

(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2007-527898
(P2007-527898A)

(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	4 C O 3 4
A61K 31/473 (2006.01)	A61K 31/473	4 C O 8 6
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 I I I	
A61P 11/08 (2006.01)	A61P 11/08	
A61P 9/08 (2006.01)	A61P 9/08	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 38 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-502337 (P2007-502337)
 (86) (22) 出願日 平成17年3月8日 (2005.3.8)
 (85) 翻訳文提出日 平成18年8月30日 (2006.8.30)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2005/051022
 (87) 国際公開番号 W02005/085203
 (87) 国際公開日 平成17年9月15日 (2005.9.15)
 (31) 優先権主張番号 04100989.5
 (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 05100539.5
 (32) 優先日 平成17年1月27日 (2005.1.27)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

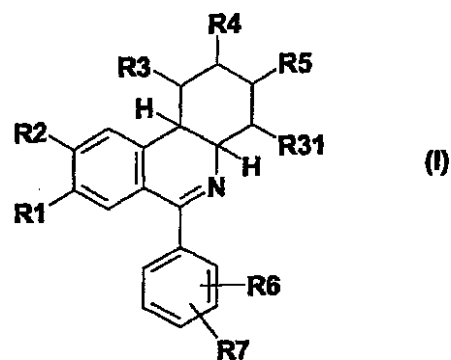
(71) 出願人 390019574
 アルタナ ファルマ アクチエンゲゼルシ
 ャフト
 ALTANA Pharma AG
 ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ビイク
 -グルデン-シュトラッセ 2
 Byk-Gulden-Str. 2、
 D-78467 Konstanz、 G
 ermany
 (74) 代理人 100061815
 弁理士 矢野 敏雄
 (74) 代理人 100094798
 弁理士 山崎 利臣
 (74) 代理人 100099483
 弁理士 久野 琢也

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ジフルオロエトキシ置換された新規のヒドロキシ-6-フェニルフェナントリジン及びPDE 4
 インヒビターとしてのそれらの使用

(57) 【要約】

一定の式 (I) で示され、その式中、R1、R2、R3、R31、R4、R5、R6及びR7が明細書中に示される意味を有する化合物は、新規の効果的なPDE 4
 インヒビターである。

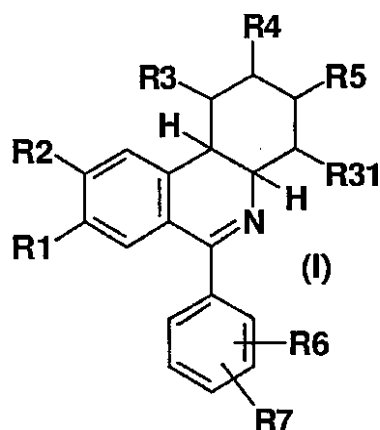


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



10

[式中、

本発明による第一の態様（態様 1）においては、

20

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、かつ

R 2 は、2, 2-ジフルオロエトキシであるか、又は

本発明による第二の態様（態様 2）においては、

R 1 は、2, 2-ジフルオロエトキシであり、かつ

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 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシであり、

R 3 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルであり、

30

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、

40

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、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、トリフルオロメチル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、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、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキルメトキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニルオキシ、アミノ、モノ-もしくはジ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ、フェニル、フェニル- $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニルアミノ、フェノキシ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニル又は $C(O)OR 6 1$ であり、その際、

R 6 1 は、水素、 $C_1 \sim C_7$ -アルキル、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル又は $C_3 \sim C_7$ -シクロ

50

アルキルメチルであり、

R 7 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、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、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキルメトキシ又は $C(O)OR61$ 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、

本発明による第一の態様(態様1)においては、

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、かつ

10

R 2 は、2, 2-ジフルオロエトキシであるか、又は

本発明による第二の態様(態様2)においては、

R 1 は、2, 2-ジフルオロエトキシであり、かつ

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、

20

R 4 は、-O-R 4 1であり、その際、

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

R 6 は、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、トリフルオロメチル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、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、 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキルメトキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニルオキシ、モノ-もしくはジ- $C_1 \sim C_4$ -アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニルアミノ、フェノキシ又は $C(O)OR61$ であり、その際、

30

R 6 1 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルであり、

R 7 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、完全にもしくは大部分がフッ素置換された $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ又は $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキルメトキシである、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、

本発明による第一の態様(態様1)においては、

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、かつ

40

R 2 は、2, 2-ジフルオロエトキシであるか、又は

本発明による第二の態様(態様2)においては、

R 1 は、2, 2-ジフルオロエトキシであり、かつ

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、水素又は $C_1 \sim C_4$ -アルキルカルボニルであり、

50

R 5 は、水素であり、

R 6 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、トリフルオロメチル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、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、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキルメトキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルオキシ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルアミノ、フェノキシ又は $C(O)OR_{61}$ であり、その際、

R 6 1 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

R 7 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、完全にもしくは大部分がフッ素置換された $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ又は $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキルメトキシである、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。

10

【請求項 4】

式 I で示され、その式中、

本発明による第一の態様（態様 1）においては、

R 1 は、 $C_1 \sim C_2$ - アルコキシであり、かつ

R 2 は、2, 2 - ジフルオロエトキシであるか、又は

本発明による第二の態様（態様 2）においては、

R 1 は、2, 2 - ジフルオロエトキシであり、かつ

R 2 は、 $C_1 \sim C_2$ - 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、ハロゲンであり、

R 7 は、水素である、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。

20

【請求項 5】

式 I で示され、その式中、

R 1 は、 $C_1 \sim C_2$ - アルコキシ、例えばメトキシであり、かつ

R 2 は、2, 2 - ジフルオロエトキシである、請求項 1 から 4 までのいずれか 1 項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。

30

【請求項 6】

式 I で示され、その式中、

R 1 は、 $C_1 \sim C_2$ - アルコキシであり、

R 2 は、2, 2 - ジフルオロエトキシであり、

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、シアノ又はハロゲン、例えばフッ素であり、

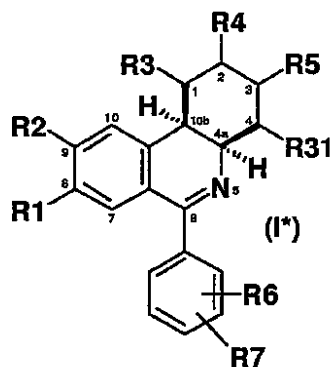
R 7 は、水素である、請求項 1 記載の化合物及びその塩、その N - オキシド及びこれらの化合物の N - オキシドの塩。

40

【請求項 7】

4 a 位及び 1 0 b 位に関して式 I' :

【化 2】



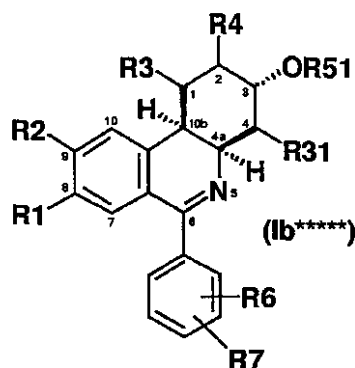
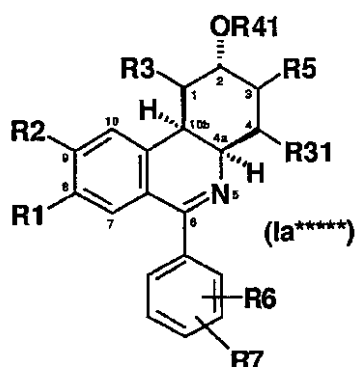
10

に示される立体配置を有する、請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項記載の式 I 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 8】

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 7 までのいずれか 1 項記載の式 I 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。

30

【請求項 9】

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 10】

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 11】

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。

【請求項 12】

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。

40

【請求項 13】

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 14】

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】

【技術分野】

50

【 0 0 0 1 】

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ジフルオロエトキシ置換されたヒドロキシ - 6 - フェニルフェナントリジン誘導体に関する。

