

(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2007-527900
(P2007-527900A)

(43) 公表日 平成19年10月4日(2007.10.4)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 221/12 (2006.01)	C07D 221/12 C S P	4C034
A61P 1/04 (2006.01)	A61P 1/04	4C086
A61P 9/04 (2006.01)	A61P 9/04	
A61P 11/00 (2006.01)	A61P 11/00	
A61P 11/02 (2006.01)	A61P 11/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 63 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-502342 (P2007-502342)
 (86) (22) 出願日 平成17年3月9日 (2005.3.9)
 (85) 翻訳文提出日 平成18年8月29日 (2006.8.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2005/051052
 (87) 国際公開番号 W02005/087744
 (87) 国際公開日 平成17年9月22日 (2005.9.22)
 (31) 優先権主張番号 04100988.7
 (32) 優先日 平成16年3月10日 (2004.3.10)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)
 (31) 優先権主張番号 05100692.2
 (32) 優先日 平成17年2月1日 (2005.2.1)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

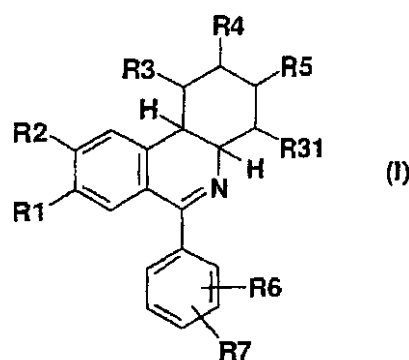
(71) 出願人 390019574
 アルタナ ファルマ アクチエンゲゼルシ
 ャフト
 ALTANA Pharma AG
 ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ビイク
 -グルデン-シュトラッセ 2
 Byk-Gulden-Str. 2,
 D-78467 Konstanz, G
 ermany
 (74) 代理人 100061815
 弁理士 矢野 敏雄
 (74) 代理人 100094798
 弁理士 山崎 利臣
 (74) 代理人 100099483
 弁理士 久野 琢也

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 チオ含有の新規のヒドロキシ-6-フェニルフェナントリジン及びPDE4インヒビターとしてのそれらの使用

(57) 【要約】

式(I)で示され、その式中、R1は、ヒドロキシル、C₁~C₄-アルコキシ、C₃~C₇-シクロアルコキシ、C₃~C₇-シクロアルキルメトキシ、2,2-ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換されたC₁~C₄-アルコキシであり、R2は、ヒドロキシル、C₁~C₄-アルコキシ、C₃~C₇-シクロアルコキシ、C₃~C₇-シクロアルキルメトキシ、2,2-ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換されたC₁~C₄-アルコキシであるか、又はR1及びR2は、一緒になって、C₁~C₂-アルキレンジオキシ基であり、R3は、水素又はC₁~C₄-アルキルであり、R31は、水素又はC₁~C₄-アルキルであり、本発明による第一の実施態様(実施態様a)においては、R4は、-O-R41であり、その際、R41は、水素、C₁~C₄-アルキル、C₁~C₄-アルコキシ-C₁~C₄-アルキル、ヒドロキシ-C₂~C₄-アルキル、C₁~C₇-アルキルカルボニル又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換されたC₁~C₄-アルキルであり、かつR5は、水素又はC₁~C₄-アルキルであるか、又は本

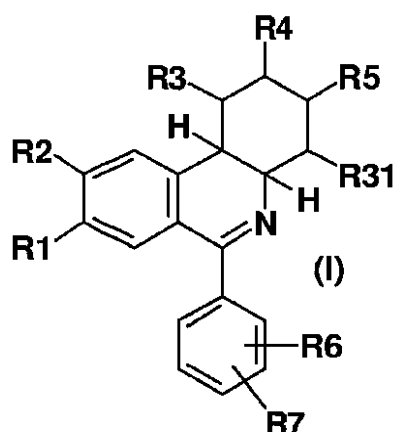


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



10

[式中、

R 1 は、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキルメトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシであり、

20

R 2 は、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキルメトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシであるか、又は

R 1 及び R 2 は、一緒になって、 $C_1 \sim C_2$ -アルキレンジオキシ基であり、

R 3 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルであり、

R 3 1 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルであり、

本発明による第一の実施態様（実施態様 a）においては、

R 4 は、 $-O-R41$ であり、その際、

R 4 1 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_2 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_7$ -アルキルカルボニル又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された $C_1 \sim C_4$ -アルキルであり、かつ

30

R 5 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルであるか、又は

本発明による第二の実施態様（実施態様 b）においては、

R 4 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルであり、かつ

R 5 は、 $-O-R51$ であり、その際、

R 5 1 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、ヒドロキシ- $C_2 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_7$ -アルキルカルボニル又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された $C_1 \sim C_4$ -アルキルであり、

R 6 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシであり、

40

本発明による第一の態様（態様 1）においては、

R 7 は、 $-S(O)_2N(R8)R9$ であり、その際、

R 8 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ- $C_2 \sim C_4$ -アルキル又は $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキルであり、

R 9 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ- $C_2 \sim C_4$ -アルキルであるか、又は

R 8 及び R 9 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、複素環 H e t 1 を形成し、その際、

H e t 1 は、R 8 1 によって置換されていてよく、かつ R 8 及び R 9 が結合される窒素原子と、場合により、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される更なる 1 個のヘテロ原

50

子とを有する3員ないし7員の飽和の単環式の複素環基であり、その際、

R 8 1 は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルであるか、又は

本発明による第二の態様(態様2)においては、

R 7 は、 $-A-N(R 1 0)S(O)_2-R 1 1$ であり、その際、

A は、結合又は $C_1 \sim C_4$ -アルキレンであり、

R 1 0 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルであり、

R 1 1 は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又はR 1 1 1で置換されたフェニルであり、その際、

R 1 1 1 は、ハロゲン又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルであるか、又は

本発明による第三の態様(態様3)においては、

R 7 は、 $-S(O)_n R 1 2$ であり、その際、

10

n は、0、1又は2であり、

R 1 2 は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルである]で示される化合物及びその塩、そのN-オキシド及びこれらの化合物のN-オキシドの塩。

【請求項2】

式Iで示され、その式中、

R 1 は、 $C_1 \sim C_2$ -アルコキシ、 $C_3 \sim C_5$ -シクロアルコキシ、 $C_3 \sim C_5$ -シクロアルキルメトキシ、2,2-ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された $C_1 \sim C_2$ -アルコキシであり、

R 2 は、 $C_1 \sim C_2$ -アルコキシ、 $C_3 \sim C_5$ -シクロアルコキシ、 $C_3 \sim C_5$ -シクロアルキルメトキシ、2,2-ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された $C_1 \sim C_2$ -アルコキシであり、

20

R 3 は、水素であり、

R 3 1 は、水素であり、

本発明による第一の実施態様(実施態様a)においては、

R 4 は、 $-O-R 4 1$ であり、その際、

R 4 1 は、水素又は $C_1 \sim C_7$ -アルキルカルボニルであり、

R 5 は、水素であるか、又は

本発明による第二の実施態様(実施態様b)においては、

R 4 は、水素であり、かつ

R 5 は、 $-O-R 5 1$ であり、その際、

30

R 5 1 は、水素又は $C_1 \sim C_7$ -アルキルカルボニルであり、

R 6 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルであり、

本発明による第一の態様(態様1)においては、

R 7 は、 $-S(O)_2 N(R 8) R 9$ であり、その際、

R 8 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ- $C_2 \sim C_4$ -アルキル又は $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキルであり、

R 9 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ- $C_2 \sim C_4$ -アルキルであるか、又は

R 8 及びR 9 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、複素環H e t 1を形成し、その際、

40

H e t 1 は、R 8 及びR 9 が結合される窒素原子と、場合により、酸素、窒素、N(R 8 1)及び硫黄からなる群から選択される更なる1個のヘテロ原子とを有する3員ないし7員の飽和の単環式の複素環基であり、その際、

R 8 1 は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルであるか、又は

本発明による第二の態様(態様2)においては、

R 7 は、 $-A-N(R 1 0)S(O)_2-R 1 1$ であり、その際、

A は、結合又は $C_1 \sim C_4$ -アルキレンであり、

R 1 0 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルであり、

R 1 1 は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又はR 1 1 1で置換されたフェニルであり、その際、

R 1 1 1 は、ハロゲン又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルであるか、又は

50

本発明による第三の態様（態様3）においては、

R 7 は、 $-S(O)_n R 1 2$ であり、その際、

n は、0、1 又は 2 であり、

R 1 2 は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルである、請求項 1 記載の化合物及びその塩、その N - オキシド及びこれらの化合物の N - オキシドの塩。

【請求項 3】

式 I で示され、その式中、

R 1 は、 $C_1 \sim C_2$ -アルコキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された $C_1 \sim C_2$ -アルコキシであり、

R 2 は、 $C_1 \sim C_2$ -アルコキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された $C_1 \sim C_2$ -アルコキシであり、

R 3 は、水素であり、

R 3 1 は、水素であり、

R 4 は、 $-O-R 4 1$ であり、その際、

R 4 1 は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニル又は水素であり、

R 5 は、水素であり、

R 6 は、水素又はメチルであり、

本発明による第一の態様（態様 1）においては、

R 7 は、 $-S(O)_2 N(R 8) R 9$ であり、その際、

R 8 は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ - $C_2 \sim C_4$ -アルキル又は $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキルであり、

R 9 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ - $C_2 \sim C_4$ -アルキルであるか、又は

R 8 及び R 9 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、複素環 H e t 1 を形成し、その際、

H e t 1 は、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、4 N - (R 8 1) - ピペラジニル又は 4 N - (R 8 1) - ホモピペラジニルであり、その際、

R 8 1 は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルであるか、又は

本発明による第二の態様（態様 2）においては、

R 7 は、 $-A-N(R 1 0)S(O)_2-R 1 1$ であり、その際、

A は、結合又は $C_1 \sim C_4$ -アルキレンであり、

R 1 0 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルであり、

R 1 1 は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は R 1 1 1 で置換されたフェニルであり、その際、

R 1 1 1 は、ハロゲン又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルであるか、又は

本発明による第三の態様（態様 3）においては、

R 7 は、 $-S(O)_n R 1 2$ であり、その際、

n は、0、1 又は 2 であり、

R 1 2 は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルである、請求項 1 記載の化合物及びその塩、その N - オキシド及びこれらの化合物の N - オキシドの塩。

【請求項 4】

式 I で示され、その式中、

R 1 は、 $C_1 \sim C_2$ -アルコキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された $C_1 \sim C_2$ -アルコキシであり、

R 2 は、 $C_1 \sim C_2$ -アルコキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された $C_1 \sim C_2$ -アルコキシであり、

R 3 は、水素であり、

R 3 1 は、水素であり、

R 4 は、 $-O-R 4 1$ であり、その際、

R 4 1 は、アセチル又は水素であり、

R 5 は、水素であり、

R 6 は、水素又はメチルであり、

本発明による第一の態様（態様 1）においては、

R 7 は、 $-S(O)_2N(R 8)R 9$ であり、その際、

R 8 は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ-エチル又は $C_3 \sim C_5$ -シクロアルキルであり、

R 9 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ-エチルであるか、又は

R 8 及び R 9 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、複素環 H e t 1 を形成し、その際、

H e t 1 は、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル又は $4N-(R 8 1)$ -ピペラジニルであり、その際、

10

R 8 1 は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルであるか、又は

本発明による第二の態様（態様 2）においては、

R 7 は、 $-A-N(R 1 0)S(O)_2-R 1 1$ であり、その際、

A は、結合又は $C_1 \sim C_2$ -アルキレンであり、

R 1 0 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルであり、

R 1 1 は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は R 1 1 1 で置換されたフェニルであり、その際、

R 1 1 1 は、フッ素、塩素又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルであるか、又は

本発明による第三の態様（態様 3）においては、

R 7 は、 $-S(O)_nR 1 2$ であり、その際、

n は、0、1 又は 2 であり、

20

R 1 2 は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルである、請求項 1 記載の化合物及びその塩、その N-オキシド及びこれらの化合物の N-オキシドの塩。

【請求項 5】

式 I で示され、その式中、

R 1 は、メトキシ又はエトキシであり、

R 2 は、メトキシ、エトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ又はジフルオロメトキシであり、

R 3 は、水素であり、

R 3 1 は、水素であり、

R 4 は、 $-O-R 4 1$ であり、その際、

30

R 4 1 は、水素であり、

R 5 は、水素であり、

R 6 は、水素であり、

本発明による第一の態様（態様 1）においては、

R 7 は、 $-S(O)_2N(R 8)R 9$ であり、その際、

R 8 は、メチル、エチル、プロピル、2-メトキシ-エチル又はシクロプロピルであり、

R 9 は、水素、メチル、エチル、プロピル又は 2-メトキシ-エチルであるか、又は

R 8 及び R 9 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、複素環 H e t 1 を形成し、その際、

H e t 1 は、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル又は $4N-(R 8 1)$ -ピペラジニルであり、その際、

40

R 8 1 は、メチルであるか、又は

本発明による第二の態様（態様 2）においては、

R 7 は、 $-A-N(R 1 0)S(O)_2-R 1 1$ であり、その際、

A は、結合又はメチレンであり、

R 1 0 は、水素又はメチルであり、

R 1 1 は、R 1 1 1 で置換されたフェニルであり、その際、

R 1 1 1 は、フッ素、塩素又はメチルであるか、又は

本発明による第三の態様（態様 3）においては、

R 7 は、 $-S(O)_nR 1 2$ であり、その際、

50

n は、0、1又は2であり、

R 1 2 は、C₁ ~ C₄ - アルキル、例えばメチルである、請求項 1 記載の化合物及びその塩、その N - オキシド及びこれらの化合物の N - オキシドの塩。

【請求項 6】

式 I で示され、その式中、

R 1 は、メトキシ又はエトキシであり、

R 2 は、メトキシ、エトキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又はジフルオロメトキシであり、

R 3 は、水素であり、

R 3 1 は、水素であり、

R 4 は、- O - R 4 1 であり、その際、

R 4 1 は、水素であり、

R 5 は、水素であり、

R 6 は、水素であり、

R 7 は、- S (O)_n R 1 2 であり、その際、

n は、0又は1であり、

R 1 2 は、メチルである、請求項 1 記載の化合物及びその塩、その N - オキシド及びこれらの化合物の N - オキシドの塩。

【請求項 7】

請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項記載の化合物であって、以下の

R 1 は、メトキシであり、

R 2 は、エトキシ、ジフルオロメトキシ又は 2, 2 - ジフルオロエトキシであり、かつ

R 3 及び R 3 1 は、両者とも水素であること、

R 4 は、- O - R 4 1 であり、その際、

R 4 1 は、水素であり、かつ

R 5 は、水素であること、

R 6 は、水素であること、並びに

R 7 は、フェニル環がフェナントリジン環系に結合される結合位置に対してメタ位又はパラ位で結合されていること

を 1 つ以上有する化合物及びその塩、その N - オキシド及びこれらの化合物の N - オキシドの塩。

【請求項 8】

以下の

N - [4 - ((2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 2 - ヒドロキシ - 8 , 9 - ジメトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 6 - イル) - フェニル] - 4 , N - ジメチル - ベンゼンスルホンアミド

4 - フルオロ - N - [4 - ((2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 2 - ヒドロキシ - 8 , 9 - ジメトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 6 - イル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

N - [4 - ((2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 2 - ヒドロキシ - 8 , 9 - ジメトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 6 - イル) - 2 - メチル - フェニル] - 4 - メチル - ベンゼンスルホンアミド

N - [4 - ((2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 2 - ヒドロキシ - 8 , 9 - ジメトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 6 - イル) - ベンジル] - 4 - メチル - ベンゼンスルホンアミド

N - { 4 - [(2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 8 - (1 , 1 - ジフルオロメトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 9 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 6 - イル] - フェニル } - メタンスルホンアミド

N - { 4 - [(2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 8 - (1 , 1 - ジフルオロメトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 9 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェ

10

20

30

40

50

- ナントリジン - 6 - イル] - フェニル} - 4 - メチル - ベンゼンスルホンアミド
 N - { 4 - [(2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 8 - (1 , 1 - ジフルオロメトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 9 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェ
 ナントリジン - 6 - イル] - フェニル} - 4 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド
 N - { 4 - [(2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 8 - (1 , 1 - ジフルオロメトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 9 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェ
 ナントリジン - 6 - イル] - ベンジル} - 4 - メチル - ベンゼンスルホンアミド
 N - { 4 - [(2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 9 - (1 , 1 - ジフルオロメトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェ
 ナントリジン - 6 - イル] - フェニル} - 4 - メチル - ベンゼンスルホンアミド 10
 N - { 4 - [(2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 9 - (1 , 1 - ジフルオロメトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェ
 ナントリジン - 6 - イル] - ベンジル} - 4 - メチル - ベンゼンスルホンアミド
 N - [4 - ((2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 2 - ヒドロキシ - 8 , 9 - ジメトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 6 - イル) - フェ
 ニル] - 4 - メチル - ベンゼンスルホンアミド
 4 - ((2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 2 - ヒドロキシ - 8 , 9 - ジメトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 6 - イル) - N , N - ジ
 プロピル - ベンゼンスルホンアミド
 4 - ((2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 9 - エトキシ - 2 - ヒドロキシ - 8 - メト 20
 キシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 6 - イル) - N
 , N - ジプロピル - ベンゼンスルホンアミド
 4 - ((2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 9 - エトキシ - 2 - ヒドロキシ - 8 - メト
 キシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 6 - イル) - N
 - (2 - メトキシ - エチル) - N - メチル - ベンゼンスルホンアミド
 (2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 8 - (1 , 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 9 - メ
 トキシ - 6 - [4 - (ピロリジン - 1 - スルホニル) - フェニル] - 1 , 2 , 3 , 4 , 4
 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール
 (2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 8 - (1 , 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 9 - メ
 トキシ - 6 - [4 - (ピペリジン - 1 - スルホニル) - フェニル] - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 30
 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール
 (2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 8 - (1 , 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 9 - メ
 トキシ - 6 - [3 - (ピロリジン - 1 - スルホニル) - フェニル] - 1 , 2 , 3 , 4 , 4
 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール
 4 - [(2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 8 - (1 , 1 - ジフルオロメトキシ) - 2
 - ヒドロキシ - 9 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナント
 リジン - 6 - イル] - N , N - ジプロピル - ベンゼンスルホンアミド
 (2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 8 - (1 , 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 9 - メ
 トキシ - 6 - [4 - (モルホリン - 4 - スルホニル) - フェニル] - 1 , 2 , 3 , 4 , 4
 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール 40
 (2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 8 - (1 , 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 9 - メ
 トキシ - 6 - [3 - (モルホリン - 4 - スルホニル) - フェニル] - 1 , 2 , 3 , 4 , 4
 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール
 (2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 8 - (1 , 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 9 - メ
 トキシ - 6 - [3 - (ピペリジン - 1 - スルホニル) - フェニル] - 1 , 2 , 3 , 4 , 4
 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール
 3 - [(2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 8 - (1 , 1 - ジフルオロメトキシ) - 2
 - ヒドロキシ - 9 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナント
 リジン - 6 - イル] - N , N - ジメチル - ベンゼンスルホンアミド
 N - シクロプロピル - 3 - [(2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 8 - (1 , 1 - ジフ 50

ルオロメトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 9 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 4 a, 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 6 - イル] - ベンゼンスルホンアミド

3 - [(2RS, 4aRS, 10bRS) - 8 - (1, 1 - ジフルオロメトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 9 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 4 a, 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 6 - イル] - N, N - ビス - (2 - メトキシ - エチル) - ベンゼンスルホンアミド

(2RS, 4aRS, 10bRS) - 8 - (1, 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 9 - メトキシ - 6 - [3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - スルホニル) - フェニル] - 1, 2, 3, 4, 4 a, 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール

(2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 8 - メトキシ - 6 - [3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - スルホニル) - フェニル] - 1, 2, 3, 4, 4 a, 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール

(2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 8 - メトキシ - 6 - [4 - ピロリジン - 1 - スルホニル) - フェニル] - 1, 2, 3, 4, 4 a, 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール

(2RS, 4aRS, 10bRS) - 6 - (3 - メタンズルホニル - フェニル) - 8, 9 - ジメトキシ - 1, 2, 3, 4, 4 a, 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール

(2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - (4 - メチルスルファニル - フェニル) - 1, 2, 3, 4, 4 a, 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール

(2R, 4aR, 10bR) - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - (4 - メチルスルファニル - フェニル) - 1, 2, 3, 4, 4 a, 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール

(2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 8 - メトキシ - 6 - (4 - メチルスルファニル - フェニル) - 1, 2, 3, 4, 4 a, 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール

(2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 8 - メトキシ - 6 - (3 - メチルスルファニル - フェニル) - 1, 2, 3, 4, 4 a, 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール

(2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 8 - メトキシ - 6 - (3 - メチルスルフィニル - フェニル) - 1, 2, 3, 4, 4 a, 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール、及び

(2R, 4aR, 10bR) - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - (4 - メチルスルフィニル - フェニル) - 1, 2, 3, 4, 4 a, 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール

から選択される請求項 1 記載の式 I の化合物及びそのエナンチオマー、並びにそれらの塩、それらの N - オキシド及びこれらの化合物及びエナンチオマーの N - オキシドの塩。

【請求項 9】

4 a 位及び 1 0 b 位に関して式 I^{*} :

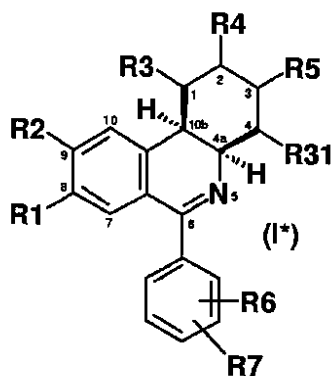
10

20

30

40

【化 2】



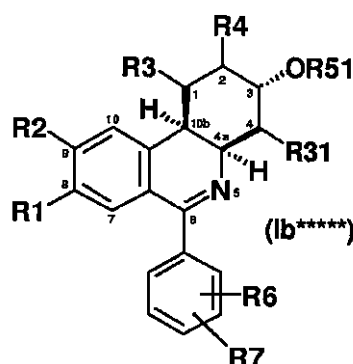
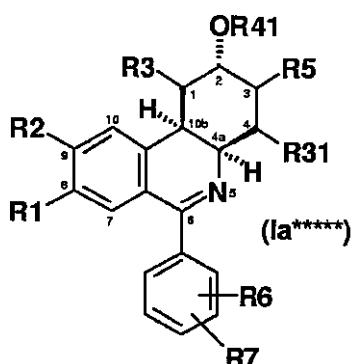
10

