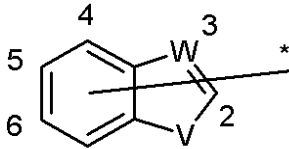
または、

ナフタ-1-イル(naphth-1-yl)またはナフタ-2-イル(naphth-2-yl)(ここで、ナフタ-1-イルおよびナフタ-2-イル中の1個の炭素原子は、窒素によって置き換えられていてもよい)であるか、

または、

式：

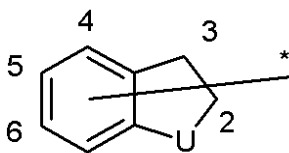
【化 8】



(式中、Wは、CまたはNであり、
Vは、N、OまたはSであり、
*は、炭素原子への結合部位であり、そして、
この基は、2、3、5または6位を介して炭素原子に結合している)
の基であるか、
または、
式：

10

【化 9】



(ここで、Uは、N、OまたはSであり、
*は、炭素原子への結合部位であり、そして、
この基は炭素原子に対して2、3、5または6位を介して結合している)
の基であり

20

[ここで、 R^1 ラジカルは、1～3個の置換基によって置換されていてもよい(ここで、この置換基は、互いに独立して、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノ、ヒドロキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルキルカルボニルおよび $C_1 - C_6$ -アルキルカルボニルアミノから成る群より選択される)]、

R^2 は、水素、 $C_1 - C_6$ -アルキルまたは $C_3 - C_7$ -シクロアルキルであり、

30

R^3 は、 $C_3 - C_7$ -シクロアルキル、または、または5個までのフッ素によって置換されていることもある $C_1 - C_4$ -アルキルであり、

R^4 、 R^5 および R^6 は、互いに独立して、水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノ、 $C_3 - C_7$ -シクロアルキル、5員～7員のヘテロシクリル、 $C_6 - C_{10}$ -アリール、5員または6員のヘテロアリール、ヒドロキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルキルカルボニルまたは $C_1 - C_6$ -アルキルカルボニルアミノであり

[この中で、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、1～3個の置換基によって置換されていてもよい(ここで、この置換基は、互いに独立して、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノ、ヒドロキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルキルアミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ -アルキルカルボニルおよび $C_1 - C_6$ -アルキルカルボニルアミノから成る群より選択される)]、

40

に該当する式(I a)の化合物並びにその塩、その溶媒和物およびその塩の溶媒和物が優先される。

【0034】

式(I)において、

50

Y が、結合またはメタンジイルであり、

R¹ が、ピフェニル - 4 - イル、1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル、2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシシ - 5 - イル、5 - フェニルチエン - 2 - イル、5 - フェニルフラン - 2 - イル、ナфта - 1 - イル (naphth-1-yl)、ナфта - 2 - イル (naphth-2-yl)、キノリン - 6 - イル、1 - ベンゾチエン - 2 - イル、1 - ベンゾチエン - 3 - イル、1 - ベンゾチエン - 5 - イル、1 - ベンゾチエン - 6 - イル、1 - ベンゾフラン - 2 - イルまたは 1 - ベンゾフラン - 3 - イルであり

[ここで、ピフェニル - 4 - イル、1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル、2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシシ - 5 - イル、5 - フェニルチエン - 2 - イル、5 - フェニルフラン - 2 - イル、ナфта - 1 - イル、ナфта - 2 - イル、キノリン - 6 - イル、1 - ベンゾチエン - 2 - イル、1 - ベンゾチエン - 3 - イル、1 - ベンゾチエン - 5 - イル、1 - ベンゾチエン - 6 - イル、1 - ベンゾフラン - 2 - イルおよび 1 - ベンゾフラン - 3 - イルは、1 ~ 3 個の置換基によって置換されていてもよい

(ここで、この置換基は、互いに独立して、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁ - C₆ - アルキル、C₁ - C₆ - アルコキシ、C₁ - C₆ - アルキルアミノ、ヒドロキシカルボニル、C₁ - C₆ - アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁ - C₆ - アルキルアミノカルボニル、C₁ - C₆ - アルキルカルボニルおよび C₁ - C₆ - アルキルカルボニルアミノから成る群より選択される)]、

R² が、水素または C₁ - C₆ - アルキルであり、

R³ が、C₃ - C₇ - シクロアルキル、または、5 個までのフッ素によって置換されていることもある C₁ - C₄ - アルキルであり、

R⁴、R⁵ および R⁶ が、互いに独立して、水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁ - C₆ - アルキル、C₁ - C₆ - アルコキシ、C₁ - C₆ - アルキルアミノ、C₃ - C₇ - シクロアルキル、5 員 ~ 7 員のヘテロシクリル、C₆ - C₁₀ - アリール、5 員または 6 員のヘテロアリール、ヒドロキシカルボニル、C₁ - C₆ - アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁ - C₆ - アルキルアミノカルボニル、C₁ - C₆ - アルキルカルボニルまたは C₁ - C₆ - アルキルカルボニルアミノである

[この中で、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、1 ~ 3 個の置換基によって置換されていてもよい(ここで、この置換基は、互いに独立して、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁ - C₆ - アルキル、C₁ - C₆ - アルコキシ、C₁ - C₆ - アルキルアミノ、ヒドロキシカルボニル、C₁ - C₆ - アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁ - C₆ - アルキルアミノカルボニル、C₁ - C₆ - アルキルカルボニルおよび C₁ - C₆ - アルキルカルボニルアミノから成る群より選択される)]、

式 (I) の化合物並びにその塩、その溶媒和物およびその塩の溶媒和物も優先される。

【0035】

式 (I) において、

Y が、結合またはメタンジイルであり、

R¹ が、ピフェニル - 4 - イル、1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル、2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシシ - 5 - イル、5 - フェニルチエン - 2 - イル、5 - フェニルフラン - 2 - イル、ナфта - 1 - イル (naphth-1-yl)、ナфта - 2 - イル (naphth-2-yl)、キノリン - 6 - イル、1 - ベンゾチエン - 2 - イル、1 - ベンゾチエン - 3 - イル、1 - ベンゾチエン - 5 - イル、1 - ベンゾチエン - 6 - イル、1 - ベンゾフラン - 2 - イルまたは 1 - ベンゾフラン - 3 - イルであり

[ここで、ピフェニル - 4 - イル、1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル、2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシシ - 5 - イル、5 - フェニルチエン - 2 - イル、5 - フェニルフラン - 2 - イル、ナфта - 1 - イル (naphth-1-yl)、ナфта - 2 - イル (naphth-2-yl)、キノリン - 6 - イル、1 - ベンゾチエン - 2 - イル、1 - ベンゾチエン - 3 - イル

ル、1 - ベンゾチエン - 5 - イル、1 - ベンゾチエン - 6 - イル、1 - ベンゾフラン - 2 - イルおよび1 - ベンゾフラン - 3 - イルは、1 ~ 3 個の置換基によって置換されているもよい(ここで、この置換基は、互いに独立して、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、 $C_1 - C_6$ - アルキルアミノ、ヒドロキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ - アルキルアミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ - アルキルカルボニルおよび $C_1 - C_6$ - アルキルカルボニルアミノから成る群より選択される)]、

R^2 が、水素または $C_1 - C_6$ - アルキルであり、

R^3 が、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキルまたはペンタフルオロまで置換されていることもある $C_1 - C_4$ - アルキルであり、

10

R^4 、 R^5 および R^6 が、互いに独立して、水素、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_3 - C_7$ - シクロアルキル、ヒドロキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ - アルキルアミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ - アルキルカルボニルまたは $C_1 - C_6$ - アルキルカルボニルアミノである

[ここで、シクロアルキルは、1 ~ 3 個の置換基によって置換されているもよい(ここで、この置換基は、互いに独立して、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ、 $C_1 - C_6$ - アルキルアミノ、ヒドロキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ - アルキルアミノカルボニル、 $C_1 - C_6$ - アルキルカルボニルおよび $C_1 - C_6$ - アルキルカルボニルアミノから成る群より選択される)]、

20

式(I)の化合物およびその塩、その溶媒和物およびその塩の溶媒和物もまた優先される。

【0036】

式(I)において、

Y が、結合またはメタンジイルであり、

R^1 が、ピフェニル - 4 - イル、5 - フェニルチエン - 2 - イル、ナフタ - 2 - イル(naphth-2-yl)、キノリン - 6 - イル、1 - ベンゾチエン - 2 - イルまたは1 - ベンゾフラン - 2 - イルであり

30

[ここで、ピフェニル - 4 - イルおよびナフタレン - 2 - イルは、1 ~ 2 個の置換基によって置換されているもよい(ここで、この置換基は、互いに独立して、フッ素、塩素、メトキシおよびエトキシから成る群より選択される)]、

R^2 が、水素原子であり、

R^3 が、メチル、エチルまたはイソプロピルであり、

R^4 、 R^5 および R^6 が、互いに独立して、水素またはハロゲンである、

式(I)の化合物並びにその塩、その溶媒和物およびその塩の溶媒和物も優先される。

【0037】

式(I)または(Ia)において、Y が結合またはメタンジイルである式(I)または(Ia)の化合物もまた優先される。

40

【0038】

式(I)または(Ia)において、 R^1 が、ピフェニル - 4 - イル、5 - フェニルチエン - 2 - イル、ナフタ - 2 - イル(naphth-2-yl)、キノリン - 6 - イル、1 - ベンゾチエン - 2 - イルまたは1 - ベンゾフラン - 2 - イル[ここで、ピフェニル - 4 - イルおよびナフタレン - 2 - イルは、1 ~ 2 個の置換基によって置換されているもよい(ここで、この置換基は、互いに独立して、フッ素、塩素、メトキシおよびエトキシから成る群より選択される)]である、式(I)または(Ia)の化合物もまた優先される。

【0039】

式(I)または(Ia)において、 R^2 が、水素である式(I)または(Ia)の化合物もまた優先される。

50

【0040】

式(I)または(Ia)において、 R^3 が、メチル、エチルまたはイソプロピルである式(I)または(Ia)の化合物もまた優先される。

【0041】

式(I)において、 R^4 、 R^5 および R^6 が互いに独立して水素またはハロゲンである式(I)の化合物もまた優先される。

【0042】

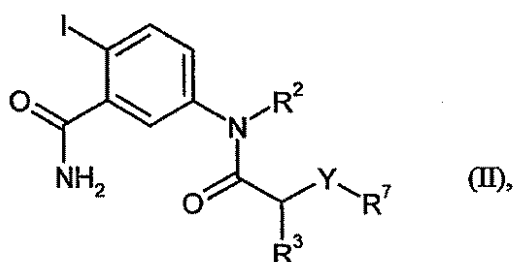
式(Ia)において、 R^7 が、トリアゾリル、チアゾリル、ピリジル、チエニルまたはフリルである式(Ia)の化合物もまた優先される。

【0043】

本発明は、更に

[A]式:

【化10】

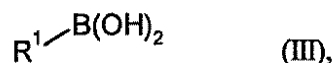


(式中、Y、 R^2 、 R^3 および R^7 は、上記に示される意味を有する)

の化合物を、

式:

【化11】



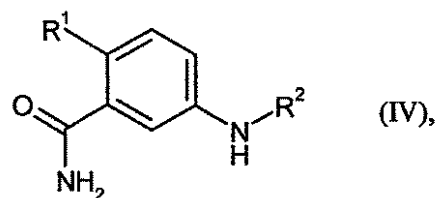
(式中、 R^1 は、上記に示される意味を有する)

の化合物と反応させるか、

または、

[B]式:

【化12】

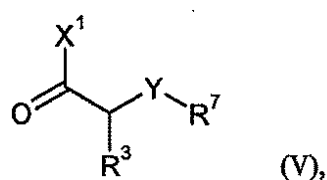


(式中、 R^1 および R^2 は、上記に示される意味を有する)

の化合物を、

式:

【化13】



(式中、Y、 R^3 および R^7 は、上記に示される意味を有し、

10

20

30

40

50

X¹ は、ハロゲン、好ましくは、ヨウ素または臭素、またはヒドロキシである）の化合物と反応させる、式 (I a) の化合物の製造方法に関連する。

【 0 0 4 4 】

方法 [A] による反応は、通例、不活性溶媒中でSuzuki反応条件下、触媒の存在において、必要に応じて他の試薬の存在下で、好ましくは、大気圧下、室温 ~ 130 の温度範囲で行われる (S. Kotha, K. Lahiri, D. Kashinath, Tetrahedron 2002, 58(48), 9633-9695およびN. Miyaura, A. Suzuki, Chem. Rev.1995, 95, 2457-2483)。

【 0 0 4 5 】

触媒の例は、Suzuki反応条件のための通例のパラジウム触媒であり、例えば、ジクロロメタンと、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、酢酸パラジウム(II)、ジクロロメタンとの1,1'-ビス[(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム-IIクロリド錯体(1:1)のような触媒が好ましい。

10

【 0 0 4 6 】

他の試薬の例は、酢酸カリウム、炭酸セシウム、カリウムまたはナトリウム、水酸化バリウム、カリウムtert-ブトキシド、フッ化セシウムまたはリン酸カリウムであり、さらなる好ましい試薬は、例えば、酢酸カリウムおよび/または炭酸ナトリウム水溶液である。

【 0 0 4 7 】

不活性溶媒の例としては、ジオキサン、テトラヒドロフランまたは1,2-ジメトキシエタンのようなエーテル類、ベンゼン、キシレンまたはトルエンのような炭化水素類またはニトロベンゼン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドまたはN-メチルピロリドンのような他の溶媒があり、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドまたは1,2-ジメトキシエタンのような溶媒が好ましい。

20

【 0 0 4 8 】

X¹ がハロゲンである場合、方法 [B] による反応は、通例、不活性溶媒中で、塩基の存在下、好ましくは、0 ~ 40 の温度範囲で大気圧下で行われる。

【 0 0 4 9 】

不活性溶媒の例としては、メチレンクロリド、トリクロロメタンまたは1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフランまたは1,2-ジメトキシエタンのようなエーテル類、アセトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、2-ブタノンまたはアセトニトリルのような他の溶媒があり、テトラヒドロフランまたはメチレンクロリドが優先される。

30

【 0 0 5 0 】

塩基の例としては、炭酸セシウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩、またはナトリウムまたはカリウムメタノレート (sodium or potassium methanolate) またはナトリウムまたはカリウムエタノレート (sodium or potassium ethanolate)、またはカリウムtert-ブトキシド、またはナトリウムアミド (sodamide)、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドまたはリチウムジイソプロピルアミドのようなアミド類または水素化ナトリウム、DBU、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンのような他の塩基があり、ジイソプロピルエチルアミンが優先される。

40

【 0 0 5 1 】

X¹ がヒドロキシである場合、方法 [B] による反応は、通例、不活性溶媒中で、脱水剤の存在下、必要に応じて、塩基の存在下で、好ましくは、0 ~ 室温の温度範囲で大気圧下で行われる。

【 0 0 5 2 】

これに関連して、適切な脱水剤の例は、例えば、N,N'-ジエチル-、N,N'-ジプロピル-、N,N'-ジイソプロピル-、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-(3-ジメチルアミノイソプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDC) (必

50

要に応じ、ペンタフルオロフェノール (P F P) 存在下で)、N - シクロヘキシルカルボジイミド N' - プロピルオキシメチルポリスチレン (P S - カルボジイミド) のようなカルボジイミド類、または、カルボニルジイミダゾールのようなカルボニル化合物、または 2 - エチル - 5 - フェニル - 1, 2 - オキサゾリウム 3 - スルファートのような 1, 2 - オキサゾリウム化合物、または 2 - tert - ブチル - 5 - メチルイソオキサゾリウム過塩素酸塩、または 2 - エトキシ - 1 - エトキシカルボニル - 1, 2 - ジヒドロキノリンの
 ようなアシルアミノ化合物、またはプロパンホスホニックアンヒドリド (propanephosphonic anhydride)、またはクロロギ酸イソブチル、またはビス (2 - オキソ - 3 - オキサゾリジニル) ホスホリルクロリド、またはベンゾトリアゾリルオキシトリ (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスファート (benzotriazolylxytri (dimethylamino) phosphonium hexafluorophosphate)、または O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート (H B T U)、
 2 - (2 - オキソ - 1 - (2 H) - ピリジル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウム テトラフルオロボラート (T P T U) または O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート (H A T U)、または 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (H O B t)、またはベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスファート (B O P)、またはその混合物であり、塩基と一緒に用いる。縮合は、H O B t および E D C を用いて行うのが好ましい。

10

20

30

40

【 0 0 5 3 】

塩基の例は、例えば、炭酸または重炭酸ナトリウムまたはカリウムのようなアルカリ金属炭酸塩、またはトリアルキルアミン、例えば、トリエチルアミン、N - メチルモルホリン、N - メチルピペリジン、4 - ジメチルアミノピリジンまたはジイソプロピルエチルアミンのような有機塩基がある。縮合はジイソプロピルエチルアミンを用いて行うことが好ましい。

【 0 0 5 4 】

不活性溶媒の例としては、ジクロロメタンまたはトリクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素類、ベンゼンのような炭化水素、ニトロメタン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリルまたはヘキサメチルリン酸トリアミドがある。この溶媒の混合物を使用することも同様に可能である。ジクロロメタンまたはジメチルホルムアミドが特に好ましい。

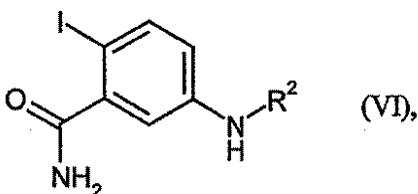
【 0 0 5 5 】

式 (I I I) および (V) の化合物は、公知であるか、またはしかるべき前駆体から公知の方法で合成することができる。

【 0 0 5 6 】

式 (I I) の化合物は、公知であるか、または式 :

【 化 1 4 】



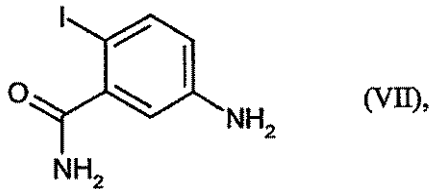
(式中、R² は、上記に示された意味を有する)

の化合物を方法 [B] によって式 (V) の化合物と反応させることによって製造することができる。

【 0 0 5 7 】

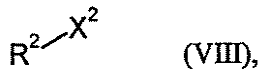
この式 (V I) の化合物は、公知か、または式 :

【化 1 5】



の化合物を、式：

【化 1 6】



10

(式中、 R^2 は、上記に示された意味を有し、そして、 X^2 は、ハロゲン、好ましくはヨウ素または臭素である) の化合物と反応させることによって製造することができる。

