

(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2013-526507

(P2013-526507A)

(43) 公表日 平成25年6月24日(2013.6.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 401/14 (2006.01)	C07D 401/14 CSP	4C050
A61K 31/506 (2006.01)	A61K 31/506	4C063
C07D 405/14 (2006.01)	C07D 405/14	4C086
C07D 413/14 (2006.01)	C07D 413/14	
A61K 31/5377 (2006.01)	A61K 31/5377	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 144 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-509548 (P2013-509548)
 (86) (22) 出願日 平成23年5月10日 (2011.5.10)
 (85) 翻訳文提出日 平成25年1月9日 (2013.1.9)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2011/057545
 (87) 国際公開番号 W02011/141474
 (87) 国際公開日 平成23年11月17日 (2011.11.17)
 (31) 優先権主張番号 10162629.9
 (32) 優先日 平成22年5月12日 (2010.5.12)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 503385923
 ベーリンガー インゲルハイム インター
 ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
 シュレンクテル ハフツング
 ドイツ連邦共和国 55216 インゲル
 ハイム アム ライン ビンガー シュト
 ラーセ 173
 (74) 代理人 100092093
 弁理士 辻居 幸一
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治

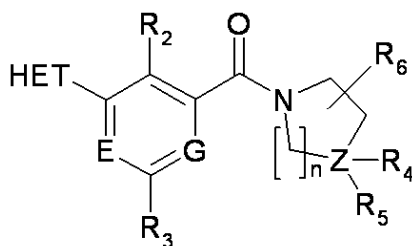
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規CCR2受容体アンタゴニスト、その製造方法及び薬物としてのその使用

(57) 【要約】

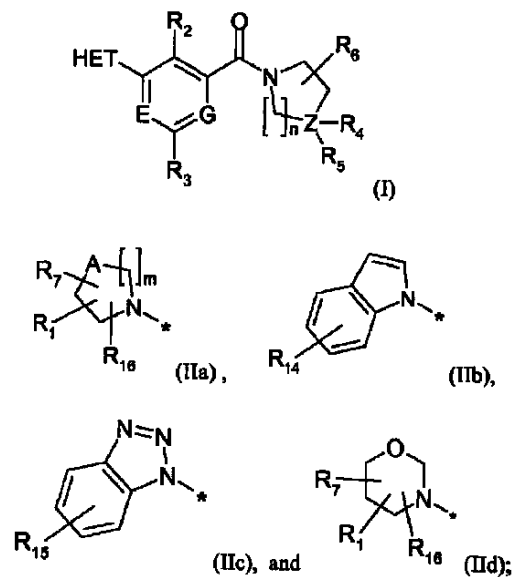
本発明は式 (I) (式中、HET は式(IIa)、(IIb)、(Ic)、(IId)の中から選ばれた基である) のCCR2 (CCケモカイン受容体2) の新規アンタゴニスト並びに症状及び疾患、特に喘息及びCOPDのような肺疾患及び痛み疾患を治療するための薬物を提供するためのそれらの使用に関する。

【化1】



(I)

【化2】



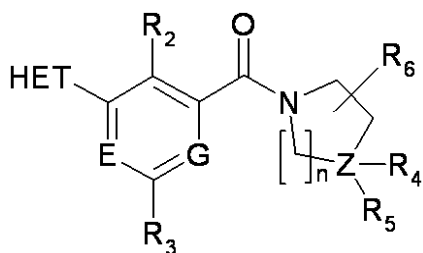
(IIc), and (IId);

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (1),

【化 1】

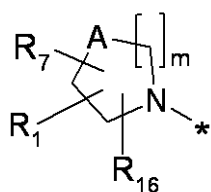


(1)

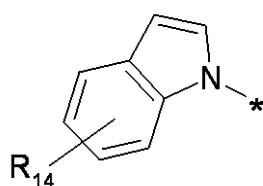
の化合物だけでなく、薬理学上許される酸とのそれらの酸付加塩の形態。

[式中、HET は下記の基の中から選ばれた基であり、

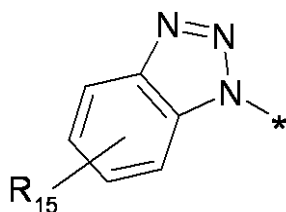
【化 2】



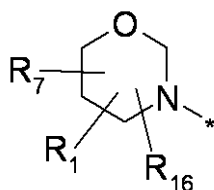
(IIa),



(IIb),



(IIc), 及び



(IIId);

式中、その構造 (IIa) の基は飽和又は不飽和もしくは部分不飽和複素環であり、

A は C、N、NH、NR₁₂、O、及び S の中から選ばれた基であり、

m は 0、1、2 又は 3 であり、

R₁₂ は -C₅-C₁₀-アリール、及び -C₅-C₁₀-ヘテロアリールの中から選ばれた基であり、

環 R₁₂ は必要により -CF₃、-O-CF₃、-CN、-C₁-C₆-アルキル、-O-C₁-C₄-アルキル、及び -ハロゲンの中から選ばれた 1 個以上の基で置換されていてもよく、又は

R₁₂ は必要により構造 -C₃-C₄-アルキレン基の 2 価の基 (これは環 R₁₂ の 2 個の隣接環原子に結合され、その結果、縮合環が形成される) で置換されていてもよく、その -アルキレン基の 1 個又は 2 個の炭素中心が必要により N、O、及び S から選ばれた 1 個又は 2 個のヘテロ原子により置換されていてもよく、前記縮合環は必要により -ハロゲン、-CF₃、-O-CF₃、-CN、-C₁-C₃-アルキルの中から選ばれた 1 個以上の基で置換されていてもよく、又は

R₁₂ は必要により構造 -C₃-C₄-アルケニレン基の 2 価の基 (これは環 R₁₂ の 2 個の隣接環原子に結合され、その結果、縮合芳香族環が形成される) で置換されていてもよく、その -アルキレン基の 1 個又は 2 個の炭素中心が必要により N、O、及び S から選ばれた 1 個又は 2 個のヘテロ原子により置換されていてもよく、前記環は必要により -ハロゲン、-CF₃、-O-CF₃、-CN、-C₁-C₃-アルキルの中から選ばれた 1 個以上の基で置換されていてもよく、

R₁ は -H、-ハロゲン、-CN、-O-C₁-C₄-アルキル、-C₁-C₄-アルキル、-CH=CH₂、-C(CH₃)₂-、-CF₃、-OCF₃、-OCF₂H、=O、及び -OCFH₂ の中から選ばれた基であり、かつ R₇ は -C₅-C₁₀-アリール、及び -C₅-C₁₀-ヘテロアリールの中から選ばれた環であり、その環 R₇ は必要により -CF₃、-O-CF₃、-CN、-C₁-C₆-アルキル、-O-C₁-C₆-アルキル、及び -ハロゲンの中か

10

20

30

40

50

ら選ばれた 1 個以上の基で置換されていてもよく、又は

2 個の隣接環原子にある R_7 及び R_1 は一緒に $-C_3-C_6$ -アルケニレン基を形成し、その結果、縮合芳香族環が形成され、その中の 1 個もしくは 2 個又は 3 個の炭素中心が必要により N、O、及び S から選ばれた 1 個もしくは 2 個又は 3 個のヘテロ原子により置換されていてもよく、

その得られる縮合環が必要により $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_1-C_3$ -アルキル、 $-O-C_1-C_6$ -アルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、ハロゲン、 $-C_6$ -アリール、及び $=O$ の中から選ばれた 1 個以上の基により置換されていてもよく、又は

2 個の隣接環原子にある R_7 及び R_1 は一緒に $-C_1-C_6$ -アルキレン基を形成し、その結果、縮合環が形成され、その中の 1 個もしくは 2 個又は 3 個の炭素中心が必要により N、O、及び S から選ばれた 1 個もしくは 2 個又は 3 個のヘテロ原子により置換されていてもよく、

10

その得られる縮合環が必要により $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_1-C_3$ -アルキル、 $-O-C_1-C_6$ -アルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、ハロゲン、 $=O$ 、及び構造 $-C_5-C_{10}$ -アリールの基（前記 C_5-C_{10} -アリール環は必要により $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_1-C_3$ -アルキル、 $-O-C_1-C_6$ -アルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、ハロゲン、及び $=O$ の中から選ばれた 1 個以上の基により置換されていてもよい）の中から選ばれた 1 個以上の基により置換されていてもよく、又は

R_7 はスピロ- C_3-C_8 -シクロアルキル、スピロ- C_3-C_8 -シクロアルケニル、及びスピロ- C_3-C_8 -複素環の中から選ばれた基であり、前記スピロ環式環は必要により $-ハロゲン$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C_1-C_3$ -アルキル、及び $=O$ の中から選ばれた 1 個以上の基で置換されていてもよく、また前記スピロ環式環は必要により二つの隣接環原子の位置で $-C_3-C_6$ -アルケニレン基により置換されていてもよく、その結果、縮合芳香族環が形成され、その芳香族環が必要により $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_1-C_3$ -アルキル、 $-O-C_1-C_6$ -アルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-ハロゲン$ 、 $-C_5-C_{10}$ -アリール、及び $=O$ の中から選ばれた 1 個以上の基により置換されていてもよく、かつ R_1 は $-H$ 、 $-ハロゲン$ 、 $-CN$ 、 $-O-C_1-C_4$ -アルキル、 $-C_1-C_4$ -アルキル、 $-CH=CH_2$ 、 $-C-CH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、 $=O$ 、及び $-OCFH_2$ の中から選ばれた基であり、

20

R_{16} は $-水素$ 、及び $=O$ の中から選ばれた基であり、

R_{14} は $-H$ 、 $-ハロゲン$ 、 $-CN$ 、 $-O-C_1-C_4$ -アルキル、 $-C_1-C_4$ -アルキル、 $-CH=CH_2$ 、 $-C-CH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、及び $-OCFH_2$ の中から選ばれた基であり、

30

R_{15} は $-H$ 、 $-ハロゲン$ 、 $-CN$ 、 $-O-C_1-C_4$ -アルキル、 $-C_1-C_4$ -アルキル、 $-CH=CH_2$ 、 $-C-CH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、及び $-OCFH_2$ の中から選ばれた基であり、

R_2 は $-H$ 、 $-ハロゲン$ 、 $-CN$ 、 $-O-C_1-C_4$ -アルキル、 $-C_1-C_4$ -アルキル、 $-シクロプロピル$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-C-CH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、及び $-OCFH_2$ の中から選ばれ、

R_3 は $-H$ 、 $-メチル$ 、 $-エチル$ 、 $-プロピル$ 、 $-i$ -プロピル、 $-シクロプロピル$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-CN$ の中から選ばれ、

n は 1、2 又は 3 であり、

G 及び E は N であり、又は

G は N であり、かつ E は C であり、又は

G は C であり、かつ E は N であり、

40

Z は C 又は N であり、

R_4 及び R_5 は独立に電子対、 $-H$ 、及び構造 $-C_1-C_6$ -アルキルの基の中から選ばれ、

R_4 及び R_5 は電子対又は $-H$ とは異なる場合に必要により独立に $-ハロゲン$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CN$ の中から選ばれた 1 個以上の基で置換されていてもよく、又は

R_4 及び R_5 は独立に電子対、 $-H$ 、及び構造 $-L_1-R_{13}$ の基の中から選ばれ、

L_1 は $-NH$ - 及び $-N(C_1-C_4$ -アルキル)- の中から選ばれ、

R_{13} は $-C_3-C_8$ -複素環であり、

R_{13} は必要によりハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O-C_1-C_4$ -アルキル、 $-C_1-C_6$ -アルキルの中から選ばれた 1 個以上の基により置換されていてもよく、又は

R_4 及び R_5 は独立に電子対、 $-H$ 、 $-CONH_2$ 、並びに $-NR_8R_9$ 、及び $-N(R_{10}, R_{10})$ の中から選

50

ばれた基の中から選ばれ、

R_8 、 R_9 は独立に-H、 $-C_1-C_6$ -アルキル、及び構造 $-C_3-C_6$ -シクロアルキルの基の中から選ばれ、前記環は必要により-F、及び $-OCH_3$ の中から選ばれた1個以上の基により置換されているもよく、

また R_{10} 及び R_{10} は一緒に $-C_2-C_6$ -アルキレン基を形成し、その結果、環が形成され、前記環は必要により-OH、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-ハロゲン$ 、 $-C_1-C_4$ -アルキル、 $=O$ 、及び $-N(C_0-C_3$ -アルキル) $-SO_2-C_1-C_3$ -アルキルの中から選ばれた1個以上の基で置換されているもよく、又は

R_{10} 及び R_{10} と一緒に $-C_2-C_6$ -アルキレン基を形成し、その結果、環が形成され、前記環は必要により基 $-C_5-C_{10}$ -アリールにより置換されているもよく、前記 $-C_5-C_{10}$ -アリール環は必要により構造 $-C_0-C_4$ -アルキレン $-COOH$ の基により置換されているもよく、又は

R_4 及び R_5 は独立に電子対、-H、及び $-N(R_{11}, R_{11})$ の中から選ばれた基の中から選ばれ、 R_{11} 及び R_{11} は一緒に $-C_2-C_6$ -アルキレン基を形成し、その結果、環が形成され、その $-C_2-C_6$ -アルキレン基の1個又は2個の炭素中心が必要によりN、O、及びSの中から選ばれた1個又は2個のヘテロ原子により置換されているもよく、

前記環は必要により1個の環原子又は2個の隣接環原子の位置で-OH、 $-NH_2$ 、 $-C_1-C_3$ -アルキル、 $-O-C_1-C_6$ -アルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $=O$ 、及びハロゲンのの中から選ばれた1個以上の基により置換されているもよく、

R_6 は-H、 $-C_1-C_4$ -アルキル、-OH、 $-O-C_1-C_4$ -アルキル、 $-ハロゲン$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、及び $-OCF_3$ の中から選ばれる。

【請求項2】

HETが式(IIa)の基であり、

R_1 が-Hであり、かつ R_7 が $-C_6$ -アリールであり、かつ

その環 R_7 が必要により $-CF_3$ 、 $-C_1-C_6$ -アルキル、 $-O-C_1-C_6$ -アルキル、及び $-ハロゲン$ の中から選ばれた1個以上の基で置換されているもよく、かつ

R_{16} が-水素であり、又は

2個の隣接環原子にある R_7 及び R_1 と一緒に $-C_4$ -アルケニレン基を形成し、その結果、縮合芳香族環が形成され、その中で1個の炭素中心が必要により1個の窒素原子により置換されているもよく、

得られる縮合環が必要により $-C_1-C_3$ -アルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、及び $-ハロゲン$ の中から選ばれた1個以上の基により置換されているもよく、かつ

R_{16} が-水素、及び $=O$ から選ばれた基であり、又は

2個の隣接環原子にある R_7 及び R_1 と一緒に $-C_1$ -アルキレン基を形成し、その結果、縮合環が形成され、

得られる縮合環が必要により構造 $-C_5-C_{10}$ -アリールの基により置換されているもよく、かつ

R_{16} が-水素であり、又は

R_7 がスピロ $-C_5$ -シクロアルケニル、及びスピロ $-C_5$ -複素環の中から選ばれた基であり、前記スピロ環式環が必要により2個の隣接環原子の位置で $-C_4$ -アルケニレン基により置換されているもよく、その結果、縮合芳香族環が形成され、その芳香族環が必要により-OH、 $-NH_2$ 、 $-C_1-C_3$ -アルキル、 $-O-C_1-C_6$ -アルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、ハロゲン、 $-C_5-C_{10}$ -アリール、及び $=O$ の中から選ばれた1個以上の基により置換されているもよく、かつ

R_1 が-Hを表し、かつ

R_{16} が-水素を表し、

AがC、 NR_{12} 、及びOの中から選ばれた基であり、

R_{12} が $-C_6$ -アリール、及び $-C_6$ -ヘテロアリールの中から選ばれた基であり、

その環 R_{12} が必要により $-CF_3$ により置換されているもよく、

mが0、1、2又は3である、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

HETが式(IIa)の基であり、

10

20

30

40

50

R_1 が-Hであり、かつ R_7 が-C₆-アリアルであり、かつ
その環 R_7 が必要により-CF₃、及び -Clの中から選ばれた1個以上の基で置換されていてもよく、かつ

R_{16} が -水素を表し、かつ

AがC又はNR₁₂であり、かつ

R_{12} が構造-C₆-アリアルの基であり、その環 R_{12} が必要により-CF₃により置換されていてもよく、又は

2個の隣接環原子にある R_7 及び R_1 と一緒に-C₄-アルケニレン基を形成し、その結果、縮合芳香族環が形成され、その中で1個の炭素中心が必要により1個の窒素原子により置換されていてもよく、

得られる縮合環が必要により-C₁-C₃-アルキル、-CN、-CF₃、-OCF₃、-Cl、-F、及び -Brの中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよく、かつ