【 0 0 0 2 】

公知の背景技術

国際特許出願 W O 9 9 / 5 7 1 1 8 号及び W O 0 2 / 0 5 6 1 6 号は、 P D E 4 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。

【 0 0 0 3 】

国際特許出願 W O 9 9 / 0 5 1 1 2 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。

10

【 0 0 0 4 】

欧州特許出願 E P 0 4 9 0 8 2 3 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。

【 0 0 0 5 】

国際特許出願 W O 9 7 / 3 5 8 5 4 号では、6 位で置換されたフェナントリジンが気管支治療薬として記載されている。

【 0 0 0 6 】

国際特許出願 W O 2 0 0 4 / 0 1 9 9 4 4 号及び W O 2 0 0 4 / 0 1 9 9 4 5 号は、 P D E 4 インヒビターとしてのヒドロキシ置換された 6 - フェニルフェナントリジンを開示している。

20

【 0 0 0 7 】

発明の開示

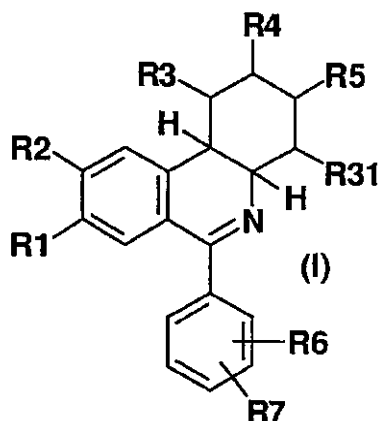
ここで、以下に非常に詳細に記載される新規のジフルオロエトキシ置換された 2 - 又は 3 - ヒドロキシ - 6 - フェニルフェナントリジンは、予想されない緻密な構造的変更点によって今までに知られた化合物とは異なり、そして意想外かつ特に有利な特性を有することが判明した。

【 0 0 0 8 】

従って、本発明は、式 I

【 化 1 】

30



40

[式中、

本発明による第一の態様（態様 1）においては、

R 1 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、かつ

R 2 は、2, 2 - ジフルオロエトキシであるか、又は

本発明による第二の態様（態様 2）においては、

50

R 1 は、2, 2 - ジフルオロエトキシであり、かつ

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

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、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、トリフルオロメチル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、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、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキルメトキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルオキシ、アミノ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルア

ミノ、フェニル、フェニル - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル - カルボニルアミノ、フェノキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニル又は $C(O)OR 6 1$ であり、その際、

R 6 1 は、水素、 $C_1 \sim C_7$ - アルキル、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキル又は $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキルメチルであり、

R 7 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、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、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルコキシ、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキルメトキシ又は $C(O)OR 6 1$ 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。

【0009】

$C_1 \sim C_4$ - 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。

【0010】

$C_1 \sim C_7$ - 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、ヘブチル基、イソヘブチル (5 - メチルヘキシル) 基、ヘキシル基、イソヘキシル (4 - メチルペンチル) 基、ネオヘキシル (3, 3 - ジメチルブチル) 基、ペンチル基、イソペンチル (3 - メチルブチル) 基、ネオペンチル (2, 2 - ジメチルプロピル) 基、ブチル基、イソブチル基、s - ブチル基、t - ブチル基、プロピル基、イソプロピル基、エチル基又はメチル基である。

【0011】

$C_1 \sim C_4$ - 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。

【0012】

$C_3 \sim C_7$ - シクロアルキルは、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ブチルオキシを表し、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。

【0013】

10

20

30

40

50

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有利である。

【0014】

完全にもしくは大部分がフッ素置換されたC₁~C₄-アルコキシとしては、例えば2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロポキシ、ベ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。

10

【0015】

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、ベルフルオロエチル、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。

【0016】

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

20

【0017】

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-メトキシエチル及び2-イソプロポキシエチル基である。

【0018】

C₁~C₄-アルキルカルボニルは、カルボニル基の他に前記のC₁~C₄-アルキル基の1つを有する基を表す。挙げられる例は、アセチル基である。

【0019】

C₁~C₇-アルキルカルボニルは、カルボニル基の他に前記のC₁~C₇-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。

30

【0020】

ヒドロキシ-C₂~C₄-アルキルは、C₂~C₄-アルキル基であって、それがヒドロキシル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。

【0021】

窒素原子の他に、モノ-もしくはジ-C₁~C₄-アルキルアミノ基は前記のC₁~C₄-アルキル基の1つ又は2つを含有する。ジ-C₁~C₄-アルキルアミノが有利であり、かつ本願では特にジメチルアミノ、ジエチルアミノ又はジイソプロピルアミノである。

40

【0022】

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。

【0023】

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、シクロブチル及びシクロペンチルが有利である。

【0024】

C₃~C₇-シクロアルキルメチルは、前記のC₃~C₇-シクロアルキル基の1つにより置換されているメチル基を表す。有利にはC₃~C₅-シクロアルキルメチル基、シクロブ

50

ロピルメチル、シクロブチルメチル及びシクロペンチルメチルが挙げられる。

【0025】

フェニル - C₁ ~ C₄ - アルキルは、フェニル置換された前記の C₁ ~ C₄ - アルキル基の1つを表す。挙げられる例は、フェネチル及びベンジル基である。

【0026】

C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシは、前記 C₁ ~ C₄ - アルキル基の1つが結合されているカルボニルオキシ基である。挙げられる例は、アセトキシ基 [CH₃C(O) - O -] である。

【0027】

C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノは、前記の C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル基の1つによって置換されたアミノ基を表す。挙げられる例は、アセトアミド基 [CH₃C(O) - NH -] である。

【0028】

R 6 及び R 7 によって置換されたフェニル基の挙げられる例は、4 - アセトアミドフェニル、3 - アセトアミドフェニル、4 - アセトキシフェニル、3 - アミノフェニル、4 - アミノフェニル、2 - ブロモフェニル、4 - ブロモフェニル、2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、3 - ブロモフェニル、2, 3 - ジクロロフェニル、2, 4 - ジクロロフェニル、2 - クロロ - 4 - ニトロフェニル、4 - ジエチルアミノ - 2 - メチルフェニル、4 - メトキシフェニル、3 - メトキシフェニル、2 - クロロ - 5 - ニトロフェニル、4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル、2, 6 - ジクロロフェニル、3, 5 - ジクロロフェニル、2, 5 - ジクロロフェニル、2, 6 - ジブロモフェニル、2 - シアノフェニル、3 - シアノフェニル、4 - シアノフェニル、4 - ジ - エチルアミノフェニル、4 - ジメチルアミノフェニル、2 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル、2, 4 - ジフルオロフェニル、2, 6 - ジフルオロフェニル、2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル、2 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル、2 - ヒドロキシフェニル、3 - ヒドロキシフェニル、3, 4 - ジクロロフェニル、4 - ヒドロキシフェニル、4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル、2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル、2, 4 - ジヒドロキシフェニル、2 - メトキシフェニル、2, 3 - ジメトキシフェニル、3, 4 - ジメトキシフェニル、2, 4 - ジメトキシフェニル、3 - ジメチルアミノフェニル、2 - ジメチルアミノフェニル、2 - メチルフェニル、3 - メチルフェニル、4 - メチルフェニル、2 - クロロ - 6 - メチルフェニル、4 - メチル - 3 - ニトロフェニル、2, 4 - ジメチルフェニル、2, 6 - ジメチルフェニル、2, 3 - ジメチルフェニル、2 - ニトロフェニル、3 - ニトロフェニル、4 - ニトロフェニル、4 - エトキシフェニル、2 - トリフルオロメチルフェニル、4 - トリフルオロメチルフェニル、3 - トリフルオロメチルフェニル、4 - ベンジルフェニル、4 - ピフェニル、4 - トリフルオロメトキシフェニル、3 - トリフルオロメトキシフェニル、2 - トリフルオロメトキシフェニル、3 - シクロペンチルオキシフェニル、4 - シクロペンチルオキシフェニル、4 - シクロヘキシルオキシフェニル、3 - シクロヘキシルオキシフェニル、3 - クロロプロピルメトキシフェニル、4 - クロロプロピルメトキシフェニル、3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - メトキシフェニル、3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - ジフルオロメトキシフェニル、3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - エトキシフェニル、4 - シクロプロピルメトキシ - 3 - メトキシフェニル、3 - シクロプロピルメトキシ - 5 - メトキシフェニル、ビス - 3, 4 - シクロプロピルメトキシフェニル、ビス - 3, 5 - シクロプロピルメトキシフェニル、3, 4 - ジシクロペンチルオキシフェニル、3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル、4 - シクロペンチルオキシ - 3 - メトキシフェニル、3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - シクロペンチルオキシフェニル、3 - シクロペンチルオキシ - 5 - メトキシフェニル、4 - シクロプロピルメトキシ - 3 - シクロペンチルオキシフェニル、3 - シクロブチルオキシ - 4 - メトキシフェニル、3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - アセチルアミノフェニル、4 - カルボキシフェニル、4 - メトキシカルボニルフェニル、4 - エトキシカルボニルフェニル、4 - イソプロポキシカルボニルフェニル、3 - カルボキシフェニル、3 - メトキシカ