【0058】

この反応は、通例、不活性溶媒中で、必要に応じて塩基の存在下で、必要に応じてヨウ化カリウムの存在下で、好ましくは、大気圧下、室温から溶媒の還流までの温度範囲で行われる。

【0059】

20

不活性溶媒の例としては、メチレンクロリド、トリクロロメタンまたは1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフランまたは1,2-ジメトキシエタンのようなエーテル類、アセトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、2-ブタノンまたはアセトニトリルのような他の溶媒があり、好ましくは、テトラヒドロフラン、メチレンクロリド、アセトン、2-ブタノン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミドまたは1,2-ジメトキシエタンである。

【0060】

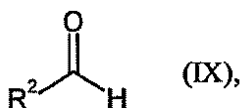
塩基の例としては、炭酸セシウム、炭酸ナトリウムまたはカリウムのようなアルカリ金属炭酸塩、またはナトリウムまたはカリウムメタノラート、またはナトリウムまたはカリウムエタノラートまたはカリウムtert-ブトキシドまたはナトリウムアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドまたはリチウムジイソプロピルアミドのようなアミド類、またはブチルリチウムまたはフェニルリチウムのような有機金属化合物類または水素化ナトリウム、DBUのような他の塩基類があるが、好ましくは、カリウムtert-ブトキシド、炭酸セシウム、DBU、水素化ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸ナトリウムである。

30

【0061】

別の方法において、式(VI)の化合物は式(VII)の化合物を式：

【化 1 7】



40

(式中、 R^2 は、上記に示された意味を有する) の化合物と、還元的アミノ化の条件の下で反応させることによって製造することができる。

【0062】

この反応は、通例、不活性溶媒中で、還元剤の存在下で、好ましくは、大気圧下 - 20 から溶媒の還流までの温度範囲で行われる。

【0063】

不活性溶媒の例には、メチレンクロリド、トリクロロメタンまたは1,2-ジクロロエ

50

タンのようなハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノールまたは *tert*-ブタノールのようなアルコール類、またはアルコールと水の混合液があり、メタノールと水の混合液が優先される。

【0064】

還元剤の例としては、ソディウムボロハイドライドまたはトリアセトキシボロハイドライドがある。

【0065】

式(IV)の化合物は公知であるかまたは式(VI)の化合物を方法[A]によって式(III)の化合物と反応させることによって製造することができる。

【0066】

式(II)、(IV)、(VI)および(VII)の化合物のアミド官能基は、必要に応じて、当業者に知られている条件下、最終段階で除去される樹脂支持体(polymeric support)(例えば、Rink アミドレジン(Rink amide resin))または保護基(例えば、2,4-ジメトキシベンジル)によって、反応の間保護され、式(I)の化合物を得る。

10

【0067】

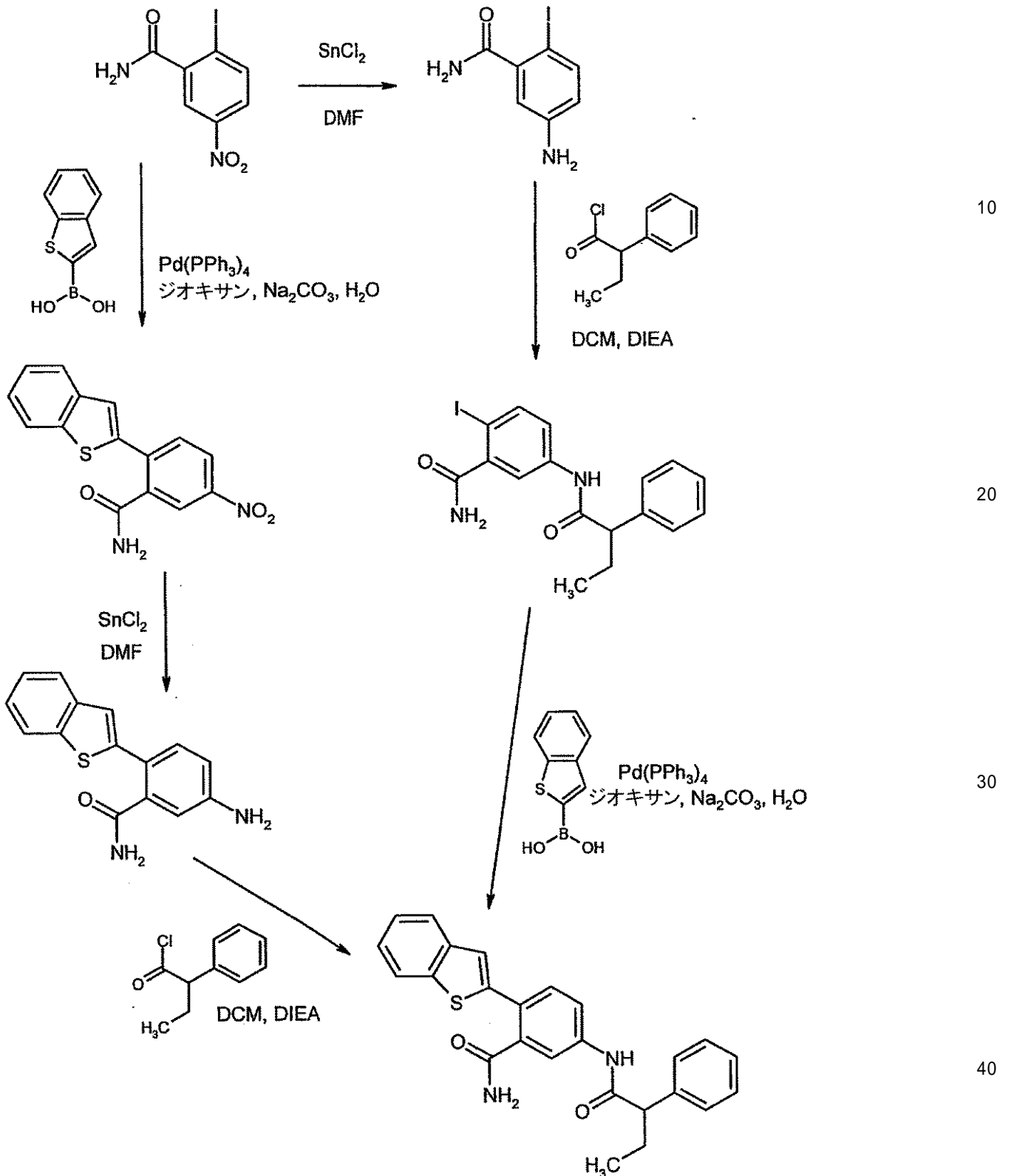
式(III)、(V)、(VII)、(VIII)および(IX)の化合物は、公知であるか、またはしかるべき前駆体から公知の方法によって合成することができる。

【0068】

本発明化合物の調製は、次の合成スキームによって図示することができる。

20

【化18】
スキーム



【0069】

本発明化合物は、予測できない、価値のある範囲の薬理学的効果を示す。

それ故、これらは、ヒトおよび動物の疾患の処置および/または予防のための薬剤としての使用に適している。

【0070】

本発明化合物の薬剤活性は、IL-8受容体アンタゴニストとしてのこうした化合物の

作用によって説明することができる。

【0071】

本発明は、更に疾患、特に皮膚、気道および心臓血管疾患、特にアテローム動脈硬化症を処置および/または予防のための本発明化合物の使用に関する。

【0072】

本発明化合物は、皮膚疾患（例えば、乾癬、（アトピー性）皮膚炎、アクネ、湿疹）、気道疾患（例えば、喘息、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、呼吸窮迫症候群）、心臓血管疾患（例えば、アテローム動脈硬化症、異脂肪血症、心筋梗塞、卒中、再狭窄、再灌流障害、血栓症、虚血、冠状動脈性心疾患、（肺）高血圧症、（左/右）心不全、不整脈、（安定/不安定）狭心症および感染症（例えば、変形体（plasmodia）を伴って、肝炎ウイルスおよびヘルペスウイルス）、および関節炎（例えば、骨関節炎、関節リウマチ）、骨粗しょう症、クローン病、炎症性腸疾患（例えば、潰瘍性大腸炎）、アルツハイマー病、敗血症、歯肉炎、ショック（例えば、敗血症ショック、エンドトキシンショック、グラム陰性菌ショック）、腎不全、（グルメルロ（glomerulo））腎炎、副鼻腔炎、膈炎、髄膜炎、脳炎、移植片対宿主反応、多発性硬化症、酸素過剰誘導炎症、自己免疫疾患、痛風、アレルギー、線維症（例えば、肝臓線維症、肺線維症、嚢胞線維症）、浮腫形成、糖尿病、気腫および癌（例えば、肺がん、新生物）を含むIL-8誘発炎症過程の処置および予防に適している。

10

【0073】

本発明化合物は、こうした薬理学的特性に基づいて、単独で、および必要とされるならば、他の活性成分と一緒に、特に抗高脂血症、抗動脈硬化症、抗糖尿病、抗炎症または抗高血圧症活性成分と一緒に使用することもできる。その実例としては、例えば、例えば、シンバスタチン、プラバスタチンおよびアトルバスタチンのようなスタチン類のようなコレステロール合成阻害剤、例えば、プロブコール、AGI1067およびBo653のような抗酸化剤、PPAR調節剤、例えば、ジェムフィブロジルおよびフェノフィブレートのようなフィブレート剤、例えば、エゼチミブのようなコレステロール吸収阻害剤、例えば、コレスチラミンおよびコレセベラムのような胆汁酸樹脂、アセチルCoAアシルトランスフェラーゼ（ACAT）阻害剤、コレステロールエステルトランスプロテイン（CEPTP）阻害剤、ミクロソーム転移タンパク質（MTP）/アポリポタンパク質B分泌阻害剤、回腸胆汁酸トランスポーター（IBAT）阻害剤、ナイアシンおよびその遅効型形態、インシュリン（動物、ヒトまたは生物工学起源およびその混合物）、インシュリン増感剤、例えば、ジヒドロピリジン系、ジルチアゼム系およびベラパミル系のカルシウムチャンネル拮抗剤、例えば、カプトプリル、エナラプリル、ラミプリルおよびリシノプリルのようなACE阻害剤、例えば、バルサルタン、ロサルタンおよびテルミサルタンのようなアンジオテンシンII受容体アンタゴニスト、例えば、スピロノラクトンおよびエプレレノンのようなアルドステロン受容体アンタゴニスト、例えば、アテノロール、プロパノロール、ピソプロロールおよびメトプロロールのようなベータブロッカー、例えば、サイアザイド系、カリウム保持性利尿薬およびループ利尿薬、ジギタリスグリコシドのような利尿薬、例えば、イソソルビドモノ硝酸塩、イソソルビド二硝酸塩のような硝酸塩または一酸化窒素供与体、アスピリン、カリウムサプリメント、例えば、スルホニル尿素およびピグアニジンのような抗糖尿病剤、CB1アンタゴニスト、抗不整脈剤、および非ステロイド抗リウマチ薬がある。

20

30

40

【0074】

本発明は、更に、疾患、特に上記に言及した疾患の処置および/または予防のための本発明化合物の使用に関する。

本発明は、更に、疾患、特に上記に言及した疾患を処置および/または予防する薬剤を製造するための本発明化合物の使用に関する。

本発明は、更に、心不全の処置および/または予防のためのインターロイキン-8受容体アンタゴニストに関する。

本発明は、更に、心不全を処置および/または予防する薬剤を製造するためのインター

50

ロイキン - 8 受容体アンタゴニストの使用に関する。

本発明は、更に、治療的に有効な量の本発明化合物を用いることによる、疾患、特に上記に言及した疾患の処置および/または予防方法に関する。

【0075】

本発明化合物は、全身および/または局所に作用することができる。この目的のために、それは、例えば、経口、非経口、肺、鼻内、舌下、舌、口内、直腸、皮膚、経皮、結膜、耳のルートのような適切な方法で、またはインプラントまたはステントとして投与することができる。

【0076】

本発明化合物は、こうした投与ルートに適切な投与形態で投与することができる。

10

例えば、錠剤（被覆を施していない錠剤、または、例えば腸溶性被覆または不溶性であるか、遅延溶解であるか、および本発明化合物の放出を制御する被覆を施した錠剤）、口腔で急速に崩壊する錠剤、またはフィルム/オブラート、フィルム/凍結乾燥剤、カプセル剤（例えば、ハードまたはソフトゼラチンカプセル）、糖衣錠、顆粒剤、ペレット、散剤、乳剤、懸濁剤、エアゾール剤または溶液のような、先行技術に従って機能を果たし、本発明化合物を急速および/または改変された方法で送達し、そして結晶および/または非晶および/または溶解形で本発明化合物を含んでいる投与形態が経口投与に適切である。

【0077】

非経口投与は、吸収ステップを回避するか（例えば、静脈内、動脈内、心臓内、髄腔内、または腰椎内）、または吸収を介在（例えば、筋肉内、皮下、皮内、経皮的または腹腔内）して行うことができる。非経口投与に適した投与形態には、とりわけ、溶液、懸濁液、乳化液、凍結乾燥、または無菌散剤（sterile powders）の形態での注射および点滴製剤がある。

20

【0078】

経口投与が好ましい。

他の投与ルートでは、例えば、吸入医薬形態（とりわけ、粉末吸入器、ネブライザ）、鼻用滴剤、液剤、スプレー；舌、舌下、または口内へ投与する錠剤、フィルム/オブラートまたはカプセル剤、坐剤、耳または眼用製剤、腔用カプセル、水溶性懸濁液（ローション、振盪剤（shaking mixtures））、脂肪親和性懸濁液（lipophilic suspensions）、軟膏、クリーム、経皮治療系（例えば、貼付剤）、ミルク、ペースト、発泡剤、ダスティングパウダー（dusting powders）、インプラントまたはステントが適切である。

30

【0079】

本発明化合物は、上述した投与形態に変換することができる。このためには、不活性な非毒性の薬学的に好適な補助剤と混和することによって、それ自体公知の方法で行うことができる。こうした補助剤には、とりわけ、担体（例えば、微結晶セルロース、乳糖、マンニトール）、溶媒（例えば、液体ポリエチレングリコール）、乳化剤および分散剤または湿潤剤（例えば、ドデシル硫酸ナトリウム、ポリオキシソルビタンオレート）、結合剤（例えば、ポリビニルピロリドン）、合成および天然高分子（例えば、アルブミン）、安定化剤（例えば、アスコルビン酸のような抗酸化剤）、着色剤（例えば、酸化鉄のような無機色素）および矯味および/または矯臭剤が含まれる。

40

【0080】

本発明は、更に、通例、一つまたはそれ以上の不活性な、非毒性の薬学的に適切な補助剤と一緒に、本発明の少なくとも一つの化合物を含んでなる薬剤に関し、そして上記に言及した目的のためのその使用に関する。

【0081】

一般的に、有効な結果を達成するためには、24時間毎に体重あたり約0.001から100mg/kgを非経口投与することが、有利であることが立証されている。経口投与の量は、24時間毎に体重あたり、約0.01から250mg/kgである。皮膚投与の際は、24時間毎に約0.1から150mg/kgである。

【0082】

50

しかしながら、必要に応じて、特に、体重、投与ルート、活性成分に対するそれぞれ個々の応答、製剤の特質および投与がなされる時間または間隔いかんによって、上述した量を逸脱することも必要でありうる。従って、上述の最小量より少ない量で済ますことで十分である場合もありうることであり、一方、他の場合では、上述の上限を超えなければならないこともありうる。より多い量を投与する場合は、それらの量を一日にわたり、複数回のそれぞれ個々の投与量に分割することが望ましいといえる。

【 0 0 8 3 】

以下の試験および実施例におけるパーセンテージデータは、特に述べない限り、重量によるパーセンテージであり、部（パート）は重量による部である。溶媒比、希釈比、および液体/液体溶液（liquid/liquid solutions）の濃度データは、それぞれの場合、容積（volume）に基づくものである。“w/v”という表現は、“重量/容積”を意味する。従って、例えば、“10% w/v”は、次を意味する：100 mlの溶液または懸濁液が10 gの物質を含んでいる。

10

【 実施例 】

【 0 0 8 4 】

A) 実施例

略語

【表 1】

| | | |
|-------------------|------------------------------------|----|
| Abs. | 無水の (absolute) | |
| ATP | アデノシントリホスフェート | |
| Boc | t e r t -ブトキシカルボニル | |
| BSA | ウシ血清アルブミン | |
| CDCl ₃ | 重水素クロロホルム | |
| CO ₂ | 二酸化炭素 | |
| conc. | 濃 | |
| DCM | ジクロロメタン | |
| DIEA | N, N-ジイソプロピルエチルアミン | 10 |
| DMEM | ダルベッコ修飾必須培地 | |
| DMSO | ジメチルスルホキシド | |
| EDC | N' - (3-ジメチルアミノプロピル) -N-エチルカルボジイミド | |
| EDTA | エチレンジアミン四酢酸 | |
| eq. | 当量 | |
| ESI | エレクトロスプレーイオン化 (MS) | |
| FCS | ウシ胎児血清 | |
| Fmoc | フルオレニルメトキシカルボニル | 20 |
| h | 時間 | |
| HOBt | 1-ヒドロキシー-1H-ベンゾトリアゾール | |
| HPLC | 高圧・高速液体クロマトグラフィー | |
| LC-MS | 液体クロマトグラフィー質量分析 | |
| Min. | 分 | |
| MS | 質量分析 | |
| MW | 分子量 [g/mol] | |
| NMR | 核磁気共鳴分析 | |
| PBS | リン酸緩衝生理食塩水 | |
| PMNL | 多核白血球 | 30 |
| R _f | R _f 値 (移動率) (TLC) | |
| RP-HPLC | 逆相HPLC | |
| RT | 室温 | |
| R _t | 保持時間 (HPLC) | |
| sat. | 飽和 | |
| TFA | トリフルオロ酢酸 | |
| THF | テトラヒドロフラン | |
| TLC | 薄層クロマトグラフィー | |

40

【 0 0 8 5 】

H P L C および L C - M S 法

方法 1 (H P L C) : 機器 : DAD検出付HP1100 ; カラム : Kromasil RP-18、6 0 × 2 m m、3 . 5 μ m ; 溶出剤 A : 5 m l H C l O ₄ / l 水、溶出剤 B : アセトニトリル ; グラジエント : 0 分 2 % B、0 . 5 分 2 % B、4 . 5 分 9 0 % B、6 . 5 分 9 0 % B ; 流速 : 0 . 7 5 m l / 分 ; オープン ; 3 0 ; U V 検出器 : 2 1 0 n m 。