に示される立体配置を有する、請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項記載の式 I の化合物及びそれらの塩、N - オキシド及びこれらの化合物の N - オキシドの塩。

【請求項 10】

2 位、4 a 位及び 10 b 位に関して、式 I a^{*****} に示される立体配置を有するか、又は 3 位、4 a 位及び 10 b 位に関して、式 I b^{*****} に示される立体配置を有する、

【化 3】



20

請求項 1 から 9 までのいずれか 1 項記載の式 I の化合物及びそれらの塩、N - オキシド及びこれらの化合物の N - オキシドの塩。

【請求項 11】

疾患の治療における使用のための、請求項 1 記載の式 I の化合物。

【請求項 12】

請求項 1 記載の 1 種以上の式 I の化合物と一緒に慣用の医薬品賦形剤及び / 又はビヒクルを含有する医薬組成物。

【請求項 13】

呼吸器疾患の治療用の医薬組成物を製造するための、請求項 1 記載の式 I の化合物の使用。

40

【請求項 14】

PDE に媒介される疾患の治療用の医薬組成物を製造するための、請求項 1 記載の式 I の化合物の使用。

【請求項 15】

患者における疾患の治療方法であって、該患者に治療学的有効量の請求項 1 記載の式 I の化合物を投与することを特徴とする方法。

【請求項 16】

患者における気道疾患の治療方法であって、該患者に治療学的有効量の請求項 1 記載の式 I の化合物を投与することを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

発明の適用分野

本発明は、医薬組成物の製造のための医薬品工業で使用される新規のチオ含有のヒドロキシ - 6 - フェニルフェナントリジン誘導体に関する。

【0002】

公知の背景技術

国際特許出願WO99/57118号及びWO02/05616号は、PDE4インヒビターとして、6 - フェニルフェナントリジンを記載している。

【0003】

国際特許出願WO99/05112号では、置換された6 - アルキルフェナントリジンは気管支治療薬として記載されている。

【0004】

欧州特許出願EP0490823号において、喘息の治療に有用なジヒドロイソキノリン誘導体が記載されている。

【0005】

国際特許出願WO9735854号では、6位で置換されたフェナントリジンは気管支治療薬として記載されている。

【0006】

国際特許出願WO9905113号では、6 - アルキルフェナントリジンは気管支治療薬として記載されている。

【0007】

国際特許出願WO0042020号では、6 - フェニルフェナントリジンは気管支治療薬として記載されている。

【0008】

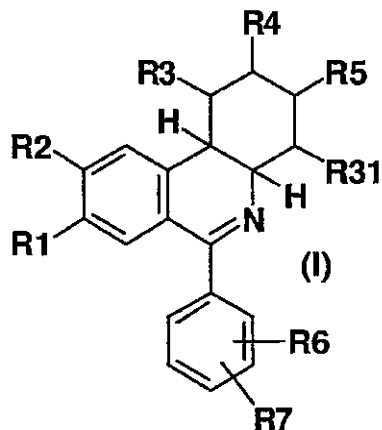
発明の開示

ここで、以下に非常に詳細に記載される新規のチオ含有の2 - 又は3 - ヒドロキシ - 6 - フェニルフェナントリジンは、予想されない緻密な構造的変更点によって今までに知られた化合物とは異なり、そして意外かつ特に有利な特性を有することが判明した。

【0009】

従って、式I

【化1】



[式中、

R1は、ヒドロキシル、C₁~C₄-アルコキシ、C₃~C₇-シクロアルコキシ、C₃~C₇-シクロアルキルメトキシ、2,2-ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換されたC₁~C₄-アルコキシであり、

R2は、ヒドロキシル、C₁~C₄-アルコキシ、C₃~C₇-シクロアルコキシ、C₃~C₇

10

20

30

40

50

- シクロアルキルメトキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された $C_1 \sim C_4$ - アルコキシであるか、又は

R 1 及び R 2 は、一緒になって、 $C_1 \sim C_2$ - アルキレンジオキシ基であり、

R 3 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

R 3 1 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

本発明による第一の実施態様（実施態様 a）においては、

R 4 は、- O - R 4 1 であり、その際、

R 4 1 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_2 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_7$ - アルキルカルボニル又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、かつ

R 5 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルであるか、又は

本発明による第二の実施態様（実施態様 b）においては、

R 4 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、かつ

R 5 は、- O - R 5 1 であり、その際、

R 5 1 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_2 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_7$ - アルキルカルボニル又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

R 6 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシであり、

本発明による第一の態様（態様 1）においては、

R 7 は、- S (O)₂N (R 8) R 9 であり、その際、

R 8 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_2 \sim C_4$ - アルキル又は $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキルであり、

R 9 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_2 \sim C_4$ - アルキルであるか、又は

R 8 及び R 9 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、複素環 H e t 1 を形成し、その際、

H e t 1 は、R 8 1 によって置換されていてよく、かつ R 8 及び R 9 が結合される窒素原子と、場合により、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される更なる 1 個のヘテロ原子とを有する 3 員ないし 7 員の飽和の単環式の複素環基であり、その際、

R 8 1 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルであるか、又は

本発明による第二の態様（態様 2）においては、

R 7 は、- A - N (R 1 0) S (O)₂ - R 1 1 であり、その際、

A は、結合又は $C_1 \sim C_4$ - アルキレンであり、

R 1 0 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

R 1 1 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は R 1 1 1 で置換されたフェニルであり、その際、

R 1 1 1 は、ハロゲン又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルであるか、又は

本発明による第三の態様（態様 3）においては、

R 7 は、- S (O)_n R 1 2 であり、その際、

n は、0、1 又は 2 であり、

R 1 2 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルである] で示される化合物及びその塩、その N - オキシド及びこれらの化合物の N - オキシドの塩に関する。

【0010】

$C_1 \sim C_4$ - アルキルは、直鎖状又は分枝鎖状の 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基を表す。挙げられる例は、ブチル、イソブチル、s - ブチル、t - ブチル、プロピル、イソプロピル及び、有利にはエチル基及びメチル基である。

【0011】

$C_2 \sim C_4$ - アルキルは、直鎖状又は分枝鎖状の 2 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基を表す。挙げられる例は、ブチル、イソブチル、s - ブチル、t - ブチル、プロピル、イソプロピル及び、有利にはエチル基である。

【0012】

10

20

30

40

50

C₁ ~ C₇ - アルキルは、直鎖状又は分枝鎖状の 1 ~ 7 個の炭素原子を有するアルキル基を表す。挙げられる例は、ヘプチル、イソヘプチル (5 - メチルヘキシル)、ヘキシル、イソヘキシル (4 - メチルペンチル)、ネオヘキシル (3, 3 - ジメチルブチル)、ペンチル、イソペンチル (3 - メチルブチル)、ネオペンチル (2, 2 - ジメチルプロピル)、ブチル、イソブチル、s - ブチル、t - ブチル、プロピル、イソプロピル、エチル又はメチル基である。

【0013】

C₃ ~ C₇ - シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルを表し、そのうちシクロプロピル及びシクロペンチルが有利である。

10

【0014】

C₁ ~ C₄ - アルキレンは、1 ~ 4 個の炭素原子を有する直鎖状のアルキレン基である。これに関して挙げられる例は、メチレン (-CH₂-) 基、エチレン (-CH₂-CH₂-) 基、トリメチレン (-CH₂-CH₂-CH₂-) 基及びテトラメチレン (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-) 基である。

【0015】

C₁ ~ C₄ - アルコキシは、酸素原子の他に直鎖状又は分枝鎖状の 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基を有する基を表す。挙げられる例は、ブトキシ、イソブトキシ、s - ブトキシ、t - ブトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ及び、有利にはエトキシ基及びメトキシ基である。

20

【0016】

C₃ ~ C₇ - シクロアルコキシは、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ及びシクロヘプチルオキシを表し、そのうちシクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ及びシクロペンチルオキシが有利である。

【0017】

C₃ ~ C₇ - シクロアルキルメトキシは、シクロプロピルメトキシ、シクロブチルメトキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシ及びシクロヘプチルメトキシを表し、そのうちシクロプロピルメトキシ、シクロブチルメトキシ及びシクロペンチルメトキシが好ましい。

【0018】

完全に又は大部分がフッ素置換された C₁ ~ C₄ - アルコキシとしては、例えば 2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロプロポキシ、ペルフルオロエトキシ、1, 2, 2 - トリフルオロエトキシ、特に 1, 1, 2, 2 - テトラフルオロエトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ、トリフルオロメトキシ及び、有利にはジフルオロメトキシ基が挙げられる。この関連での "大部分が" とは、C₁ ~ C₄ - アルコキシ基中の水素原子の半分より多くがフッ素原子により置換されていることを意味する。

30

【0019】

完全にもしくは大部分がフッ素置換された C₁ ~ C₄ - アルキルとしては、例えば 2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロプロピル、ペルフルオロエチル、1, 2, 2 - トリフルオロエチル、特に 1, 1, 2, 2 - テトラフルオロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、トリフルオロメチル及び、有利にはジフルオロメチル基が挙げられる。この関連での "大部分が" とは、C₁ ~ C₄ - アルキル基中の水素原子の半分より多くがフッ素原子により置換されていることを意味する。

40

【0020】

C₁ ~ C₂ - アルキレンジオキシは、例えばメチレンジオキシ [-O-CH₂-O-] 基及びエチレンジオキシ [-O-CH₂-CH₂-O-] 基を表す。

【0021】

C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルは、前記の C₁ ~ C₄ - アルキル基の 1 つであって、それが前記の C₁ ~ C₄ - アルコキシ基の 1 つによって置換されている基を表す。挙げられる例は、メトキシメチル、メトキシエチル及びイソプロポキシエチル基、特に 2

50

- メトキシエチル及び2 - イソプロポキシエチル基である。

【0022】

$C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_2 \sim C_4$ - アルキルは、前記の $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ基の1つによって置換された $C_2 \sim C_4$ - アルキル基を表す。挙げられる例は、メトキシエチル、エトキシエチル及びイソプロポキシエチル基、特に2 - メトキシエチル、2 - エトキシエチル及び2 - イソプロポキシエチル基である。

【0023】

$C_1 \sim C_7$ - アルキルカルボニルは、カルボニル基の他に前記の $C_1 \sim C_7$ - アルキル基の1つを有する基を表す。挙げられる例は、アセチル、プロピオニル、ブタノイル及びヘキサノイル基である。

【0024】

ヒドロキシ - $C_2 \sim C_4$ - アルキルは、 $C_2 \sim C_4$ - アルキル基であって、それがヒドロキシ基によって置換されている基を表す。挙げられる例は、2 - ヒドロキシエチル及び3 - ヒドロキシプロピル基である。

【0025】

本発明の意味上の範囲内ではハロゲン、臭素、塩素又はフッ素である。

【0026】

A が "結合" を意味する場合に、部分 - $N(R_{10})SO_2 - R_{11}$ は、フェニル基に直接的に結合される。

【0027】

Het1 は、 R_{81} によって置換されていてよく、かつ R_8 及び R_9 が結合される窒素原子と、場合により、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される更なる1個のヘテロ原子とを有する3員ないし7員の飽和の単環式の複素環基である。

【0028】

Het1 は、これらに制限されないが、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ペリリジニル、ホモペリリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、ピペラジニル又はホモピペラジニルを含んでよい。

【0029】

本発明による Het1 についての更なる例としては、これらに制限されないが、前記の例示した Het1 基の R_{81} 置換された誘導体、とりわけ例えば、環窒素原子上で R_{81} によって置換された Het1 基、例えば4 - $N - (R_{81}) -$ ピペラジニル又は4 - $N - (R_{81}) -$ ホモピペラジニルを挙げることができる。

【0030】

例証すると、好適な Het1 の例としては、例えばこれらに制限されないが、ピロリジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル又は4 - $N - (R_{81}) -$ ピペラジン - 1 - イル又はピペリジン - 1 - イルを挙げることができる。

【0031】

当業者に知られているように、窒素原子を有する化合物は $N -$ オキシドを形成することができる。特に、イミン窒素、殊に複素環又は複素芳香族環のイミン窒素又はピリジン型の窒素 (= $N -$) 原子は $N -$ オキシド化して、基 = $N^+(O^-) -$ を有する $N -$ オキシドを形成することができる。このように、フェニルフェナントリジン骨格の5位にイミン窒素原子を有し、更に(置換基の意味に依っては) $N -$ オキシド状態 (= $N^+(O^-) -$) で存在するのに適した1個以上の窒素原子を有する本発明による化合物は、モノ - $N -$ オキシド、ビス - $N -$ オキシド又は多重 $N -$ オキシド又はその混合物を形成することが可能である(好適な $N -$ オキシドの形成に適した窒素原子の数に依存する)。

【0032】

従って、本願で使用される $N -$ オキシドという用語は、全ての可能な、特に全ての安定な $N -$ オキシド形、例えばモノ - $N -$ オキシド、ビス - $N -$ オキシド又は多重 $N -$ オキシド又は任意の混合比のその混合物を包含する。

10

20

30

40

50

【0033】

式Iの化合物の可能な塩(置換基に依存して)は全ての酸付加塩又は塩基との全ての塩である。薬学で慣用で使用される無機酸及び有機酸との塩基の薬理的に認容性の塩を特に挙げることができる。適当な塩は、一方では、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、酢酸、クエン酸、D-グルコン酸、安息香酸、2-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、酪酸、スルホサリチル酸、マレイン酸、ラウリン酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、シュウ酸、酒石酸、エンボン酸、ステアリン酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸又は3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸のような酸との水不溶性の、特に水溶性の酸付加塩であり、その際、前記の酸は塩調製において(一塩基酸又は多塩基酸のどちらが考慮されるかに依存して、そしてどの塩が望ましいかに依存して)等モル量比又はそれとは異なる比で使用してよい。

10

【0034】

他方で塩基との塩も適当である。挙げられる塩基との塩の例は、アルカリ金属(リチウム、ナトリウム、カリウム)又はカルシウム、アルミニウム、マグネシウム、チタン、アンモニウム、メグルミン又はグアニジニウムの塩であり、その際、ここでもまた塩基は塩調製において等モル量比又はそれとは異なる比で使用される。

【0035】

本発明による化合物の工業的規模での製造においてプロセス生成物として、例えば最初に得ることができる薬理的に非認容性の塩は当業者に公知の方法によって薬理的に認容性の塩に変換される。

20

【0036】

本発明による化合物及びその塩は、例えばこれらが結晶形で単離される場合に種々の溶剂量を有してよいことは当業者には知られている。従ってまた本発明は、式Iの化合物の全ての溶媒和物及び、特に全ての水和物、及びまた式Iの化合物の塩の全ての溶媒和物及び、特に全ての水和物を包含する。

【0037】

式Iの化合物の置換基R6及びR7は、フェニル環がフェナントリジン環系に結合される位置に対してオルト位、メタ位又はパラ位で結合されてよく、その際、メタ位又はパラ位での結合が有利である。特定の一実施態様では、R6は、水素又はメチルであり、かつR7は、6-フェニル環がフェナントリジン環系に結合される結合位置に対してメタ位又はパラ位で結合されている。特定の一実施態様では、R6は、水素であり、かつ基R7は、メタ位又はパラ位で結合されている。

30

【0038】

より挙げるに値する化合物は、式Iで示され、その式中、
 R1は、C₁~C₂-アルコキシ、C₃~C₅-シクロアルコキシ、C₃~C₅-シクロアルキルメトキシ、2,2-ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換されたC₁~C₂-アルコキシであり、
 R2は、C₁~C₂-アルコキシ、C₃~C₅-シクロアルコキシ、C₃~C₅-シクロアルキルメトキシ、2,2-ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換されたC₁~C₂-アルコキシであり、
 R3は、水素であり、
 R31は、水素であり、
 本発明による第一の実施態様(実施態様a)においては、
 R4は、-O-R41であり、その際、
 R41は、水素又はC₁~C₇-アルキルカルボニルであり、
 R5は、水素であるか、又は
 本発明による第二の実施態様(実施態様b)においては、
 R4は、水素であり、かつ
 R5は、-O-R51であり、その際、
 R51は、水素又はC₁~C₇-アルキルカルボニルであり、

40

50

R 6 は、水素であり、

本発明による第一の態様（態様 1）においては、

R 7 は、 $-S(O)_2N(R 8)R 9$ であり、その際、

R 8 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ- $C_2 \sim C_4$ -アルキル又は $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキルであり、

R 9 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ- $C_2 \sim C_4$ -アルキルであるか、又は

R 8 及び R 9 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、複素環 H e t 1 を形成し、その際、

H e t 1 は、R 8 1 によって置換されていてよく、かつ R 8 及び R 9 が結合される窒素原子と、場合により、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される更なる 1 個のヘテロ原子とを有する 3 員ないし 7 員の飽和の単環式の複素環基であり、その際、

R 8 1 は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルであるか、又は

本発明による第二の態様（態様 2）においては、

R 7 は、 $-A-N(R 10)S(O)_2-R 11$ であり、その際、

A は、結合又は $C_1 \sim C_4$ -アルキレンであり、

R 10 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルであり、

R 11 は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は R 11 1 で置換されたフェニルであり、その際、

R 11 1 は、ハロゲン又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルであるか、又は

本発明による第三の態様（態様 3）においては、

R 7 は、 $-S(O)_nR 12$ であり、その際、

n は、0、1 又は 2 であり、

R 12 は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルである化合物及びその塩、その N-オキシド及びこれらの化合物の N-オキシドの塩である。

【0039】

より挙げるに値する更なる化合物は、式 I で示され、その式中、

R 1 は、 $C_1 \sim C_2$ -アルコキシ、 $C_3 \sim C_5$ -シクロアルコキシ、 $C_3 \sim C_5$ -シクロアルキルメトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された $C_1 \sim C_2$ -アルコキシであり、

R 2 は、 $C_1 \sim C_2$ -アルコキシ、 $C_3 \sim C_5$ -シクロアルコキシ、 $C_3 \sim C_5$ -シクロアルキルメトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された $C_1 \sim C_2$ -アルコキシであり、

R 3 は、水素であり、

R 3 1 は、水素であり、

本発明による第一の実施態様（実施態様 a）においては、

R 4 は、 $-O-R 4 1$ であり、その際、

R 4 1 は、水素又は $C_1 \sim C_7$ -アルキルカルボニルであり、

R 5 は、水素であるか、又は

本発明による第二の実施態様（実施態様 b）においては、

R 4 は、水素であり、かつ

R 5 は、 $-O-R 5 1$ であり、その際、

R 5 1 は、水素又は $C_1 \sim C_7$ -アルキルカルボニルであり、

R 6 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルであり、

本発明による第一の態様（態様 1）においては、

R 7 は、 $-S(O)_2N(R 8)R 9$ であり、その際、

R 8 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ- $C_2 \sim C_4$ -アルキル又は $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキルであり、

R 9 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル又は $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ- $C_2 \sim C_4$ -アルキルであるか、又は

R 8 及び R 9 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、複素環 H e t 1

を形成し、その際、

He t 1 は、R 8 及び R 9 が結合される窒素原子と、場合により、酸素、窒素、N (R 8 1) 及び硫黄からなる群から選択される更なる 1 個のヘテロ原子とを有する 3 員ないし 7 員の飽和の単環式の複素環基であり、その際、

R 8 1 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであるか、又は

本発明による第二の態様 (態様 2) においては、

R 7 は、- A - N (R 1 0) S (O)₂ - R 1 1 であり、その際、

A は、結合又は C₁ ~ C₄ - アルキレンであり、

R 1 0 は、水素又は C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 1 1 は、C₁ ~ C₄ - アルキル又は R 1 1 1 で置換されたフェニルであり、その際、

R 1 1 1 は、ハロゲン又は C₁ ~ C₄ - アルキルであるか、又は

本発明による第三の態様 (態様 3) においては、

R 7 は、- S (O)_n R 1 2 であり、その際、

n は、0、1 又は 2 であり、

R 1 2 は、C₁ ~ C₄ - アルキルである化合物及びその塩、その N - オキシド及びこれらの化合物の N - オキシドの塩である。

【 0 0 4 0 】

特に挙げるに値する化合物は、式 I で示され、その式中、

R 1 は、C₁ ~ C₂ - アルコキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された C₁ ~ C₂ - アルコキシであり、

R 2 は、C₁ ~ C₂ - アルコキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された C₁ ~ C₂ - アルコキシであり、

R 3 は、水素であり、

R 3 1 は、水素であり、

R 4 は、- O - R 4 1 であり、その際、

R 4 1 は、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル又は、特に本発明による単独の実施態様においては、水素であり、

R 5 は、水素であり、

R 6 は、水素であり、

本発明による第一の態様 (態様 1) においては、

R 7 は、- S (O)₂ N (R 8) R 9 であり、その際、

R 8 は、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₂ ~ C₄ - アルキル又は C₃ ~ C₇ - シクロアルキルであり、

R 9 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル又は C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₂ ~ C₄ - アルキルであるか、又は

R 8 及び R 9 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、複素環 He t 1 を形成し、その際、

He t 1 は、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、4 N - (R 8 1) - ピペラジニル、4 N - (R 8 1) - ホモピペラジニルであり、その際、

R 8 1 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであるか、又は

本発明による第二の態様 (態様 2) においては、

R 7 は、- A - N (R 1 0) S (O)₂ - R 1 1 であり、その際、

A は、結合又は C₁ ~ C₄ - アルキレンであり、

R 1 0 は、水素又は C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 1 1 は、C₁ ~ C₄ - アルキル又は R 1 1 1 で置換されたフェニルであり、その際、

R 1 1 1 は、ハロゲン又は C₁ ~ C₄ - アルキルであるか、又は

本発明による第三の態様 (態様 3) においては、

R 7 は、- S (O)_n R 1 2 であり、その際、

n は、0 又は 2 であり、

R 1 2 は、C₁ ~ C₄ - アルキルである化合物及びその塩、その N - オキシド及びこれらの

10

20

30

40

50

化合物の N - オキシドの塩である。

【 0 0 4 1 】

特に挙げるに値する更なる化合物は、式 I で示され、その式中、

R 1 は、 $C_1 \sim C_2$ - アルコキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された $C_1 \sim C_2$ - アルコキシであり、

R 2 は、 $C_1 \sim C_2$ - アルコキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された $C_1 \sim C_2$ - アルコキシであり、

R 3 は、水素であり、

R 3 1 は、水素であり、

R 4 は、- O - R 4 1 であり、その際、

R 4 1 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニル又は、特に本発明による単独の実施態様においては、水素であり、