10

20

30

40

50

ルボニルフェニル、3 - エトキシカルボニルフェニル、3 - イソプロポキシカルボニルフェニル、4 - メトキシカルボニル - 3 - メチルフェニル、3 - クロロ - 4 - メトキシカルボニルフェニル、3 - プロモ - 4 - メトキシカルボニルフェニル、3 - フルオロ - 4 - メトキシカルボニルフェニル、3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシカルボニルフェニル、2 - クロロ - 4 - メトキシカルボニルフェニル、2 - プロモ - 4 - メトキシカルボニルフェニル、2 - フルオロ - 4 - メトキシカルボニルフェニル、2 - メトキシ - 4 - メトキシカルボニルフェニル、4 - メトキシカルボニル - 2 - メチルカルボニルフェニル、4 - フルオロ - 3 - メトキシカルボニルフェニル、4 - エトキシ - 3 - メトキシカルボニルフェニル、4 - メトキシ - 3 - メトキシカルボニルフェニル、4 - イソプロポキシ - 3 - メトキシカルボニルフェニル、3 - メトキシカルボニル - 4 - メチルフェニル、5 - t - ブチル - 3 - メトキシカルボニルフェニル、3 - メトキシカルボニル - 5 - メチルフェニル、3 - プロモ - 5 - メトキシカルボニルフェニル、3 - クロロ - 5 - メトキシカルボニルフェニル、3 - メトキシ - 5 - メトキシカルボニルフェニル、3 - アセトキシ - 4 - メトキシカルボニルフェニル、4 - メトキシカルボニル - 2 - ニトロフェニル、4 - メトキシカルボニル - 2 - フェニルフェニル、2 - シアノ - メトキシカルボニルフェニル、4 - アセトキシ - 3 - メトキシカルボニルフェニル、3 - メトキシカルボニル - 4 - ニトロフェニル、3 - メトキシカルボニル - 5 - フェニルフェニル、5 - シアノ - 3 - メトキシカルボニルフェニル、5 - メトキシカルボニル - 3 - ニトロフェニル、4 - メトキシ - 3 - プロポキシ - フェニル、4 - ブトキシフェニル、4 - ジフルオロメトキシフェニル、3 - ジクロロメトキシ - フェニル、3 , 4 - ビス - ジフルオロメトキシフェニル、4 - (1 , 1 , 2 , 2 - テトラフルオロエトキシ) - フェニル、3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル又は4 - フェノキシフェニルの基である。

【0029】

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)。

【0030】

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。

【0031】

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。薬学で慣用に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。

【0032】

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。

【0033】

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。

【0034】

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。

10

【0035】

式 I の化合物の置換基 R 6 及び 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。もう一つの実施態様においては、R 7 が水素であり、かつ R 6 はメタ位又はパラ位に結合されている。

【0036】

より挙げるに値する化合物は、式 I で示され、その式中、

本発明による第一の態様（態様 1）においては、

R 1 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、かつ

20

R 2 は、2, 2 - ジフルオロエトキシであるか、又は

本発明による第二の態様（態様 2）においては、

R 1 は、2, 2 - ジフルオロエトキシであり、かつ

R 2 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、

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、

30

R 4 は、- O - R 4 1 であり、その際、

R 4 1 は、水素又は C₁ ~ C₄ - 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 C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルであり、

R 6 は、C₁ ~ C₄ - アルキル、トリフルオロメチル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、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、C₃ ~ C₇ - シクロアルキルメトキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルオキシ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニルアミノ、フェノキシ又は C(O)OR 6 1 であり、その際、

40

R 6 1 は、水素又は C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 7 は、水素、ハロゲン、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、完全にもしくは大部分がフッ素置換された C₁ ~ C₄ - アルコキシ又は C₃ ~ C₇ - シクロアルキルメトキシ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。

【0037】

特に挙げるに値する化合物は、式 I で示され、その式中、

本発明による第一の態様（態様 1）においては、

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

50

分がフッ素置換された $C_1 \sim C_2$ - アルコキシであり、かつ

R 2 は、2, 2 - ジフルオロエトキシであるか、又は

本発明による第二の態様（態様 2）においては、

R 1 は、2, 2 - ジフルオロエトキシであり、かつ

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、水素又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルであり、

10

R 5 は、水素であり、

R 6 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、トリフルオロメチル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、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、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキルメトキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルオキシ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルアミノ、フェノキシ又は $C(O)OR_{61}$ であり、その際、

R 6 1 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

R 7 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、完全にもしくは大部分がフッ素置換された $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ又は $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキルメトキシ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。

20

殊に挙げるに値する化合物は、式 I で示され、その式中、

本発明による第一の態様（態様 1）においては、

R 1 は、 $C_1 \sim C_2$ - アルコキシであり、かつ

R 2 は、2, 2 - ジフルオロエトキシであるか、又は

本発明による第二の態様（態様 2）においては、

R 1 は、2, 2 - ジフルオロエトキシであり、かつ

R 2 は、 $C_1 \sim C_2$ - 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、

30

R 4 1 は、水素であり、

R 5 は、水素であり、

R 6 は、ハロゲン、詳細にはフッ素であり、

R 7 は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、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、 $C_3 \sim C_7$ - シクロアルキルメトキシ又は、特に水素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。

【0038】

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、 $C_1 \sim C_2$ - アルコキシであり、

R 2 は、2, 2 - ジフルオロエトキシであり、

40

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、シアノ又はハロゲン、例えばフッ素であり、

R 7 は、水素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】

本発明による化合物において特に関心が持たれるのは、以下の実施態様の 1 つ又は可能

50

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、R₁ が C₁ ~ C₂ - アルコキシであり、かつ R₂ が 2, 2 - ジフルオロエトキシである化合物を含む。

【0040】

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、R₁ が C₁ ~ C₂ - アルコキシであり、かつ R₂ が 2, 2 - ジフルオロエトキシであり、かつ R₃ 及び R₃₁ が両者とも水素である化合物を含む。

【0041】

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、R₁ がメトキシであり、かつ R₃ 及び R₃₁ が両者とも水素である化合物を含む。

10

【0042】

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、R₇ が水素である化合物を含む。

【0043】

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、R₅ 又は、特に R₄ 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。

【0044】

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、R₅ 又は、特に R₄ がヒドロキシルである化合物を含む。