【 0 0 8 6 】

方法 2 (L C - M S) : M S 機器タイプ : Micromass ZQ ; H P L C 機器タイプ : H P 1 1 0 0 シリーズ ; U V D A D ; カラム : Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 2 0 m m × 4 m m ; 溶出剤 A : 1 l 水 + 0 . 5 m l 5 0 % ギ酸、溶出剤 B : 1 l アセトニ

50

トリル + 0.5 ml 50%ギ酸；グラジエント：0.0分 90%A 2.5分 30%A
3.0分 5%A 4.5分 5%A；流速：0.0分 1 ml/分、2.5分/3.0分/4.5分
2 ml/分；オープン：50；UV検出：210 nm。

【0087】

方法3 (LC-MS)：MS機器：Micromass TOF (LCT)；HPLC機器：2-カラム
切り替え、Waters 2690；カラム：YMC-ODS-AQ、50 mm × 4.6 mm、3.0 μm；溶出
剤A：水 + 0.1%ギ酸、溶出剤B：アセトニトリル + 0.1%ギ酸；グラジエント：0.
0分 100%A 0.2分 95%A 1.8分 25%A 1.9分 10%A 2.0分
5%A 3.2分 5%A；オープン：40；流速：3.0 ml/分；UV検出：210 n
m。

10

【0088】

方法4 (LC-MS)：機器：HPLC Agilentシリーズ1100付Micromass Quattro LCZ；
カラム：Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm × 4 mm；溶出剤A：水
1 l + 50%ギ酸 0.5 ml、溶出剤B：アセトニトリル 1 l + 50%ギ酸 0.5 ml；
グラジエント：0.0分 90%A 2.5分 30%A 3.0分 5%A 4.5分 5%A；
流速：0.0分 1 ml/分、2.5分/3.0分/4.5分 2 ml/分；オープン：50；U
V検出：208 - 400 nm。

【0089】

方法5 (LC-MS)：MS機器：Waters ZQ 2000；HPLC機器：Agilent 1100、2
-カラム切り替え、Autosampler:HTC PAL；カラム：YMC-ODS-AQ、50 mm × 4.6 mm、
3.0 μm；溶出剤A：水 + 0.1%ギ酸、溶出剤B：アセトニトリル + 0.1%ギ酸；
グラジエント：0.0分 100%A - 0.1分 95%A - 0.8分 25%A - 0.9分 5%
A - 1.8分 5%A - 1.81分 100%A - 1.9分 100%A；オープン：40；
流速：3.0 ml/分；UV検出：210 nm。

20

【0090】

方法6 (LC-MS)：MS機器タイプ：Micromass ZQ；HPLC機器タイプ：Waters
Alliance 2795；カラム：Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm × 4 mm
；溶出剤A：水 1 l + 50%ギ酸 0.5 ml、溶出剤B：アセトニトリル 1 l + 50%ギ
酸 0.5 ml；グラジエント：0.0分 90%A 2.5分 30%A 3.0分 5%A
4.5分 5%A；流速：0.0分 1 ml/分、2.5分/3.0分/4.5分 2 ml/分；オー
ブン：50；UV検出：210 nm。

30

【0091】

方法7 (HPLC)：機器：DAD検出付HP1100；カラム：Kromasil RP-18、60 mm ×
2 mm、3.5 μm；溶出剤A：5 ml HClO₄/1水、溶出剤B：アセトニトリル；
グラジエント：0分 2%B、0.5分 2%B、4.5分 90%B、9分 90%B；流速
：0.75 ml/分；オープン；30；UV検出：210 nm。

【0092】

一般的手順

一般的手順A：ポリマー2の製造

ポリマーに結合した2-ヨード-5-ニトロベンズアミド (ポリマー1；実施例6A)
を溶媒としてのジオキサソールと炭酸ナトリウム水溶液の2：1混合物中に添加する。10当
量のピロリジンチオカルバミン酸ナトリウム (sodium pyrrolidinethiocarbamate) で2回、次いでメタノールとDCMそれぞ
れで3回、交互に洗浄する。引き続き、このポリマーを真空中で乾燥する。

40

DMC/TFA 1：1による試験除去により対応する一級 (primary) ニトロベンズア
ミドが得られる。

【0093】

一般的手順B：ポリマー3の製造

50

ポリマー 2 を D M F (6 5 当量) 中の 2 モルの二塩化錫溶液と混和し、室温で一晩振盪する。デカンテーションに引き続いて、D M F、メタノールおよび D C M でそれぞれ 3 回洗浄し、次に真空中で乾燥する。

D M C / T F A 1 : 1 による試験除去により対応するアニリンが得られる。

【 0 0 9 4 】

一般的手順 C : ポリマー 4 の製造

ポリマー 3 を D C M 中に添加する。10 当量の D I E A および 5 当量のカルボニルクロリドを加え、次にこの混合物を一晩室温で振盪する。デカンテーションに引き続いて、D M F で 3 回、次いでメタノールと D C M で交互に 3 回洗浄し、次にこのポリマーを真空中で乾燥する。ジオキサソールとメタノール中の 5 当量の水酸化カリウムの 2 : 1 混合物を加え、この混合物を室温で一晩振盪する。このポリマーを濾別し、次にこのポリマーを水および D M F で 3 回、次にメタノールおよび D C M で交互に 3 回洗浄する。次にこのポリマーを真空中で乾燥する。

10

【 0 0 9 5 】

一般的手順 D : ポリマー 4 からの生成物の除去

ポリマー 4 を濃縮 T F A と混和する。この混合物を 1 時間放置し、次にこのポリマーを濾別する。次いでこのポリマーを T F A と D C M の 1 : 1 混合物と混和し、次に再び 1 時間放置する。このポリマーを再度濾別し、このポリマーを T F A と D C M の 1 : 1 混合物で 2 回洗浄する。集められた濾液を真空中で蒸発させ、次にこのようにして得られる粗生成物を分取 H P L C によって精製する。

20

【 0 0 9 6 】

出発化合物

商業上入手可能でない 2 - (H e t) アリール酢酸は、L D A または L i H M T S を用いてリチウム化 (lithiation) し、引き続いてハロゲン化アルキルでアルキル化することによって合成することができる (Thompson, H.W.; Rashid, S.Y. J. Org. Chem.2002, 67, 2813-2825 参照) 。

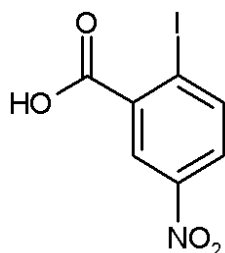
【 0 0 9 7 】

実施例 1 A

2 - ヨード - 5 - ニトロ安息香酸

【 化 1 9 】

30



製造する場合、例えば、N.G.Kundu, W.M. Khan, Tetrahedron 2000, 56(27), 4777-4792 を対照する。

HPLC (方法 1): $R_t = 3.85$ 分.

40

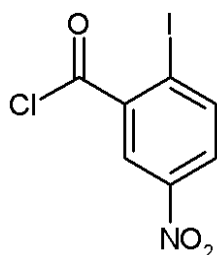
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.02$ (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.41 (m, 1H), 13.95 (br. s, 1H).

【 0 0 9 8 】

実施例 2 A

2 - ヨード - 5 - ニトロベンゾイルクロリド

【化 2 0】



2-ヨード-5-ニトロ安息香酸 29.30 g (100 mmol) を溶媒としての DCM 200 ml および DMF 1 ml の混合液中で懸濁する。19.04 g (150 mmol、1.5 当量) の塩化オキサリルをゆっくり室温で滴下する。次いでこの混合物を室温で 2 時間、そして 30 で 30 分間攪拌する。これに続いてロータリーエバポレーターで蒸発させ、次にその結果生じる粗生成物は次の段階で使用される。

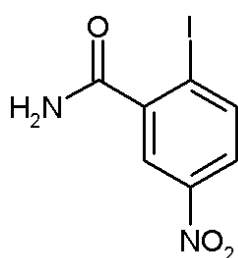
10

【0099】

実施例 3 A

2-ヨード-5-ニトロベンズアミド

【化 2 1】



20

実施例 1 A からの化合物 5.0 g (17 mmol) を 50 ml のジクロロメタン中で懸濁する。2.44 g (20.5 mmol) の塩化チオニルを加え、次にこの溶液を還流下一晩 (16 時間) 加熱する。この反応混合物を濃縮し、残渣をトルエンで 2 回攪拌し、ロータリーエバポレーターで再び濃縮する。この残渣を 30 ml のジオキサン中で懸濁し、次に 0 に冷却しながら、ゆっくり水 (50 ml) 中の 25% 強度アンモニアの溶液に滴下する。酸塩化物を添加後、この反応混合物を 0 で 1 時間攪拌し、次いで室温まで暖め、次に更に 30 分間攪拌する。分離した析出物を吸引濾別し、真空中で乾燥する。表題化合物 5.0 g (理論量の 100%) が得られる。

30

HPLC (方法 1): $R_t = 3.21$ 分, $\lambda_{max} = 196$ nm および 300 nm

MS (DCI): $m/z = 293$ [M+H]⁺.

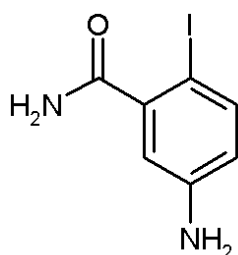
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8.19$ (d, 1H), 8.07 (d, 2H), 7.98-7.91 (m, 1H), 7.80 (s, 1H).

【0100】

実施例 4 A

5-アミノ-2-ヨードベンズアミド

【化 2 2】



40

塩化錫 (II) 二水和物 15.1 g (67 mmol) を 200 ml の DMF 中の実施例 3 A からの化合物 4.9 g (16.8 mmol) の溶液に加える。この反応混合物を 50 で 1 時間攪拌し、次いで DMF を真空中で除去する。残渣を 1 l の酢酸エチルと水の間で

50

分配し、相分離させ、次に有機相を捨てる。水相を10%強度水酸化ナトリウム溶液で塩基性化し、500mlの酢酸エチルで再び抽出する。生成物を硫酸マグネシウムで乾燥し、吸引濾過し、真空中で濃縮する。表題化合物3.95g(理論量の90%)が得られるが、更に精製することなく次のステージで反応させる。

LC-MS (方法 2): $R_t = 0.92$ 分

MS (ESI): $m/z = 263$ $[M+H]^+$

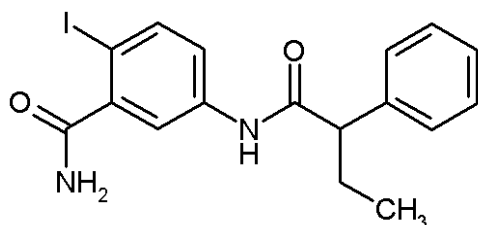
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 5.39$ (s, 2H), 6.37 (dd, 1H), 6.56 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.64 (s, 1H).

【0101】

実施例 5 A

2 - ヨード - 5 - [(2 - フェニルブタノイル) アミノ] ベンズアミド

【化 2 3】



実施例 4 A からの化合物 0.823 g (3.14 mmol) を室温で 10 ml のジクロロメタン中に溶解し、次に 2 - フェニルブチリルクロリド 0.688 mg (3.77 mmol) およびピリジン 0.298 mg (3.77 mmol) を加える。この混合物を室温で繰り返して攪拌する。酢酸エチルを加え、この混合物を水で抽出する。この有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、次に減圧下で溶媒を除去する。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 酢酸エチル : シクロヘキサン 2 : 1) によって精製する。生成物 0.943 g (理論量の 72%) が得られる。

HPLC (方法 1): $R_t = 4.15$ 分.

MS (DCI): $m/z = 426.3$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0.85$ (t, 3H), 1.70 および 1.96-2.13 (m_c および m , AB シグナル, 2H), 3.55 (dd, 1H), 7.20-7.42 (m, 6H), 7.47 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 10.25 (s, 1H).

【0102】

実施例 6 A

ポリマー結合 2 - ヨード - 5 - ニトロベンズアミド (ポリマー 1)

4.0 g (3.092 mmol) の Fmoc-Rink アミド (0.77 mmol/g, Rapp Polymer) を DMF およびピペリジン 4 : 1 混合物 20 ml と混和する。この混合物を室温で 30 分間振盪する。次いでこのポリマーをフリットで吸引濾別し、DMF で 3 回、次いでメタノールと DCM で交互に 3 回洗浄し、真空中で乾燥する。このように保護基を除去したこの Rink アミドポリマーはここで 0.93 mmol/g のローディング (loading) を有する。

この保護基を除去したこの Rink アミドポリマーを 20 ml の DCM および 2.00 g (1.55 mmol, 2 当量) の DIEA 中で懸濁し、次いで (1.93 g (6.18 mmol, 2 当量) の 2 - ヨード - 5 - ニトロベンゾイルクロリド (実施例 2 A) を加える。この混合物を室温で一晩振盪する。これに続いて、DMF、メタノールおよび DCM でそれぞれ 3 回洗浄する。この結果生じるポリマー 1 を真空中で乾燥する。

【0103】

実施例 7 A

2 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イル) - 5 - ニトロベンズアミド

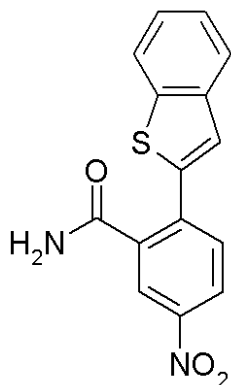
10

20

30

40

【化 2 4】



10

2 - ヨード - 5 - ニトロベンズアミド (実施例 3 A ; 6 . 5 6 g) をジオキサン (1 3 0 m l) および飽和炭酸ナトリウム溶液 (6 5 m l) 中に添加し、ベンゾチオフェン - 2 - ボロン酸 (benzothiophen-2-boronic acid) (6 . 0 0 g) およびジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (1 . 5 8 g) を添加後、8 0 °C で一晩攪拌する。この反応混合物をキーゼルゲール (kieselguhr) に通して濾過し、酢酸エチル (2 5 0 m l) および水 (1 0 0 m l) で洗浄する。有機相を水 (3 回 1 0 0 m l) および飽和塩化ナトリウム溶液 (1 0 0 m l) で抽出し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターで濃縮する。この残渣をシリカゲルクロマトグラフィー処理する (シクロヘキサン : 酢酸エチル 1 0 : 1 → 純粋な酢酸エチル)。生成物フラクションをロータリーエバポレーターで濃縮してから、標的化合物をジエチルエーテル中で懸濁し、吸引濾別し、乾燥する。生成物 4 . 7 5 g (理論量の 6 4 %) が得られる。

20

LC-MS (方法 4): $R_t = 2.15$ 分

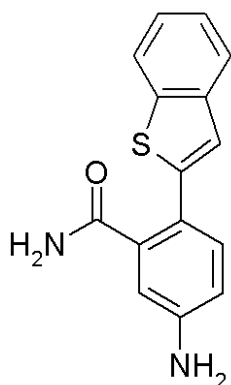
MS (ESI): $m/z = 297$ $[M-H]^-$

【 0 1 0 4】

実施例 8 A

5 - アミノ - 2 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イル) ベンズアミド

【化 2 5】



30

2 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イル) - 5 - ニトロベンズアミド (4 . 7 5 g) を T H F (2 5 0 m l) 中に添加し、次に二酸化白金 (platinum dioxide) (0 . 5 7 g) を添加後大気圧下で一晩室温で水素添加する。この反応混合物をキーゼルゲールに通して濾過し、次に T H F で洗浄し、次に有機相を濃縮する。この残渣をジエチルエーテルで攪拌し、次に結晶を吸引濾別する。これらをジエチルエーテルおよび少量の D C M で洗浄し、乾燥する。収量 2 . 3 9 g (理論量の 5 6 %) 。

40

LC-MS (方法 2): $R_t = 1.91$ 分

MS (ESI): $m/z = 269$ $[M+H]^+$

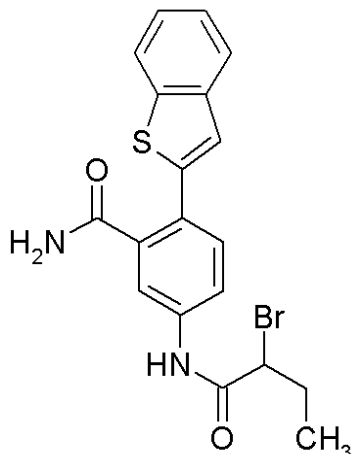
【 0 1 0 5】

実施例 9 A

50

2 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イル) - 5 - [(2 - プロモブタノイル) アミノ] ベン
ズアミド

【化 2 6】



10

5 - アミノ - 2 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イル) ベンズアミド (実施例 8 A , 8 8 6
m g) およびトリエチルアミン (6 5 0 m g) を D C M (2 0 m l) 中に 0 で添加し、
次に 2 - プロモブチルプロミド (1 0 0 0 m g) をゆっくり加える。この反応混合物を
室温に暖め、次いで一晩攪拌する。続いてこの反応混合物を D C M (1 0 0 m l) で希釈し、次に 5 % 強度硫酸水素カリウム溶液で洗浄し (2 回 5 0 m l) 、乾燥し (硫酸ナト
リウム) 、ロータリーエバポレーターで濃縮する。この残渣をシリカゲルクロマトグラフ
処理する (溶出剤 シクロヘキサン - 酢酸エチル 1 0 : 1 から 1 : 1) 。該当するフラク
ションを濃縮した後、生成物 6 0 7 m g (理論量の 4 7 %) が単離される。

20

LC/MS (方法 2) : $R_t = 2.33$ 分

MS (ESI): $m/z = 417$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): = 10.62 (br s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.7
3 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 4.50 (t, 1H),
2.11 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 0.94 (t, 3H).

30

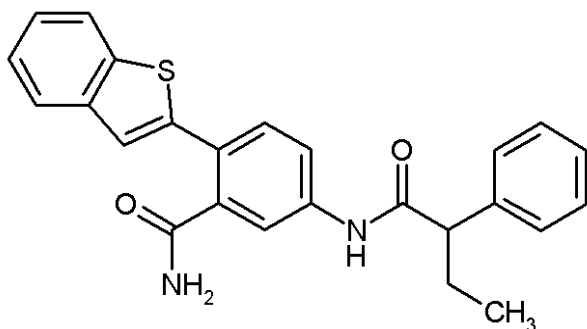
【 0 1 0 6】

代表的実施態様

実施例 1

2 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イル) - 5 - [(2 - フェニルブタノイル) アミノ] ベ
ンズアミド

【化 2 7】



40

1 0 m l のジメトキシエタン中の実施例 5 A の化合物 5 0 0 m g (1 . 2 3 m m o l)
、 1 - ベンゾチエン - 2 - イルボロン酸 2 6 2 m g (1 . 4 7 m m o l) 、炭酸ナトリウ
ム 1 . 3 4 m l (2 . 7 0 m m o l 、 2 M 溶液 (水中)) およびビス (トリフェニルホスフイ
ン) パラジウム (I I) クロリド 4 2 m g (0 . 0 6 1 m m o l) の溶液を還流下で 3 時
間攪拌する。この溶液を室温まで冷却し、次いで 5 0 0 m l の酢酸エチルと水の間で分配
し、次に水相を酢酸エチル 2 0 0 m l で 2 回抽出する。集められた有機相を飽和塩化ナト

50

リウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、吸引濾過し、濃縮する。この残渣をジメチルスルホキシド中に溶解し、次に分取 R P - H P L C によってアセトニトリルと水で精製する。表題化合物 1 4 6 m g (理論量の 2 9 %) が得られる。

LC-MS (方法 2): $R_t = 2.54$ 分

MS (ESI): $m/z = 415 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.35$ (s, 1H), 8.00-7.15 (m, 13H), 3.60 (m, 1H), 2.15-1.60 (m, 2H), 0.90 (t, 3H).