R 5 は、水素であり、

R 6 は、水素又はメチルであり、

本発明による第一の態様 (態様 1) においては、

R 7 は、- S (O)₂ N (R 8) R 9 であり、その際、

R 8 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_2 \sim C_4$ - アルキル又は $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキルであり、

R 9 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_2 \sim C_4$ - アルキルであるか、又は

R 8 及び R 9 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、複素環 H e t 1 を形成し、その際、

H e t 1 は、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、4 N - (R 8 1) - ピペラジニル又は 4 N - (R 8 1) - ホモピペラジニルであり、その際、

R 8 1 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルであるか、又は

本発明による第二の態様 (態様 2) においては、

R 7 は、- A - N (R 1 0) S (O)₂ - R 1 1 であり、その際、

A は、結合又は $C_1 \sim C_4$ - アルキレンであり、

R 1 0 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

R 1 1 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は R 1 1 1 で置換されたフェニルであり、その際、

R 1 1 1 は、ハロゲン又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルであるか、又は

本発明による第三の態様 (態様 3) においては、

R 7 は、- S (O)_n R 1 2 であり、その際、

n は、0、1 又は 2 であり、

R 1 2 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルである化合物及びその塩、その N - オキシド及びこれらの化合物の N - オキシドの塩である。

【 0 0 4 2 】

殊に挙げるに値する化合物は、式 I で示され、その式中、

R 1 は、 $C_1 \sim C_2$ - アルコキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された $C_1 \sim C_2$ - アルコキシであり、

R 2 は、 $C_1 \sim C_2$ - アルコキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された $C_1 \sim C_2$ - アルコキシであり、

R 3 は、水素であり、

R 3 1 は、水素であり、

R 4 は、- O - R 4 1 であり、その際、

R 4 1 は、水素であり、

R 5 は、水素であり、

R 6 は、水素であり、

本発明による第一の態様 (態様 1) においては、

R 7 は、- S (O)₂ N (R 8) R 9 であり、その際、

R 8 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - エチル又は $C_3 \sim C_5$ - シクロアルキルであり、

R 9 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - エチルであるか、又は R 8 及び R 9 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、複素環 H e t 1 を形成し、その際、

H e t 1 は、モルホリニル、ピロリジニル又は 4 N - (R 8 1) - ピペラジニルであり、その際、

R 8 1 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルであるか、又は本発明による第二の態様 (態様 2) においては、

R 7 は、 $- A - N (R 1 0) S (O)_2 - R 1 1$ であり、その際、

10

A は、結合又は $C_1 \sim C_2$ - アルキレンであり、

R 1 0 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

R 1 1 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は R 1 1 1 で置換されたフェニルであり、その際、

R 1 1 1 は、フッ素又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルであるか、又は

本発明による第三の態様 (態様 3) においては、

R 7 は、 $- S (O)_n R 1 2$ であり、その際、

n は、0 又は 2 であり、

R 1 2 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルである化合物及びその塩、その N - オキシド及びこれらの化合物の N - オキシドの塩である。

【 0 0 4 3 】

20

殊に挙げるに値する更なる化合物は、式 I で示され、その式中、

R 1 は、 $C_1 \sim C_2$ - アルコキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された $C_1 \sim C_2$ - アルコキシであり、

R 2 は、 $C_1 \sim C_2$ - アルコキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された $C_1 \sim C_2$ - アルコキシであり、

R 3 は、水素であり、

R 3 1 は、水素であり、

R 4 は、 $- O - R 4 1$ であり、その際、

R 4 1 は、アセチル又は、特に水素であり、

R 5 は、水素であり、

30

R 6 は、水素又はメチルであり、

本発明による第一の態様 (態様 1) においては、

R 7 は、 $- S (O)_2 N (R 8) R 9$ であり、その際、

R 8 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - エチル又は $C_3 \sim C_5$ - シクロアルキルであり、

R 9 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - エチルであるか、又は

R 8 及び R 9 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、複素環 H e t 1 を形成し、その際、

H e t 1 は、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル又は 4 N - (R 8 1) - ピペラジニルであり、その際、

40

R 8 1 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルであるか、又は

本発明による第二の態様 (態様 2) においては、

R 7 は、 $- A - N (R 1 0) S (O)_2 - R 1 1$ であり、その際、

A は、結合又は $C_1 \sim C_2$ - アルキレンであり、

R 1 0 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

R 1 1 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は R 1 1 1 で置換されたフェニルであり、その際、

R 1 1 1 は、フッ素、塩素又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルであるか、又は

本発明による第三の態様 (態様 3) においては、

R 7 は、 $- S (O)_n R 1 2$ であり、その際、

n は、0、1 又は 2 であり、

50

R 1 2 は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルである化合物及びその塩、その N - オキシド及びこれらの化合物の N - オキシドの塩である。

【 0 0 4 4 】

殊に挙げるに値する化合物は、式 I で示され、その式中、

R 1 は、メトキシ又はエトキシであり、

R 2 は、メトキシ、エトキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又はジフルオロメトキシであり、

R 3 は、水素であり、

R 3 1 は、水素であり、

R 4 は、- O - R 4 1 であり、その際、

R 4 1 は、水素であり、

R 5 は、水素であり、

R 6 は、水素であり、

本発明による第一の態様 (態様 1) においては、

R 7 は、 $- S (O)_2 N (R 8) R 9$ であり、その際、

R 8 は、メチル、エチル、プロピル、2 - メトキシ - エチル又はシクロプロピルであり、

R 9 は、水素、メチル、エチル、プロピル又は 2 - メトキシ - エチルであるか、又は

R 8 及び R 9 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、複素環 H e t 1 を形成し、その際、

H e t 1 は、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル又は 4 N - (R 8 1) - ピペラジニルであり、その際、

R 8 1 は、メチルであるか、又は

本発明による第二の態様 (態様 2) においては、

R 7 は、 $- A - N (R 1 0) S (O)_2 - R 1 1$ であり、その際、

A は、結合又はメチレンであり、

R 1 0 は、水素又はメチルであり、

R 1 1 は、R 1 1 1 で置換されたフェニルであり、その際、

R 1 1 1 は、フッ素、塩素又はメチルであるか、又は

本発明による第三の態様 (態様 3) においては、

R 7 は、 $- S (O)_n R 1 2$ であり、その際、

n は、0、1 又は 2 であり、

R 1 2 は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、例えばメチルである化合物及びその塩、その N - オキシド及びこれらの化合物の N - オキシドの塩である。

【 0 0 4 5 】

更に殊に挙げるに値する式 I の化合物の特定の実施態様は、式 I で示され、その式中、

R 1 は、メトキシであり、

R 2 は、エトキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又はジフルオロメトキシであり、

R 3 は、水素であり、

R 3 1 は、水素であり、

R 4 は、- O - R 4 1 であり、その際、

R 4 1 は、水素であり、

R 5 は、水素であり、

R 6 は、水素であり、

本発明による第一の態様 (態様 1) においては、

R 7 は、 $- S (O)_2 N (R 8) R 9$ であり、その際、

R 8 は、メチル、エチル、プロピル、2 - メトキシ - エチル又はシクロプロピルであり、

R 9 は、水素、メチル、エチル、プロピル又は 2 - メトキシ - エチルであるか、又は

R 8 及び R 9 は、一緒になって、これらが結合される窒素原子を含んで、複素環 H e t 1 を形成し、その際、

H e t 1 は、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル又は 4 N - (R 8 1) - ピペラ

10

20

30

40

50

ジニルであり、その際、

R 8 1 は、メチルであるか、又は

本発明による第二の態様（態様 2）においては、

R 7 は、 $-A-N(R 1 0)S(O)_2-R 1 1$ であり、その際、

A は、結合又はメチレンであり、

R 1 0 は、水素又はメチルであり、

R 1 1 は、R 1 1 1 で置換されたフェニルであり、その際、

R 1 1 1 は、フッ素、塩素又はメチルであり、

例えば 4 - (R 1 1 1) - フェニル、例えば 4 - メチルフェニル又は 4 - フルオロフェニルであるか、又は

10

本発明による第三の態様（態様 3）においては、

R 7 は、 $-S(O)_n R 1 2$ であり、その際、

n は、0、1 又は 2 であり、

R 1 2 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、例えばメチルである化合物及びその塩、その N - オキシド及びこれらの化合物の N - オキシドの塩を含む。

【0046】

なおも更に殊に挙げるに値する化合物は、式 I で示され、その式中、

R 1 は、メトキシ又はエトキシであり、

R 2 は、メトキシ、エトキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又はジフルオロメトキシであり、

20

R 3 は、水素であり、

R 3 1 は、水素であり、

R 4 は、 $-O-R 4 1$ であり、その際、

R 4 1 は、水素であり、

R 5 は、水素であり、

R 6 は、水素であり、

R 7 は、 $-S(O)_n R 1 2$ であり、その際、

n は、0 又は 1 であり、

R 1 2 は、メチルである化合物及びその塩、その N - オキシド及びこれらの化合物の N - オキシドの塩である。

30

【0047】

なおも更に殊に挙げるに値する更なる化合物は、式 I で示され、その式中、

R 1 は、メトキシであり、

R 2 は、メトキシ、エトキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又はジフルオロメトキシであり、

R 3 は、水素であり、

R 3 1 は、水素であり、

R 4 は、 $-O-R 4 1$ であり、その際、

R 4 1 は、水素であり、

R 5 は、水素であり、

R 6 は、水素であり、

R 7 は、6 - フェニル環がフェナントリジン環系に結合される結合位置に対してメタ位又はパラ位で結合されており、かつ $-S(O)_n R 1 2$ であり、その際、

40

n は、0、1 又は 2 であり、

R 1 2 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、例えばメチルである化合物及びその塩、その N - オキシド及びこれらの化合物の N - オキシドの塩である。

【0048】

なおも更に殊に挙げるに値する式 I の化合物の特定の実施態様は、式 I で示され、その式中、

R 1 は、メトキシであり、

50

R 2 は、メトキシ、エトキシ、2,2-ジフルオロエトキシ又はジフルオロメトキシであり、

R 3 は、水素であり、

R 3 1 は、水素であり、

R 4 は、-O-R 4 1 であり、その際、

R 4 1 は、水素であり、

R 5 は、水素であり、

R 6 は、水素であり、

R 7 は、6-フェニル環がフェナントリジン環系に結合される結合位置に対してパラ位で結合されており、かつ-S(O)_nR 1 2 であり、その際、

n は、0 であり、

R 1 2 は、メチルである化合物及びその塩、そのN-オキシド及びこれらの化合物のN-オキシドの塩を含む。

【0049】

なおも更に殊に挙げるに値する式 I の化合物の更なる特定の実施態様は、式 I で示され、その式中、

R 1 は、メトキシであり、

R 2 は、メトキシ、エトキシ、2,2-ジフルオロエトキシ又はジフルオロメトキシであり、

R 3 は、水素であり、

R 3 1 は、水素であり、

R 4 は、-O-R 4 1 であり、その際、

R 4 1 は、水素であり、

R 5 は、水素であり、

R 6 は、水素であり、

R 7 は、6-フェニル環がフェナントリジン環系に結合される結合位置に対してパラ位で結合されており、かつ-S(O)_nR 1 2 であり、その際、

n は、1 であり、

R 1 2 は、メチルである化合物及びその塩、そのN-オキシド及びこれらの化合物のN-オキシドの塩を含む。

【0050】

なおも更に殊に挙げるに値する式 I の化合物のなおも更なる特定の実施態様は、式 I で示され、その式中、

R 1 は、メトキシであり、

R 2 は、メトキシ、エトキシ、2,2-ジフルオロエトキシ又はジフルオロメトキシであり、

R 3 は、水素であり、

R 3 1 は、水素であり、

R 4 は、-O-R 4 1 であり、その際、

R 4 1 は、水素であり、

R 5 は、水素であり、

R 6 は、水素であり、

R 7 は、6-フェニル環がフェナントリジン環系に結合される結合位置に対してパラ位で結合されており、かつ-S(O)_nR 1 2 であり、その際、

n は、2 であり、

R 1 2 は、メチルである化合物及びその塩、そのN-オキシド及びこれらの化合物のN-オキシドの塩を含む。

【0051】

本発明による化合物において特に関心が持たれるのは、本発明の範囲内で、以下の実施態様の1つ又は可能であれば、それより多くにより包含される化合物である：

本発明の化合物の特定の一実施態様は、式 I で示され、その式中、R 1 及び R 2 が無関係に C₁ ~ C₂ - アルコキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された C₁ ~ C₂ - アルコキシである化合物を含む。

【0052】

本発明の化合物の特定のもう一つの実施態様は、式 I で示され、その式中、R 1 及び R 2 が無関係に C₁ ~ C₂ - アルコキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された C₁ ~ C₂ - アルコキシであり、かつ R 3 及び R 3 1 が両者とも水素である化合物を含む。

【0053】

本発明の化合物の特定のもう一つの実施態様は、式 I で示され、その式中、R 1 及び R 2 が無関係に C₁ ~ C₂ - アルコキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された C₁ ~ C₂ - アルコキシであり、かつ R 3、R 3 1 及び R 6 が全て水素である化合物を含む。

10

【0054】

本発明の化合物の特定のもう一つの実施態様は、式 I で示され、R 1 及び R 2 の一方がメトキシであり、他方がメトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ又は 2, 2 - ジフルオロエトキシであり、かつ R 3 及び R 3 1 が両者とも水素である化合物を含む。

【0055】

本発明の化合物の特定のもう一つの実施態様は、式 I で示され、R 1 がエトキシ又は、特にメトキシであり、かつ R 2 がメトキシ又は、特にエトキシ、ジフルオロメトキシ又は 2, 2 - ジフルオロエトキシであり、かつ R 3 及び R 3 1 が両者とも水素である化合物を含む。

20

【0056】

本発明の化合物の特定のもう一つの実施態様は、式 I で示され、その式中、R 1 がメトキシであり、かつ R 2 がメトキシ、エトキシ、2, 2 - ジフルオロメトキシ又は 2, 2 - ジフルオロエトキシであり、かつ R 3 及び R 3 1 が両者とも水素である化合物を含む。

【0057】

本発明の化合物の特定のもう一つの実施態様は、式 I で示され、その式中、R 1 がメトキシであり、かつ R 2 がエトキシ、2, 2 - ジフルオロメトキシ又は 2, 2 - ジフルオロエトキシであり、かつ R 3 及び R 3 1 が両者とも水素である化合物を含む。

30

【0058】

本発明の化合物の特定のもう一つの実施態様は、式 I で示され、その式中、R 1 及び R 2 の 1 つが 2, 2 - ジフルオロエトキシであり、かつその他が 2, 2 - ジフルオロエトキシとは異なり、かつ R 3 及び R 3 1 が両者とも水素である化合物を含む。

【0059】

本発明の化合物の特定のもう一つの実施態様は、式 I で示され、その式中、R 1 がエトキシ又は、特にメトキシであり、かつ R 2 が 2, 2 - ジフルオロエトキシであり、かつ R 3 及び R 3 1 が両者とも水素である化合物を含む。

【0060】

本発明の化合物の特定のもう一つの実施態様は、式 I で示され、その式中、R 1 がメトキシであり、かつ R 2 が 2, 2 - ジフルオロエトキシであり、かつ R 3 及び R 3 1 が両者とも水素である化合物を含む。

40

【0061】

本発明の化合物の特定のもう一つの実施態様は、式 I で示され、その式中、R 1 がメトキシであり、かつ R 2 がエトキシであり、かつ R 3 及び R 3 1 が両者とも水素である化合物を含む。

【0062】

本発明の化合物の特定のもう一つの実施態様は、式 I で示され、その式中、R 1 がメトキシであり、かつ R 2 がジフルオロメトキシであり、かつ R 3 及び R 3 1 が両者とも水素である化合物を含む。

50

【0063】

本発明の化合物の特定のもう一つの実施態様は、式 I で示され、その式中、R 5 又は、特に R 4 が (C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル) - O - 基、例えばアセトキシ又はヒドロキシルであり、かつ全ての他の置換基は前記に挙げた任意の化合物で定義したものである化合物を含む。

【0064】

本発明の化合物の特定のもう一つの実施態様は、式 I で示され、その式中、R 5 又は、特に R 4 がヒドロキシルである化合物を含む。

【0065】

本発明の化合物の特定のもう一つの実施態様は、式 I で示され、その式中、R 6 が水素又はメチルである化合物を含む。 10

【0066】

本発明の化合物の特定のもう一つの実施態様は、態様 1 による式 I の化合物を含む。

【0067】

本発明の化合物の特定のもう一つの実施態様は、態様 2 による式 I の化合物を含む。

【0068】

本発明の化合物の特定のもう一つの実施態様は、態様 3 による式 I の化合物を含む。

【0069】

本発明の化合物のもう一つの特定の実施態様は、本発明の態様 3 に従い、式 I で示され、その式中、R 7 は、- S (O)_n - R 1 2 であり、その際、R 1 2 は、C₁ ~ C₄ - アルキル、例えばメチルであり、かつ n は、0 又は 1 である化合物を含む。 20

【0070】

本発明の化合物のもう一つの特定の実施態様は、本発明の態様 3 に従い、式 I で示され、その式中、R 7 は、- S (O)_n - R 1 2 であり、その際、R 1 2 は、C₁ ~ C₄ - アルキル、例えばメチルであり、かつ n は、1 である化合物を含む。

【0071】

本発明による有利な実施態様は、実施態様 a である。

【0072】

本発明の化合物の更なる有利な一実施態様は、実施態様 a に従い、その式中、R 5 及び R 4 1 が両者とも水素であり、かつ R 1 及び R 2 が無関係に C₁ ~ C₂ - アルコキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された C₁ ~ C₂ - アルコキシであり、かつ R 3、R 3 1 及び R 6 が全て水素である化合物を含む。 30

【0073】

本発明の化合物のなお更なる有利な実施態様は、実施態様 a に従い、その式中、R 5 が水素であり、かつ R 1 がメトキシであり、かつ R 2 がエトキシ、ジフルオロメトキシ又は 2, 2 - ジフルオロエトキシであり、かつ R 3 及び R 3 1 が両者とも水素である化合物を含む。

【0074】

本発明の化合物のまたなお更なる有利な実施態様は、実施態様 a に従い、その式中、R 5 及び R 4 1 が両者とも水素であり、かつ R 1 がメトキシであり、かつ R 2 がエトキシ、ジフルオロメトキシ又は 2, 2 - ジフルオロエトキシであり、かつ R 3 及び R 3 1 が両者とも水素である化合物を含む。 40

【0075】

より挙げるに値する本発明による好適な化合物は、式 I で示され、その式中、R 5 又は、特に R 4 がヒドロキシルである化合物を含む。

【0076】

本発明による例示される化合物は、これらに制限されないが、以下の実施例で最終化合物として挙げられる化合物、特に実施態様 a による式 I で示され、R 3、R 3 1、R 4 1 50

及び R 5 が全て水素である例からなる群から選択される化合物、そのエナンチオマー、並びにそれらの塩、それらの N - オキシド及びこれらの化合物及びエナンチオマーの N - オキシドの塩を含んでよい。

【 0 0 7 7 】

有利には、付随する "生物学的調査" の第 A 表に列記される本発明による化合物及び、特にそのエナンチオマー、特に式 I a^{*****} を有するエナンチオマー、並びにこれらの化合物及びエナンチオマーの塩が、本発明の特に関心が持たれる態様として挙げられるべきである。

【 0 0 7 8 】

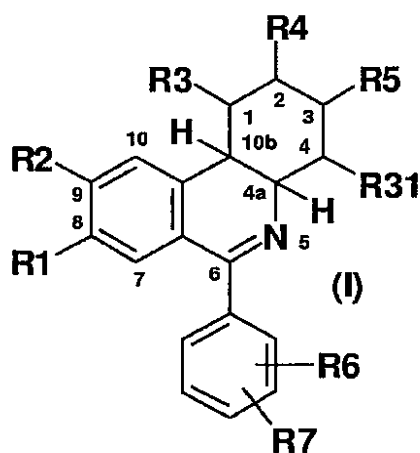
式 I の化合物は、4 a 位及び 1 0 b 位に少なくともキラル中心を有し、R 3、R 3 1、R 4 及び R 5 の意味に依っては、1 位、2 位、3 位及び 4 位に追加的なキラル中心を有するキラル化合物である。

10

【 0 0 7 9 】

【 化 2 】

番号付け



20

【 0 0 8 0 】

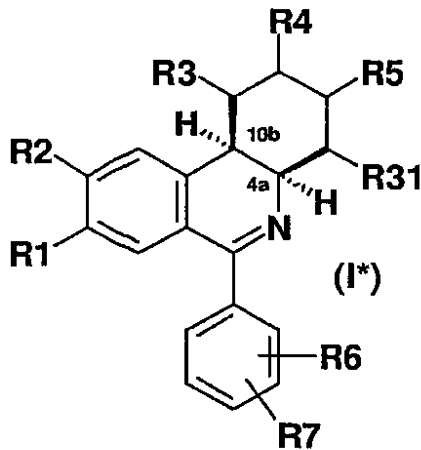
従って本発明は純粋形並びに任意の混合比での全ての考えられる立体異性体を含む。式 I で示され、式中、4 a 位及び 1 0 b 位の水素原子が互いにシス位にある化合物が有利である。純粋なシスエナンチオマー及びそれらの任意の混合比の混合物及び、例えばラセミ体がこの文脈においてより好ましい。

30

【 0 0 8 1 】

この文脈で特に有利なものは、式 I で示され、その式中、4 a 位及び 1 0 b 位に関して、式 (I^{*}) :

【化3】



10

に示される立体配置を有する化合物である。

【0082】

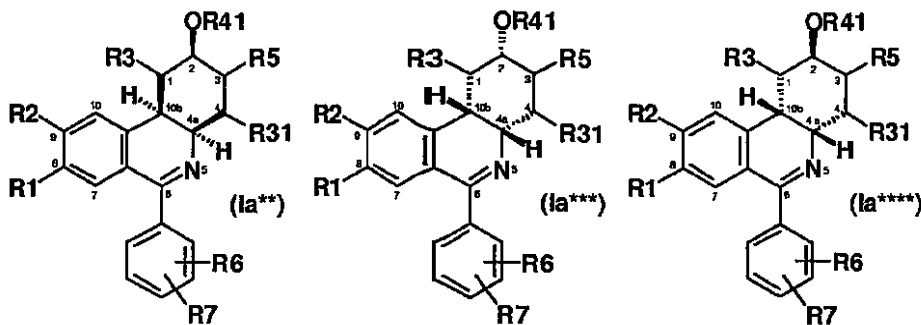
例えば、式 I* の化合物において、R3、R31及びR5が水素を意味し、かつR4が-OR41を意味する場合には、その立体配置は、カーン・インゴールド・プレログ則に従って、Rは4a位にあり、かつRは10b位にある。

