

(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2009-512676

(P2009-512676A)

(43) 公表日 平成21年3月26日(2009.3.26)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/403 (2006.01)	A 6 1 K 31/403	4 C 0 8 4
A 6 1 P 37/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 74 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2008-536146 (P2008-536146)	(71) 出願人	597084113
(86) (22) 出願日	平成18年10月19日 (2006.10.19)		ランバクシー ラボラトリーズ リミテッ ド
(85) 翻訳文提出日	平成20年5月26日 (2008.5.26)		インド国 ハリヤーナ 1 2 2 0 0 1, グ ルガオン, セクター 3 2 プロット ナ ンバー 9 0
(86) 国際出願番号	PCT/IB2006/002930	(74) 代理人	110000659
(87) 国際公開番号	W02007/045979		特許業務法人広江アソシエイツ特許事務所
(87) 国際公開日	平成19年4月26日 (2007.4.26)	(72) 発明者	レイ, アブヒジット
(31) 優先権主張番号	2794/DEL/2005		インド国 デリー, ニュー デリー 1 1 0 0 7 0, バサント クンジ, フラット ナンバー 1 4 0 8, セクター シー 1
(32) 優先日	平成17年10月19日 (2005.10.19)		
(33) 優先権主張国	インド (IN)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ムスカリン性受容体アンタゴニストの医薬組成物

(57) 【要約】

本明細書において、1以上のムスカリン性受容体アンタゴニスト（「MRA」）、および1以上のβ2-アゴニスト、p38 MAPキナーゼ阻害剤、PDE-I V阻害剤、コルチコステロイドまたはその混合物から選択された少なくとも1つのさらなる有効成分、および所望により、1以上の医薬上許容される担体、賦形剤または希釈剤を含む医薬組成物が提供される。加えて、自己免疫、炎症またはアレルギー病または障害を治療する方法が提供される。

【選択図】 なし

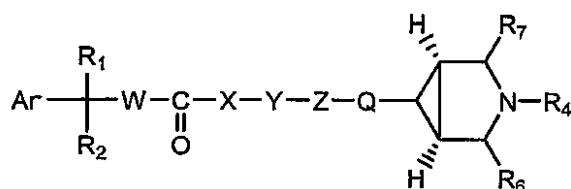
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

1 以上のムスカリン性受容体アンタゴニスト（「MRA」）、および 1 以上の β 2-アゴニスト、p 38 MAP キナーゼ阻害剤、PDE-I V 阻害剤、コルチコステロイド、抗コリン作動性剤、ドーパミンアゴニスト、抗アレルギー剤、PAF アンタゴニスト、ロイコトリエンアンタゴニスト、EGFR キナーゼ阻害剤、異なるムスカリン性受容体アンタゴニスト、またはその混合物から選択される少なくとも 1 つのさらなる有効成分を含み、ここに、該 MRA は式 I、II または III の構造を有する 1 以上の化合物であり、ここに：

a. 式 I は：

【化 1】



式 I

またはその医薬上許容される塩、医薬上許容される溶媒和物、エステル、エナンチオマー、ジアステレオマー、N-オキサイド、多形、プロドラッグまたは代謝産物であり、ここに、Ar はアリール、あるいは独立して酸素、硫黄または窒素から選択される 1 ないし 2 個のヘテロ原子を有するヘテロアリール環を表し、ここに、

該アリールまたはヘテロアリール環は、置換されていないか、あるいは独立して低級アルキル (C_1-C_4)、低級ペルハロアルキル (C_1-C_4)、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、低級アルコキシ (C_1-C_4)、低級ペルハロアルコキシ (C_1-C_4)、置換されていないアミノ、N-低級アルキル (C_1-C_4)、N-アリールアミノ、アミノカルボニル、N-低級アルキル (C_1-C_4) または N-アリールアミノカルボニルから選択される 1 ないし 3 の置換基によって置換されていてもよく；

R_1 は水素、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、置換されたまたは置換されていないアミノ、アルコキシ、カルバモイルまたはハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素）を表し；

R_2 はアルキル、(C_3-C_7) シクロアルキル環、(C_3-C_7) シクロアルケニル環、アリール、複素環、またはヘテロアリール環を表し、ここに、

該複素環またはヘテロアリール環は独立して酸素、硫黄または窒素から選択される 1 ないし 2 個のヘテロ原子を有してもよく、および該アリールまたはヘテロアリール環は置換されていなくても、あるいは独立して低級アルキル (C_1-C_4)、低級ペルハロアルキル (C_1-C_4)、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、低級アルコキシカルボニル、ハロゲン、低級アルコキシ (C_1-C_4)、低級ペルハロアルコキシ (C_1-C_4)、置換されていないアミノ、N-低級アルキル (C_1-C_4) または N-アリールアミノ、アミノカルボニル、N-低級アルキル (C_1-C_4) または N-アリールアミノカルボニルから選択される 1 ないし 3 の置換基によって置換されていてもよく；

W は $(CH_2)_p$ を表し、ここに、p は 0 ないし 1 を表し；

X は酸素、硫黄、-NR または原子無し（すなわち、結合）を表し、ここに、

R は水素または (C_{1-6}) アルキルを表し；

Y は CHR_5CO または $(CH_2)_q$ を表し、ここに、

R_5 は水素またはメチルを表し、および

q は 0 ないし 4 を表し；

Z は酸素、硫黄、または NR_{10} を表し、ここに、

R_{10} は水素または C_{1-6} アルキルを表し；

10

20

30

40

50

Qは $(CH_2)_n$ 、 CHR_8 または CH_2CHR_9 を表し、ここに、

n は0ないし4を表し、

R_8 はH、OH、 C_{1-6} 、アルキル、 C_{1-6} アルケニル、または C_{1-6} アルコキシを表し、および

R_9 はH、OH、低級アルキル(C_1-C_4)または低級アルコキシ(C_1-C_4)を表し、

R_6 および R_7 は、独立して、H、 CH_3 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 NH_2 または CH_2NH_2 から選択され、および

R_4 は水素または C_1-C_{15} 飽和もしくは不飽和脂肪族炭化水素基を表し、ここに、

C_1-C_{15} 飽和または不飽和脂肪族炭化水素基の1ないし6の水素原子が、独立して、ハロゲン、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、またはヘテロアリールアルケニルから選択される基で置換されていてもよく、ここに、

10

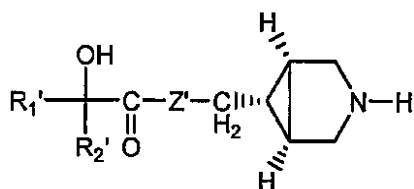
ヘテロアリールアルキルまたはヘテロアリールアルケニルは独立して窒素、酸素または硫黄から選択される1ないし2個のヘテロ原子を有してもよく、および

アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリールアルケニル環の上の1ないし3の水素原子は、所望により、低級アルキル(C_1-C_4)、低級ペルハロアルキル(C_1-C_4)、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、低級アルコキシカルボニル、ハロゲン、低級アルコキシ(C_1-C_4)、低級ペルハロアルコキシ(C_1-C_4)、置換されていないアミノ、N-低級アルキルアミノ(C_1-C_4)、またはN-低級アルキルアミノカルボニル(C_1-C_4)で置換されていてもよく、

20

b. 式 I I は：

【化 2】



式 II

30

またはその医薬上許容される塩、医薬上許容される溶媒和物、エステル、エナンチオマー、ジアステレオマー、N-オキサイド、多形または代謝産物であり、ここに、

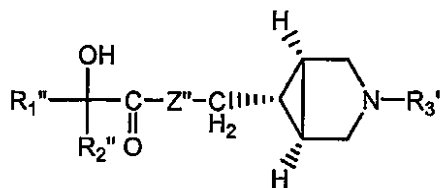
R_1' および R_2' は、独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキルまたはフェニルから選択され、ここに、フェニルは、所望により、独立して C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 アルコキシまたはハロゲンから選択される1以上の基で置換され、および

Z' は酸素または NR_3 を表し、ここに、

R_3 は水素または C_1-C_3 アルキルを表し、

c. 式 I I I は、

【化 3】



式 III

40

またはその医薬上許容される塩、医薬上許容される溶媒和物、エステル、エナンチオマー、ジアステレオマー、N-オキサイド、多形、プロドラッグまたは代謝産物であり、ここに、

50

R_1 ”および R_2 ”は、独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_3-C_7 シクロアルケニルまたはフェニルから選択され、ここに、フェニルは、所望により、独立して C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 アルコキシまたはハロゲンから選択される1以上の基で置換され；

R_3' は C_1-C_6 アルキルを表し、ここに、

1ないし3の水素原子は独立して C_5-C_7 シクロアルキル、1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロイソインドリルまたはフェニルから選択される基で置換されていてもよく、ここに、

フェニルは、所望により、独立して C_1-C_4 アルキルまたはハロゲンから選択される1以上の基で置換され；および

Zは酸素または NR_4' を表し、ここに、

R_4' は水素または C_1-C_3 アルキルを表す；

ことを特徴とする医薬組成物。

【請求項2】

1以上のMRAが：

(1a, 5a, 6a) - N - [3-ベンジル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6 - (アミノメチル) - イル] - 2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニルアセトアミド (化合物番号1)、

(1a, 5a, 6a) - N - [3-ベンジル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6 - (アミノメチル) - イル] - 2-ヒドロキシ-2-シクロヘキシル-2-フェニルアセトアミド (化合物番号2)、

(1a, 5a, 6a) - N - [3-ベンジル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6 - (アミノメチル) - イル] - 2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-フェニルアセトアミド (化合物番号3)、

酢酸 (1a, 5a, 6a) - [3-ベンジル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6 - (メチル) - イル] - 2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニル (化合物番号4)、

酢酸 (1a, 5a, 6a) - [3-ベンジル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6 - (メチル) - イル] - 2-ヒドロキシ-2-シクロヘキシル-2-フェニル (化合物番号5)、

酢酸 (1a, 5a, 6a) - [3-ベンジル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6 - (メチル) - イル] - 2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-フェニル (化合物番号6)、

酢酸 (1a, 5a, 6a) - [3 - (2 - (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エチル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6 - (メチル) - イル] - 2-ヒドロキシ-2-シクロヘキシル-2-フェニル (化合物番号7)、

酢酸 (1a, 5a, 6a) - [3 - (2 - (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エチル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6 - (メチル) - イル] - 2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-フェニル (化合物番号8)、

(1a, 5a, 6a) - N - [3 - (2 - (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エチル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6 - (アミノメチル) - イル] - 2-ヒドロキシ-2-シクロヘキシル-2-フェニルアセトアミド (化合物番号9)、

(1a, 5a, 6a) - N - [3 - (2 - (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エチル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6 - (アミノメチル) - イル] - 2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-フェニルアセトアミド (化合物番号10)、

酢酸 (1a, 5a, 6a) - [3 - (2 - (3, 4-メチレンジオキシフェニル)エチル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6 - (メチル) - イル] - 2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-フェニル (化合物番号11)、

酢酸 (1a, 5a, 6a) - [3 - (2 - (3, 4-メチレンジオキシフェニル)エチル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6 - (メチル) - イル] - 2-ヒドロキシ-2-シクロヘキシル-2-フェニル (化合物番号12)、

10

20

30

40

50

- (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - (2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) エチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 13) 、
- (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - (2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) エチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 14) 、
- (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - (4 - メチル - 3 - ペンテニル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 15) 、
- (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - (4 - メチル - 3 - ペンテニル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 16) 、
- 酢酸 (1 a, 5 a, 6 a) - [3 - (4 - メチル - 3 - ペンテニル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (メチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - フェニル (化合物番号 17) 、
- 酢酸 (1 a, 5 a, 6 a) - [3 - (4 - メチル - 3 - ペンテニル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (メチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニル (化合物番号 18) 、
- 酢酸 (1 a, 5 a, 6 a) - [3 - (1 - フェニルエチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (メチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニル (化合物番号 19) 、
- 酢酸 (1 a, 5 a, 6 a) - [3 - (1 - フェニルエチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (メチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - フェニル (化合物番号 20) 、
- (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - (1 - フェニルエチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 21) 、
- (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - (1 - フェニルエチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 22) 、
- (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (1 - アミノエチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジフェニルアセトアミド (化合物番号 23) 、
- (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (1 - アミノエチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 24) 、
- (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (1 - アミノエチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 25) 、
- 酢酸 (1 a, 5 a, 6 a) - [3 - (3 - メチル - 2 - ブテニル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (メチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - フェニル (化合物番号 26) 、
- 酢酸 (1 a, 5 a, 6 a) - [3 - (3 - メチル - 2 - ブテニル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (メチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニル (化合物番号 27) 、
- (2 R) - (+) - (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 28) 、
- (2 R) - (+) - (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペン

チル-2-フェニルアセトアミド (化合物番号 29)、
 酢酸 (2R) - (+) - (1a, 5a, 6a) - [3-ベンジル-3-アザビシクロ [3
 . 1. 0] ヘキシル-6-(メチル)-イル] - 2-ヒドロキシ-2-シクロヘキシル-
 2-フェニル (化合物番号 30)、
 酢酸 (2R) - (+) - (1a, 5a, 6a) - [3-ベンジル-3-アザビシクロ [3
 . 1. 0] ヘキシル-6-(メチル)-イル] - 2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-
 2-フェニル (化合物番号 31)、
 (2S) - (-) - (1a, 5a, 6a) - N - [3-ベンジル-3-アザビシクロ [3
 . 1. 0] ヘキシル-6-(アミノメチル)-イル] - 2-ヒドロキシ-2-シクロペン
 チル-2-フェニルアセトアミド (化合物番号 32)、
 酢酸 (2S) - (-) - (1a, 5a, 6a) - [3-ベンジル-3-アザビシクロ [3
 . 1. 0] ヘキシル-6-(メチル)-イル] - 2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-
 2-フェニル (化合物番号 33)、
 (1a, 5a, 6a) - N - [3-ベンジル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル
 -6-(アミノメチル)-イル] - 2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-フェニル
 アセトアミド L - (+) - 酒石酸塩 (化合物番号 34)、
 (2R) - (+) - (1a, 5a, 6a) - N - [3-ベンジル-3-アザビシクロ [3
 . 1. 0] ヘキシル-6-(アミノメチル)-イル] - 2-ヒドロキシ-2-シクロヘキ
 シル-2-フェニルアセトアミド L - (+) - 酒石酸塩 (化合物番号 35)、
 (2R) - (+) - (1a, 5a, 6a) - N - [3-ベンジル-3-アザビシクロ [3
 . 1. 0] ヘキシル-6-(アミノメチル)-イル] - 2-ヒドロキシ-2-シクロペン
 チル-2-フェニルアセトアミド L - (+) - 酒石酸塩 (化合物番号 36)、
 (1a, 5a, 6a) - N - [3-ベンジル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル
 -6-(アミノメチル)-イル] - 2-ヒドロキシ-2-シクロブチル-2-フェニルア
 セトアミド (化合物番号 37)、
 (1a, 5a, 6a) - N - [3-ベンジル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル
 -6-(アミノメチル)-イル] - 2-ヒドロキシ-2-シクロプロピル-2-フェニル
 アセトアミド (化合物番号 38)、
 (1a, 5a, 6a) - N - [3-(3-メチル-2-ブテニル)-3-アザビシクロ [3
 . 1. 0] ヘキシル-6-(アミノメチル)-イル] - 2-ヒドロキシ-2-シクロヘ
 キシル-2-フェニルアセトアミド (化合物番号 39)、
 酢酸 (1a, 5a, 6a) - [3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)メチル-3-
 アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6-(メチル)-イル] - 2-ヒドロキシ-2-
 シクロペンチル-2-フェニル (化合物番号 40)、
 酢酸 (1a, 5a, 6a) - [3-(2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)エチル
)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6-(メチル)-イル] - 2-ヒドロキ
 シ-2-シクロペンチル-2-フェニル L - (+) - 酒石酸塩 (化合物番号 41)、
 酢酸 (1a, 5a, 6a) - [3-ベンジル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル
 -6-(メチル)-イル] - 2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニル L (+) - 酒石酸塩 (化合物番号 42)、
 酢酸 (1a, 5a, 6a) - [3-ベンジル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル
 -6-(メチル)-イル] - 2-ヒドロキシ-2-シクロヘキシル-2-フェニル L (+
) - 酒石酸塩 (化合物番号 43)、
 酢酸 (1a, 5a, 6a) - [3-ベンジル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル
 -6-(メチル)-イル] - 2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-フェニル L (+
) - 酒石酸塩 (化合物番号 44)、
 (1a, 5a, 6a) - N - [3-(3-ピリジルメチル)-3-アザビシクロ [3. 1
 . 0] ヘキシル-6-(アミノメチル)-イル] - 2-ヒドロキシ-2-シクロヘキシル
 -2-フェニルアセトアミド (化合物番号 45)、
 (1a, 5a, 6a) - N - [3-(4-ピリジルメチル)-3-アザビシクロ [3. 1

10

20

30

40

50

． 0] ヘキシルー 6ー (アミノメチル)ーイル]ー 2ーヒドロキシー 2ーシクロヘキシルー 2ーフェニルアセトアミド (化合物番号 46)、

(1a, 5a, 6a)ーNー [3ー (2ーピリジルメチル)ー 3ーアザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシルー 6ー (アミノメチル)ーイル]ー 2ーヒドロキシー 2ーシクロヘキシルー 2ーフェニルアセトアミド (化合物番号 47)、

(1a, 5a, 6a)ーNー [3ー (4ーピリジルメチル)ー 3ーアザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシルー 6ー (アミノメチル)ーイル]ー 2ーヒドロキシー 2ーシクロペンチルー 2ーフェニルアセトアミド (化合物番号 48)、

(1a, 5a, 6a)ーNー [3ー (3ーピリジルメチル)ー 3ーアザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシルー 6ー (アミノメチル)ーイル]ー 2ーヒドロキシー 2, 2ージフェニルアセトアミド (化合物番号 49)、

(1a, 5a, 6a)ーNー [3ー (4ーピリジルメチル)ー 3ーアザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシルー 6ー (アミノメチル)ーイル]ー 2ーヒドロキシー 2, 2ージフェニルアセトアミド (化合物番号 50)、

(1a, 5a, 6a)ーNー [3ー (2ーピリジルメチル)ー 3ーアザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシルー 6ー (アミノメチル)ーイル]ー 2ーヒドロキシー 2, 2ージフェニルアセトアミド (化合物番号 51)、

(1a, 5a, 6a)ーNー [3ー (2ーピリジルメチル)ー 3ーアザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシルー 6ー (アミノメチル)ーイル]ー 2ーヒドロキシー 2ーシクロペンチルー 2ーフェニルアセトアミド (化合物番号 52)、

(1a, 5a, 6a)ーNー [3ー (3ーピリジルメチル)ー 3ーアザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシルー 6ー (アミノメチル)ーイル]ー 2ーヒドロキシー 2ーシクロペンチルー 2ーフェニルアセトアミド (化合物番号 53)、

(1a, 5a, 6a)ーNー [3ー (3ーメチルー 2ーブテニル)ー 3ーアザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシルー 6ー (アミノメチル)ーイル]ー 2ーヒドロキシー 2ーシクロペンチルー 2ーフェニルアセトアミド (化合物番号 54)、

(1a, 5a, 6a)ーNー [3ー (3, 4ーメチレンジオキシフェニル)メチルー 3ーアザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシルー 6ー (アミノメチル)ーイル]ー 2ーヒドロキシー 2ーシクロペンチルー 2ーフェニルアセトアミド (化合物番号 55)、

(1a, 5a, 6a)ーNー [3ー (3, 4ーメチレンジオキシフェニル)メチルー 3ーアザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシルー 6ー (アミノメチル)ーイル]ー 2ーヒドロキシー 2ーシクロヘキシルー 2ーフェニルアセトアミド (化合物番号 56)、

酢酸 (1a, 5a, 6a)ー [3ー (4ーメチルー 3ーペンテニル)ー 3ーアザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシルー 6ー (メチル)ーイル]ー 2ーヒドロキシー 2ーシクロヘキシルー 2ーフェニル L (+) 酒石酸塩 (化合物番号 57)、

酢酸 (1a, 5a, 6a)ー [3ー (2ー (3, 4ーメチレンジオキシフェニル)エチル)ー 3ーアザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシルー 6ー (メチル)ーイル]ー 2ーヒドロキシー 2ーシクロヘキシルー 2ーフェニル L (+) 酒石酸塩 (化合物番号 58)、

酢酸 (1a, 5a, 6a)ー [3ー (1ーフェニルエチル)ー 3ーアザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシルー 6ー (メチル)ーイル]ー 2ーヒドロキシー 2ーシクロペンチルー 2ーフェニル L (+) 酒石酸塩 (化合物番号 59)、

(1a, 5a, 6a)ーNー [3ーベンジルー 3ーアザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシルー 6ー (アミノメチル)ーイル]ー 2ーヒドロキシー 2ーシクロペンチルー 2ーフェニルアセトアミド塩酸塩 (化合物番号 60)、

(1a, 5a, 6a)ーNー [3ーベンジルー 3ーアザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシルー 6ー (アミノメチル)ーイル]ー 2ーヒドロキシー 2ーシクロペンチルー 2ーフェニルアセトアミド L (ー) リンゴ酸塩 (化合物番号 61)、

(1a, 5a, 6a)ーNー [3ーベンジルー 3ーアザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシルー 6ー (アミノメチル)ーイル]ー 2ーヒドロキシー 2ーシクロペンチルー 2ーフェニルアセトアミドマレイン酸塩 (化合物番号 62)、

10

20

30

40

50

(2R, 2S) (1a, 5a, 6a) -N- [3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル
-6- (アミノメチル) -イル] -2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-フェニル
アセトアミド (化合物番号63)、

(2R, 2S) (1a, 5a, 6a) -N- [3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル
-6- (アミノメチル) -イル] -2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-フェニル
アセトアミド塩酸塩 (化合物番号64)、

(2R) - (1a, 5a, 6a) -N- [3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6
- (アミノメチル) -イル] -2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-フェニルアセ
トアミド (化合物番号65)、

(2R) - (1a, 5a, 6a) -N- [3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6
- (アミノメチル) -イル] -2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-フェニルアセ
トアミド塩酸塩 (化合物番号66)、

(2S) - (1a, 5a, 6a) -N- [3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6
- (アミノメチル) -イル] -2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-フェニルアセ
トアミド (化合物番号67)、

(2S) - (1a, 5a, 6a) -N- [3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6
- (アミノメチル) -イル] -2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-フェニルアセ
トアミド塩酸塩 (化合物番号68)、

(2R, 2S) (1a, 5a, 6a) -N- [3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル
-6- (アミノメチル) -イル] -2-メトキシ-2-シクロペンチル-2-フェニルア
セトアミド (化合物番号69)、

(2R, 2S) (1a, 5a, 6a) -N- [3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル
-6- (アミノメチル) -イル] -2-ヒドロキシ-2-シクロヘプチル-2-フェニル
アセトアミド (化合物番号70)、

(2R, 2S) (1a, 5a, 6a) -N- [3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル
-6- (アミノメチル) -イル] -2-ヒドロキシ-2-シクロブチル-2-フェニルア
セトアミド (化合物番号71)、

(2R, 2S) (1a, 5a, 6a) -N- [3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル
-6- (アミノメチル) -イル] -2-ヒドロキシ-2-シクロブチル-2-フェニルア
セトアミド酒石酸塩 (化合物番号72)、

(2R) (1a, 5a, 6a) -N- [3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6
- (アミノメチル) -イル] -2-ヒドロキシ-2- (3, 3-ジフルオロシクロペンチル)
-2-フェニルアセトアミド (化合物番号73)、

(2R, 2S) (1a, 5a, 6a) -N- [3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル
-6- (アミノメチル) -イル] -2-ヒドロキシ-2- (3-フルオロシクロペンチル)
-2-フェニルアセトアミド (化合物番号74)、

(2R, 2S) (1a, 5a, 6a) -N- [3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル
-6- (アミノメチル) -イル] -2-ヒドロキシ-2- (3, 3-ジフルオロシクロペ
ンチル) -2-フェニルアセトアミド (化合物番号75)、

(2R, 2S) (1a, 5a, 6a) -N- [3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル
-6- (アミノメチル) -イル] -2-ヒドロキシ-2- (3, 3-ジフルオロシクロペ
ンチル) -2-フェニルアセトアミド酒石酸塩 (化合物番号76)、

酢酸 (2R, 2S) (1a, 5a, 6a) -N- [3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキ
シル-6- (アミノメチル) -イル] -2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニル (化合物番
号77)、

(2R, 2S) (1a, 5a, 6a) -N- [3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル
-6- (アミノメチル) -イル] -2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニルアセトアミド (化
合物番号78)、

(2R, 2S) (1a, 5a, 6a) -N- [3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル
-6- (アミノメチル) -イル] -2-ヒドロキシ-2-シクロヘキシル-2-フェニル

10

20

30

40

50

アセトアミド（化合物番号79）、

（2R, 2S）（1a, 5a, 6a）-N-[3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イルメチル]-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-N-メチル-2-フェニルアセトアミド（化合物番号80）、

N-[(1a, 5a, 6a)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル]-2-フェニル-2-ヒドロキシ-2-(N-メチル)フェニルアセトアミド（化合物番号81）、

N-[(1a, 5a, 6a)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル]-2-フェニル-2-ヒドロキシ-2-(N-メチル)フェニルアセトアミド酒石酸塩（化合物番号82）、

（2R, 2S）-N-[(1a, 5a, 6a)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル]-2-イソプロピル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド（化合物番号83）、

（2R, 2S）-N-[(1a, 5a, 6a)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル]-2-イソプロピル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド塩酸塩（化合物番号84）、

（2R, 2S）-N-[(1a, 5a, 6a)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル]-2-(3-ペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド（化合物番号85）、

（2R, 2S）-[(1a, 5a, 6a)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル]-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸（化合物番号86）、

（2R）-N-[(1a, 5a, 6a)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル]-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-(N-メチル)フェニルアセトアミド（化合物番号87）、

（2R）-N-[(1a, 5a, 6a)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル]-2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-(N-メチル)フェニルアセトアミド塩酸塩（化合物番号88）、

（2R, 2S）-[(1a, 5a, 6a)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル]-2-メチル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸エステル（化合物番号89）、

（2R, 2S）-[(1a, 5a, 6a)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル]-2-イソプロピル-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸エステル（化合物番号90）、

（2R, 2S）-[(1a, 5a, 6a)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル]-2-(3-ペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸エステル（化合物番号91）、

（2R, 2S）-N-[(1a, 5a, 6a)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル]-2-メチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド（化合物番号92）、

（2R）-N-[(1a, 5a, 6a)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル]-2-イソプロピル-2-ヒドロキシ-2-(N-メチル)フェニルアセトアミド（化合物番号93）、

（2R, 2S）-[(1a, 5a, 6a)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル]-2-(m-メチルフェニル)-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸エステル（化合物番号94）、

（2R, 2S）-N-[(1a, 5a, 6a)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル]-2-(p-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド（化合物番号95）、