【 0 1 0 7 】

エナンチオマーは、キラル相に関する分取 H P L C [D A D 検出 ; カラム : K B D 5 3 2 6 (ポリ (N - メタクリロイル - L - ロイシン ジシクロプロピルメチルアミド) に基づいて)、2 5 0 m m × 3 0 m m ; 溶出剤 : 酢酸エチル ; 流速 : 4 0 m l / 分 ; オープン : 2 4 ; U V 検出 : 2 5 4 n m] によって分離される。

10

【 0 1 0 8 】

分析 H P L C [D A D 検出 ; カラム : K B D 5 3 2 6 (ポリ (N - メタクリロイル - L - ロイシン ジシクロプロピルメチルアミド) に基づいて)、2 5 0 m m × 4 . 6 m m ; 溶出剤 : 酢酸エチル ; 流速 : 2 m l / 分 ; オープン : 2 4 ; U V 検出 : 2 7 0 n m] が、エナンチオマーの次の保持時間を与える。

(S) - エナンチオマー : 1 - 1

$R_t = 3.03$ 分

(R) - エナンチオマー : 1 - 2

20

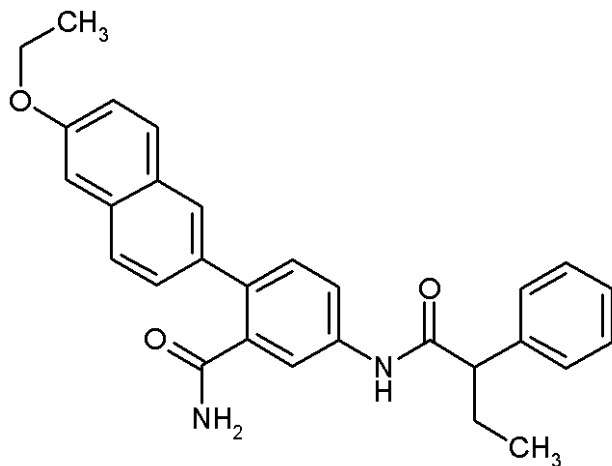
$R_t = 4.07$ 分

【 0 1 0 9 】

実施例 2

2 - (6 - エトキシ - 2 - ナフチル) - 5 - [(2 - フェニルプロピル) アミノ] ベンズアミド

【 化 2 8 】



30

飽和炭酸ナトリウム水溶液 1.5 m l、6 - エトキシ - 2 - ナフタレンボロン酸 4 0 m g (0 . 1 8 m m o l) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム 1 4 m g (0 . 0 1 m m o l) をジオキサン 3 m l 中の実施例 5 A の化合物 5 0 m g (0 . 1 2 m m o l) に加える。この混合物を 8 0 °C で一晩攪拌し、酢酸エチル 5 0 m l を加えた後、水 5 0 m l で 3 回抽出する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、次に減圧下で溶媒を除去する。この残渣を分取 H P L C によって精製する (溶出剤 : アセトニトリル / 水 (0 . 1 % ギ酸を含む)、グラジエント 1 0 : 9 0 → 9 5 : 5)。生成物 2 6 m g (理論量の 4 4 %) が得られる。

40

HPLC (方法 1): $R_t = 4.85$ 分.

MS (DCI): $m/z = 470.5 [M+NH_4]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0.89$ (t, 3H), 1.41 (t, 3H), 1.72 および 2.00-2

50

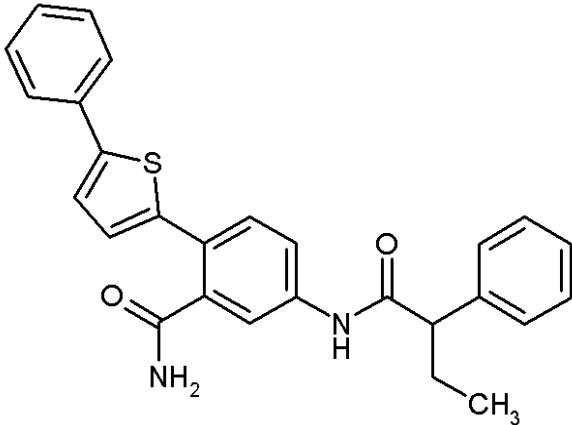
.18 (m_c および m, AB シグナル, 2H), 3.58 (dd, 1H), 4.15 (q, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.19-7.44 (m, 8 H), 7.16 (dd, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.70-7.85 (m, 5H), 10.30 (s, 1 H).

【 0 1 1 0 】

実施例 3

5 - [(2 - フェニルブタノイル) アミノ] - 2 - (5 - フェニル - 2 - チエニル) ベンズアミド

【 化 2 9 】



10

20

飽和炭酸ナトリウム水溶液 1.5 ml、5 - フェニル - 2 - チオフェンボロン酸 37 mg (0.18 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム 14 mg (0.01 mmol) をジオキサン 3 ml 中の実施例 5 A の化合物 50 mg (0.12 mmol) に加える。この混合物を 80 で一晩攪拌し、酢酸エチル 50 ml を加えた後、水 50 ml で 3 回抽出する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、次に減圧下で溶媒を除去する。この残渣を分取 HPLC (溶出剤: アセトニトリル/水 (0.1% ギ酸を含む)、グラジエント 10 : 90 95 : 5) によって精製する。生成物 18 mg (理論量の 30%) が得られる。

HPLC (方法 1): R_t = 4.87 分.

MS (DCI): m/z = 458.4 [M+NH₄]⁺.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): = 0.88 (t, 3H), 1.72 および 1.98-2.17 (m_c および m, AB シグナル, 2H), 3.56 (dd, 1H), 7.17-7.52 (m, 12H), 7.61-7.72 (m, 4 H), 7.86 (s, 1H), 10.34 (s, 1H).

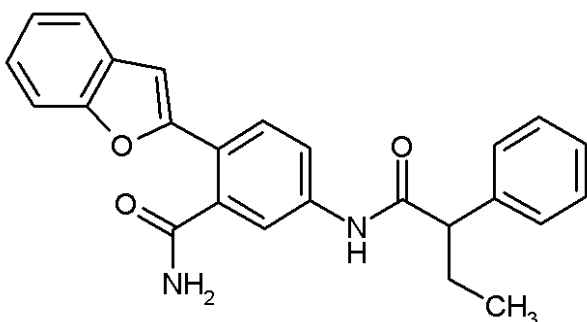
30

【 0 1 1 1 】

実施例 4

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 5 - [(2 - フェニルブタノイル) アミノ] ベンズアミド

【 化 3 0 】



40

脱保護した Rink アミド (deprotected Rink amide) 100 mg (93 μmol) を 2 - ヨード - 5 - ニトロベンゾイルクロリド 54.5 mg (186 μmol) と反応させ、ポリマー 1 (実施例 6 A) を生成する。次いで、1 - ベンゾフラン - 2 - イルボロン酸 1

50

50.7 mg (93.0 μmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 10.7 mg (9.3 μmol)、2-フェニルブチリルクロリド 84.6 mg (465 μmol) および DIEA 120 mg (93.0 μmol) を使用して、一般的手順 A~D を用い、生成物 11.9 mg (29.9 μmol ; 理論量の 32%) が得られる。

LC-MS (方法 3): $R_t = 2.17$ 分

MS (ESI pos): $m/z = 399$ [M+H]⁺

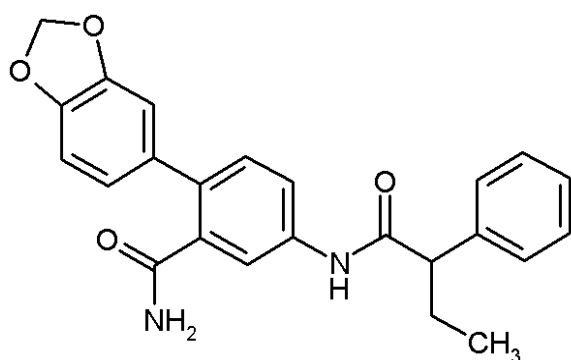
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.88$ (t, 3H), 1.72 および 2.01-2.14 (m_c および m, AB シグナル, 2H), 3.59 (dd, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.21-7.43 (m, 7H), 7.53-7.59 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.71-7.84 (m, 3H), 7.95 (s, 1H), 10.38 (s, 1H).

【0112】

実施例 5

2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-5-[(2-フェニルブタノイル)アミノ]ベンズアミド

【化31】



10

20

250 mg (193 μmol) の Fmoc-Rink アミド (Fmoc-Rink amide) (0.77 mmol/g, Rapp Polymer) を 2-ヨード-5-ニトロベンゾイルクロリド 112.8 mg (385 μmol) と反応させ、ポリマー 1 (実施例 6A) を生成する。次いで、1,3-ベンゾジオキソール-5-イルボロン酸 320.4 mg (1.93 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 22.3 mg (19.3 μmol)、2-フェニルブチリルクロリド 175.6 mg (965 μmol) および DIEA 249 mg (1.93 mmol) を使用して、一般的手順 A~D を用い、生成物 33.0 mg (82.1 μmol ; 理論量の 43%) が得られる。

30

LC-MS (方法 4): $R_t = 2.28$ 分

MS (ESI pos): $m/z = 403$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.90$ -6.80 (m, 11H), 6.00 (s, 2H), 5.50 (d, 2H), 3.40 (t, 1H), 2.40-1.70 (m, 2H), 0.90 (t, 3H).

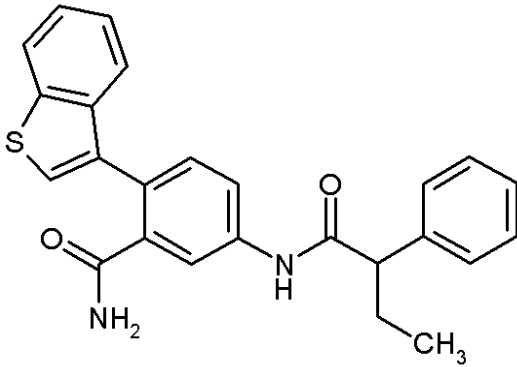
【0113】

実施例 6

2-(1-ベンゾチエン-3-イル)-5-[(2-フェニルブタノイル)アミノ]ベンズアミド

40

【化32】



10

250 mg (193 μmol) の Fmoc-Rink アミド (0.77 mmol/g, Rapp Polymer) を 2-ヨード-5-ニトロベンゾイルクロリド 112.8 mg (385 μmol) と反応させ、ポリマー1を生成する。1-ベンゾチエン-3-イルボロン酸 343.6 mg (1.93 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 22.3 mg (19.3 μmol)、2-フェニルブチリルクロリド 175.6 mg (965 μmol) および DIEA 249 mg (1.93 mmol) を使用して、一般的手順 A~D を用い、生成物 18.0 mg (43.5 μmol; 理論量の 23%) が得られる。

LC-MS (方法 4): $R_t = 2.50$ 分

MS (ESI pos): $m/z = 415$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.10-7.20$ (m, 13H), 5.35 (d, 2H), 3.45 (t, 1H), 2.40-1.60 (m, 2H), 0.95 (t, 3H).

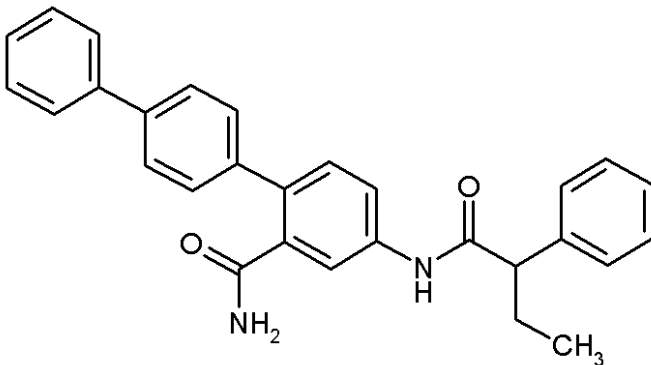
20

【0114】

実施例 7

4-[(2-フェニルブタノイル)アミノ]-1,1':4',1''-テルフェニル-2-カルボキサミド

【化33】



30

250 mg (193 μmol) の Fmoc-Rink アミド (0.77 mmol/g, Rapp polymer) を 2-ヨード-5-ニトロベンゾイルクロリド 112.8 mg (385 μmol) と反応させ、ポリマー1を生成する。次いでピフェニル-4-イルボロン酸 382.1 mg (1.93 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 22.3 mg (19.3 μmol)、2-フェニルブチリルクロリド 175.6 mg (965 μmol) および DIEA 249 mg (1.93 mmol) を使用して、一般的手順 A~D を用い、生成物 36.3 mg (83.6 μmol; 理論量の 43%) が得られる。

40

LC-MS (方法 4): $R_t = 2.63$ 分

MS (ESI pos): $m/z = 435$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7.70-7.20$ (m, 17H), 3.60 (t, 1H), 2.20-1.60 (m, 2H), 0.90 (t, 3H).

【0115】

エナンチオマーは、キラル相に関する分取 HPLC [DAD 検出; カラム: KBD 5

50

326 (ポリ(N-メタクリロイル-L-ロイシンジシクロプロピルメチルアミド)に基づいて)、250 mm × 30 mm; 溶出剤: 酢酸エチル; 流速: 40 ml/分; オープン: 24 ; UV検出: 254 nm] によって分離される。

【0116】

分析HPLC [DAD検出; カラム: KBD 5326 (ポリ(N-メタクリロイル-L-ロイシンジシクロプロピルメチルアミド)に基づいて)、250 mm × 4.6 mm; 溶出剤: 酢酸エチル; 流速: 2 ml/分; オープン: 24 ; UV検出: 270 nm] が、エナンチオマーの次の保持時間を与える。

(S) - エナンチオマー 7 - 1 :

$R_t = 7.67$ 分

10

(R) - エナンチオマー 7 - 2 :

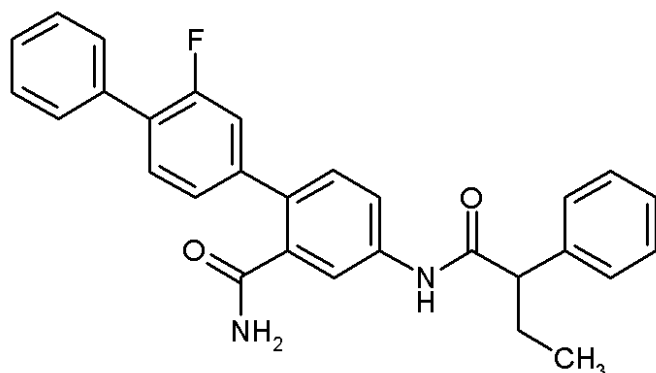
$R_t = 5.59$ 分

【0117】

実施例 8

3'-フルオロ-4-[(2-フェニルブタノイル)アミノ]-1,1':4',1''-テルフェニル-2-カルボキサミド

【化34】



20

250 mg (193 μmol) の Fmoc-Rink アミド (0.77 mmol/g, Rap Polymer) を 2-ヨード-5-ニトロベンゾイルクロリド 112.8 mg (385 μmol) と反応させ、ポリマー1を生成する。次いで(2-フルオロピフェニル-4-イル)ボロン酸 416.9 mg (1.93 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 22.3 mg (19.3 μmol)、2-フェニルブチリルクロリド 175.6 mg (965 μmol) および DIEA 249 mg (1.93 mmol) を使用して、一般的手順 A~D を用い、生成物 10.0 mg (22.1 μmol; 理論量の 11%) が得られる。

30

LC-MS (方法 4): $R_t = 2.69$ 分

MS (ESI pos): $m/z = 453$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.90-7.15 (m, 16H), 5.50 (d, 2H), 3.40 (t, 1H), 2.40-1.60 (m, 2H), 0.90 (t, 3H).

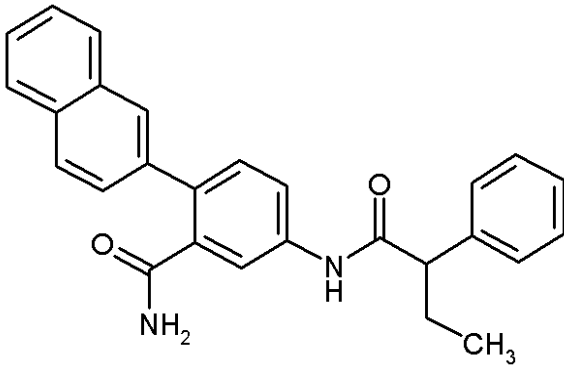
40

【0118】

実施例 9

2-(2-ナフチル)-5-[(2-フェニルブタノイル)アミノ]ベンズアミド

【化35】



10

250 mg (193 μmol) の Fmoc-Rink アミド (0.77 mmol/g, Rap Polymer) を 2-ヨード-5-ニトロベンゾイルクロリド 112.8 mg (385 μmol) と反応させ、ポリマー1を生成する。次いで2-ナフチルボロン酸 332.0 mg (1.93 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 22.3 mg (19.3 μmol)、2-フェニルプロパノイルクロリド 175.6 mg (965 μmol) および DIEA 249 mg (1.93 mmol) を使用して、一般的手順 A~D を用い、生成物 40.1 mg (98.3 μmol ; 理論量の 51%) が得られる。

LC-MS (方法 2): $R_t = 2.54$ 分

MS (ESI pos): $m/z = 409$ [M+H]⁺

20

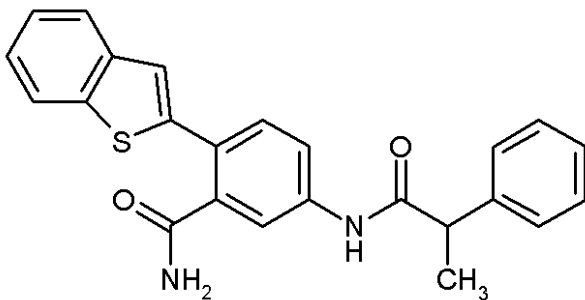
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10.30$ (s, 1H), 8.00-7.20 (m, 15H), 3.60 (t, 1H), 2.20-1.60 (m, 2H), 0.90 (t, 3H).