20

【0083】

実施態様 a による式 I の有利な化合物は、2位、4a位及び10b位に関して、式 I a** と式 I a*** と式 I a**** :

【化4】



30

に示されるのと同じ立体配置を有する化合物である。

【0084】

例えば、式 I a** の化合物において、R3、R31及びR5が水素を意味する場合には、その立体配置は、カーン・インゴールド・プレログ則に従って、Sは2位にあり、Rは4a位にあり、かつRは10b位にある。

【0085】

例えば、式 I a*** の化合物において、R3、R31及びR5が水素を意味する場合には、その立体配置は、カーン・インゴールド・プレログ則に従って、Rは2位にあり、Sは4a位にあり、かつSは10b位にある。

40

【0086】

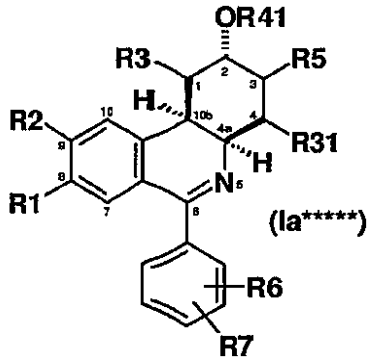
例えば、式 I a**** の化合物において、R3、R31及びR5が水素を意味する場合には、その立体配置は、カーン・インゴールド・プレログ則に従って、Sは2位にあり、Sは4a位にあり、かつSは10b位にある。

【0087】

実施態様 a による式 I の殊に有利な化合物は、2位、4a位及び10b位に関して、式 I a**** :

50

【化5】



10

に示されるのと同じ立体配置を有する化合物である。

【0088】

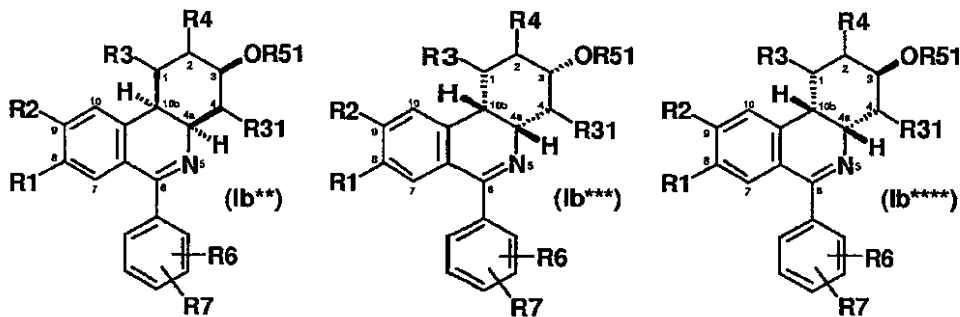
例えば、式 I a**** の化合物において、R3、R31及びR5が水素を意味する場合には、その立体配置は、カーン・インゴールド・プレログ則に従って、Rは2位にあり、Rは4a位にあり、かつRは10b位にある。

【0089】

実施態様bによる式Iの有利な化合物は、3位、4a位及び10b位に関して、式 I b**** と式 I b**** と式 I b**** :

20

【化6】



30

に示されるのと同じ立体配置を有する化合物である。

【0090】

例えば、式 I b**** の化合物において、R3、R31及びR5が水素を意味する場合には、その立体配置は、カーン・インゴールド・プレログ則に従って、Rは3位にあり、Rは4a位にあり、かつRは10b位にある。

【0091】

例えば、式 I b**** の化合物において、R3、R31及びR5が水素を意味する場合には、その立体配置は、カーン・インゴールド・プレログ則に従って、Sは3位にあり、Sは4a位にあり、かつSは10b位にある。

【0092】

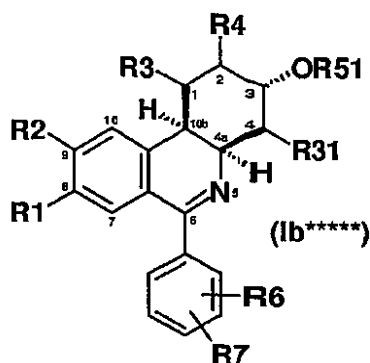
例えば、式 I b**** の化合物において、R3、R31及びR5が水素を意味する場合には、その立体配置は、カーン・インゴールド・プレログ則に従って、Rは3位にあり、Sは4a位にあり、かつSは10b位にある。

40

【0093】

実施態様aによる式Iの殊に有利な化合物は、3位、4a位及び10b位に関して、式 I b**** :

【化7】



10

に示されるのと同じ立体配置を有する化合物である。

【0094】

例えば、式 I b ***** の化合物において、R 3、R 3 1 及び R 5 が水素を意味する場合には、その立体配置は、カーン・インゴールド・プレログ則に従って、S は 3 位にあり、R は 4 a 位にあり、かつ R は 1 0 b 位にある。

【0095】

本発明による実施態様 a 及び b の意味の範囲内で、式 I a ***** の化合物は特に強調されるべきである。

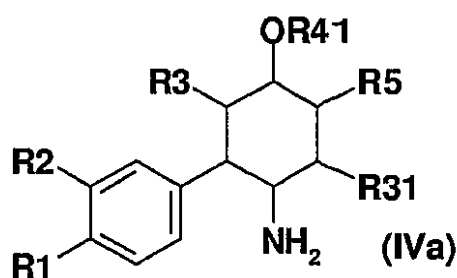
20

【0096】

エナンチオマーは自体公知のように分割できる（例えば適当なジアステレオマー化合物の調製及び分割によって）。有利には、エナンチオマー分割は、遊離アミノ基を有する出発化合物の段階で、例えば式 I V a で示され、その式中、R 1、R 2、R 3、R 3 1、R 4 1 及び R 5 が前記の意味を有する出発化合物又は以下に規定される式 V I I b の化合物の段階で実施してよい。

【0097】

【化8】



30

【0098】

エナンチオマー分割は、例えば式 I V a 又は V I I b のラセミ化合物と光学活性酸、有利にはカルボン酸との塩形成と、それに引き続いての該塩の分割と、そして該塩からの所望の化合物の遊離によって実施することができる。この関連で挙げることができる光学活性カルボン酸の例は、マンデル酸、酒石酸、O, O - ジベンゾイル酒石酸、ショウノウ酸、キニン酸、グルタミン酸、ピログルタミン酸、リンゴ酸、ショウノウスルホン酸、3 - プロモショウノウスルホン酸、-メトキシフェニル酢酸、-メトキシ- -トリフルオロメチルフェニル酢酸及び2 - フェニルプロピオン酸である。選択的に、それらの式のエナンチオマー的に純粋な出発化合物は、不斉合成によって製造することもできる。エナンチオマー純粋な出発化合物並びにエナンチオマー純粋な式 I の化合物はまた、キラル分割カラムでのクロマトグラフィー分割、キラル補助試薬での誘導体化、引き続きのジアステレオマー分割、及びキラル補助基の除去、又は好適な溶剤からの（分別）結晶化によって得ることもできる。

40

50

【0099】

本発明による化合物は、例えば以下の反応式に示されるように、かつ以下に特記される反応段階に従って、又は特に以下の実施例に例として記載されるように、又はそれと同様にもしくは類似に当業者に公知の合成手法又は合成ストラテジーに従って製造することができる。

【0100】

式Iで示され、その式中、R1、R2、R3、R31、R4、R5、R6及びR7が前述の意味を有する、実施態様a又は実施態様bによる化合物(すなわち式Ia又はIbのそれぞれの化合物)は、以下に記載されるようにして得ることができる。

【0101】

実施態様aによる式Iaの化合物は、以下の反応式1に記載され示されるようにして製造することができる。

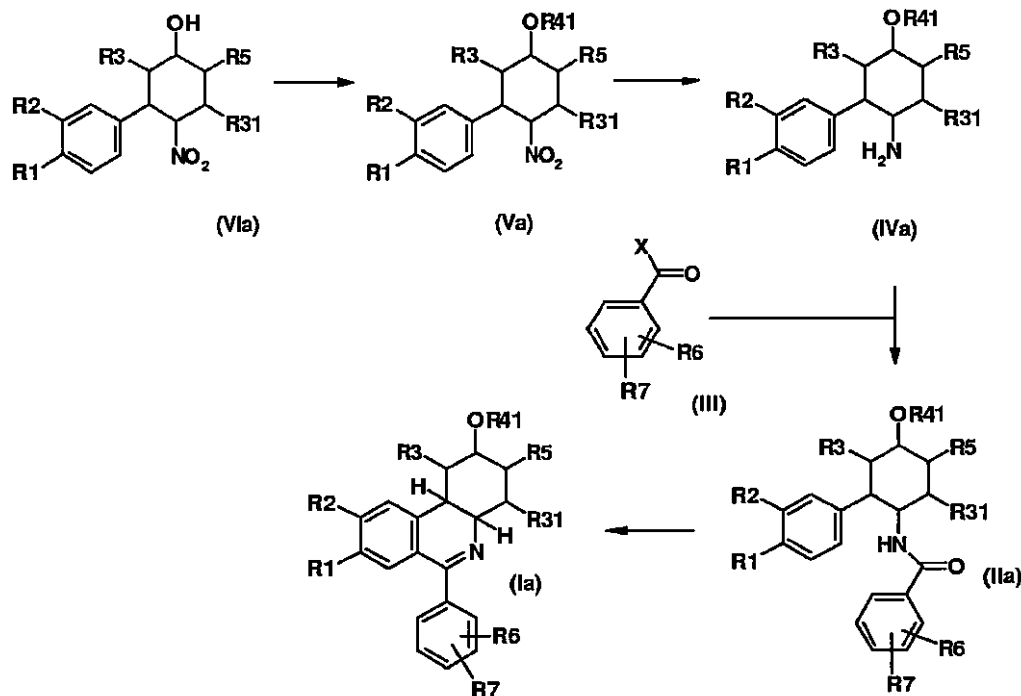
【0102】

反応式1に示される合成経路の第一の反応段階において、式Vaで示され、その式中、R1、R2、R3、R31、R41及びR5が実施態様aで挙げた意味を有し、その際、R41が水素以外である化合物は、式VIaの相応の化合物から基R41(R41は水素以外である)の導入によって製造される。導入反応は、エーテル化反応又はエステル化反応について自体慣用の方法で又は以下の実施例の例として記載されるように実施される。

【0103】

反応式1:

【化9】



【0104】

反応式1に示される合成経路の後続の反応段階において、式Vaで示され、その式中、R1、R2、R3、R31、R41及びR5が実施態様aで挙げた意味を有し、その際、R41が水素以外である化合物のニトロ基を、式IVaの相応の化合物のアミノ基に還元する。前記の還元は、当業者に公知のように、例えばJ. Org. Chem. 1962, 27, 4426に記載されるように又は以下の実施例に記載されるように実施される。より詳細には、その還元は、例えば接触水素化によって、例えばラネーニッケル又は貴金属触媒、例えば活性炭素上パラジウムの存在下に、好適な溶剤、例えばメタノール又はエタノール中で、室温においてかつ常圧又は高められた圧力下を実施することができる。場合により触媒量の酸、

10

20

30

40

50

例えば塩酸を溶剤に添加してよい。しかしながら有利には、還元は水素生成混合物、例えば金属、亜鉛、亜鉛・銅カップル (Zinc copper couple) 又は鉄と有機酸、例えば酢酸又は鉍酸、例えば塩酸とを使用して実施される。より有利には還元は、亜鉛・銅カップルを使用して有機酸又は無機酸の存在下に実施される。かかる亜鉛・銅カップルは当業者に公知の方法で得られる。

【0105】

式IVaで示され、式中、R1、R2、R3、R31、R41及びR5が実施態様aにおいて示される意味を有し、その際、R41が水素以外であり、かつ接触水素化に対して感受性な化合物は、式Vaの相応の化合物から、ニトロ基の選択的還元によって、当業者に公知のように、例えば水素転移反応によって、金属触媒、例えばパラジウム、又は有利にはラネーニッケルの存在下に、溶剤として低級アルコール中で、例えばギ酸アンモニウム又は、有利にはヒドラジン水化物を水素供与体として使用することで製造できる。

10

【0106】

式IIaで示され、その式中、R1、R2、R3、R31、R41、R5、R6及びR7が実施態様aに示される意味を有し、その際、R41が水素である化合物は、式IVaの相応の化合物から、式IIIで示され、その式中、Xが好適な離脱基、有利には塩素原子を表す化合物との反応によって得ることができる。

【0107】

選択的に、式IIaの化合物は、式IVaで示される及び式IIIで示される、それらの式中、Xはヒドロキシルである相応の化合物から、当業者に公知のアミド結合カップリング剤との反応によって製造することもできる。当業者に公知のアミド結合架橋試薬の挙げられる例は、カルボジイミド (例えばジシクロヘキシルカルボジイミド又は、有利には1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩)、アゾジカルボン酸誘導体 (例えばジエチルアゾジカルボキシレート)、ウロニウム塩 [例えばO-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N,N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート又はO-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N,N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート] 及びN,N'-カルボニルジイミダゾールである。本発明の範囲において、有利なアミド結合架橋試薬はウロニウム塩及び、有利にはカルボジイミド、有利には1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩である。

20

30

【0108】

式IIIの化合物は公知であるか、又は公知のようにも製造できる。

【0109】

式Iaで示され、その式中、R1、R2、R3、R31、R41、R5、R6及びR7が実施態様aで挙げられる意味を有し、その際、R41が水素以外である化合物は、式IIaの相応の化合物の環状縮合によって得ることができる。

【0110】

前記の環状縮合は、当業者に自体公知のように又は以下の実施例に例として記載されるように、Bischler-Napieralski (例えばJ.Chem.Soc., 1956, 4280-4282に記載されるように) に従って適当な縮合剤、例えばポリリン酸、五塩化リン、五酸化リン又はオキシ塩化リンの存在下に、適当な不活性溶剤、例えば塩素化炭化水素、例えばクロロホルム中で又は環状炭化水素、例えばトルエン又はキシレン中で、又は別の不活性溶剤、例えばイソプロピルアセテート又はアセトニトリル中で、又は更なる溶剤を使用せず、過剰の縮合剤を使用して、低減された温度で、又は室温で、又は高められた温度で、又は使用される溶剤又は縮合剤の沸点で実施される。必要に応じて、前記の環状縮合反応は、1種以上の好適なルイス酸、例えば好適な金属ハロゲン化物 (例えば塩化物) 又はスルホン酸塩 (例えばトリフレート)、例えば希土類金属塩、例えば無水三塩化アルミニウム、三臭化アルミニウム、塩化亜鉛、三フッ化ホウ素エーテレート、四塩化チタン又は、特に四塩化スズなどの存在下で実施できる。

40

【0111】

50

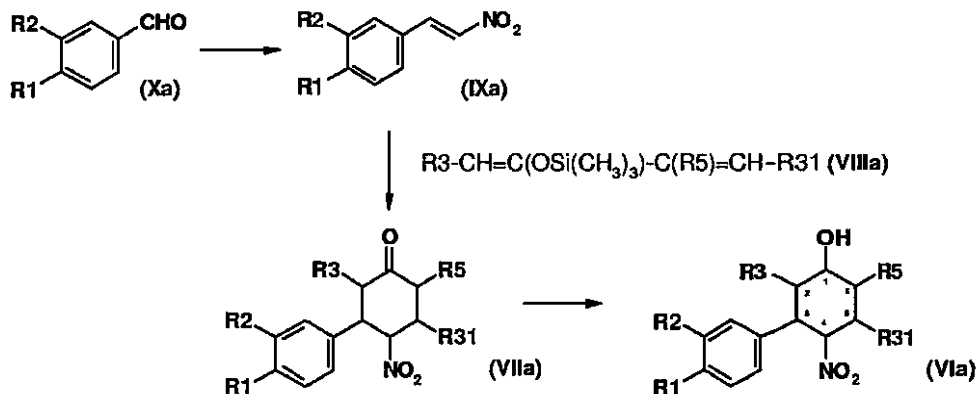
以下の反応式 2 は、式 V I a で示され、その式中、R 1、R 2、R 3、R 3 1 及び R 5 が実施態様 a で示した意味を有する化合物を、式 V I I a の相応の化合物からカルボニル基の還元反応を介して合成することを示している。前記の還元反応のために適当な還元剤は、例えば金属水素化物化合物、例えばジイソプロピルアルミニウム水素化物、ボラン、ホウ水素化ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素亜鉛、トリ - s - ブチル水素化ホウ素カリウム、トリ - s - ブチル水素化ホウ素ナトリウム、トリ - s - ブチル水素化ホウ素リチウム、 β -イソピノカンフェニル - 9 - ポラピシクロ [3 . 3 . 1] ノナンなどである。前記の還元剤の有利な例は、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、 β -イソピノカンフェイル - 9 - ポラピシクロ [3 . 3 . 1] ノナン及びトリ - s - ブチル水素化ホウ素カリウムである。前記の還元剤の最も有利な例は、 β -イソピノカンフェイル - 9 - ポラピシクロ [3 . 3 . 1] ノナン及びトリ - s - ブチル水素化ホウ素カリウムであり、これらは両者とも式 V I a の化合物を立体選択的に製造することを可能にする。本願での "立体選択的に" とは、1 位及び 3 位の水素原子がシクロヘキサン環により定義される平面の反対側に位置する式 V I a の化合物が優勢的に得られることを意味している。

10

【 0 1 1 2 】

反応式 2 :

【 化 1 0 】



20

30

【 0 1 1 3 】

式 V I I a で示され、その式中、R 1、R 2、R 3、R 3 1 及び R 5 が実施態様 a に挙げた意味を有する化合物は、公知であるか、又は式 I X a で示され、その式中、R 1 及び R 2 が前記の意味を有する化合物と、式 V I I I a で示され、その式中、R 3、R 3 1 及び R 5 が実施態様 a に挙げた意味を有する化合物との反応によって得ることもできる。付加環化反応は、当業者に自公知の方法で、ディールス - アルダー反応に従って、例えば J. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 6559 又は J. Org. Chem. 1952, 17, 581 に記載されるように又は以下の実施例に記載されるように実施される。

【 0 1 1 4 】

式 V I a 又は V a で示され、そのフェニル環及びニトロ基が互いにトランス位にある化合物を、当業者に公知の方法で、相応のシス化合物に、例えば J. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 6559 又は以下の実施例に記載されるように変換することもできる。

40

【 0 1 1 5 】

式 V I I I a 及び I X a の化合物は公知であるか、又は公知の方法で製造できる。式 I X a の化合物は、例えば当業者に公知の方法で、式 X a の化合物から、例えば J. Chem. Soc. 1951, 2524 又は J. Chem. Soc. 1951, 2524 又は J. Org. Chem. 1944, 9, 170 又は以下の実施例に記載されるように製造できる。

【 0 1 1 6 】

式 X a で示され、式中、R 1 及び R 2 が実施態様 a で示した意味を有する化合物は、公知であるか、又は当業者に公知の方法で、例えば Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1925, 58, 203 に

50

記載のように製造することもできる。

【0117】

実施態様 b による式 I b で示され、その式中、R 1、R 2、R 3、R 3 1、R 4 及び R 5 1 が実施態様 b に記載した意味を有し、その際、R 5 1 が水素以外である化合物は、以下の反応式 3 に記載及び示されるようにして製造することができる。

【0118】

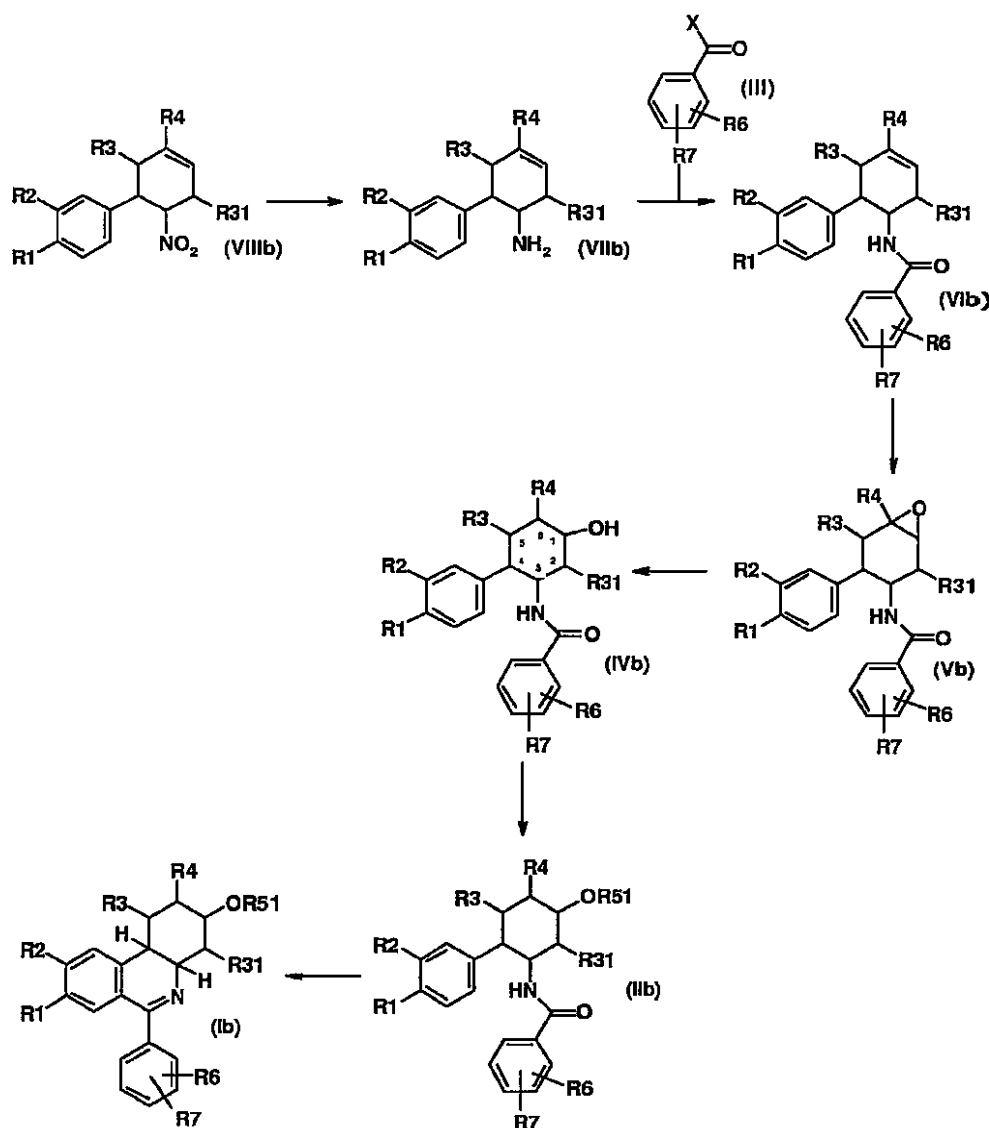
以下の反応式 3 における第一の反応工程において、式 V I I I b で示され、R 1、R 2、R 3、R 3 1 及び R 4 が前記の実施態様 b に示した意味を有する化合物のニトロ基を還元して、式 V I I b の相応の化合物が得られる。前記の還元反応は、当業者に公知のように、例えば J. Org. Chem. 1962, 27, 4426 に記載されるように又は以下の実施例に記載されるように実施される。殊に、還元は、例えば式 V I I I b の化合物と水素生成混合物、例えば有利には緩慢な酸性媒体、例えば酢酸中の金属亜鉛とを低級アルコール、例えばメタノール又はエタノール中で室温又は高められた温度で、又は有利には溶剤混合物の沸点温度で実施してよい。選択的に、還元は、ニトロ基の選択的還元によって、当業者に公知の方法で、例えば金属触媒、例えばパラジウム又は有利にはラネーニッケルの存在下に、適当な溶剤、有利には低級アルコール中で、例えばギ酸アンモニウム又は有利にはヒドレンジン水和物を水素供与体として使用して実施してよい。