20

【0045】

本発明による有利な一実施態様は、態様 1 である。本発明による更なる有利な一実施態様は、実施態様 a である。

【0046】

本発明の化合物の更なる有利な実施態様は、実施態様 a に従い、その式中、R₅ 及び R₄₁ が両者とも水素であり、かつ R₁ が C₁ ~ C₂ - アルコキシであり、かつ R₂ が 2, 2 - ジフルオロエトキシであり、かつ R₃ 及び R₃₁ が水素である化合物を含む。

【0047】

本発明の化合物の更なる有利な実施態様は、実施態様 a に従い、その式中、R₅ 及び R₄₁ が両者とも水素であり、かつ R₁ がメトキシであり、かつ R₂ が 2, 2 - ジフルオロエトキシであり、かつ R₃ 及び R₃₁ が水素である化合物を含む。

30

【0048】

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、R₅ 又は、特に R₄ がヒドロキシルである化合物を含む。

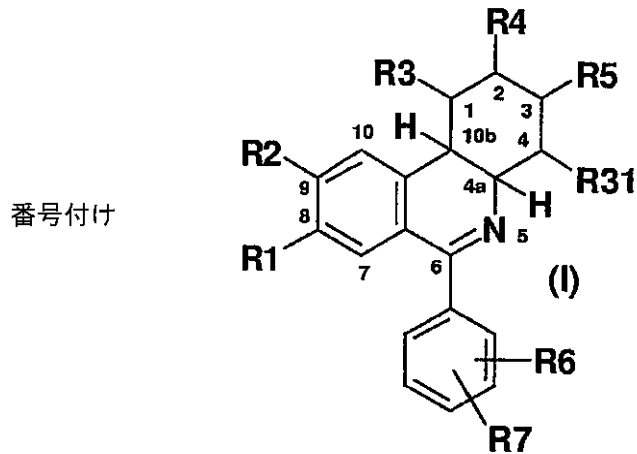
【0049】

式 I の化合物は、4 a 位及び 10 b 位に少なくともキラル中心を有し、R₃、R₃₁、R₄ 及び R₅ 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。

【0050】

40

【化 2】



10

【 0 0 5 1】

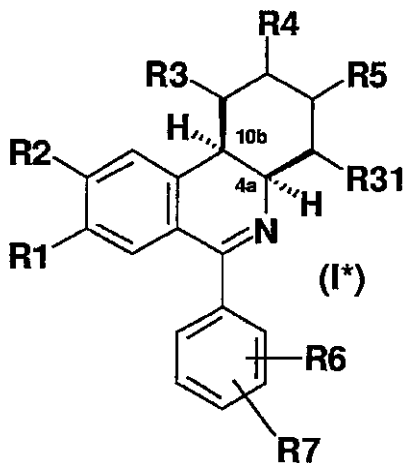
従って本発明は純粋形並びに任意の混合比での全ての考えられる立体異性体を含む。式 I で示され、式中、4 a 位及び 1 0 b 位の水素原子が互いにシス位にある化合物が有利である。純粋なシスエナンチオマー及びそれらの任意の混合比の混合物及び、例えばラセミ体がこの文脈においてより好ましい。

【 0 0 5 2】

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*) :

20

【化 3】



30

に示される立体配置を有する化合物である。

【 0 0 5 3】

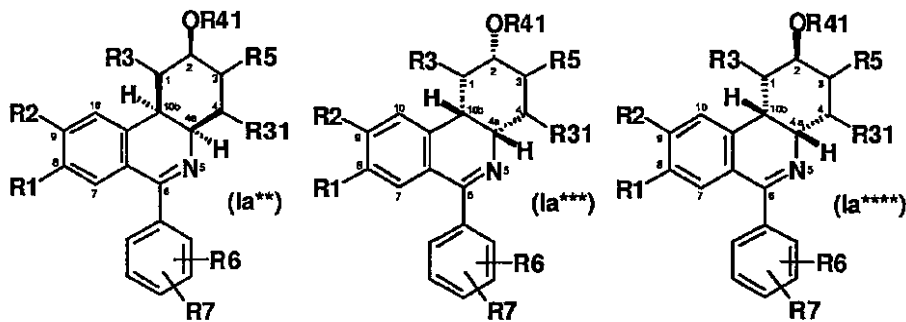
例えば、式 I* の化合物において、R 3、R 3 1 及び R 5 が水素を意味し、かつ R 4 が - O R 4 1 を意味する場合には、その立体配置は、カーン・インゴールド・プレログ則に従って、R は 4 a 位にあり、かつ R は 1 0 b 位にある。

40

【 0 0 5 4】

実施態様 a による式 I の更に有利な化合物は、2 位、4 a 位及び 1 0 b 位に関して、式 I a** と式 I a*** と式 I a**** :

【化4】



10

に示されるのと同じ立体配置を有する化合物である。

【0055】

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。

【0056】

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。

20

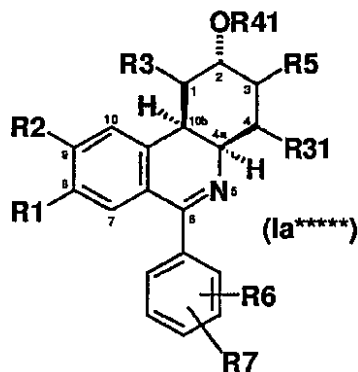
【0057】

例えば式 I^{****} の化合物において、R3、R31及びR5は水素の意味を有する場合には、カーン・インゴールド及びプレログの規則に従う配置は2位においてSであり、4a位においてSであり、かつ10b位においてSである。

【0058】

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^{*****} :

【化5】



30

に示されるのと同じ立体配置を有する化合物である。

40

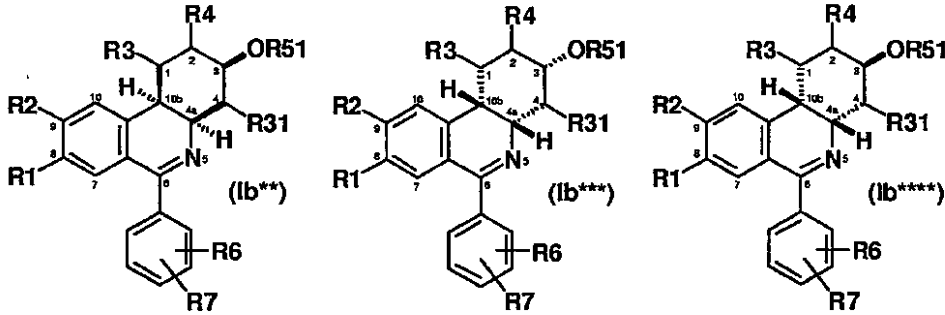
【0059】

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。

【0060】

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^{****} :

【化6】



10

に示されるのと同じ立体配置を有する化合物である。

【0061】

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 4 a 位にあり、かつ R は 1 0 b 位にある。

【0062】

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 4 a 位にあり、かつ S は 1 0 b 位にある。

20

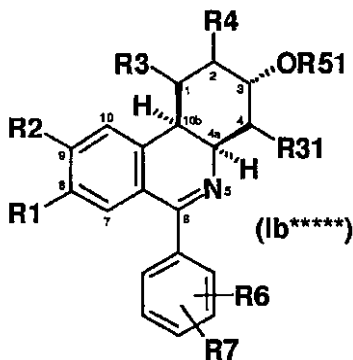
【0063】

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 4 a 位にあり、かつ S は 1 0 b 位にある。

【0064】

実施態様 a による式 I の殊に有利な化合物は、3 位、4 a 位及び 1 0 b 位に関して、式 I b^{*****} :

【化7】



30

に示されるのと同じ立体配置を有する化合物である。

40

【0065】

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、R は 4 a 位にあり、かつ R は 1 0 b 位にある。

【0066】

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。

【0067】

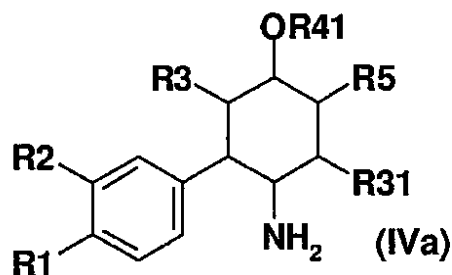
エナンチオマーは自体公知のように分割できる（例えば適当なジアステレオマー化合物の調製及び分割によって）。このように、例えばエナンチオマー分割は、遊離アミノ基を