（2R, 2S）-N-[(1a, 5a, 6a)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ

10

20

30

40

50

－6－イル－メチル]－2－(p－メチルフェニル)－2－ヒドロキシ－2－フェニルアセトアミド(化合物番号96)、

(2R)－N－[(1a, 5a, 6a)－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ－6－イル－メチル]－2－(p－フルオロフェニル)－2－ヒドロキシ－2－(N－メチル)フェニルアセトアミド(化合物番号97)、

(2R)－N－[(1a, 5a, 6a)－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ－6－イル－メチル]－2－(p－メチルフェニル)－2－ヒドロキシ－2－(N－メチル)フェニルアセトアミド(化合物番号98)、

(2R, 2S)(1a, 5a, 6a)－N－{－[4－(1, 3－ジオキソ－1, 3－ジヒドロ－イソインドール－2－イル)－ブチル]－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ－6－イル－メチル}－2－ヒドロキシ－2－シクロペンチル－2－フェニルアセトアミド(化合物番号99)、

(2R)(1a, 5a, 6a)－N－(3－ベンジル－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ－6－イル－メチル)－2－ヒドロキシ－2－シクロペンタ－1－エニル－2－フェニルアセトアミド(化合物番号100)、

(2R, 2S)(1a, 5a, 6a)－N－(3－イソプロピル－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ－6－イル－メチル)－2－ヒドロキシ－2－シクロペンチル－2－フェニルアセトアミド(化合物番号101)、

(2R, 2S)(1a, 5a, 6a)－N－(3－ジフェニルメチル－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ－6－イル－メチル)－2－ヒドロキシ－2－シクロペンチル－2－フェニルアセトアミド(化合物番号102)、

(2R, 2S)(1a, 5a, 6a)－N－(3－sec－ブチル－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ－6－イル－メチル)－2－ヒドロキシ－2－シクロペンチル－2－フェニルアセトアミド(化合物番号103)、

(2R, 2S)(1a, 5a, 6a)－N－(3－ベンジル－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ－6－イル－メチル)－2－ヒドロキシ－2－(3－ペンチル)－2－フェニルアセトアミド(化合物番号104)、

(2R, 2S)(1a, 5a, 6a)－N－(3－ベンジル－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ－6－イル－メチル)－2－ヒドロキシ－2－シクロヘキシル－2－(4－メトキシフェニル)アセトアミド(化合物番号105)、

(1a, 5a, 6a)－N－(3－ベンジル－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ－6－イル－メチル)－2－ヒドロキシ－2－フェニル－(N－エチル)－2－フェニルアセトアミド(化合物番号106)、

(2R, 2S)(1a, 5a, 6a)－N－(3－ベンジル－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ－6－イル－メチル)－2－ヒドロキシ－2－シクロペンチル－(N－エチル)－2－フェニルアセトアミド(化合物番号107)、

(2R, 2S)(1a, 5a, 6a)－N－(3－ベンジル－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ－6－イル－メチル)－2－ヒドロキシ－2－シクロヘキシル－(N－エチル)－2－フェニルアセトアミド(化合物番号108)、

(2R, 2S)(1a, 5a, 6a)－N－(3－ベンジル－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ－6－イル－メチル)－2－ヒドロキシ－2－(3－ペンチル)－(N－メチル)－2－フェニルアセトアミド(化合物番号109)、

(2R, 2S)(1a, 5a, 6a)－N－(3－ベンジル－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ－6－イル－メチル)－2－ヒドロキシ－2－(sec－ブチル)－(N－メチル)－2－フェニルアセトアミド(化合物番号110)、

(2R, 2S)(1a, 5a, 6a)－N－(3－ベンジル－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ－6－イル－メチル)－2－ヒドロキシ－2－イソプロピル－(N－メチル)－2－フェニルアセトアミド(化合物番号111)、

(2R, 2S)(1a, 5a, 6a)－N－[3－(4－tert－ブチル－ベンジル)－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ－6－イル－メチル]－2－ヒドロキシ－2－

10

20

30

40

50

- シクロペンチル-2-フェニルアセトアミド (化合物番号 112)、
 (2R, 2S) (1a, 5a, 6a)-N-(3-ベンジル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-イル-メチル)-2-ヒドロキシ-2-シクロヘキサ-2-エニル-2-フェニルアセトアミド (化合物番号 113)、
 (1a, 5a, 6a)-N-[3-(4-メチルベンジル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-イル-メチル]-2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニルアセトアミド (化合物番号 114)、
 (2R, 2S) (1a, 5a, 6a)-N-[3-(4-メチルベンジル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-イル-メチル]-2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-フェニルアセトアミド (化合物番号 115)、
 (2R, 2S) (1a, 5a, 6a)-N-[3-(4-メチルベンジル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-イル-メチル]-2-ヒドロキシ-2-シクロヘキシル-2-フェニルアセトアミド (化合物番号 116)、
 (1a, 5a, 6a)-N-[3-(3-メチルベンジル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-イル-メチル]-2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニルアセトアミド (化合物番号 117)、
 (1a, 5a, 6a)-N-[3-(3-フルオロベンジル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-イル-メチル]-2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニルアセトアミド (化合物番号 118)、
 (2R, 2S) (1a, 5a, 6a)-N-[3-(3-フルオロベンジル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-イル-メチル]-2-ヒドロキシ-2-シクロヘキシル-2-フェニルアセトアミド (化合物番号 119)、
 (2R, 2S) (1a, 5a, 6a)-N-[2-(2, 4-ジフルオロベンジル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-イル-メチル]-2-ヒドロキシ-2-シクロヘキシル-2-フェニルアセトアミド (化合物番号 120)、
 (1a, 5a, 6a)-N-[3-(2, 4-ジフルオロベンジル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-イル-メチル]-2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニルアセトアミド (化合物番号 121)、
 (2R, 2S) (1a, 5a, 6a)-N-[3-(3-メチルベンジル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-イル-メチル]-2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-フェニルアセトアミド (化合物番号 122)、
 (2R, 2S) (1a, 5a, 6a)-N-(3-ベンジル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-イル-メチル)-2-ヒドロキシ-2-(4-メチルフェニル)-2-フェニルアセトアミド (化合物番号 123)、
 (2R, 2S) (1a, 5a, 6a)-N-(3-ベンジル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-イル-メチル)-2-ヒドロキシ-2-(4-メチルフェニル)-(N-メチル)-2-フェニルアセトアミド (化合物番号 124)、
 (2R, 2S) (1a, 5a, 6a)-N-(3-ベンジル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-イル-メチル)-2-ヒドロキシ-2-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルアセトアミド (化合物番号 125)、
 (2R, 2S) (1a, 5a, 6a)-(3-ベンジル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-イル-メチル)-2-ヒドロキシ-2-(4-フルオロフェニル)-2-フェニル酢酸エステル (化合物番号 126)、
 (2R, 2S) (1a, 5a, 6a)-N-(3-ベンジル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-イル-メチル)-2-ヒドロキシ-2-(4-フルオロフェニル)-(N-メチル)-2-フェニルアセトアミド (化合物番号 127)、
 (2R, 2S) (1a, 5a, 6a)-N-(3-ベンジル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-イル-メチル)-2-ヒドロキシ-2-(3-メチルフェニル)-2-フェニルアセトアミド (化合物番号 128)、
 (2R, 2S) (1a, 5a, 6a)-N-(3-ベンジル-3-アザビシクロ [3. 1

． 0] ヘキサ－６－イル－メチル)－２－ヒドロキシ－２－(３－メチルフェニル)－(N－メチル)－２－フェニルアセトアミド(化合物番号129)、

(2R, 2S) (1a, 5a, 6a)－(3－ベンジル－３－アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサ－６－イル－メチル)－２－ヒドロキシ－２－(３－メチルフェニル)－２－フェニル酢酸エステル(化合物番号130)、

(2R, 2S) (1a, 5a, 6a)－(3－ベンジル－３－アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサ－６－イル－メチル)－２－ヒドロキシ－２－シクロペンチル－２－(３－メチルフェニル)酢酸エステル(化合物番号131)、

(2R, 2S) (1a, 5a, 6a)－(3－ベンジル－３－アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサ－６－イル－メチル)－２－ヒドロキシ－２－シクロペンチル－２－(３－メチルフェニル)酢酸エステル酒石酸塩(化合物番号132)、

(2R, 2S) (1a, 5a, 6a)－N－(3－ベンジル－３－アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサ－６－イル－メチル)－２－ヒドロキシ－２－シクロペンチル－２－(３－メチルフェニル)アセトアミド(化合物番号133)、

(2R, 2S) (1a, 5a, 6a)－N－(3－ベンジル－３－アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサ－６－イル－メチル)－２－ヒドロキシ－２－シクロペンチル－２－(３－メチルフェニル)アセトアミド酒石酸塩(化合物番号134)、

(1a, 5a, 6a)－N－(3－ベンジル－３－アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサ－６－イル－メチル)－２－ヒドロキシ－２， ２－ジ(４－フルオロフェニル)酢酸エステル(化合物番号135)、

(1a, 5a, 6a)－N－(3－ベンジル－３－アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサ－６－イル－メチル)－２－ヒドロキシ－２， ２－ジ(４－フルオロフェニル)アセトアミド(化合物番号136)、

(2R, 2S) (1a, 5a, 6a)－(3－ベンジル－３－アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサ－６－イル－メチル)－２－ヒドロキシ－２－シクロブチル－２－フェニル酢酸エステル(化合物番号137)、

(2R, 2S) (1a, 5a, 6a)－N－(3－シクロヘキシルメチル－３－アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサ－６－イル－メチル)－２－ヒドロキシ－２－シクロペンチル－２－フェニルアセトアミド(化合物番号138)、

(2R) (1a, 5a, 6a)－N－(3－ベンジル－３－アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサ－６－イル－メチル)－２－ヒドロキシ－２－シクロペンチル－(N－メチル)－２－フェニルアセトアミド(化合物番号139)、

(2R, 2S) (1a, 5a, 6a)－N－(3－ベンジル－３－アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサ－６－イル－メチル)－２－ヒドロキシ－２－シクロペンチル－２－(４－メチルフェニル)アセトアミド(化合物番号140)、

(2R, 2S) (1a, 5a, 6a)－(3－ベンジル－３－アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサ－６－イル－メチル)－２－ヒドロキシ－２－フェニル－２－(４－メチルフェニル)酢酸エステル(化合物番号141)、

(2R, 2S) (1a, 5a, 6a)－(3－ベンジル－３－アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサ－６－イル－メチル)－２－ヒドロキシ－２－メチル－２－フェニル酢酸エステル(化合物番号142)、

(2R, 2S) (1a, 5a, 6a)－N－(3－ベンジル－３－アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサ－６－イル－メチル)－２－ヒドロキシ－２－メチル－２－フェニルアセトアミド(化合物番号143)、

(2R, 2S) (1a, 5a, 6a)－(3－ベンジル－３－アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサ－６－イル－メチル)－２－ヒドロキシ－２－イソプロピル－２－フェニル酢酸エステル(化合物番号144)、

(1a, 5a, 6a)－N－(3－メチル－３－アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサ－６－イル－メチル)－２－ヒドロキシ－２－フェニル－(N－メチル)－２－フェニルアセトアミド(化合物番号145)、

10

20

30

40

50

(1 a, 5 a, 6 a) - N - (3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチル) - 2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジ (3 - メチルフェニル) アセトアミド (化合物番号 1 4 6)、

(2 R, 2 S) (1 a, 5 a, 6 a) - (3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ペンチル) - 2 - フェニル 酢酸エステル (化合物番号 1 4 7)、

(2 R, 2 S) (1 a, 5 a, 6 a) - N - (3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - (N - メチル) - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 1 4 8)、

N - [(1 a, 5 a, 6 a) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチル] - 2 - フェニル - 2 - ヒドロキシ - 2 - (N - メチル) フェニルアセトアミド塩酸塩 (化合物番号 1 4 9)、または

(3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル) メチルシクロペンチル (ヒドロキシ) 2 - チエニルアセテートの酒石酸塩 (化合物番号 1 5 0) ;

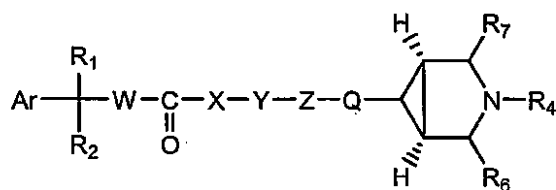
から選択される請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 3】

1 以上のムスカリン性受容体アンタゴニスト (「MRA」)、および 1 以上の β 2 - アゴニスト、p 3 8 MAP キナーゼ阻害剤、PDE - IV 阻害剤、コルチコステロイド、抗コリン作動性剤、ドーパミンアゴニスト、抗アレルギー剤、PAF アンタゴニスト、ロイコトリエンアンタゴニスト、EGFR キナーゼ阻害剤、異なるムスカリン性受容体アンタゴニスト、またはその混合物から選択される少なくとも 1 つのさらなる有効成分を含み、ここに、該 MRA は式 I、II または III の構造を有する 1 以上の化合物であり、ここに：

a. 式 I は：

【化 4】



式 I

またはその医薬上許容される塩、医薬上許容される溶媒和物、エステル、エナンチオマー、ジアステレオマー、N - オキサイド、多形、プロドラッグまたは代謝産物であり、ここに、Ar はアリール、あるいは独立して酸素、硫黄または窒素から選択される 1 ないし 2 個のヘテロ原子を有するヘテロアリール環を表し、ここに、

該アリールまたはヘテロアリール環は、置換されていないか、あるいは独立して低級アルキル ($C_1 - C_4$)、低級ペルハロアルキル ($C_1 - C_4$)、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、低級アルコキシ ($C_1 - C_4$)、低級ペルハロアルコキシ ($C_1 - C_4$)、置換されていないアミノ、N - 低級アルキル ($C_1 - C_4$)、N - アリールアミノ、アミノカルボニル、N - 低級アルキル ($C_1 - C_4$) または N - アリールアミノカルボニルから選択される 1 ないし 3 の置換基によって置換されていてもよく；

R_1 は水素、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、置換されたまたは置換されていないアミノ、アルコキシ、カルバモイルまたはハロゲン (例えば、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素) を表し；

R_2 はアルキル、($C_3 - C_7$) シクロアルキル環、($C_3 - C_7$) シクロアルケニル環、アリール、複素環、またはヘテロアリール環を表し、ここに、

該複素環またはヘテロアリール環は独立して酸素、硫黄または窒素から選択される 1 ないし 2 個のヘテロ原子を有してもよく、および該アリールまたはヘテロアリール環は置換

されていなくても、あるいは独立して低級アルキル (C_1-C_4)、低級ペルハロアルキル (C_1-C_4)、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、低級アルコキシカルボニル、ハロゲン、低級アルコキシ (C_1-C_4)、低級ペルハロアルコキシ (C_1-C_4)、置換されていないアミノ、N-低級アルキル (C_1-C_4) または N-アリアルアミノ、アミノカルボニル、N-低級アルキル (C_1-C_4) または N-アリアルアミノカルボニルから選択される 1 ないし 3 の置換基によって置換されていてもよく；

W は $(CH_2)_p$ を表し、ここに、p は 0 ないし 1 を表し；

X は酸素、硫黄、 $-NR$ または原子無し（すなわち、結合）を表し、ここに、

R は水素または (C_{1-6}) アルキルを表し；

Y は CHR_5CO または $(CH_2)_q$ を表し、ここに、

R_5 は水素またはメチルを表し、および

q は 0 ないし 4 を表し；

Z は酸素、硫黄、または NR_{10} を表し、ここに、

R_{10} は水素または C_{1-6} アルキルを表し；

Q は $(CH_2)_n$ 、 CHR_8 または CH_2CHR_9 を表し、ここに、

n は 0 ないし 4 を表し、

R_8 は H、OH、 C_{1-6} 、アルキル、 C_{1-6} アルケニル、または C_{1-6} アルコキシを表し、および

R_9 は H、OH、低級アルキル (C_1-C_4) または低級アルコキシ (C_1-C_4) を表し；

R_6 および R_7 は、独立して、H、 CH_3 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 NH_2 または CH_2NH_2 から選択され；および

R_4 は水素または C_1-C_{15} 飽和もしくは不飽和脂肪族炭化水素基を表し、ここに、

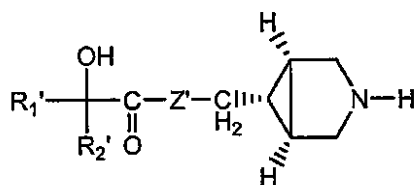
C_1-C_{15} 飽和または不飽和脂肪族炭化水素基の 1 ないし 6 の水素原子が、独立して、ハロゲン、アリアルアルキル、アリアルアルケニル、ヘテロアリアルアルキル、またはヘテロアリアルアルケニルから選択される基で置換されていてもよく、ここに、

ヘテロアリアルアルキルまたはヘテロアリアルアルケニルは独立して窒素、酸素または硫黄から選択される 1 ないし 2 個のヘテロ原子を有してもよく、および

アリアルアルキル、アリアルアルケニル、ヘテロアリアルアルケニル環の上の 1 ないし 3 の水素原子は、所望により、低級アルキル (C_1-C_4)、低級ペルハロアルキル (C_1-C_4)、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、低級アルコキシカルボニル、ハロゲン、低級アルコキシ (C_1-C_4)、低級ペルハロアルコキシ (C_1-C_4)、置換されていないアミノ、N-低級アルキルアミノ (C_1-C_4)、または N-低級アルキルアミノカルボニル (C_1-C_4) で置換されていてもよく；

b. 式 I I は：

【化 5】



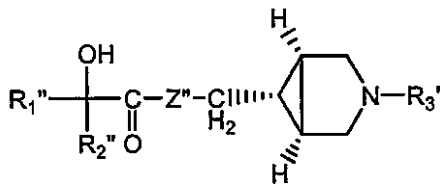
式 II

またはその医薬上許容される塩、医薬上許容される溶媒和物、エステル、エナンチオマー、ジアステレオマー、N-オキサイド、多形または代謝産物であり、ここに、

R_1' および R_2' は、独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキルまたはフェニルから選択され、ここに、フェニルは、所望により、独立して C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 アルコキシまたはハロゲンから選択される 1 以上の基で置換され、および

Z' は酸素または NR_3 を表し、ここに、

R_3 は水素または C_1-C_3 アルキルを表し；
 c. 式 I I I は、
 【化 6】



式 III

10

またはその医薬上許容される塩、医薬上許容される溶媒和物、エステル、エナンチオマー、ジアステレオマー、N-オキサイド、多形、プロドラッグまたは代謝産物であり、ここに、

R_1'' および R_2'' は、独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_3-C_7 シクロアルケニルまたはフェニルから選択され、ここに、フェニルは、所望により、独立して C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 アルコキシまたはハロゲンから選択される1以上の基で置換され；

R_3' は C_1-C_6 アルキルを表し、ここに、

20

1ないし3の水素原子は独立して C_3-C_7 シクロアルキル、1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロイソインドリルまたはフェニルから選択される基で置換されていてもよく、ここに、

フェニルは、所望により、独立して C_1-C_4 アルキルまたはハロゲンから選択される1以上の基で置換され；および

Zは酸素または NR_4' を表し、ここに、

R_4' は水素または C_1-C_3 アルキルを表す；

ことを特徴とする医薬組成物をそれを必要とする哺乳動物に投与することを含む、自己免疫、炎症もしくはアレルギー障害を治療または予防する方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本明細書中において、1以上のムスカリン性受容体アンタゴニスト（「MRA」）、および1以上の β 2-アゴニスト、p38MAPキナーゼ阻害剤、PDE-IV阻害剤、コルチコステロイドまたはその混合物から選択される少なくとも1つのさらなる有効成分および、所望により、1以上の医薬上許容される担体、賦形剤または希釈剤を含む医薬組成物が提供される。加えて、自己免疫、炎症もしくはアレルギー病または障害を治療する方法が提供される。

【背景技術】

【0002】

40

ムスカリン性受容体、Gプロテイン結合受容体（GPCR）のメンバーは5つの受容体サブタイプ（ M_1 、 M_2 、 M_3 、 M_4 および M_5 ）のファミリーから構成され、神経伝達物質アセチルコリンによって活性化される。これらの受容体は多数の器官および組織に広く分布しており、中枢および末梢コリン作動性神経伝達の維持に対して臨界的である。脳および他の器官におけるこれらの受容体サブタイプの領域的分布は記載されてきた。例えば、 M_1 サブタイプは、主として、大脳皮質および自立神経節のような神経組織に位置し、 M_2 サブタイプは主として心臓に存在し、そこで、それはコリン作動的に誘導された徐脈を媒介し M_3 サブタイプは主として平滑筋および唾液腺に位置する（Nature, 323, p. 411 (1986) ; Science, 237, p. 527 (1987)）。

【0003】

50

アルツハイマー病、疼痛、泌尿器病状、慢性閉塞性肺疾患等のような種々の病状においてリガンドによってムスカリン性受容体サブタイプを変調する生物学的可能性が記載されている（(Eglen et al. による、Current Opinions in Chemical Biology, 3, p. 426 (1999), ならびにTrends in Pharmacological Sciences, 22, p. 409 (2001))）。

【0004】

中枢神経系におけるムスカリン性受容体についての治療的機會、ムスカリン性受容体の構造および機能、薬理学およびそれらの治療的使用に対する詳細が記載されている（Felder et al. によるJ. Med. Chem., 43, p. 4333 (2000)）。

10

【0005】

アセチルコリンアゴニストおよびアンタゴニストのムスカリン性クラスの薬理的および医学的態様が記載されている（Molecules, 6, p. 142 (2001)）。

【0006】

ノックアウトマウスの種々のムスカリン性受容体を用いる種々のムスカリン性受容体サブタイプの役割についての最近の発展が記載されている（Birdsall et al., Trends in Pharmacological Sciences, 22, p. 215 (2001)）。

【0007】

ムスカリンおよびピロカルピンのようなムスカリン性アゴニスト、およびアトロピンのようなアンタゴニストは一世紀にわたって知られているが、受容体サブタイプ選択的化合物の発見においてほとんど進歩がなされておらず、具体的な機能を個々の受容体に帰属させるのを困難としている。アトロピンのような古典的ムスカリン性アンタゴニストは優れた気管支拡張剤であるが、頻脈、視力障害、口の乾燥、便秘、認知症等のような末梢および中枢双方の悪影響の多発のため、それらの臨床的利用性は制限されている。臭化イブラトロピウムのようなアトロピンの第4級誘導体の引き続いての発展は、非経口投与されたオプシオンよりも良好に許容されているが、ムスカリン性受容体サブタイプに対する選択性の欠如のため、これらのほとんどは理想的な抗コリン作動性気管支拡張剤ではなく、その結果、乾き、悪心、散瞳、およびM₂受容体によって媒介される頻脈のような心臓に関連するもののような用量限定的副作用をもたらす。

20

30

【0008】

下部尿路感染の薬理学は記載されている（Annual Review of Pharmacological Toxicol., 41, p. 691 (2001)）。ムスカリン性受容体に対して非選択的に作用するオキシブチニンおよびトルテロジンのような抗ムスカリン性剤が長年膀胱過敏を治療するのに用いられてきたが、これらの剤の臨床的有効性は、口渇、視力障害および便秘のような副作用のため制限されてきた。トルテロジンは、オキシブチニンよりも一般には良好に許容されると考えられる。（Steers et al., in Curr. Opin. Invest. Drugs, 2, 268; Chapple et al., in Urology, 55, 33; Steers et al., Adult and Pediatric Urology, ed. Gillenwater et al., pp 1220-1325, St. Louis, MO; Mosby, 3rd Edition (1996)）。

40

【0009】

ムスカリン性受容体に対する拮抗活性を有する化合物は、特開92921/1994および135958/1994; WO 93/16048; 米国特許第3, 176, 019号; GB 940, 540; EP 0325 571; WO 98/29402; EP 0801067; EP 0388054; WO 9109013; 米国特許第5, 281, 601号に記載されている。また、米国特許第6, 174, 900号、第6, 130, 232号および第5, 948, 792号; WO 97/45414は1, 4-ジ置換ピペ

50

リジン誘導体を記載し；WO 98/05641はフッ素化1,4-ジ置換ピペリジン誘導体を記載し；およびWO 93/16018およびWO 96/33973は他の関連文献である。米国特許第5,397,800号は1-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンを開示する。米国特許第5,001,160号は1-アリール-1-ヒドロキシ-1-置換-3-(4-置換-1-ピペラジニル)-2-プロパノンに記載する。WO 01/42213は2-ビフェニル-4-ピペリジニル尿素に記載する。WO 01/42212はカルバメート誘導体を記載する。WO 01/90081はアミノアルキルラクタムに記載する。WO 02/53564は新規なキヌクリジン誘導体を記載する。WO 02/00652は、アリールアルキルアミンから誘導されたカルバメートを記載する。WO 02/06241は1,2,3,5-テトラヒドロベンゾ(c)アゼピン-4-オン誘導体を記載する。

10

【0010】

J. Med. Chem., 44, p. 984 (2002)中の報告は、他の受容体サブタイプに対して区別される選択的M₃アンタゴニストとしてのシクロヘキシルメチルピペリジニルトリフェニルプロピオアミド誘導体を記載する。

【0011】

しかしながら、前記に鑑みると、悪影響の発生を回避しつつ区別されるサブタイプと相互作用することができる新規な高度に選択的なムスカリン性受容体アンタゴニストに対する要望が依然として存在する。

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

1つの一般的な態様において、1以上のムスカリン性受容体アンタゴニスト（「MRA」）、および1以上のβ₂-アゴニスト、p38 MAPキナーゼ阻害剤、PDE-I V阻害剤、コルチコステロイドまたはその混合物から選択される少なくとも1つのさらなる有効成分および、所望により、1以上の医薬上許容される担体、賦形剤または希釈剤を含む医薬組成物が提供される。

【課題を解決するための手段】

【0013】

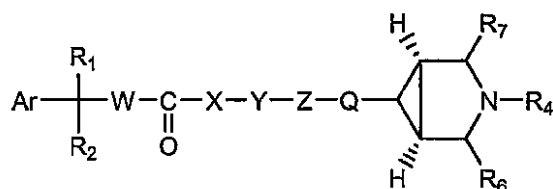
適当なMRAは式I、II、またはIIIの構造を有する1以上の化合物であり得、ここに：

30

a. 式Iは：

【0014】

【化1】



式 I

40

またはその医薬上許容される塩、医薬上許容される溶媒和物、エステル、エナンチオマー、ジアステレオマー、N-オキサイド、多形、プロドラッグまたは代謝産物であり、ここに、Arはアリール、あるいは独立して酸素、硫黄または窒素から選択される1ないし2個のヘテロ原子を有するヘテロアリール環を表し、ここに、

該アリールまたはヘテロアリール環は、置換されていないか、あるいは独立して低級アルキル(C₁-C₄)、低級ペルハロアルキル(C₁-C₄)、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、低級アルコキシ(C₁-C₄)、低級ペルハロアルコキシ(C₁-C₄)、置換されてい