R_{16} が -水素を表し、かつ

AがCを表す、請求項1から2のいずれかに記載の化合物。

【請求項4】

HETが式(IIb)の基であり、

R_{14} が-H、及び-CF₃の中から選ばれた基である、請求項1記載の化合物。

【請求項5】

HETが式(IIc)の基であり、

R_{15} が-H、及び-CF₃の中から選ばれた基である、請求項1記載の化合物。

【請求項6】

HETが式(II d)の基であり、かつ

2個の隣接環原子にある R_7 及び R_1 と一緒に-C₄-アルケニレン基を形成し、その結果、縮合芳香族環が形成され、その中で1個の炭素中心が必要により1個の窒素原子により置換されていてもよく、得られる縮合環が必要により-CF₃から選ばれた基により置換されていてもよく、かつ R_{16} が-Hを表す、請求項1記載の化合物。

【請求項7】

R_2 が-H、-C₁-C₄-アルキル、及び-O-C₁-C₄-アルキルの中から選ばれる、請求項1から6のいずれかに記載の化合物。

【請求項8】

G及びEがNであり、又はGがNであり、かつEがCである、請求項1から7のいずれかに記載の化合物。

【請求項9】

R_4 及び R_5 が独立に電子対、-H、及び構造-C₁-C₃-アルキルの基の中から選ばれ、 R_4 及び R_5 が電子対又は-Hとは異なる場合に必要により独立に-OHから選ばれた1個以上の基で置換されていてもよく、又は

R_4 及び R_5 が独立に-H、及び構造-L₁-R₁₃の基の中から選ばれ、

L₁が-NH-、及び-N(C₁-C₃-アルキル)-の中から選ばれ、

R_{13} がOから選ばれた1個のヘテロ原子を含む-C₆-複素環であり、

R_{13} が必要によりハロゲン、-CF₃、-OCF₃、-CN、-OH、及びand -O-C₁-C₄-アルキルの中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよく、又は

R_4 及び R_5 が独立に-H、-CONH₂、並びに-NR₈R₉、及び-N(R₁₀, R₁₀')の中から選ばれた基の中から選ばれ、

R_8 、 R_9 が独立に-H、及び-C₁-C₆-アルキルの中から選ばれ、

R_{10} 及び R_{10}' と一緒に-C₄-C₅-アルキレン基を形成し、その結果、環が形成され、この環は必要により-OH、及び-N(C₀-C₃-アルキル)-SO₂-C₁-C₃-アルキルの中から選ばれた1個以上の基で置換されていてもよく、又は

R_{10} 及び R_{10}' と一緒に-C₄-C₅-アルキレン基を形成し、その結果、環が形成され、前記環が必要により基-C₆-アリアルにより置換されていてもよく、前記-C₆-アリアル環が必要により-COOHにより置換されていてもよく、又は

10

20

30

40

50

R_4 及び R_5 が独立に -H、及び構造 $-N(R_{11}, R_{11'})$ の基の中から選ばれ、かつ R_{11} 及び $R_{11'}$ が一緒に $-C_4-C_5$ -アルキレン基を形成し、その結果、環が形成され、その中で $-C_4-C_5$ -アルキレン基の 1 個又は 2 個の炭素中心が必要により N、及び O の中から選ばれた 1 個又は 2 個のヘテロ原子により置換されていてもよく、

前記環が 1 個の環原子の位置で $-C_1-C_3$ -アルキルにより置換されていてもよい、請求項 1 から 8 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 10】

R_6 が -H である、請求項 1 から 9 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 11】

R_2 が -メチル、及び $-OCH_3$ の中から選ばれる、請求項 1 から 10 のいずれかに記載の化合物。 10

【請求項 12】

G 及び E が N である、請求項 1 から 11 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 13】

R_3 が -水素を表す、請求項 1 から 12 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 14】

Z が C を表す、請求項 1 から 13 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 15】

m が 1 又は 2 である、請求項 1 から 14 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 16】

n が 2 である、請求項 1 から 15 のいずれかに記載の化合物。 20

【請求項 17】

R_4 が -H を表し、かつ R_5 が構造 $-L_1-R_{13}$ の基を表し、

L_1 が -NH-、及び $-N(CH_3)$ - の中から選ばれた基であり、

R_{13} が O から選ばれた 1 個のヘテロ原子を含む $-C_6$ -複素環であり、

R_{13} が必要により $-O-CH_3$ により置換されていてもよく、又は

R_4 が -H を表し、かつ R_5 が構造 $-N(R_{10}, R_{10'})$ の基を表し、

R_{10} 及び $R_{10'}$ が一緒に $-C_4-C_5$ -アルキレン基を形成し、その結果、環が形成され、前記環が必要により $-OH$ 、及び $-N(C_0-C_1$ -アルキル)- SO_2-CH_3 の中から選ばれた 1 個以上の基で置換されていてもよく、又は 30

R_4 が -H を表し、かつ R_5 が構造 $-N(R_{11}, R_{11'})$ の基を表し、

R_{11} 及び $R_{11'}$ が一緒に $-C_5$ -アルキレン基を形成し、その結果、環が形成され、その中で $-C_5$ -アルキレン基の 1 個の炭素中心が O から選ばれた 1 個のヘテロ原子により置換されている、請求項 1 から 16 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 18】

薬物としての請求項 1 から 17 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 19】

炎症性疾患の治療のための薬物をつくるための請求項 1 から 17 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 20】

炎症性疾患が呼吸道の炎症性疾患から選ばれる、請求項 19 記載の使用。 40

【請求項 21】

疾患が慢性閉塞性肺疾患、喘息、及び腭のう胞性繊維症から選ばれる、請求項 20 記載の使用。

【請求項 22】

神経疾患の治療、好ましくは痛み疾患の治療、特に炎症性かつ神経の痛み疾患の治療のための薬物をつくるための請求項 1 から 17 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 23】

免疫関連疾患の治療、好ましくは真性糖尿病の治療のための薬物をつくるための請求項 1 から 17 のいずれかに記載の化合物の使用。 50

【請求項 24】

心血管疾患の治療、好ましくは末梢アテローム硬化症の治療のための薬物をつくるための請求項 1 から 17 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 25】

糖尿病性腎症の治療のための薬物をつくるための請求項 1 から 17 のいずれかに記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明はCCR2 (CCケモカイン受容体 2) の新規アンタゴニスト、これらの製造方法、並びにCCR2の活性化が原因の役割を果たす症状及び疾患、特に喘息及びCOPDのような肺疾患、神経疾患 (特に痛みの疾患の)、免疫関連疾患、特に糖尿病性腎症を含む真性糖尿病、及び心血管疾患、特にアテローム硬化疾患を治療するための薬物を提供するためのそれらの使用に関する。

10

【背景技術】**【0002】**

ケモカインは強力な走化性活性を有する、小さい、炎症促進性サイトカインのファミリーである。ケモカインは多種の細胞により放出されて種々の細胞、例えば、単球、マクロファージ、T細胞、好酸球、好塩基性細胞及び好中球を炎症の部位に引き付ける走化性サイトカインである。

20

ケモカイン受容体、例えば、CCR2又はCCR5は炎症性及び免疫調節の障害及び疾患だけでなく、自己免疫疾患、例えば、慢性関節リウマチ及びアテローム硬化症の重要な媒介物質であると示されていた。それ故、ケモカイン受容体、例えば、CCR2受容体及びCCR5受容体を変調する薬剤がこのような障害及び疾患に有益であろう。

特に、多くの症状及び疾患が炎症プロセスを伴うことは広く認められている。このような炎症は重要なことにマクロファージ (これらは単球からの分化により生成される) の活性により誘発かつ/又は促進される。更に、単球が、例えば、膜内在CCR2の高度の発現により特徴づけられ、一方、マクロファージ中のCCR2発現が一層低いことがわかった。CCR2は単球トラフィック (これは単球誘引物質タンパク質 (MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4) の勾配に沿っての炎症に向けての単球の移動と記載し得る) の重要なレギュレーター

30

である。それ故、マクロファージ誘発炎症を軽減するために、単球CCR2をアンタゴニストによりブロックすることが望ましいようであり、その結果、単球がマクロファージへの変換のために炎症領域に向かって移動するようにそれ程誘発されない。

【発明の概要】**【発明が解決しようとする課題】****【0003】**

前述に基づいて、薬理学上許される、CCR2に有効なアンタゴニストを提供することについての要望がある。

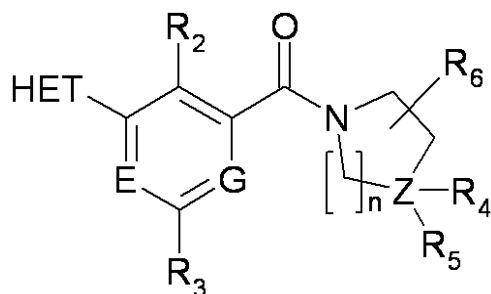
【課題を解決するための手段】

40

【0004】

今、このような有効なCCR2インヒビターが一般式(1)の化合物だけでなく、薬理学上許される酸とのそれらの酸付加塩の形態だけでなく、それらの溶媒和物及び/又は水和物の形態により提供し得ることがわかった。

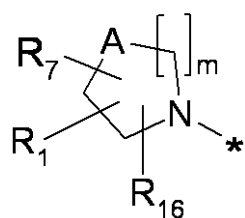
【化1】



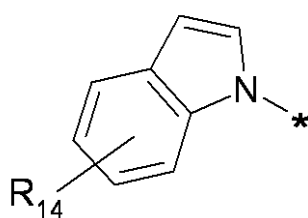
【0005】

式中、HET は下記の基の中から選ばれた基であり、

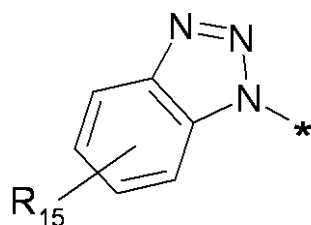
【化2】



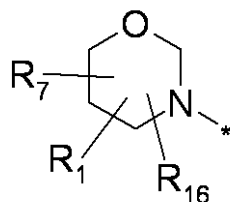
(IIa),



(IIb),



(IIc), 及び



(IIId);

【0006】

式中、その構造 (IIa) の基は飽和又は不飽和もしくは部分不飽和複素環であり、A は C、N、NH、NR₁₂、O、及び S の中から選ばれた基であり、m は 0、1、2 又は 3 であり、R₁₂ は -C₅-C₁₀-アリール、及び -C₅-C₁₀-ヘテロアリールの中から選ばれた基であり、

その環 R₁₂ は必要により -CF₃、-O-CF₃、-CN、-C₁-C₆-アルキル、-O-C₁-C₄-アルキル、及び -ハロゲンの中から選ばれた 1 個以上の基で置換されていてもよく、又は

R₁₂ は必要により構造 -C₃-C₄-アルキレン基の 2 個の基 (これは環 R₁₂ の 2 個の隣接環原子に結合され、その結果、縮合環が形成される) で置換されていてもよく、その -アルキレン基の 1 個又は 2 個の炭素中心が必要により N、O、及び S から選ばれた 1 個又は 2 個のヘテロ原子により置換されていてもよく、

このような縮合環は必要により -ハロゲン、-CF₃、-O-CF₃、-CN、-C₁-C₃-アルキルの中から選ばれた 1 個以上の基で置換されていてもよく、又は

R₁₂ は必要により構造 -C₃-C₄-アルケニレン基の 2 個の基 (これは環 R₁₂ の 2 個の隣接環原子に結合され、その結果、縮合芳香族環が形成される) で置換されていてもよく、その -アルキレン基の 1 個又は 2 個の炭素中心が必要により N、O、及び S から選ばれた 1 個又は 2 個のヘテロ原子により置換されていてもよく、

このような環は必要により -ハロゲン、-CF₃、-O-CF₃、-CN、-C₁-C₃-アルキルの中から選ばれた 1 個以上の基で置換されていてもよく、

【0007】

R₁ は -H、-ハロゲン、-CN、-O-C₁-C₄-アルキル、-C₁-C₄-アルキル、-CH=CH₂、-C(CH₃)₂-、-CF₃、-OCF₃、-OCF₂H、=O、及び -OCFH₂ の中から選ばれた基であり、かつ R₇ は -C₅-C₁₀-アリール、及び -C₅-C₁₀-ヘテロアリールの中から選ばれた環であり、その環 R₇ は必要により -CF₃、-O-CF₃、-CN、-C₁-C₆-アルキル、-O-C₁-C₆-アルキル、及び -ハロゲンの中から選ばれた 1 個以上の基で置換されていてもよく、又は

10

20

30

40

50

2個の隣接環原子にある R_7 及び R_1 は一緒に $-C_3-C_6$ -アルケニレン基を形成し、その結果、縮合芳香族環が形成され、その中の1個もしくは2個又は3個の炭素中心が必要によりN、O、及びSから選ばれた1個もしくは2個又は3個のヘテロ原子により置換されていてもよく、

その得られる縮合環が必要により $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_1-C_3$ -アルキル、 $-O-C_1-C_6$ -アルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、ハロゲン、 $-C_6$ -アリール、及び $=O$ の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよく、又は

2個の隣接環原子にある R_7 及び R_1 は一緒に $-C_1-C_6$ -アルキレン基を形成し、その結果、縮合環が形成され、その中の1個もしくは2個又は3個の炭素中心が必要によりN、O、及びSから選ばれた1個もしくは2個又は3個のヘテロ原子により置換されていてもよく、その得られる縮合環が必要により $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_1-C_3$ -アルキル、 $-O-C_1-C_6$ -アルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、ハロゲン、 $=O$ 、及び構造 $-C_5-C_{10}$ -アリのルの基(このような $-C_5-C_{10}$ -アリール環は必要により $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_1-C_3$ -アルキル、 $-O-C_1-C_6$ -アルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、ハロゲン、及び $=O$ の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい)の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよく、又は

【0008】

R_7 はスピロ $-C_3-C_8$ -シクロアルキル、スピロ $-C_3-C_8$ -シクロアルケニル、及びスピロ $-C_3-C_8$ -複素環の中から選ばれた基であり、前記スピロ環式環は必要によりハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C_1-C_3$ -アルキル、及び $=O$ の中から選ばれた1個以上の基で置換されていてもよく、また前記スピロ環式環は必要により二つの隣接環原子の位置で $-C_3-C_6$ -アルケニレン基により置換されていてもよく、その結果、縮合芳香族環が形成され、その芳香族環が必要により $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_1-C_3$ -アルキル、 $-O-C_1-C_6$ -アルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、ハロゲン、 $-C_5-C_{10}$ -アリール、及び $=O$ の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよく、かつ R_1 は $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-O-C_1-C_4$ -アルキル、 $-C_1-C_4$ -アルキル、 $-CH=CH_2$ 、 $-C-CH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、 $=O$ 、及び $-OCFH_2$ の中から選ばれた基であり、

R_{16} は $-H$ 、及び $=O$ の中から選ばれた基であり、

R_{14} は $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-O-C_1-C_4$ -アルキル、 $-C_1-C_4$ -アルキル、 $-CH=CH_2$ 、 $-C-CH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、及び $-OCFH_2$ の中から選ばれた基であり、

R_{15} は $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-O-C_1-C_4$ -アルキル、 $-C_1-C_4$ -アルキル、 $-CH=CH_2$ 、 $-C-CH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、及び $-OCFH_2$ の中から選ばれた基であり、

R_2 は $-H$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-O-C_1-C_4$ -アルキル、 $-C_1-C_4$ -アルキル、シクロプロピル、 $-CH=CH_2$ 、 $-C-CH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、及び $-OCFH_2$ の中から選ばれ、

R_3 は $-H$ 、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、シクロプロピル、 $-OCH_3$ 、及び $-CN$ の中から選ばれ、

n は1、2又は3であり、

【0009】

G及びEはNであり、又はGはNであり、かつEはCであり、又はGはCであり、かつEはNであり、

ZはC又はNであり、

R_4 及び R_5 は独立に電子対、 $-H$ 、及び構造 $-C_1-C_6$ -アルキルの基の中から選ばれ、 R_4 及び R_5 は電子対又は $-H$ とは異なる場合に必要により独立にハロゲン、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CN$ の中から選ばれた1個以上の基で置換されていてもよく、又は

R_4 及び R_5 は独立に電子対、 $-H$ 、及び構造 $-L_1-R_{13}$ の基の中から選ばれ、 L_1 は $-NH$ -及び $N(C_1-C_4$ -アルキル)-の中から選ばれ、 R_{13} は $-C_3-C_8$ -複素環であり、 R_{13} は必要によりハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O-C_1-C_4$ -アルキル、 $-C_1-C_6$ -アルキルの中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよく、又は

R_4 及び R_5 は独立に電子対、 $-H$ 、 $-CONH_2$ 、並びに $-NR_8R_9$ 、及び $-N(R_{10}, R_{10'})$ の中から選ばれた基の中から選ばれ、 R_8 、 R_9 は独立に $-H$ 、 $-C_1-C_6$ -アルキル、及び構造 $-C_3-C_6$ -シクロアルキルの基の中から選ばれ、このような環は必要により $-F$ 、及び $-OCH_3$ の中から選ば