10

【0119】

反応式 3 :

【化 1 1】



10

20

30

【 0 1 2 0】

得られた式 V I I b の化合物を、例えば以下の実施例に例として記載されるように、式 I I I で示され、その式中、R 6 及び R 7 が前記の意味を有し、かつ X が好適な離脱基、有利には塩素原子を表す化合物と反応させて、式 V I b の対応の化合物を得ることができる。

【 0 1 2 1】

選択的に、式 V I b で示され、その式中、R 1、R 2、R 3、R 3 1、R 4、R 6 及び R 7 が実施態様 b で示した意味を有する化合物は、例えば式 V I I b で示される及び式 I I I で示される、その式中、X がヒドロキシルである対応の化合物から、当業者に公知のアミド結合架橋試薬との反応によって製造することもできる。当業者に公知のアミド結合架橋試薬の挙げられる例は、カルボジイミド（例えばジシクロヘキシルカルボジイミド又は、有利には 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩）、アゾジカルボン酸誘導体（例えばジエチルアゾジカルボキシレート）、ウロニウム塩 [例えば O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N , N - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート又は O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N , N - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート] 及び N , N ' - カルボニルジイミダゾールである。本発明の範囲において、有利なアミド結合架橋試薬はウロニウム塩及び、有利にはカルボジイミド、有利には 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノ

40

50

プロピル)カルボジイミド塩酸塩である。

【0122】

後続工程において、式V I bの化合物を、以下の実施例に記載されるように又は当業者に公知のようにして実施できるエポキシ化反応によって、例えば適当なエポキシ化法又は適当なエポキシ化試薬、例えば過酸(例えばm-クロロペル安息香酸)又は有機もしくは無機のペルオキシド(例えばジメチルジオキシラン、過酸化水素又は過硫酸塩)を使用して転化させて、式V bの相応の化合物となる。

【0123】

得られた式V bの化合物を、当該技術分野で知られる方法によって還元させて、式I V bの相応の化合物にすることができる。殊には、前記の還元反応は、例えば以下の実施例に例として記載されるように、還元剤として水素化ホウ素ナトリウムを使用して実施してよい。選択的に、前記の還元反応は、例えば水素化アルミニウムリチウム又は貴金属を含有する還元性混合物、例えば二酸化白金又はパラジウム及び適当な水素供与体を用いて実施してもよい。前記の還元法のそれぞれを用いて、式V bの化合物を、主として、レジオ選択的にかつジアステレオ選択的に転化させて、式I V bの化合物にすることができ、その際、1位のヒドロキシル基及び3位のアミド基は、シクロヘキサン環によって定義される平面の同じ側に位置する。

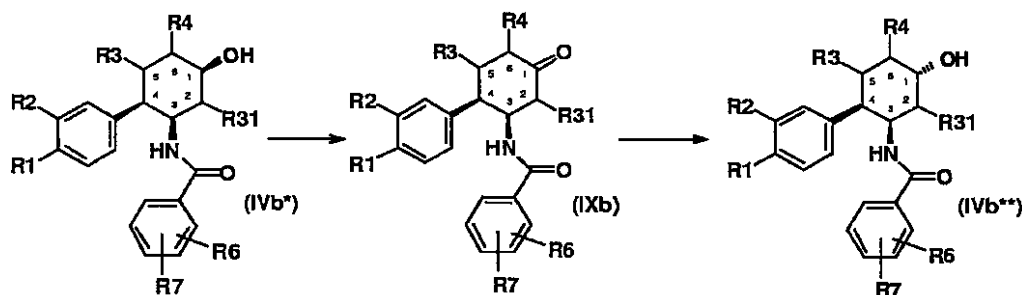
【0124】

更に当業者には、有利にはヒドロキシル基及び水素原子が結合しているキラル炭素原子の絶対配置が逆であってよいことは知られている。こうして、式I V bの化合物の1位の炭素原子の立体配置を場合により逆転することができる。式I V bの化合物の1位の立体配置の前記の逆転は、当業者に公知の方法で、例えば適当な離脱基により1位を誘導体化し、かつ引き続き適当な求核試薬によりS N 2機構による求核置換反応で該離脱基を交換することによって達成できる。選択的に、式I V bの化合物の1位の立体配置の逆転は、例えば以下の実施例に例として記載されるように、以下の反応式4に示される引き続き特定された2工程法に従って得ることもできる。より詳細には、反応式4に示される前記の方法の第一工程において、式I V b*で示され、式中、R 1、R 2、R 6及びR 7が実施態様bに示される意味を有し、かつR 3、R 3 1及びR 4が水素であり、かつ1位がR配置を有する例としての化合物は酸化反応により転化させて、式I X bの相応の化合物となる。前記の酸化は、同様にして、自体慣用の条件下に、例えばクロラニル、大気酸素、二酸化マンガン又は、有利には酸化クロムを酸化剤として用いて実施される。次いで、第二段階において、得られた式I X bの化合物を、そのケト基を、有利には金属水素化物化合物又は、殊に金属ホウ水素化物、例えばホウ水素化ナトリウムにより当該技術分野で知られる還元反応によって転化させて、式I V b**で示され、その式中、1位はここではS配置を有し、こうして1位の炭素原子の立体配置は、式I V b*の前記化合物について逆転されている相応の化合物となる。

【0125】

反応式4:

【化12】



【0126】

前記の反応式3に示される合成経路の後続の反応段階において、式I V bの化合物を、

R 5 1 基 (R 5 1 は水素以外である) の導入によって転化させて、相応の式 I I b の化合物となる。導入反応は、自体慣用の方法 (例えばアルキル化又はアシル化反応を介して) で又は以下の実施例の例として記載されるように実施される。

【 0 1 2 7 】

環化反応により、式 I b で示され、その式中、R 1、R 2、R 3、R 3 1、R 4、R 5 1、R 6 及び R 7 が実施態様 b に示される意味を有し、その際、R 5 1 が水素以外である化合物とするには、例えば以下の実施例に例として記載されるようにして、又はそれと同様に又は類似に、又は実施態様 a による化合物について上述したようにして実施することができる。

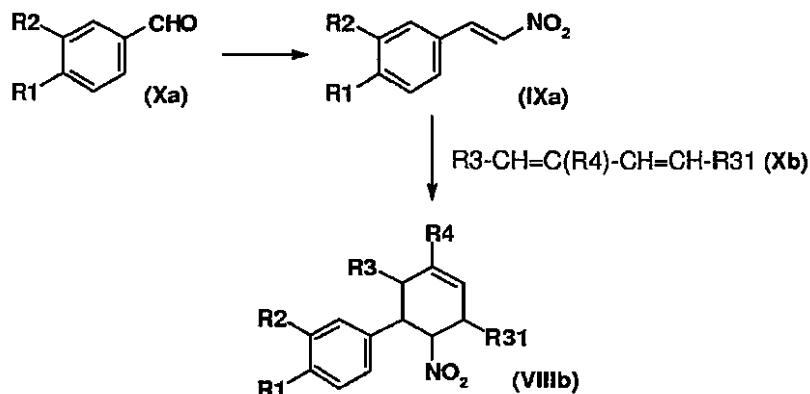
【 0 1 2 8 】

式 V I I I b で示され、その式中、R 1、R 2、R 3、R 3 1 及び R 4 が実施態様 b に示される意味を有する化合物は、公知であるか、又は、例えば反応式 5 に示されるように、式 I X a で示され、その式中、R 1 及び R 2 が前記の意味を有する化合物と、式 X b で示され、式中、R 3、R 3 1 及び R 4 が実施態様 b に示される意味を有する化合物とを反応させることによって得ることもできる。

【 0 1 2 9 】

反応式 5 :

【 化 1 3 】



【 0 1 3 0 】

付加環化反応は、この場合に当業者に自体公知の方法で、ディールス - アルダー反応に従って、例えば J. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 6559 又は J. Org. Chem. 1952, 17, 581 に記載されるように又は以下の実施例に記載されるように実施される。

【 0 1 3 1 】

式 V I I I b で示され、そのフェニル環及びニトロ基が互いにトランス位にある化合物を、当業者に公知の方法で、相応のシス化合物に、例えば J. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 6559 又は以下の実施例に記載されるように変換することもできる。

【 0 1 3 2 】

式 X b の化合物は公知であるか、又は公知のようにも製造できる。

【 0 1 3 3 】

選択的に、式 I I b で示され、その式中、R 1、R 2、R 3、R 3 1、R 4、R 5 1、R 6 及び R 7 が実施態様 b で示した意味を有し、その際、R 5 1 が水素以外である化合物 (特に、式 I I b で示され、その式中、R 1、R 2、R 5 1、R 6 及び R 7 が実施態様 b で示した意味を有し、その際、R 5 1 が水素以外であり、かつ R 3、R 3 1 及び R 4 が全て水素である化合物) は、反応式 6 に示されるようにして、そして以下の実施例に例として記載されるようにして得ることもできる。

【 0 1 3 4 】

反応式 6 で概要を示した経路の第一の反応段階において、式 V I I b の化合物のアミノ基を、当該技術分野で知られる保護基 P G 1、例えば t - ブトキシカルボニル基で保護す

10

20

30

40

50

る。保護された化合物をヒドロホウ素化反応に供して、2段階を介して、式X I bの化合物が得られる。前記のヒドロホウ素化反応は、以下の実施例に記載されるようにして、好適な(ヒドロ)ホウ素化剤、例えば9-BBN、イソピノカンフェイルボランなど、又は特にボラン-テトラヒドロフラン(H₃B-THF)を用いて、有利には周囲温度で実施される。得られた化合物を次いで、前記に記載されるのと同様にしてR51基(R51は水素以外である)の導入によって転化させて、式X I bの化合物にする。

【0135】

反応式6に示される合成経路の後続の反応段階において、式X I bの化合物を、保護基PG1の脱保護及び式I I Iの化合物によるアミド化によって転化させて式I I bの相応の化合物にする。前記反応は、自体慣用の様式で、又は本発明の明細書又は以下の実施例に記載されるようにして実施される。

10

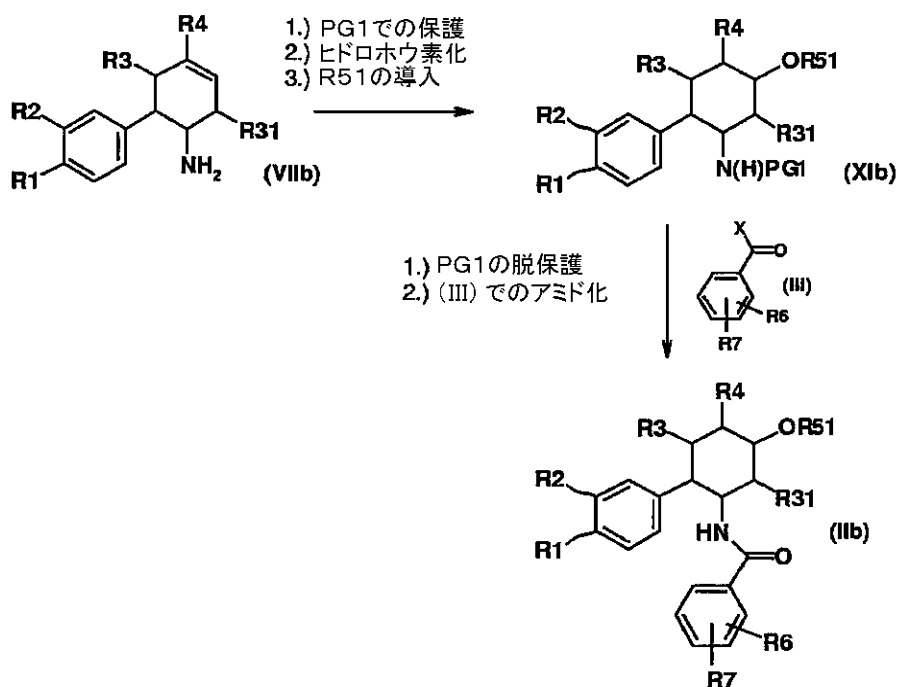
【0136】

必要に応じて、前記のヒドロホウ素化反応を介して得られた生成物又は、好適には、R51置換されたその誘導体を、生ずる立体異性体副生成物及び/又はレジオ異性体副生成物から、当業者に公知の方法によって、例えばクロマトグラフィー分離技術によって精製する。

【0137】

反応式6:

【化14】



20

30

【0138】

選択的に、態様2に従い、式Iで示され(以下に示される式Iの化合物)、その式中、Aが結合である籠物は、反応式1に概説したようにして、かつ以下のようにして、式I I Iで示され、その式中、R1、R2、R3、R31、R4、R5及びR6が前記の意味を有し、その際、R4及びR5がヒドロキシル以外である化合物から出発して、式I I Iの化合物のニトロ基を還元させることによって、相応の式I Iの化合物とすることによって得ることができる。前記の還元は、当業者に公知のようにして、又は以下の実施例に例として記載されるようにして、例えば好適な金属触媒の存在下で又は、特に好適な還元剤、例えば二塩化スズを用いての水素化反応によって実施することができる。

40

【0139】

式I Iの化合物及びその製造は、またWO2004/019944号又はWO2004/019945号から公知であり、これらは参照をもって開示されたものとする。

50

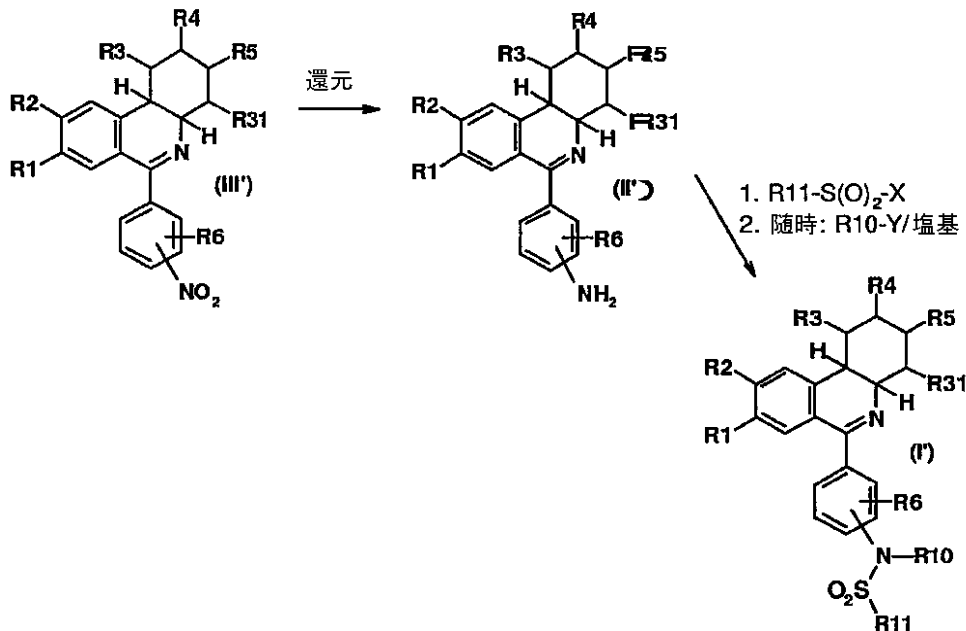
【0140】

後続の段階で、式 I I の化合物と、式 R 1 1 - S (O)₂ - X で示され、その式中、X が好適な離脱基、例えば塩素原子であるカルボン酸誘導体とを反応させて、相応のスルホニルアミノ化合物が得られる。場合により、前記のスルホニルアミノ化合物は、好適な塩基と好適なアルキル化剤 R 1 0 - Y (式中、Y は好適な離脱基である) を用いて、ワンポット反応又は連続反応 (まず脱プロトン化反応をして、次いで R 1 0 - Y を付加させる) において N - アルキル化させることができる。

【0141】

反応式 1 :

【化15】



10

20

【0142】

式 I I I の化合物は、反応式 1 ~ 5 に示されるように、かつそこに規定されるようにして、又は以下の実施例に記載されるのと同様又は類似のようにして得ることができる。

30

【0143】

場合により、式 I の化合物を、当業者に公知の方法によって転化させて、更なる式 I の化合物にすることもできる。殊に、例えば式 I で示され、その式中、

- a) R 4 1 又は R 1 5 が水素である化合物から、相応のエステル化合物をエステル化反応によって得ることができる、
- b) R 4 1 又は R 5 1 が水素である化合物から、相応のエーテル化合物をエーテル化反応によって得ることができる、
- c) R 4 1 又は R 5 1 がアシル基、例えばアセチル基である化合物から、相応のヒドロキシル化合物を脱エステル化反応、例えば鹼化反応によって得ることができる、
- d) R 1 0 が水素である化合物から、相応の N - エーテル化合物をエーテル化反応によって得ることができる、
- e) R 7 が - S R 1 2 である化合物から、相応のスルホキシド又はスルホンに硫黄原子の一酸化又は二酸化によって得ることができる。

40

【0144】

a)、b)、c)、d) 及び e) に挙げられる方法は、便宜上、当業者に公知の方法と同様に又は以下の実施例に例として記載されるように実施される。

【0145】

場合により式 I の化合物をその塩に変換できるか、又は場合により式 I の化合物の塩を遊離の化合物に変換することができる。

50

【0146】

更に、式Iの化合物は、場合により、例えば過酸化水素を用いてメタノール中で又はm-クロロペルオキシ安息香酸を用いてジクロロメタン中でそのN-オキシドに変換することができる。当業者は、その専門知識に基づいて、N-オキシド化のために特に必要とされる反応条件に精通している。

【0147】

更に当業者には、多数の反応中心が出発化合物又は中間体化合物に存在する場合には、1つ以上の反応中心を反応が所望の反応中心だけで行われるように保護基で封鎖する必要があることもあることは知られている。多数の証明された保護基の使用のための詳細な記載は、例えば"Protective Groups in Organic Synthesis"、T.Greene and P.Wuts著 (John Wiley & Sons, Inc. 1999, 3rd Ed) 又は"Protecting Groups (Thieme Foundations Organic Chemistry Series N Group)"、P.Kocienski著 (Thieme Medical Publishers, 2000) で述べられている。

10

【0148】

本発明による物質は、自体公知の方法で、例えば減圧下で溶剤を留去し、そして得られた残留物を適当な溶剤から再結晶させるか、又は慣用の精製法の1つ、例えば適当な担体材料上でのカラムクロマトグラフィーを実施することによって単離及び精製される。

【0149】

塩は、遊離の化合物を所望の酸又は塩基を含有する適当な溶剤(例えばケトン、例えばアセトン、メチルエチルケトン又はメチルイソブチルケトン、エーテル、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサン、塩素化炭化水素、塩化メチレン又はクロロホルム又は低分子量の脂肪族アルコール、例えばエタノール又はイソプロパノール)中に、又は所望の酸又は塩基がその後に加えられる溶剤中に溶解させることによって得られる。塩は、付加塩のための非溶剤を用いる濾過、再沈殿、沈殿又は溶剤の蒸発によって得られる。得られた塩を、遊離の化合物に変換してよく、該化合物はまたアルカリ性化又は酸性化によって塩に変換してもよい。前記のように、薬理的に非認容性の塩を薬理的に認容性の塩に変換できる。

20

【0150】

適宜、本発明に挙げられる転化は、当業者に自体公知の方法と類似して又は同様に実施することができる。

30

【0151】

当業者はその知識に基づいて、本発明の明細書中に示され記載されたこれらの合成経路に基づいて、式Iの化合物に関して他の可能な合成経路をどのように見いだすかを知っている。全てのこれらの他の可能な合成経路もまた本発明を構成する部分である。

【0152】

本発明を詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらの記載される特性又は実施態様のみには制限されるものではない。当業者に明らかなように、記載される本発明に対する改変、類推、変更、誘導、対応及び適合はこの分野で知られる知識及び/又は、特に本発明の開示(例えば明示、暗示又は本来の開示)に基づき、付随する特許請求の範囲の範囲によって定義される本発明の主旨及び範囲から逸脱することなくなされてよい。

40

【0153】

以下の実施例は本発明を更に説明するものであり、それを制限するものではない。同様に製造方法が明記されていない他の式Iの化合物は、同様に又は類似に又は当業者に公知の方法で慣用の処理技術を用いて製造できる。

【0154】

以下の実施例に最終化合物として挙げられる任意の又は全ての化合物並びにそれらの塩、N-オキシド及びそのN-オキシドの塩は、本発明の有利な対象である。

【0155】

実施例において、m.p.は融点を表し、hは時間を表し、min.は分を表し、R_fは、薄層クロマトグラフィーにおける保持時間を表し、s.p.は、焼結点を表し、E_f

50

は実験式を表し、MWは分子量を表し、MSは質量スペクトルを表し、Mは分子イオンを表し、fnd.は実測値を表し、calc.は計算値を表し、他の略語は、当業者に自他慣用の意味を有する。

【0156】

立体化学における通常の実施に従って、RS及びSRという記号はラセミ体の各キラル中心の特定の立体配置を示すために使用される。より詳細には、例えば表現“(2RS, 4aRS, 10bRS)”は立体配置(2R, 4aR, 10bR)を有する一方のエナンチオマーと立体配置(2S, 4aS, 10bS)を有する他方のエナンチオマーとを有するラセミ体を表す。