50

いアミノ、N-低級アルキル (C_1-C_4)、N-アリールアミノ、アミノカルボニル、N-低級アルキル (C_1-C_4) またはN-アリールアミノカルボニルから選択される1ないし3の置換基によって置換されていてもよく；

R_1 は水素、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、置換されたまたは置換されていないアミノ、アルコキシ、カルバモイルまたはハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素）を表し；

R_2 はアルキル、(C_3-C_7)シクロアルキル環、(C_3-C_7)シクロアルケニル環、アリール、複素環、またはヘテロアリール環を表し、ここに、

該複素環またはヘテロアリール環は独立して酸素、硫黄または窒素から選択される1ないし2個のヘテロ原子を有してもよく、および該アリールまたはヘテロアリール環は置換されていなくても、あるいは独立して低級アルキル (C_1-C_4)、低級ペルハロアルキル (C_1-C_4)、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、低級アルコキシカルボニル、ハロゲン、低級アルコキシ (C_1-C_4)、低級ペルハロアルコキシ (C_1-C_4)、置換されていないアミノ、N-低級アルキル (C_1-C_4) またはN-アリールアミノ、アミノカルボニル、N-低級アルキル (C_1-C_4) またはN-アリールアミノカルボニルから選択される1ないし3の置換基によって置換されていてもよく；

Wは(CH_2)_pを表し、ここに、pは0ないし1を表し；

Xは酸素、硫黄、-NRまたは原子無し（すなわち、結合）を表し、ここに、

Rは水素または(C_{1-6})アルキルを表し；

Yは CHR_5CO または(CH_2)_qを表し、ここに、

R_5 は水素またはメチルを表し、および

qは0ないし4を表し；

Zは酸素、硫黄、またはNR₁₀を表し、ここに、

R_{10} は水素または C_{1-6} アルキルを表し；

Qは(CH_2)_n、 CHR_8 または CH_2CHR_9 を表し、ここに、

nは0ないし4を表し、

R_8 はH、OH、 C_{1-6} 、アルキル、 C_{1-6} アルケニル、または C_{1-6} アルコキシを表し、および

R_9 はH、OH、低級アルキル (C_1-C_4) または低級アルコキシ (C_1-C_4) を表し；

R_6 および R_7 は、独立して、H、 CH_3 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 NH_2 または CH_2NH_2 から選択され；および

R_4 は水素または C_1-C_{15} 飽和もしくは不飽和脂肪族炭化水素基を表し、ここに、

C_1-C_{15} 飽和または不飽和脂肪族炭化水素基の1ないし6の水素原子が、独立して、ハロゲン、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、またはヘテロアリールアルケニルから選択される基で置換されていてもよく、ここに、

ヘテロアリールアルキルまたはヘテロアリールアルケニルは独立して窒素、酸素または硫黄から選択される1ないし2個のヘテロ原子を有してもよく、および

アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリールアルケニル環の上の1ないし3の水素原子は、所望により、低級アルキル (C_1-C_4)、低級ペルハロアルキル (C_1-C_4)、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、低級アルコキシカルボニル、ハロゲン、低級アルコキシ (C_1-C_4)、低級ペルハロアルコキシ (C_1-C_4)、置換されていないアミノ、N-低級アルキルアミノ (C_1-C_4)、またはN-低級アルキルアミノカルボニル (C_1-C_4) で置換されていてもよく；

b. 式 I I は：

【0015】

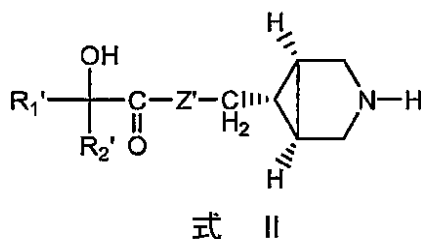
10

20

30

40

【化 2】



10

またはその医薬上許容される塩、医薬上許容される溶媒和物、エステル、エナンチオマー、ジアステレオマー、N-オキサイド、多形または代謝産物であり、ここに、

R_1' および R_2' は、独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキルまたはフェニルから選択され、ここに、フェニルは、所望により、独立して C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 アルコキシまたはハロゲンから選択される1以上の基で置換され、および

Z' は酸素または NR_3 を表し、ここに、

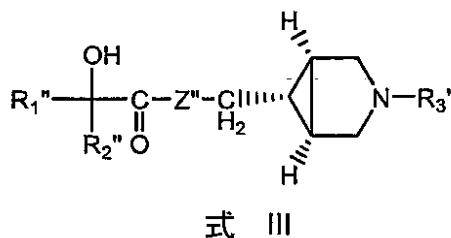
R_3 は水素または C_1-C_3 アルキルを表し；

c. 式 I I I は、

【0016】

【化 3】

20



30

またはその医薬上許容される塩、医薬上許容される溶媒和物、エステル、エナンチオマー、ジアステレオマー、N-オキサイド、多形、プロドラッグまたは代謝産物であり、ここに、

R_1'' および R_2'' は、独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_3-C_7 シクロアルケニルまたはフェニルから選択され、ここに、フェニルは、所望により、独立して C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 アルコキシまたはハロゲンから選択される1以上の基で置換され；

R_3' は C_1-C_6 アルキルを表し、ここに、

1ないし3の水素原子は独立して C_5-C_7 シクロアルキル、1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドリルまたはフェニルから選択される基で置換されていてもよく、ここに、

40

フェニルは、所望により、独立して C_1-C_4 アルキルまたはハロゲンから選択される1以上の基で置換され；および

Z は酸素または NR_4' を表し、ここに、

R_4' は水素または C_1-C_3 アルキルを表す。

【0017】

本明細書中に記載される医薬組成物は式 I、I I および式 I I I の以下の化合物、例えば：

(1a, 5a, 6a) - N - [3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキシル-6-(アミノメチル)-イル] - 2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルアセトアミド (化合物番号1)、

50

(1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 2)、

(1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 3)、

酢酸 (1 a, 5 a, 6 a) - [3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (メチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジフェニル (化合物番号 4)、

酢酸 (1 a, 5 a, 6 a) - [3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (メチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - フェニル (化合物番号 5)、

酢酸 (1 a, 5 a, 6 a) - [3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (メチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニル (化合物番号 6)、

酢酸 (1 a, 5 a, 6 a) - [3 - (2 - (2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) エチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (メチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - フェニル (化合物番号 7)、

酢酸 (1 a, 5 a, 6 a) - [3 - (2 - (2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) エチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (メチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニル (化合物番号 8)、

(1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - (2 - (2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) エチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 9)、

(1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - (2 - (2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) エチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 10)、

酢酸 (1 a, 5 a, 6 a) - [3 - (2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) エチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (メチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニル (化合物番号 11)、

酢酸 (1 a, 5 a, 6 a) - [3 - (2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) エチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (メチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - フェニル (化合物番号 12)、

(1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - (2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) エチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 13)、

(1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - (2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) エチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 14)、

(1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - (4 - メチル - 3 - ペンテニル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 15)、

(1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - (4 - メチル - 3 - ペンテニル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 16)、

酢酸 (1 a, 5 a, 6 a) - [3 - (4 - メチル - 3 - ペンテニル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (メチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - フェニル (化合物番号 17)、

酢酸 (1 a, 5 a, 6 a) - [3 - (4 - メチル - 3 - ペンテニル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (メチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニル (化合物番号 18)、

10

20

30

40

50

酢酸 (1 a, 5 a, 6 a) - [3 - (1 - フェニルエチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (メチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニル (化合物番号 19)、

酢酸 (1 a, 5 a, 6 a) - [3 - (1 - フェニルエチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (メチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - フェニル (化合物番号 20)、

(1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - (1 - フェニルエチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 21)、

(1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - (1 - フェニルエチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 22)、

(1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (1 - アミノエチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジフェニルアセトアミド (化合物番号 23)、

(1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (1 - アミノエチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 24)、

(1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (1 - アミノエチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 25)、

酢酸 (1 a, 5 a, 6 a) - [3 - (3 - メチル - 2 - ブテニル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (メチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - フェニル (化合物番号 26)、

酢酸 (1 a, 5 a, 6 a) - [3 - (3 - メチル - 2 - ブテニル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (メチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニル (化合物番号 27)、

(2 R) - (+) - (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 28)、

(2 R) - (+) - (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 29)、

酢酸 (2 R) - (+) - (1 a, 5 a, 6 a) - [3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (メチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - フェニル (化合物番号 30)、

酢酸 (2 R) - (+) - (1 a, 5 a, 6 a) - [3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (メチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニル (化合物番号 31)、

(2 S) - (-) - (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 32)、

酢酸 (2 S) - (-) - (1 a, 5 a, 6 a) - [3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (メチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニル (化合物番号 33)、

(1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニルアセトアミド L - (+) - 酒石酸塩 (化合物番号 34)、

(2 R) - (+) - (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキ

10

20

30

40

50

シル-2-フェニルアセトアミド L-(+)-酒石酸塩 (化合物番号 35)、
 (2R)-(+)-(1a, 5a, 6a)-N-[3-ベンジル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6-(アミノメチル)-イル]-2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-フェニルアセトアミド L-(+)-酒石酸塩 (化合物番号 36)、
 (1a, 5a, 6a)-N-[3-ベンジル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6-(アミノメチル)-イル]-2-ヒドロキシ-2-シクロブチル-2-フェニルアセトアミド (化合物番号 37)、
 (1a, 5a, 6a)-N-[3-ベンジル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6-(アミノメチル)-イル]-2-ヒドロキシ-2-シクロプロピル-2-フェニルアセトアミド (化合物番号 38)、
 (1a, 5a, 6a)-N-[3-(3-メチル-2-ブテニル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6-(アミノメチル)-イル]-2-ヒドロキシ-2-シクロヘキシル-2-フェニルアセトアミド (化合物番号 39)、
 酢酸 (1a, 5a, 6a)-[3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)メチル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6-(メチル)-イル]-2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-フェニル (化合物番号 40)、
 酢酸 (1a, 5a, 6a)-[3-(2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)エチル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6-(メチル)-イル]-2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-フェニル L-(+)-酒石酸塩 (化合物番号 41)、
 酢酸 (1a, 5a, 6a)-[3-ベンジル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6-(メチル)-イル]-2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニル L-(+)-酒石酸塩 (化合物番号 42)、
 酢酸 (1a, 5a, 6a)-[3-ベンジル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6-(メチル)-イル]-2-ヒドロキシ-2-シクロヘキシル-2-フェニル L-(+)-酒石酸塩 (化合物番号 43)、
 酢酸 (1a, 5a, 6a)-[3-ベンジル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6-(メチル)-イル]-2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-フェニル L-(+)-酒石酸塩 (化合物番号 44)、
 (1a, 5a, 6a)-N-[3-(3-ピリジルメチル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6-(アミノメチル)-イル]-2-ヒドロキシ-2-シクロヘキシル-2-フェニルアセトアミド (化合物番号 45)、
 (1a, 5a, 6a)-N-[3-(4-ピリジルメチル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6-(アミノメチル)-イル]-2-ヒドロキシ-2-シクロヘキシル-2-フェニルアセトアミド (化合物番号 46)、
 (1a, 5a, 6a)-N-[3-(2-ピリジルメチル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6-(アミノメチル)-イル]-2-ヒドロキシ-2-シクロヘキシル-2-フェニルアセトアミド (化合物番号 47)、
 (1a, 5a, 6a)-N-[3-(4-ピリジルメチル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6-(アミノメチル)-イル]-2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-フェニルアセトアミド (化合物番号 48)、
 (1a, 5a, 6a)-N-[3-(3-ピリジルメチル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6-(アミノメチル)-イル]-2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニルアセトアミド (化合物番号 49)、
 (1a, 5a, 6a)-N-[3-(4-ピリジルメチル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6-(アミノメチル)-イル]-2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニルアセトアミド (化合物番号 50)、
 (1a, 5a, 6a)-N-[3-(2-ピリジルメチル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6-(アミノメチル)-イル]-2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニルアセトアミド (化合物番号 51)、
 (1a, 5a, 6a)-N-[3-(2-ピリジルメチル)-3-アザビシクロ [3. 1

10

20

30

40

50

． 0] ヘキシル-6-(アミノメチル)-イル]-2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-フェニルアセトアミド (化合物番号 52)、

(1a, 5a, 6a)-N-[3-(3-ピリジルメチル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6-(アミノメチル)-イル]-2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-フェニルアセトアミド (化合物番号 53)、

(1a, 5a, 6a)-N-[3-(3-メチル-2-ブテニル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6-(アミノメチル)-イル]-2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-フェニルアセトアミド (化合物番号 54)、

(1a, 5a, 6a)-N-[3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)メチル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6-(アミノメチル)-イル]-2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-フェニルアセトアミド (化合物番号 55)、

(1a, 5a, 6a)-N-[3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)メチル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6-(アミノメチル)-イル]-2-ヒドロキシ-2-シクロヘキシル-2-フェニルアセトアミド (化合物番号 56)、

酢酸 (1a, 5a, 6a)-[3-(4-メチル-3-ペンテニル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6-(メチル)-イル]-2-ヒドロキシ-2-シクロヘキシル-2-フェニル L (+) 酒石酸塩 (化合物番号 57)、

酢酸 (1a, 5a, 6a)-[3-(2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)エチル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6-(メチル)-イル]-2-ヒドロキシ-2-シクロヘキシル-2-フェニル L (+) 酒石酸塩 (化合物番号 58)、

酢酸 (1a, 5a, 6a)-[3-(1-フェニルエチル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6-(メチル)-イル]-2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-フェニル L (+) 酒石酸塩 (化合物番号 59)、

(1a, 5a, 6a)-N-[3-ベンジル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6-(アミノメチル)-イル]-2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-フェニルアセトアミド塩酸塩 (化合物番号 60)、

(1a, 5a, 6a)-N-[3-ベンジル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6-(アミノメチル)-イル]-2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-フェニルアセトアミド L (-) リンゴ酸塩 (化合物番号 61)、

(1a, 5a, 6a)-N-[3-ベンジル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6-(アミノメチル)-イル]-2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-フェニルアセトアミドマレイン酸塩 (化合物番号 62)、

(2R, 2S) (1a, 5a, 6a)-N-[3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6-(アミノメチル)-イル]-2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-フェニルアセトアミド (化合物番号 63)、

(2R, 2S) (1a, 5a, 6a)-N-[3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6-(アミノメチル)-イル]-2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-フェニルアセトアミド塩酸塩 (化合物番号 64)、

(2R)- (1a, 5a, 6a)-N-[3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6-(アミノメチル)-イル]-2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-フェニルアセトアミド (化合物番号 65)、

(2R)- (1a, 5a, 6a)-N-[3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6-(アミノメチル)-イル]-2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-フェニルアセトアミド塩酸塩 (化合物番号 66)、

(2S)- (1a, 5a, 6a)-N-[3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6-(アミノメチル)-イル]-2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-フェニルアセトアミド (化合物番号 67)、

(2S)- (1a, 5a, 6a)-N-[3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル-6-(アミノメチル)-イル]-2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-フェニルアセトアミド塩酸塩 (化合物番号 68)、

10

20

30

40

50

(2 R, 2 S) (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - メトキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 69)、

(2 R, 2 S) (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘプチル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 70)、

(2 R, 2 S) (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロブチル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 71)、

(2 R, 2 S) (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロブチル - 2 - フェニルアセトアミド酒石酸塩 (化合物番号 72)、

(2 R) (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3, 3 - ジフルオロシクロペンチル) - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 73)、

(2 R, 2 S) (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - フルオロシクロペンチル) - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 74)、

(2 R, 2 S) (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3, 3 - ジフルオロシクロペンチル) - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 75)、

(2 R, 2 S) (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3, 3 - ジフルオロシクロペンチル) - 2 - フェニルアセトアミド酒石酸塩 (化合物番号 76)、

酢酸 (2 R, 2 S) (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジフェニル (化合物番号 77)、

(2 R, 2 S) (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジフェニルアセトアミド (化合物番号 78)、

(2 R, 2 S) (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 79)、

(2 R, 2 S) (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イルメチル] - 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 80)、

N - [(1 a, 5 a, 6 a) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチル] - 2 - フェニル - 2 - ヒドロキシ - 2 - (N - メチル) フェニルアセトアミド (化合物番号 81)、

N - [(1 a, 5 a, 6 a) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチル] - 2 - フェニル - 2 - ヒドロキシ - 2 - (N - メチル) フェニルアセトアミド酒石酸塩 (化合物番号 82)、

(2 R, 2 S) - N - [(1 a, 5 a, 6 a) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチル] - 2 - イソプロピル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 83)、

(2 R, 2 S) - N - [(1 a, 5 a, 6 a) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチル] - 2 - イソプロピル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド塩酸塩 (化合物番号 84)、

(2 R, 2 S) - N - [(1 a, 5 a, 6 a) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチル] - 2 - (3 - ペンチル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトア

10

20

30

40

50

ミド（化合物番号 85）、

（2R, 2S）－〔（1α, 5α, 6α）－3－アザビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサ－6－イル－メチル〕－2－シクロペンチル－2－ヒドロキシ－2－フェニル酢酸（化合物番号 86）、

（2R）－N－〔（1α, 5α, 6α）－3－アザビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサ－6－イル－メチル〕－2－シクロペンチル－2－ヒドロキシ－2－（N－メチル）フェニルアセトアミド（化合物番号 87）、

（2R）－N－〔（1α, 5α, 6α）－3－アザビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサ－6－イル－メチル〕－2－シクロペンチル－2－ヒドロキシ－2－（N－メチル）フェニルアセトアミド塩酸塩（化合物番号 88）、

（2R, 2S）－〔（1α, 5α, 6α）－3－アザビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサ－6－イル－メチル〕－2－メチル－2－ヒドロキシ－2－フェニル酢酸エステル（化合物番号 89）、

（2R, 2S）－〔（1α, 5α, 6α）－3－アザビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサ－6－イル－メチル〕－2－イソプロピル－2－ヒドロキシ－2－フェニル酢酸エステル（化合物番号 90）、

（2R, 2S）－〔（1α, 5α, 6α）－3－アザビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサ－6－イル－メチル〕－2－（3－ペンチル）－2－ヒドロキシ－2－フェニル酢酸エステル（化合物番号 91）、

（2R, 2S）－N－〔（1α, 5α, 6α）－3－アザビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサ－6－イル－メチル〕－2－メチル－2－ヒドロキシ－2－フェニルアセトアミド（化合物番号 92）、

（2R）－N－〔（1α, 5α, 6α）－3－アザビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサ－6－イル－メチル〕－2－イソプロピル－2－ヒドロキシ－2－（N－メチル）フェニルアセトアミド（化合物番号 93）、

（2R, 2S）－〔（1α, 5α, 6α）－3－アザビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサ－6－イル－メチル〕－2－（m－メチルフェニル）－2－ヒドロキシ－2－フェニル酢酸エステル（化合物番号 94）、

（2R, 2S）－N－〔（1α, 5α, 6α）－3－アザビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサ－6－イル－メチル〕－2－（p－フルオロフェニル）－2－ヒドロキシ－2－フェニルアセトアミド（化合物番号 95）、

（2R, 2S）－N－〔（1α, 5α, 6α）－3－アザビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサ－6－イル－メチル〕－2－（p－メチルフェニル）－2－ヒドロキシ－2－フェニルアセトアミド（化合物番号 96）、

（2R）－N－〔（1α, 5α, 6α）－3－アザビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサ－6－イル－メチル〕－2－（p－フルオロフェニル）－2－ヒドロキシ－2－（N－メチル）フェニルアセトアミド（化合物番号 97）、

（2R）－N－〔（1α, 5α, 6α）－3－アザビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサ－6－イル－メチル〕－2－（p－メチルフェニル）－2－ヒドロキシ－2－（N－メチル）フェニルアセトアミド（化合物番号 98）、

（2R, 2S）（1α, 5α, 6α）－N－{－〔4－（1, 3－ジオキソ－1, 3－ジヒドロ－イソインドール－2－イル）－ブチル〕－3－アザビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサ－6－イル－メチル}－2－ヒドロキシ－2－シクロペンチル－2－フェニルアセトアミド（化合物番号 99）、

（2R）（1α, 5α, 6α）－N－（3－ベンジル－3－アザビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサ－6－イル－メチル）－2－ヒドロキシ－2－シクロペンタ－1－エニル－2－フェニルアセトアミド（化合物番号 100）、

（2R, 2S）（1α, 5α, 6α）－N－（3－イソプロピル－3－アザビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサ－6－イル－メチル）－2－ヒドロキシ－2－シクロペンチル－2－フェニルアセトアミド（化合物番号 101）、

10

20

30

40

50

(2 R, 2 S) (1 a, 5 a, 6 a) - N - (3 - ジフェニルメチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 102)、

(2 R, 2 S) (1 a, 5 a, 6 a) - N - (3 - sec - ブチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 103)、

(2 R, 2 S) (1 a, 5 a, 6 a) - N - (3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ペンチル) - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 104)、

(2 R, 2 S) (1 a, 5 a, 6 a) - N - (3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - (4 - メトキシフェニル) アセトアミド (化合物番号 105)、

(1 a, 5 a, 6 a) - N - (3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - (N - エチル) - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 106)、

(2 R, 2 S) (1 a, 5 a, 6 a) - N - (3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - (N - エチル) - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 107)、

(2 R, 2 S) (1 a, 5 a, 6 a) - N - (3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - (N - エチル) - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 108)、

(2 R, 2 S) (1 a, 5 a, 6 a) - N - (3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ペンチル) - (N - メチル) - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 109)、

(2 R, 2 S) (1 a, 5 a, 6 a) - N - (3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (sec - ブチル) - (N - メチル) - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 110)、

(2 R, 2 S) (1 a, 5 a, 6 a) - N - (3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - (N - メチル) - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 111)、

(2 R, 2 S) (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - (4 - tert - ブチル - ベンジル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 112)、

(2 R, 2 S) (1 a, 5 a, 6 a) - N - (3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキサ - 2 - エニル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 113)、

(1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - (4 - メチルベンジル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチル] - 2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジフェニルアセトアミド (化合物番号 114)、

(2 R, 2 S) (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - (4 - メチルベンジル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 115)、

(2 R, 2 S) (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - (4 - メチルベンジル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 116)、

(1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - (3 - メチルベンジル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチル] - 2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジフェニルアセトアミド (化合物番号 117)、

(1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - (3 - フルオロベンジル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチル] - 2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジフェニルアセトアミ

10

20

30

40

50

ド（化合物番号 118）、

（2R, 2S）（1a, 5a, 6a）-N-[3-(3-フルオロベンジル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル]-2-ヒドロキシ-2-シクロヘキシル-2-フェニルアセトアミド（化合物番号 119）、

（2R, 2S）（1a, 5a, 6a）-N-[2-(2, 4-ジフルオロベンジル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル]-2-ヒドロキシ-2-シクロヘキシル-2-フェニルアセトアミド（化合物番号 120）、

（1a, 5a, 6a）-N-[3-(2, 4-ジフルオロベンジル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル]-2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニルアセトアミド（化合物番号 121）、

（2R, 2S）（1a, 5a, 6a）-N-[3-(3-メチルベンジル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル]-2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-フェニルアセトアミド（化合物番号 122）、

（2R, 2S）（1a, 5a, 6a）-N-(3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル)-2-ヒドロキシ-2-(4-メチルフェニル)-2-フェニルアセトアミド（化合物番号 123）、

（2R, 2S）（1a, 5a, 6a）-N-(3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル)-2-ヒドロキシ-2-(4-メチルフェニル)-(N-メチル)-2-フェニルアセトアミド（化合物番号 124）、

（2R, 2S）（1a, 5a, 6a）-N-(3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル)-2-ヒドロキシ-2-(4-フルオロフェニル)-2-フェニルアセトアミド（化合物番号 125）、

（2R, 2S）（1a, 5a, 6a）-(3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル)-2-ヒドロキシ-2-(4-フルオロフェニル)-2-フェニル酢酸エステル（化合物番号 126）、

（2R, 2S）（1a, 5a, 6a）-N-(3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル)-2-ヒドロキシ-2-(4-フルオロフェニル)-(N-メチル)-2-フェニルアセトアミド（化合物番号 127）、

（2R, 2S）（1a, 5a, 6a）-N-(3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル)-2-ヒドロキシ-2-(3-メチルフェニル)-2-フェニルアセトアミド（化合物番号 128）、

（2R, 2S）（1a, 5a, 6a）-N-(3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル)-2-ヒドロキシ-2-(3-メチルフェニル)-(N-メチル)-2-フェニルアセトアミド（化合物番号 129）、

（2R, 2S）（1a, 5a, 6a）-(3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル)-2-ヒドロキシ-2-(3-メチルフェニル)-2-フェニル酢酸エステル（化合物番号 130）、

（2R, 2S）（1a, 5a, 6a）-(3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル)-2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-(3-メチルフェニル)酢酸エステル（化合物番号 131）、

（2R, 2S）（1a, 5a, 6a）-(3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル)-2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-(3-メチルフェニル)酢酸エステル酒石酸塩（化合物番号 132）、

（2R, 2S）（1a, 5a, 6a）-N-(3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル)-2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-(3-メチルフェニル)アセトアミド（化合物番号 133）、

（2R, 2S）（1a, 5a, 6a）-N-(3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル)-2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-(3-メチルフェニル)アセトアミド酒石酸塩（化合物番号 134）、

（1a, 5a, 6a）-N-(3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-

10

20

30

40

50

6-イル-メチル)-2-ヒドロキシ-2, 2-ジ(4-フルオロフェニル)酢酸エステル(化合物番号135)、

(1a, 5a, 6a)-N-(3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル)-2-ヒドロキシ-2, 2-ジ(4-フルオロフェニル)アセトアミド(化合物番号136)、

(2R, 2S)(1a, 5a, 6a)-(3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル)-2-ヒドロキシ-2-シクロブチル-2-フェニル酢酸エステル(化合物番号137)、

(2R, 2S)(1a, 5a, 6a)-N-(3-シクロヘキシルメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル)-2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-フェニルアセトアミド(化合物番号138)、

(2R)(1a, 5a, 6a)-N-(3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル)-2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-(N-メチル)-2-フェニルアセトアミド(化合物番号139)、

(2R, 2S)(1a, 5a, 6a)-N-(3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル)-2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-(4-メチルフェニル)アセトアミド(化合物番号140)、

(2R, 2S)(1a, 5a, 6a)-(3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニル-2-(4-メチルフェニル)酢酸エステル(化合物番号141)、

(2R, 2S)(1a, 5a, 6a)-(3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル)-2-ヒドロキシ-2-メチル-2-フェニル酢酸エステル(化合物番号142)、

(2R, 2S)(1a, 5a, 6a)-N-(3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル)-2-ヒドロキシ-2-メチル-2-フェニルアセトアミド(化合物番号143)、

(2R, 2S)(1a, 5a, 6a)-(3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル)-2-ヒドロキシ-2-イソプロピル-2-フェニル酢酸エステル(化合物番号144)、

(1a, 5a, 6a)-N-(3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニル-(N-メチル)-2-フェニルアセトアミド(化合物番号145)、