10

20

30

40

50

れた1個以上の基により置換されていてもよく、また R_{10} 及び R_{10} は一緒に $-C_2-C_6$ -アルキレン基を形成し、その結果、環が形成され、このような環は必要により $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-ハロゲン$ 、 $-C_1-C_4$ -アルキル、 $=O$ 、及び $-N(C_0-C_3$ -アルキル) $-SO_2$ - C_1-C_3 -アルキルの中から選ばれた1個以上の基で置換されていてもよく、又は R_{10} 及び R_{10} は一緒に $-C_2-C_6$ -アルキレン基を形成し、その結果、環が形成され、このような環は必要により基 $-C_5-C_{10}$ -アリールにより置換されていてもよく、この基は必要により構造 $-C_0-C_4$ -アルキレン- $COOH$ により置換されていてもよく、又は

R_4 及び R_5 は独立に電子対、 $-H$ 、及び $-N(R_{11}, R_{11})$ の中から選ばれた基の中から選ばれ、 R_{11} 及び R_{11} は一緒に $-C_2-C_6$ -アルキレン基を形成し、その結果、環が形成され、その中で1個又は2個の炭素中心が必要により N 、 O 、及び S の中から選ばれた1個又は2個のヘテロ原子により置換されていてもよく、このような環は必要により1個の環原子又は2個の隣接環原子の位置で $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_1-C_3$ -アルキル、 $-O-C_1-C_6$ -アルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $=O$ 、及びハロゲンのの中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよく、

10

R_6 は $-H$ 、 $-C_1-C_4$ -アルキル、 $-OH$ 、 $-O-C_1-C_4$ -アルキル、 $-ハロゲン$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、及び $-OCF_3$ の中から選ばれる。

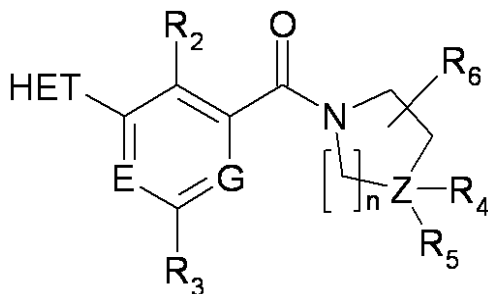
【発明を実施するための形態】

【0010】

本発明の好ましい化合物は式(1)の化合物であり、

【化3】

20

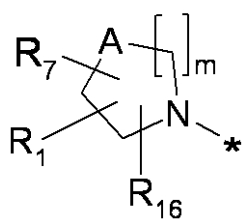


【0011】

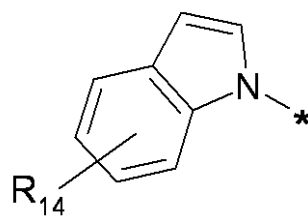
式中、HETが下記の基の中から選ばれた基であり、

【化4】

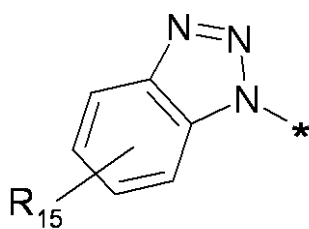
30



(IIa),



(IIb), 及び



(IIc);

40

【0012】

構造(IIa)の基が飽和又は不飽和もしくは部分不飽和複素環を表し、 A が C 、 N 、 NH 、 NR_{12} 、 O 、及び S の中から選ばれた基であり、 m が0、1、2又は3であり、 R_{12} が $-C_5-C_{10}$ -アリール、及び $-C_5-C_{10}$ -ヘテロアリールの中から選ばれた基であり、

その環 R_{12} が必要により $-CF_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C_1-C_6$ -アルキル、 $-O-C_1-C_4$ -アルキル、

50

及び -ハロゲンの中から選ばれた 1 個以上の基で置換されていてもよく、又は

R_{12} が必要により構造 $-C_3-C_4$ -アルキレン基の 2 個の基（これは環 R_{12} の 2 個の隣接環原子に結合され、その結果、縮合環が形成される）で置換されていてもよく、その -アルキレン基の 1 個又は 2 個の炭素中心が必要により N、O、及び S から選ばれた 1 個又は 2 個のヘテロ原子により置換されていてもよく、

このような縮合環が必要により -ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C_1-C_3$ -アルキルの中から選ばれた 1 個以上の基で置換されていてもよく、又は

R_{12} が必要により構造 $-C_3-C_4$ -アルケニレン基の 2 個の基（これは環 R_{12} の 2 個の隣接環原子に結合され、その結果、縮合芳香族環が形成される）で置換されていてもよく、その -アルキレン基の 1 個又は 2 個の炭素中心が必要により N、O、及び S から選ばれた 1 個又は 2 個のヘテロ原子により置換されていてもよく、

このような環が必要により -ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C_1-C_3$ -アルキルの中から選ばれた 1 個以上の基で置換されていてもよく、

【0013】

R_1 が-H、-ハロゲン、 $-CN$ 、 $-O-C_1-C_4$ -アルキル、 $-C_1-C_4$ -アルキル、 $-CH=CH_2$ 、 $-C(CH_3)_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、 $=O$ 、及び $-OCFH_2$ の中から選ばれた基であり、かつ R_7 が $-C_5-C_{10}$ -アリール、及び $-C_5-C_{10}$ -ヘテロアリールの中から選ばれた環であり、その環 R_7 が必要により $-CF_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C_1-C_6$ -アルキル、 $-O-C_1-C_6$ -アルキル、及び -ハロゲンの中から選ばれた 1 個以上の基で置換されていてもよく、又は

2 個の隣接環原子にある R_7 及び R_1 と一緒に $-C_3-C_6$ -アルケニレン基を形成し、その結果、縮合芳香族環が形成され、その中の 1 個もしくは 2 個又は 3 個の炭素中心が必要により N、O、及び S から選ばれた 1 個もしくは 2 個又は 3 個のヘテロ原子により置換されていてもよく、

その得られる縮合環が必要により-OH、 $-NH_2$ 、 $-C_1-C_3$ -アルキル、 $-O-C_1-C_6$ -アルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、ハロゲン、 $-C_6$ -アリール、及び $=O$ の中から選ばれた 1 個以上の基により置換されていてもよく、又は

2 個の隣接環原子にある R_7 及び R_1 と一緒に $-C_1-C_6$ -アルキレン基を形成し、その結果、縮合環が形成され、その中の 1 個もしくは 2 個又は 3 個の炭素中心が必要により N、O、及び S から選ばれた 1 個もしくは 2 個又は 3 個のヘテロ原子により置換されていてもよく、

その得られる縮合環が必要により-OH、 $-NH_2$ 、 $-C_1-C_3$ -アルキル、 $-O-C_1-C_6$ -アルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、ハロゲン、 $=O$ 、及び構造 $-C_5-C_{10}$ -アリールの基（このような $-C_5-C_{10}$ -アリール環は必要により-OH、 $-NH_2$ 、 $-C_1-C_3$ -アルキル、 $-O-C_1-C_6$ -アルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、ハロゲン、及び $=O$ の中から選ばれた 1 個以上の基により置換されていてもよい）から選ばれた 1 個以上の基により置換されていてもよく、又は

【0014】

R_7 がスピロ $-C_3-C_8$ -シクロアルキル、スピロ $-C_3-C_8$ -シクロアルケニル、及びスピロ $-C_3-C_8$ -複素環の中から選ばれた基であり、前記スピロ環式環が必要により -ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C_1-C_3$ -アルキル、及び $=O$ の中から選ばれた 1 個以上の基で置換されていてもよく、また前記スピロ環式環が必要により二つの隣接環原子の位置で $-C_3-C_6$ -アルケニレン基により置換されていてもよく、その結果、縮合芳香族環が形成され、その芳香族環が必要により-OH、 $-NH_2$ 、 $-C_1-C_3$ -アルキル、 $-O-C_1-C_6$ -アルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-O-CF_2H$ 、 $=O$ 、及び $-OCFH_2$ の中から選ばれた 1 個以上の基により置換されていてもよく、かつ R_1 が-H、-ハロゲン、 $-CN$ 、 $-O-C_1-C_4$ -アルキル、 $-C_1-C_4$ -アルキル、 $-CH=CH_2$ 、 $-C(CH_3)_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、 $=O$ 、及び $-OCFH_2$ の中から選ばれた基であり、

R_{16} が -水素、及び $=O$ の中から選ばれた基であり、

R_{14} が-H、-ハロゲン、 $-CN$ 、 $-O-C_1-C_4$ -アルキル、 $-C_1-C_4$ -アルキル、 $-CH=CH_2$ 、 $-C(CH_3)_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、及び $-OCFH_2$ の中から選ばれた基であり、

R_{15} が-H、-ハロゲン、 $-CN$ 、 $-O-C_1-C_4$ -アルキル、 $-C_1-C_4$ -アルキル、 $-CH=CH_2$ 、 $-C(CH_3)_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、 $=O$ 、及び $-OCFH_2$ の中から選ばれた基であり、

10

20

30

40

50

CH、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、及び $-\text{OCFH}_2$ の中から選ばれた基であり、

R_2 が $-\text{H}$ 、 $-\text{ハロゲン}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -アルキル、 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -アルキル、 $-\text{シクロプロピル}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}=\text{CH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、及び $-\text{OCFH}_2$ の中から選ばれ、

R_3 が $-\text{H}$ 、 $-\text{メチル}$ 、 $-\text{エチル}$ 、 $-\text{プロピル}$ 、 $-\text{i-プロピル}$ 、 $-\text{シクロプロピル}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、及び $-\text{CN}$ の中から選ばれ、

n が1、2又は3であり、

G及びEがNであり、又はGがNであり、かつEがCであり、又はGがCであり、かつEがNであり、

ZがC又はNであり、

R_4 及び R_5 が独立に電子対、 $-\text{H}$ 、及び構造 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ -アルキルの基の中から選ばれ、 R_4 及び R_5 が電子対又は $-\text{H}$ とは異なる場合に必要により独立に $-\text{ハロゲン}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、及び $-\text{CN}$ の中から選ばれた1個以上の基で置換されていてもよく、又は

【0015】

R_4 及び R_5 が独立に電子対、 $-\text{H}$ 、及び構造 $-\text{L}_1-\text{R}_{13}$ の基の中から選ばれ、 L_1 が $-\text{NH}$ -及び $\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-アルキル})-$ の中から選ばれ、 R_{13} が $-\text{C}_3-\text{C}_8$ -複素環であり、 R_{13} が必要によりハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -アルキル、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ -アルキルの中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよく、又は

R_4 及び R_5 が独立に電子対、 $-\text{H}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、並びに $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、及び $-\text{N}(\text{R}_{10}, \text{R}_{10'})$ の中から選ばれた基の中から選ばれ、 R_8 、 R_9 が独立に $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ -アルキル、及び構造 $-\text{C}_3-\text{C}_6$ -シクロアルキルの基の中から選ばれ、このような環が必要により $-\text{F}$ 、及び $-\text{OCH}_3$ の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよく、また R_{10} 及び $\text{R}_{10'}$ が一緒に $-\text{C}_2-\text{C}_6$ -アルキレン基を形成し、その結果、環が形成され、このような環が必要により $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{ハロゲン}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -アルキル、 $=\text{O}$ 、及び $-\text{N}(\text{C}_0-\text{C}_3\text{-アルキル})-\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_3$ -アルキルの中から選ばれた1個以上の基で置換されていてもよく、又は R_{10} 及び $\text{R}_{10'}$ が一緒に $-\text{C}_2-\text{C}_6$ -アルキレン基を形成し、その結果、環が形成され、このような環が必要により基 $-\text{C}_5-\text{C}_{10}$ -アリアルにより置換されていてもよく、この基が必要により構造 $-\text{C}_0-\text{C}_4$ -アルキレン $-\text{COOH}$ の基により置換されていてもよく、又は

R_4 及び R_5 が独立に電子対、 $-\text{H}$ 、及び $-\text{N}(\text{R}_{11}, \text{R}_{11'})$ の中から選ばれた基の中から選ばれ、 R_{11} 及び $\text{R}_{11'}$ が一緒に $-\text{C}_2-\text{C}_6$ -アルキレン基を形成し、その結果、環が形成され、その中で1個又は2個の炭素中心が必要によりN、O、及びSの中から選ばれた1個又は2個のヘテロ原子により置換されていてもよく、このような環が必要により1個の環原子又は2個の隣接環原子の位置で $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_3$ -アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -アルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $=\text{O}$ 、及びハロゲンのの中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよく、

R_6 が $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -アルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -アルキル、 $-\text{ハロゲン}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、及び $-\text{OCF}_3$ の中から選ばれる。

【0016】

本発明の式(1)の好ましい化合物は、

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{13} 、 L_1 、E、G、Z、及び n が先に、又は以下に定義されるとおりであり、HETが式(IIa)の基であり、かつ R_6 が $-\text{水素}$ を表し、かつ m が0、1、2又は3であり、かつAがC、 NR_{12} 、及びOの中から選ばれた基であり、かつ R_{12} が $-\text{C}_6$ -アリアル、及び $-\text{C}_6$ -ヘテロアリアルの中から選ばれた基であり、その環 R_{12} が必要により $-\text{CF}_3$ により置換されていてもよく、

R_1 が $-\text{H}$ であり、かつ R_7 が $-\text{C}_6$ -アリアルであり、その環 R_7 が必要により $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ -アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -アルキル、及び $-\text{ハロゲン}$ の中から選ばれた1個以上の基で置換されていてもよく、又は

2個の隣接環原子にある R_7 及び R_1 が一緒に $-\text{C}_4$ -アルケニレン基を形成し、その結果、縮合芳香族環が形成され、その中の1個の炭素中心が必要により1個の窒素原子により置換されていてもよく、得られる縮合環が必要により $-\text{C}_1-\text{C}_3$ -アルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、及び $-\text{ハロゲン}$ の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよく、又は

10

20

30

40

50

2個の隣接環原子にある R_7 及び R_1 が一緒に $-C_1$ -アルキレン基を形成し、その結果、縮合環が形成され、得られる縮合環が必要により構造 $-C_5-C_{10}$ -アリーの基により置換されていてもよく、又は

R_7 がスピロ $-C_5$ -シクロアルケニル、及びスピロ $-C_5$ -複素環の中から選ばれた基であり、前記スピロ環式環が必要により2個の隣接環原子の位置で $-C_4$ -アルケニレン基により置換されていてもよく、その結果、縮合芳香族環が形成され、その芳香族環が必要により $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_1-C_3$ -アルキル、 $-O-C_1-C_6$ -アルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、ハロゲン、 $-C_5-C_{10}$ -アリール、及び $=O$ の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよく、かつ R_1 が $-H$ を表す、化合物である。

【0017】

本発明の式(1)の好ましい化合物は、

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{11} 、 R_{13} 、 L_1 、 E 、 G 、 Z 、及び n が先に、又は以下に定義されるとおりであり、 HET が式(IIa)の基であり、かつ R_{16} が $-$ 水素を表し、かつ m が0、1、2又は3であり、かつ A が C 、 NR_{12} 、及び O の中から選ばれた基であり、かつ R_{12} が $-C_6$ -アリール、及び $-C_6$ -ヘテロアリールの中から選ばれた基であり、その環 R_{12} が必要により $-CF_3$ により置換されていてもよく、

【0018】

R_1 が $-H$ であり、かつ R_7 が $-C_6$ -アリールであり、その環 R_7 が必要により $-CF_3$ 、 $-C_1-C_6$ -アルキル、及び $-$ ハロゲンのの中から選ばれた1個以上の基で置換されていてもよく、又は

2個の隣接環原子にある R_7 及び R_1 が一緒に $-C_4$ -アルケニレン基を形成し、その結果、縮合芳香族環が形成され、その中の1個の炭素中心が必要により1個の窒素原子により置換されていてもよく、得られる縮合環が必要により $-C_1-C_3$ -アルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、及び $-$ ハロゲンのの中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよく、又は

2個の隣接環原子にある R_7 及び R_1 が一緒に $-C_1$ -アルキレン基を形成し、その結果、縮合環が形成され、得られる縮合環が必要により構造 $-C_5-C_{10}$ -アリーの基により置換されていてもよく、又は

R_7 がスピロ $-C_5$ -シクロアルケニル、及びスピロ $-C_5$ -複素環の中から選ばれた基であり、前記スピロ環式環が必要により2個の隣接環原子の位置で $-C_4$ -アルケニレン基により置換されていてもよく、その結果、縮合芳香族環が形成され、その芳香族環が必要により $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_1-C_3$ -アルキル、 $-O-C_1-C_6$ -アルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、ハロゲン、 $-C_5-C_{10}$ -アリール、及び $=O$ の中から選ばれた基により置換されていてもよく、かつ R_1 が $-H$ を表す、化合物である。