【0157】

実施例

最終化合物

以下に明示又は記載される(化合物13~22)又は当業者に公知のように又は本願に記載される実施例と同様又は類似の方法で製造できる適当なエステル化合物から出発して、実施例11と同様の手順に従って、化合物1~10を得ることができる：

1. N-[4-((2RS, 4aRS, 10bRS) - 2 - ヒドロキシ - 8, 9 - ジメトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 6 - イル) - フェニル] - 4, N - ジメチル - ベンゼンスルホンアミド

EF : C₂₉H₃₂N₂O₅S MW : 520.65

MS : 521.2 (MH⁺)

2. 4 - フルオロ - N - [4 - ((2RS, 4aRS, 10bRS) - 2 - ヒドロキシ - 8, 9 - ジメトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 6 - イル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

EF : C₂₇H₂₇FN₂O₅S MW : 510.59

MS : 511.2 (MH⁺)

3. N - [4 - ((2RS, 4aRS, 10bRS) - 2 - ヒドロキシ - 8, 9 - ジメトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 6 - イル) - 2 - メチル - フェニル] - 4 - メチル - ベンゼンスルホンアミド

EF : C₂₉H₃₂N₂O₅S MW : 520.65

MS : 521.3 (MH⁺)

4. N - [4 - ((2RS, 4aRS, 10bRS) - 2 - ヒドロキシ - 8, 9 - ジメトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 6 - イル) - ベンジル] - 4 - メチル - ベンゼンスルホンアミド

EF : C₂₉H₃₂N₂O₅S MW : 520.65

MS : 521.3 (MH⁺)

5. N - { 4 - [(2RS, 4aRS, 10bRS) - 8 - (1, 1 - ジフルオロメトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 9 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 6 - イル] - フェニル } - メタンスルホンアミド

6. N - { 4 - [(2RS, 4aRS, 10bRS) - 8 - (1, 1 - ジフルオロメトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 9 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 6 - イル] - フェニル } - 4 - メチル - ベンゼンスルホンアミド

EF : C₂₈H₂₈N₂O₅S ; MW : 542.61

MS : 543.3 (MH⁺)

7. N - { 4 - [(2RS, 4aRS, 10bRS) - 8 - (1, 1 - ジフルオロメトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 9 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 6 - イル] - フェニル } - 4 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド

EF : C₂₇H₂₅F₃N₂O₅S MW : 546.57

MS : 547.2 (MH⁺)

8. N - { 4 - [(2RS, 4aRS, 10bRS) - 8 - (1, 1 - ジフルオロメトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 9 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒド

10

20

30

40

50

ロフェナントリジン - 6 - イル] - ベンジル } - 4 - メチル - ベンゼンスルホンアミド

EF : C₂₉H₃₀F₂N₂O₅S MW : 556.63

MS : 557.4 (MH⁺)

9. N - { 4 - [(2RS , 4aRS , 10bRS) - 9 - (1 , 1 - ジフルオロメトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4a , 10b - ヘキサヒド

ロフェナントリジン - 6 - イル] - フェニル } - 4 - メチル - ベンゼンスルホンアミド

EF : C₂₈H₂₈F₂N₂O₅S MW : 542.61

MS : 543.3 (MH⁺)

10. N - { 4 - [(2RS , 4aRS , 10bRS) - 9 - (1 , 1 - ジフルオロメトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4a , 10b - ヘキサヒ

ドロフェナントリジン - 6 - イル] - ベンジル } - 4 - メチル - ベンゼンスルホンアミド

EF : C₂₉H₃₀F₂N₂O₅S MW : 556.63

MS : 557.4 (MH⁺)

11. N - [4 - ((2RS , 4aRS , 10bRS) - 2 - ヒドロキシ - 8 , 9 - ジメトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4a , 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 6 - イル) - フェニル] - 4 - メチル - ベンゼンスルホンアミド

440mgの酢酸(2RS, 4aRS, 10bRS) - 8, 9 - ジメトキシ - 6 - [4 - トルエン - 4 - スルホニルアミノ) - フェニル] - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル(化合物12)及び136mgの炭酸セシウムを、2mlのジクロロメタン及び14mlのメタノール中に溶解する。該溶液を16時間攪拌する。再び、136mgの炭酸セシウムを添加し、そして該混合物を更に24時間攪拌する。次いで、溶剤を除去し、そして残留物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、204mgの表題化合物が得られる。

【0158】

以下に明示又は記載される又は当業者に公知のように又は本願に記載される実施例と同様又は類似の方法で製造できる適当な出発化合物から出発して、実施例11と同様の手順に従って、化合物11と類似しているが、明示されていない更なる関連化合物が得られる。

【0159】

12. 酢酸(2RS, 4aRS, 10bRS) - 8, 9 - ジメトキシ - 6 - [4 - (トルエン - 4 - スルホニルアミノ) - フェニル] - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル

1. 417gの五塩化リンを50mlのジクロロメタン中に懸濁する。963mgのA1を30mlのジクロロメタン中に溶解させて、それを添加し、同様に10mlのイソプロピルアセテートを添加する。該反応混合物を50で6時間攪拌し、次いで室温で16時間攪拌する。25mlのジクロロメタン及び25mlのトリエチルアミンの混合物を添加し、次いで激しく攪拌しながら慎重に25mlの水を添加する。ジクロロメタンで再抽出した後に、有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、670mgの表題化合物が得られる。

【0160】

EF : C₃₀H₃₂N₂O₆S MW : 548.66

MS : 549.3 (MH⁺)

当業者に公知のように又は本願に記載される実施例と同様に製造できる適当な出発化合物から出発して、以下の化合物は、実施例12に記載される手順と同様に又は類似に得ることができる。必要に応じて、環化反応を、ルイス酸、例えば四塩化スズの触媒量の存在下に実施することができる。

【0161】

13. 酢酸(2RS, 4aRS, 10bRS) - 8, 9 - ジメトキシ - 6 - { 4 - [メチル - (トルエン - 4 - スルホニル) - アミノ] - フェニル } - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル

EF : C₃₁H₃₄N₂O₆S MW : 562.69

MS : 563.3 (MH⁺)

14. 酢酸(2RS, 4aRS, 10bRS) - 6 - [4 - (4 - フルオロ - ベンゼン
スルホニルアミノ) - フェニル] - 8, 9 - ジメトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10
b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル

EF : C₂₉H₂₉FN₂O₆S MW : 552.63

MS : 553.3 (MH⁺)

15. 酢酸(2RS, 4aRS, 10bRS) - 8, 9 - ジメトキシ - 6 - [3 - メ
チル - 4 - (トルエン - 4 - スルホニルアミノ) - フェニル] - 1, 2, 3, 4, 4a,
10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル

EF : C₃₁H₃₄N₂O₆S MW : 562.69

MS : 563.4 (MH⁺)

16. 酢酸(2RS, 4aRS, 10bRS) - 8, 9 - ジメトキシ - 6 - {4 - [
(トルエン - 4 - スルホニルアミノ) - メチル] - フェニル} - 1, 2, 3, 4, 4a,
10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル

EF : C₃₁H₃₄N₂O₆S MW : 562.69

MS : 563.4 (MH⁺)

17. 酢酸(2RS, 4aRS, 10bRS) - 8 - (1, 1 - ジフルオロ - メトキ
シ) - 6 - (4 - メタンスルホニルアミノ - フェニル) - 9 - メトキシ - 1, 2, 3, 4
, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル

EF : C₂₄H₂₆F₂N₂O₆S MW : 508.55

MS : 509.3 (MH⁺)

18. 酢酸(2RS, 4aRS, 10bRS) - 8 - (1, 1 - ジフルオロ - メトキ
シ) - 9 - メトキシ - 6 - [4 - (トルエン - 4 - スルホニルアミノ) - フェニル] - 1
, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル

EF : C₃₀H₃₀F₂N₂O₆S MW : 584.64

MS : 585.3 (MH⁺)

19. 酢酸(2RS, 4aRS, 10bRS) - 8 - (1, 1 - ジフルオロ - メトキ
シ) - 6 - [4 - (4 - フルオロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - フェニル] - 9 - メト
キシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステ
ル

EF : C₂₉H₂₇F₃N₂O₆S MW : 588.61

MS : 589.3 (MH⁺)

20. 酢酸(2RS, 4aRS, 10bRS) - 8 - (1, 1 - ジフルオロ - メトキ
シ) - 9 - メトキシ - 6 - {4 - [(トルエン - 4 - スルホニルアミノ) - メチル] - フ
ェニル} - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエ
ステル

EF : C₃₁H₃₂F₂N₂O₆S MW : 598.67

MS : 599.3 (MH⁺)

21. 酢酸(2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - (1, 1 - ジフルオロ - メトキ
シ) - 8 - メトキシ - 6 - [4 - (トルエン - 4 - スルホニルアミノ) - フェニル] - 1
, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル

EF : C₃₀H₃₀F₂N₂O₆S MW : 584.64

MS : 585.3 (MH⁺)

22. 酢酸(2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - (1, 1 - ジフルオロ - メトキ
シ) - 8 - メトキシ - 6 - {4 - [(トルエン - 4 - スルホニルアミノ) - メチル] - フ
ェニル} - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエ
ステル

EF : C₃₁H₃₂F₂N₂O₆S MW : 598.67

MS : 599.3 (MH⁺)

10

20

30

40

50

以下に明示又は記載される（化合物 43 ~ 62）又は当業者に公知のように又は本願に記載される実施例と同様又は類似の方法で製造できる適当なエステル化合物から出発して、実施例 11 と同様の手順に従って、化合物 23 ~ 42 を得ることができる。

【0162】

23. 4 - ((2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 2 - ヒドロキシ - 8 , 9 - ジメトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 6 - イル) - N , N - ジプロピル - ベンゼンスルホンアミド
 $C_{27}H_{36}N_2O_5S$ MW : 500.66
MS : 501.4 (MH⁺)
24. 4 - ((2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 9 - エトキシ - 2 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 6 - イル) - N , N - ジプロピル - ベンゼンスルホンアミド 10
 $C_{28}H_{38}N_2O_5S$ MW : 514.69
MS : 515.4 (MH⁺)
25. 4 - ((2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 9 - エトキシ - 2 - ヒドロキシ - 8 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 6 - イル) - N - (2 - メトキシ - エチル) - N - メチル - ベンゼンスルホンアミド
 $C_{26}H_{34}N_2O_6S$ MW : 502.63
MS : 503.3 (MH⁺)
26. (2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 8 - (1 , 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 9 - メトキシ - 6 - [4 - (ピロリジン - 1 - スルホニル) - フェニル] - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール 20
 $C_{25}H_{28}F_2N_2O_5S$ MW : 506.57
MS : 507.3 (MH⁺)
27. (2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 8 - (1 , 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 9 - メトキシ - 6 - [4 - (ピペリジン - 1 - スルホニル) - フェニル] - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール
 $C_{26}H_{30}F_2N_2O_5S$ MW : 520.6
MS : 521.4 (MH⁺)
28. (2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 8 - (1 , 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 9 - メトキシ - 6 - [3 - (ピロリジン - 1 - スルホニル) - フェニル] - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール 30
 $C_{25}H_{28}F_2N_2O_5S$ MW : 506.57
MS : 507.4 (MH⁺)
29. 4 - [(2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 8 - (1 , 1 - ジフルオロメトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 9 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 6 - イル] - N , N - ジプロピル - ベンゼンスルホンアミド
 $C_{27}H_{34}F_2N_2O_5S$ MW : 536.64
MS : 537.4 (MH⁺)
30. (2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 8 - (1 , 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 9 - メトキシ - 6 - [4 - (モルホリン - 4 - スルホニル) - フェニル] - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール 40
 $C_{25}H_{28}F_2N_2O_6S$ MW : 522.57
MS : 523.3 (MH⁺)
31. (2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 8 - (1 , 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 9 - メトキシ - 6 - [3 - (モルホリン - 4 - スルホニル) - フェニル] - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール
 $C_{25}H_{28}F_2N_2O_6S$ MW : 522.57
MS : 523.4 (MH⁺)
32. (2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 8 - (1 , 1 - ジフルオロ - メトキシ) 50

- 9 - メトキシ - 6 - [3 - (ピペリジン - 1 - スルホニル) - フェニル] - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール
 $C_{26}H_{30}F_2N_2O_5S$ MW : 520 . 6
MS : 521 . 3 (MH⁺)
- 33 . 3 - [(2 RS , 4 a RS , 1 0 b RS) - 8 - (1 , 1 - ジフルオロメトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 9 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 6 - イル] - N , N - ジメチル - ベンゼンスルホンアミド
 $C_{23}H_{26}F_2N_2O_5S$ MW : 480 . 53
MS : 481 . 3 (MH⁺)
- 34 . N - シクロプロピル - 3 - [(2 RS , 4 a RS , 1 0 b RS) - 8 - (1 , 1 - ジフルオロメトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 9 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 6 - イル] - ベンゼンスルホンアミド
 $C_{24}H_{26}F_2N_2O_5S$ MW : 492 . 55
MS : 493 . 3 (MH⁺)
- 35 . 3 - [(2 RS , 4 a RS , 1 0 b RS) - 8 - (1 , 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 9 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 6 - イル] - N , N - ビス (2 - メトキシ - エチル) - ベンゼンスルホンアミド
 $C_{27}H_{34}F_2N_2O_7S$ MW : 568 . 64
MS : 569 . 3 (MH⁺)
- 36 . (2 RS , 4 a RS , 1 0 b RS) - 8 - (1 , 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 9 - メトキシ - 6 - [3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - スルホニル) - フェニル] - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール
 $C_{26}H_{31}F_2N_3O_5S$ MW : 535 . 61
MS : 536 . 3 (MH⁺)
- 37 . (2 RS , 4 a RS , 1 0 b RS) - 9 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 8 - メトキシ - 6 - [3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - スルホニル) - フェニル] - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール
 $C_{27}H_{33}F_2N_3O_5S$ MW : 549 . 64
MS : 550 . 3 (MH⁺)
- 38 . (2 RS , 4 a RS , 1 0 b RS) - 9 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 8 - メトキシ - [4 - (ピロリジン - 1 - スルホニル) - フェニル] - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール
 $C_{26}H_{30}F_2N_2O_5S$ MW : 520 . 6
MS : 521 . 3 (MH⁺)
- 39 . (2 RS , 4 a RS , 1 0 b RS) - 6 - (3 - メタンズルホニル - フェニル) - 8 , 9 - ジメトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール
 $C_{22}H_{25}NO_5S$ MW : 415 . 51
MS : 416 . 3 (MH⁺)
- 40 . (2 RS , 4 a RS , 1 0 b RS) - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - (4 - メチルスルファニル - フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール
 $C_{23}H_{27}NO_3S$ MW : 397 . 54
MS : 398 . 2 (MH⁺)
- 41 . (2 R , 4 a R , 1 0 b R) - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - (4 - メチルスルファニル - フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール
 $C_{23}H_{27}NO_3S$ MW : 397 . 54
MS : 398 . 3 (MH⁺)

10

20

30

40

50

42. (2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 8 - メトキシ - 6 - (4 - メチルスルファニル - フェニル) - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール

$C_{23}H_{25}F_2NO_3S$ MW: 433.52

MS: 434.2 (MH⁺)

以下に記載されるものと同様にして得ることができる好適な出発化合物から出発して、以下の化合物及び更なる関連のエステル化合物は、実施例12に記載される環化反応に従って又はそれと同様又は類似に得ることができる。必要に応じて、環化反応を、ルイス酸、例えば四塩化スズの触媒量の存在下を実施することができる。

【0163】

43. 酢酸(2RS, 4aRS, 10bRS) - 6 - (4 - ジプロピルスルファモイル - フェニル) - 8, 9 - ジメトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル

$C_{29}H_{38}N_2O_6S$ MW: 542.7

MS: 543.4 (MH⁺)

44. 酢酸(2RS, 4aRS, 10bRS) - 6 - (4 - ジプロピルスルファモイル - フェニル) - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル

$C_{30}H_{40}N_2O_6S$ MW: 556.73

MS: 557.4 (MH⁺)

45. 酢酸(2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - {4 - [(2 - メトキシ - エチル) - メチル - スルファモイル] - フェニル} - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル

$C_{28}H_{36}N_2O_7S$ MW: 544.67

MS: 545.3 (MH⁺)

46. 酢酸(2RS, 4aRS, 10bRS) - 8 - (1, 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 9 - メトキシ - 6 - [4 - (ピロリジン - 1 - スルホニル) - フェニル] - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル

$C_{27}H_{30}F_2N_2O_6S$ MW: 548.61

MS: 549.3 (MH⁺)

47. 酢酸(2RS, 4aRS, 10bRS) - 8 - (1, 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 9 - メトキシ - 6 - [4 - (ピペリジン - 1 - スルホニル) - フェニル] - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル

48. 酢酸(2RS, 4aRS, 10bRS) - 8 - (1, 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 9 - メトキシ - 6 - [3 - (ピロリジン - 1 - スルホニル) - フェニル] - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル

$C_{27}H_{30}F_2N_2O_6S$ MW: 548.61

MS: 549.3 (MH⁺)

49. 酢酸(2RS, 4aRS, 10bRS) - 8 - (ジフルオロ - メトキシ) - 6 - (4 - ジプロピルスルファモイル - フェニル) - 9 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル

$C_{29}H_{36}F_2N_2O_6S$ MW: 578.68

MS: 579.3 (MH⁺)

50. 酢酸(2RS, 4aRS, 10bRS) - 8 - (1, 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 9 - メトキシ - 6 - [4 - (モルホリン - 4 - スルホニル) - フェニル] - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル

51. 酢酸(2RS, 4aRS, 10bRS) - 8 - (1, 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 9 - メトキシ - 6 - [3 - (モルホリン - 4 - スルホニル) - フェニル] - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル

$C_{27}H_{30}F_2N_2O_7S$ MW: 564.61

10

20

30

40

50

MS : 565 . 3 (MH⁺)

52 . 酢酸 (2RS, 4aRS, 10bRS) - 8 - (1, 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 9 - メトキシ - 6 - [3 - (ピペリジン - 1 - スルホニル) - フェニル] - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル

53 . 酢酸 (2RS, 4aRS, 10bRS) - 8 - (ジフルオロ - メトキシ) - 6 - (3 - ジメチルスルファモイル - フェニル) - 9 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル

C₂₅H₂₈F₂N₂O₆S MW : 522 . 57

MS : 523 . 3 (MH⁺)

54 . 酢酸 (2RS, 4aRS, 10bRS) - 6 - (3 - シクロプロピルスルファモイル - フェニル) - 8 - (1, 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 9 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル 10

C₂₆H₂₈F₂N₂O₆S MW : 534 . 58

MS : 535 . 5 (MH⁺)

55 . 酢酸 (2RS, 4aRS, 10bRS) - 6 - {3 - [ビス - (2 - メトキシ - エチル) - スルファモイル] - フェニル} - 8 - (ジフルオロ - メトキシ) - 9 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル

C₂₉H₃₆F₂N₂O₈S MW : 610 . 68

MS : 611 . 3 (MH⁺)

56 . 酢酸 (2RS, 4aRS, 10bRS) - 8 - (1, 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 9 - メトキシ - 6 - [3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - スルホニル) - フェニル] - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル 20

C₂₈H₃₃F₂N₃O₆S MW : 577 . 65

MS : 578 . 3 (MH⁺)

57 . 酢酸 (2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 8 - メトキシ - 6 - [3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - スルホニル) - フェニル] - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル 30

58 . 酢酸 (2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 8 - メトキシ - 6 - [4 - (ピロリジン - 1 - スルホニル) - フェニル] - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル

59 . 酢酸 (2RS, 4aRS, 10bRS) - 6 - (3 - メタンズルホニル - フェニル) - 8, 9 - ジメトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル

C₂₄H₂₇NO₆S MW : 457 . 55

MS : 458 . 2 (MH⁺)

60 . 酢酸 (2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - (4 - メチルスルファニル - フェニル) - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル 40

C₂₅H₂₉NO₄S MW : 439 . 58

MS : 440 . 2 (MH⁺)

61 . 酢酸 (2R, 4aR, 10bR) - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - (4 - メチルスルファニル - フェニル) - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル

C₂₅H₂₉NO₄S MW : 439 . 58

MS : 440 . 3 (MH⁺)

62 . 酢酸 (2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 8 - メトキシ - 6 - (4 - メチルスルファニル - フェニル) - 1, 2, 3, 4, 4 50

a, 10 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル

63. (2R, 4aR, 10bR) - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - (3 - メチルスルファニル - フェニル) - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール

表題化合物は、実施例 41 に関して記載されるのと同様又は類似の合成経路を介して得ることができる。

【0164】

以下の化合物は、本願に記載されるのと同様にして、自体公知のモノ - S - 酸化を介して、合成経路の好適な段階で得ることができる。

【0165】

64. (2R, 4aR, 10bR) - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - (4 - メチルスルフィニル - フェニル) - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール

65. (2R, 4aR, 10bR) - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - (3 - メチルスルフィニル - フェニル) - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール

出発化合物

A1. 酢酸(1RS, 3RS, 4RS) - 4 - { [1 - (4 - (トルエン - 4 - スルホニルアミノ)フェニル)メタノイル]アミノ} - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル)シクロヘキシルエステル

874 mg の 4 - (トルエン - 4 - スルホニルアミノ) - 安息香酸、575 mg の N - エチル - N - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDCI)及び 2 mg の 4 - ジメチルアミノピリジンを窒素下でフラスコに入れる。734 mg の酢酸(1RS, 3RS, 4RS) - 4 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル)シクロヘキシルエステル(化合物 B1)を 2.5 ml のジクロロメタン中に溶解させ、これを添加し、そして該溶液を 3 時間攪拌する。該反応物を 3 ml の水で急冷する。相分離後に、有機層を NaHCO₃ 飽和溶液で洗浄し、そして水層をジクロロメタンで再抽出する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後に、残留物をクロマトグラフィーにかけることによって精製して、1.198 g の表題化合物が得られる。

【0166】

以下に挙げられる又は以下に記載されるのと同様にして得ることができる好適なアミノ出発化合物と好適な自体公知の安息香酸誘導体とから出発して、更なる関連の出発化合物は、実施例 A1 に従って又はそれと同様又は類似に得ることができる。

【0167】

B1. 酢酸(1RS, 3RS, 4RS) - 4 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル)シクロヘキシルエステル