(1a, 5a, 6a)-N-(3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル)-2-ヒドロキシ-2, 2-ジ(3-メチルフェニル)アセトアミド(化合物番号146)、

(2R, 2S)(1a, 5a, 6a)-(3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル)-2-ヒドロキシ-2-(3-ペンチル)-2-フェニル酢酸エステル(化合物番号147)、

(2R, 2S)(1a, 5a, 6a)-N-(3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル)-2-ヒドロキシ-2-メチル-(N-メチル)-2-フェニルアセトアミド(化合物番号148)、

N-[(1a, 5a, 6a)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル]-2-フェニル-2-ヒドロキシ-2-(N-メチル)フェニルアセトアミド塩酸塩(化合物番号149)、または

(3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル)メチルシクロペンチル(ヒドロキシ)2-チエニルアセテートの酒石酸塩(化合物番号150)

の1以上を含むことができる。

【0018】

もう1つの一般的態様において、自己免疫、炎症、またはアレルギー病または障害を治療または予防する方法が提供され、それは、1以上のムスカリン性受容体アンタゴニスト

10

20

30

40

50

(「MRA」)、および1以上の β 2-アゴニスト、p38 MAPキナーゼ阻害剤、PDE-IV 阻害剤、コルチコステロイドまたはその混合物から選択される少なくとも1つのさらなる有効成分および、所望により、1以上の医薬上許容される担体、賦形剤または希釈剤を含む医薬組成物をそれを必要とする哺乳動物に投与することを含む。適当なMRAは前記定義の式I、II、またはIIIの構造を有する1以上の化合物である。

【0019】

1つの態様において、1以上のムスカリン性受容体アンタゴニスト(「MRA」)、および1以上の β 2-アゴニスト、p38 MAPキナーゼ阻害剤、PDE-IV 阻害剤、コルチコステロイドまたはその混合物から選択される少なくとも1つのさらなる有効成分および、所望により、1以上の医薬上許容される担体、賦形剤または希釈剤を含む医薬組成物が提供される。

10

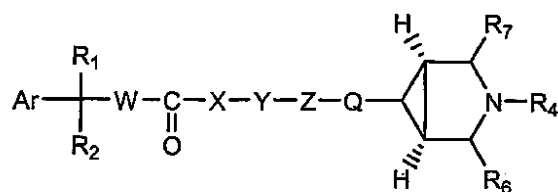
【0020】

本明細書中で記載されるMRAは式I、II、またはIIIの構造を有する化合物を含み、ここに、

a. 式Iは：

【0021】

【化4】



式 I

20

またはその医薬上許容される塩、医薬上許容される溶媒和物、エステル、エナンチオマー、ジアステレオマー、N-オキサイド、多形、プロドラッグまたは代謝産物であり、ここに、Arはアリール、あるいは独立して酸素、硫黄または窒素から選択される1ないし2個のヘテロ原子を有するヘテロアリール環を表し、ここに、

30

該アリールまたはヘテロアリール環は、置換されていないか、あるいは独立して低級アルキル(C_1-C_4)、低級ペルハロアルキル(C_1-C_4)、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、低級アルコキシ(C_1-C_4)、低級ペルハロアルコキシ(C_1-C_4)、置換されていないアミノ、N-低級アルキル(C_1-C_4)、N-アリールアミノ、アミノカルボニル、N-低級アルキル(C_1-C_4)またはN-アリールアミノカルボニルから選択される1ないし3の置換基によって置換されていてもよく；

R_1 は水素、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、置換されたまたは置換されていないアミノ、アルコキシ、カルバモイルまたはハロゲン(例えば、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素)を表し；

R_2 はアルキル、(C_3-C_7)シクロアルキル環、(C_3-C_7)シクロアルケニル環、アリール、複素環、またはヘテロアリール環を表し、ここに、

40

該複素環またはヘテロアリール環は独立して酸素、硫黄または窒素から選択される1ないし2個のヘテロ原子を有してもよく、および該アリールまたはヘテロアリール環は置換されていなくても、あるいは独立して低級アルキル(C_1-C_4)、低級ペルハロアルキル(C_1-C_4)、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、低級アルコキシカルボニル、ハロゲン、低級アルコキシ(C_1-C_4)、低級ペルハロアルコキシ(C_1-C_4)、置換されていないアミノ、N-低級アルキル(C_1-C_4)またはN-アリールアミノ、アミノカルボニル、N-低級アルキル(C_1-C_4)またはN-アリールアミノカルボニルから選択される1ないし3の置換基によって置換されていてもよく；

Wは(CH_2)_pを表し、ここに、pは0ないし1を表し；

50

Xは酸素、硫黄、 $-NR$ または原子無し（すなわち、結合）を表し、ここに、

Rは水素または (C_{1-6}) アルキルを表し；

Yは CHR_5CO または $(CH_2)_q$ を表し、ここに、

R_5 は水素またはメチルを表し、および

qは0ないし4を表し；

Zは酸素、硫黄、または NR_{10} を表し、ここに、

R_{10} は水素または C_{1-6} アルキルを表し；

Qは $(CH_2)_n$ 、 CHR_8 または CH_2CHR_9 を表し、ここに、

nは0ないし4を表し、

R_8 はH、OH、 C_{1-6} 、アルキル、 C_{1-6} アルケニル、または C_{1-6} アルコキシを表し、
および

10

R_9 はH、OH、低級アルキル (C_1-C_4) または低級アルコキシ (C_1-C_4) を表し；

R_6 および R_7 は、独立して、H、 CH_3 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 NH_2 または CH_2NH_2 から選択され；および

R_4 は水素または C_1-C_{15} 飽和もしくは不飽和脂肪族炭化水素基を表し、ここに、

C_1-C_{15} 飽和または不飽和脂肪族炭化水素基の1ないし6の水素原子が、独立して、ハロゲン、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリールアルキル、またはヘテロアリールアルケニルから選択される基で置換されていてもよく、ここに、

ヘテロアリールアルキルまたはヘテロアリールアルケニルは独立して窒素、酸素または硫黄から選択される1ないし2個のヘテロ原子を有してもよく、および

20

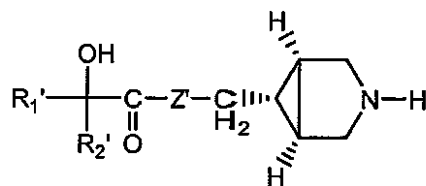
アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリールアルケニル環の上の1ないし3の水素原子は、所望により、低級アルキル (C_1-C_4) 、低級ペルハロアルキル (C_1-C_4) 、シアノ、ヒドロキシル、ニトロ、低級アルコキシカルボニル、ハロゲン、低級アルコキシ (C_1-C_4) 、低級ペルハロアルコキシ (C_1-C_4) 、置換されていないアミノ、N-低級アルキルアミノ (C_1-C_4) 、またはN-低級アルキルアミノカルボニル (C_1-C_4) で置換されていてもよく；

b. 式 I I は：

【0022】

【化5】

30



式 II

またはその医薬上許容される塩、医薬上許容される溶媒和物、エステル、エナンチオマー、ジアステレオマー、N-オキサイド、多形または代謝産物であり、ここに、

40

R_1' および R_2' は、独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキルまたはフェニルから選択され、ここに、フェニルは、所望により、独立して C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 アルコキシまたはハロゲンから選択される1以上の基で置換され、および

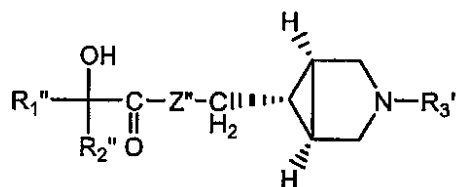
Z'は酸素または NR_3 を表し、ここに、

R_3 は水素または C_1-C_3 アルキルを表し；

c. 式 I I I は、

【0023】

【化 6】



式 III

またはその医薬上許容される塩、医薬上許容される溶媒和物、エステル、エナンチオマー、ジアステレオマー、N-オキサイド、多形、プロドラッグまたは代謝産物であり、ここに、

R_1'' および R_2'' は、独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル、 C_3-C_7 シクロアルケニルまたはフェニルから選択され、ここに、フェニルは、所望により、独立して C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 アルコキシまたはハロゲンから選択される1以上の基で置換され；

R_3' は C_1-C_6 アルキルを表し、ここに、

1ないし3の水素原子は独立して C_3-C_7 シクロアルキル、1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドリルまたはフェニルから選択される基で置換されていてもよく、ここに、

フェニルは、所望により、独立して C_1-C_4 アルキルまたはハロゲンから選択される1以上の基で置換され；および

Zは酸素または NR_4' を表し、ここに、

R_4' は水素または C_1-C_3 アルキルを表す。

【0024】

前記態様の各々の医薬組成物は、以下の具体例の1以上を含むことができる。例えば、式I、IIおよび式IIIの1以上の化合物は：

(1a, 5a, 6a) - N - [3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキシル-6-(アミノメチル)-イル] - 2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニルアセトアミド (化合物番号1)、

(1a, 5a, 6a) - N - [3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキシル-6-(アミノメチル)-イル] - 2-ヒドロキシ-2-シクロヘキシル-2-フェニルアセトアミド (化合物番号2)、

(1a, 5a, 6a) - N - [3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキシル-6-(アミノメチル)-イル] - 2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-フェニルアセトアミド (化合物番号3)、

酢酸(1a, 5a, 6a) - [3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキシル-6-(メチル)-イル] - 2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニル (化合物番号4)、

酢酸(1a, 5a, 6a) - [3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキシル-6-(メチル)-イル] - 2-ヒドロキシ-2-シクロヘキシル-2-フェニル (化合物番号5)、

酢酸(1a, 5a, 6a) - [3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキシル-6-(メチル)-イル] - 2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-フェニル (化合物番号6)、

酢酸(1a, 5a, 6a) - [3-(2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキシル-6-(メチル)-イル] - 2-ヒドロキシ-2-シクロヘキシル-2-フェニル (化合物番号7)、

酢酸(1a, 5a, 6a) - [3-(2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)エチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキシル-6-(メチル)-イル] - 2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-フェニル (化合物番号8)、

(1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - (2 - (2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) エチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 9)、

(1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - (2 - (2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) エチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 10)、

酢酸 (1 a, 5 a, 6 a) - [3 - (2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) エチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (メチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニル (化合物番号 11)、

酢酸 (1 a, 5 a, 6 a) - [3 - (2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) エチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (メチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - フェニル (化合物番号 12)、

(1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - (2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) エチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 13)、

(1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - (2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) エチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 14)、

(1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - (4 - メチル - 3 - ペンテニル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 15)、

(1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - (4 - メチル - 3 - ペンテニル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 16)、

酢酸 (1 a, 5 a, 6 a) - [3 - (4 - メチル - 3 - ペンテニル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (メチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - フェニル (化合物番号 17)、

酢酸 (1 a, 5 a, 6 a) - [3 - (4 - メチル - 3 - ペンテニル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (メチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニル (化合物番号 18)、

酢酸 (1 a, 5 a, 6 a) - [3 - (1 - フェニルエチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (メチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニル (化合物番号 19)、

酢酸 (1 a, 5 a, 6 a) - [3 - (1 - フェニルエチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (メチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - フェニル (化合物番号 20)、

(1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - (1 - フェニルエチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 21)、

(1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - (1 - フェニルエチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 22)、

(1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (1 - アミノエチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジフェニルアセトアミド (化合物番号 23)、

(1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (1 - アミノエチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 24)、

(1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (1 - アミノエチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェ

10

20

30

40

50

ニルアセトアミド（化合物番号25）、

酢酸（1a, 5a, 6a）－[3－（3－メチル－2－ブテニル）－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキシル－6－（メチル）－イル]－2－ヒドロキシ－2－シクロヘキシル－2－フェニル（化合物番号26）、

酢酸（1a, 5a, 6a）－[3－（3－メチル－2－ブテニル）－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキシル－6－（メチル）－イル]－2－ヒドロキシ－2－シクロペンチル－2－フェニル（化合物番号27）、

（2R）－（＋）－（1a, 5a, 6a）－N－[3－ベンジル－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキシル－6－（アミノメチル）－イル]－2－ヒドロキシ－2－シクロヘキシル－2－フェニルアセトアミド（化合物番号28）、

（2R）－（＋）－（1a, 5a, 6a）－N－[3－ベンジル－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキシル－6－（アミノメチル）－イル]－2－ヒドロキシ－2－シクロペンチル－2－フェニルアセトアミド（化合物番号29）、

酢酸（2R）－（＋）－（1a, 5a, 6a）－[3－ベンジル－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキシル－6－（メチル）－イル]－2－ヒドロキシ－2－シクロヘキシル－2－フェニル（化合物番号30）、

酢酸（2R）－（＋）－（1a, 5a, 6a）－[3－ベンジル－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキシル－6－（メチル）－イル]－2－ヒドロキシ－2－シクロペンチル－2－フェニル（化合物番号31）、

（2S）－（－）－（1a, 5a, 6a）－N－[3－ベンジル－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキシル－6－（アミノメチル）－イル]－2－ヒドロキシ－2－シクロペンチル－2－フェニルアセトアミド（化合物番号32）、

酢酸（2S）－（－）－（1a, 5a, 6a）－[3－ベンジル－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキシル－6－（メチル）－イル]－2－ヒドロキシ－2－シクロペンチル－2－フェニル（化合物番号33）、

（1a, 5a, 6a）－N－[3－ベンジル－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキシル－6－（アミノメチル）－イル]－2－ヒドロキシ－2－シクロペンチル－2－フェニルアセトアミドL－（＋）－酒石酸塩（化合物番号34）、

（2R）－（＋）－（1a, 5a, 6a）－N－[3－ベンジル－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキシル－6－（アミノメチル）－イル]－2－ヒドロキシ－2－シクロヘキシル－2－フェニルアセトアミドL－（＋）－酒石酸塩（化合物番号35）、

（2R）－（＋）－（1a, 5a, 6a）－N－[3－ベンジル－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキシル－6－（アミノメチル）－イル]－2－ヒドロキシ－2－シクロペンチル－2－フェニルアセトアミドL－（＋）－酒石酸塩（化合物番号36）、

（1a, 5a, 6a）－N－[3－ベンジル－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキシル－6－（アミノメチル）－イル]－2－ヒドロキシ－2－シクロブチル－2－フェニルアセトアミド（化合物番号37）、

（1a, 5a, 6a）－N－[3－ベンジル－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキシル－6－（アミノメチル）－イル]－2－ヒドロキシ－2－シクロプロピル－2－フェニルアセトアミド（化合物番号38）、

（1a, 5a, 6a）－N－[3－（3－メチル－2－ブテニル）－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキシル－6－（アミノメチル）－イル]－2－ヒドロキシ－2－シクロヘキシル－2－フェニルアセトアミド（化合物番号39）、

酢酸（1a, 5a, 6a）－[3－（3, 4－メチレンジオキシフェニル）メチル－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキシル－6－（メチル）－イル]－2－ヒドロキシ－2－シクロペンチル－2－フェニル（化合物番号40）、

酢酸（1a, 5a, 6a）－[3－（2－（3, 4－メチレンジオキシフェニル）エチル）－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキシル－6－（メチル）－イル]－2－ヒドロキシ－2－シクロペンチル－2－フェニルL－（＋）－酒石酸塩（化合物番号41）、

酢酸（1a, 5a, 6a）－[3－ベンジル－3－アザビシクロ[3.1.0]ヘキシル

10

20

30

40

50

- 6 - (メチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジフェニル L (+) - 酒石酸塩 (化合物番号 42)、
 酢酸 (1a, 5a, 6a) - [3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (メチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - フェニル L (+) - 酒石酸塩 (化合物番号 43)、
 酢酸 (1a, 5a, 6a) - [3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (メチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニル L (+) - 酒石酸塩 (化合物番号 44)、
 (1a, 5a, 6a) - N - [3 - (3 - ピリジルメチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 45)、
 (1a, 5a, 6a) - N - [3 - (4 - ピリジルメチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 46)、
 (1a, 5a, 6a) - N - [3 - (2 - ピリジルメチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 47)、
 (1a, 5a, 6a) - N - [3 - (4 - ピリジルメチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 48)、
 (1a, 5a, 6a) - N - [3 - (3 - ピリジルメチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジフェニルアセトアミド (化合物番号 49)、
 (1a, 5a, 6a) - N - [3 - (4 - ピリジルメチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジフェニルアセトアミド (化合物番号 50)、
 (1a, 5a, 6a) - N - [3 - (2 - ピリジルメチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジフェニルアセトアミド (化合物番号 51)、
 (1a, 5a, 6a) - N - [3 - (2 - ピリジルメチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 52)、
 (1a, 5a, 6a) - N - [3 - (3 - ピリジルメチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 53)、
 (1a, 5a, 6a) - N - [3 - (3 - メチル - 2 - ブテニル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 54)、
 (1a, 5a, 6a) - N - [3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) メチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 55)、
 (1a, 5a, 6a) - N - [3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) メチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 56)、
 酢酸 (1a, 5a, 6a) - [3 - (4 - メチル - 3 - ペンテニル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (メチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - フェニル L (+) 酒石酸塩 (化合物番号 57)、
 酢酸 (1a, 5a, 6a) - [3 - (2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) エチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (メチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - フェニル L (+) 酒石酸塩 (化合物番号 58)、

- 酢酸 (1 a, 5 a, 6 a) - [3 - (1 - フェニルエチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (メチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニル L (+) 酒石酸塩 (化合物番号 59)、
- (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニル アセトアミド塩酸塩 (化合物番号 60)、
- (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニル アセトアミド L (-) リンゴ酸塩 (化合物番号 61)、
- (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニル アセトアミドマレイン酸塩 (化合物番号 62)、
- (2 R, 2 S) (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニル アセトアミド (化合物番号 63)、
- (2 R, 2 S) (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニル アセトアミド塩酸塩 (化合物番号 64)、
- (2 R) - (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 65)、
- (2 R) - (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニルアセトアミド塩酸塩 (化合物番号 66)、
- (2 S) - (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 67)、
- (2 S) - (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニルアセトアミド塩酸塩 (化合物番号 68)、
- (2 R, 2 S) (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - メトキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 69)、
- (2 R, 2 S) (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘプチル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 70)、
- (2 R, 2 S) (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロブチル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 71)、
- (2 R, 2 S) (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロブチル - 2 - フェニルアセトアミド酒石酸塩 (化合物番号 72)、
- (2 R) (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3, 3 - ジフルオロシクロペンチル) - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 73)、
- (2 R, 2 S) (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - フルオロシクロペンチル) - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 74)、
- (2 R, 2 S) (1 a, 5 a, 6 a) - N - [3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3, 3 - ジフルオロシクロペ

ンチル) - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 75)、
(2R, 2S) (1a, 5a, 6a) - N - [3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル
- 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3, 3 - ジフルオロシクロペ
ンチル) - 2 - フェニルアセトアミド酒石酸塩 (化合物番号 76)、
酢酸 (2R, 2S) (1a, 5a, 6a) - N - [3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキ
シル - 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジフェニル (化合物番
号 77)、
(2R, 2S) (1a, 5a, 6a) - N - [3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル
- 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジフェニルアセトアミド (化
合物番号 78)、
(2R, 2S) (1a, 5a, 6a) - N - [3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキシル
- 6 - (アミノメチル) - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - フェニル
アセトアミド (化合物番号 79)、
(2R, 2S) (1a, 5a, 6a) - N - [3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ
- 6 - イルメチル] - 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 2 - フェニルア
セトアミド (化合物番号 80)、
N - [(1a, 5a, 6a) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチ
ル] - 2 - フェニル - 2 - ヒドロキシ - 2 - (N - メチル) フェニルアセトアミド (化
合物番号 81)、
N - [(1a, 5a, 6a) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチ
ル] - 2 - フェニル - 2 - ヒドロキシ - 2 - (N - メチル) フェニルアセトアミド酒石酸
塩 (化合物番号 82)、
(2R, 2S) - N - [(1a, 5a, 6a) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ
- 6 - イル - メチル] - 2 - イソプロピル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド
(化合物番号 83)、
(2R, 2S) - N - [(1a, 5a, 6a) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ
- 6 - イル - メチル] - 2 - イソプロピル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド
塩酸塩 (化合物番号 84)、
(2R, 2S) - N - [(1a, 5a, 6a) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ
- 6 - イル - メチル] - 2 - (3 - ペンチル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトア
ミド (化合物番号 85)、
(2R, 2S) - [(1a, 5a, 6a) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6
- イル - メチル] - 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル酢酸 (化合物番
号 86)、
(2R) - N - [(1a, 5a, 6a) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 -
イル - メチル] - 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - (N - メチル) フェニルア
セトアミド (化合物番号 87)、
(2R) - N - [(1a, 5a, 6a) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 -
イル - メチル] - 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - (N - メチル) フェニルア
セトアミド塩酸塩 (化合物番号 88)、
(2R, 2S) - [(1a, 5a, 6a) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6
- イル - メチル] - 2 - メチル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル酢酸エステル (化合物番
号 89)、
(2R, 2S) - [(1a, 5a, 6a) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6
- イル - メチル] - 2 - イソプロピル - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル酢酸エステル (化
合物番号 90)、
(2R, 2S) - [(1a, 5a, 6a) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6
- イル - メチル] - 2 - (3 - ペンチル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル酢酸エステル
(化合物番号 91)、
(2R, 2S) - N - [(1a, 5a, 6a) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ

10

20

30

40

50

ー6-イル-メチル]ー2-メチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド (化合物番号92)、

(2R)ーNー[(1α, 5α, 6α)ー3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル]ー2-イソプロピル-2-ヒドロキシ-2-(N-メチル)フェニルアセトアミド (化合物番号93)、

(2R, 2S)ー[(1α, 5α, 6α)ー3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル]ー2-(m-メチルフェニル)ー2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸エステル (化合物番号94)、

(2R, 2S)ーNー[(1α, 5α, 6α)ー3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル]ー2-(p-フルオロフェニル)ー2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド (化合物番号95)、

(2R, 2S)ーNー[(1α, 5α, 6α)ー3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル]ー2-(p-メチルフェニル)ー2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド (化合物番号96)、

(2R)ーNー[(1α, 5α, 6α)ー3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル]ー2-(p-フルオロフェニル)ー2-ヒドロキシ-2-(N-メチル)フェニルアセトアミド (化合物番号97)、

(2R)ーNー[(1α, 5α, 6α)ー3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル]ー2-(p-メチルフェニル)ー2-ヒドロキシ-2-(N-メチル)フェニルアセトアミド (化合物番号98)、

(2R, 2S)(1α, 5α, 6α)ーNー{ー[4-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)ーブチル]ー3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル}ー2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-フェニルアセトアミド (化合物番号99)、

(2R)(1α, 5α, 6α)ーNー(3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル)ー2-ヒドロキシ-2-シクロペンタ-1-エニル-2-フェニルアセトアミド (化合物番号100)、

(2R, 2S)(1α, 5α, 6α)ーNー(3-イソプロピル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル)ー2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-フェニルアセトアミド (化合物番号101)、

(2R, 2S)(1α, 5α, 6α)ーNー(3-ジフェニルメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル)ー2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-フェニルアセトアミド (化合物番号102)、

(2R, 2S)(1α, 5α, 6α)ーNー(3-sec-ブチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル)ー2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-2-フェニルアセトアミド (化合物番号103)、

(2R, 2S)(1α, 5α, 6α)ーNー(3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル)ー2-ヒドロキシ-2-(3-ペンチル)ー2-フェニルアセトアミド (化合物番号104)、

(2R, 2S)(1α, 5α, 6α)ーNー(3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル)ー2-ヒドロキシ-2-シクロヘキシル-2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド (化合物番号105)、

(1α, 5α, 6α)ーNー(3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル)ー2-ヒドロキシ-2-フェニル-(N-エチル)ー2-フェニルアセトアミド (化合物番号106)、

(2R, 2S)(1α, 5α, 6α)ーNー(3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル)ー2-ヒドロキシ-2-シクロペンチル-(N-エチル)ー2-フェニルアセトアミド (化合物番号107)、

(2R, 2S)(1α, 5α, 6α)ーNー(3-ベンジル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル-メチル)ー2-ヒドロキシ-2-シクロヘキシル-(N-エチ

10

20

30

40

50

ル) - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 108)、
(2R, 2S) (1a, 5a, 6a) - N - (3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (3 - ペンチル) - (N - メチル) - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 109)、
(2R, 2S) (1a, 5a, 6a) - N - (3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (sec - ブチル) - (N - メチル) - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 110)、
(2R, 2S) (1a, 5a, 6a) - N - (3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - (N - メチル) - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 111)、
(2R, 2S) (1a, 5a, 6a) - N - [3 - (4 - tert - ブチル - ベンジル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 112)、
(2R, 2S) (1a, 5a, 6a) - N - (3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキサ - 2 - エニル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 113)、
(1a, 5a, 6a) - N - [3 - (4 - メチルベンジル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチル] - 2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジフェニルアセトアミド (化合物番号 114)、
(2R, 2S) (1a, 5a, 6a) - N - [3 - (4 - メチルベンジル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 115)、
(2R, 2S) (1a, 5a, 6a) - N - [3 - (4 - メチルベンジル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 116)、
(1a, 5a, 6a) - N - [3 - (3 - メチルベンジル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチル] - 2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジフェニルアセトアミド (化合物番号 117)、
(1a, 5a, 6a) - N - [3 - (3 - フルオロベンジル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチル] - 2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジフェニルアセトアミド (化合物番号 118)、
(2R, 2S) (1a, 5a, 6a) - N - [3 - (3 - フルオロベンジル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 119)、
(2R, 2S) (1a, 5a, 6a) - N - [2 - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロヘキシル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 120)、
(1a, 5a, 6a) - N - [3 - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチル] - 2 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジフェニルアセトアミド (化合物番号 121)、
(2R, 2S) (1a, 5a, 6a) - N - [3 - (3 - メチルベンジル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - シクロペンチル - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 122)、
(2R, 2S) (1a, 5a, 6a) - N - (3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 123)、
(2R, 2S) (1a, 5a, 6a) - N - (3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 6 - イル - メチル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) - (N - メチル) - 2 - フェニルアセトアミド (化合物番号 124)、
(2R, 2S) (1a, 5a, 6a) - N - (3 - ベンジル - 3 - アザビシクロ [3. 1