【0119】

実施例 10

2-(1-ベンゾチエン-2-イル)-5-[(2-フェニルプロパノイル)アミノ]ベンズアミド

【化36】



30

100 mg (93 μmol) の脱保護 Rink アミドを 2-ヨード-5-ニトロベンゾイルクロリド 54.5 mg (186 μmol) と反応させ、ポリマー1 (実施例 6A) を生成する。次いで1-ベンゾチエン-2-イルボロン酸 165.5 mg (930 μmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 10.7 mg (9.3 μmol)、2-フェニルプロパノイルクロリド 78.1 mg (465 μmol) および DIEA 120 mg (930 μmol) を使用して、一般的手順 A~D を用い、生成物 23.0 mg (57.4 μmol ; 理論量の 62%) が得られる。

40

LC-MS (方法 3): $R_t = 2.16$ 分

MS (ESI pos): $m/z = 401$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.42$ (d, 3H), 3.87 (q, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.31-7.43 (m, 6H), 7.45-7.56 (m, 3H), 7.70-7.77 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 10.32 (s, 1H).

【0120】

エナンチオマーは、キラル相に関する分取 HPLC [DAD 検出; カラム: KBD 5

50

326 (ポリ(N-メタクリロイル-L-ロイシンジシクロプロピルメチルアミド)に基づいて)、250 mm × 30 mm; 溶出剤: 酢酸エチル; 流速: 40 ml/分; オープン: 24 ; UV検出: 254 nm]によって分離される。

【0121】

分析HPLC [DAD検出; カラム: KBD 5326 (ポリ(N-メタクリロイル-L-ロイシンジシクロプロピルメチルアミド)に基づいて)、250 mm × 4.6 mm; 溶出剤: 酢酸エチル; 流速: 2 ml/分; オープン: 24 ; UV検出: 270 nm]が、エナンチオマーの次の保持時間を与える。

(S) - エナンチオマー 10 - 1 :

$R_t = 3.94$ 分

10

(R) - エナンチオマー 10 - 2 :

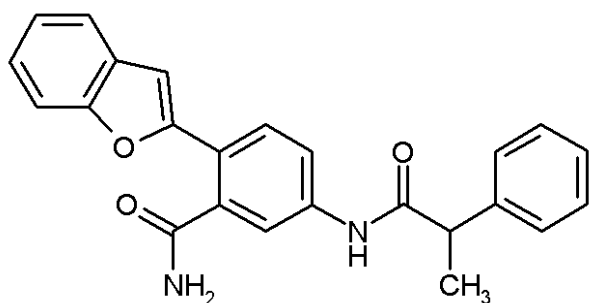
$R_t = 5.95$ 分

【0122】

実施例 11

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 5 - [(2 - フェニルプロパノイル)アミノ]ベンズアミド

【化37】



20

100 mg (93 μmol) の脱保護 Rink アミドを 2 - ヨード - 5 - ニトロベンゾイルクロリド 54.5 mg (186 μmol) と反応させ、ポリマー 1 (実施例 6A) を生成する。次いで 1 - ベンゾフラン - 2 - イルボロン酸 150.6 mg (930 μmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 10.7 mg (9.3 μmol)、2 - フェニルプロパノイルクロリド 78.1 mg (465 μmol) および DIEA 120 mg (930 μmol) を使用して、一般的手順 A ~ D を用い、生成物 11.2 mg (29.1 μmol; 理論量の 31%) が得られる。

30

LC-MS (方法 3): $R_t = 2.09$ 分

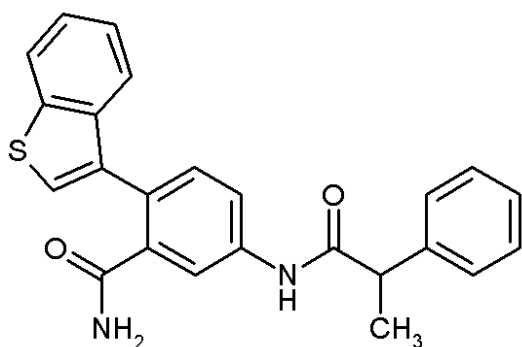
MS (ESI pos): $m/z = 385$ [M+H]⁺

【0123】

実施例 12

2 - (1 - ベンゾチエン - 3 - イル) - 5 - [(2 - フェニルプロパノイル)アミノ]ベンズアミド

【化38】



40

50

100 mg (93 μmol) の脱保護 Rink アミドを 2 - ヨード - 5 - ニトロベンゾイルクロリド 54.5 mg (186 μmol) と反応させ、ポリマー 1 (実施例 6 A) を生成する。次いで 1 - ベンゾチエン - 3 - イルボロン酸 165.5 mg (930 μmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 10.7 mg (9.3 μmol)、2 - フェニルプロパノイルクロリド 78.1 mg (465 μmol) および DIEA 120 mg (930 μmol) を使用して、一般的手順 A ~ D を用い、生成物 17.2 mg (42.9 μmol ; 理論量の 46%) が得られる。

LC-MS (方法 3): $R_t = 2.08$ 分

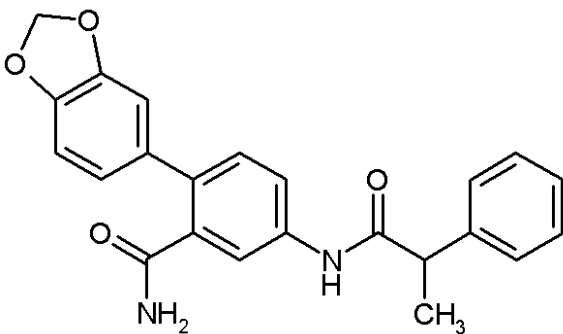
MS (ESI pos): $m/z = 401$ [M+H]⁺

【0124】

実施例 13

2 - (1,3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 5 - [(2 - フェニルプロパノイル)アミノ]ベンズアミド

【化39】



100 mg (93 μmol) の脱保護 Rink アミドを 2 - ヨード - 5 - ニトロベンゾイルクロリド 54.5 mg (186 μmol) と反応させ、ポリマー 1 (実施例 6 A) を生成する。次いで 1,3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルボロン酸 154.4 mg (930 μmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 10.7 mg (9.3 μmol)、2 - フェニルプロパノイルクロリド 78.1 mg (465 μmol) および DIEA 120 mg (930 μmol) を使用して、一般的手順 A ~ D を用い、生成物 1.9 mg (4.9 μmol ; 理論量の 5%) が得られる。

LC-MS (方法 3): $R_t = 1.96$ 分

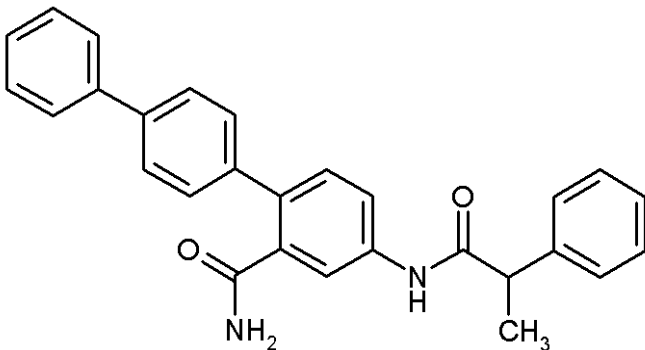
MS (ESI pos): $m/z = 389$ [M+H]⁺

【0125】

実施例 14

4 - [(2 - フェニルプロパノイル)アミノ] - 1,1':4',1'' - テルフェニル - 2 - カルボキサミド

【化40】



100 mg (93 μmol) の脱保護 Rink アミドを 2 - ヨード - 5 - ニトロベンゾイルクロリド 54.5 mg (186 μmol) と反応させ、ポリマー 1 (実施例 6 A) を生成する。次いでピフェニル - 4 - イルボロン酸 184.1 mg (930 μmol)、テ

10

20

30

40

50

トラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 10.7 mg (9.3 μmol)、2-フェニルプロパノイルクロリド 78.1 mg (465 μmol)およびDIEA 120 mg (930 μmol)を使用して、一般の手順A~Dを用い、生成物 26.4 mg (62.8 μmol; 理論量の68%)が得られる。

LC-MS (方法 3): $R_t = 2.20$ 分

MS (ESI pos): $m/z = 421$ [M+H]⁺

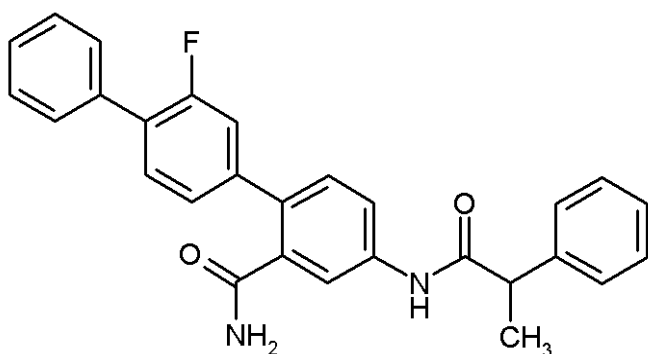
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.43$ (d, 3H), 3.87 (q, 1H), 5.76 (s, 2H), 7.22-7.38 (m, 1H), 7.31-7.43 (m, 7H), 7.44-7.50 (m, 4H), 7.56-7.77 (m, 7H), 10.26 (s, 1H).

【0126】

実施例 15

3'-フルオロ-4-[(2-フェニルプロパノイル)アミノ]-1,1':4',1''-テルフェニル-2-カルボキサミド

【化41】



100 mg (93 μmol)の脱保護Rinkアミドを2-ヨード-5-ニトロベンゾイルクロリド 54.5 mg (186 μmol)と反応させ、ポリマー1(実施例6A)を生成する。次いで(2-フルオロビフェニル-4-イル)ボロン酸 201.0 mg (930 μmol)、トラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 10.7 mg (9.3 μmol)、2-フェニルプロパノイルクロリド 78.1 mg (465 μmol)およびDIEA 120 mg (930 μmol)を使用して、一般の手順A~Dを用い、生成物 8.0 mg (18.2 μmol; 理論量の20%)が得られる。

LC-MS (方法 3): $R_t = 2.20$ 分

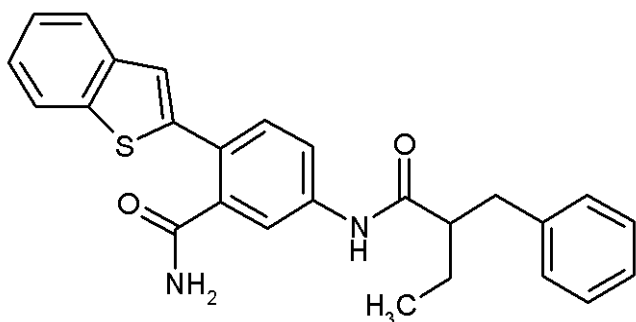
MS (ESI pos): $m/z = 439$ [M+H]⁺

【0127】

実施例 16

2-(1-ベンゾチエン-2-イル)-5-[(2-ベンジルプロパノイル)アミノ]ベンズアミド

【化42】



100 mg (93 μmol)の脱保護Rinkアミドを2-ヨード-5-ニトロベンゾイルクロリド 54.5 mg (186 μmol)と反応させ、ポリマー1(実施例6A)を生成する。次いで1-ベンゾチエン-2-イルボロン酸 165.5 mg (930 μmol)

10

20

30

40

50

)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 10.7 mg (9.3 μmol)、2-ベンジルブチリルクロリド 91.1 mg (465 μmol)およびDIEA 120 mg (930 μmol)を使用して、一般的手順A~Dを用い、生成物12.1 mg (28.2 μmol ; 理論量の30%)が得られる。

LC-MS (方法 3): $R_t = 2.18$ 分

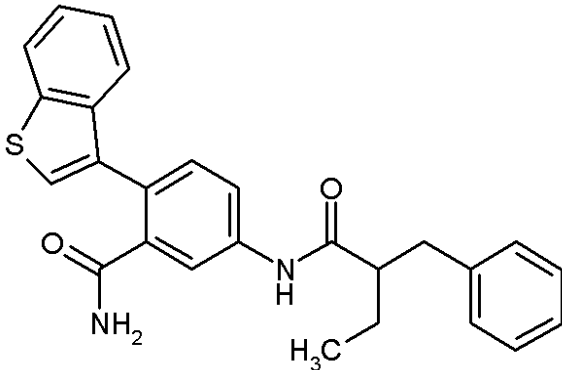
MS (ESI pos): $m/z = 429$ [M+H]⁺

【0128】

実施例 17

2-(1-ベンゾチエン-3-イル)-5-[(2-ベンジルブタノイル)アミノ]ベンズアミド

【化43】



100 mg (93 μmol)の脱保護Rinkアミドを2-ヨード-5-ニトロベンゾイルクロリド 54.5 mg (186 μmol)と反応させ、ポリマー1(実施例6A)を生成する。次いで1-ベンゾチエン-3-イルボロン酸 165.5 mg (930 μmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 10.7 mg (9.3 μmol)、2-ベンジルブチリルクロリド 91.1 mg (465 μmol)およびDIEA 120 mg (930 μmol)を使用して、一般的手順A~Dを用い、生成物13.6 mg (31.7 μmol ; 理論量の34%)が得られる。

LC-MS (方法 3): $R_t = 2.17$ 分

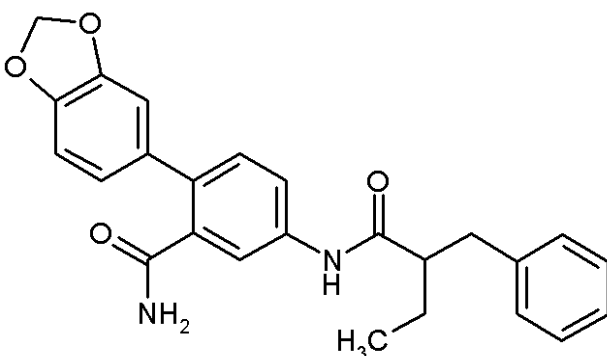
MS (ESI pos): $m/z = 429$ [M+H]⁺

【0129】

実施例 18

2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-5-[(2-ベンジルブタノイル)アミノ]ベンズアミド

【化44】



100 mg (93 μmol)の脱保護Rinkアミドを2-ヨード-5-ニトロベンゾイルクロリド 54.5 mg (186 μmol)と反応させ、ポリマー1(実施例6A)を生成する。次いで1,3-ベンゾジオキソール-5-イルボロン酸 154.4 mg (930 μmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 10.7 mg (9

.3 μmol)、2 - ベンジルブチリルクロリド 91.1 mg (465 μmol) および DIEA 120 mg (930 μmol) を使用して、一般的手順 A ~ D を用い、生成物 14.9 mg (35.8 μmol ; 理論量の 38%) が得られる。

LC-MS (方法 3): $R_t = 2.02$ 分

MS (ESI pos): $m/z = 417$ [M+H]⁺

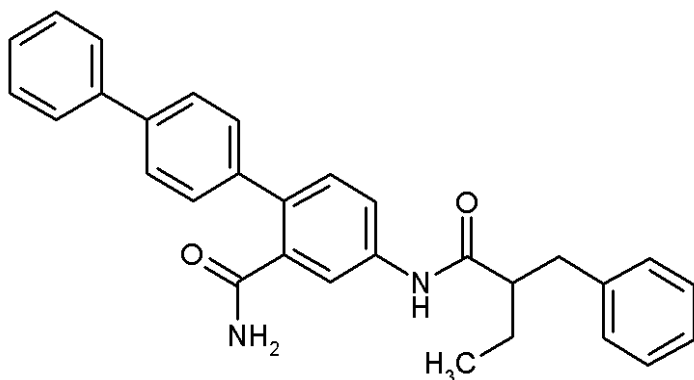
【0130】

実施例 19

4 - [(2 - ベンジルブタノイル) アミノ] - 1, 1' : 4', 1'' - テルフェニル - 2 - カルボキサミド

【化 45】

10



20

100 mg (93 μmol) の脱保護 Rink アミドを 2 - ヨード - 5 - ニトロベンゾイルクロリド 54.5 mg (186 μmol) と反応させ、ポリマー 1 (実施例 6 A) を生成する。次いでピフェニル - 4 - イルボロン酸 184.1 mg (930 μmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 10.7 mg (9.3 μmol)、2 - ベンジルブチリルクロリド 91.1 mg (465 μmol) および DIEA 120 mg (930 μmol) を使用して、一般的手順 A ~ D を用い、生成物 4.8 mg (10.7 μmol ; 理論量の 12%) が得られる。

LC-MS (方法 3): $R_t = 2.28$ 分

MS (ESI pos): $m/z = 449$ [M+H]⁺

30

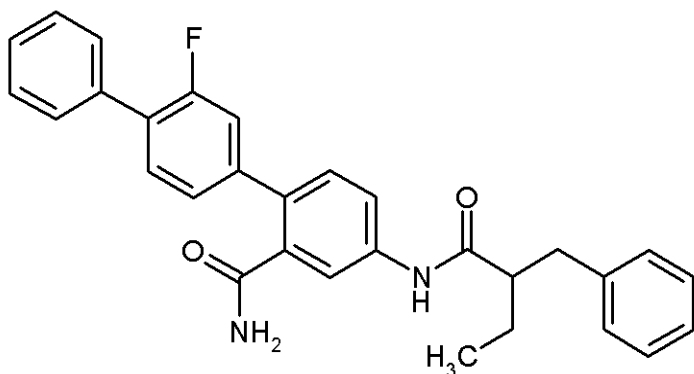
【0131】

実施例 20

4 - [(2 - ベンジルブタノイル) アミノ] - 3' - フルオロ - 1, 1' : 4', 1'' - テルフェニル - 2 - カルボキサミド

【化 46】

40



100 mg (93 μmol) の脱保護 Rink アミドを 2 - ヨード - 5 - ニトロベンゾイルクロリド 54.5 mg (186 μmol) と反応させ、ポリマー 1 (実施例 6 A) を生成する。次いで (2 - フルオロピフェニル - 4 - イル) ボロン酸 200.9 mg (930 μmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 10.7 mg (

50

9.3 μmol)、2 - ベンジルブチリルクロリド 91.1 mg (465 μmol) および DIEA 120 mg (930 μmol) を使用して、一般的手順 A ~ D を用い、生成物が得られる。

LC-MS (方法 5): $R_t = 1.26$ 分

MS (ESI pos): $m/z = 467$ [M+H]⁺

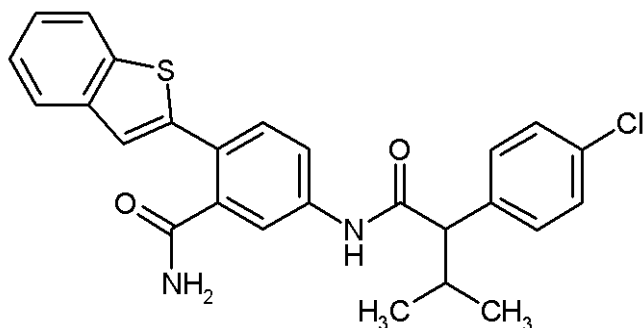
【0132】

実施例 2 1

2 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イル) - 5 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチルブタノイル] アミノ } ベンズアミド

【化 4 7】

10



製造は、しかるべき出発化合物から実施例 1 の化合物の合成に準じて行われる。

20

LC-MS (方法 6): $R_t = 4.62$ 分.