10.37 g の酢酸(1RS, 3RS, 4RS) - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4 - ニトロシクロヘキシルエステル(化合物 C1)を 240 ml のエタノール中に溶かした溶液を、16.8 g の亜鉛粉末と 920 mg の酢酸銅(II)一水和物とから酢酸中で製造された亜鉛・銅カップルに添加し、得られた懸濁液を還流させ、そして 26 ml の酢酸、3.2 ml の水及び 26 ml のエタノールで処理する。得られた混合物を更に 15 分間還流させる。沈殿物を吸引濾過し、そして溶剤を除去する。シリカゲル上で石油エーテル/酢酸エチル/トリエチルアミンの 2/7/1 の比の混合物を用いてクロマトグラフィーによる精製を行い、そして相応の溶出フラクションを濃縮させることで、5.13 g (理論値の 55%) の表題化合物が淡褐色の油状物として得られる。R_f = 0.35 (石油エーテル/酢酸エチル/トリエチルアミン = 2/7/1)

当業者にとっては、例示した出発化合物と同様にして、かつ本願実施例に開示及び記載される合成経路と同様にして得ることができる好適な出発化合物から出発して、以下の化合物 B2 ~ B5 は実施例 B1 に記載されるようにして得ることができる。

【0168】

10

20

30

40

50

B 2 . 酢酸 (1 R S , 3 R S , 4 R S) - 4 - アミノ - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - シクロヘキシルエステル

以下に挙げる化合物 C 2 から出発して、表題化合物は、実施例 B 1 と同様の手順で得られる。

【 0 1 6 9 】

E F : C₁₇H₂₅NO₄ ; MW : 307 . 39

MS : 308 . 0 (MH⁺)

B 2 a . 酢酸 (1 R , 3 R , 4 R) - 4 - アミノ - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - シクロヘキシルエステル

表題化合物 (化合物 B 2 b) のピログルタメート 24 . 0 g (55 . 0 ミリモル) を 150 ml の水中に懸濁させ、100 ml のジクロロメタンを添加し、次いで K H C O₃ 飽和溶液をガス発生がやむまで添加する。相分離、水相の再抽出及び合した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた後に、溶剤を除去することで、16 . 9 g の塩不含の表題化合物が得られる。分析的カラムクロマトグラフィー (C H I R A L P A K A D - H 250 x 4 . 6 mm 5 μ No . A D H 0 C E - D B 0 3 0 、溶出液 : n - ヘキサン / i P r O H = 80 / 20 (容量 / 容量) + 0 . 1 % ジエチルアミン) : 保持時間 : 6 . 54 分

B 2 b . 酢酸 (1 R , 3 R , 4 R) - 4 - アミノ - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - シクロヘキシルエステル、L - ピログルタミン酸の塩

溶液 A : ラセミ体の酢酸 (1 R S , 3 R S , 4 R S) - 4 - アミノ - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - シクロヘキシルエステル (化合物 B 2) 55 . 2 (180 ミリモル) を、540 ml のイソプロピルアセテート中に溶解させる。溶液 B : 18 . 6 g (144 ミリモル) の L - ピログルタミン酸を、260 ml のイソプロパノール中に加熱しながら溶解させ、次いで、290 ml のイソプロピルアセテートを慎重に添加する。

【 0 1 7 0 】

溶液 B を溶液 A に添加し、そして 48 時間放置する。固体を濾過分離し、少量のイソプロピルアセテートで洗浄することで、乾燥後に 32 . 48 g の無色の結晶が、エナンチオマー比 97 : 3 で表題化合物が優勢に得られる。融点 : 165 ~ 167

B 3 . 酢酸 (1 R S , 3 R S , 4 R S) - 4 - アミノ - 3 - [4 - (1 , 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - シクロヘキシルエステル

以下に挙げる化合物 C 3 から出発して、表題化合物は、実施例 B 1 と同様の手順で得られる。

【 0 1 7 1 】

E F : C₁₆H₂₁F₂NO₄ ; MW : 329 . 35

MS : 330 . 0 (MH⁺)

B 4 . 酢酸 (1 R S , 3 R S , 4 R S) - 4 - アミノ - 3 - [3 - (1 , 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 4 - メトキシ - フェニル] - シクロヘキシルエステル

以下に挙げる化合物 B 1 から出発して、表題化合物は、実施例 B 1 と同様の手順で得られる。

【 0 1 7 2 】

E F : C₁₆H₂₁F₂NO₄ ; MW : 329 . 35

MS : 330 . 0 (MH⁺)

B 5 . 酢酸 (1 R S , 3 R S , 4 R S) - 4 - アミノ - 3 - [3 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 4 - メトキシ - フェニル] - シクロヘキシルエステル

以下に挙げる化合物 C 5 から出発して、表題化合物は、実施例 B 1 と同様の手順で得られる。

【 0 1 7 3 】

B 5 a . 酢酸 (1 R , 3 R , 4 R) - 4 - アミノ - 3 - [3 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 4 - メトキシ - フェニル] - シクロヘキシルエステル

表題化合物は、そのピログルタミン酸塩 (化合物 B 5 b) から、化合物 B 2 a について

記載したのと同様にして、炭酸水素ナトリウム溶液を用いて得られる。

【0174】

B5b. 酢酸(1R, 3R, 4R)-4-アミノ-3-[3-(2,2-ジフルオロ-エトキシ)-4-メトキシ-フェニル]-シクロヘキシルエステル、L-ピログルタミン酸の塩

343mg(1.00ミリモル)の酢酸(1RS, 3RS, 4RS)-4-アミノ-3-[3-(2,2-ジフルオロ-エトキシ)-4-メトキシ-フェニル]-シクロヘキシルエステル(化合物B5)を3mlのイソプロパノール中に溶解する。103mg(0.80ミリモル)のL-ピログルタミン酸を2mlのイソプロパノール中に溶かした溶液を添加する。濾過と乾燥をした後に、162mgのピログルタミン酸塩が、エナンチオマー比97:3で表題化合物が優勢に単離される。

10

【0175】

B6. 酢酸(1SR, 3RS, 4RS)-3-アミノ-4-(3-エトキシ-4-メトキシ-フェニル)-シクロヘキシルエステル

3.0g(7.36ミリモル)の酢酸(1SR, 3RS, 4RS)-3-t-ブトキシカルボニルアミノ-4-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-シクロヘキシルエステル(化合物G6)を、ジオキサン中4MのHCl6ml中に溶解させ、そして30分間攪拌する。溶剤を除去した後に、残留物をジクロロメタン中に溶解させ、そして25mlのNaHCO₃飽和溶液を慎重に添加する。相分離、水相の再抽出及び合した有機層を乾燥(Na₂SO₄)させた後に、溶剤を除去することで、2.25gの表題化合物が得られる。

20

【0176】

EF: C₁₇H₂₅NO₄; MW: 307.39

MS: 308.1(MH⁺)

B7. 酢酸(1SR, 3RS, 4RS)-3-アミノ-4-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-シクロヘキシルエステル

表題化合物は、化合物G7から、化合物B6について記載したのと同様にして得ることができる。

【0177】

C1. 酢酸(1RS, 3RS, 4RS)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ニトロシクロヘキシルエステル

30

10.18gの(1RS, 3RS, 4RS)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ニトロシクロヘキサノール(化合物D1)を、100mlの無水酢酸中に溶解させ、そして該溶液を100に1~2時間かけて加熱する。溶剤を除去した後に、残留物をシリカゲル上で石油エーテル/酢酸エチルの2/1の比の混合物を用いてクロマトグラフィーを行う。相応の溶出フラクションを濃縮することで、10.37g(理論値の89%)の表題化合物が油状物として得られる。

【0178】

Rf = 0.32(石油エーテル/酢酸エチル = 2/1)

C2. 酢酸(1RS, 3RS, 4RS)-3-(3-エトキシ-4-メトキシ-フェニル)-4-ニトロシクロヘキシルエステル

40

以下に挙げる化合物D2から出発して、表題化合物は、実施例C1と同様の手順に従って得られる。

【0179】

以下に挙げる出発化合物から出発して、以下の化合物は、実施例C1と同様の手順に従って得られる:

C3. 酢酸(1RS, 3RS, 4RS)-3-[4-(1,1-ジフルオロ-メトキシ)-3-メトキシ-フェニル]-4-ニトロシクロヘキシルエステル

C4. 酢酸(1RS, 3RS, 4RS)-3-[3-(1,1-ジフルオロ-メトキシ)-4-メトキシ-フェニル]-4-ニトロシクロヘキシルエステル

50

C 5 . 酢酸 (1 R S , 3 R S , 4 R S) - 3 - [3 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 4 - メトキシ - フェニル] - 4 - ニトロシクロヘキシルエステル

C 6 . 酢酸 (1 S R , 3 R S , 4 R S) - 3 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - シクロヘキシルエステル

22 . 64 g (65 ミリモル) の [(1 R S , 6 R S) - 6 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - シクロヘキセ - 3 - エニル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル (化合物 D 6) を、180 ml の T H F 中に溶解させ、そして 50 ml の B H ₃ (T H F 中 1 M の溶液) を滴加する (30 分) 。 2 時間 攪拌した後に、該混合物を氷浴を用いて冷却させ、そして 30 ml の H ₂ O ₂ (30 %) 及び 60 ml の水性 N a O H (3 M) を添加する。該混合物を室温で 30 時間にわたって攪拌する。400 ml の水及び 200 ml のジクロロメタンを添加する。相分離、水相の再抽出及び合した有機層の乾燥 (N a ₂ S O ₄) の後に、溶剤を除去し、粗生成物 (23 . 42 g 、 2 種の上述のレジオ異性体の混合物、表題化合物が優勢で ~ 2 : 1) を更なる精製をせずに直接用いる。 10

【 0 1 8 0 】

次いで前記の粗製材料を 50 ml のピリジン中に溶解させる。50 mg の 4 - ジメチルアミノピリジン及び 60 ml の無水酢酸を添加し、そして該混合物を 100 で 90 分にわたって攪拌する。溶剤及び無水酢酸を除去する (飽和 N a H C O ₃ 飽和溶液) 。 クロマトグラフィーによる精製によって、9 . 4 g の表題化合物が無色のフォームとして得られる。

【 0 1 8 1 】

E F : C ₂₂ H ₃₃ N O ₆ ; M W : 407 . 51

M S : 308 . 1 (M H ⁺ - B o c) 、 407 . 8 (M H ⁺) 、 430 . 1 (M N a ⁺)

C 7 . 酢酸 (1 S R , 3 R S , 4 R S) - 3 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - シクロヘキシルエステル

表題化合物は、化合物 D 7 から、化合物 C 6 について記載したのと同様にして得ることができる。

【 0 1 8 2 】

D 1 . (1 R S , 3 R S , 4 R S) - 3 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 - ニトロシクロヘキサノール

10 g の (1 R S , 3 R S , 4 S R) - 3 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 - ニトロシクロヘキサノール (化合物 E 1) を 170 ml の無水 1 , 2 - ジメトキシエタン中に溶解させる。メタノール中のナトリウムメタノレートの 14 . 3 ml の 30 % 溶液を滴加する。添加が完了したら、攪拌を 10 分間にわたり継続し、そして 85 % のリン酸及びメタノールからなる混合物を添加して pH 1 にする。炭酸水素カリウムの飽和溶液を添加することによって、得られた懸濁液を中和させる。該混合物を水及びジクロロメタンで希釈し、有機層を分離し、そしてジクロロメタンで抽出する。溶剤を減圧下で除去して、表題化合物が淡黄色の油状物として得られ、これは結晶化する。該表題化合物は更なる精製なくして後続工程に使用される。R f = 0 . 29 (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 1) 。 融点 : 126 ~ 127 。 30

【 0 1 8 3 】

D 2 . (1 R S , 3 R S , 4 R S) - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - 4 - ニトロシクロヘキサノール

以下に挙げる化合物 E 2 から出発して、表題化合物は、実施例 D 1 と同様の手順に従って得られる。

【 0 1 8 4 】

以下に記載の適当な出発化合物から出発して、実施例 D 1 と同様の手順に従って以下の化合物が得られる :

D 3 . (1 R S , 3 R S , 4 R S) - 3 - [4 - (1 , 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - 4 - ニトロシクロヘキサノール

D 4 . (1 R S , 3 R S , 4 R S) - 3 - [3 - (1 , 1 - ジフルオロ - メトキシ) 50

- 4 - メトキシ - フェニル] - 4 - ニトロシクロヘキサノール

D 5 . (1 R S , 3 R S , 4 R S) - 3 - (3 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ)

- 4 - メトキシ - フェニル) - 4 - ニトロシクロヘキサノール

D 6 . [(1 R S , 6 R S) - 6 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - シクロヘキセ - 3 - エニル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル

(1 R S , 6 R S) - 6 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - シクロヘキセ - 3 - エニルアミン (化合物 E 6) から出発して、表題化合物が化合物 D 7 について記載されたのと同様にして得られる。

【 0 1 8 5 】

E F : C₂₀H₂₉NO₄ ; MW : 347.46

10

MS : 370.1 (MN a⁺)

D 7 . [(1 R S , 6 R S) - 6 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - シクロヘキセ - 3 - エニル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル

15.18 g (65.06 ミリモル) の (±) - シス - 6 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - シクロヘキセ - 3 - エニルアミン (化合物 E 7) 及び 14.21 g (65.11 ミリモル) の B o c₂O を、ジクロロメタン中で 2.5 時間にわたり攪拌し、次いで溶剤を除去し、そして残留物を酢酸エチル / n - ヘプタンから結晶化させて、19.1 g の表題化合物が得られる。

【 0 1 8 6 】

E F : C₁₉H₂₇NO₄ ; MW : 333.43

20

MS : 334.2 (MH⁺)

E 1 . (1 R S , 3 R S , 4 S R) - 3 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 - ニトロシクロヘキサノール

窒素雰囲気下に、16.76 g の (3 R S , 4 S R) - 3 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 - ニトロシクロヘキサノン (化合物 F 1) を 300 ml のテトラヒドロフラン中に溶解させ、該溶液を - 78 に冷却し、そしてテトラヒドロフラン中のトリ - s - ブチルホウ水素化カリウムの 1 M の溶液 75 ml を滴加する。更に 1 時間攪拌した後に、30% の過酸化水素溶液とリン酸緩衝溶液からなる混合物を添加する。攪拌を更に 10 分間にわたり継続し、該反応混合物を 400 ml の酢酸エチルで希釈し、そして水層を酢酸エチルで抽出し、合した有機相を濃縮して、フォームが得られ、これをシリカゲル上で石油エーテル / 酢酸エチルの 1 / 1 の比の混合物を用いてクロマトグラフィーにより精製し、10.18 g (理論値の 60%) の表題化合物が得られる。

30

【 0 1 8 7 】

E F : C₁₄H₁₉NO₅ ; MW : 281.31

MS : 299.1 (MNH₄⁺)

R f = 0.29 (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 1)

融点 : 139 ~ 141

E 2 . (1 R S , 3 R S , 4 S R) - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - 4 - ニトロシクロヘキサノール

以下に挙げる化合物 F 2 から出発して、表題化合物は、実施例 E 1 と同様の手順に従って得られる。

40

【 0 1 8 8 】

以下に記載の適当な出発化合物から出発して、実施例 E 1 と同様の手順に従って以下の化合物が得られる :

E 3 . (1 R S , 3 R S , 4 S R) - 3 - [4 - (1 , 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - 4 - ニトロシクロヘキサノール

E 4 . (1 R S , 3 R S , 4 S R) - 3 - [3 - (1 , 1 - ジフルオロメトキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 4 - ニトロシクロヘキサノール

E 5 . (1 R S , 3 R S , 4 S R) - 3 - (3 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 4 - メトキシ - フェニル) - 4 - ニトロシクロヘキサノール

50

E 6 . (1 R S , 6 R S) - 6 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - シクロヘキセ - 3 - エニルアミン

2 - エトキシ - 1 - メトキシ - 4 - ((1 R S , 6 R S) - 6 - ニトロ - シクロヘキセ - 3 - エニル) - ベンゼン (化合物 F 6) から出発して、表題化合物が化合物 E 7 について記載されたのと同様にして得られる。

【 0 1 8 9 】

E 7 . (±) - シス - 6 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - シクロヘキセ - 3 - エニルアミン

40 g の (±) - シス - 1 , 2 - ジメトキシ - 4 - (2 - ニトロシクロヘキセ - 4 - エニル) ベンゼン (化合物 F 7) を 400 ml のエタノール中に溶解させ、そして 40 g の亜鉛粉末を添加する。沸点温度にまで加熱した後に、65 ml の氷酢酸を滴加する。次いで反応混合物を濾過し、そして濃縮させる。残留物を希塩酸中に再溶解させ、そしてトルエンで抽出する。水層を 6 N の水酸化ナトリウム溶液を用いてアルカリ性化し、そしてトルエンで数回抽出する。アルカリ性抽出の合した有機相を硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、そして濃縮させる。残留物をシリカゲル上でクロマトグラフィーする。11.5 g の表題化合物が得られる。

【 0 1 9 0 】

F 1 . (3 R S , 4 S R) - 3 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 - ニトロシクロヘキサノン

90.0 g の 3 , 4 - ジメトキシ - ニトロステレン (化合物 G 1) 、 90 ml の 2 - トリメチルシリルオキシ - 1 , 3 - ブタジエン及び 180 ml の無水トルエンをオートクレーブ中に入れ、そこで該混合物を 140 で 2 日間攪拌し、それから冷却させる。1000 ml の酢酸エチルを添加した後に、300 ml の 2 N の塩酸溶液を攪拌しながら滴加する。相分離を行い、水層をジクロロメタンで 3 回抽出する。合した有機抽出物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして溶剤を減圧下で除去して、150 g の粗製表題化合物が得られる。更に精製をシリカゲル上で石油エーテル / 酢酸エチルの 1 / 1 の混合物を溶出剤として用いてクロマトグラフィーを行って、81.5 g (理論値の 67%) の純粋な表題化合物が得られる。

【 0 1 9 1 】

E F : C₁₄H₁₇NO₅ ; MW : 279.30

MS : 279 (M⁺) 、 297.1 (M N H₄⁺)

R f = 0.47 (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 1)

融点 : 147 ~ 148

F 2 . (3 R S , 4 S R) - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - 4 - ニトロシクロヘキサノン

以下に挙げる化合物 G 2 から出発して、表題化合物は、実施例 F 1 と同様の手順に従って得られる。

【 0 1 9 2 】

以下に記載の適当な出発化合物から出発して、実施例 F 1 と同様の手順に従って以下の化合物が得られる：

F 3 . (3 R S , 4 S R) - 3 - [4 - (1 , 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - 4 - ニトロシクロヘキサノン

F 4 . (3 R S , 4 S R) - 3 - [3 - (1 , 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 4 - メトキシ - フェニル] - 4 - ニトロシクロヘキサノン

F 5 . (3 R S , 4 S R) - 3 - (3 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 4 - メトキシ - フェニル) - 4 - ニトロシクロヘキサノン

F 6 . 2 - エトキシ - 1 - メトキシ - 4 - ((1 R S , 6 R S) - 6 - ニトロ - シクロヘキセ - 3 - エニル) - ベンゼン

2 - エトキシ - 1 - メトキシ - 4 - ((1 R S , 6 S R) - 6 - ニトロ - シクロヘキセ - 3 - エニル) - ベンゼン (化合物 G 6) から出発して、表題化合物が化合物 F 7 につい

10

20

30

40

50

て記載されたのと同様にして得られる。

【0193】

F7. (±)-シス-1,2-ジメトキシ-4-(2-ニトロシクロヘキセ-4-エニル)ベンゼン

10.0gの(±)-トランス-1,2-ジメトキシ-4-(2-ニトロシクロヘキセ-4-エニル)ベンゼン(化合物G7)及び20.0gの水酸化カリウムを150mlのエタノール及び35mlのジメチルホルムアミド中に溶解させる。60mlのエタノール中の17.5mlの濃硫酸の溶液を次いで、初期温度が4を超過しないように滴加する。1時間攪拌した後に、該混合物を1lの水に添加し、沈殿物を吸引濾過し、水で洗浄し、そして乾燥させ、粗生成物をエタノール中で再結晶させる。8.6gの表題化合物(融点82.5~84)が得られる。

10

【0194】

G1. 3,4-ジメトキシ-ニトロステレン

207.0gの3,4-ジメトキシベンズアルデヒド、100.0gの酢酸アンモニウム及び125mlのニトロメタンを1.0lの水酢酸中で3~4時間にわたり沸騰するまで加熱する。氷浴中で冷却した後に、沈殿物を吸引濾過し、水酢酸及び石油エーテルですすぎ、そして乾燥させる。融点:140~141。収量:179.0g。

【0195】

G2. 3-エトキシ-4-メトキシ-ニトロステレン

当業者に公知の出発化合物から出発して、実施例G1と同様の手順に従って表題化合物が得られる:

20

当該技術分野で知られる又は当該技術分野で知られる化合物と同様に又は当該技術分野で知られる手順に従って(例えばWO95/01338号に記載されるように又はそれと類似又は同様のようにして)得ることができる出発化合物から出発して、以下の化合物は、実施例G1と同様の手法に従って得られる:

G3. 4-(1,1-ジフルオロメトキシ)-3-メトキシ-ニトロステレン

G4. 3-(1,1-ジフルオロメトキシ)-4-メトキシ-ニトロステレン

G5. 3-(2,2-ジフルオロ-エトキシ)-4-メトキシ-ニトロステレン

表題化合物は、3-(2,2-ジフルオロ-エトキシ)-4-メトキシ-ベンゾアルデヒド(化合物H1)から、実施例G1と同様の手法に従って得られる。融点:164~165

30

G6. 2-エトキシ-1-メトキシ-4-((1RS,6SR)-6-ニトロ-シクロヘキセ-3-エニル)-ベンゼン

3-エトキシ-4-メトキシ-ニトロステレン(化合物G2)から出発して、表題化合物は化合物G7について記載されるのと同様にして得られる。

【0196】

G7. (±)-トランス-1,2-ジメトキシ-4-(2-ニトロシクロヘキセ-4-エニル)ベンゼン

50.0gの3,4-ジメトキシ-ニトロステレン(化合物G1)及び1.0g(9.1ミリモル)のヒドロキノン(化合物G1)及び1.0g(9.1ミリモル)のヒドロキノン(化合物G1)を200mlの無水トルエン中に懸濁させ、そして-70で55.0g(1.02モル)の液状1,3-ブタジエンで処理する。該混合物を160で6日間オートクレーブ中で攪拌し、次いで冷却する。幾らかの溶剤を回転蒸発器上で除去し、そして得られた沈殿物を吸引濾過し、そしてエタノール中で再結晶させる。融点:113.5~115.5