10

20

30

40

50

- ． 0] ヘキサ－６－イル－メチル)－２－ヒドロキシ－２－(４－フルオロフェニル)－
 ２－フェニルアセトアミド(化合物番号１２５)、
 (２Ｒ，２Ｓ)(１ａ，５ａ，６ａ)－(３－ベンジル－３－アザビシクロ[３．１．０]
]ヘキサ－６－イル－メチル)－２－ヒドロキシ－２－(４－フルオロフェニル)－２－
 フェニル酢酸エステル(化合物番号１２６)、
 (２Ｒ，２Ｓ)(１ａ，５ａ，６ａ)－Ｎ－(３－ベンジル－３－アザビシクロ[３．１．
 ． 0]ヘキサ－６－イル－メチル)－２－ヒドロキシ－２－(４－フルオロフェニル)－
 (Ｎ－メチル)－２－フェニルアセトアミド(化合物番号１２７)、
 (２Ｒ，２Ｓ)(１ａ，５ａ，６ａ)－Ｎ－(３－ベンジル－３－アザビシクロ[３．１．
 ． 0]ヘキサ－６－イル－メチル)－２－ヒドロキシ－２－(３－メチルフェニル)－２ 10
 －フェニルアセトアミド(化合物番号１２８)、
 (２Ｒ，２Ｓ)(１ａ，５ａ，６ａ)－Ｎ－(３－ベンジル－３－アザビシクロ[３．１．
 ． 0]ヘキサ－６－イル－メチル)－２－ヒドロキシ－２－(３－メチルフェニル)－(
 Ｎ－メチル)－２－フェニルアセトアミド(化合物番号１２９)、
 (２Ｒ，２Ｓ)(１ａ，５ａ，６ａ)－(３－ベンジル－３－アザビシクロ[３．１．０]
]ヘキサ－６－イル－メチル)－２－ヒドロキシ－２－(３－メチルフェニル)－２－フ
 ェニル酢酸エステル(化合物番号１３０)、
 (２Ｒ，２Ｓ)(１ａ，５ａ，６ａ)－(３－ベンジル－３－アザビシクロ[３．１．０]
]ヘキサ－６－イル－メチル)－２－ヒドロキシ－２－シクロペンチル－２－(３－メチ
 ルフェニル)酢酸エステル(化合物番号１３１)、 20
 (２Ｒ，２Ｓ)(１ａ，５ａ，６ａ)－(３－ベンジル－３－アザビシクロ[３．１．０]
]ヘキサ－６－イル－メチル)－２－ヒドロキシ－２－シクロペンチル－２－(３－メチ
 ルフェニル)酢酸エステル酒石酸塩(化合物番号１３２)、
 (２Ｒ，２Ｓ)(１ａ，５ａ，６ａ)－Ｎ－(３－ベンジル－３－アザビシクロ[３．１．
 ． 0]ヘキサ－６－イル－メチル)－２－ヒドロキシ－２－シクロペンチル－２－(３－
 メチルフェニル)アセトアミド(化合物番号１３３)、
 (２Ｒ，２Ｓ)(１ａ，５ａ，６ａ)－Ｎ－(３－ベンジル－３－アザビシクロ[３．１．
 ． 0]ヘキサ－６－イル－メチル)－２－ヒドロキシ－２－シクロペンチル－２－(３－
 メチルフェニル)アセトアミド酒石酸塩(化合物番号１３４)、
 (１ａ，５ａ，６ａ)－Ｎ－(３－ベンジル－３－アザビシクロ[３．１．０]ヘキサ－ 30
 ６－イル－メチル)－２－ヒドロキシ－２，２－ジ(４－フルオロフェニル)酢酸エステ
 ル(化合物番号１３５)、
 (１ａ，５ａ，６ａ)－Ｎ－(３－ベンジル－３－アザビシクロ[３．１．０]ヘキサ－
 ６－イル－メチル)－２－ヒドロキシ－２，２－ジ(４－フルオロフェニル)アセトアミ
 ド(化合物番号１３６)、
 (２Ｒ，２Ｓ)(１ａ，５ａ，６ａ)－(３－ベンジル－３－アザビシクロ[３．１．０]
]ヘキサ－６－イル－メチル)－２－ヒドロキシ－２－シクロブチル－２－フェニル酢酸
 エステル(化合物番号１３７)、
 (２Ｒ，２Ｓ)(１ａ，５ａ，６ａ)－Ｎ－(３－シクロヘキシルメチル－３－アザビシ
 クロ[３．１．０]ヘキサ－６－イル－メチル)－２－ヒドロキシ－２－シクロペンチル 40
 －２－フェニルアセトアミド(化合物番号１３８)、
 (２Ｒ)(１ａ，５ａ，６ａ)－Ｎ－(３－ベンジル－３－アザビシクロ[３．１．０]
 ヘキサ－６－イル－メチル)－２－ヒドロキシ－２－シクロペンチル－(Ｎ－メチル)－
 ２－フェニルアセトアミド(化合物番号１３９)、
 (２Ｒ，２Ｓ)(１ａ，５ａ，６ａ)－Ｎ－(３－ベンジル－３－アザビシクロ[３．１．
 ． 0]ヘキサ－６－イル－メチル)－２－ヒドロキシ－２－シクロペンチル－２－(４－
 メチルフェニル)アセトアミド(化合物番号１４０)、
 (２Ｒ，２Ｓ)(１ａ，５ａ，６ａ)－(３－ベンジル－３－アザビシクロ[３．１．０]
]ヘキサ－６－イル－メチル)－２－ヒドロキシ－２－フェニル－２－(４－メチルフェ
 ニル)酢酸エステル(化合物番号１４１)、 50

(2R, 2S) (1a, 5a, 6a) - (3-ベンジル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-イル-メチル) - 2-ヒドロキシ-2-メチル-2-フェニル酢酸エステル (化合物番号142)、

(2R, 2S) (1a, 5a, 6a) - N - (3-ベンジル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-イル-メチル) - 2-ヒドロキシ-2-メチル-2-フェニルアセトアミド (化合物番号143)、

(2R, 2S) (1a, 5a, 6a) - (3-ベンジル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-イル-メチル) - 2-ヒドロキシ-2-イソプロピル-2-フェニル酢酸エステル (化合物番号144)、

(1a, 5a, 6a) - N - (3-メチル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-イル-メチル) - 2-ヒドロキシ-2-フェニル- (N-メチル) - 2-フェニルアセトアミド (化合物番号145)、

(1a, 5a, 6a) - N - (3-ベンジル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-イル-メチル) - 2-ヒドロキシ-2, 2-ジ (3-メチルフェニル) アセトアミド (化合物番号146)、

(2R, 2S) (1a, 5a, 6a) - (3-ベンジル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-イル-メチル) - 2-ヒドロキシ-2- (3-ペンチル) - 2-フェニル酢酸エステル (化合物番号147)、

(2R, 2S) (1a, 5a, 6a) - N - (3-ベンジル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-イル-メチル) - 2-ヒドロキシ-2-メチル- (N-メチル) - 2-フェニルアセトアミド (化合物番号148)、

N - [(1a, 5a, 6a) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-イル-メチル] - 2-フェニル-2-ヒドロキシ-2- (N-メチル) フェニルアセトアミド塩酸塩 (化合物番号149)、または

(3-ベンジル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-イル) メチルシクロペンチル (ヒドロキシ) 2-チエニルアセテートの酒石酸塩 (化合物番号150)

から選択することができる。

【0025】

また、治療上有効量の1以上の本明細書中に記載された式I、IIまたはIIIの化合物、治療上有効量の1以上の β 2-アゴニスト、および1以上の医薬上許容される担体、賦形剤または希釈剤を含む医薬投与形態が提供される。そのような医薬投与形態は治療上有効量の1以上のコルチコステロイド、1以上のp38 MAPキナーゼ阻害剤、1以上のPDE-IV阻害剤またはその組合せを含むこともできる。

【0026】

また、治療上有効量の1以上の本明細書中に記載された式I、IIまたはIIIの化合物、治療上有効量の1以上のコルチコステロイド、および1以上の医薬上許容される担体、賦形剤または希釈剤を含む医薬投与形態が提供される。そのような医薬投与形態は治療上有効量の1以上の β 2-アゴニスト、1以上のp38 MAPキナーゼ阻害剤、1以上のPDE-IV阻害剤またはその組合せを含むこともできる。

【0027】

また、治療上有効量の1以上の本明細書中に記載された式I、IIまたはIIIの化合物、治療上有効量の1以上のp38 MAPキナーゼ阻害剤、および1以上の医薬上許容される担体、賦形剤または希釈剤を含む医薬投与形態が提供される。そのような医薬投与形態は治療上有効量の1以上のコルチコステロイド、1以上の β 2-アゴニスト、1以上のPDE-IV阻害剤またはその組合せを含むこともできる。

【0028】

また、治療上有効量の1以上の本明細書中に記載された式I、IIまたはIIIの化合物、治療上有効量の1以上のPDE-IV阻害剤、および1以上の医薬上許容される担体、賦形剤または希釈剤を含む医薬投与形態が提供される。そのような医薬投与形態は治療上有効量の1以上のコルチコステロイド、1以上の β 2-アゴニスト、1以上のp38

10

20

30

40

50

M A P キナーゼ阻害剤またはその組合せを含むこともできる。

【0029】

本明細書中に記載された適当な β 2-アゴニストは、当該分野で記載された、あるいは引き続いて開示されるいずれの β 2-アゴニストであってもよい。例えば、 β 2-アゴニストは、限定されるものではないが、その各々をここに引用して援用する、米国特許第3,705,233号；第3,644,353号；第3,642,896号；第3,700,681号；第4,579,985号；第3,994,974号；第3,937,838号；第4,419,364号；第5,126,375号；第5,243,076号；第4,992,474号；および第4,011,258号に記載された1以上の化合物を含んでよい。

10

【0030】

適当な β 2-アゴニストの例はアルブテロール、サルブタモール、ビルトルテロール、ピルブテロール、レボサルブタモール、ツロブテロール、テルブタリン、バンブテロール、メタプロテレノール、フェノテロール、サルメテロール、カルモテロール、アルフォルモテロール、フォルモテロール、およびそれらの医薬上許容される塩、またはその溶媒和物、またはその混合物の1以上を含む。

【0031】

本明細書中に記載された適当なコルチコステロイドは、当該分野で記載された、または引き続いて開示されるいずれのコルチコステロイドであってもよい。例えば、コルチコステロイドは、限定されるものではないが、その各々をここに引用して援用する、米国特許第3,312,590号；第3,983,233号；第3,929,768号；第3,721,687号；第3,436,389号；第3,506,694号；第3,639,434号；第3,992,534号；第3,928,326号；第3,980,778号；第3,780,177号；第3,652,554号；第3,947,478号；第4,076,708号；第4,124,707号；第4,158,055号；第4,298,604号；第4,335,121号；第4,081,541号；第4,226,862号；第4,290,962号；第4,587,236号；第4,472,392号；第4,472,393号；第4,242,334号；第4,014,909号；第4,098,803号；第4,619,921号；第5,482,934号；第5,837,699号；第5,889,015号；第5,278,156号；第5,015,746号；第5,976,573号；第6,337,324号；第6,057,307号；第6,723,713号；第6,127,353号；および第6,180,781号に記載された1以上の化合物を含むことができる。

20

30

【0032】

適当なコルチコステロイドの例はアルクロメタゾン、アムシノニド、アメロメタゾン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、シクレソニド、クロベタゾール、クロチカゾン、シクロメタゾン、デフラザコルト、デプロドン、デクスブデソニド、ジフロラゾン、ジフルプレドナート、フルチカゾン、フルニソリド、ハロメタゾン、ハロプレドン、ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、モメタゾン、プレドニカルベート、プレドニゾロン、リメキシロン、チキシコルトール、トリアムシノロン、ウロベタゾール、および医薬上許容される塩、その溶媒和物、またはその混合物の1以上を含む。

40

【0033】

適当なPDE-I V阻害剤は当該分野で記載されている、または引き続いて開示されるいずれのPDE-I V阻害剤であってもよい。例えば、PDE-I V阻害剤は、限定されるものではないが、WO 2005/021515、同時係属インド特許出願番号第303/DEL/2005に開示された1以上の化合物；エンプロフィリン、ロフルミラスト、アリフロ、Bay-198004、CP-325366 (WO 96/39408)、BY343 (WO 98/21208)、D-4396 (Sch-351591) (WO 00/26208)、V-11294A、Z-15370 (WO 00/05218)

50

、および AWD-12-281 (WO 99/55696) を含むことができる。

【0034】

PDE-I V 阻害剤の他の例は：

3-[3-{[(3S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル]オキシ}-4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1,7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノナ-2-エン(化合物番号1a)、

3-[2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1,7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノナ-2-エン-3-イル)フェノキシ]プロパン-1-オール(化合物番号2a)、
[2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1,7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノナ-2-エン-3-イル)フェノキシ]アセトニトリル(化合物番号3a)、

4-[(5Sまたは5R)-1,7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノナ-2-エン-3-イル]-2-メトキシフェノール(化合物番号4a)、

4-[(5Rまたは5S)-1,7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノナ-2-エン-3-イル]-2-メトキシフェノール(化合物番号5a)、

5-[(5Sまたは5R)-1,7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノナ-2-エン-3-イル]-2-メトキシフェノール(化合物番号6a)、

(5Sまたは5R)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1,7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノナ-2-エン(化合物番号7a)、

(5Rまたは5S)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1,7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノナ-2-エン(化合物番号8a)、

2-(ベンジルオキシ)-4-(1,7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノナ-2-エン-3-イル)フェノール(化合物番号9a)、

2-[2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1,7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノナ-2-エン-3-イル)フェノキシ]エタノール(化合物番号10a)、

3-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-エトキシフェニル]-1,7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノナ-2-エン(化合物番号11a)、

3-[3-(シクロヘキシルオキシ)-4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1,7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノナ-2-エン(化合物番号12a)、

(5Rまたは5S)-3-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-メトキシフェニル]-1,7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノナ-2-エン(化合物番号13a)、

(5Sまたは5R)-3-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-メトキシフェニル]-1,7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノナ-2-エン(化合物番号14a)、

[2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1,7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノナ-2-エン-3-イル)フェノキシ]酢酸エチル(化合物番号15a)

3-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニル]-1,7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノナ-2-エン(化合物番号16a)、

シクロヘキサノカルボン酸2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1,7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノナ-2-エン-3-イル)フェニル(化合物番号17a)、

5-[2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1,7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノナ-2-エン-3-イル)フェノキシ]ペンタン酸(化合物番号18a)、

3-[3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1,7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノナ-2-エン(化合物番号19a)、

3-[3-(シクロペンチルメトキシ)-4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1,7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノナ-2-エン(化合物番号20a)、

N-シクロプロピル-2-[2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1,7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノナ-2-エン-3-イル)フェノキシ]アセトアミド(化合物番号21a)、

2-[2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1,7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]

10

20

30

40

50

-] ノナ-2-エン-3-イル) フェノキシ] アセトアミド (化合物番号 22a)、
 2-[2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1,7-ジオキサー-2-アザスピロ[4.4]
] ノナ-2-エン-3-イル) フェノキシ] -N-メチルアセトアミド (化合物番号 23
 a)、
 3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ) フェ
 ニル]-1,7-ジオキサー-2-アザスピロ[4.4] ノナ-2-エン (化合物番号 24
 a)、
 シクロプロパンカルボン酸 2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1,7-ジオキサー-2-
 アザスピロ[4.4] ノナ-2-エン-3-イル) フェニル (化合物番号 25a)、
 モルホリン-4-カルボン酸 2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1,7-ジオキサー-2- 10
 アザスピロ[4.4] ノナ-2-エン-3-イル) フェニル (化合物番号 26a)、
 安息香酸 2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1,7-ジオキサー-2-アザスピロ[4.
 4] ノナ-2-エン-3-イル) フェニル (化合物番号 27a)、
 5-[2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1,7-ジオキサー-2-アザスピロ[4.4]
] ノナ-2-エン-3-イル) フェノキシ] ペンタンアミド (化合物番号 28a)、
 3-[3-プロポキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ) フェニル]-1,7-
 ジオキサー-2-アザスピロ[4.4] ノナ-2-エン (化合物番号 29a)、
 3-[3-イソプロポキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ) フェニル]-1
 ,7-ジオキサー-2-アザスピロ[4.4] ノナ-2-エン (化合物番号 30a)、
 3-[3-(シクロプロピルメトキシ)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ) フェ 20
 ニル]-1,7-ジオキサー-2-アザスピロ[4.4] ノナ-2-エン (化合物番号 3
 1a)、
 3-[3-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルオキシ)-4-(2,2,2-
 ートリフルオロエトキシ) フェニル]-1,7-ジオキサー-2-アザスピロ[4.4] ノ
 ナ-2-エン (化合物番号 32a)、
 5-(1,7-ジオキサー-2-アザスピロ[4.4] ノナ-2-エン-3-イル)-2-
 (2,2,2-トリフルオロエトキシ) フェノール (化合物番号 33a)、
 3-[3-メトキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ) フェニル]-1,7-
 ジオキサー-2-アザスピロ[4.4] ノナ-2-エン (化合物番号 34a)、
 3-[3-エトキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ) フェニル]-1,7- 30
 ジオキサー-2-アザスピロ[4.4] ノナ-2-エン (化合物番号 35a)、
 3-[3-ブトキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ) フェニル]-1,7-
 ジオキサー-2-アザスピロ[4.4] ノナ-2-エン 10019955 (化合物番号 36
 a)、
 3-[3-(シクロヘキシルメトキシ)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ) フェ
 ニル]-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ) フェニル]-1,7-ジオキサー-
 2-アザスピロ[4.4] ノナ-2-エン (化合物番号 37a)、
 3-{[2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1,7-ジオキサー-2-アザスピロ[4.
 4] ノナ-2-エン-3-イル) フェノキシ] メチル} ベンゾニトリル (化合物番号 38
 a)、 40
 2-{2-[2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1,7-ジオキサー-2-アザスピロ[
 4.4] ノナ-2-エン-3-イル) フェノキシ] エチル}-1H-イソインドール-1
 ,3(2H)-ジオン (化合物番号 39a)、
 3-[3-(シクロヘキシルオキシ)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ) フェ
 ニル]-1,7-ジオキサー-2-アザスピロ[4.4] ノナ-2-エン (化合物番号 40
 a)、
 [5-(1,7-ジオキサー-2-アザスピロ[4.4] ノナ-2-エン-3-イル)-2-
 (2,2,2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] 酢酸エチル (化合物番号 41a)
 、
 3-[3-(シクロヘキシルメトキシ)-4-(ジフルオロメトキシ) フェニル]-1, 50

7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 42 a)、
 [2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン-3-イル) フェノキシ] 酢酸 *tert*-ブチル (化合物番号 43 a)、
 N-シクロプロピル-2-[5-(1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン-3-イル)-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] アセト
 アミド (化合物番号 44 a)、
 2-(シクロペンチルオキシ)-4-[(5 R または 5 S)-1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン-3-イル] フェノール (化合物番号 45 a)、
 2-(シクロペンチルオキシ)-4-[(5 S または 5 R)-1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン-3-イル] フェノール (化合物番号 46 a)、
 N-ベンジル-2-[5-(1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン-3-イル)-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] アセトアミド
 (化合物番号 47 a)、
 N-シクロペンチル-2-[5-(1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン-3-イル)-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] アセト
 アミド (化合物番号 48 a)、
 4-[2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン-3-イル) フェノキシ] ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル
 (化合物番号 49 a)、
 3-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-(ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル]-1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エンの塩酸塩 (化合物番号 50
 a)、
 3-{3-[(1-アセチルピペリジン-4-イル) オキシ]-4-(ジフルオロメトキシ) フェニル}-1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物
 番号 51 a)、
 (3 S)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン-3-イル) フェノキシ] ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル
 (化合物番号 52 a)、
 (3 R)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン-3-イル) フェノキシ] ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル
 (化合物番号 53 a)、
 3-[2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン-3-イル) フェノキシ] ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル
 (化合物番号 54 a)、
 (2 S)-2-{ [2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン-3-イル) フェノキシ] メチル} ピロリジン-1-カル
 ボン酸 *tert*-ブチル (化合物番号 55 a)、
 (5 R または 5 S)-3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-(ジフルオロメトキシ) フェニル]-1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番
 号 56 a)、
 (5 S または 5 R)-3-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)-1, 7-ジ
 オキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 57 a)、
 (5 S または 5 R)-3-[3-(シクロプロピルメトキシ)-4-メトキシフェニル]-
 1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 58 a)、
 2-(シクロプロピルメトキシ)-4-[(5 S または 5 R)-1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン-3-イル] フェノール (化合物番号 59 a)、
 4-[(5 S または 5 R)-1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン-3-イル]-2-イソプロポキシフェノール (化合物番号 60 a)、
 (5 S または 5 R)-3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-(ジフルオロメトキシ) フェニル]-1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番

10

20

30

40

50

号 6 1 a)、

(5 S または 5 R) - 3 - [3 - (シクロプロピルメトキシ) - 4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 6 2 a)、

(5 S または 5 R) - 3 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3-イソプロポキシフェニル] - 1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 6 3 a)

、

(5 R または 5 S) - 3 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3-イソプロポキシフェニル] - 1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 6 4 a)

、

2 - (シクロプロピルメトキシ) - 4 - [(5 R または 5 S) - 1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン-3-イル] フェノール (化合物番号 6 5 a)、

4 - [(5 R または 5 S) - 1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン-3-イル] - 2-イソプロポキシフェノール (化合物番号 6 6 a)、

(5 R または 5 S) - 3 - [3 - (シクロプロピルメトキシ) - 4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 6 7 a)、

(5 R または 5 S) - 3 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3-イソプロポキシフェニル] - 1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 6 8 a)

、

3 - {4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - [(3 S) - ピロリジン-3-イルオキシ] フェニル} - 1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エンの塩酸塩 (化合物番号 6 9 a)、

3 - {4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - [(2 S) - ピロリジン-2-イルメトキシ] フェニル} - 1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エンの塩酸塩 (化合物番号 7 0 a)、

3 - {4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - [(2 R) - ピロリジン-2-イルメトキシ] フェニル} - 1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エンの塩酸塩 (化合物番号 7 1 a)、

3 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - {[(2 R) - 1-プロピオニルピロリジン-2-イル] メトキシ} フェニル] - 1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 7 2 a)、

3 - [3 - {[(2 S) - 1-アセチルピロリジン-2-イル] メトキシ} - 4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 7 3 a)、

3 - [3 - {[(3 S) - 1-ベンゾイルピロリジン-3-イル] オキシ} - 4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 7 4 a)、

3 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - {[(3 S) - 1-プロピオニルピロリジン-3-イル] オキシ} フェニル] - 1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 7 5 a)、

(5 S または 5 R) - 3 - [3 - (ベンジルオキシ) - 4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物 7 6 a)

、

2 - (ベンジルオキシ) - 4 - [(5 S または 5 R) - 1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン-3-イル] フェノール (化合物番号 7 7 a)、

(5 S または 5 R) - 3 - [3 - (ベンジルオキシ) - 4-メトキシフェニル] - 1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 7 8 a)、

3 - {4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - [(1-プロピオニルピペリジン-4-イル) オキシ] フェニル} - 1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化

10

20

30

40

50

合物番号 79 a)、

3-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-{[1-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}フェニル]-1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノナ-2-エン(化合物番号 80 a)、

3-[3-{[1-(シクロプロピルカルボニル)ピペリジン-4-イル]オキシ}-4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノナ-2-エン(化合物番号 81 a)、

3-[3-{[1-(シクロペンチルカルボニル)ピペリジン-4-イル]オキシ}-4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノナ-2-エン(化合物番号 82 a)、

3-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-({1-[(トリフルオロメチル)スルホニル]ピペリジン-4-イル}オキシ)フェニル]-1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノナ-2-エン(化合物番号 83 a)、

3-{3-[(1-アセチルピペリジン-3-イル)オキシ]-4-(ジフルオロメトキシ)フェニル}-1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノナ-2-エン(化合物番号 84 a)、

3-{4-(ジフルオロメトキシ)-3-[(1-プロピオニルピペリジン-3-イル)オキシ]フェニル}-1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノナ-2-エン(化合物番号 85 a)、

3-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-{[1-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン-3-イル]オキシ}フェニル]-1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノナ-2-エン(化合物番号 86 a)、

3-[3-{[1-(シクロプロピルカルボニル)ピペリジン-3-イル]オキシ}-4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノナ-2-エン(化合物番号 87 a)、

3-[3-{[1-(シクロペンチルカルボニル)ピペリジン-3-イル]オキシ}-4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノナ-2-エン(化合物番号 88 a)、

3-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-{[1-(エチルスルホニル)ピペリジン-3-イル]オキシ}フェニル]-1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノナ-2-エン(化合物番号 89 a)、

3-[3-(ベンジルオキシ)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノナ-2-エン(化合物番号 90 a)、

2-(ジフルオロメトキシ)-5-[(5Sまたは5R)-1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノナ-2-エン-3-イル]フェノール(化合物番号 91 a)、

5-[(5Rまたは5S)-1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノナ-2-エン-3-イル]-2-メトキシフェノール(化合物番号 92 a)、

およびそのいずれかの医薬上許容される酸付加塩から選択される化合物を含む。

【0035】

(同時係属インド特許出願番号第 303/D E L/2005 に開示された)他の適当な P D E-I V 阻害剤は、例えば：

3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノナ-2-エン-6-オール(化合物番号 1 a a)、

3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-N-(4-フルオロフェニル)-1-オキサ-2, 7-ジアザスピロ[4.4]ノナ-2-エン-7-カルボキサミド(化合物番号 2 a a)、

3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-7-(テトラヒドロフラン-7-イルカルボニル)-1-オキサ-2, 7-ジアザスピロ[4.4]ノナ-2-エン(化合物番号 3 a a)、