50

有する出発化合物、例えば以下に定義される式 I V a 又は V I I b の出発化合物の段階で実施することができる。

【 0 0 6 8 】

【 化 8 】



10

【 0 0 6 9 】

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、エナンチオマー的に純粋な出発化合物は、不斉合成を介して製造することができる。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。

20

【 0 0 7 0 】

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。

30

【 0 0 7 1 】

式 I で示され、その式中、R 1、R 2、R 3、R 3 1、R 4、R 5、R 6 及び R 7 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 I a 又は I b 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。

【 0 0 7 2 】

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

【 0 0 7 3 】

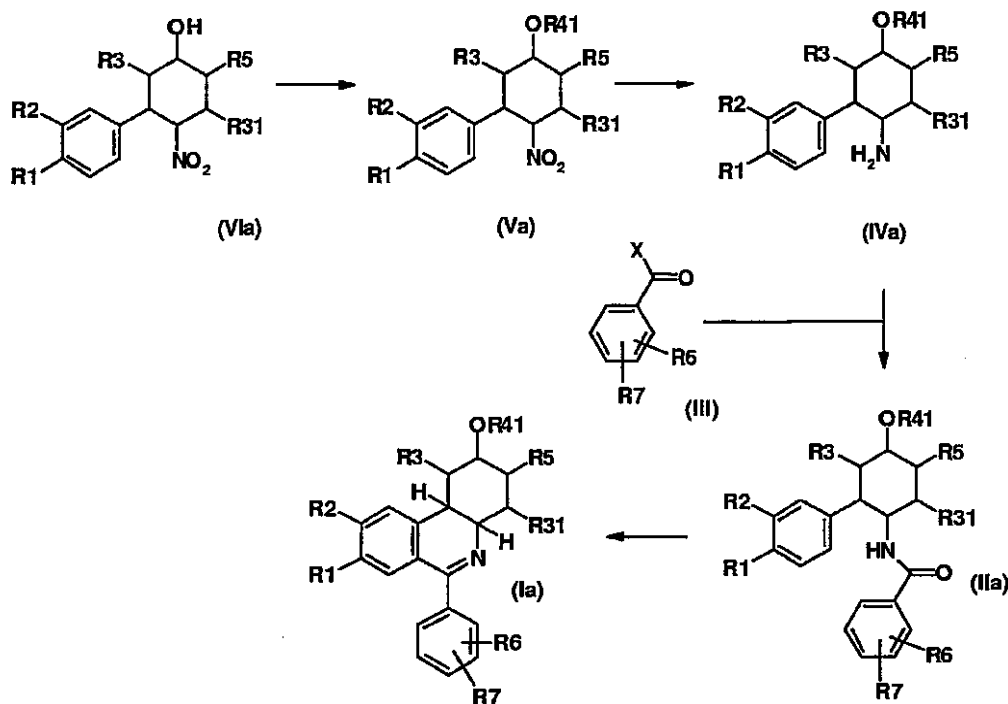
反応式 I に示される合成経路の第一の反応段階において、式 V a で示され、その式中、R 1、R 2、R 3、R 3 1、R 4 1 及び R 5 が実施態様 a で挙げた意味を有し、その際、R 4 1 が水素以外である化合物は、式 V I a の相応の化合物から基 R 4 1 (R 4 1 は水素以外である) の導入によって製造される。導入反応は、エーテル化反応又はエステル化反応について自体慣用の方法で又は以下の実施例の例として記載されるように実施される。

40

【 0 0 7 4 】

反応式 1 :

【化9】



10

20

【0075】

反応式 I に示される合成経路の後続の反応段階において、式 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 が実施態様 a で挙げた意味を有し、その際、R 4 1 が水素以外である化合物のニトロ基を、式 I V a 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、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、例えば酢酸又は鉱酸、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。

30

【0076】

式 I V a で示され、式中、R 1、R 2、R 3、R 3 1、R 4 1 及び R 5 が実施態様 a において示される意味を有し、その際、R 4 1 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 V a 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。

40

【0077】

式 I I a で示され、その式中、R 1、R 2、R 3、R 3 1、R 4 1、R 5、R 6 及び R 7 が実施態様 a に示される意味を有し、その際、R 4 1 が水素である化合物は、式 I V a の相応の化合物から、式 I I I 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。

【0078】

選択的に、式 I I a の化合物は、式 I V a で示される及び式 I I I 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

50

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。

10

【 0 0 7 9 】

式 I I I 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 0 8 0 】

式 I a で示され、その式中、R 1、R 2、R 3、R 3 1、R 4 1、R 5、R 6 及び R 7 が実施態様 a で挙げられる意味を有し、その際、R 4 1 が水素以外である化合物は、式 I I a の相応の化合物の環状縮合によって得ることができる。

【 0 0 8 1 】

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。

20

【 0 0 8 2 】

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、 - イソピノカンフェニル - 9 - ボラビシクロ [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、 - イソピノカンフェイル - 9 - ボラビシクロ [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、 - イソピノカンフェイル - 9 - ボラビシクロ [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。

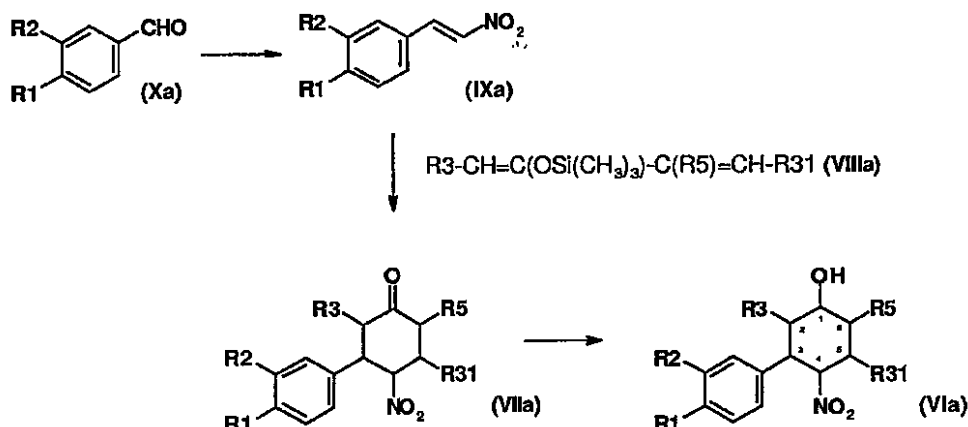
30

40

【 0 0 8 3 】

反応式 2 :

【化10】



10

【0084】

式VIIaで示され、その式中、R1、R2、R3、R31及びR5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IXaで示され、その式中、R1及びR2が前記の意味を有する化合物と、式VIIIaで示され、その式中、R3、R31及びR5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

20

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。

【0085】

式VIa又はVa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。

【0086】

式VIIIa及びIXa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IXaの化合物は、例えば当業者に公知の方法で、式Xa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

30

実施例に記載されるように製造できる。

【0087】

式Xaで示され、式中、R1及びR2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に記載のように製造することもできる。

【0088】

実施態様bによる式Ibで示され、その式中、R1、R2、R3、R31、R4及びR51が実施態様bに記載した意味を有し、その際、R51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。

【0089】

以下の反応式3における第一の反応工程において、式VIIIbで示され、R1、R2、R3、R31及びR4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VIb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VIIIb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ラジ