【0019】

本発明の式(1)の好ましい化合物は、

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{11} 、 R_{13} 、 L_1 、 E 、 G 、 Z 、 A 、 m 、及び n が先に、又は以下に定義されるとおりであり、

HET が式(IIa)の基であり、 R_1 が $-H$ であり、 R_7 が $-C_6$ -アリールであり、その環 R_7 が必要により $-CF_3$ 、及び $-Cl$ の中から選ばれた1個以上の基で置換されていてもよく、 R_{16} が $-$ 水素を表し、 A が C 又は NR_{12} であり、かつ R_{12} が構造 $-C_6$ -アリーの基であり、その環 R_{12} が必要により $-CF_3$ により置換されていてもよい、化合物である。

本発明の式(1)の好ましい化合物は、

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 L_1 、 E 、 G 、 Z 、 A 、 m 、及び n が先に、又は以下に定義されるとおりであり、

HET が式(IIa)の基であり、2個の隣接環原子にある R_7 及び R_1 が一緒に $-C_4$ -アルケニレン基を形成し、その結果、縮合芳香族環が形成され、その中の1個の炭素中心が必要により1個の窒素原子により置換されていてもよく、得られる縮合環が必要により $-C_1-C_3$ -アルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、及び $-Br$ の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよく、かつ R_{16} が $-$ 水素を表し、かつ A が C を表す、化合物である。

【0020】

本発明の式(1)の好ましい化合物は、

10

20

30

40

50

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{12} 、 R_{13} 、 L_1 、 E 、 G 、 Z 、 m 、及び n が先に、又は以下に定義されるとおりであり、

HET が式 (IIa)の基であり、2個の隣接環原子にある R_7 及び R_1 と一緒に $-C_4$ -アルケニレン基を形成し、その結果、縮合芳香族環が形成され、その中の1個の炭素中心が必要により1個の窒素原子により置換されていてもよく、得られる縮合環が必要により $-C_1$ - C_3 -アルキル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、及び $-Br$ から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよく、かつ R_{16} が $-H$ を表し、かつ A が C を表す、化合物である。

本発明の式 (I)の好ましい化合物は、

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{12} 、 R_{13} 、 L_1 、 E 、 G 、 Z 、 m 、及び n が先に、又は以下に定義されるとおりであり、

HET が式 (IIa)の基であり、2個の隣接環原子にある R_7 及び R_1 と一緒に $-C_4$ -アルケニレン基を形成し、その結果、縮合芳香族環が形成され、その中の1個の炭素中心が必要により1個の窒素原子により置換されていてもよく、得られる縮合環が必要により $-CF_3$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよく、かつ R_{16} が $-H$ を表し、かつ A が C を表す、化合物である。

10

【0021】

本発明の式 (I)の好ましい化合物は、

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{12} 、 R_{13} 、 L_1 、 E 、 G 、 Z 、 m 、及び n が先に、又は以下に定義されるとおりであり、

HET が式 (IIa)の基であり、2個の隣接環原子にある R_7 及び R_1 と一緒に $-C_4$ -アルケニレン基を形成し、その結果、縮合芳香族環が形成され、その中の1個の炭素中心が必要により1個の窒素原子により置換されていてもよく、得られる縮合環が必要により $-C_1$ - C_3 -アルキル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、及び $-Br$ から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよく、かつ R_{16} が $-H$ を表し、かつ A が O を表す、化合物である。

20

本発明の式 (I)の好ましい化合物は、

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{12} 、 R_{13} 、 L_1 、 E 、 G 、 Z 、 m 、及び n が先に、又は以下に定義されるとおりであり、

HET が式 (IIa)の基であり、2個の隣接環原子にある R_7 及び R_1 と一緒に $-C_4$ -アルケニレン基を形成し、その結果、縮合芳香族環が形成され、その中の1個の炭素中心が必要により1個の窒素原子により置換されていてもよく、得られる縮合環が必要により $-CF_3$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよく、かつ R_{16} が $-H$ を表し、かつ A が O を表す、化合物である。

30

本発明の式 (I)の好ましい化合物は、

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{12} 、 R_{13} 、 L_1 、 E 、 G 、 Z 、及び n が先に、又は以下に定義されるとおりであり、

HET が式 (IIb)の基であり、 R_{14} が $-H$ 、及び $-CF_3$ の中から選ばれた基である、化合物である。

【0022】

本発明の式 (I)の好ましい化合物は、

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{12} 、 R_{13} 、 L_1 、 E 、 G 、 Z 、及び n が先に、又は以下に定義されるとおりであり、

HET が式 (IIc)の基であり、 R_{15} が $-H$ 、及び $-CF_3$ の中から選ばれた基である、化合物である。

40

本発明の式 (I)の好ましい化合物は、

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{13} 、 L_1 、 E 、 G 、 Z 、及び n が先に、又は以下に定義されるとおりであり、

HET が式 (IIa)の基であり、かつ2個の隣接環原子にある R_7 及び R_1 と一緒に $-C_4$ -アルケニレン基を形成し、その結果、縮合芳香族環が形成され、その中の1個の炭素中心が必要により1個の窒素原子により置換されていてもよく、得られる縮合環が必要により $-CF_3$ から選ばれた基により置換されていてもよく、かつ R_{16} が $-H$ を表し、かつ A が C を表す、化

50

合物である。

本発明の式 (I) の好ましい化合物は、

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{13} 、 L_1 、 E 、 G 、 Z 、及び n が先に、又は以下に定義されるとおりであり、

HET が式 (IIa) の基であり、かつ 2 個の隣接環原子にある R_7 及び R_1 が一緒に $-C_4$ -アルケニレン基を形成し、その結果、縮合芳香族環が形成され、その中の 1 個の炭素中心が必要により 1 個の窒素原子により置換されていてもよく、得られる縮合環が必要により -ハロゲンから選ばれた基により置換されていてもよく、かつ R_{16} が -水素を表し、かつ A が C を表す、化合物である。

本発明の式 (I) の好ましい化合物は、

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{13} 、 L_1 、 E 、 G 、 Z 、及び n が先に、又は以下に定義されるとおりであり、

HET が式 (II d) の基であり、かつ

2 個の隣接環原子にある R_7 及び R_1 が一緒に $-C_4$ -アルケニレン基を形成し、その結果、縮合芳香族環が形成され、その中の 1 個の炭素中心が必要により 1 個の窒素原子により置換されていてもよく、得られる縮合環が必要により $-C_1$ - C_3 -アルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、及び $-Br$ から選ばれた 1 個以上の基により置換されていてもよく、かつ R_{16} が -水素を表し、かつ A が O を表す、化合物である。

【0023】

本発明の式 (I) の好ましい化合物は、

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{13} 、 L_1 、 E 、 G 、 Z 、及び n が先に、又は以下に定義されるとおりであり、

HET が式 (II d) の基であり、かつ 2 個の隣接環原子にある R_7 及び R_1 が一緒に $-C_4$ -アルケニレン基を形成し、その結果、縮合芳香族環が形成され、その中の 1 個の炭素中心が必要により 1 個の窒素原子により置換されていてもよく、得られる縮合環が必要により $-CF_3$ から選ばれた基により置換されていてもよく、かつ R_{16} が $-H$ を表し、かつ A が O を表す、化合物である。

本発明の式 (I) の好ましい化合物は、

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{12} 、 R_{13} 、 L_1 、 E 、 G 、 Z 、 A 、 m 、及び n が先に、又は以下に定義されるとおりであり、

HET が式 (II a) の基であり、2 個の隣接環原子にある R_7 及び R_1 が一緒に $-C_4$ -アルケニレン基を形成し、その結果、縮合芳香族環が形成され、その中の 1 個の炭素中心が必要により 1 個の窒素原子により置換されていてもよく、得られる縮合環が必要により $-C_1$ - C_3 -アルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、及び $-Br$ から選ばれた 1 個以上の基により置換されていてもよく、かつ R_{16} が -水素を表し、かつ A が C を表す、化合物である。

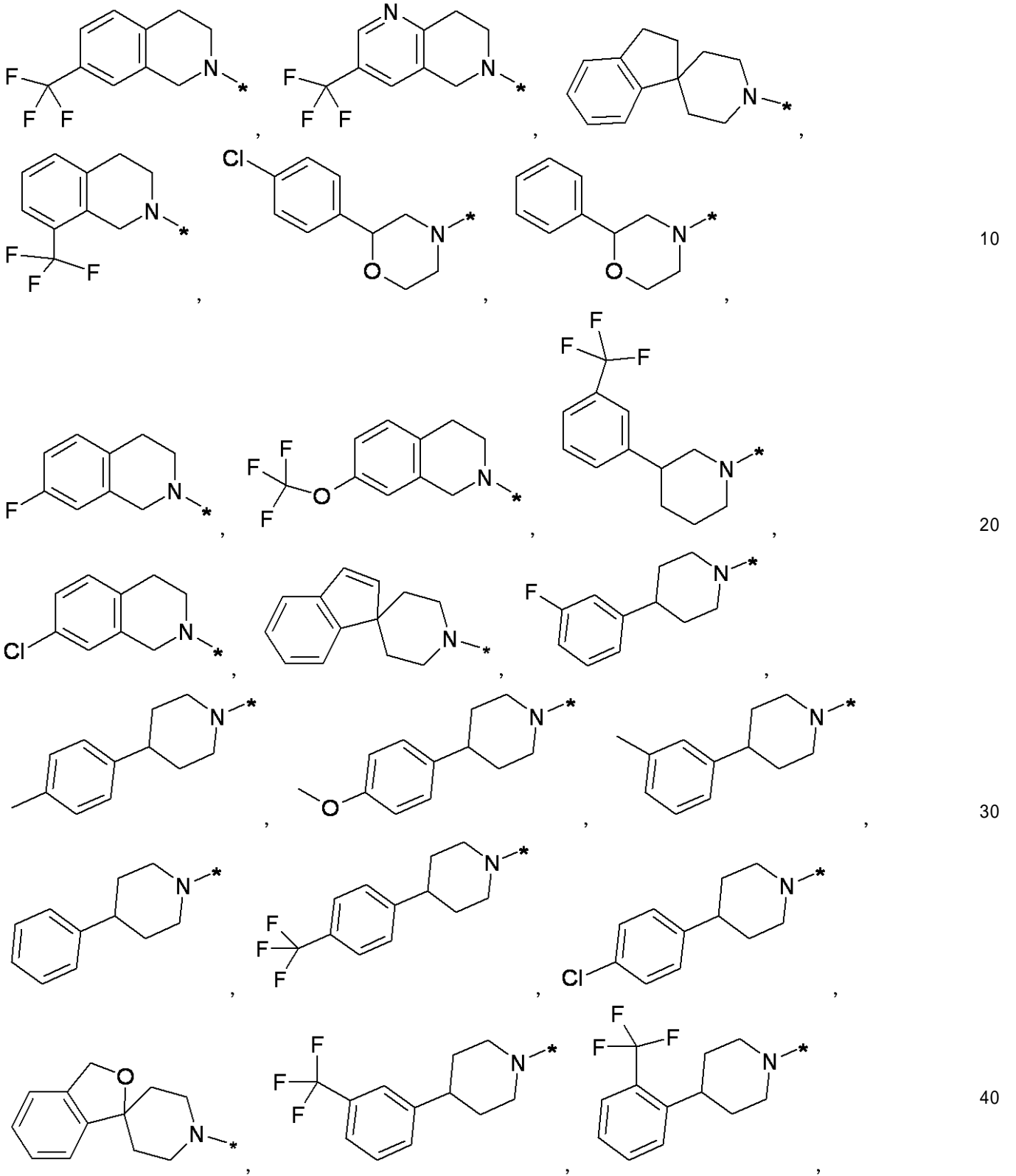
本発明の式 (I) の好ましい化合物は、

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{13} 、 L_1 、 E 、 G 、 Z 、及び n が先に、又は以下に定義されるとおりであり、