3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-N, N-ジメチル-1

10

20

30

40

50

- ーオキサ－2，7－ジアザスピロ〔4.4〕ノナ－2－エン－7－スルホンアミド（化合物番号4aa）、
- N－ブチル－3－〔3－（シクロペンチルオキシ）－4－メトキシフェニル〕－1－オキサ－2，7－ジアザスピロ〔4.4〕ノナ－2－エン－7－カルボキサミド（化合物番号5aa）、
- 2－〔3－〔3－（シクロペンチルオキシ）－4－メトキシフェニル〕－〕1－オキサ－2，7－ジアザスピロ〔4.4〕ノナ－2－エン－7－イル}アセトアミド（化合物番号6aa）、
- 3－〔3－（シクロペンチルオキシ）－4－メトキシフェニル〕－8－プロリル－1－オキサ－2，8－ジアザスピロ〔4.5〕デカ－2－エンの塩酸塩（化合物番号7aa）、
- 3－〔3－（シクロペンチルオキシ）－4－メトキシフェニル〕－8－（2－モルホリン－4－イル－エチル）－1－オキサ－2，8－ジアザスピロ〔4.5〕デカ－2－エン（化合物番号8aa）、
- N－ブチル－3－〔3－（シクロペンチルオキシ）－4－メトキシフェニル〕－1－オキサ－2，8－ジアザスピロ〔4.5〕デカ－2－エン－8－カルボキサミド（化合物番号9aa）、
- 3－〔3－（シクロペンチルオキシ）－4－メトキシフェニル〕－8－（メチルスルホニル）－1－オキサ－2，8－ジアザスピロ〔4.5〕デカ－2－エン（化合物番号10aa）、
- 3－〔3－（シクロペンチルオキシ）－4－メトキシフェニル〕－1－オキサ－2－アザスピロ〔4.4〕ノナ－2－エン（化合物番号11aa）、
- 3－〔3，4－ビス（2－モルホリン－4－イルエトキシ）フェニル〕－1，7－ジオキサ－2－アザスピロ〔4.4〕ノナ－2－エン（化合物番号12aa）、
- 3－（3，4－ジイソプロポキシフェニル）－1，7－ジオキサ－2－アザスピロ〔4.4〕ノナ－2－エン（化合物番号13aa）、
- 3－〔3－メトキシ－4－（2－モルホリン－4－イルエトキシ）フェニル〕－1，7－ジオキサ－2－アザスピロ〔4.4〕ノナ－2－エン（化合物番号14aa）、
- 3－〔3－（シクロペンチルオキシ）－4－メトキシフェニル〕－1，7－ジオキサ－2－アザスピロ〔4.4〕ノナ－2－エン－8－オン（化合物番号15aa）、
- 3－〔3－（シクロペンチルオキシ）－4－メトキシフェニル〕－1，7－ジオキサ－2－アザスピロ〔4.4〕ノナ－2－エン－8－オール（化合物番号16aa）、
- 3－〔3－（シクロペンチルオキシ）－4－メトキシフェニル〕－7－イソプロピル－1－オキサ－2，7－ジアザスピロ〔4.4〕ノナ－2－エン（化合物番号17aa）、
- 3－〔3－（シクロペンチルオキシ）－4－メトキシフェニル〕－7－イソプロピル－1－オキサ－2，7－ジアザスピロ〔4.4〕ノナ－2－エン（化合物番号17aa）、
- 3－〔3－（シクロペンチルオキシ）－4－メトキシフェニル〕－7－（シクロプロピルカルボニル）－1－オキサ－2，7－ジアザスピロ〔4.4〕ノナ－2－エン（化合物番号18aa）、
- N－ベンジル－3－〔3－（シクロペンチルオキシ）－4－メトキシフェニル〕－1－オキサ－2，7－ジアザスピロ〔4.4〕ノナ－2－エン－7－カルボキサミド（化合物番号19aa）、
- 7－アセチル－3－〔3－（シクロペンチルオキシ）－4－メトキシフェニル〕－1－オキサ－2，7－ジアザスピロ〔4.4〕ノナ－2－エン（化合物番号20aa）、
- 3－〔3－（シクロペンチルオキシ）－4－メトキシフェニル〕－1－オキサ－2，7－ジアザスピロ〔4.5〕デカ－2－エン－7－カルボン酸tert－ブチル（化合物番号21aa）、
- N－ブチル－N′－〔3－〔3－（シクロペンチルオキシ）－4－メトキシフェニル〕－1－オキサ－2－アザスピロ〔4.5〕デカ－2－エン－8－イル}尿素（化合物番号22aa）、
- N－〔3－〔3－（シクロペンチルオキシ）－4－メトキシフェニル〕－1－オキサ－2

- アザスピロ [4. 5] デカ-2-エン-8-イル} -N'- (2-メトキシフェニル)
 尿素 (化合物番号 23aa)、
 3- [3- (シクロペンチルオキシ) -4-メトキシフェニル] -1-オキサ-2-アザ
 スピロ [4. 5] デカ-2-エン-8-オール (化合物番号 24aa)、
 3- [3- (シクロペンチルオキシ) -4-メトキシフェニル] -1-オキサ-2, 7-
 ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-エンの塩酸塩 (化合物番号 25aa)、
 3- [3- (シクロペンチルオキシ) -4-メトキシフェニル] -1-オキサ-2-アザ
 スピロ [4. 5] デカ-2-エン-8-オン (化合物番号 26aa)、
 3- [3, 4-ビス (シクロペンチルオキシ) フェニル] -1, 7-ジオキサ-2-アザ
 スピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 27aa)、
 3- [3, 4-ビス (シクロプロピルメトキシ) フェニル] -1, 7-ジオキサ-2-ア
 ザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 28aa)、
 3- [3- (シクロペンチルオキシ) -4-メトキシフェニル] -1, 7-ジオキサ-2
 -アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン-4-オール (化合物番号 29aa)、
 (R) -3- [3- (シクロペンチルオキシ) -4-メトキシフェニル] -1, 7-ジオ
 キサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 30aa)、
 3- [3- (シクロペンチルオキシ) -4-メトキシフェニル] -8- (シクロプロピル
 メチル) -1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-エン (化合物番号 3
 1aa)、
 N-ベンジル-3- [3- (シクロペンチルオキシ) -4-メトキシフェニル] -1-オ
 キサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-エン-8-カルボキサミド (化合物番
 号 32aa)、
 3- [3, 4-ビス (ベンジルオキシ) フェニル] -1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ
 [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 33aa)、
 4- (1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン-3-イル) ベンゼ
 ン-1, 2-ジオール (化合物番号 34aa)、
 7-アミノ-3- [3- (シクロペンチルオキシ) -4-メトキシフェニル] -1-オキ
 サ-2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン-6-オン (化合物番号 35aa)
 、
 8-ベンジル-3- [3- (シクロペンチルオキシ) -4-メトキシフェニル] -1-オ
 キサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-エン-4-カルボン酸エチル (化合物
 番号 36aa)、
 3- [3- (シクロペンチルオキシ) -4-メトキシフェニル] -1-オキサ-2-アザ
 スピロ [4. 5] デカ-2-エン-4-カルボン酸 (化合物番号 37aa)、
 8-ベンジル-3- [3- (シクロペンチルオキシ) -4-メトキシフェニル] -1-オ
 キサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-エン (化合物番号 38aa)、
 3- [3- (シクロペンチルオキシ) -4-メトキシフェニル] -1-オキサ-2-アザ
 スピロ [4. 5] デカ-2-エン-4-カルボン酸エチル (化合物番号 39aa)、
 3- [3- (ジフルオロメトキシ) -4-メトキシフェニル] -1, 7-ジオキサ-2-
 アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 40aa)、
 2- (ジフルオロメトキシ) -5- (1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ
 -2-エン-3-イル) フェノール (化合物番号 41aa)、
 3- [3- (シクロペンチルオキシ) -4-メトキシフェニル] -1-オキサ-2, 7-
 ジアザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン-6-オン (化合物番号 42aa)
 3- [3- (シクロペンチルオキシ) -4-メトキシフェニル] -3a, 6a-ジメチル
 -3aH-シクロペンタ [d] イソオキサゾール-4, 6 (5H, 6aH) -ジオン (化
 合物番号 43aa)、
 3- [3- (シクロペンチルオキシ) -4-メトキシフェニル] -3a, 4, 6, 6a-
 テトラヒドロフロ [3, 4-d] イソオキサゾール (化合物番号 44aa)、
 3- [3- (シクロペンチルオキシ) -4-メトキシフェニル] -6, 6a-ジヒドロフ

ロ [3, 4-d] イソオキサゾール-4 (3 aH) -オン (化合物番号 45 a a)、
 [({3- [3- (シクロペンチルオキシ) -4-メトキシフェニル] -1-オキサー 2-アザスピロ [4. 5] デカ-2-エン-8-イル} アミノ) カルボニル] カルバミン酸
 t e r t -ブチル (化合物番号 46 a a)、
 N- {3- [3- [3- (シクロペンチルオキシ) -4-メトキシフェニル] -1-オキ
 サー 2-アザスピロ [4. 5] デカ-2-エン-8-イル} シクロペンチルカルボキサミ
 ド (化合物番号 47 a a)、
 8-アセチル-3- [3- (シクロペンチルオキシ) -4-メトキシフェニル] -1-オ
 キサー 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-エン (化合物番号 48 a a)、
 8- (シクロペンチルカルボニル) -3- [3- (シクロペンチルオキシ) -4-メトキ
 シフェニル] -1-オキサー 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-エン (化合物番
 号 49 a a)、
 3- [3- (シクロペンチルオキシ) -4-メトキシフェニル] -8- (2-ピペリジン
 -1-イルエチル) -1-オキサー 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-エン (化
 合物番号 50 a a)、
 3- (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-6-イル) -1, 7-ジオキサー
 2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 51 a a)、
 3- [3- (シクロペンチルオキシ) -4-メトキシフェニル] -1, 8-ジオキサー 2
 -アザスピロ [4. 5] デカ-2-エン (化合物番号 52 a a)、
 3- [3- (シクロペンチルオキシ) -4-メトキシフェニル] -3 aH-シクロペンタ
 [d] イソオキサゾール-4, 6 (5 H, 6 aH) -ジオン (化合物番号 53 a a)、
 3- [3- (シクロペンチルオキシ) -4-メトキシフェニル] -8-エチル-1-オキ
 サー 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-エン (化合物番号 54 a a)、
 3- [3- (シクロペンチルオキシ) -4-メトキシフェニル] -8-ビニル-1-オキ
 サー 2-アザスピロ [4. 5] デカ-2-エン-8-オール (化合物番号 55 a a)、
 3- [3- (シクロペンチルオキシ) -4-メトキシフェニル] -3 a, 4, 5, 6, 7
 , 7 a-ヘキサヒドロ-1, 2-ベンゾイソオキサゾール (化合物番号 56 a a)、
 3- [3- (シクロペンチルオキシ) -4-メトキシフェニル] -4, 5, 6, 6 a-テ
 ラヒドロ-3 aH-シクロペンタ [d] イソオキサゾール (化合物番号 57 a a)、
 N- {3- [3- (シクロペンチルオキシ) -4-メトキシフェニル] -1-オキサー 2
 -アザスピロ [4. 5] デカ-2-エン-8-イル} メタンスルホンアミド (化合物番号
 58 a a)、
 3- [3- (シクロペンチルオキシ) -4-メトキシフェニル] -8-メチル-1-オキ
 サー 2-アザスピロ [4. 5] デカ-2-エン-8-オール (化合物番号 59 a a)、
 3- [3- (アリルオキシ) -4-メトキシフェニル] -1, 7-ジオキサー 2-アザス
 ピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 60 a a)、
 3- [3- (2-クロロエトキシ) -4-メトキシフェニル] -1, 7-ジオキサー 2-
 アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 61 a a)、
 2- (シクロペンチルオキシ) -4- (1, 7-ジオキサー 2-アザスピロ [4. 4] ノ
 ナ-2-エン-3-イル) フェノール (化合物番号 62 a a)、
 3- (4-ブトキシ-3-イソブトキシフェニル) -1, 7-ジオキサー 2-アザスピロ
 [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 63 a a)、
 3- (3-イソブトキシ-4-プロボキシフェニル) -1, 7-ジオキサー 2-アザスピ
 ロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 64 a a)、
 3- [3-ブトキシ-4- (シクロプロピルメトキシ) フェニル] -1, 7-ジオキサー
 2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 65 a a)、
 3- (3-ブトキシ-4-エトキシフェニル) -1, 7-ジオキサー 2-アザスピロ [4
 . 4] ノナ-2-エン (化合物番号 66 a a)、
 3- [3-ブトキシ-4- (シクロヘキシルオキシ) フェニル] -1, 7-ジオキサー 2
 -アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 67 a a)、

10

20

30

40

50

- 3- [3- (シクロヘキシルメトキシ) - 4-エトキシフェニル] - 1, 7-ジオキサー
2-アザスピロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 68 a a)、
- 3- [3- (シクロヘキシルメトキシ) - 4-イソプロポキシフェニル] - 1, 7-ジオ
キサー 2-アザスピロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 69 a a)、
- 3- [4-ブトキシ-3- (シクロヘキシルメトキシ) フェニル] - 1, 7-ジオキサー
2-アザスピロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 70 a a)、
- 3- (4-イソブトキシ-3-イソプロポキシフェニル) - 1, 7-ジオキサー 2-アザ
スピロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 71 a a)、
- 3- (4-ブトキシ-3-イソプロポキシフェニル) - 1, 7-ジオキサー 2-アザスピ
ロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 72 a a)、
- 3- [4- (シクロヘキシルメトキシ) - 3-イソプロポキシフェニル] - 1, 7-ジオ
キサー 2-アザスピロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 73 a a)、
- 3- [3-イソプロポキシ-4- (2-モルホリン-4-イルエトキシ) フェニル] - 1
, 7-ジオキサー 2-アザスピロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 74 a a)、
- 3- [3- (シクロプロピルメトキシ) - 7-イソプロポキシフェニル] - 1, 7-ジオ
キサー 2-アザスピロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 75 a a)、
- 3- [3- (シクロプロピルメトキシ) - 4- (2-モルホリン-4-イルエトキシ) フ
ェニル] - 1, 7-ジオキサー 2-アザスピロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 7
6 a a)、
- 3- [4-ブトキシ-3- (シクロプロピルメトキシ) フェニル] - 1, 7-ジオキサー
2-アザスピロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 77 a a)、
- 3- [3- (シクロプロピルメトキシ) - 4-イソプロポキシフェニル] - 1, 7-ジオ
キサー 2-アザスピロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 78 a a)、
- 3- (3-イソブトキシ-4-イソプロポキシフェニル) - 1, 7-ジオキサー 2-アザ
スピロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 79 a a)、
- 3- [4- (シクロプロピルメトキシ) - 3-イソブトキシフェニル] - 1, 7-ジオキ
サー 2-アザスピロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 80 a a)、
- 3- [4- (シクロヘキシルオキシ) - 3- (シクロペンチルオキシ) フェニル] - 1,
7-ジオキサー 2-アザスピロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 81 a a)、
- 3- [4- (シクロヘキシルメトキシ) - 3- (シクロペンチルオキシ) フェニル] - 1
, 7-ジオキサー 2-アザスピロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 82 a a)、
- 3- [4- (シクロプロピルメトキシ) - 3- (シクロペンチルオキシ) フェニル] - 1
, 7-ジオキサー 2-アザスピロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 83 a a)、
- 3- [3- (シクロペンチルオキシ) - 4-イソブトキシフェニル] - 1, 7-ジオキサ
ー 2-アザスピロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 84 a a)、
- 3- [3- (シクロペンチルオキシ) - 4-エトキシフェニル] - 1, 7-ジオキサー 2
-アザスピロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 85 a a)、
- 3- [3- (シクロプロピルメトキシ) - 4-エトキシフェニル] - 1, 7-ジオキサー
2-アザスピロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 86 a a)、
- 3- [4- (シクロペンチルオキシ) - 3-イソブトキシフェニル] - 1, 7-ジオキサ
ー 2-アザスピロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 87 a a)、
- 3- [3-イソプロポキシ-4- (2-モルホリン-4-イルエトキシ) フェニル] - 1
, 7-ジオキサー 2-アザスピロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 88 a a)、
- 3- (4-エトキシ-3-イソブトキシフェニル) - 1, 7-ジオキサー 2-アザスピロ
[4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 89 a a)、
- 3- [3- (シクロペンチルオキシ) - 4-プロポキシフェニル] - 1, 7-ジオキサー
2-アザスピロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 90 a a)、
- 3- [4-ブトキシ-3- (シクロペンチルオキシ) フェニル] - 1, 7-ジオキサー 2
-アザスピロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 91 a a)、
- 3- [3- (シクロペンチルオキシ) - 4-イソプロポキシフェニル] - 1, 7-ジオキ

10

20

30

40

50

- サー 2-アザスピロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 9 2 a a)、
 3- [3- (シクロペンチルオキシ) - 4- (シクロヘプチルオキシ) フェニル] - 1,
 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 9 3 a a)、
 3- [3- (シクロペンチルオキシ) - 4- (2-モルホリン-4-イルエトキシ) フェ
 ニル] - 1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 9 4
 a a)、
 3- [4- (シクロヘキシルメトキシ) - 3-イソブトキシフェニル] - 1, 7-ジオキ
 サ-2-アザスピロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 9 5 a a)、
 3- [4- (シクロヘキシルメトキシ) - 3- (シクロプロピルメトキシ) フェニル] -
 1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 9 6 a a)、 10
 3- [3- (シクロプロピルメトキシ) - 4-プロボキシフェニル] - 1, 7-ジオキサ
 -2-アザスピロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 9 7 a a)、
 3- [4- (シクロペンチルオキシ) - 3- (シクロプロピルメトキシ) フェニル] - 1
 , 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 9 8 a a)、
 3- [4- (シクロプロピルメトキシ) - 3-イソプロボキシフェニル] - 1, 7-ジオ
 キサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 9 9 a a)、
 3- [4- (シクロペンチルオキシ) - 3-イソプロボキシフェニル] - 1, 7-ジオキ
 サ-2-アザスピロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 1 0 0 a a)、
 3- (3-イソプロボキシ-4-プロボキシフェニル) - 1, 7-ジオキサ-2-アザス
 ピロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 1 0 1 a a)、 20
 3- (4-エトキシ-3-イソプロボキシフェニル) - 1, 7-ジオキサ-2-アザスピ
 ロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 1 0 2 a a)、
 3- [3-ブトキシ-4- (2-モルホリン-4-イルエトキシ) フェニル] - 1, 7-
 ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 1 0 3 a a)、
 3- [3-ブトキシ-4- (シクロペンチルオキシ) フェニル] - 1, 7-ジオキサ-2
 -アザスピロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 1 0 4 a a)、
 3- (3-ブトキシ-4-プロボキシフェニル) - 1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4.
 4] ノナー 2-エン (化合物番号 1 0 5 a a)、
 3- (3-ブトキシ-4-イソプロボキシフェニル) - 1, 7-ジオキサ-2-アザスピ
 ロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 1 0 6 a a)、 30
 3- [3- (シクロヘキシルメトキシ) - 4-プロボキシフェニル] - 1, 7-ジオキサ
 -2-アザスピロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 1 0 7 a a)、
 3- [3- (シクロヘキシルメトキシ) - 4-イソブトキシフェニル] - 1, 7-ジオキ
 サ-2-アザスピロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 1 0 8 a a)、
 3- [3- (シクロヘキシルメトキシ) - 4- (シクロペンチルオキシ) フェニル] - 1
 , 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 1 0 9 a a)、
 3- [3- (シクロヘキシルメトキシ) - 4- (シクロプロピルメトキシ) フェニル] -
 1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 1 1 0 a a)
 、
 3- [4- (シクロヘキシルメトキシ) - 3-プロボキシフェニル] - 1, 7-ジオキサ 40
 -2-アザスピロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 1 1 1 a a)、
 3- [4- (シクロプロピルメトキシ) - 3-プロボキシフェニル] - 1, 7-ジオキサ
 -2-アザスピロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 1 1 2 a a)、
 3- [4- (シクロペンチルオキシ) - 3-プロボキシフェニル] - 1, 7-ジオキサ-
 2-アザスピロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 1 1 3 a a)、
 3- [4- (3-イソブトキシ) - 3-プロボキシフェニル] - 1, 7-ジオキサ-2-
 アザスピロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 1 1 4 a a)、
 3- [3- (シクロヘプチルオキシ) - 4- (シクロプロピルメトキシ) フェニル] - 1
 , 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナー 2-エン (化合物番号 1 1 5 a a)、
 3- [3- (シクロヘプチルオキシ) - 4-プロボキシフェニル] - 1, 7-ジオキサ- 50

- 2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 116aa)、
 3-[4-ブトキシ-3-(シクロヘプチルオキシ)フェニル]-1, 7-ジオキサー-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 117aa)、
 3-[3-(シクロヘプチルオキシ)-4-イソプロポキシフェニル]-1, 7-ジオキサー-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 118aa)、
 3-[3-(シクロヘプチルオキシ)-4-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-1, 7-ジオキサー-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 119aa)、
 3-(3-エトキシ-4-プロポキシフェニル)-1, 7-ジオキサー-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 120aa)、
 3-[4-(シクロヘプチルオキシ)-3-エトキシフェニル]-1, 7-ジオキサー-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 121aa)、
 3-[4-(シクロプロピルメトキシ)-3-エトキシフェニル]-1, 7-ジオキサー-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 122aa)、
 3-[4-(シクロヘキシルメトキシ)-3-エトキシフェニル]-1, 7-ジオキサー-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 123aa)、
 (S)-3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-1, 7-ジオキサー-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 124aa)、
 3-(3-ブトキシ-4-イソブトキシフェニル)-1, 7-ジオキサー-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 125aa)、
 3-(3-エトキシ-4-イソプロポキシフェニル)-1, 7-ジオキサー-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 126aa)、
 3-[4-(シクロペンチルオキシ)-3-エトキシフェニル]-1, 7-ジオキサー-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 127aa)、
 3-(4-ブトキシ-3-エトキシフェニル)-1, 7-ジオキサー-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 128aa)、
 3-(3-エトキシ-4-イソブトキシフェニル)-1, 7-ジオキサー-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 129aa)、
 3-[3-(シクロヘプチルオキシ)-4-イソブトキシフェニル]-1, 7-ジオキサー-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 130aa)、
 3-[3-(シクロヘプチルオキシ)-4-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-1, 7-ジオキサー-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 131aa)、
 3-[3-(シクロヘプチルオキシ)-4-エトキシフェニル]-1, 7-ジオキサー-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 132aa)、
 3-(4-ブトキシ-3-プロポキシフェニル)-1, 7-ジオキサー-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 133aa)、
 3-(4-エトキシ-3-プロポキシフェニル)-1, 7-ジオキサー-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 134aa)、
 3-[4-(モルホリン-4-イルエトキシ)-3-プロポキシフェニル]-1, 7-ジオキサー-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 135aa)、
 3-(4-イソプロポキシ-3-プロポキシフェニル)-1, 7-ジオキサー-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 136aa)、
 2-[5-(1, 7-ジオキサー-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン-3-イル)-2-メトキシフェノキシ]シクロペンタノール (化合物番号 137aa)、
 N-{3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-1-オキサー-2-アザスピロ [4. 5] デカ-2-エン-8-イル}-2-フルオロベンズアミド (化合物番号 138aa)、
 N-{3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-1-オキサー-2-アザスピロ [4. 5] デカ-2-エン-8-イル}ベンズアミド (化合物番号 139aa)、
 3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-4, 5, 6, 6a-テ

トラヒドロ-3 aH-ピロロ [3, 4-d] イソオキサゾール (化合物番号 1 4 0 a a)

、
7- (シクロペンチルカルボニル) - 3 - [3- (シクロペンチルオキシ) - 4-メトキシフェニル] - 1-オキサ-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-エン (化合物番号 1 4 1 a a)、

3- [3- (シクロペンチルオキシ) - 4-メトキシフェニル] - 3 a, 4, 6, 6 a-テトラヒドロ-5 H-ピロロ [3, 4-d] イソオキサゾール-5-カルボン酸 t e r t -ブチル (化合物番号 1 4 2 a a)、

3- [3- (シクロペンチルオキシ) - 4-メトキシフェニル] - 1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-エン-8-カルボキサミド (化合物番号 1 4 3 a a)

、
N-ブチル-3- [3- (シクロペンチルオキシ) - 4-メトキシフェニル] - 1-オキサ-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-エン-7-カルボキサミド (化合物番号 1 4 4 a a)、

3- [3- (シクロペンチルオキシ) - 4-メトキシフェニル] - 7- (メチルスルホニル) - 1-オキサ-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-エン (化合物番号 1 4 5 a a)、

3- [4-メトキシ-3- (ピリジン-3-イルメトキシ) フェニル] - 1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 1 4 6 a a)、

5-アセチル-3- [3- (シクロペンチルオキシ) - 4-メトキシフェニル] - 4, 5, 6, 6 a-テトラヒドロ-3 aH-ピロロ [3, 4-d] イソオキサゾール (化合物番号 1 4 7 a a)、

3- [3- (シクロペンチルオキシ) - 4-メトキシフェニル] - 5- (メチルスルホニル) - 4, 5, 6, 6 a-テトラヒドロ-3 aH-ピロロ [3, 4-d] イソオキサゾール (化合物番号 1 4 8 a a)、

4-ブromo-3- [3- (シクロペンチルオキシ) - 4-メトキシフェニル] - 1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 1 4 9 a a)、

3- [3- (シクロペンチルオキシ) - 4-メトキシフェニル] - 3 a, 5, 6, 7 a-テトラヒドロ-1, 2-ベンゾイソオキサゾール-7 (4 H) -オン (化合物番号 1 5 0 a a)、

3- [4- (ジフルオロメトキシ) - 3- (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-2-イルオキシ) フェニル] - 1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 1 5 1 a a)、

3- [4- (シクロペンチルオキシ) - 3- (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-2-イルオキシ) フェニル] - 1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 1 5 2 a a)、

3- [4-ブトキシ-3- (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-2-イルオキシ) フェニル] - 1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 1 5 3 a a)、

3- (3- { [3- (ベンジルオキシ) シクロペンチル] オキシ} - 4-メトキシフェニル) - 1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 1 5 4 a a)、

7-アセチル-3- [3- (シクロペンチルオキシ) - 4-メトキシフェニル] - 1-オキサ-2, 7-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-エン (化合物番号 1 5 5 a a)、

3- [4-メトキシ-3- (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] - 1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 1 5 6 a a)、

3- [3- (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-2-イルオキシ) - 4-エトキシフェニル] - 1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 1 5 7 a a)、

3- [3- (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-2-イルオキシ) - 4-プロボキシフ

10

20

30

40

50

フェニル] - 1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 158aa)、

3-[4-(シクロプロピルメトキシ)-3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルオキシ)フェニル] - 1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 159aa)、

3-[3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルオキシ)-4-イソプロポキシフェニル] - 1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 160aa)、

2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルオキシ)-4-(1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン-3-イル) フェノール (化合物番号 161aa)、

N-シクロプロピル-2-[5-(1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン-3-イル)-2-メトキシフェノキシ] アセトアミド (化合物番号 162aa)

3-[4-メトキシ-3-(ピペリジン-3-イルオキシ)フェニル] - 1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エンの塩酸塩 (化合物番号 163aa)、

2-[5-(1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン-3-イル)-2-メトキシフェノキシ] アセトアミド (化合物番号 164aa)、

[5-(1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン-3-イル)-2-メトキシフェノキシ] 酢酸エチル (化合物番号 165aa)、

[5-(1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン-3-イル)-2-メトキシフェノキシ] アセトニトリル (化合物番号 166aa)、および

3-{3-[(2, 6-ジクロロピリジン-4-イル) メトキシ] -4-メトキシフェニル} - 1, 7-ジオキサ-2-アザスピロ [4. 4] ノナ-2-エン (化合物番号 167aa)、

およびそのいずれかの医薬上許容される酸付加塩を含む。

【0036】

医薬上許容される酸付加塩は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、酢酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、またはマレイン酸の塩を含む。いくつかの具体例において、そのような塩は酢酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、およびメタンスルホン酸塩を含む。

【0037】

適当な p38 キナーゼ阻害剤は、同時係属米国特許出願第 60/605, 344 号に開示されたもの、例えば、

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)ナフタレン-1-イル] 尿素；

1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(1-オキソチオモルホリン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル] 尿素；

1-[5-tert-ブチル-2-(2-メチルピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-ピリジン-4-イルエトキシ)ナフタレン-1-イル] 尿素；および

1-[5-tert-ブチル-2-(2-メトキシピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)ナフタレン-1-イル] 尿素、