40

50

ン水和物を水素供与体として使用して実施してよい。

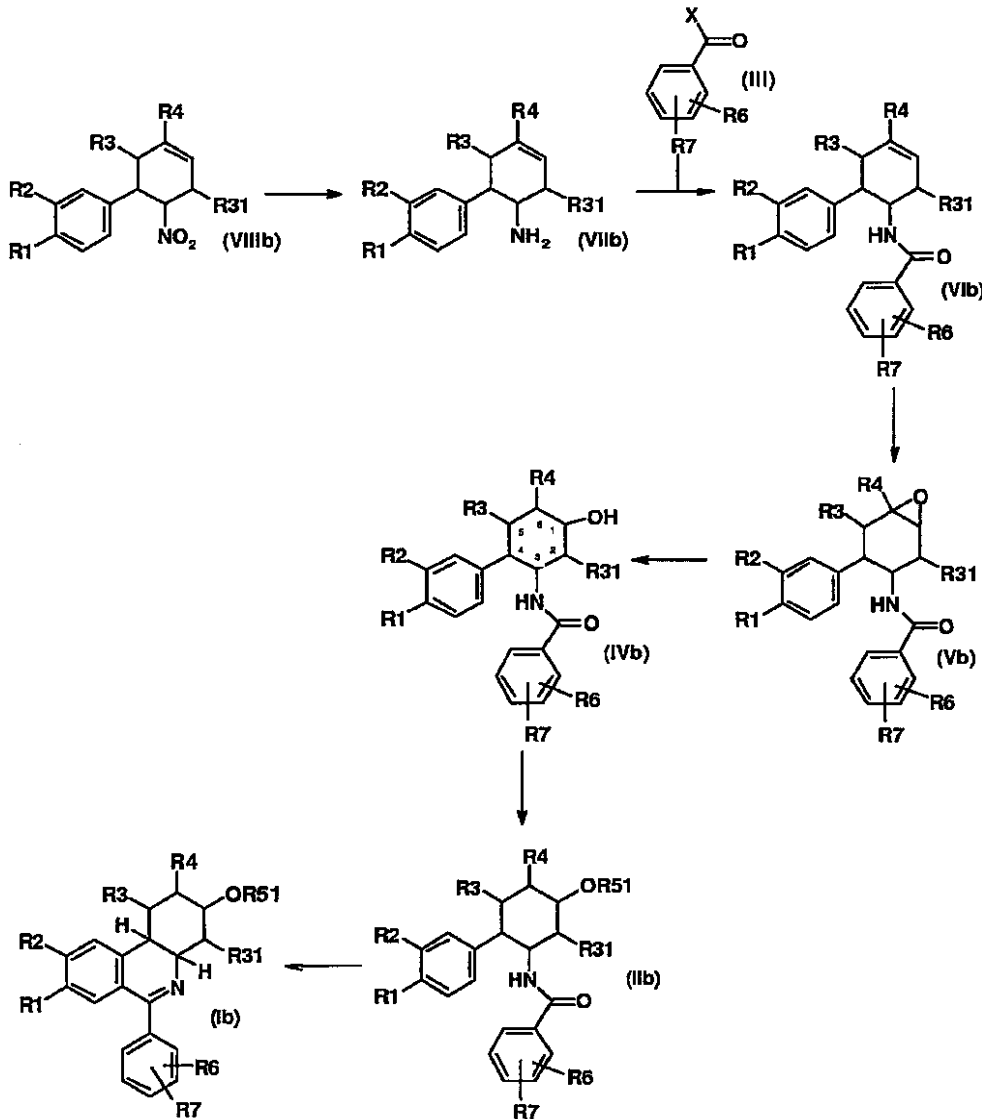
【0090】

得られた式VIIb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IIIで示され、その式中、R6及びR7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VIbの相応の化合物を得ることができる。

【0091】

反応式3：

【化11】



【0092】

選択的に、式VIbで示され、その式中、R1、R2、R3、R31、R4、R6及びR7が実施態様bで示した意味を有する化合物は、例えば式VIIbで示される及び式IIIで示される、その式中、Xが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テトラフルオロボレート〕である。

、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。

【0093】

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。

10

【0094】

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。

20

【0095】

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。

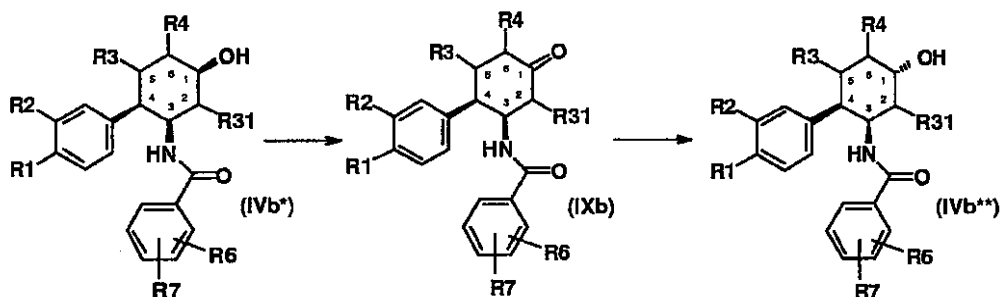
30

【0096】

反応式4：

40

【化 1 2】



10

【0097】

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 IV 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 II 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。

【0098】

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。

20

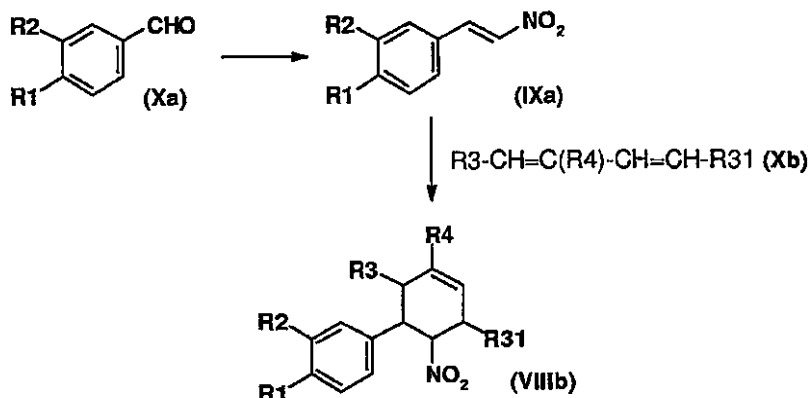
【0099】

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 IX 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。

【0100】

反応式 5 :

【化 1 3】



30

40

【0101】

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。

【0102】

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。

50

【0103】

式 X b の化合物は公知であるか、又は公知の方法で製造できる。

【0104】

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。

【0105】

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 - B B N、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 - T H F）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 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、式 X I b の化合物にする。

【0106】

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 P G 1 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。

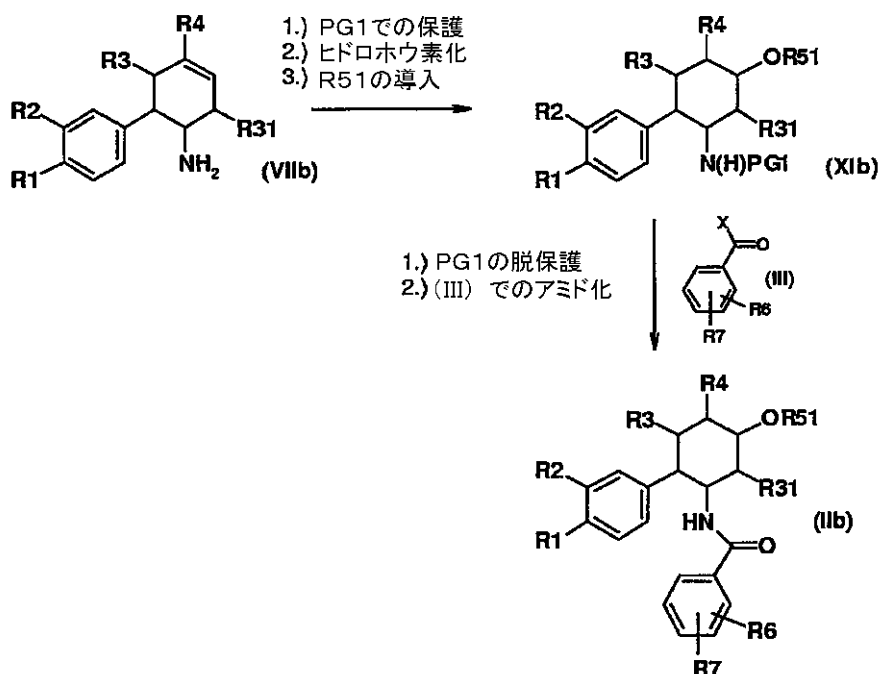
【0107】

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、R 5 1 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。