HET が下記の基の中から選ばれた基である、化合物である。

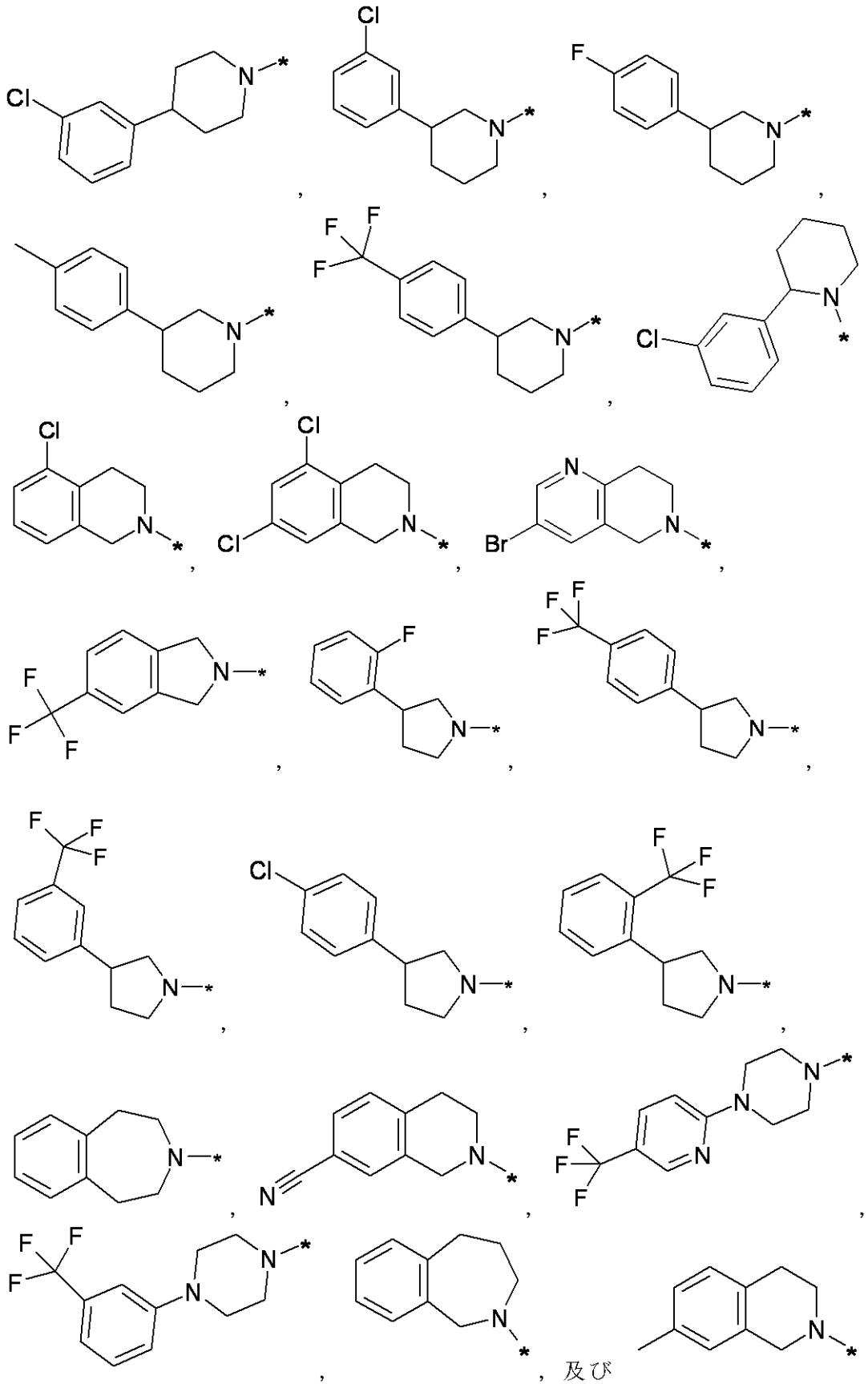
【0024】

【化 5】



【 0 0 2 5 】

【化6】



10

20

30

40

【0026】

本発明の式 (1) の好ましい化合物は、

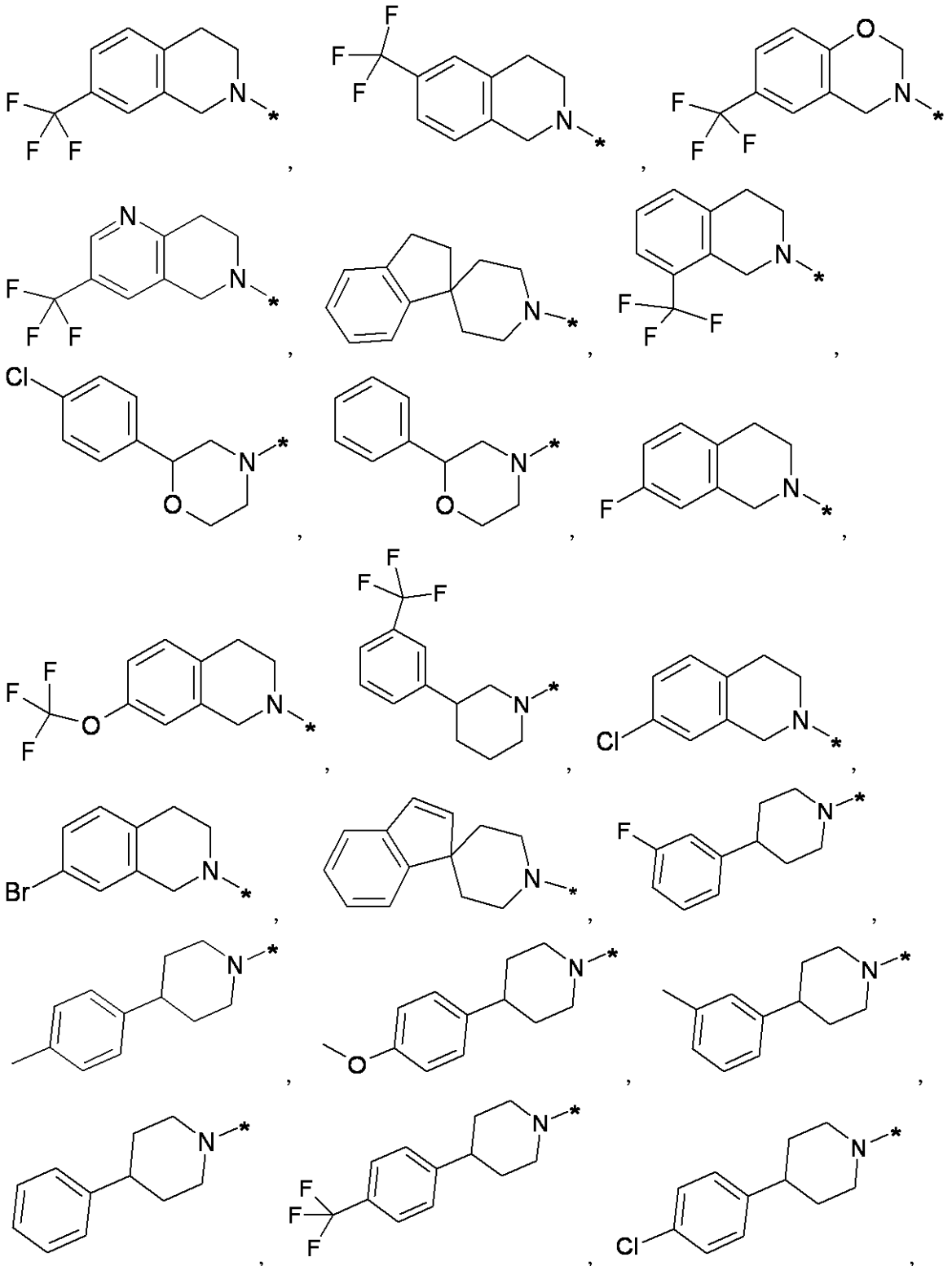
R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₈、R₉、R₁₀、R₁₀'、R₁₁、R₁₁'、R₁₃、L₁、E、G、Z、及び
びが先に、又は以下に定義されるとおりであり、

50

HET が下記の基の中から選ばれた基である、化合物である。

【 0 0 2 7 】

【 化 7 】



10

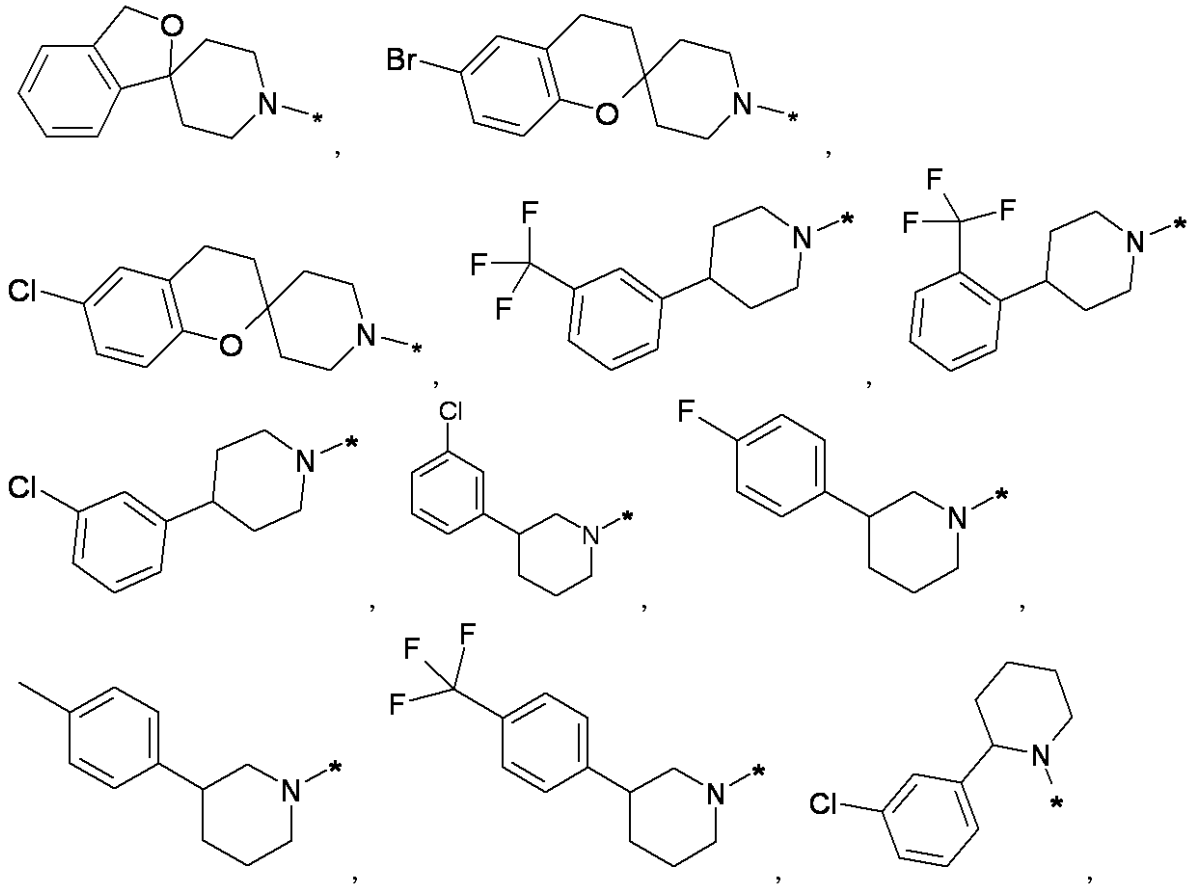
20

30

40

【 0 0 2 8 】

【化 8】

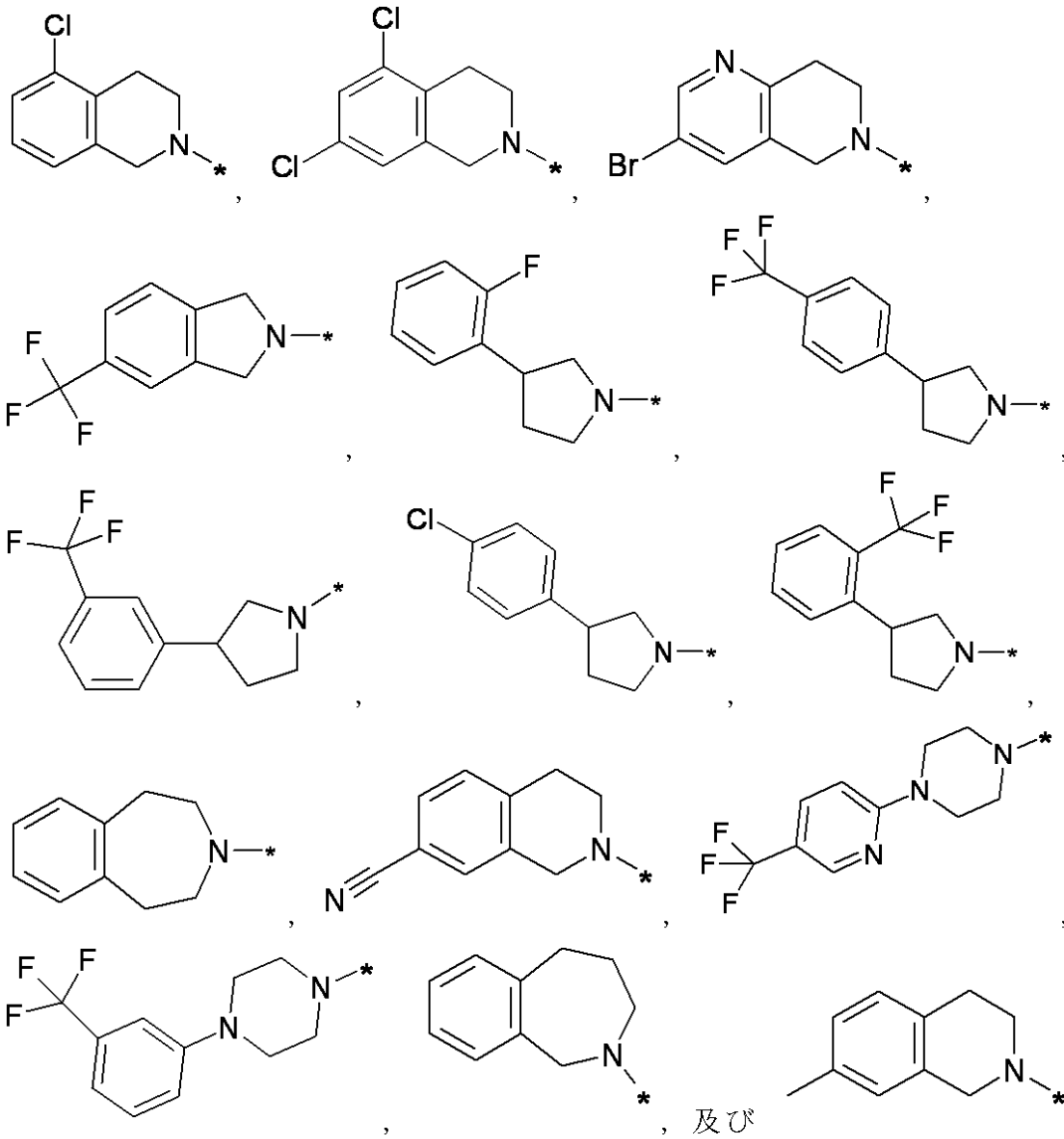


10

20

【 0 0 2 9 】

【化9】



10

20

30

【0030】

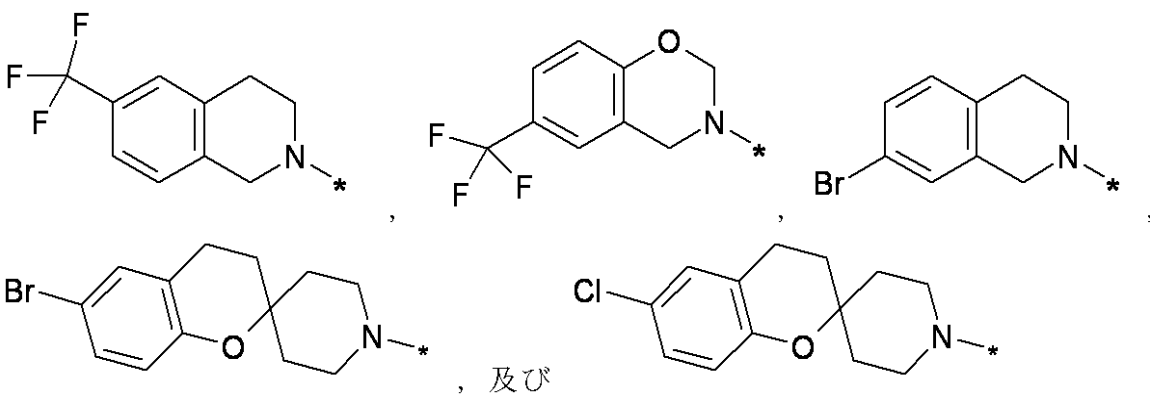
本発明の式 (1) の好ましい化合物は、

R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₈、R₉、R₁₀、R₁₀'、R₁₁、R₁₁'、R₁₃、L₁、E、G、Z、及び n が先に、又は以下に定義されるとおりであり、

HET が下記の基の中から選ばれる、化合物である。

【0031】

【化10】



40

【0032】

50

本発明の式 (I) の好ましい化合物は、

HET、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 L_1 、E、G、Z、A、m、及びnが先に、又は以下に定義されるとおりであり、

R_2 が -H、 $-C_1-C_4$ -アルキル、及び $-O-C_1-C_4$ -アルキルの中から選ばれる、化合物である。

本発明の式 (I) の好ましい化合物は、

HET、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 L_1 、E、G、Z、A、m、及びnが先に、又は以下に定義されるとおりであり、

R_2 が -H、 $-CH_3$ 、 $-\text{シクロプロピル}$ 、及び $-O-CH_3$ の中から選ばれる、化合物である。

10

【0033】

本発明の式 (I) の好ましい化合物は、

HET、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 L_1 、E、G、Z、A、m、及びnが先に、又は以下に定義されるとおりであり、

R_2 が -Hを表す、化合物である。

本発明の式 (I) の好ましい化合物は、

HET、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 L_1 、E、G、Z、A、m、及びnが先に、又は以下に定義されるとおりであり、

R_2 が $-CH_3$ を表す、化合物である。

本発明の式 (I) の好ましい化合物は、

HET、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 L_1 、Z、A、m、及びnが先に、又は以下に定義されるとおりであり、

G及びEがNであり、又はGがNであり、かつEがCである、化合物である。

本発明の式 (I) の好ましい化合物は、

HET、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 L_1 、Z、A、m、及びnが先に、又は以下に定義されるとおりであり、

G及びEがNである、化合物である。

20

30

【0034】

本発明の式 (I) の好ましい化合物は、

HET、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 L_1 、Z、A、m、及びnが先に、又は以下に定義されるとおりであり、

GがNであり、かつEがCである、化合物である。

本発明の式 (I) の好ましい化合物は、

HET、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 L_1 、Z、A、m、及びnが先に、又は以下に定義されるとおりであり、

GがCであり、かつEがNである、化合物である。

本発明の式 (I) の好ましい化合物は、

HET、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 L_1 、E、G、A、m、及びnが先に、又は以下に定義されるとおりであり、

ZがC及びNの中から選ばれる、化合物である。

本発明の式 (I) の好ましい化合物は、

HET、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{12} 、 R_{13}

40

50

、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 L_1 、 E 、 G 、 A 、 m 、及び n が先に、又は以下に定義されるとおりであり、

Z が C を表す、化合物である。

本発明の式(1)の好ましい化合物は、

HET 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 L_1 、 E 、 G 、 Z 、 A 、 m 、及び n が先に、又は以下に定義されるとおりであり、

R_4 及び R_5 が独立に電子対、 $-H$ 、及び構造 $-C_1-C_6$ -アルキルの基の中から選ばれ、かつ R_4 及び R_5 が電子対又は $-H$ とは異なる場合に必要により独立に $-H$ ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CN$ の中から選ばれた1個以上の基で置換されていてもよい、化合物である。

10

【0035】

本発明の式(1)の好ましい化合物は、

HET 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 L_1 、 E 、 G 、 Z 、 A 、 m 、及び n が先に、又は以下に定義されるとおりであり、

R_4 及び R_5 が独立に電子対、 $-H$ 、及び構造 $-C_1-C_3$ -アルキルの基の中から選ばれ、 R_4 及び R_5 が電子対又は $-H$ とは異なる場合に必要により独立に $-OH$ から選ばれた1個以上の基で置換されていてもよい、化合物である。

本発明の式(1)の好ましい化合物は、

HET 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 L_1 、 E 、 G 、 A 、 m 、及び n が先に、又は以下に定義されるとおりであり、

20

Z が N を表し、 R_4 が電子対を表し、かつ R_5 が $-H$ 、及び構造 $-C_1-C_6$ -アルキルの基の中から選ばれ、また R_5 が $-H$ とは異なる場合に必要により $-H$ ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CN$ の中から選ばれた1個以上の基で置換されていてもよい、化合物である。

本発明の式(1)の好ましい化合物は、

HET 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 L_1 、 E 、 G 、 A 、 m 、及び n が先に、又は以下に定義されるとおりであり、

Z が N を表し、 R_4 が電子対を表し、かつ R_5 が構造 $-C_1-C_3$ -アルキルの基を表し、かつ R_5 が必要により独立に $-OH$ から選ばれた1個以上の基で置換されていてもよい、化合物である。

30

本発明の式(1)の好ましい化合物は、

HET 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{12} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 E 、 G 、 Z 、 A 、 m 、及び n が先に、又は以下に定義されるとおりであり、