およびそのいずれかの医薬上許容される酸付加塩を含む。

【0038】

他の適当な p38 MAP キナーゼ阻害剤は、例えば、同時係属米国特許出願第 60/598621 号および第 60/630, 517 号およびインド特許出願第 1098/DEL/2005 号および第 211/DEL/2005 号に開示された化合物、ならびに：

10

20

30

40

50

1- [5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル] - 3- [4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)ナフタレン-1-イル] 尿素;

4- [7-オキソ-8-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル) - 6-オトリル-7, 8-ジヒドロ-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2-イルアミノ] - ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル;

2-(ピペリジン-4-イルアミノ) - 8-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル) - 6-オトリル-8H-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7-オンの塩酸塩;

2-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルアミノ) - 8-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル) - 6-オトリル-8H-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7-オン;

2-(1-ベンジル-ピペリジン-4-(イルアミノ) - 8-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル) - 6-オトリル-8H-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7-オン;

2-(1-メチル-ピペリジン-4-(イルアミノ) - 8-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル) - 6-オトリル-8H-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7-オン;

2-(4-メチル-ピペラジン-1-(イルアミノ) - 8-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル) - 6-オトリル-8H-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7-オン;

4- [6-(2-クロロ-フェニル) - 7-オキソ-8-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル) - 7, 8-ジヒドロ-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2-イルアミノ] - ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル;

2-(ピペリジン-1-イルアミノ) - 8-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル) - 6-オトリル-8H-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7-オン;

2-シクロブチルアミノ-8-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル) - 6-オトリル-8H-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7-オン;

2-(1-アセチル-ピペリジン-4-イルアミノ) - 8-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル) - 6-オトリル-8H-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7-オン;

2-(1-ベンゾイル-ピペリジン-4-イルアミノ) - 8-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル) - 6-オトリル-8H-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7-オン;

2-(1-ベンゾイル-ピペリジン-4-イルアミノ) - 8-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル) - 6-オトリル-8H-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7-オン;

4- [7-オキソ-8-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル) - 6-オトリル-7, 8-ジヒドロ-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2-イルアミノ] - ピペリジン-1-カルボン酸 (4-フルオロ-フェニル) - アミド;

2-(1-エタンスルホニル-ピペリジン-4-イルアミノ) - 8-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル) - 6-オトリル-8H-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7-オン;

4- [7-オキソ-8-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル) - 6-オトリル-7, 8-ジヒドロ-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2-イルアミノ] - ピペリジン-1-カルボン酸 (4-フルオロ-フェニル) - アミド;

4- [7-オキソ-8-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル) - 6-オトリル-7, 8-ジヒドロ-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2-イルアミノ] - ピペリジン-1-カルボチオン酸 (4-トリフルオロメチル-フェニル) - アミド;

2- [4-(プロパン-2-スルホニル) - ピペラジン-1-イルアミノ] - 8-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル) - 6-オトリル-8H-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7-オン;

4- [7-オキソ-8-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル) - 6-オトリル-7, 8-ジヒドロ-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2-イルアミノ] - ピペラジン-1-カルボン酸 プロピルアミド;

4- [7-オキソ-8-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル) - 6-オトリル-7, 8-ジヒドロ-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2-イルアミノ] - ピペラジン-1-カルボン酸 ((R)-1, 2-ジメチル-プロピル) - アミド;

10

20

30

40

50

4-〔7-オキソ-8-(テトラヒドロピラン-4-イル)-6-オトリル-7, 8-ジヒドロピリド〔2, 3-d〕ピリミジン-2-イルアミノ〕-ピペラジン-1-カルボン酸シクロヘキシルアミド；

4-〔7-オキソ-8-(テトラヒドロピラン-4-イル)-6-オトリル-7, 8-ジヒドロピリド〔2, 3-d〕ピリミジン-2-イルアミノ〕-ピペラジン-1-カルボン酸(4-フルオロフェニル)-アミド；および

4-〔7-オキソ-8-(テトラヒドロピラン-4-イル)-6-オトリル-7, 8-ジヒドロピリド〔2, 3-d〕ピリミジン-2-イルアミノ〕-ピペラジン-1-カルボン酸シクロペンチルメチル-アミド、および

そのいずれかの医薬上許容される酸付加塩を含む。

10

【0039】

薬理学上許容される酸付加塩は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、酢酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、およびマレイン酸を含む。

【0040】

用語「医薬上許容される塩」とは、無機または有機塩基および無機または有機酸を含めた、医薬上許容される非毒性塩基または酸から調製された塩をいう。無機塩基に由来する塩は、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン塩、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛等を含む。

【0041】

医薬上許容される有機非毒性塩基に由来する塩は、第一級、第二級、および第三級アミン、天然に生じる置換されたアミンを含めた置換されたアミン、環状アミン、ならびにアルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジベンジルエチレンジアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、およびトロメタミンのような塩基性イオン交換樹脂の塩を含む。

20

30

【0042】

化合物が塩基性である場合、塩は、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、硝酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、およびp-トルエンスルホン酸のような無機および有機酸を含めた医薬上許容される非毒性酸から調製することができる。

【0043】

本明細書中に記載された医薬組成物は、以下の経路、例えば、経口、局所、静脈内、動脈内、腹腔内、髄腔内、心室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内、皮下、鼻腔内、吸入、直腸または膣によって投与することができる。

40

【0044】

固体形態製剤は、散剤、錠剤、分散性顆粒剤、カプセル剤、カシェ剤、坐薬、トローチ剤、パッチ剤、ジェルキャップ、泥膏、ロゼンジ剤、クリーム剤、ペースト剤、プラスター剤、ローション剤、ディスク剤、または軟膏剤を含む。液体形態製剤は液剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤、エアロゾル剤、吸入剤、鼻腔スプレー剤または経口スプレー剤を含む。

【0045】

活性な化合物は、滅菌条件下で、医薬上許容される担体およびいずれかの必要な保存剤、または必要に応じて緩衝液と混合することができる。

【0046】

50

本明細書中に記載された方法で用いる医薬組成物は製剤の方法のいずれかによって調製することができるが、全ての方法は、1以上の活性な化合物と1以上の担体または賦形剤とを一緒にする工程を含む。一般に、医薬組成物は、活性な化合物を1以上の医薬上許容される液体担体または微粉碎固体担体またはその双方と均一かつ緊密に混合し、次いで、必要であれば生成物を所望の形態に成型することによって調製される。

【0047】

通常使用される担体はトウモロコシデンプン、ラクトース、タルク、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ソルビトール、マイクロクリスタリンセルロース、マンニトール、ゼラチン、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、アルギネート、デキストラン、アカシアガム、カラヤガム、ローカストボーンガムのような天然もしくは合成ガムの1以上を含む。加えて、希釈剤、バインダー、滑沢剤、崩壊剤、着色およびフレーバー剤のような他の賦形剤を使用することができる。例えば、錠剤は、所望により、1以上の医薬上許容される賦形剤との圧縮または成型によって調製することができる。圧縮錠剤は、適当な機械にて、所望により、バインダー、滑沢剤、不活性希釈剤、界面活性剤または分散剤と混合してもよい、粉末または顆粒のような自由流動形態に有効成分を圧縮することによって調製することができる。成型された錠剤は、適当な機械にて、不活性な液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を成型することによって作成することができる。

10

【0048】

前記した通常の投与形態に加えて、治療的に有効な成分は、制御放出手段および／または送達デバイスによって投与して、成分または有効成分の1以上のいずれかの速度制御放出を供して、所望の治療効果を最適化することもできる。維持放出のための適当な投与形態は、活性な成分を含浸させ、そのような含浸された、またはカプセル化された多孔性ポリマーマトリックスを含有する錠剤形態またはカプセル剤に成型された、種々の崩壊速度または制御された放出のポリマーマトリックスの層を含有する層状錠剤を含む。

20

【0049】

「ポリマーマトリックス」は、薬物の放出速度を変調し、準安定薬物を安定化させるように本質的には働く。それらの多様性のため、ポリマーは、マトリックス送達システムのための選択材料を表す。ポリマーマトリックスは、例えば、経口送達、インプラント可能なシステム、組織エンジニアリング、DNA/RNA放出、インテリジェント送達システムおよびポリマー抱合で用いることができる。

30

【0050】

障害または疾患の急性または慢性予防、治療または管理における本明細書中に記載された1以上の化合物の予防または治療用量の大きさは、治療すべき疾患の重症度、および投与の経路に伴って変化するであろう。該用量および、おそらくは、投与の頻度もまた、個々の患者の年齢、体重および応答に従って変化するであろう。適当な合計日用量範囲は、当業者によって容易に決定することができる。

【0051】

MRAおよび β 2-アゴニストは約1:10ないし10:1の比率で存在させることができる。MRAおよび β 2-アゴニストは約1:1、2:1、1:2、1:3、3:1、1:5および5:1の比率でさえも存在させることができる。

40

【0052】

MRAおよびコルチコステロイドは約1:10ないし10:1の比率で存在させることができる。MRAおよびコルチコステロイドは約1:1、2:1、1:2、1:3、3:1、1:5および5:1の比率でさえも存在させることができる。

【0053】

MRAおよびp38 MAPキナーゼ阻害剤は、約1:10ないし10:1の比率で存在させることができる。MRAおよびp38 MAPキナーゼ阻害剤は約1:1、2:1、1:2、1:3、3:1、1:5および5:1の比率でさえも存在させることができる。

50

【0054】

MRAおよびPDE-I V阻害剤は約1:10ないし10:1の比率で存在させることができる。MRAおよびPDE-I V阻害剤は約1:1、2:1、1:2、1:3、3:1、1:5および5:1の比率でさえも存在させることができる。

【0055】

適当な投与量は、最適用量未満である小さな用量を用いて決定することができる。そのような小さな用量は、最適な効果に到達するまで徐々に増加させることができる。投与量は、所望ならば、分割し、分割用量として投与することができる。

【0056】

本発明は、自己免疫、炎症、またはアレルギー疾患を治療または予防する方法も提供する。該方法は、治療上有効量の本明細書中に記載された式I、IIまたはIIIの1以上のMRA、および1以上の β 2-アゴニスト、p38 MAPキナーゼ、PDE-I V阻害剤、コルチコステロイド、またはその混合物から選択される少なくとも1つのさらなる有効成分および、所望により、1以上の医薬上許容される担体、賦形剤または希釈剤を含む医薬組成物をそれを必要とする哺乳動物に投与することを含む。

【0057】

1つの具体例において、本明細書中に記載された医薬組成物の1以上の化合物を投与することを含む、自己免疫および／または炎症／アレルギー病または障害を治療または予防する方法が提供される。そのような自己免疫および／または炎症／アレルギー病または障害は、例えば、呼吸器系障害、喘息、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺病、百日咳、好酸球性肉芽腫、乾癬、および他の良性または悪性増殖性皮膚病、湿疹、炎症性腸病、内毒素性ショック、アナフィラキシーショック、ウマにおける蹄葉炎症、敗血性ショック、潰瘍性大腸炎、クローン病、心筋および脳の再還流負傷、炎症性関節炎、歯周炎、慢性糸球体腎炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、成人呼吸窮迫症候群、幼児呼吸窮迫症候群、移植体拒絶、鼻炎、掻痒、尿崩症、眼病炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、春季カタル、動脈再狭窄、オルセロ硬化症、アテローム性硬化症、神経原性炎症、疼痛、咳、慢性関節リュウマチ、骨粗鬆症、変形性関節症、炎症、強直性脊椎炎、移植体拒絶、移植片-対-宿主病、胃酸の過剰分泌、細菌、真菌誘導敗血症、ウイルス誘導敗血症、真菌誘導敗血症ショック、ウイルス誘導敗血症ショック、炎症媒介慢性組織変性、サイトカイン媒介慢性組織変性、変形性関節炎、癌、悪液質、筋肉消耗、鬱病記憶損傷、腫瘍成長、正常組織の癌侵入、橋本甲状腺炎（低活動性甲状腺）、グラベ病（過剰活動性甲状腺）、狼瘡および後天性免疫不全症候群を含む。

【0058】

いくつかの具体例において、自己免疫、炎症またはアレルギー障害を治療または予防する方法は、a) 治療上有効量の記載された1以上の化合物、および1以上の医薬上許容される担体、賦形剤または希釈剤を含む医薬組成物；およびb) 治療上有効量の1以上の β 2-アゴニスト、1以上のp38 MAPキナーゼ阻害剤、1以上のPDE-I V阻害剤、1以上のコルチコステロイドから選択される少なくとも1つの有効成分、および1以上の医薬上許容される担体、賦形剤または希釈剤を含む1以上の医薬組成物を、それを必要とする哺乳動物に同時または順次に投与することを含む。

【0059】

いくつかの具体例において、自己免疫、炎症またはアレルギー障害を治療または予防する方法は、a) 治療上有効量の本明細書中に記載された1以上の化合物、および1以上の医薬上許容される担体、賦形剤または希釈剤を含む医薬組成物；およびb) 治療上有効量の、1以上の抗コリン作動剤、1以上のドーパミンアゴニスト、1以上の抗アレルギー剤、1以上のPAFアンタゴニスト、1以上のロイコトリエンアンタゴニスト、1以上のEGFRキナーゼ阻害剤、1以上のさらなるムスカリン性受容体アンタゴニスト、またはその組合せから選択される少なくとも1つの有効成分、および1以上の医薬上許容される担体、賦形剤または希釈剤を含む1以上の医薬組成物をそれを必要とする哺乳動物に同時または順次に投与することを含む。

【0060】

本明細書中に記載されたMRA化合物は、それ自体で、あるいは当該分野で公知の他の活性なMRA化合物と組み合わせて用いることができる。本明細書中に記載されたMRA化合物は、他の医薬上活性な物質と組み合わせて用いることもできる。これらは、例えば、1以上の抗コリン作動剤、ドーパミンアゴニスト、抗アレルギー剤、PAFアンタゴニスト、ロイコトリエンアンタゴニスト、EGFRキナーゼ阻害剤、MRA、またはその混合物であってよい。

【0061】

適当な抗コリン作動剤は、限定されるものではないが、当該分野で知られた抗コリン作動剤、ならびに所望によりその水和物および溶媒和物形態の、チオトロピウム塩、イプラトロピウム塩、オキシトロピウム塩、WO 02/32899に開示された1以上の化合物の塩；トロペノールN-メチル-2, 2-ジフェニルプロピオネート、スコピンN-メチル-2, 2-ジフェニルプロピオネート、スコピンN-メチル-2-フルオロ-2, 2-ジフェニルアセテート、およびトロペノールN-メチル-2-フルオロ-2, 2-ジフェニルアセテート；ならびにWO 02/32898に開示された化合物の塩；トロペノールN-メチル-3, 3', 4, 4'-テトラフルオロベンジレート、スコピンN-メチル-3, 3', 4, 4'-テトラフルオロベンジレート、スコピンN-メチル-4, 4'-ジクロロベンジレート、スコピンN-メチル-4, 4'-ジフルオロベンジレート、トロペノールN-メチル-3, 3'-ジフルオロベンジレート、スコピンN-メチル-3, 3'-ジフルオロベンジレート、およびトロペノールN-エチル-4, 4'-ジフルオロベンジレートを含む。塩は、例えば、塩化物、臭化物、およびメタンスルホン酸塩を含めた前記したカチオンおよびアニオンを含む。いくつかの具体例において、塩は、そのような化合物の臭化物またはメタンスルホン酸塩を含む。

【0062】

適当な抗コリン作動剤は、限定されるものではないが、当該分野で公知の抗コリン作動剤、ならびに1以上の臭化チオトロピウム、臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、トロペノール2, 2-ジフェニルプロピオネートメトブロマイド、スコピン2, 2-ジフェニルプロピオネートメトブロマイド、スコピン2-フルオロ-2, 2-ジフェニルアセテートメトブロマイド、トロペノール2-フルオロ-2, 2-ジフェニルアセテートメトブロマイド、トロペノール3, 3', 4, 4'-テトラフルオロベンジレートメトブロマイド、スコピン3, 3', 4, 4'-テトラフルオロベンジレートメトブロマイド；スコピン4, 4'-ジクロロベンジレートメトブロマイド、スコピン4, 4'-ジフルオロベンジレートメトブロマイド、トロペノール3, 3'-ジフルオロベンジレートメトブロマイド、スコピン3, 3'-ジフルオロベンジレートメトブロマイド、トロペノール4, 4'-ジフルオロベンジレートエチルプロマイドまたはその混合物を含む。いくつかの具体例において、抗コリン作動剤は、1以上の臭化チオトロピウム、臭化イプラトロピウム、トロペノール2, 2-ジフェニルプロピオネートメトブロマイド、スコピン2, 2-ジフェニルプロピオネートメトブロマイド、スコピン2-フルオロ-2, 2-ジフェニルアセテートメトブロマイド、トロペノール2-フルオロ-2, 2-ジフェニルアセテートメトブロマイドまたはその混合物を含む。

【0063】

適当なコルチコステロイドは、限定されるものではないが、当該分野で公知のコルチコステロイド、ならびに1以上のフルニゾリド、ベクロメタゾン、トリアムシノロン、ブデソニド、フルチカゾン、モメタゾン、シクレソニド、ロフレボニド、GW 215864、KSR 592、ST-126、デキサメタゾンまたはその混合物を含む。いくつかの具体例において、コルチコステロイドは1以上のフルニゾリド、ベクロメタゾン、トリアムシノロン、ブデソニド、フルチカゾン、モメタゾン、シクレソニド、デキサメタゾンまたはその混合物から；1以上のブデソニド、フルチカゾン、モメタゾン、シクレソニド、またはその混合物から選択することができ、およびフルチカゾンであり得る。適当なコルチコステロイドは、例えば、ナトリウム塩、スルホ安息香酸塩、リン酸塩、イソニコチン

10

20

30

40

50

酸エステル、酢酸塩、プロピオン酸塩、リン酸二水素塩、パルミチン酸塩、ピバル酸塩、またはフロ酸エステルを含めたその塩またはその誘導体を含む。いくつかの具体例において、コルチコステロイドはそれらの水和物の形態である。

【0064】

適当なPDE-I V阻害剤は、限定されるものではないが、当該分野で公知のPDE-I V阻害剤、ならびにWO 2005/021515および同時係属インド特許出願第303/DEL/2005号に開示された1以上の化合物、前記で開示した化合物；ならびに1以上のエンプロフィリン、ロフルミラスト、アリフロ、Bay-198004、CP-325, 366、BY343、D-4396 (Sch-351591)、V-11294A、Z-15370、AWD-12-281；またはその混合物を含む。いくつかの具体例において、適当なPDE-I V阻害剤は、1以上のエンプロフィン、ロフルミラスト、アリフロ、Z-15370、AWD-12-281、WO 2005/021515および同時係属インド特許出願第303/DEL/2005号に開示された化合物、またはその混合物から選択することができる。他の具体例において、適当なPDE-I V阻害剤はAWD-12-281であり得る。PDE-I V阻害剤は、存在し得る、そのいずれかの医薬上許容される酸付加塩を含むことができる。医薬上許容される塩は塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、酢酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、またはマレイン酸の塩から選択することができる。いくつかの具体例において、該塩は酢酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、およびメタンスルホン酸塩から選択することができる。

10

20

【0065】

適当なドーパミンアゴニストは、限定されるものではないが、当該分野で公知のドーパミンアゴニスト、ならびに1以上のプロモクリプチン、カベルゴリン、 α -ジヒドロエルゴクリプチン、リスリド、ペルゴリド、プラミペキソール、ロキシンドール、ロピニロール、タリペキソール、テルグリド、ビオザン、またはその混合物を含む。いくつかの具体例において、適当なドーパミンアゴニストは、1以上のプラミペキソール、タリペキソール、ビオザンまたはその混合物から選択することができる。ドーパミンアゴニストは、存在し得る、医薬上許容される酸付加塩およびその水和物を含む。医薬上許容される酸付加塩は塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、酢酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、およびマレイン酸の塩から選択することができる。

30

【0066】

適当な抗アレルギー剤は、限定されるものではないが、当該分野で公知の抗アレルギー剤、ならびに1以上のエピナスチン、セチリジン、アゼラスチン、フェキソフェナジン、レボカバスチン、ロラタジン、ミゾラスチン、ケトチフェン、エメダスチン、ジメチンデン、クレマスチン、バミピン、ヘキサクロロフェニラミン、フェニラミン、ドキシラミン、クロロフェノキサミン、ジメンヒドリネート、ジフェンヒドラミン、プロメタジン、エバスチン、デスロラタジン、メクリジンまたはその混合物を含む。いくつかの具体例において、適当な抗アレルギー剤は1以上のエピナスチン、セチリジン、アゼラスチン、フェキソフェナジン、レボカバスチン、ロラタジン、エバスチン、デスロラタジン、ミゾラスチンまたはその混合物；ならびにエピナスチン、デスロラタジンまたはその混合物から選択することができる。抗アレルギー剤は、存在し得る医薬上許容される酸付加塩を含む。

40

【0067】

適当なPAFアンタゴニストは、限定されるものではないが、当該分野で公知のPAFアンタゴニスト、ならびに1以上の4-(2-クロロフェニル)-9-メチル-2-[3-(4-モルホリニル)-3-プロパノン-1-イル]-6H-チエノ[3, 2-f][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3- α][1, 4]ジアゼピン、6-(2-クロロフェニル)-8, 9-ジヒドロ-1-メチル-8-[(4-モルホリニル)カルボニル]-4H, 7H-シクロペンタ[4. 5]チエノ[3, 2-f][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][1, 4]ジアゼピンまたはその混合物を含む。

【0068】

50

適当な E G F R キナーゼ阻害剤は、限定されるものではないが、当該分野で公知の E G F R キナーゼ阻害剤、ならびに 1 以上の 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-(2-{4-[(S)-(2-オキソテトラヒドロフラン-5-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}-エトキシ)-6-[(ビニルカルボニル)アミノ]キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[4-(S)-6-メチル-2-オキソモルホリン-4-イル]ブチルオキシ]-6-[(ビニルカルボニル)アミノ]キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[4-(R)-6-メチル-2-オキソモルホリン-4-イル]ブチルオキシ]-6-[(ビニルカルボニル)アミノ]キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[2-(S)-6-メチル-2-オキソモルホリン-4-イル)エトキシ]-6-[(ビニルカルボニル)アミノ]キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[(4-{N-[2-(エトキシカルボニル)エチル]-N-[(エトキシカルボニル)メチル]-アミノ}-1-オキソ-2-ブテン-1-イル)アミノ]-7-シクロプロピルメトキシキナゾリン、4-[(R)-(1-フェニルエチル)アミノ]-6-{[4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシキナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[3-(モルホリン-4-イル)プロピルオキシ]-7-メトキシキナゾリンまたはその混合物を含む。E G F R キナーゼ阻害剤は、存在し得る、その医薬上許容される酸付加塩を含む。医薬上許容される酸付加塩は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、酢酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、またはマレイン酸の塩を含む。例えば、E G F R キナーゼ阻害剤の塩は、酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、およびメタンスルホン酸の塩から選択することができる。

10

20

【0069】

適当な p 3 8 キナーゼ阻害剤は、限定されるものではないが、当該分野で公知の p 3 8 キナーゼ阻害剤、ならびに 1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)ナフタレン-1-イル]尿素；1-[5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-(1-オキソチオモルホリン-4-イル)エトキシ)ナフタレン-1-イル]尿素；1-[5-tert-ブチル-2-(2-メチルピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-ピリジン-4-イルエトキシ)ナフタレン-1-イル]尿素；1-[5-tert-ブチル-2-(2-メトキシピリジン-5-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)ナフタレン-1-イル]尿素；1-[5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル]-3-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)ナフタレン-1-イル]尿素またはその混合物（同時係属米国特許出願第 60/605,344 号に開示）；4-[7-オキソ-8-(テトラヒドロピラン-4-イル)-6-オ-トリル-7,8-ジヒドロ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミノ]-ペペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル；2-(ピペリジン-4-イルアミノ)-8-(テトラヒドロピラン-4-イル)-6-オ-トリル-8H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オンの塩酸塩；2-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルアミノ)-8-(テトラヒドロピラン-4-イル)-6-オ-トリル-8H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；2-(1-ベンジル-ピペリジン-4-イルアミノ)-8-(テトラヒドロピラン-4-イル)-6-オ-トリル-8H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；2-(1-メチル-ピペリジン-4-イルアミノ)-8-(テトラヒドロピラン-4-イル)-6-オ-トリル-8H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；2-(4-メチル-ピペラジン-1-イルアミノ)-8-(テトラヒドロピラン-4-イル)-6-オ-トリル-8H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン；4-[6-(2-クロロフェニル)-7-オキソ-8-(テトラヒドロピラン-4-イル)-7,8-ジヒドロ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル

30

40

50

アミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 - t e r t - ブチルエステル ; 2 - (ピペリジン - 1 - イルアミノ) - 8 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - 6 - o - トリル - 8 H - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン ; 2 - シクロブチルアミノ - 8 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - 6 - o - トリル - 8 H - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン ; 2 - (1 - アセチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - 8 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - 6 - o - トリル - 8 H - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン ; 2 - (1 - ベンゾイル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - 8 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - 6 - o - トリル - 8 H - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン ; 2 - (1 - ベンゾイル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - 8 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - 6 - o - トリル - 8 H - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン ; 4 - [7 - オキソ - 8 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - 6 - o - トリル - 7 , 8 - ジヒドロ - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 (4 - フルオロ - フェニル) - アミド ; 2 - (1 - エタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - 8 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - 6 - o - トリル - 8 H - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン ; 4 - [7 - オキソ - 8 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - 6 - o - トリル - 7 , 8 - ジヒドロ - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペリジン - 1 - カルボチオン酸 (4 - フルオロ - フェニル) - アミド ; 4 - [7 - オキソ - 8 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - 6 - o - トリル - 7 , 8 - ジヒドロ - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミド ; 2 - [4 - (プロパン - 2 - スルホニル) - ピペラジン - 1 - イルアミノ] - 8 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - 6 - o - トリル - 8 H - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - オン ; 4 - [7 - オキソ - 8 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - 6 - o - トリル - 7 , 8 - ジヒドロ - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペラジン - 1 - カルボン酸プロピルアミド ; 4 - [7 - オキソ - 8 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - 6 - o - トリル - 7 , 8 - ジヒドロ - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 ((R) - 1 , 2 - ジメチル - プロピル) - アミド ; 4 - [7 - オキソ - 8 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - 6 - o - トリル - 7 , 8 - ジヒドロ - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペラジン - 1 - カルボン酸シクロヘキシルアミド ; 4 - [7 - オキソ - 8 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - 6 - o - トリル - 7 , 8 - ジヒドロ - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 (4 - フルオロ - フェニル) - アミド ; 4 - [7 - オキソ - 8 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - 6 - o - トリル - 7 , 8 - ジヒドロ - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ] - ピペラジン - 1 - カルボン酸シクロペンチルメチル - アミド ; 同時係属米国特許出願第 6 0 / 5 9 8 6 2 1 号および第 6 0 / 6 3 0 , 5 1 7 号およびインド特許出願第 1 0 9 8 / D E L / 2 0 0 号および第 2 1 1 / D E L / 2 0 0 号に開示された 1 以上の化合物 ; またはその混合物を含む。p 3 8 キナーゼ阻害剤は、存在し得る、医薬上許容される酸付加塩を含む。医薬上許容される塩は塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、酢酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、およびマレイン酸の塩から選択することができる。

【 0 0 7 0 】

適当なムスカリン性受容体アンタゴニストは、ムスカリンコリン作動性受容体の活性化を直接的にまたは間接的にブロックする物質を含む。その例は、限定されるものではないが、第四級アミン (例えば、メタンテリン、イプラトロピウム、プロパンテリン) 、第三級アミン (例えば、ジシクロミン、スコポラミン) および三環アミン (例えば、テレンゼピン) を含む。

【 0 0 7 1 】

他の適当なムスカリン性受容体アンタゴニストは (M e r c k からの C O G E N T I N として商業的に入手可能な) ベンズトロピン、ヘキサヒドロ - シラ - ジフェニルドール塩酸塩 (L a m b r e c h t e t a l . , T r e n d s i n P h a r m a c o l .