【0108】

反応式 6 :

【化 1 4】



10

20

30

40

50

【0109】

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 6 がニトロ基である化合物から、相応のアミノ基を好適な還元剤を用いた還元反応によって得ることができる。 10

【0110】

a)、b)、c) 及び d) 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。

【0111】

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。

【0112】

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。 20

【0113】

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。 30

【0114】

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。

【0115】

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添加さ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。 40

【0116】

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。

【0117】

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 50

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。

【0118】

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。

【0119】

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。

10

【0120】

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本発明による式 I 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。

【0121】

実施例において、m . p . は融点を表し、h は時間を表し、m i n . 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
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、f n d . は実測値を表し、c a l c . は計算値を表し、他の略語は、当業者に自体
慣用の意味を有する。

20

【0122】

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。

【0123】

実施例

最終化合物

30

1 . (2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) - 6
- (4 - フルオロフェニル) - 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 - オール

147mg の炭酸セシウムを、4ml のジクロロメタン中に溶解された777mg の酢
酸(2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) - 6 - (4
- フルオロフェニル) - 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(化合物2)に添加し、そして13ml のメタノ
ールを添加する。該溶液を18時間攪拌する。該反応混合物を3g のシリカゲルに吸着さ
せ、そして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、624mg の表題化
合物が得られる。

40

【0124】

2 . 酢酸(2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ)
- 6 - (4 - フルオロフェニル) - 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

930mg の酢酸(1RS, 3RS, 4RS) - 4 - { [1 - (4 - フルオロフェニル)
メタノイル] 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A1)を、2ml のオキシ塩化リン中に溶解さ
せ、そして、100 で5時間加熱する。15ml のジクロロメタンを添加し、そして該
混合物を15ml の水性水酸化ナトリウム(10M濃度)中に、氷浴により冷却しつつ注
ぐ。水を添加し、そして水性塩酸(3M濃度)を滴加することによってpHを9 ~ 10に

50

調整する。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、852mgの表題化合物が得られる。

【0125】

3. 4 - [(2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 9 - (2 , 2 - ジフルオロエトキシ) - 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] - ベンゾニトリル

酢酸 (2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 6 - (4 - シアノ - フェニル) - 9 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 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 - 2 - イルエステル (化合物 4) から出発して、実施例 1 と同様の手順に従って表題化合物が得られる。

10

【0126】

EF : C₂₃H₂₂F₂N₂O₃ ; MW : 計算値 : 412.44

MS : 実測値 : 413.2 (MH⁺)

4. 酢酸 (2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 6 - (4 - シアノ - フェニル) - 9 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 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 - 2 - イルエステル

酢酸 (1 R S , 3 R S , 4 R S) - 4 - { [1 - (4 - シアノ - フェニル) メタノイル] 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 A 2) から出発して、実施例 2 と同様の手順に従って表題化合物が得られる。

20

【0127】

好適な出発化合物から出発して、更なる最終化合物を、本願に記載されるのと同様に又は類似にして製造することができる。

【0128】

出発化合物

A 1 . 酢酸 (1 R S , 3 R S , 4 R S) - 4 - { [1 - (4 - フルオロフェニル) メタノイル] 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

490mgの4-フルオロ安息香酸、670mg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(EDCl)及び2mg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。1000mg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B1)を10mlのジクロロメタン中に溶解させて、それを添加し、そして該溶液を72時間攪拌する。該反応物を10mlの水で急冷する。相分離後に、有機層を2mlのKHCO₃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。有機層を硫酸ナトリ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、1.21gの表題化合物が得られる。

30

【0129】

A 2 . 酢酸 (1 R S , 3 R S , 4 R S) - 4 - { [1 - (4 - シアノフェニル) メタノイル] 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

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 (化合物 B 1) 及び好適なカルボン酸から出発して、表題化合物は実施例 A 1 と同様の手順に従って得られる。

40

【0130】

B 1 . 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

表題化合物は、実施例 B 2 に記載されるのと同様にして、以下に挙げられる出発化合物 G 1 から出発して製造される。

50

【0131】

B 1 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 1 b) から、炭酸水素ナトリウムを水 / ジクロロメタン混合物中に溶かした溶液を用いて得ることができる。

【0132】

B 1 b . 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、L - ピログルタミン酸の塩

3 4 3 m g (1 . 0 0 ミリモル) の酢酸 (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 (化合物 B 1) を 3 m l のイソプロパノール中に溶解する。1 0 3 m g (0 . 8 0 ミリモル) の L - ピログルタミン酸を 2 m l 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、1 6 2 m g のピログルタミン酸塩が、エナンチオマー比 9 7 : 3 で表題化合物が優勢に単離される。

【0133】

B 2 . 酢酸 (1 R S , 3 R S , 4 R S) - 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

1 0 . 3 7 g の酢酸 (1 R S , 3 R S , 4 R S) - 3 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 - ニトロシクロヘキシルエステル (化合物 C 2) を 2 4 0 m l のエタノール中に溶かした溶液を、1 6 . 8 g の亜鉛粉末と 9 2 0 m g の酢酸銅 (I I) 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 2 6 m l の酢酸、3 . 2 m l の水及び 2 6 m l のエタノールで処理する。得られた混合物を更に 1 5 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 . 1 3 g (理論値の 5 5 %) の表題化合物が淡褐色の油状物として得られる。

【0134】

R f = 0 . 3 5 (石油エーテル / 酢酸エチル / トリエチルアミン = 2 / 7 / 1)

C 1 . 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

表題化合物は、実施例 C 2 に記載されるのと同様にして、以下に挙げられる出発化合物 D 1 から出発して製造される。

【0135】

C 2 . 酢酸 (1 R S , 3 R S , 4 R S) - 3 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 - ニトロシクロヘキシルエステル

1 0 . 1 8 g の (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 (化合物 D 2) を、1 0 0 m l の無水酢酸中に溶解させ、そして該溶液を 1 0 0 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を行う。相応の溶出フラクションを濃縮することで、1 0 . 3 7 g (理論値の 8 9 %) の表題化合物が油状物として得られる。

【0136】

R f = 0 . 3 2 (石油エーテル / 酢酸エチル = 2 / 1)

D 1 . (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

表題化合物は、実施例 D 2 に記載されるのと同様にして、以下に挙げられる出発化合物 E 1 から出発して製造される。

【0137】

D 2 . (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 (1RS, 3RS, 4SR) - 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 E2) 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。

【0138】

Rf = 0.29 (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 1)

融点: 126 ~ 127

E1. (1RS, 3RS, 4RS) - 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

表題化合物は、実施例 E2 に記載されるのと同様にして、以下に挙げられる出発化合物 F1 から出発して製造される。

【0139】

E2. (1RS, 3RS, 4SR) - 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 (3RS, 4SR) - 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 F2) 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 1M 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。

【0140】

EF: C₁₄H₁₉NO₅; MW: 281.31

MS: 299.1 (MNH₄⁺)

Rf = 0.29 (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 1)

融点: 139 ~ 141

F1. (3RS, 4SR) - 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

表題化合物は、実施例 F2 に記載されるのと同様にして、以下に挙げられる出発化合物 G1 から出発して製造される。

【0141】

F2. (3RS, 4SR) - 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 G2)、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 2N 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。