R_4 及び R_5 が独立に電子対、 $-H$ 、及び構造 $-L_1-R_{13}$ の基の中から選ばれ、 L_1 が $-NH-$ 及び $-N(C_1-C_4-アルキル)-$ の中から選ばれ、

R_{13} が $-C_3-C_8$ -複素環であり、 R_{13} が必要によりハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O-C_1-C_4$ -アルキル、 $-C_1-C_6$ -アルキルの中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい、化合物である。

【0036】

本発明の式(1)の好ましい化合物は、

40

HET 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{12} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 E 、 G 、 Z 、 A 、 m 、及び n が先に、又は以下に定義されるとおりであり、

R_4 及び R_5 が独立に電子対、 $-H$ 、及び構造 $-L_1-R_{13}$ の基の中から選ばれ、 L_1 が $-NH-$ 及び $-N(C_1-C_4-アルキル)-$ の中から選ばれ、

R_{13} が $-C_3-C_8$ -複素環であり、 R_{13} が必要によりハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、及び $-C_1-C_6$ -アルキルの中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい、化合物である。

本発明の式(1)の好ましい化合物は、

HET 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{12} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 E 、 G 、 Z 、 A 、 m 、及び n が先に、又は以下に定義されるとおりであり、

R_4 及び R_5 が独立に $-H$ 、及び構造 $-L_1-R_{13}$ の基の中から選ばれ、 L_1 が $-NH-$ 、及び $-N(C_1-C$

50

₃-アルキル)-の中から選ばれ、R₁₃ がOから選ばれた1個のヘテロ原子を含む-C₆-複素環であり、R₁₃が必要によりハロゲン、-CF₃、-OCF₃、-CN、-OH、及び-O-C₁-C₄-アルキルの中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい、化合物である。

本発明の式(1)の好ましい化合物は、

HET、R₁、R₂、R₃、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₀[′]、R₁₁、R₁₁[′]、R₁₂、R₁₄、R₁₅、R₁₆、E、G、Z、A、m、及びnが先に、又は以下に定義されるとおりであり、

R₄及びR₅が独立に-H、及び構造-L₁-R₁₃の基の中から選ばれ、L₁が-NH-、及び-N(C₁-C₃-アルキル)-の中から選ばれ、R₁₃がOから選ばれた1個のヘテロ原子を含む-C₆-複素環であり、R₁₃が必要によりハロゲン、-CF₃、-CN、及び-C₁-C₄-アルキルの中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい、化合物である。

10

【0037】

本発明の式(1)の好ましい化合物は、

HET、R₁、R₂、R₃、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₀[′]、R₁₁、R₁₁[′]、R₁₂、R₁₄、R₁₅、R₁₆、E、G、Z、A、m、及びnが先に、又は以下に定義されるとおりであり、

R₄が-Hを表し、かつR₅が構造-L₁-R₁₃の基を表し、L₁が-NH-、及び-N(CH₃)-の中から選ばれた基であり、R₁₃がOから選ばれた1個のヘテロ原子を含む構造-C₆-複素環の基であり、R₁₃が必要により-O-CH₃により置換されていてもよい、化合物である。

本発明の式(1)の好ましい化合物は、

HET、R₁、R₂、R₃、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₀[′]、R₁₁、R₁₁[′]、R₁₂、R₁₄、R₁₅、R₁₆、E、G、Z、A、m、及びnが先に、又は以下に定義されるとおりであり、

R₄が-Hを表し、かつR₅が構造-L₁-R₁₃の基を表し、L₁が-NH-、及び-N(CH₃)-の中から選ばれた基であり、R₁₃がOから選ばれた1個のヘテロ原子を含む構造-C₆-複素環の基である、化合物である。

20

本発明の式(1)の好ましい化合物は、

HET、R₁、R₂、R₃、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₀[′]、R₁₁、R₁₁[′]、R₁₂、R₁₄、R₁₅、R₁₆、E、G、Z、A、m、及びnが先に、又は以下に定義されるとおりであり、

R₄が-Hを表し、かつR₅が構造-L₁-R₁₃の基を表し、L₁が-NH-、及び-N(CH₃)-の中から選ばれた基であり、R₁₃がOから選ばれた1個のヘテロ原子を含む構造-C₆-複素環の基であり、R₁₃が必要により-Fにより置換されていてもよい、化合物である。

本発明の式(1)の好ましい化合物は、

HET、R₁、R₂、R₃、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₀[′]、R₁₁、R₁₁[′]、R₁₂、R₁₄、R₁₅、R₁₆、E、G、A、m、及びnが先に、又は以下に定義されるとおりであり、

ZがCを表し、R₄が-Hを表し、かつR₅が構造-L₁-R₁₃の基であり、L₁が-NH-及び-N(C₁-C₄-アルキル)-の中から選ばれ、R₁₃が-C₃-C₈-複素環であり、R₁₃が必要によりハロゲン、-CF₃、-OCF₃、-CN、-OH、-O-C₁-C₄-アルキル、-C₁-C₆-アルキルの中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい、化合物である。

30

【0038】

本発明の式(1)の好ましい化合物は、

HET、R₁、R₂、R₃、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₀[′]、R₁₁、R₁₁[′]、R₁₂、R₁₄、R₁₅、R₁₆、E、G、A、m、及びnが先に、又は以下に定義されるとおりであり、

ZがCを表し、R₄が-Hを表し、かつR₅が構造-L₁-R₁₃の基であり、L₁が-NH-及び-N(C₁-C₄-アルキル)-の中から選ばれ、R₁₃が-C₃-C₈-複素環であり、R₁₃が必要によりハロゲン、-CF₃、-CN、及び-C₁-C₆-アルキルの中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい、化合物である。

40

本発明の式(1)の好ましい化合物は、

HET、R₁、R₂、R₃、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₀[′]、R₁₁、R₁₁[′]、R₁₂、R₁₄、R₁₅、R₁₆、E、G、A、m、及びnが先に、又は以下に定義されるとおりであり、

ZがCを表し、R₄が-Hを表し、かつR₅が構造-L₁-R₁₃の基であり、L₁が-NH-、及び-N(C₁-C₃-アルキル)-の中から選ばれ、R₁₃がOから選ばれた1個のヘテロ原子を含む-C₆-複素環であり、R₁₃が必要によりハロゲン、-CF₃、-OCF₃、-CN、-OH、及び-O-C₁-C₄-ア

50

ルキルの中から選ばれた 1 個以上の基により置換されていてもよい、化合物である。

本発明の式 (1) の好ましい化合物は、

HET、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{12} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、E、G、A、m、及び n が先に、又は以下に定義されるとおりであり、

Z が C を表し、 R_4 が -H を表し、かつ R_5 が構造 $-L_1-R_{13}$ の基であり、 L_1 が -NH-、及び -N(C_1 - C_3 -アルキル)-の中から選ばれ、 R_{13} が O から選ばれた 1 個のヘテロ原子を含む $-C_6$ -複素環であり、 R_{13} が必要によりハロゲンの中から選ばれた 1 個以上の基により置換されていてもよい、化合物である。

【0039】

本発明の式 (1) の好ましい化合物は、

HET、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{12} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、E、G、A、m、及び n が先に、又は以下に定義されるとおりであり、

Z が C を表し、 R_4 が -H を表し、かつ R_5 が構造 $-L_1-R_{13}$ の基であり、 L_1 が -NH-、及び -N(C_1 - C_3 -アルキル)-の中から選ばれ、 R_{13} が O から選ばれた 1 個のヘテロ原子を含む $-C_6$ -複素環であり、 R_{13} が必要によりハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、及び $-C_1$ - C_4 -アルキルの中から選ばれた 1 個以上の基により置換されていてもよい、化合物である。

本発明の式 (1) の好ましい化合物は、

HET、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{12} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、E、G、A、m、及び n が先に、又は以下に定義されるとおりであり、

Z が C を表し、 R_4 が -H を表し、かつ R_5 が構造 $-L_1-R_{13}$ の基を表し、 L_1 が -NH-、及び -N(C H_3)-の中から選ばれた基であり、 R_{13} が O から選ばれた 1 個のヘテロ原子を含む構造 $-C_6$ -複素環の基であり、 R_{13} が必要により $-O-CH_3$ により置換されていてもよい、化合物である。

本発明の式 (1) の好ましい化合物は、

HET、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{12} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、E、G、A、m、及び n が先に、又は以下に定義されるとおりであり、

Z が C を表し、 R_4 が -H を表し、かつ R_5 が構造 $-L_1-R_{13}$ の基を表し、 L_1 が -NH-、及び -N(C H_3)-の中から選ばれた基であり、 R_{13} が O から選ばれた 1 個のヘテロ原子を含む構造 $-C_6$ -複素環の基であり、 R_{13} が必要により -F により置換されていてもよい、化合物である。

【0040】

本発明の式 (1) の好ましい化合物は、

HET、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_7 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 L_1 、E、G、Z、A、m、及び n が先に、又は以下に定義されるとおりであり、

R_4 及び R_5 が独立に電子対、-H、 $-CONH_2$ 、並びに $-NR_8R_9$ 、及び $-N(R_{10}, R_{10'})$ のの中から選ばれた基の中から選ばれ、 R_8 、 R_9 が独立に -H、 $-C_1$ - C_6 -アルキル、及び構造 $-C_3$ - C_6 -シクロアルキルの基の中から選ばれ、このような環が必要により -F、及び $-OCH_3$ のの中から選ばれた 1 個以上の基により置換されていてもよく、かつ R_{10} 及び $R_{10'}$ が一緒に $-C_2$ - C_6 -アルキレン基を形成し、その結果、環が形成され、このような環が必要により -OH、 $-OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、-ハロゲン、 $-C_1$ - C_4 -アルキル、 $=O$ 、及び $-N(C_0$ - C_3 -アルキル)- SO_2 - C_1 - C_3 -アルキルの中から選ばれた 1 個以上の基で置換されていてもよく、又は R_{10} 及び $R_{10'}$ が一緒に $-C_2$ - C_6 -アルキレン基を形成し、その結果、環が形成され、このような環が必要により基 $-C_5$ - C_{10} -アリアル (この基が必要により構造 $-C_0$ - C_4 -アルキレン- $COOH$ の基により置換されていてもよい) により置換されていてもよい、化合物である。

本発明の式 (1) の好ましい化合物は、

HET、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_7 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 L_1 、E、G、Z、A、m、及び n が先に、又は以下に定義されるとおりであり、

R_4 及び R_5 が独立に電子対、-H、 $-CONH_2$ 、並びに $-NR_8R_9$ 、及び $-N(R_{10}, R_{10'})$ のの中から選ばれた基の中から選ばれ、 R_8 、 R_9 が独立に -H、 $-C_1$ - C_6 -アルキル、及び構造 $-C_3$ - C_6 -シクロアルキルの基 (このような環が必要により -F、及び $-OCH_3$ のの中から選ばれた 1 個以上の基により置換されていてもよい) のの中から選ばれ、かつ R_{10} 及び $R_{10'}$ が一緒に $-C_2$ - C_6 -アル

10

20

30

40

50

キレン基を形成し、その結果、環が形成され、このような環が必要により-CF₃、-CN、-ハロゲン、-C₁-C₄-アルキル、=O、及び-N(C₀-C₃-アルキル)-SO₂-C₁-C₃-アルキルの中から選ばれた1個以上の基で置換されていてもよく、又はR₁₀及びR₁₀・と一緒に-C₂-C₆-アルキレン基を形成し、その結果、環が形成され、このような環が必要により基-C₅-C₁₀-アリーール(この基が必要により構造-C₀-C₄-アルキレン-COOHの基により置換されていてもよい)により置換されていてもよい、化合物である。

【0041】

本発明の式(1)の好ましい化合物は、

HET、R₁、R₂、R₃、R₆、R₇、R₁₁、R₁₁・、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、L₁、E、G、Z、A、m、及びnが先に、又は以下に定義されるとおりであり、

10

R₄及びR₅が独立に-H、-CONH₂、並びに-NR₈R₉、及び-N(R₁₀,R₁₀・)の中から選ばれた基の中から選ばれ、R₈、R₉が独立に-H、及び-C₁-C₆-アルキルの中から選ばれ、R₁₀及びR₁₀・と一緒に-C₄-C₅-アルキレン基を形成し、その結果、環が形成され、このような環が必要により-OH、及び-N(C₀-C₃-アルキル)-SO₂-C₁-C₃-アルキルの中から選ばれた1個以上の基で置換されていてもよく、又はR₁₀及びR₁₀・と一緒に-C₄-C₅-アルキレン基を形成し、その結果、環が形成され、このような環が必要により基-C₆-アリーール(この基が必要により-COOHにより置換されていてもよい)により置換されていてもよい、化合物である。

本発明の式(1)の好ましい化合物は、

HET、R₁、R₂、R₃、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₁、R₁₁・、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、L₁、E、G、Z、A、m、及びnが先に、又は以下に定義されるとおりであり、

20

R₄が-Hを表し、かつR₅が構造-N(R₁₀,R₁₀・)の基を表し、

R₁₀及びR₁₀・と一緒に-C₄-C₅-アルキレン基を形成し、その結果、環が形成され、このような環が必要により-OH、及び-N(C₀-C₁-アルキル)-SO₂-CH₃の中から選ばれた1個以上の基で置換されていてもよい、化合物である。

【0042】

本発明の式(1)の好ましい化合物は、

HET、R₁、R₂、R₃、R₆、R₇、R₁₁、R₁₁・、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、L₁、E、G、A、m、及びnが先に、又は以下に定義されるとおりであり、

ZがCを表し、R₄が-H、及び-CONH₂の中から選ばれた基であり、R₅が-NR₈R₉、及び-N(R₁₀,R₁₀・)の中から選ばれ、R₈、R₉が独立に-H、-C₁-C₆-アルキル、及び構造-C₃-C₆-シクロアルキルの基(このような環が必要により-F、及び-OCH₃の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい)の中から選ばれ、かつR₁₀及びR₁₀・と一緒に-C₂-C₆-アルキレン基を形成し、その結果、環が形成され、このような環が必要により-OH、-OCH₃、-CF₃、-OCF₃、-CN、-ハロゲン、-C₁-C₄-アルキル、=O、及び-N(C₀-C₃-アルキル)-SO₂-C₁-C₃-アルキルの中から選ばれた1個以上の基で置換されていてもよく、又はR₁₀及びR₁₀・と一緒に-C₂-C₆-アルキレン基を形成し、その結果、環が形成され、このような環が必要により基-C₅-C₁₀-アリーール(この基が必要により構造-C₀-C₄-アルキレン-COOHの基により置換されていてもよい)により置換されていてもよい、化合物である。

30

本発明の式(1)の好ましい化合物は、

HET、R₁、R₂、R₃、R₆、R₇、R₁₁、R₁₁・、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、L₁、E、G、A、m、及びnが先に、又は以下に定義されるとおりであり、

40

ZがCを表し、R₄が-H、及び-CONH₂の中から選ばれた基であり、R₅が-NR₈R₉、及び-N(R₁₀,R₁₀・)の中から選ばれ、R₈、R₉が独立に-H、-C₁-C₆-アルキル、及び構造-C₃-C₆-シクロアルキルの基(このような環が必要により-F、及び-OCH₃の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい)の中から選ばれ、かつR₁₀及びR₁₀・と一緒に-C₂-C₆-アルキレン基を形成し、その結果、環が形成され、このような環が必要により-CF₃、-CN、-ハロゲン、-C₁-C₄-アルキル、=O、及び-N(C₀-C₃-アルキル)-SO₂-C₁-C₃-アルキルの中から選ばれた1個以上の基で置換されていてもよく、又はR₁₀及びR₁₀・と一緒に-C₂-C₆-アルキレン基を形成し、その結果、環が形成され、このような環が必要により基-C₅-C₁₀-アリーール(この基が必要により構造-C₀-C₄-アルキレン-COOHの基により置換されていてもよ

50

い)により置換されていてもよい、化合物である。

本発明の式 (1)の好ましい化合物は、

HET、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_7 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 L_1 、E、G、A、m、及びnが先に、又は以下に定義されるとおりであり、

ZがCを表し、 R_4 が-H、及び-CONH₂の中から選ばれた基であり、 R_5 が-NR₈R₉、及び-N(R_{10} 、 $R_{10'}$)の中から選ばれ、 R_8 、 R_9 が独立に-H、及び-C₁-C₆-アルキルの中から選ばれ、かつ R_{10} 及び $R_{10'}$ と一緒に-C₄-C₅-アルキレン基を形成し、その結果、環が形成され、このような環が必要により-OH、及び-N(C₀-C₃-アルキル)-SO₂-C₁-C₃-アルキルの中から選ばれた1個以上の基で置換されていてもよく、又は R_{10} 及び $R_{10'}$ と一緒に-C₄-C₅-アルキレン基を形成し、その結果、環が形成され、このような環が必要により基-C₆-アリール(この基が必要により-COOHにより置換されていてもよい)により置換されていてもよい、化合物である。