MS (DCI): $m/z = 463.1$ [M+NH₄]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.68$ (d, 3H), 1.03 (d, 3H), 2.24-2.41 (m, 1H), 3.17 (d, 1H), 7.30-7.56 (m, 9H), 7.68-7.73 (m, 2H), 7.82 (dd, 1H), 7.88-7.98 (m, 2H), 10.41 (s, 1H).

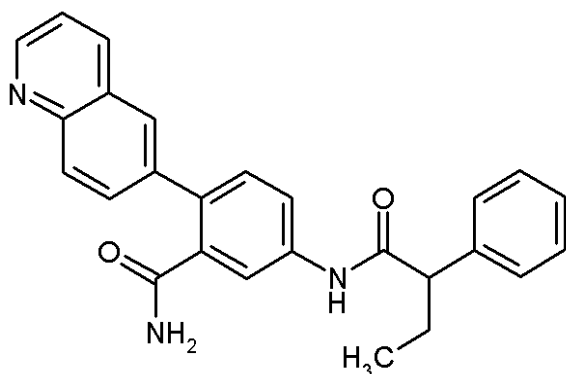
【0133】

実施例 2 2

5 - [(2 - ベンジルブタノイル) アミノ] - 2 - キノリン - 6 - イルベンズアミド

【化 4 8】

30



40

250 mg (193 μmol) の Fmoc - Rink アミド (0.77 mmol/g, Rapp polymer) を 2 - ヨード - 5 - ニトロベンゾイルクロリド 112.8 mg (385 μmol) と反応させ、ポリマー 1 を生成する。次いでキノリン - 6 - イルボロン酸 333.9 mg (1.93 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 22.3 mg (19.3 μmol)、2 - フェニルブチリルクロリド 175.6 mg (965 μmol) および DIEA 249 mg (1.93 mmol) を使用して、一般的手順 A ~ D を用い、生成物 26.0 mg (64.0 μmol ; 理論量の 32%) が得られる。

LC-MS (方法 4): $R_t = 1.85$ 分

MS (ESI pos): $m/z = 410$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.70-7.00 (m, 14H), 6.10 (d, 2H), 3.50 (t, 1H), 2.30-

50

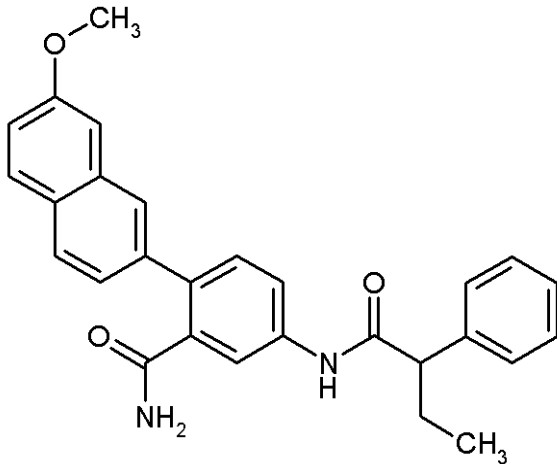
1.80 (m, 2H), 0.90 (t, 3H).

【 0 1 3 4 】

実施例 2 3

2 - (7 - メトキシ - 2 - ナフチル) - 5 - [(2 - フェニルブタノイル) アミノ] ベンズアミド

【 化 4 9 】



10

実施例 5 A からの化合物 50 mg (0.12 mmol) を、実施例 1 の合成に準じて 6 - メトキシナフタレン - 2 - ボロン酸 37 mg (0.18 mmol) と反応させる。生成物 27 mg (理論量の 44%) が得られる。

HPLC (方法 7): $R_t = 4.64$ 分

MS (DCI pos): $m/z = 456.3$ $[M+NH_4]^+$

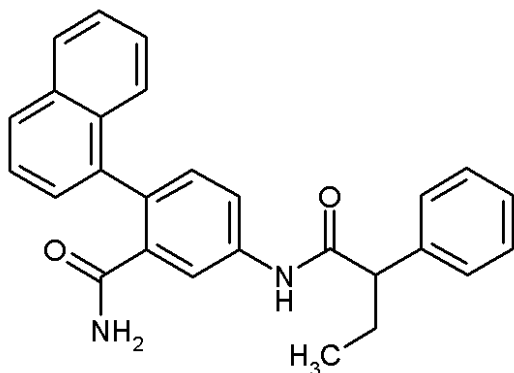
1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 0.98 (t, 3H), 1.73 および 2.03-2.16 (m_c および m , AB シグナル, 2H), 3.59 (dd, 1H), 3.88 (s, 3H), 7.17 (dd, 1H), 7.22-7.28 (m , 1H), 7.28-7.37 (m , 4H), 7.38-7.45 (m , 3H), 7.48 (dd, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.73-7.76 (m , 2H), 7.76-7.83 (m , 3H), 10.28 (s, 1H).

【 0 1 3 5 】

実施例 2 4

2 - (1 - ナフチル) - 5 - [(2 - フェニルブタノイル) アミノ] ベンズアミド

【 化 5 0 】



40

500 mg (386 μ mol) の Fmoc - Rink アミド (0.77 mmol/g, Rap p Polymer) を 2 - ヨード - 5 - ニトロベンゾイルクロリド 225.6 mg (770 μ mol) と反応させ、ポリマー 1 を生成する。次いで 1 - ナフチルボロン酸 664.0 mg (3.86 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) 44.6 mg (38.6 μ mol)、2 - フェニルブチリルクロリド 351.2 mg (1.93 mmol) および DIEA 498 mg (3.86 mmol) を使用して、一般的手順 A ~ D を用い、生成物 60.0 mg (147.1 μ mol ; 理論量の 29%) が得られる。

50

LC-MS (方法 2): $R_t = 2.52$ 分

MS (ESI pos): $m/z = 409$ $[M+H]^+$

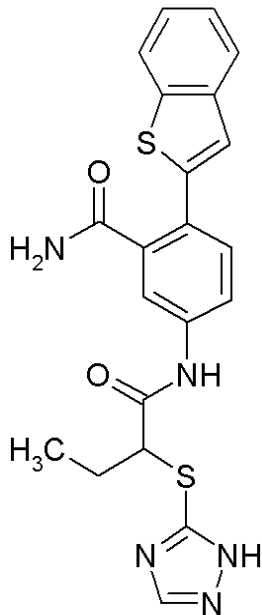
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.20-7.20 (m, 14H), 5.20 (s, 2H), 3.45 (t, 1H), 2.40-1.80 (m, 2H), 0.95 (t, 3H).

【 0 1 3 6 】

実施例 2 5

2 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イル) - 5 - { [2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イルチオ) ブタノイル] アミノ } ベンズアミド

【 化 5 1 】



10

20

2 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イル) - 5 - [(2 - プロモブタノイル) アミノ] ベンズアミド (実施例 9 A ; 5 0 m g) を DMF (1 m l) 中に添加し、次に 3 - メルカプト - 1 , 2 , 4 - トリアジン (1 5 m g) および炭酸セシウム (7 8 m g) を添加後、室温で一晩攪拌する。この反応混合物を酢酸エチル (5 0 m l) および 0 . 5 N 塩酸 (5 0 m l) と混和し、水相を酢酸エチルで抽出 (2 回 5 0 m l) し、次に集められた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄する (2 回 1 0 0 m l) 。この有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターで濃縮する。この残渣を分取 H P L C で精製する。表題化合物 1 4 m g (理論量の 2 6 %) が得られる。

30

LC-MS (方法 6): $R_t = 1.79$ 分

MS (ESI): $m/z = 438$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 10.6 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.95-7.36 (m, 10H), 4.32 (t, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.02 (t, 3H)

【 0 1 3 7 】

実施例 2 6

2 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イル) - 5 - { [2 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ブタノイル] アミノ } ベンズアミド

40

LC-MS (方法 4): $R_t = 2.08$ 分

MS (ESI): $m/z = 428$ $[M+H]^+$

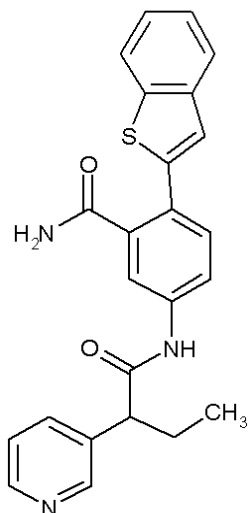
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 10.32$ (s, 1H), 7.83-6.68 (m, 14H), 5.05 (d, 1H), 3.58 (t, 1H), 2.07-1.72 (m, 2H), 0.88 (t, 3H)

【 0 1 4 0 】

実施例 2 8

2 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イル) - 5 - [(2 - ピリジン - 3 - イル) プタノイル] アミノ] ベンズアミド

【 化 5 4 】



10

20

この表題化合物は、5 - アミノ - 2 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イル) ベンズアミドと 2 - (3 - ピリジル) プロピオン酸から、実施例 2 6 に準じて合成される。表題化合物 6 . 8 mg (理論量の 8 %) が得られる。

LC-MS (方法 4): $R_t = 1.73$ 分 .

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 10.78$ (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.87-7.04 (m, 11H), 3.95 (m, 1H), 2.16-1.84 (m, 2H), 0.91 (t, 3H) .

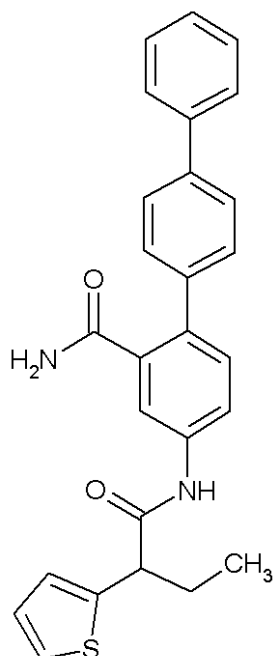
【 0 1 4 1 】

実施例 2 9

4 - { [2 - (2 - チエニル) プタノイル] アミノ } - 1 , 1 ' : 4 ' , 1 ' ' - テルフェニル - 2 - カルボキサミド

30

【化 5 5】



10

この化合物は、4 - アミノ - 1, 1' : 4', 1'' - テルフェニル - 2 - カルボキサミドと
2 - (2 - チエニル) プロピオン酸から、実施例 1 の方法に準じて収量 26 % で製造され
る。

20

【 0 1 4 2 】

4 - アミノ - 1, 1' : 4', 1'' - テルフェニル - 2 - カルボキサミドは、5 - アミノ -
2 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イル) ベンズアミド (実施例 7 A および 8 A) の製造に準
じて製造される。

LC-MS (方法 2): $R_t = 2.73$ 分 .

HPLC (方法 1): $R_t = 4.64$ 分 .

MS (ESI pos): $m/z = 441$ [M+H]⁺

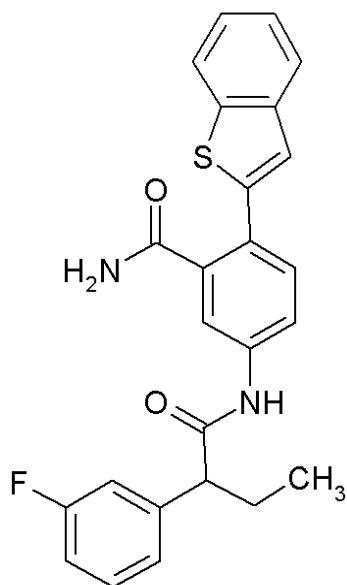
¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.39$ (s, 1H), 7.73-6.98 (m, 17H), 3.93 (m, 1H) 30
, 2.06-1.78 (m, 2H), 0.91 (t, 3H).

【 0 1 4 3 】

実施例 30

2 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イル) - 5 - { [2 - (3 - フルオロフェニル) ブタノ
イル] アミノ } ベンズアミド

【化 5 6】



10

この化合物は、実施例 26 に準じて製造される。表題化合物 43.1 mg (理論量の 51%) が得られる。

LC-MS (方法 2): $R_t = 2.65$ 分.

20

HPLC (方法 1): $R_t = 4.66$ 分.

MS (DCI): $m/z = 450$ $[M+NH_4]^+$

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.40$ (s, 1H), 7.95-7.10 (m, 14H), 3.64 (m, 1H), 2.07-1.74 (m, 2H), 0.88 (t, 3H).

【0144】

ラセミ体は、分離されてエナンチオマーになる。

エナンチオマー 30-1:

$R_t = 3.22$ 分

エナンチオマー 30-2:

$R_t = 3.78$ 分

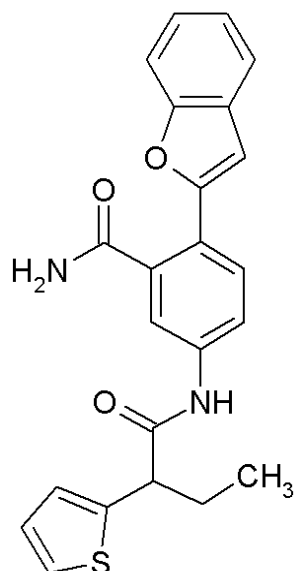
30

【0145】

実施例 31

2-(1-ベンゾフラン-2-イル)-5-{[2-(2-チエニル)ブタノイル]アミノ}ベンズアミド

【化 5 7】



10

この化合物は、実施例 2 6 に準じて製造される。表題化合物 2 3 . 4 m g (理論量の 2 4 %) が得られる。

LC-MS (方法 2): $R_t = 2.52$ 分.

20

HPLC (方法 1): $R_t = 4.45$ 分.

MS (ESI pos): $m/z = 405$ $[M+H]^+$

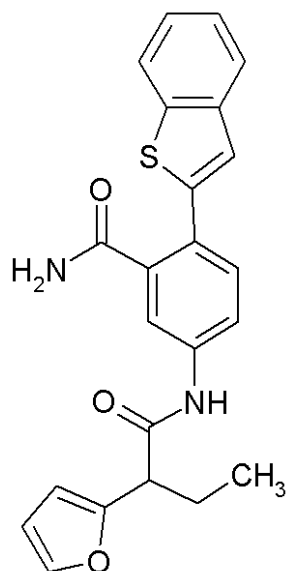
1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.48$ (s, 1H), 7.96-6.98 (m, 13H), 3.93 (m, 1H), 2.05-1.78 (m, 2H), 0.91 (t, 3H).

【 0 1 4 6】

実施例 3 2

2 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イル) - 5 - { [2 - (2 - フリル) ブタノイル] アミノ } ベンズアミド

【化 5 8】



30

40

この化合物は、実施例 2 6 に準じて製造される。表題化合物 3 4 . 0 m g (理論量の 4 7 %) が得られる。

LC-MS (方法 4): $R_t = 2.35$ 分.

HPLC (方法 1): $R_t = 4.40$ 分.

MS (ESI pos): $m/z = 405$ $[M+H]^+$

50

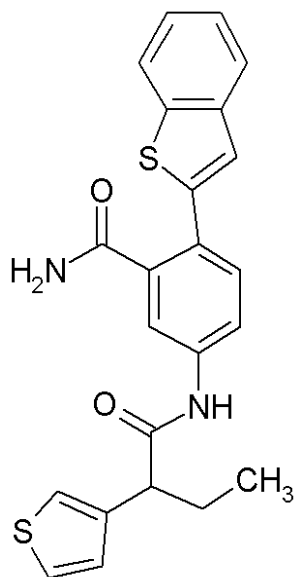
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.43 (s, 1H), 7.95-7.36 (m, 11H), 6.41-6.28 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 2H), 0.92 (t, 3H).

【 0 1 4 7 】

実施例 3 3

2 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イル) - 5 - { [2 - (3 - チエニル) ブタノイル] アミノ } ベンズアミド

【 化 5 9 】



10

20

この化合物は、実施例 2 6 に準じて製造される。表題化合物 3 8 . 0 m g (理論量の 4 8 %) が得られる。

LC-MS (方法 4): R_t = 2.47 分.

HPLC (方法 1): R_t = 4.46 分.

MS (DCI): m/z = 438 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.35 (s, 1H), 7.95-7.14 (m, 13H), 3.71 (m, 1H), 2.04-1.75 (m, 2H), 0.89 (t, 3H).

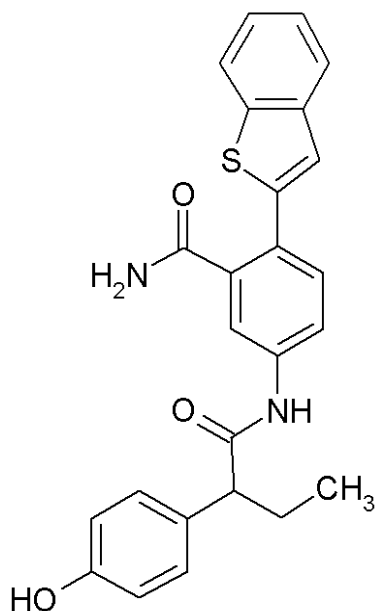
30

【 0 1 4 8 】

実施例 3 4

2 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イル) - 5 - { [2 - (4 - ヒドロキシフェニル) ブタノイル] アミノ } ベンズアミド

【化 6 0】



10

この化合物は、実施例 26 に準じて製造される。表題化合物 23.7 mg (理論量の 98%) が得られる。

20

LC-MS (方法 4): $R_t = 2.19$ 分.

HPLC (方法 1): $R_t = 4.27$ 分.

MS (ESI pos): $m/z = 430$ $[M+H]^+$

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.26$ (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.94-6.71 (m, 14H), 3.46 (m, 1H), 2.01-1.65 (m, 2H), 0.86 (t, 3H).