10

20

30

40

50

【0142】

EF : $C_{14}H_{17}NO_5$; MW : 279.30
 MS : 279 (M^+)、297.1 (MNH_4^+)
 Rf = 0.47 (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 1)
 融点 : 147 ~ 148

G1. 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、実施例 G2 に記載されるのと同様にして、当業者に公知の又は当該技術分野で公知のようにして又は当該技術分野で公知の方法と同様に又は類似に得ることができる好適な出発化合物から出発して製造される。

【0143】

より詳細には、2.0 g の 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) 及び 0.92 g の酢酸アンモニウムをフラスコ中に入れ、そして 1.49 ml のニトロメタン及び 15 ml の氷酢酸を添加する。100 で 5 時間攪拌した後に、更なる 1 ml のニトロメタンを添加し、そして該混合物を 16 時間加熱する。反応混合物を冷却することで生成物が結晶化し、それを濾過分離し、そして水 (3 x 20 ml) で洗浄することで、乾燥後に、1.88 g の表題化合物が黄色の固体として得られる。

【0144】

G2. 3, 4 - ジメトキシ - ニトロステレン

207.0 g の 3, 4 - ジメトキシベンズアルデヒド、100.0 g の酢酸アンモニウム及び 125 ml のニトロメタンを 1.0 l の氷酢酸中で 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、氷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 : 179.0 g。

【0145】

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

10.04 g のイソパニリン及び 15.5 g の炭酸カリウムをオートクレーブに入れる。50 ml の DMF を添加し、同様に 12.44 g 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 120 ml の DMF で洗浄する。約 120 ml の溶剤を留去し、そして残留物を 200 ml の氷 / 水に注ぎ、その際、生成物が沈殿する。スラリーを 30 分間攪拌した後に、生成物を濾過分離し、そして乾燥することで、13.69 g の所望の生成物が得られる。

【0146】

産業上利用性

本発明による化合物は、工業的利用を可能にする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、 α -インターフェロン、 β -インターフェロン及び γ -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。

【0147】

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

10

20

30

40

50

)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、る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疝痛。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。

【0148】

更に本発明は前記の疾患の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、かつ薬理学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。

【0149】

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。

【0150】

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。

【0151】

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。

【0152】

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。

【0153】

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。

【0154】

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。

【0155】

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。

【0156】

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

10

20

30

40

50

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I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

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、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。

10

【0157】

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。

【0158】

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。

20

【0159】

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ロゾルの形で投与する；固体、液体又は混合組成のエロゾル粒子は有利には0.5~10 μ m、有利には2~6 μ mの直径を有する。

【0160】

エロゾルの発生は、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射剤不使用の投与によって実施できる。

30

【0161】

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。

【0162】

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。

40

【0163】

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

50

膏剤、クリーム剤、ペースト剤、ゲル剤又は液剤である。

【0164】

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。

【0165】

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）。

【0166】

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。

【0167】

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'-GCCAGCGTGCAATAATGAGG-3'）及びRb10（5'-AGAGGGGGATTATGTATCCAC-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。

【0168】

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、ペイズリー、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。

【0169】

10

20

30

40

50

S F 2 1 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 (2 0 m M の T r i s 、 p H 8 . 2 、 以下 の も の を 含 有 す る : 1 4 0 m M の N a C l 、 3 . 8 m M の K C l 、 1 m M の E G T A 、 1 m M の M g C l ₂ 、 1 0 m M の - メルカプトエタノール、 2 m M の ベンズアミジン、 0 . 4 m M の P e f a b l o c k 、 1 0 μ M の ロイペプチン、 1 0 μ M の ペプスタチン A 、 5 μ M 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 碎 さ せ た 。 均 質 物 を 次 い で 1 0 0 0 × g で 1 0 分 間 遠 心 分 離 し 、 そ し て 上 清 を 引 き 続 き の 使 用 ま で - 8 0 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 (B i o R a d 、 ミ ュ ン ヘ ン) に よ っ て ス タ ン ダ ード と し て B S A を 用 い て 測 定 し た 。

【 0 1 7 0 】

P D E 4 B 2 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 "p h o s p h o d i e s t e r a s e [3 H] c A M P S P A e n z y m e a s s a y , c o d e T R K Q 7 0 9 0 " を 参 照 の こ と) に よ っ て 提 供 さ れ た 改 変 さ れ た S P A (シ ン チ レ ー シ ョ ン 近 接 ア ッ セ イ) 試 験 に お い て 、 9 6 ウ ェ ル の マ イ ク ロ タ イ タ ー プ レ ー ト (M T P) 中 で 実 施 し て 阻 害 す る 。 試 験 容 量 は 1 0 0 μ l で あり 、 こ れ は 2 0 m M の T r i s バ ッ フ ェ ー (p H 7 . 4) 、 0 . 1 m g の B S A (ウ シ 血 清 ア ル ブ ミ ン) / m l 、 5 m M の M g ²⁺ 、 0 . 5 μ M の c A M P (約 5 0 0 0 0 c p m の [³H] c A M P を 含 む) 、 1 μ M の そ れ ぞ れ の D M S O 中 希 釈 物 及 び 効 率 的 な 組 み 換 え P D E (1 0 0 0 × g 上 清 、 上 記 参 照) を 含 有 し 、 1 0 ~ 2 0 % の c A M P 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 D M S O の 最 終 濃 度 (1 % v / v) は 実 質 的 に 調 査 さ れ る P D E の 活 性 に 影 響 を 及 ぼ さ ない 。 3 7 で 5 分 間 プ レ イ ン キ ュ ベ ー ト し た 後 に 、 基 質 (c A M P) 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 1 5 分 間 イ ン キ ュ ベ ー ト し 、 次 い で S P A ビ ーズ (5 0 μ l) 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 、 S P A 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 3 m M の I B M X を 含 有 し 、 そ れ に よ り P D E 活 性 の 完 全 な 停 止 を 保 証 し た 。 該 ビ ーズ が 沈 殿 し た 後 に (> 3 0 分) 、 M T P 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 P D E 活 性 の 阻 害 に つ い て の 相 応 の I C ₅₀ 値 を 濃 度 - 作 用 曲 線 か ら 非 線 形 回 帰 に よ っ て 測 定 す る 。

【 0 1 7 1 】

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 、 そ こ で は 化 合 物 の 番 号 は 実 施 例 の 番 号 に 相 当 す る 。

【 0 1 7 2 】

表 A : P D E 4 活 性 の 阻 害

【 表 1 】

化合物	-log IC ₅₀ (mol/l)
1	9.15
3	8.74

10

20

30

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/EP2005/051022

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 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, 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 page 44 - page 45; claim 1	6
A		1-5,7-14
P,Y	WO 2004/019944 A (SCHMIDT BEATE ; KAUTZ ULRICH (DE); ALTANA PHARMA AG (DE)) 11 March 2004 (2004-03-11) cited in the application page 63; claim 1 page 38; example 52	6
P,A	the whole document	1-5,7-14
P,A	WO 2004/019945 A (SCHMIDT BEATE ; KAUTZ ULRICH (DE); ALTANA PHARMA AG (DE)) 11 March 2004 (2004-03-11) the whole document	1-14
<input 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. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 August 2005		Date of mailing of the international search report 19/08/2005
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. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Fink, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/051022

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 13 and 14 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/EP2005/051022

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 2004019944	A	11-03-2004	AU 2003255493 A1 19-03-2004
			CA 2495827 A1 11-03-2004
			WO 2004019944 A1 11-03-2004
			EP 1539164 A1 15-06-2005
WO 2004019945	A	11-03-2004	AU 2003273805 A1 19-03-2004
			CA 2496459 A1 11-03-2004
			WO 2004019945 A1 11-03-2004
			EP 1536798 A1 08-06-2005

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 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
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 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	1 0 1

(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 プロフェソア - 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 フロツケルツィ

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 プ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 BC27 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA33 ZA39
ZA59 ZA61 ZA66 ZA81 ZA89 ZA96 ZB11 ZC20