10

【0043】

本発明の式 (1)の好ましい化合物は、

HET、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 L_1 、E、G、A、m、及びnが先に、又は以下に定義されるとおりであり、

ZがCを表し、 R_4 が-Hを表し、かつ R_5 が構造-N(R_{10} 、 $R_{10'}$)の基を表し、 R_{10} 及び $R_{10'}$ と一緒に-C₄-C₅-アルキレン基を形成し、その結果、環が形成され、このような環が必要により-OH、及び-N(C₀-C₁-アルキル)-SO₂-CH₃の中から選ばれた1個以上の基で置換されていてもよい、化合物である。

20

本発明の式 (1)の好ましい化合物は、

HET、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 L_1 、E、G、Z、A、m、及びnが先に、又は以下に定義されるとおりであり、

R_4 及び R_5 が独立に電子対、-H、及び-N(R_{11} 、 $R_{11'}$)の中から選ばれた基の中から選ばれ、 R_{11} 及び $R_{11'}$ と一緒に-C₂-C₆-アルキレン基を形成し、その結果、環が形成され、その中の1個又は2個の炭素中心が必要によりN、O、及びSの中から選ばれた1個又は2個のヘテロ原子により置換されていてもよく、このような環が必要により1個の環原子又は2個の隣接環原子の位置で-OH、-NH₂、-C₁-C₃-アルキル、-O-C₁-C₆-アルキル、-CN、-CF₃、-OCF₃、=O、及びハロゲンの中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい、化合物である。

30

本発明の式 (1)の好ましい化合物は、

HET、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 L_1 、E、G、Z、A、m、及びnが先に、又は以下に定義されるとおりであり、

R_4 及び R_5 が独立に電子対、-H、及び-N(R_{11} 、 $R_{11'}$)の中から選ばれた基の中から選ばれ、 R_{11} 及び $R_{11'}$ と一緒に-C₂-C₆-アルキレン基を形成し、その結果、環が形成され、その中の1個又は2個の炭素中心が必要によりN、O、及びSの中から選ばれた1個又は2個のヘテロ原子により置換されていてもよく、このような環が必要により1個の環原子又は2個の隣接環原子の位置で-C₁-C₃-アルキル、-CN、-CF₃、=O、及びハロゲンの中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい、化合物である。

40

【0044】

本発明の式 (1)の好ましい化合物は、

HET、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 L_1 、E、G、Z、A、m、及びnが先に、又は以下に定義されるとおりであり、

R_4 及び R_5 が独立に-H、及び構造-N(R_{11} 、 $R_{11'}$)の基の中から選ばれ、 R_{11} 及び $R_{11'}$ と一緒に-C₄-C₅-アルキレン基を形成し、その結果、環が形成され、その中の1個又は2個の炭素中心が必要によりN、及びOの中から選ばれた1個又は2個のヘテロ原子により置換されていてもよく、このような環が必要により1個の環原子の位置で-C₁-C₃-アルキルにより置換されていてもよい、化合物である。

本発明の式 (1)の好ましい化合物は、

HET、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、L

50

R_1 、E、G、Z、A、m、及びnが先に、又は以下に定義されるとおりであり、

R_4 が-Hを表し、かつ R_5 が構造-N(R_{11} , R_{11})の基を表し、 R_{11} 及び R_{11} が一緒に-C₅-アルキレン基を形成し、その結果、環が形成され、その中の1個の炭素中心がOから選ばれた1個のヘテロ原子により置換されている、化合物である。

本発明の式(1)の好ましい化合物は、

HET、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{10} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 L_1 、E、G、A、m、及びnが先に、又は以下に定義されるとおりであり、

ZがCを表し、 R_4 が-Hを表し、 R_5 が-N(R_{11} , R_{11})を表し、 R_{11} 及び R_{11} が一緒に-C₂-C₆-アルキレン基を形成し、その結果、環が形成され、その中で1個又は2個の炭素中心が必要によりN、O、及びSの中から選ばれた1個又は2個のヘテロ原子により置換されていてもよく、このような環が必要により1個の環原子又は2個の隣接環原子の位置で-OH、-NH₂、-C₁-C₃-アルキル、-O-C₁-C₆-アルキル、-CN、-CF₃、-OCF₃、=O、及びハロゲンの中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい、化合物である。

10

【0045】

本発明の式(1)の好ましい化合物は、

HET、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{10} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 L_1 、E、G、A、m、及びnが先に、又は以下に定義されるとおりであり、

ZがCを表し、 R_4 が-Hを表し、 R_5 が-N(R_{11} , R_{11})を表し、 R_{11} 及び R_{11} が一緒に-C₂-C₆-アルキレン基を形成し、その結果、環が形成され、その中で1個又は2個の炭素中心が必要によりN、O、及びSの中から選ばれた1個又は2個のヘテロ原子により置換されていてもよく、このような環が必要により1個の環原子又は2個の隣接環原子の位置で-C₁-C₃-アルキル、-CN、-CF₃、=O、及びハロゲンの中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい、化合物である。

20

本発明の式(1)の好ましい化合物は、

HET、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{10} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 L_1 、E、G、A、m、及びnが先に、又は以下に定義されるとおりであり、

ZがCを表し、 R_4 が-Hを表し、 R_5 が-N(R_{11} , R_{11})を表し、 R_{11} 及び R_{11} が一緒に-C₄-C₅-アルキレン基を形成し、その結果、環が形成され、その中で1個又は2個の炭素中心が必要によりN、及びOの中から選ばれた1個又は2個のヘテロ原子により置換されていてもよく、このような環が必要により1個の環原子の位置で-C₁-C₃-アルキルにより置換されていてもよい、化合物である。

30

本発明の式(1)の好ましい化合物は、

HET、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{10} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 L_1 、E、G、A、m、及びnが先に、又は以下に定義されるとおりであり、

ZがCを表し、 R_4 が-Hを表し、 R_5 が構造-N(R_{11} , R_{11})の基を表し、 R_{11} 及び R_{11} が一緒に-C₅-アルキレン基を形成し、その結果、環が形成され、その中で1個の炭素中心がOから選ばれた1個のヘテロ原子により置換されている、化合物である。

本発明の式(1)の好ましい化合物は、

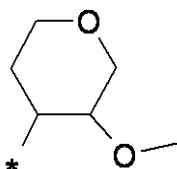
HET、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 L_1 、E、G、A、m、及びnが先に、又は以下に定義されるとおりであり、

ZがCを表し、 R_4 が-Hを表し、かつ R_5 が構造-L₁-R₁₃の基を表し、L₁が-NH-、及び-N(CH₃)-の中から選ばれた基であり、R₁₃が下記の構造の基である、化合物である。

40

【0046】

【化11】



50

R_2 が $-CH_3$ 、及び $-OCH_3$ の中から選ばれる、化合物である。

本発明の式(1)の好ましい化合物は、

HET、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 L_1 、E、G、Z、A、m、及びnが先に、又は以下に定義されるとおりであり、

R_3 が $-H$ を表す、化合物である。

本発明の式(1)の好ましい化合物は、

HET、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 L_1 、E、G、Z、A、m、及びnが先に、又は以下に定義されるとおりであり、

R_3 が $-Cyclopropyl$ を表す、化合物である。

【0051】

本発明の式(1)の好ましい化合物は、

HET、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 L_1 、E、G、Z、A、m、及びnが先に、又は以下に定義されるとおりであり、

R_3 が $-OCH_3$ を表す、化合物である。

本発明の式(1)の好ましい化合物は、

HET、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 L_1 、E、G、A、m、及びnが先に、又は以下に定義されるとおりであり、

ZがCを表す、化合物である。

本発明の式(1)の好ましい化合物は、

HET、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 L_1 、E、G、Z、A、及びnが先に、又は以下に定義されるとおりであり、

mが1又は2である、化合物である。

本発明の式(1)の好ましい化合物は、

HET、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 $R_{10'}$ 、 R_{11} 、 $R_{11'}$ 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 L_1 、E、G、Z、A、及びmが先に、又は以下に定義されるとおりであり、

nが2である、化合物である。

式(1)の上記実施態様の全てが必要によりそれらの個々の光学異性体、それらの個々の光学異性体の混合物、又はラセミ体の形態だけでなく、薬理学上許される酸とのそれらの酸付加塩の形態だけでなく、それらの溶媒和物及び/又は水和物の形態で存在してもよいことが理解されるべきである。

本明細書に先に、又は以下に特定されるこのような化合物は薬物として使用し得ることが今わかった。

【0052】

本明細書に先に、又は以下に特定されるこのような化合物は炎症性疾患の治療のための薬物をつくるのに使用し得ることがわかった。本明細書に先に、又は以下に特定されるこのような化合物は炎症性疾患の治療のための薬物をつくるのに使用し得ることがわかり、その炎症性疾患は呼吸道の炎症性疾患から選ばれる。本明細書に先に、又は以下に特定されるこのような化合物は炎症性疾患の治療のための薬物をつくるのに使用し得ることがわかり、その炎症性疾患は慢性閉塞性肺疾患、喘息、及び腓のう胞性繊維症から選ばれる。本明細書に先に、又は以下に特定されるこのような化合物は神経疾患の治療のため、好ましくは痛み疾患の治療のため、特に炎症性及び神経の痛み疾患の治療のため、特に慢性の痛みの治療のための薬物をつくるのに使用し得ることがわかった。本明細書に先に、又は以下に特定されるこのような化合物は免疫関連疾患の治療のため、好ましくは真性糖尿病の治療のための薬物をつくるのに使用し得ることがわかった。本明細書に先に、又は以下

10

20

30

40

50

に特定されるこのような化合物は心血管疾患の治療のため、好ましくは末梢アテローム硬化症の治療のための薬物をつくるのに使用し得ることがわかった。本明細書に先に、又は以下に特定されるこのような化合物は糖尿病性腎症の治療のための薬物をつくるのに使用し得ることがわかった。

本発明は薬物としての本明細書に先に、又は以下に特定される化合物を含む。本発明は炎症性疾患の治療のための薬物としての本明細書に先に、又は以下に特定される化合物を含む。本発明は炎症性疾患の治療のための薬物としての本明細書に先に、又は以下に特定される化合物を含み、その炎症性疾患は呼吸道の炎症性疾患から選ばれる。本発明は炎症性疾患の治療のための薬物としての本明細書に先に、又は以下に特定される化合物を含み、その炎症性疾患は慢性閉塞性肺疾患、喘息、及び腓のう胞性繊維症から選ばれる。本発明は神経疾患の治療のため、好ましくは痛み疾患の治療のため、特に炎症性及び神経の痛み疾患の治療のため、特に慢性の痛みの治療のための薬物としての本明細書に先に、又は以下に特定される化合物を含む。本発明は免疫関連疾患の治療のため、好ましくは真性糖尿病の治療のための薬物としての本明細書に先に、又は以下に特定される化合物を含む。本発明は心血管疾患の治療のため、好ましくは末梢アテローム硬化症の治療のための薬物としての本明細書に先に、又は以下に特定される化合物を含む。本発明は糖尿病性腎症の治療のための薬物としての本明細書に先に、又は以下に特定される化合物を含む。

10

【0053】

本明細書に先に、又は以下に特定されるこのような化合物は炎症性疾患の治療に使用し得ることがわかった。本明細書に先に、又は以下に特定されるこのような化合物は炎症性疾患の治療に使用し得ることがわかり、その炎症性疾患は呼吸道の炎症性疾患から選ばれる。本明細書に先に、又は以下に特定されるこのような化合物は炎症性疾患の治療に使用し得ることがわかり、その炎症性疾患は慢性閉塞性肺疾患、喘息、及び腓のう胞性繊維症から選ばれる。本明細書に先に、又は以下に特定されるこのような化合物は神経疾患の治療、好ましくは痛み疾患の治療、特に炎症性及び神経の痛み疾患の治療、特に慢性の痛みの治療に使用し得ることがわかった。本明細書に先に、又は以下に特定されるこのような化合物は免疫関連疾患の治療、好ましくは真性糖尿病の治療に使用し得ることがわかった。本明細書に先に、又は以下に特定されるこのような化合物は心血管疾患の治療、好ましくは末梢アテローム硬化症の治療に使用し得ることがわかった。本明細書に先に、又は以下に特定されるこのような化合物は糖尿病性腎症の治療に使用し得ることがわかった。

20

30

【0054】

定義

本明細書に詳しく定義されない用語は本開示及び状況に鑑みて当業者によりそれらに与えられる意味を与えられるべきである。しかしながら、本明細書に使用される、以下の用語は、逆に明記されない限り、示される意味を有し、下記の通例に従われる。

以下に定義される基、又は部分において、炭素原子の数がその基に先行してしばしば明記され、例えば、 $-C_1-C_6-$ アルキルは1～6個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。一般に、二つ以上のサブグループを含む基について、最後に挙げられるサブグループは基結合位置であり、例えば、置換基“アリール- C_1-C_3- アルキル-”は C_1-C_3- アルキル-基に結合されているアリール基を意味し、その後者はコアー又はその置換基が結合されている基に結合されている。

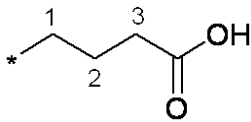
40

本発明の化合物が化学名の形態で、また式として示されている場合には、不一致の場合、式が優先すべきである。アスタリスクが特定されたコアー分子に連結される結合を示すのに下位の式に使用されてもよい。

例えば、“3-カルボキシプロピル-基”という用語は下記の置換基を表す。

【0055】

【化 1 4】

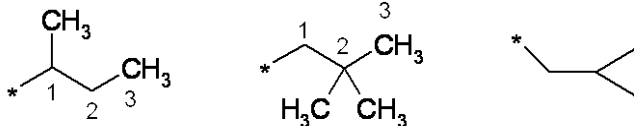


【0 0 5 6】

式中、そのカルボキシ基はプロピル基の 3 番目の炭素原子に結合されている。“1-メチルプロピル-”、“2,2-ジメチルプロピル-”又は“シクロプロピルメチル-”基という用語は下記の基を表す。

【0 0 5 7】

【化 1 5】



【0 0 5 8】

アスタリスクが特定されたコア分子に連結されている結合を示すのに下位の式に使用されてもよい。

下記の用語の多くが式又は基の定義に繰り返し使用されてもよく、夫々の場合に先に示された意味の一つを互いに独立に有する。

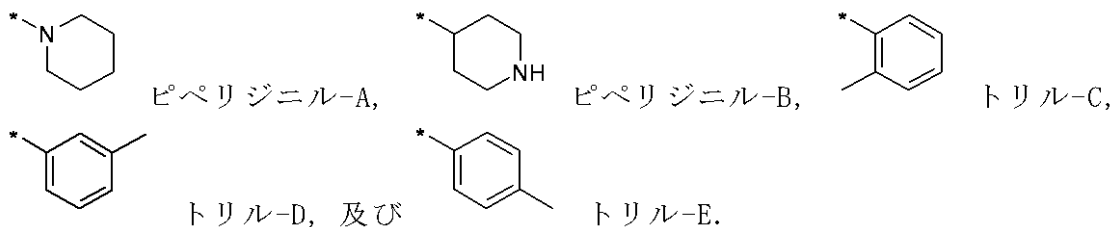
特にことわらない限り、全ての置換基は互いに独立である。例えば、一つの基中に置換基として複数の C_1 - C_6 -アルキル基がある場合、三つの置換基 C_1 - C_6 -アルキルの場合、一つがメチルを表してもよく、一つが n -プロピルを表してもよく、また一つが $tert$ -ブチルを表してもよい。

この出願の範囲内で、可能な置換基の定義において、これらはまた構造式の形態で示し得る。置換基の構造式中のアスタリスク (*) は分子の残部への結合位置であると理解されるべきである。

更に、その結合位置に続く置換基の原子が位置番号 1 の原子と称される。こうして、例えば、基 N -ピペリジニル (ピペリジン-A)、4-ピペリジニル (ピペリジン-B)、2-トリル (トリル-C)、3-トリル (トリル-D)、及び4-トリル (トリル-E) は以下のように示される。

【0 0 5 9】

【化 1 6】



【0 0 6 0】

置換基の構造式中にアスタリスク (*) がない場合、夫々の水素原子が置換基から除去されてもよく、こうして自由にされた原子価が分子の残部への結合部位として作用し得る。こうして、例えば、(トリル-F) は2-トリル、3-トリル、4-トリル、及びベンジルを表し得る。

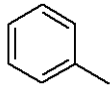
10

20

30

40

【化17】



トリル-F.