40

H1. 3-(2,2-ジフルオロ-エトキシ)-4-メトキシ-ベンゾアルデヒド

10.04gのイソパニン及び15.5gの炭酸カリウムをオートクレーブに入れる。50mlのDMFを添加し、同様に12.44gの2-プロモ-1,1-ジフルオロエタンを添加する。オートクレーブを密閉し、60で20時間加熱する。次いで固体を濾過分離し、そして120mlのDMFで洗浄する。約120mlの溶剤を留去し、そして残留物を200mlの水/水に注ぎ、その際、生成物が沈殿する。スラリーを30分間攪

50

拌した後に、生成物を濾過分離し、そして乾燥することで、13.69gの所望の生成物が得られる。融点：66～68。

【0197】

産業上利用性

本発明による化合物は、産業上利用可能な有用な薬理学的特性を有する。選択的環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ（PDE）インヒビター（特にタイプ4）として、これらは一方で気管支治療薬（拡張拡張を原因とするが、その呼吸数又は呼吸力の増大作用をも原因とする気道障害の治療のため）として、そしてその血管拡張作用のため勃起不全の解除のために適しているが、他方では、特に疾患、特に例えば気道（喘息予防）、皮膚、腸管、眼、CNS及び関節の炎症状態の治療のために適当であり、これらはメディエーター、例えばヒスタミン、PAF（血小板活性因子）、アラキドン酸代謝物、例えばロイコトリエン及びプロスタグランジン、サイトカイン、インターロイキン、ケモカイン、インターフェロン、インターフェロン及びインターフェロン、腫瘍壊死因子（TNF）又は酸素フリーラジカル及びプロテアーゼによって媒介される。本願明細書では、本発明による化合物は低い毒性、良好な腸内吸収（高い生物学的利用能）、広い治療範囲及び重篤な副作用の不在によって特徴付けられる。

10

【0198】

それらのPDE阻害特性のため、本発明による化合物はヒト医学及び獣医学において療法剤として使用でき、その際、これらは、例えば以下の疾患の治療及び予防のために使用できる：種々の原因（気管支炎、アレルギー性気管支炎、気管支喘息、肺気腫、COPD）による急性及び慢性の（特に炎症性及びアレルギー誘発性）気道障害、皮膚病（特に増殖性、炎症性及びアレルギー性）、例えば乾癬（尋常性）、中毒性湿疹及びアレルギー接触性湿疹、アトピー性湿疹、脂漏性湿疹、単純苔癬、日焼け、肛門性器領域の痒み症、円形脱毛症、肥厚性癬痕、円板状エリテマトーデス、ろ胞性及び広範囲の膿皮症、内因性及び外因性座瘡、酒土性座瘡及び他の増殖性、炎症性及びアレルギー性の皮膚疾患、TNF及びロイコトリエンの過剰放出に基づく障害、例えば関節性の障害（リウマチ様関節炎、リウマチ様脊椎炎、変形性関節症及び他の関節の症状）、免疫系の障害（AIDS、多発性硬化症）、移植片対宿主反応、移植拒否反応、ショック症状（敗血症性ショック、エンドトキシンショック、グラム陰性菌性敗血症、トキシックショック症候群及びARDS（成人呼吸窮迫症候群））、ならびに胃腸領域における全身性炎症（クローン病及び潰瘍性大腸炎）、上部気道（咽頭、鼻）領域及び隣接領域（副鼻腔、目）でのアレルギー性及び/又は慢性の免疫不全性反応に基づく疾患、例えばアレルギー性鼻炎/アレルギー性副鼻腔炎、慢性鼻炎/慢性副鼻腔炎、アレルギー性結膜炎及び鼻ポリープ、更にはPDEインヒビターによって治療することができる心臓疾患、例えば心不全、又はPDEインヒビターの組織弛緩作用から治療することができる疾患、例えば、勃起機能不全又は腎臓結石に関連する腎臓及び尿管の痙攣。更に、本発明の化合物は、尿崩症、及び大脳の代謝抑制に関連する症状、例えば大脳老化、老年性痴呆（アルツハイマー氏病）、パーキンソン氏病又は多発拘束性痴呆に関連する記憶障害の治療に有用であり、また中枢神経系の障害、例えば、鬱病又は動脈硬化性痴呆の治療並びに認知強化のために有用である。また更に、本発明の化合物は、真性糖尿病、白血病、骨粗鬆症の治療に有用である。

20

30

40

【0199】

更に本発明は前記の病気の1つ以上に罹患するヒトを含む哺乳動物の治療のための方法に関する。本方法は、治療学的に有効な、かつ薬理的に効果的かつ認容される量の本発明による1種以上の化合物を病気の哺乳動物に投与することを特徴とする。

【0200】

更に本発明は病気、特に前記の病気の治療及び/又は予防における使用のための本発明による化合物に関する。

【0201】

また本発明は、前記の病気の治療及び/又は予防のために使用される医薬組成物の製造のための、本発明による化合物の使用に関する。

50

【0202】

また本発明は、ホスホジエステラーゼによって媒介される疾患、特にPDE4に媒介される疾患、例えば本願明細書に記載されるか、又は当業者に周知の疾患を治療するための医薬組成物の製造のための本発明による化合物の使用に関する。

【0203】

本発明はまた、本発明による化合物の、PDE4阻害活性を有する医薬組成物の製造のための使用に関する。

【0204】

更に本発明は、前記の病気の治療及び/又は予防のための、1種以上の本発明による化合物を含有する医薬組成物に関する。

10

【0205】

なおも更に、本発明は、本発明による1種以上の化合物及び製剤学的に認容性の担体を含有する組成物に関する。前記の組成物は、療法において、例えば前記の疾病の1種以上の治療、予防又は回復のために使用することができる。

【0206】

またなおも更に本発明は、PDE、特にPDE4阻害活性を有する本発明による医薬組成物に関する。

【0207】

更に、本発明は、包装材料及びその包装材料中に包含される医薬品からなる製品であって、該医薬品は4型の環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ(PDE4)の作用に拮抗するため、PDE4に媒介される疾患の症状の改善のために治療学的に有効であり、かつ該包装材料は、該医薬品がPDE4に媒介される疾患の予防又は治療のために有用である旨を示すラベル又は添付文書を含み、かつ前記の医薬品が本発明による式1の少なくとも1種の化合物を含有する製品に関する。包装材料、ラベル及び添付文書は、その他の点で、関連の利用性を有する医薬品のための標準的な包装材料、ラベル及び添付文書として一般に考慮されるものに対応又は類似している。

20

【0208】

該医薬品は、自体公知かつ当業者によく知られた方法によって製造される。医薬組成物としては、本発明による化合物(=有効化合物)はそれ自体で、又は有利には適当な医薬品助剤及び/又は賦形剤と組み合わせて、例えば錠剤、被覆錠剤、カプセル剤、タブレット剤、坐剤、パッチ剤(例えばTTS)、乳剤、懸濁剤、ゲル剤又は液剤の形で使用され、その際、有効化合物の含有率は有利には0.1~95%であり、かつ助剤及び/又は賦形剤の適当な選択によって、有効化合物に厳密に適合された、及び/又は作用の所望の開始に厳密に適合された医薬品投与形(例えば遅延放出形又は腸溶形)を達成できる。

30

【0209】

当業者はその専門知識により所望の医薬品製剤に適した助剤、賦形剤、担体、ビヒクル、希釈剤又はアジュバントに精通している。溶剤、ゲル形成剤、軟膏基材及び他の有効化合物の他に、賦形剤、例えば酸化防止剤、分散剤、乳化剤、保存剤、溶解剤、着色剤、錯化剤又は侵透促進剤を使用してよい。

【0210】

本発明による医薬組成物の投与は、この分野で利用できる一般的に許容される任意の様式で実施できる。好適な投与様式の実例は、例えば静脈内、経口、経鼻、非経口、局所、経皮及び直腸内の送達である。経口送達が有利である。

40

【0211】

呼吸管の疾患の治療のために、本発明による化合物を、有利には吸入によってエアロゾルの形で投与する；固体、液体又は混合組成のエアロゾル粒子は有利には0.5~10µm、有利には2~6µmの直径を有する。

【0212】

エアロゾルの発生は、例えば圧力駆動のジェット噴霧器又は超音波噴霧器、有利には噴射剤駆動の計量供給エアロゾルによるか、又は吸入カプセルからの微粉化有効化合物の噴

50

射剤不使用の投与によって実施できる。

【0213】

使用される吸入系に依存して、有効化合物の他に該投与形は付加的に所望の助剤、例えば噴射剤（例えば定量噴霧式エーロゾルの場合にFrigen）、界面活性剤、乳化剤、安定化剤、保存剤、フレーバー又は増量剤（例えば粉末吸入器の場合にラクトース）又は、適宜更なる有効化合物を含有する。

【0214】

吸入の目的のために、多くの装置を利用でき、それを用いて最適な粒度を有するエーロゾルを発生させ、かつ患者にできる限り正しい吸入技術を使用して投与できる。アダプタ（スパーサ、エキスパンダ）及び洋ナシ型容器（例えばNebulator（登録商標）、Volumatic（登録商標））並びに計量供給エーロゾルのための、特に粉末吸入器の場合に吹き付け噴霧（puffer spray）を放出する自動装置（Autohaler（登録商標））を使用する他に、種々の技術的解決策（例えばDiskhaler（登録商標）、Rotadisk（登録商標）、Turbohaler（登録商標）又はEP0505321号に記載される吸入器）が利用でき、それを用いて有効化合物の最適な投与を達成できる。

10

【0215】

皮膚病の治療のためには、本発明による化合物を、特に局所適用のために適当な医薬組成物の形で適用する。該医薬組成物の製造のために、本発明による化合物（＝有効化合物）を有利には適当な製薬学的賦形剤と混合し、更に加工して適当な医薬品製剤を得る。適当な医薬品製剤は、例えば粉剤、乳剤、懸濁剤、スプレー剤、オイル剤、軟膏剤、脂肪軟膏剤、クリーム剤、ペースト剤、ゲル剤又は液剤である。

20

【0216】

本発明による医薬組成物は自体公知の方法によって製造される。有効化合物の投与は、PDEインヒビターについて慣用のオーダーで行われる。従って皮膚病の治療のための局所適用形（例えば軟膏）は有効化合物を、例えば0.1～99%の濃度で含有する。吸入による投与のための用量は慣用に1日あたり0.01～3mgである。全身治療（経口又は静脈内）の場合の慣用の用量は1日あたり0.003～3mg/kgである。別の実施態様では、吸入による投与のための用量は1日あたり0.1～3mgであり、かつ全身治療（経口又は静脈内）の場合の用量は1日あたり0.03～3mg/kgである。

30

【0217】

生物学的調査

セカンドメッセンジャーのサイクリックAMP（cAMP）は炎症細胞及び免疫応答を担う細胞の阻害に関してよく知られている。PDE4補酵素は免疫疾患の開始及び伝播に関連する細胞において広範に発現され（H Tenor and C Schudt, in "Phosphodiesterase Inhibitors", 21-40, "The Handbook of Immunopharmacology", Academic Press, 1996）、かつその阻害は細胞内cAMP濃度の増大をもたらし、従って細胞活性の阻害をもたらす（JE Souness et al., Immunopharmacology 47: 127-162, 2000）。

【0218】

種々の動物モデルにおけるインビボでのPDE4インヒビターの抗炎症能力が記載されている（MM Teixeira, TiPS 18: 164-170, 1997）。細胞レベルでの（インビボ）PDE4阻害の調査のために、多くの種々の前炎症反応を測定できる。例は好中性（C Schudt et al., Arch Pharmacol 344: 682-690, 1991）又は好酸性（A Hatzelmann et al., Brit J Pharmacol 114: 821-831, 1995）の顆粒球のスーパーオキシド産生であり、これはルミノールで増強される化学発光として、又は単球、マクロファージ又は樹状細胞における腫瘍壊死因子の合成として測定できる（Gantner et al., Brit J Pharmacol 121: 221-231, 1997, and Pulmonary Pharmacol Therap 12: 377-386, 1999）。更にPDE4インヒビターの免疫調節能力はサイトカイン合成又は増殖のようなT細胞応答の阻害から明らかである（DM Essayan, Biochem Pharmacol 57: 965-973, 1999）。前記の前炎症メディエーターの分泌を阻害する物質はPDE4を阻害する物質である。従って本発明による化合

40

50

物によるPDE4阻害は炎症プロセス抑制の主要な指標である。

【0219】

PDE4活性の阻害の測定方法

PDE4B2 (GB番号M97515)はM. Conti教授(スタンフォード大学、米国)の寄贈である。元のプラスミド(pCMV5)からプライマーRb9 (5'-GCCAGCGTGCAATAATGAAAGG-3')及びRb10 (5'-AGAGGGGGGATTATGTATCCAC-3')を用いるPCRを介して増幅させ、そしてPCR-Bacベクター(インビトロジェン、フローニンゲン、NL)中にクローニングした。

【0220】

組み換えバキュロウイルスをSF9昆虫細胞で相同組み換えによって作成した。発現プラスミドを標準的プロトコール(ファーミンジェン、ハンブルク)を使用してBac-N-Blue (インビトロジェン、フローニンゲン、NL)又はBaculo-Gold DNA (ファーミンジェン、ハンブルク)と一緒に同時トランスフェクションさせた。野生型のウイルス不含の組み換えウイルス上清をブランクアッセイ法を用いて選択した。次いで、高力価のウイルス上清を3回増幅することによって製造した。PDEを、血清不含のSF900培地(ライフテクノロジーズ、ベイズリー、UK)中で1~10のMOI(感染多重度)で 2×10^6 細胞/mlで感染させることによってSF21細胞中に発現させた。該細胞を28℃で48~72時間培養し、次いでこれらの細胞を1000g及び4℃で5~10分間かけてペレット化した。

【0221】

SF21昆虫細胞を約 10^7 細胞/mlの濃度で氷冷(4℃)均質化バッファー(20mMのTris、pH8.2、以下のものを含有する:140mMのNaCl、3.8mMのKCl、1mMのEGTA、1mMのMgCl₂、10mMのβ-メルカプトエタノール、2mMのベンズアミジン、0.4mMのPefablock、10μMのロイペプチン、10μMのペプスタチンA、5μMのトリプシンインヒビター)中で再懸濁させ、そして超音波により破砕させた。均質物を次いで1000×gで10分間遠心分離し、そして上清を引き続きの使用まで-80℃で貯蔵した(以下参照)。タンパク質含量をブラッドフォード法(BioRad、ミュンヘン)によってスタンダードとしてBSAを用いて測定した。

【0222】

PDE4B2活性を前記化合物によって、アマシャムバイオサイエンス(手順説明書"phosphodiesterase [3H] cAMP SPA enzyme assay, code TRKQ 7090"を参照のこと)によって提供された改変されたSPA(シンチレーション近接アッセイ)試験において、96ウェルのマイクロタイタープレート(MTP)中で実施して阻害する。試験容量は100μlであり、これは20mMのTrisバッファー(pH7.4)、0.1mgのBSA(ウシ血清アルブミン)/ml、5mMのMg²⁺、0.5μMのcAMP(約50000cpmの[³H]cAMPを含む)、1μMのそれぞれのDMSO中希釈物及び効率的な組み換えPDE(1000×g上清、上記参照)を含有し、10~20%のcAMPが前記の試験条件下に変換されることを保証した。アッセイにおけるDMSOの最終濃度(1%v/v)は実質的に調査されるPDEの活性に影響を及ぼさない。37℃で5分間プレインキュベートした後に、基質(cAMP)を添加することによって反応を開始させ、そしてアッセイ物を更に15分間インキュベートし、次いでSPAビーズ(50μl)を添加することによって反応を停止させた。製造元の説明に従って、SPAビーズを事前に水中に再懸濁させるが、次いで水中で1:3(v/v)に希釈し、希釈された溶液も3mMのIBMXを含有し、それによりPDE活性の完全な停止を保証した。該ビーズが沈殿した後に(>30分)、MTPの分析を市販のルミネッセンス検出装置において行う。化合物のPDE活性の阻害についての相応のIC₅₀値を濃度-作用曲線から非線形回帰によって測定する。

【0223】

10

20

30

40

50

本発明による化合物について測定された代表的な阻害値は以下の表 A からわかり、ここでは化合物の番号は実施例の番号に相当する。

【 0 2 2 4 】

表 A

P D E 4 活性の阻害

【表 1】

化合物	$-\log IC_{50}$ [mol/l]
1 ~ 4, 6 ~ 10, 24 ~ 42, 45 及び 61	列記されたこれらの化合物の 阻害値は、7.52~10.06 の範囲にある。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2005/051052

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D221/12 A61K31/473		
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) IPC 7 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
Y	WO 97/35854 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB ;GUTTERER BEATE (DE)) 2 October 1997 (1997-10-02) cited in the application the whole document	2-8
A	-----	1,9-16
Y	WO 99/05113 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB ;GUTTERER BEATE (DE)) 4 February 1999 (1999-02-04) cited in the application the whole document	2-8
A	-----	1,9-16
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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. "E" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 16 August 2005	Date of mailing of the international search report 31/08/2005	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 051 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Fink, D	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP2005/051052

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 00/42020 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB ;GUTTERER BEATE (DE)) 20 July 2000 (2000-07-20) cited in the application the whole document	2-8
A	-----	1,9-16
P,Y	WO 2004/019944 A (ALTANA PHARMA AG; KAUTZ, ULRICH; SCHMIDT, BEATE) 11 March 2004 (2004-03-11) cited in the application the whole document	2-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/051052**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 15 and 16 are directed to a method of treatment of the human/animal body (Article 52(4) EPC), the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/051052

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 9735854	A	02-10-1997	DE 19613091 A1	09-10-1997
			AT 224386 T	15-10-2002
			AU 718752 B2	20-04-2000
			AU 2291097 A	17-10-1997
			CA 2250569 A1	02-10-1997
			CY 2431 A	12-11-2004
			DE 59708265 D1	24-10-2002
			DK 889886 T3	20-01-2003
			WO 9735854 A1	02-10-1997
			EP 0889886 A1	13-01-1999
			ES 2184077 T3	01-04-2003
			JP 2000507256 T	13-06-2000
			PT 889886 T	28-02-2003
			SI 889886 T1	28-02-2003
			US 6127378 A	03-10-2000
			WO 9905113	A
AU 756349 B2	09-01-2003			
AU 9154698 A	16-02-1999			
CA 2297911 A1	04-02-1999			
DE 69809754 D1	09-01-2003			
DE 69809754 T2	18-09-2003			
DK 1000035 T3	17-03-2003			
EE 200000032 A	16-10-2000			
WO 9905113 A1	04-02-1999			
EP 1000035 A1	17-05-2000			
ES 2189235 T3	01-07-2003			
HU 0003311 A2	28-03-2001			
JP 2001510827 T	07-08-2001			
PL 338452 A1	06-11-2000			
PT 1000035 T	30-04-2003			
US 6121279 A	19-09-2000			
WO 0042020	A	20-07-2000	AU 774868 B2	08-07-2004
			AU 2289600 A	01-08-2000
			BG 105561 A	31-12-2001
			BR 0007527 A	04-12-2001
			CA 2359440 A1	20-07-2000
			CN 1336919 A ,C	20-02-2002
			CZ 20012248 A3	12-09-2001
			EA 3780 B1	28-08-2003
			EE 200100350 A	15-10-2002
			WO 0042020 A1	20-07-2000
			EP 1147089 A1	24-10-2001
			HR 20010578 A1	31-08-2002
			HU 0105001 A2	29-04-2002
			ID 29070 A	26-07-2001
			JP 2002534508 T	15-10-2002
			NO 20013341 A	17-09-2001
			NZ 512872 A	25-07-2003
			PL 348925 A1	17-06-2002
			SK 9802001 A3	03-12-2001
			TR 200101938 T2	21-12-2001
			UA 69436 C2	15-11-2001
			US 6476025 B1	05-11-2002
ZA 200104864 A	15-04-2003			
WO 2004019944	A	11-03-2004	AU 2003255493 A1	19-03-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2005/051052

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004019944 A		CA 2495827 A1	11-03-2004
		WO 2004019944 A1	11-03-2004
		EP 1539164 A1	15-06-2005

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 15/10 (2006.01)	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 17/10 (2006.01)	A 6 1 P 17/10	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 K 31/473 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/473	
	A 6 1 K 31/496	

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

(74) 代理人 100114890

弁理士 アインゼル・フェリックス＝ラインハルト

(74) 代理人 230100044

弁護士 ラインハルト・アインゼル

(72) 発明者 ウルリッヒ カウツ

ドイツ連邦共和国 アレンスバッハ プロフェゾア - シュミダー - シュトラーセ 1 2

(72) 発明者 ベアーテ シュミット

ドイツ連邦共和国 アレンスバッハ アレンスバッハー シュトラーセ 5

(72) 発明者 ディーター フロツケルツイ

ドイツ連邦共和国 アレンスバッハ アッカーヴェーク 2 6

(72) 発明者 アルミン ハッツェルマン

ドイツ連邦共和国 コンスタンツ アルター ヴァル 3

(72) 発明者 クリストフ ツィット

ドイツ連邦共和国 コンスタンツ マイナウシュトラーセ 2 0 9 デー

(72) 発明者 ヨハネス バルズィヒ

ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ブライヒェンヴェーク 1 1

(72) 発明者 デーゲンハルト マルクス

ドイツ連邦共和国 モース オーベレ ロイテ 1 5

(72) 発明者 ハンス - ペーター クライ

ドイツ連邦共和国 アレンスバッハ ハーフナーシュトラーセ 1 2

Fターム(参考) 4C034 CF01

4C086	AA01	AA02	AA03	AA04	BC27	BC50	GA07	GA12	MA01	MA04
	NA14	ZA02	ZA08	ZA12	ZA16	ZA22	ZA33	ZA34	ZA36	ZA37
	ZA59	ZA60	ZA61	ZA68	ZA81	ZA89	ZA96	ZA97	ZB07	ZB08
	ZB11	ZB13	ZB15	ZB27	ZC20					

【要約の続き】

発明による第二の実施態様（実施態様 b）においては、R 4 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、かつ R 5 は、
- O - R 5 1 であり、その際、R 5 1 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル
、ヒドロキシ - $C_2 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_7$ - アルキルカルボニル又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換され
た $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、R 6 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシであり、R
7 は、- S (O)₂ N (R 8) R 9、- A - N (R 1 0) S (O)₂ - R 1 1 又は - S (O)_n R 1 2 であり、A は、
結合又は $C_1 \sim C_4$ - アルキレンである化合物は、新規の効果的な P D E 4 インヒビターである。