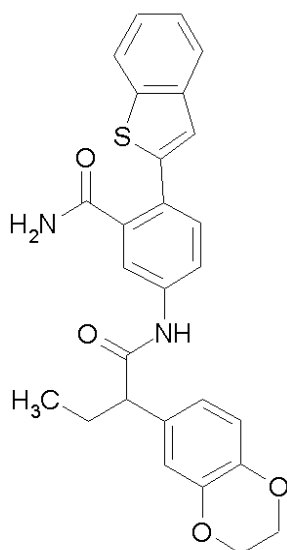
【 0 1 4 9】

実施例 35

2 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イル) - 5 - { [2 - (2,3 - ジヒドロ - 1,4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル) ブタノイル] アミノ } ベンズアミド

30

【化 6 1】



40

この化合物は、実施例 26 に準じて製造される。表題化合物 15.0 mg (理論量の 17%) が得られる。

LC-MS (方法 6): $R_t = 2.25$ 分.

HPLC (方法 1): $R_t = 4.63$ 分.

MS (DCI): $m/z = 490$ $[M+NH_4]^+$

50

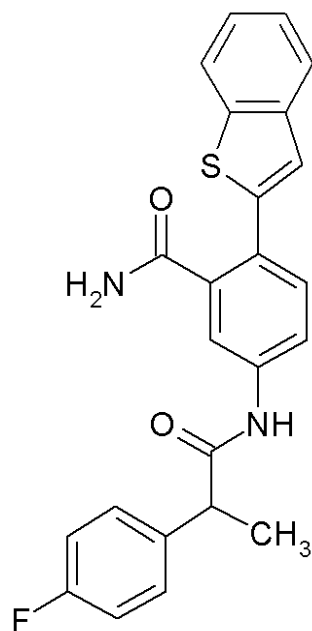
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): = 10.29 (s, 1H), 7.96-6.81 (m, 13H), 4.21 (m, 4H), 3.46 (m, 1H), 2.01-1.66 (m, 2H), 0.86 (t, 3H).

【 0 1 5 0 】

実施例 3 6

2 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イル) - 5 - { [2 - (4 - フルオロフェニル) プロパノイル] アミノ } ベンズアミド

【 化 6 2 】



10

20

この化合物は、実施例 2 6 に準じて製造される。表題化合物 1 0 0 . 2 m g (理論量の 6 4 %) が得られる。

LC-MS (方法 6): $R_t = 2.24$ 分.

HPLC (方法 1): $R_t = 4.55$ 分.

MS (DCI): $m/z = 436$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

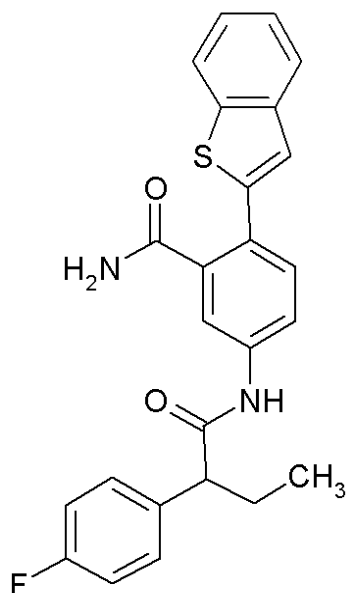
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): = 10.34 (s, 1H), 7.95-7.17 (m, 14H), 3.87 (q, 1H), 1.43 (d, 3H). 30

【 0 1 5 1 】

実施例 3 7

2 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イル) - 5 - { [2 - (4 - フルオロフェニル) ブタノイル] アミノ } ベンズアミド

【化 6 3】



10

この化合物は、実施例 26 に準じて製造される。表題化合物 50.3 mg (理論量の 62%) が得られる。

LC-MS (方法 2): $R_t = 2.64$ 分.

20

HPLC (方法 1): $R_t = 4.64$ 分.

MS (DCI): $m/z = 450$ $[M+NH_4]^+$

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.37$ (s, 1H), 7.95-7.17 (m, 14H), 3.61 (m, 1H), 2.06-1.71 (m, 2H), 0.87 (t, 3H).

エナンチオマー分離により、ラセミ体 20 mg から 8 mg のエナンチオマー 37-2 が生じる。

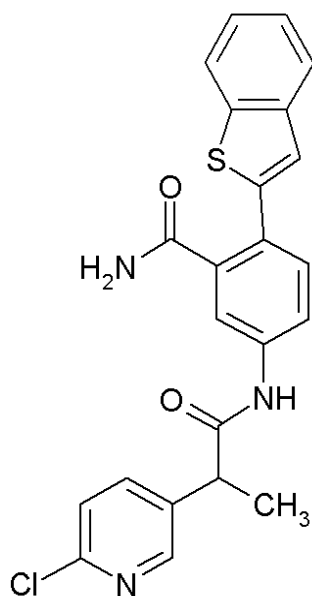
【0152】

実施例 38

2 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イル) - 5 - { [2 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) プロパノイル] アミノ } ベンズアミド

30

【化 6 4】



40

この化合物は、実施例 26 に準じて製造される。表題化合物 126.8 mg (理論量の 76%) が得られる。

LC-MS (方法 4): $R_t = 2.24$ 分.

50

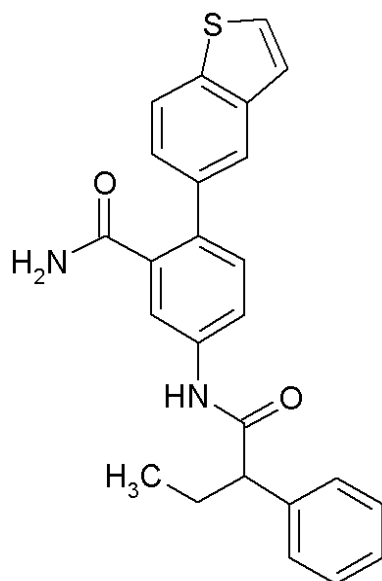
HPLC (方法 1): $R_t = 4.27$ 分.

MS (DCI): $m/z = 453$ $[M+NH_4]^+$

【0153】

実施例 39

2 - (1 - ベンゾチエン - 5 - イル) - 5 - [(2 - フェニルブタノイル) アミノ] ベンズアミド
【化 65】



10

20

この化合物は、実施例 1 に準じてベンゾチオフェン - 5 - ボロン酸から製造される。表題化合物 44.2 mg (理論量の 87%) が得られる。

LC-MS (方法 4): $R_t = 2.32$ 分.

HPLC (方法 1): $R_t = 4.68$ 分.

MS (DCI): $m/z = 432$ $[M+NH_4]^+$

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.35$ (s, 1H), 7.94-7.25 (m, 15H), 3.60 (m, 1H), 2.08-1.72 (m, 2H), 0.88 (t, 3H).

30

エナンチオマー分離により、ラセミ体 160 mg から 77 mg のエナンチオマー 39-2 が生じる。

エナンチオマー 39-2

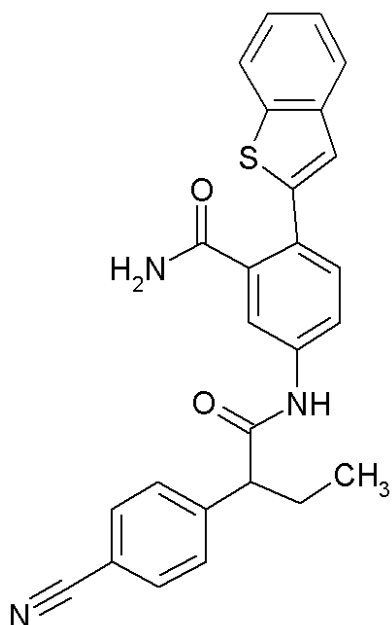
$R_t = 5.61$ 分

【0154】

実施例 40

2 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イル) - 5 - { [2 - (4 - シアノフェニル) ブタノイル] アミノ } ベンズアミド

【化 6 6】



10

この化合物は、実施例 26 に準じて製造される。表題化合物 22.4 mg (理論量の 27%) が得られる。

20

LC-MS (方法 2): $R_t = 2.50$ 分.

HPLC (方法 1): $R_t = 4.66$ 分.

MS (ESI pos): $m/z = 440$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10.45$ (s, 1H), 7.94-7.36 (m, 14H), 3.72 (m, 1H), 2.09-1.75 (m, 2H), 0.89 (t, 3H).

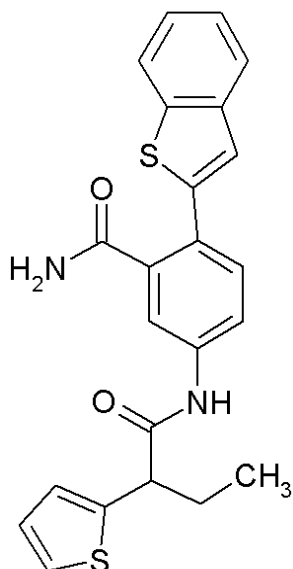
【 0 1 5 5】

実施例 41

2 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イル) - 5 - { [2 - (2 - チエニル) ブタノイル] アミノ } ベンズアミド

【化 6 7】

30



40

この化合物は、実施例 26 に準じて製造される。表題化合物 12.0 mg (理論量の 15%) が得られる。

LC-MS (方法 4): $R_t = 2.46$ 分.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10.46$ (s, 1H), 7.95-6.98 (m, 13H), 3.93 (m, 1H)

50

), 2.05-1.78 (m, 2H), 0.91 (t, 3H).

ラセミ体は、分離されてエナンチオマーになる。

エナンチオマー 41-1:

$R_t = 3.84$ 分

エナンチオマー 41-2:

$R_t = 5.61$ 分

【0156】

B) 生理活性の評価

本発明化合物の心臓血管疾患の処置への適合性を次のアッセイシステム中で示すことができる:

IL8B受容体アンタゴニストの高処理量スクリーニングのための機能的レポーターアッセイ

ミトコンドリア局在化エクオリンを有するCHO細胞に、ヒトIL8B受容体およびG-アルファ-16タンパク質を安定に形質移入する。IL8B受容体のIL8による活性化または内因性P2Y受容体のATPによる活性化は、 Ca^{2+} の放出を導く。こうした細胞内の Ca^{2+} トランジェント(Ca^{2+} transient)は、ミトコンドリア局在化エクオリンを用いて生物発光によって検出できる。IL8によって誘発される Ca^{2+} トランジェントは、IL8受容体アンタゴニストによって阻害される。ATPによって誘発される Ca^{2+} トランジェントも阻害する物質は非特異的である。

【0157】

2000個の細胞を、384ウェルマルチタイプレート各ウェルにつき10% FCSを含む完全培地中25 μ l中、37、5% CO_2 で24時間インキュベートする。培地を除去後、11.8 μ M セレンテラジンを含む2 mM Ca-タイロード(Ca-Tyrode)の溶液30 μ lを加え、この細胞を37で5% CO_2 中で更に4時間インキュベートする。2 mM Ca-タイロード/0.1% BSA中の試験薬物物質10 μ lを加え、次に細胞を室温で5分間インキュベートする。IL8B受容体を2 mM Ca-タイロード/0.1% BSA中の0.78 - 2.6 nM IL8溶液25 μ lを加えることによって活性化させるか、または、内因性P2Y受容体を2 mM Ca-タイロード中の7.8 - 26 μ M ATP溶液25 μ lを加えることによって活性化させる。この生物発光を同時に記録する。IC₅₀値をマルカート・レーベンベルグ・フィット(Marquardt-Levenberg fit)を用いて用量反応プロットから計算する(表A)。

表A

【表2】

| 実施例番号 | IC ₅₀ [μ M] |
|-------|--------------------------------|
| 1-2 | 0.1 |
| 2 | 0.2 |
| 26 | 0.082 |
| 29 | 0.092 |
| 30 | 0.077 |
| 35 | 0.074 |
| 39-2 | 0.064 |

【0158】

初代ヒトPMNLを用いるIL-8誘発ROS(活性酸素種)アッセイ

ヒトPMNLをボランティア供給者からの新鮮な血液から単離する(Current Protocols in Immunology, Vol.1, Suppl. 1, Unit 7.23.1中に述べられているように)。この単離した細胞は、使用する前は、DMEEM(ダルベッコ最小必須培地(Dulbecco's minimal e

10

20

30

40

50

ssential medium))中に4 - 8 で保存する。

【0159】

試験薬物物質、ルミノール(50 μM)、ホースラディッシュペルオキシダーゼ(Horse Radish Peroxidase (HRP; 1 U/ml)および組み換えヒトIL-8(10 - 50 nM)をPMN細胞懸濁液を用いてインキュベートし、次に放出された発光を遅滞なくRLU(相対発光量(relative light units))としてルミノメーターで測定する。これは、IL-8によって誘発されたROS発生の測定とみなされる。対応する曲線の下面積は、試験薬物物質の阻害活性および最大阻害濃度の半分の濃度(half-maximum inhibitory concentration)を決定するために使用される。

【0160】

IL8 結合親和性

細胞培養: ヒトIL-8受容体Bを形質移入したCHO細胞を、10% FCS、ペニシリン(100ユニット/ml)、ストレプトマイシン(100 μg/ml)および0.4 mg/mlのG418を含んでいるDMEM培地中で培養する。

【0161】

膜調製: 細胞を、トリプシンを用いてサブコンフルエントな状態で採取し、500 × gで5分間遠心分離する。この細胞ペレットをPBSで洗浄し、次いで氷冷アッセイ緩衝液(一倍のプロテアーゼ阻害物質カクテル(#1873580, Roche)を含んでいる(including once protease inhibitor cocktail) 50 mM Tris-HCl, 10 mM EDTA, 110 mM MgCl₂, pH 7.4)中に加える。次いでこの細胞をポリトロンを使用して氷上で30秒間ホモジナイズし、次に500 × gで4 で10分間遠心分離し、細胞核を取り除く。次いで上清を100000 × g(30分、4)で遠心分離し、次に膜ペレットをアッセイ緩衝液中に再懸濁する。この膜調製物を-80 で凍結させ、タンパク質含量をBCAアッセイ(Pierce)によって決定する。

【0162】

受容体結合: 受容体膜(1 μg)を、0.2 nM ¹²⁵I標識IL8(Amersham)と共に、アッセイ緩衝液中、試験薬物物質の存在下および不存在下、室温で2時間インキュベートする。受容体結合IL8をWGA SPA ビーズ(Amersham)を加えることによってWallacのシンチレーションカウンターで測定する。

【0163】

IL-8 腹膜炎モデル(イン・ビボアッセイ)

IL-8に誘発される、好中球性顆粒細胞の血液からマウス腹膜中への移動を測定する。この目的のために、雌BALB/cマウス(n = 6 - 8)に、ヒト組み換えIL-8[10 μg/kg, 25 ml/kg]を腹腔内注入する。2時間後、この動物を殺し、次に腹腔をリンスし、流入する細胞を得る。流入した好中球性顆粒細胞を細胞表面抗原Ly-6Gに結合する蛍光標識抗体で標識化し、次にFACSによって定量する。

【0164】

薬物物質は、IL-8刺激の30分(経口)[10, ml/kg]または10分(i.v.)[5 ml/kg]前に投与される。好中球の割合を、総細胞数中のパーセンテージとして、ブラシーボで処置した非刺激対照群、IL-8刺激対照群および薬物物質で処置した動物について決定する。薬物物質投与によって引き起こされる阻害パーセンテージ、およびIL-8誘発好中球移動の有意性(tテスト)は、IL-8によって処置された対照動物に比較して計算する。

【0165】

マウスにおけるアテローム動脈硬化症モデル(イン・ビボアッセイ)

IL-8受容体アンタゴニストの抗アテローム動脈硬化効果は、ApoEノックアウトマウス(Reddick, R. L., et al., Arterioscler. Thromb. 1994, 14, 141-147)またはLDL受容体ノックアウトマウス(Ishibashi, S., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1993, 91, 4431-4435)などの、研究で一般的に認められている動物モデルを用いることによって決定される。このモデルのすべてにおいて、アテローム動脈硬化を受けやすい組

10

20

30

40

50

織における関連のあるマーカー遺伝子の遺伝子発現の変化を介して、短期間の検討（1 - 2ヶ月）で抗アテローム動脈硬化効果を間接的に決定するか、あるいは、組織学的手法を使用して、長期的な検討（3 - 6ヶ月）でアテローム動脈硬化プラークの進展を直接的に決定する。

【0166】

ラットHFモデル（イン・ビボアッセイ）

雄ウイスターラット（300g；Harlan/Winkelmann）を、5%イソフルランで麻酔し、挿管し、次に2%イソフルラン、酸素、一酸化二窒素で、ベンチレーションポンプ（ugobasile 7025 rodent；7ml/ストローク；1分当たり50ストローク）を用いてベンチレーションする。胸郭を開き、心臓のLAD（左下行枝冠状動脈（left descending coronary artery））を糸（PROLENE 1 metric 5-0 ETHICON1H）で下を通して結紮する。動物を再び縫合して閉じ、傷の手当てをし、麻酔を終了する。IL-8受容体アンタゴニストを用いる経口処置をLADの遮断の1 - 2日後に開始する。

10

【0167】

IL-8受容体アンタゴニストを含む場合および含まない場合のラットにおける心不全の進展を分析するために、ECGおよび心エコー検査器による検討を一定間隔で数週間あるいは数ヶ月にわたって行う。臨床的に認められた心不全進展の尺度であるバイオマーカー（例えば、BNP）を測定するために、血液サンプルを定期的に採取する。検討の最後に、Millar圧力カテーテル（pressure catheter）を用いて、心臓の収縮性を、イソフルラン麻酔（2%イソフルラン、酸素、一酸化二窒素）下の動物で、イン・ビボで決定し、次に心臓を取り出し、組織学的に特徴解析する。

20

【0168】

イン・ビボアッセイ系におけるさらなるHFは、文献によって知られている：Braun A. et al., *Circ. Res.*, 90, 270-6(2002)；Wang Q. -D. et al., *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, 50, 163-74(2004)；Monnet E. et al., *Ann. Thorac. Surg.*, 79, 1445-53(2005)；Caligiuri G. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 96, 6920-4(1999)。

【0169】

C) 薬剤組成物の例示的態様

本発明物質は次の方法で薬剤製剤に変換することができる：

錠剤：

30

組成：

実施例1の化合物100mg、乳糖（一水和物）50mg、トウモロコシ澱粉 50mg、ポリビニルピロリドン（PVP25）（BASF, Germany）10mgおよびステアリン酸マグネシウム2mg。

錠剤重量212mg。直径8mm、曲率半径 12mm。

製造：

実施例1の化合物、乳糖および澱粉の混合物を、水中の5%強度PVP溶液（m/m）で顆粒化する。顆粒を、乾燥し、次いで5分間ステアリン酸マグネシウムと混合する。この混合物を通常の錠剤圧縮機を用いて圧縮する（錠剤のフォーマット：上記参照）。