10

20

30

40

50

Sci., 10 (Suppl): 60 (1989) に開示された HHSID 塩酸塩)、(+/-)-3-キヌクリジニルキサンテン-9-カルボキシレートヘミオキサレート (QNX-ヘミオキサレート; Birdsall et al., Trends in Pharmacol. Sci., 4: 459 (1983)、テレンゼピンニ塩酸塩 (Coruzzi et al., Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 302: 232 (1989); および Kawashima et al., Gen. Pharmacol., 21: 17 (1990)) およびアトロピンを含む。

【発明を実施するための最良の形態】

【0072】

本発明をその特別な具体例にて記載してきたが、ある種の修飾および同等物は当業者に明らかであり、本発明の範囲内に含まれる。実施例は開示の特別な態様を説明するために掲げられるものであり、特許請求の範囲によって定義される本発明の範囲を制限するものではない。

【0073】

実施例

生物学的アッセイ方法:

実施例 1 「PDE-IV 阻害剤」と組み合わせた「MRA」の効率を評価するためのインビトロ機能アッセイ

動物および麻酔:

モルモット (400 ないし 600 gm) を調達し、麻酔 (ナトリウムペントバルビタール、300 mg/kg 腹腔内) 下で気管を取り出し、直ちに氷冷クレブス・ヘンセライト緩衝液中に維持した。インドメタシン (10 μ M) を KH 緩衝液全体に存在させて、気管支活性プロスタノイドの形成を妨げた。

【0074】

気管実験:

接着性筋膜の組織を取り出し、(各ストリップ中にはば 4 ないし 5 の気管輪を伴う) 同等サイズのストリップに切断した。注意深く擦ることによって上皮を取り除き、平滑筋に対する損傷を最小化させた。気管を平滑筋バンドを無傷に保ちつつ中央-背側表面に沿って開き、一連の横方向切断物を、それらが調製物を完全に横に切開しないように、別の側から作成した。切断された輪の対向端を糸の助けを借りて結んだ。該組織を、1 gm の基礎張力にて、37°C に維持され、カルボゲンを通気した 10 ml のクレブス・ヘンセライト緩衝液を含有する単離された組織の浴中に設置した。該緩衝液を約 1 時間に 4 ないし 5 回交換した。組織の平衡を、安定化のために 1 時間行った。1 時間後、組織を 1 μ M カルバコールで調べた。2 つの同様な連続的応答が得られるまで、これを 2 ないし 3 回の洗浄毎に反復した。安定化の最後に、1 μ M カルバコールでの組織の収縮に先立って、組織を MRA/ビークルの準最適用量で 20 分間インキュベートした。安定化された発生した張力/応答に対する PDE-IV 阻害剤 [10⁻⁹M ないし 10⁻⁴M] の弛緩剤活性を引き続いて評価した。組織の収縮応答を、Powerlab データ収集システムまたは Grass ポリグラフいずれかで記録した (モデル 7)。弛緩は最大カルバコール応答のパーセンテージとして表し、EC₂₅ を、1 μ M カルバコールに対して最大弛緩の 25% を生じる濃度として計算した。処理および対照組織の間のパーセント弛緩を、非-パラメータ不対 t-検定を用いて比較した。<0.05 の p 値は、統計学的に有意であると考えられる。

【0075】

カルバコールでの収縮前の 1 nM における C No. 66 での組織のプレインキュベーションは、C No. 124 aa、ロフルミラストおよびロリプラムの引き続いての弛緩剤活性を増強した。これは、C No. 124 aa についての 4.40 から 5.53 への (p<0.05)、および C No. 66 の存在下におけるロフルミラストについての 4.46 から 6.25 への (p<0.01) -log [EC₂₅] 値のわずかではあるが有意なシフトから明らかであった。C No. 66 の存在下におけるロリプラムについての応答の有意な増強はなかった (p>0.05)。

【 0 0 7 6 】

【 表 1 】

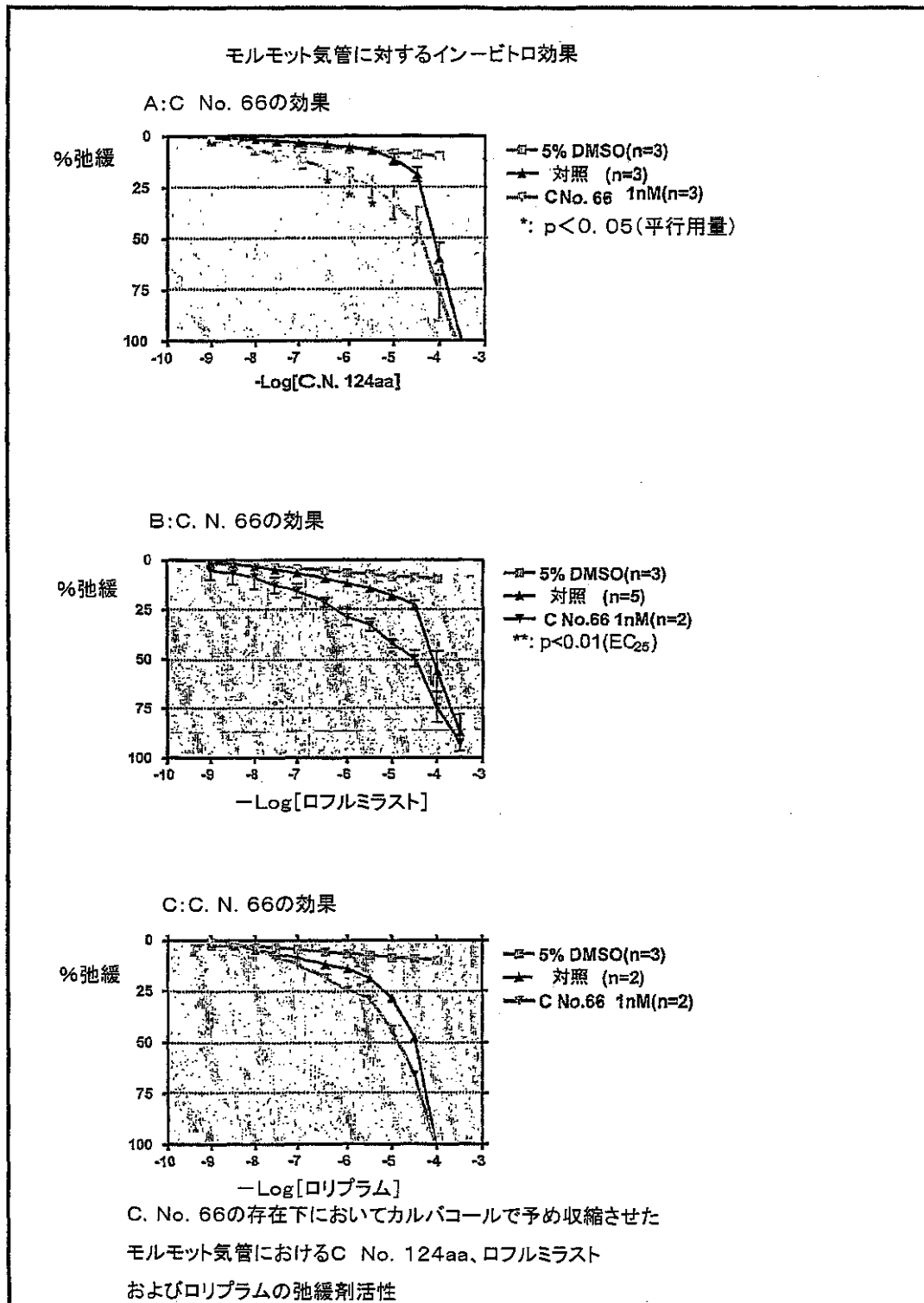
処理	張力 (gm)		- Log [EC ₂₅]	EC ₂₅ (μ M)
	カルバコール 負荷前	カルバコール 負荷後		
C No. 124aa (n=3)	1.84 $\pm$ 0.32	1.99 $\pm$ 0.40	4.40	41.8
C No. 66 (1nM)+ C No. 124aa (n=3)	2.43 $\pm$ 0.38	2.25 $\pm$ 0.19	5.53	9.8*
ロリプラム (n=2)	1.24 $\pm$ 0.04	1.16 $\pm$ 0.30	5.25	7.6
C No. 66 (1nM)+ロリプラム (n=2)	1.15 $\pm$ 0.23	1.23 $\pm$ 0.29	6.00	1.1 ^{ns}
ロフルミラスト (n=5)	1.38 $\pm$ 0.22	1.57 $\pm$ 0.22	4.46	44.2
C No. 66 1nM)+ロフルミラスト (n=2)	1.39 $\pm$ 0.32	1.33 $\pm$ 0.30	6.25	0.66 [@]

表 1 : カルバコールで予め収縮させたモルモット摘出気管を弛緩させる化合物の能力
 n : 実験の数 ; * ; (P < 0 . 0 5) v s 1 4 0 1 6 ; n s : (p > 0 . 0 5) v s
 ロリプラム ; @ : (p < 0 . 0 1) v s ロフルミラスト

C No. 66 および C No. 1 2 4 a a は、各々、化合物番号 6 6 および 1 2 4 a a
 をいう。

10

20



10

20

30

40

【0077】

実施例 2

PDE-I V阻害剤と組み合わせてMRAの効率を見積もるためのインービボアッセイ薬物処理:

MRA (1 ng/kg ないし 1 mg/kg) および PDE-I V阻害剤 (1 ng/kg ないし 1 mg/kg) を、単独で、あるいは組み合わせて、麻酔下で気管内に浸透させた。

【0078】

方法:

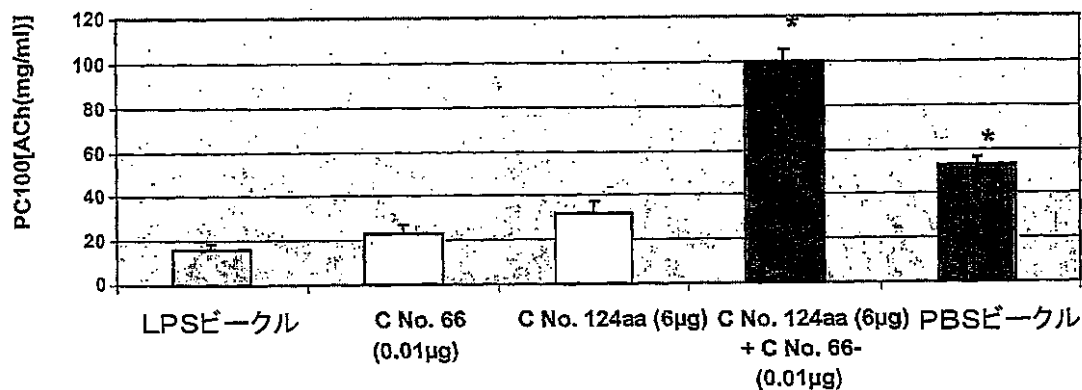
50

200±20 gmの体重のWistarラットを本研究で用いた。ラットは食物および水に自由に取れるようにした。実験の日に動物をリポ多糖 (LPS, 100 μg/ml) に40分間暴露した。ビークル処理ラットの1つの群をリン酸緩衝化生理食塩水 (PBS) に40分間暴露した。LPS/PBS暴露から2時間後に、動物を全身プレチスモグラフ (Buxco Electronics, USA) の内側に置き、ラットのPenh値 (気道抵抗の指標) がPBS単独で見られた値 (PC-100) の2倍に到達するまで、PBS、または増大させる濃度のアセチルコリン (1、6、12、24、48および96 mg/ml) に暴露した。Biosystem XAソフトウェア (Buxco Electronics, USA) を用いて呼吸器系パラメータをオンラインで記録した。いずれかの選択された用量のアセチルコリンにおけるPenhを、PBS応答のパーセントとして表し、非線形回帰分析を用いて、PC100 (PBS値の2倍) 値を計算した。

10

【0079】

以下に記載するグラフから理解できるムスカリン性受容体アンタゴニスト (MRA) とPDE4阻害剤との組合せで相乗効果が観察された。



20

- ・ C No. 66とは化合物No. 66をいう。
- ・ C No. 124aaとは化合物No. 124aaをいう
- ・ C No. 124aa (PDEIV阻害剤) - 6 μgおよびC No. 66 (MRA) - 10 ngの組合せの結果、相乗効果が得られる。

30

【0080】

実施例 3

コルチコステロイドと組み合わせたMRAの効果を見積もるためのインービボアッセイオボアルブミンは初期相気管支収縮および気道炎症を誘導した：

モルモットを、腹腔内注射された50 μgのオボアルブミンおよび10 mgの水酸化アルミニウムで0、7および14日に感作させる。19および20日に、モルモットを0.1 % w/v オボアルブミンまたはPBSに10分間暴露し、および21日に30分間1 % オボアルブミンに暴露した。モルモットをテスト化合物または標準またはビークルで、19日から毎日1回処理し、4日間継続した。

40

【0081】

オボアルブミンは初期相気管支収縮を誘導した。

21日に、薬物またはビークルを投与した後に、基礎呼吸器系パラメータを、全身プレチスモグラフ (Biosystem XAソフトウェア, Buxco Electronics, USA) を用いて記録し、続いて、1 % オボアルブミン/PBSで10分間継続して調べた。基礎呼吸器系パラメータを記録するために、10の連続1分の読みを平均する。各1分の読みは、60秒持続において取られた各幅の平均を表す。PBS/オボアルブミンに続き、負荷データを120分間記録し、これは、1分離した120の記録を表すも

50

のであった。各1分の記録は1分における全ての幅の平均である。いずれかの選択された時点の負荷後におけるPenHを基礎応答のパーセントとして表現する。GraphPadプリズムソフトウェア（GraphPad Software Inc. USA）を用いてこれらの値を時間に対してプロットし、曲線下面積（AUC）を計算する。以下の式を用いてパーセント阻害を計算する。

【0082】

【数1】

$$\text{パーセント阻害} = \frac{\text{AUC}_{\text{OVA}} - \text{AUC}_{\text{TEST}}}{\text{AUC}_{\text{OVA}} - \text{AUC}_{\text{PBS}}} \times 100$$

10

式中、

AUC_{OVA} = オボアルブミンを負荷したビークル処理群におけるAUC

AUC_{TEST} = テスト化合物の与えられた用量で処理した群におけるAUC

AUC_{PBS} = PBSを負荷したビークル処理群におけるAUC

【0083】

オボアルブミンは気道炎症を誘導した。

最終オボアルブミン負荷24時間後に、ハンクス平衡塩溶液（HBSS）を用いてBALを行う。収集された洗液を4℃にて3000rpmで5分間遠心する。ペレットを集め、1mlのHBSSに再懸濁させる。合計白血球カウントを再懸濁させた試料で行う。懸濁の一部を細胞遠心し、分別白血球カウントのためにレイシュマン染色で染色する。合計白血球および好酸球カウントを細胞カウントとして表す（百万細胞/BALのml）。好酸球は合計白血球カウントのパーセントとしても表される。％阻害は以下の式を用いて計算される。

20

【0084】

【数2】

$$\% \text{阻害} = \frac{\text{Eos}_{\text{OVA}} - \text{Eos}_{\text{TEST}}}{\text{Eos}_{\text{OVA}} - \text{Eos}_{\text{CON}}} \times 100$$

30

式中、

Eos_{OVA} = オボアルブミンを負荷されたビークル処理群における好酸球のパーセンテージ

Eos_{TEST} = 与えられた用量のテスト化合物で処理された群における好酸球のパーセンテージ

Eos_{CON} = PBSを負荷されたビークル処理群における好酸球のパーセンテージ

【0085】

実施例4 p38 MAPキナーゼ阻害剤と組み合わせた「MRA」の効果を評価するためのインビボアッセイ

リポ多糖（LPS）は気道過敏（AHR）および好中球増加症を誘導した：

40

【0086】

薬物治療：

MRA（1ng/kgないし1mg/kg）およびp38 MAPキナーゼ阻害剤（1ng/kgないし1mg/kg）は、単独で、または組み合わせて、麻酔下で気管内に浸透させた。

【0087】

方法：

200±20gmの体重の雄Wistarラットを本研究で用いる。ラットは自由に食料および水を取れるようにする。実験の日に、動物をリポ多糖（LPS, 100μg/ml）で40分間暴露する。ビークル処理ラットの1つの群をリン酸緩衝化生理食塩水（P

50

BS) に40分間暴露する。LPS/PBS暴露から2時間後に、動物を全身プレシスモグラフ (Buxco Electronics, USA) の内部に置き、ラットのPenh値 (気道抵抗の指標) がPBS単独で見られる値 (PC-100) の2倍に到達するまで、PBSまたは増大させるアセチルコリン (1、6、12、24、48および96 mg/ml) エアロゾルに暴露する。呼吸器系パラメータを、Biosystem XAソフトウェア (Buxco Electronics, USA) を用いてオンラインで記録する。アセチルコリンのいずれかの選択された用量において、PenhはPBS応答のパーセントとして表され、非線形回帰分析を用い、PC100 (PBS値の2倍) 値を計算する。パーセント阻害は以下の式を用いて計算する。

【0088】

【数3】

$$\% \text{阻害} = \frac{\text{PC100}_{\text{LPS}} - \text{PC100}_{\text{TEST}}}{\text{PC100}_{\text{LPS}} - \text{PC100}_{\text{PBS}}} \times 100$$

式中、

PC100_{LPS} = LPSを負荷したビークル処理群におけるPC100

PC100_{TEST} = 与えられた用量のテスト化合物で処理した群におけるPC100

PC100_{PBS} = PBSを負荷したビークル処理群におけるPC100

【0089】

気道過敏応答を記録した後直ちに、動物を解剖し、気管支肺胞洗浄 (BAL) を行う。集めた洗浄液を3000 rpmにて4℃で5分間遠心する。ペレットを集め、1 mlのHBSに再懸濁させる。合計白血球カウントを再懸濁させた試料で行う。懸濁物の一部を細胞遠心し、分別白血球カウントのためにレイシュマン染色で染色する。合計白血球および好中球カウントを細胞カウントとして表す (百万細胞/BALのml)。以下の式を用いてパーセント阻害を計算する。

【0090】

【数4】

$$\% \text{阻害} = \frac{\text{NC}_{\text{LPS}} - \text{NC}_{\text{TEST}}}{\text{NC}_{\text{LPS}} - \text{NC}_{\text{PBS}}} \times 100$$

式中、

NC_{LPS} = LPSを負荷したビークル処理群における好中球のパーセンテージ

NC_{TEST} = 与えられた用量のテスト化合物で処理した群における好中球のパーセンテージ

NC_{PBS} = PBSを負荷したビークル処理群における好中球のパーセンテージ

パーセント阻害データを用いて、Graph Pad Prismソフトウェア (Graphpad Software Inc., USA) を用いてED₅₀値を計算する。

【0091】

実施例5 β₂-アゴニストと組み合わせた「MRA」の効率を評価するためのインービボアッセイ

薬物処理：

MRA (1 ng/kg ないし 1 mg/kg) および長作用β₂アゴニストを、単独で、または組み合わせて、麻酔下で気管内に浸透させる。

【0092】

方法

Wistarラット (250ないし350 gm) またはbalb/Cマウス (20ないし30 gm) を全身プレシスモグラフ (Buxco Electronics, USA

10

20

30

40

50

）のボディボックスに入れて、気管支収縮を誘導する。動物をボディボックス中に馴化させ、PBS（アセチルコリンのためのブークル）またはアセチルコリン（すなわち24、48、96、144、384、および768mg/ml）での各々2分間の持続の、連続負荷を与える。Biosystem XAソフトウェア（Buxco Electronics, USA）を用いて、呼吸器系パラメータを3分間オンラインで記録する。2分間のギャップを動物に許して回復させ、次いで、次のより高い用量のアセチルコリン（ACh）を負荷させる。ラットのPenhがPBS負荷で観察された値（PC-100）の2倍に到達するまで、この工程を反復する。PBS/ACh負荷に続き、各ラット/マウスにおけるPenh値（気道抵抗の指標）がPBSおよび異なる用量のAChの存在下で得られる。AChのいずれかの選択された用量においてPenhはPBS応答のパーセントとして表される。このように計算されたPenh値をGraph Pad Prismソフトウェア（Graphpad Software Inc., USA）に供給し、非線形回帰分析を用い、PC100（PBS値の2倍）値を計算する。以下の式を用いてパーセント阻害を計算する。

【0093】

【数5】

$$\text{パーセント阻害} = \frac{PC100_{\text{TEST}} - PC100_{\text{CON}}}{768 - PC100_{\text{CON}}} \times 100$$

10

20

式中、

PC100_{CON} = ブークル処理群におけるPC100

PC100_{TEST} = 与えられた用量のテスト化合物で処理された群におけるPC100

768 = は用いたアセチルコリンの最大量である。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2006/002930

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/401 A61P11/00 A61P37/00		
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) A61K		
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.
Y	US 2002/052312 A1 (REISS THEODORE F [US] ET AL) 2 May 2002 (2002-05-02) paragraph [0008] claims 1,11	1-3
Y	US 2004/209916 A1 (RICHARDS IVAN MICHAEL [US] ET AL) 21 October 2004 (2004-10-21) claims 1-13	1-3
Y	WO 02/053564 A2 (ALMIRALL PRODESFARMA AG [CH]; PRAT QUINONES MARIA [ES]; FERNANDEZ FORN) 11 July 2002 (2002-07-11) claim 36	1-3
Y	WO 2004/089364 A (RANBAXY LAB LTD [IN]; SALMAN MOHAMMAD [US]; MEHTA ANITA [US]; SARMA PA) 21 October 2004 (2004-10-21) claims 1-5	1-3
-/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
15 January 2007		06/02/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Renard, Delphine

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2006/002930

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/005252 A (RANBAXY LAB LTD [IN]; SALMAN MOHAMMAD [IN]; MEHTA ANITA [US]; SARMA PA) 15 January 2004 (2004-01-15) claims 1,6-8	1-3
Y,P	WO 2006/003587 A2 (RANBAXY LAB LTD [IN]; RAO KORLAPATI VENKATESWARA [IN]; KARATGI PRADEEP) 12 January 2006 (2006-01-12) page 1	1-3
Y,P	WO 2006/064304 A (RANBAXY LAB LTD [IN]; SALMAN MOHAMMAD [US]; KUMAR NARESH [IN]; YADAV G) 22 June 2006 (2006-06-22) claims 1-10	1-3
E	WO 2006/117754 A (RANBAXY LAB LTD [IN]; SALMAN MOHAMMAD [US]; KUMAR NARESH [IN]; KAUR KI) 9 November 2006 (2006-11-09) claims 1-5	1-3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2006/002930

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002052312	A1	02-05-2002	NONE
US 2004209916	A1	21-10-2004	NONE
WO 02053564	A2	11-07-2002	AR 032072 A1 22-10-2003 AT 334128 T 15-08-2006 BG 107950 A 31-03-2004 BR 0116624 A 23-12-2003 CA 2433128 A1 11-07-2002 CN 1487938 A 07-04-2004 CZ 20031812 A3 12-05-2004 DK 1353919 T3 20-11-2006 EE 200300312 A 15-10-2003 EP 1353919 A2 22-10-2003 HK 1055739 A1 10-11-2006 HU 0303524 A2 28-01-2004 JP 2004517123 T 10-06-2004 MX PA03005862 A 08-09-2005 NO 20033002 A 30-06-2003 NZ 526674 A 24-03-2005 PL 363807 A1 29-11-2004 RU 2003123120 A 10-01-2005 SK 7992003 A3 03-08-2004 UA 75626 C2 15-09-2003 US 2004072863 A1 15-04-2004 ZA 200305008 A 08-11-2004
WO 2004089364	A	21-10-2004	AU 2004228452 A1 21-10-2004 AU 2004228760 A1 21-10-2004 BR PI0409302 A 11-04-2006 CA 2521989 A1 21-10-2004 CA 2522071 A1 21-10-2004 CN 1795176 A 28-06-2006 CN 1794985 A 28-06-2006 EP 1626957 A1 22-02-2006 WO 2004089900 A1 21-10-2004 JP 2006522787 T 05-10-2006 JP 2006522788 T 05-10-2006
WO 2004005252	A	15-01-2004	AT 342253 T 15-11-2006 AU 2002345266 A1 23-01-2004 AU 2003226579 A1 23-01-2004 BR 0215801 A 10-05-2005 BR 312572 A 10-05-2005 CA 2491998 A1 15-01-2004 CA 2492121 A1 15-01-2004 CN 1668585 A 14-09-2005 CN 1681784 A 12-10-2005 EP 1546099 A2 29-06-2005 EP 1551803 A1 13-07-2005 WO 2004004629 A2 15-01-2004 JP 2006502985 T 26-01-2006 JP 2005535655 T 24-11-2005 MX PA05000434 A 19-04-2005 MX PA05000435 A 19-04-2005 NZ 537585 A 28-07-2006 US 2006111425 A1 25-05-2006 US 2007004791 A1 04-01-2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2006/002930

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006003587	A2	12-01-2006	NONE
WO 2006064304	A	22-06-2006	NONE
WO 2006117754	A	09-11-2006	NONE

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P 31/12	
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	

(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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ダスティダール, スナンダ, ジー.

インド国 デリー, ニュー デリー 1 1 0 0 4 4, サリータ ビハル, ビー 1 3 8

(72)発明者 シルマラ, ラジクマール

インド国 デリー, ニュー デリー 1 1 0 0 1 8, ビカス プリ, ナビユク アダルシ アパートメント, 3 6 エー

(72)発明者 マルホトラ, シバニ

インド国 デリー, ニュー デリー 1 1 0 0 0 8, ウェスト パテル ナガール, セカンド フロア, 2 8 / 6 3

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB08 BB09 CC12 CC76 DD08 EE01
 4C084 AA19 AA20 AA23 AA24 MA02 NA14 ZA15 ZA33 ZA34 ZA36
 ZA59 ZA66 ZA89 ZB05 ZB07 ZB08 ZB11 ZB13 ZB26 ZB33
 ZC20
 4C086 AA01 AA02 BC10 BC17 GA02 GA07 GA08 MA01 MA04 NA14
 ZA36 ZA59 ZA66 ZA89 ZB05 ZB07 ZB08 ZB11 ZB13 ZB33
 ZC20