40

【0170】

経口用懸濁剤：

組成：

実施例1の化合物1000mg、エタノール（96%）1000mg、ロジゲル（Rhodigel）（キサントガム（FMC, USA））400mgおよび水99g。

経口用懸濁剤10mlは、本発明化合物1回分の投与量100mgに相当する。

製造：

ロジゲルをエタノール中で懸濁し、そして、実施例1の化合物を懸濁液に加える。水を攪拌しながら加える。混合物を、ロジゲルが完全に、膨潤するまで約6時間攪拌する。

【0171】

静脈内投与用液剤：

50

組成：

実施例 1 の化合物を 1 m g、1 5 g のポリエチレングリコール 4 0 0 および 2 5 0 g の注射用水。

製造：

実施例 1 の化合物を水中のポリエチレングリコール 4 0 0 と一緒に攪拌しながら溶解する。この溶液を濾過（ポア直径 0 . 2 2 μ m）によって滅菌し、無菌条件のもとで熱滅菌注射ボトルに分注する。これを注入栓および圧着キャップを用いて密封する。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/012322

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D333/60 C07C237/42 C07D333/24 C07D307/81 C07D317/60 C07D215/12 C07D409/12 C07D417/12 A61K31/381 A61P9/00 A61P29/00 | | |
|---|---|--|
| 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 A61K A61P | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | US 6 548 514 B1 (BROWN DEARG S) 15 April 2003 (2003-04-15) abstract examples claims | 1-12 |
| A | WO 00/07980 A (ZENECA LIMITED; BROWN, DEARG, SUTHERLAND; BROWN, GEORGE, ROBERT) 17 February 2000 (2000-02-17) abstract examples claims | 1-12 |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex. | | |
| * Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search 7 February 2006 | | Date of mailing of the international search report 16/02/2006 |
| Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 940-2040, Tx. 91 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016 | | Authorized officer Stix-Malaun, E |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2005/012322

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|----------------------------|
| US 6548514 | B1 | 15-04-2003 | AT 303357 T 15-09-2005 |
| | | | AU 761291 B2 29-05-2003 |
| | | | AU 3178000 A 04-10-2000 |
| | | | BR 0009041 A 26-12-2001 |
| | | | CA 2361819 A1 21-09-2000 |
| | | | CN 1344249 A 10-04-2002 |
| | | | CZ 20013276 A3 12-12-2001 |
| | | | DE 60022328 D1 06-10-2005 |
| | | | DK 1163212 T3 14-11-2005 |
| | | | EP 1163212 A1 19-12-2001 |
| | | | WO 0055120 A1 21-09-2000 |
| | | | HK 1041875 A1 27-01-2006 |
| | | | HU 0105136 A2 29-04-2002 |
| | | | JP 2002539187 T 19-11-2002 |
| | | | NO 20014488 A 14-11-2001 |
| | | | NZ 513726 A 28-09-2001 |
| | | | PL 350448 A1 16-12-2002 |
| | | | SK 13132001 A3 05-02-2002 |
| | | | TR 200102568 T2 21-05-2002 |
| | | | WO 0007980 |
| AU 756292 B2 09-01-2003 | | | |
| AU 5179199 A 28-02-2000 | | | |
| BR 9912726 A 02-05-2001 | | | |
| CA 2337770 A1 17-02-2000 | | | |
| CN 1330631 A 09-01-2002 | | | |
| DE 69902277 D1 29-08-2002 | | | |
| DE 69902277 T2 18-06-2003 | | | |
| DK 1102743 T3 30-09-2002 | | | |
| EP 1102743 A1 30-05-2001 | | | |
| ES 2178895 T3 01-01-2003 | | | |
| HK 1037608 A1 29-11-2002 | | | |
| HU 0103366 A2 28-01-2002 | | | |
| JP 2002522414 T 23-07-2002 | | | |
| NO 20010533 A 30-03-2001 | | | |
| NZ 509162 A 30-01-2004 | | | |
| PL 345809 A1 02-01-2002 | | | |
| PT 1102743 T 31-12-2002 | | | |
| RU 2220951 C2 10-01-2004 | | | |
| SK 1722001 A3 06-08-2001 | | | |
| US 6821965 B1 23-11-2004 | | | |
| ZA 200100617 A 22-01-2002 | | | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2005/012322

Continuation of Box II.1

Although claim 10 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.

Continuation of Box II.2

Claims: 11, 12 (part)

The current claims 11 and 12 relate to compounds/uses characterised by a certain desirable property or effect, namely "interleukin-8 receptor antagonists". However, the description lacks support and disclosure (e.g. biological tests) (PCT Articles 6 and 5) for compounds which are supposed to have the aforementioned property or effect. No general knowledge of that kind is accessible for a person skilled in the art. The failure to meet the relevant requirements was serious to such an extent that it was taken into consideration in determining the scope of protection (PCT Guidelines 9.19 and 9.20). The search of said claims was therefore restricted to the clearly disclosed Markush formula (Ia) as per claim 1.

The applicant is advised that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subject matter that has not been searched. This also applies in cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II. However, after entry into the regional phase before the EPO an additional search may be carried out in the course of the examination (cf. EPO Guidelines, C-VI, 8.5) if the deficiencies that led to the declaration under PCT Article 17(2) have been corrected.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PC//EP2005/012322

| | | |
|--|--|---|
| A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES | | |
| C07D333/60 | C07C237/42 | C07D333/24 C07D307/81 C07D317/60 C07D215/12 C07D409/12 C07D417/12 A61K31/381 A61P9/00 A61P29/00 |
| Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC | | |
| B. RECHERCHIERTE GEBIETE | | |
| Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) | | |
| C07D A61K A61P | | |
| Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen | | |
| Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) | | |
| EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data | | |
| C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Bekr. Anspruch Nr. |
| A | US 6 548 514 B1 (BROWN DEARG S) 15. April 2003 (2003-04-15) Zusammenfassung Beispiele Ansprüche | 1-12 |
| A | WO 00/07980 A (ZENECA LIMITED; BROWN, DEARG, SUTHERLAND; BROWN, GEORGE, ROBERT) 17. Februar 2000 (2000-02-17) Zusammenfassung Beispiele Ansprüche | 1-12 |
| <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 | | *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist |
| *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist | | *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden |
| *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) | | *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist |
| *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht | | *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist |
| *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist | | |
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche | Absendedatum des internationalen Recherchenberichts | |
| 7. Februar 2006 | 16/02/2006 | |
| Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde | Bevollmächtigter Bediensteter | |
| Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016 | Stix-Malaun, E | |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 2005/012322

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl Anspruch 10 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. Ansprüche Nr. 11,12 (part) weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe BEIBLATT PCT/ISA/210
3. Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese Internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Internationales Aktenzeichen PCT/EP2005/012322

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld II.1

Obwohl Anspruch 10 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

Fortsetzung von Feld II.2

Ansprüche Nr.: 11,12 (part)

Die vorliegenden Ansprüche 11 und 12 beziehen sich auf Verbindungen/Verwendungen charakterisiert durch eine bestimmte gewünschte Eigenschaft oder Wirkung, nämlich "Interleukin-8-Rezeptor Antagonisten". Die Beschreibung gibt jedoch keine Unterstützung und Offenbarung (z.B.: biologische Tests) im Sinne von Artikel 6 und 5 PCT für Verbindungen, die obengenannte Eigenschaft oder Wirkung haben sollen, und dem Fachmann ist kein allgemeines Fachwissen solcher Art zugänglich. Die Verletzung der einschlägigen Erfordernisse ist so schwerwiegend, dass sie bei der Bestimmung des Recherchenumfanges berücksichtigt wurde (PCT Richtlinien 9.19 und 9.20). Die Recherche basierender Ansprüche wurde deshalb auf die deutlich offenbarte Markush-Formel (Ia) gemäß Anspruch 1 beschränkt.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, dass Patentansprüche auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, dass die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, dass der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt. Nach Eintritt in die regionale Phase vor dem EPA kann jedoch im Zuge der Prüfung eine weitere Recherche durchgeführt werden (Vgl. EPA-Richtlinien C-VI, 8.5), sollten die Mängel behoben sein, die zu der Erklärung gemäß Art. 17 (2) PCT geführt haben.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

internationales Abkürzungszeichen

PCT/EP2005/012322

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| US 6548514 | B1 | 15-04-2003 | AT 303357 T 15-09-2005 |
| | | | AU 761291 B2 29-05-2003 |
| | | | AU 3178000 A 04-10-2000 |
| | | | BR 0009041 A 26-12-2001 |
| | | | CA 2361819 A1 21-09-2000 |
| | | | CN 1344249 A 10-04-2002 |
| | | | CZ 20013276 A3 12-12-2001 |
| | | | DE 60022328 D1 06-10-2005 |
| | | | DK 1163212 T3 14-11-2005 |
| | | | EP 1163212 A1 19-12-2001 |
| | | | WO 0055120 A1 21-09-2000 |
| | | | HK 1041875 A1 27-01-2006 |
| | | | HU 0105136 A2 29-04-2002 |
| | | | JP 2002539187 T 19-11-2002 |
| | | | NO 20014488 A 14-11-2001 |
| | | | NZ 513726 A 28-09-2001 |
| | | | PL 350448 A1 16-12-2002 |
| | | | SK 13132001 A3 05-02-2002 |
| | | | TR 200102568 T2 21-05-2002 |
| | | | WO 0007980 |
| AU 756292 B2 09-01-2003 | | | |
| AU 5179199 A 28-02-2000 | | | |
| BR 9912726 A 02-05-2001 | | | |
| CA 2337770 A1 17-02-2000 | | | |
| CN 1330631 A 09-01-2002 | | | |
| DE 69902277 D1 29-08-2002 | | | |
| DE 69902277 T2 18-06-2003 | | | |
| DK 1102743 T3 30-09-2002 | | | |
| EP 1102743 A1 30-05-2001 | | | |
| ES 2178895 T3 01-01-2003 | | | |
| HK 1037608 A1 29-11-2002 | | | |
| HU 0103366 A2 28-01-2002 | | | |
| JP 2002522414 T 23-07-2002 | | | |
| NO 20010533 A 30-03-2001 | | | |
| NZ 509162 A 30-01-2004 | | | |
| PL 345809 A1 02-01-2002 | | | |
| PT 1102743 T 31-12-2002 | | | |
| RU 2220951 C2 10-01-2004 | | | |
| SK 1722001 A3 06-08-2001 | | | |
| US 6821965 B1 23-11-2004 | | | |
| ZA 200100617 A 22-01-2002 | | | |

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | | F I | | テーマコード(参考) | |
|-------------|---------|-----------|---------|------------|-----------|
| A 6 1 K | 31/343 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/343 | 4 C 0 8 4 |
| C 0 7 D | 317/60 | (2006.01) | C 0 7 D | 317/60 | 4 C 0 8 6 |
| A 6 1 K | 31/36 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/36 | 4 C 2 0 6 |
| C 0 7 D | 215/12 | (2006.01) | C 0 7 D | 215/12 | 4 H 0 0 6 |
| A 6 1 K | 31/47 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/47 | 4 H 0 3 9 |
| C 0 7 D | 409/12 | (2006.01) | C 0 7 D | 409/12 | |
| A 6 1 K | 31/4196 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/4196 | |
| C 0 7 D | 417/12 | (2006.01) | C 0 7 D | 417/12 | |
| A 6 1 K | 31/427 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/427 | |
| A 6 1 K | 31/4436 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/4436 | |
| C 0 7 D | 333/24 | (2006.01) | C 0 7 D | 333/24 | |
| A 6 1 P | 29/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 29/00 | |
| A 6 1 P | 9/10 | (2006.01) | A 6 1 P | 9/10 | 1 0 1 |
| A 6 1 K | 45/00 | (2006.01) | A 6 1 K | 45/00 | |
| A 6 1 P | 43/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 43/00 | 1 1 1 |
| A 6 1 P | 9/04 | (2006.01) | A 6 1 P | 9/04 | |
| A 6 1 P | 17/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 17/00 | |
| A 6 1 P | 17/06 | (2006.01) | A 6 1 P | 17/06 | |
| A 6 1 P | 17/10 | (2006.01) | A 6 1 P | 17/10 | |
| A 6 1 P | 11/04 | (2006.01) | A 6 1 P | 11/04 | |
| A 6 1 P | 11/06 | (2006.01) | A 6 1 P | 11/06 | |
| A 6 1 P | 11/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 11/00 | |
| A 6 1 P | 7/02 | (2006.01) | A 6 1 P | 9/10 | |
| A 6 1 P | 9/12 | (2006.01) | A 6 1 P | 7/02 | |
| A 6 1 P | 9/06 | (2006.01) | A 6 1 P | 9/10 | 1 0 3 |
| A 6 1 P | 31/14 | (2006.01) | A 6 1 P | 9/12 | |
| A 6 1 P | 31/20 | (2006.01) | A 6 1 P | 9/06 | |
| A 6 1 P | 31/22 | (2006.01) | A 6 1 P | 31/14 | |
| A 6 1 P | 19/02 | (2006.01) | A 6 1 P | 31/20 | |
| A 6 1 P | 19/10 | (2006.01) | A 6 1 P | 31/22 | |
| A 6 1 P | 1/04 | (2006.01) | A 6 1 P | 19/02 | |
| A 6 1 P | 25/28 | (2006.01) | A 6 1 P | 19/10 | |
| A 6 1 P | 31/04 | (2006.01) | A 6 1 P | 29/00 | 1 0 1 |
| A 6 1 P | 1/02 | (2006.01) | A 6 1 P | 1/04 | |
| A 6 1 P | 13/12 | (2006.01) | A 6 1 P | 25/28 | |
| A 6 1 P | 11/02 | (2006.01) | A 6 1 P | 31/04 | |
| A 6 1 P | 1/18 | (2006.01) | A 6 1 P | 1/02 | |
| A 6 1 P | 37/06 | (2006.01) | A 6 1 P | 13/12 | |
| A 6 1 P | 25/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 11/02 | |
| A 6 1 P | 37/02 | (2006.01) | A 6 1 P | 1/18 | |
| A 6 1 P | 19/06 | (2006.01) | A 6 1 P | 37/06 | |
| A 6 1 P | 37/08 | (2006.01) | A 6 1 P | 25/00 | |
| A 6 1 P | 3/10 | (2006.01) | A 6 1 P | 37/02 | |
| A 6 1 P | 35/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 19/06 | |
| C 0 7 C | 231/12 | (2006.01) | A 6 1 P | 37/08 | |
| C 0 7 B | 61/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 3/10 | |
| | | | A 6 1 P | 35/00 | |

C 0 7 C 231/12

C 0 7 B 61/00 3 0 0

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

(74)代理人 100083356

弁理士 柴田 康夫

(72)発明者 ウルフ・ブリュックマイヤー

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 7 9 9 ライヒリンゲン、レイジーフェン 2 0 番

(72)発明者 ペトロス・ガツィオス

ドイツ連邦共和国デー - 5 2 0 7 8 ラッヘン、ノルトシュトラッセ 7 5 番

(72)発明者 マルク・マイニングハウス

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 3 2 7 ヴッパータール、キルヒェンフェルダー・ヴェーク 3 2 ゲー番

(72)発明者 ライラ・テラン

ドイツ連邦共和国デー - 4 0 2 2 5 デュッセルドルフ、ヴィッツェルシュトラッセ 1 6 番

(72)発明者 エリーザベト・ヴォルテリング

ドイツ連邦共和国デー - 4 0 7 2 1 ヒルデン、アイヒェンシュトラッセ 1 1 6 番

(72)発明者 マルティナ・ヴットケ

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 1 1 1 ヴッパータール、キービッツヴェーク 1 2 番

(72)発明者 ハルトムート・ベック

ドイツ連邦共和国デー - 5 0 6 7 0 ケルン、クレフェルダー・ヴァル 3 2 番

(72)発明者 ニールス・グリーベノウ

ドイツ連邦共和国デー - 4 1 5 4 1 ドルマゲン、オーバーシュトラッセ 1 0 番

(72)発明者 フランク・ジュースマイヤー

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 2 7 7 ヴッパータール、アンドレアス・ホーファー - シュトラッセ 2 0 番

(72)発明者 ニールス・スフェンストルップ

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 5 5 3 フェルベルト、イン・デア・ハイデ 8 1 番

(72)発明者 アクセル・クレッチュマー

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 1 1 3 ヴッパータール、アム・アッカー 2 3 番

(72)発明者 マルクス・バウザー

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 1 1 5 ヴッパータール、モーツァルトシュトラッセ 7 番

(72)発明者 ヨハネス・ケーベルリング

ドイツ連邦共和国デー - 4 1 5 1 6 グレーフェンブロイヒ、ヘルツォークシュトラッセ 1 2 番

(72)発明者 ヴァヘト・モラディ

ドイツ連邦共和国デー - 4 0 7 8 9 モンハイム、マリア - メリアン - シュトラッセ 7 番

(72)発明者 ジークフリート・ツァイス

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 1 1 3 ヴッパータール、ファルンヴェーク 3 番

(72)発明者 クラウディア・ヒルト - ディートリッヒ

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 1 1 5 ヴッパータール、シュトックマンズミューレ 1 2 7 番

(72)発明者 バルバラ・アルブレヒト

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 4 8 9 ヴュルフラート、ハイデシュトラッセ 9 番

F ターム(参考) 4C022 DA06

4C023 EA03

4C031 BA09

4C037 PA09
4C063 AA01 BB07 BB09 CC94 DD41 DD62 EE01
4C084 AA17 NA14 ZA361 ZA362 ZC022 ZC422
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BA06 BA13 BB03 BC17 BC28 BC60
BC82 GA04 GA07 GA08 GA10 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA16
ZA34 ZA36 ZA39 ZA40 ZA42 ZA45 ZA54 ZA59 ZA66 ZA67
ZA68 ZA81 ZA89 ZA96 ZA97 ZB07 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15
ZB26 ZB32 ZB33 ZB35 ZC02 ZC35 ZC42
4C206 AA01 AA02 AA03 AA04 FA31 GA31 MA01 MA04 NA14 ZA01
ZA16 ZA34 ZA36 ZA39 ZA40 ZA42 ZA45 ZA54 ZA59 ZA66
ZA67 ZA68 ZA81 ZA89 ZA96 ZA97 ZB07 ZB08 ZB11 ZB13
ZB15 ZB26 ZB32 ZB33 ZB35 ZC02 ZC35 ZC42
4H006 AA01 AA02 AA03 AB20 AB22 AB23 AC24 AC53 BA25 BA48
BA92 BJ50 BM30 BM71 BP30 BV55 BV71
4H039 CA41 CA42 CD20 CL25