【0061】

本明細書に使用される“置換された”という用語は、指定された原子にあるいずれか一つ以上の水素が示された基からの選択で置換されていることを意味し、但し、指定された原子の通常の原子価が超えられないこと、及びその置換が安定な化合物をもたらすことを条件とする。

“必要により置換されていてもよい”という用語は本発明の範囲内で低分子の基により必要により置換されていてもよい、上記基を意味する。化学上有意と見なされる低分子の基の例は1-200個の原子からなる基である。好ましくは、このような基は化合物の薬理的効力に悪影響を有しない。例えば、これらの基は下記の基を含んでもよい。

・直鎖又は分岐炭素鎖（必要によりヘテロ原子により中断されていてもよく、必要により環、ヘテロ原子又はその他の普通の官能基により置換されていてもよい）

・炭素原子そして必要によりヘテロ原子からなる芳香族又は非芳香族環系（これらは順に官能基により置換されていてもよい）

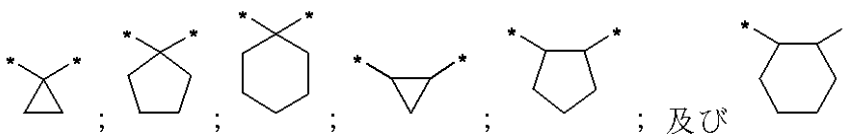
・炭素原子そして必要によりヘテロ原子からなる幾つかの芳香族又は非芳香族環系（これらは1個以上の炭素鎖により結合されてもよく、必要によりヘテロ原子により中断されてもよく、必要によりヘテロ原子又はその他の普通の官能基により置換されていてもよい）

“分岐又は非分岐、飽和又は不飽和 C_1 - C_6 -炭素鎖”という用語は炭素原子の鎖を意味し、これは一列に配置された1~6個の炭素原子により構成され、必要により分岐又はN、O又はSから選ばれた1個以上のヘテロ原子を更に含んでもよい。前記炭素鎖は飽和又は二重結合もしくは三重結合を含むことにより不飽和であってもよい。

炭素鎖がアルキレン鎖の1個又は2個の炭素原子と一緒に3個、5個又は6個の炭素原子を有する炭素環式環を形成する基により置換される場合、これは環の下記の例を含む。

【0062】

【化18】



【0063】

“ C_1 - C_n -アルキル”という用語（ n は2から n までの整数である）は、単独で、又は別の基と組み合わせて、1~ n 個のC原子を有する非環式、飽和、分岐又は線状炭化水素基を表す。例えば、用語 C_1 - C_5 -アルキルは基 H_3C -、 H_3C-CH_2 -、 $H_3C-CH_2-CH_2$ -、 $H_3C-CH(CH_3)$ -、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2$ -、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)$ -、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2$ -、 $H_3C-C(CH_3)_2$ -、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$ -、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)$ -、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2$ -、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2$ -、 $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2$ -、 $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2$ -、 $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)$ -及び $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)$ -を含む。

“ C_1 - C_6 -アルキル”（その他の基の一部であるものを含む）という用語は1~6個の炭素原子を有する分岐アルキル基及び非分岐アルキル基を意味し、“ C_1 - C_4 -アルキル”という用語は1~4個の炭素原子を有する分岐アルキル基及び非分岐アルキル基を意味する。

1~4個の炭素原子を有するアルキル基が好ましい。“ C_1 - C_3 -アルキル”という用語は1~3個の炭素原子を有する分岐アルキル基及び非分岐アルキル基を意味し、“ C_2 - C_4 -アルキル”という用語は2~4個の炭素原子を有する分岐アルキル基及び非分岐アルキル基を意味する。1~6個の炭素原子を有するアルキル基の例として、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソ-ブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、イソ-ペンチル、ネオ-ペンチル又はヘキシルが挙げられる。必要により略号Me、Et、 n -Pr

10

20

30

40

50

、*i*-Pr、*n*-Bu、*i*-Bu、*t*-Bu等がまた上記基について使用されてもよい。特にことわらない限り、定義プロピル、ブチル、ペンチル及びヘキシルは当該基の全ての可能な異性体形態を含む。こうして、例えば、プロピルは*n*-プロピル及びイソプロピルを含み、ブチルはイソ-ブチル、*sec*-ブチル及び*tert*-ブチル等を含む。

“ C_1 - C_n -アルキレン”という用語 (n は2～ n の整数である)は、単独で、又は別の基と組み合わせて、1個から n 個までの炭素原子を含む非環式、直鎖又は分岐鎖の2価のアルキル基を表す。例えば、 C_1 - C_4 -アルキレンという用語は-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH(CH₃)-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-C(CH₃)₂-、-CH(CH₂CH₃)-、-CH(CH₃)-CH₂-、-CH₂-CH(CH₃)-、-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-、-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-、-CH₂-C(CH₃)₂-、-C(CH₃)₂-CH₂-、-CH(CH₃)-CH(CH₃)-、-CH₂-CH(CH₂CH₃)-、-CH(CH₂CH₃)-CH₂-、-CH(CH₂CH₂CH₃)-、-CH(CH(CH₃))₂-及び-C(CH₃)(CH₂CH₃)-を含む。

【0064】

“ C_1 - C_8 -アルキレン”(その他の基の一部であるものを含む)という用語は1～8個の炭素原子を有する分岐アルキレン基及び非分岐アルキレン基を意味する。“ C_1 - C_6 -アルキレン”という用語は1～6個の炭素原子を有する分岐アルキレン基及び非分岐アルキレン基を意味する。“ C_2 - C_8 -アルキレン”という用語は2～8個の炭素原子を有する分岐アルキレン基及び非分岐アルキレン基を意味する。“ C_2 - C_6 -アルキレン”という用語は2～6個の炭素原子を有する分岐アルキレン基及び非分岐アルキレン基を意味する。“ C_4 - C_5 -アルキレン”という用語は4～5個の炭素原子を有する分岐アルキレン基及び非分岐アルキレン基を意味する。“ C_2 - C_6 -アルキレン”という用語は2～6個の炭素原子を有する分岐アルキレン基及び非分岐アルキレン基を意味する。“ C_1 - C_4 -アルキレン”という用語は1～4個の炭素原子を有する分岐アルキレン基及び非分岐アルキレン基を意味する。“ C_1 - C_2 -アルキレン”という用語は1～2個の炭素原子を有する分岐アルキレン基及び非分岐アルキレン基を意味する。“ C_1 -アルキレン”という用語は1個の炭素原子を有するアルキレン基を意味する。“ C_5 -アルキレン”という用語は5個の炭素原子を有する分岐アルキレン基及び非分岐アルキレン基を意味する。“ C_0 - C_4 -アルキレン”という用語は0～4個の炭素原子を有する分岐アルキレン基及び非分岐アルキレン基を意味し、こうしてまた単結合が含まれる。“ C_0 - C_3 -アルキレン”という用語は0～3個の炭素原子を有する分岐アルキレン基及び非分岐アルキレン基を意味し、こうしてまた単結合が含まれる。“ C_1 - C_3 -アルキレン”という用語は1～3個の炭素原子を有する分岐アルキレン基及び非分岐アルキレン基を意味する。 C_1 - C_8 -アルキレンの例として、メチレン、エチレン、プロピレン、1-メチルエチレン、ブチレン、1-メチルプロピレン、1,1-ジメチルエチレン、1,2-ジメチルエチレン、ペンチレン、1,1-ジメチルプロピレン、2,2-ジメチルプロピレン、1,2-ジメチルプロピレン、1,3-ジメチルプロピレン、ヘキシレン、ヘブチレン又はオクチレンが挙げられる。特にことわらない限り、定義プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、ヘブチレン及びオクチレンは同じ炭素数を有する当該基の全ての可能な異性体形態を含む。こうして、例えば、プロピレンはまた1-メチルエチレンを含み、ブチレンは1-メチルプロピレン、1,1-ジメチルエチレン、1,2-ジメチルエチレンを含む。

【0065】

- C_1 -アルキレン基(これは二つの隣接環原子にある構造に結合され、その結果、縮合環が形成される)は、 C_3 -炭素環をもたらす。- C_2 -アルキレン基(これは二つの隣接環原子にある構造に結合され、その結果、縮合環が形成される)は、 C_4 -炭素環をもたらす。- C_3 -アルキレン基(これは二つの隣接環原子にある構造に結合され、その結果、縮合環が形成される)は、 C_5 -炭素環をもたらす。- C_4 -アルキレン基(これは二つの隣接環原子にある構造に結合され、その結果、縮合環が形成される)は、 C_6 -炭素環をもたらす。- C_5 -アルキレン基(これは二つの隣接環原子にある構造に結合され、その結果、縮合環が形成される)は、 C_7 -炭素環をもたらす。- C_6 -アルキレン基(これは二つの隣接環原子にある構造に結合され、その結果、縮合環が形成される)は、 C_8 -炭素環をもたらす。

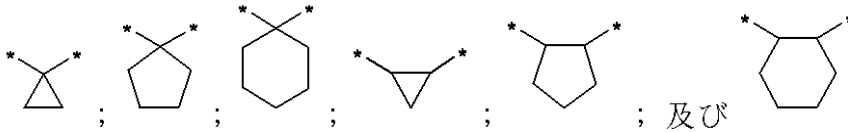
可能な置換基(これらはこのような C_1 - C_6 -アルキレン基に結合されて C_3 - C_8 -炭素環を形成する)の定義において、得られる C_3 - C_8 -炭素環の原子のいずれかがこのような置換基の

結合位置であり得ることが理解されるべきである。

炭素鎖がアルキレン鎖の1個又は2個の炭素原子と一緒に3個、5個又は6個の炭素原子を有する炭素環式環を形成する基により置換される場合、これは下記の環の例を含む。

【0066】

【化19】



【0067】

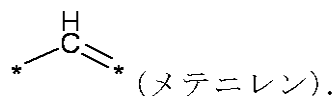
“ C_2-C_n -アルケニル”という用語は、前記基のこれらの炭素原子の少なくとも2個が二重結合により互いに結合されている場合に、少なくとも2個の炭素原子を有する“ C_1-C_n -アルキル”の定義に定義される基について使用される。

“ C_2-C_6 -アルケニル”（その他の基の一部であるものを含む）という用語は2～6個の炭素原子を有する分岐アルケニル基及び非分岐アルケニル基を意味し、“ C_2-C_4 -アルケニル”という用語は2～4個の炭素原子を有する分岐アルケニル基及び非分岐アルケニル基を意味し、但し、それらが少なくとも一つの二重結合を有することを条件とする。2～4個の炭素原子を有するアルケニル基が好ましい。 C_2-C_6 -アルケニルの例として、エテニル即ちビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、又はヘキセニルが挙げられる。特にことわらない限り、定義プロペニル、ブテニル、ペンテニル及びヘキセニルは当該基の全ての可能な異性体形態を含む。こうして、例えば、プロペニルは1-プロペニル及び2-プロペニルを含み、ブテニルは1-、2-及び3-ブテニル、1-メチル-1-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル等を含む。

“メテニレン”という用語は1個の炭素原子を有する基を意味し、但し、それが単結合により結合されるだけでなく、別の側で二重結合により結合されていることを条件とする。構造式中のアスタリスク(*)は分子の残部への結合位置であると理解されるべきであるが、分子の残部の原子価が自由にされ、こうして単結合及び二重結合が適用可能な場合に結合部位にある更なる水素の置換により形成し得る。

【0068】

【化20】



【0069】

“ C_2-C_n -アルケニレン”という用語は、前記基のこれらの炭素原子の少なくとも2個が二重結合により互いに結合されている場合に、少なくとも2個の炭素原子を有する“ C_1-C_n -アルキレン”の定義に定義された基について使用される。

“ C_2-C_8 -アルケニレン”（別の基の一部であるものを含む）という用語は2～8個の炭素原子を有する分岐アルケニレン基及び非分岐アルケニレン基を意味し、“ C_2-C_6 -アルケニレン”という用語は2～6個の炭素原子を有する分岐アルケニレン基及び非分岐アルケニレン基を意味し、但し、それらが少なくとも一つの二重結合を有することを条件とする。“ C_3-C_6 -アルケニレン”という用語は3～6個の炭素原子を有する分岐アルケニレン基及び非分岐アルケニレン基を意味し、但し、それらが少なくとも一つの二重結合を有することを条件とする。“ C_4 -アルケニレン”という用語は4個の炭素原子を有する分岐アルケニレン基及び非分岐アルケニレン基を意味し、但し、それらが少なくとも一つの二重結合を有することを条件とする。“ C_1-C_2 -アルケニレン”という用語は1～2個の炭素原子を有するアルケニレン基を意味し、但し、それらが少なくとも一つの二重結合を有することを条件とし、一方、“ C_1 -アルケニレン”という用語は“メテニレン”を意味する。 C_2-C_8 -アルケニレンの例として、エテニレン、プロペニレン、1-メチルエテニレン、ブテニレン、1-メチルプロペニレン、1,1-ジメチルエテニレン、1,2-ジメチルエテニレン、ペン

10

20

30

40

50

テニレン、1,1-ジメチルプロペニレン、2,2-ジメチルプロペニレン、1,2-ジメチルプロペニレン、1,3-ジメチルプロペニレン、ヘキセニレン、ヘプテニレン又はオクテニレンが挙げられる。特にことわらない限り、定義プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン及びヘキセニレンは同じ炭素数を有する当該基の全ての可能な異性体形態を含む。こうして、例えば、プロペニレンはまた1-メチルエテニレンを含み、ブテニレンは1-メチルプロペニレン、1,1-ジメチルエテニレン、1,2-ジメチルエテニレンを含む。

【0070】

-C₃-アルケニレン基（これは二つの隣接環原子にある構造に結合され、その結果、縮合環が形成される）は、C₅-炭素環をもたらす。-C₄-アルケニレン基（これは二つの隣接環原子にある構造に結合され、その結果、縮合環が形成される）は、C₆-炭素環をもたらす。-C₅-アルケニレン基（これは二つの隣接環原子にある構造に結合され、その結果、縮合環が形成される）は、C₇-炭素環をもたらす。-C₆-アルケニレン基（これは二つの隣接環原子にある構造に結合され、その結果、縮合環が形成される）は、C₈-炭素環をもたらす。

可能な置換基（これらはこのようなC₃-C₆-アルケニレン基に結合されてC₅-C₈-炭素環を形成する）の定義において、得られるC₅-C₈-炭素環の原子のいずれかがこのような置換基の結合位置であり得ることが理解されるべきである。

“C₂-C_n-アルキニル”という用語は、前記基のこれらの炭素原子の少なくとも2個が三重結合により互いに結合されている場合に、少なくとも2個の炭素原子を有する“C₁-C_n-アルキル”の定義に定義される基について使用される。

“C₂-C₆-アルキニル”（別の基の一部であるものを含む）という用語は2～6個の炭素原子を有する分岐アルキニル基及び非分岐アルキニル基を意味し、“C₂-C₄-アルキニル”という用語は2～4個の炭素原子を有する分岐アルキニル基及び非分岐アルキニル基を意味し、但し、それらが少なくとも一つの三重結合を有することを条件とする。C₂-C₆-アルキニルの例として、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル又はヘキシニルが挙げられる。特にことわらない限り、定義プロピニル、ブチニル、ペンチニル及びヘキシニルは当該基の全ての可能な異性体形態を含む。こうして、例えば、プロピニルは1-プロピニル及び2-プロピニルを含み、ブチニルは1-、2-、及び3-ブチニル、1-メチル-1-プロピニル、1-メチル-2-プロピニル等を含む。

【0071】

“C₂-C_n-アルキニレン”という用語は、前記基のこれらの炭素原子の少なくとも2個が三重結合により互いに結合されている場合に、少なくとも2個の炭素原子を有する“C₁-C_n-アルキレン”の定義に定義される基について使用される。

“C₂-C₈-アルキニレン”（別の基の一部であるものを含む）という用語は2～8個の炭素原子を有する分岐アルキニレン基及び非分岐アルキニレン基を意味し、“C₂-C₆-アルキニレン”という用語は2～6個の炭素原子を有する分岐アルキニレン基及び非分岐アルキニレン基を意味し、但し、それらが少なくとも一つの三重結合を有することを条件とする。C₂-C₈-アルキニレンの例として、エチニレン、プロピニレン、1-メチルエチニレン、ブチニレン、1-メチルプロピニレン、1,1-ジメチルエチニレン、1,2-ジメチルエチニレン、ペンチニレン、1,1-ジメチルプロピニレン、2,2-ジメチルプロピニレン、1,2-ジメチルプロピニレン、1,3-ジメチルプロピニレン、ヘキシニレン、ヘプチニレン又はオクチニレンが挙げられる。特にことわらない限り、定義プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン及びヘキシニレンは同じ炭素数を有する当該基の全ての可能な異性体形態を含む。こうして、例えば、プロピニレンはまた1-メチルエチニレンを含み、ブチニレンは1-メチルプロピニレン、1,1-ジメチルエチニレン、1,2-ジメチルエチニレンを含む。

単独で、又は別の基と組み合わせて使用される“炭素環”という用語は、3～14個の炭素原子からなる単環式、二環式又は三環式環構造を意味する。“炭素環”という用語は完全飽和環系及び芳香族環系並びに部分飽和環系を表す。“炭素環”という用語は下記の縮合環系、橋かけ環系及びスピロ環系を含む。

【0072】

10

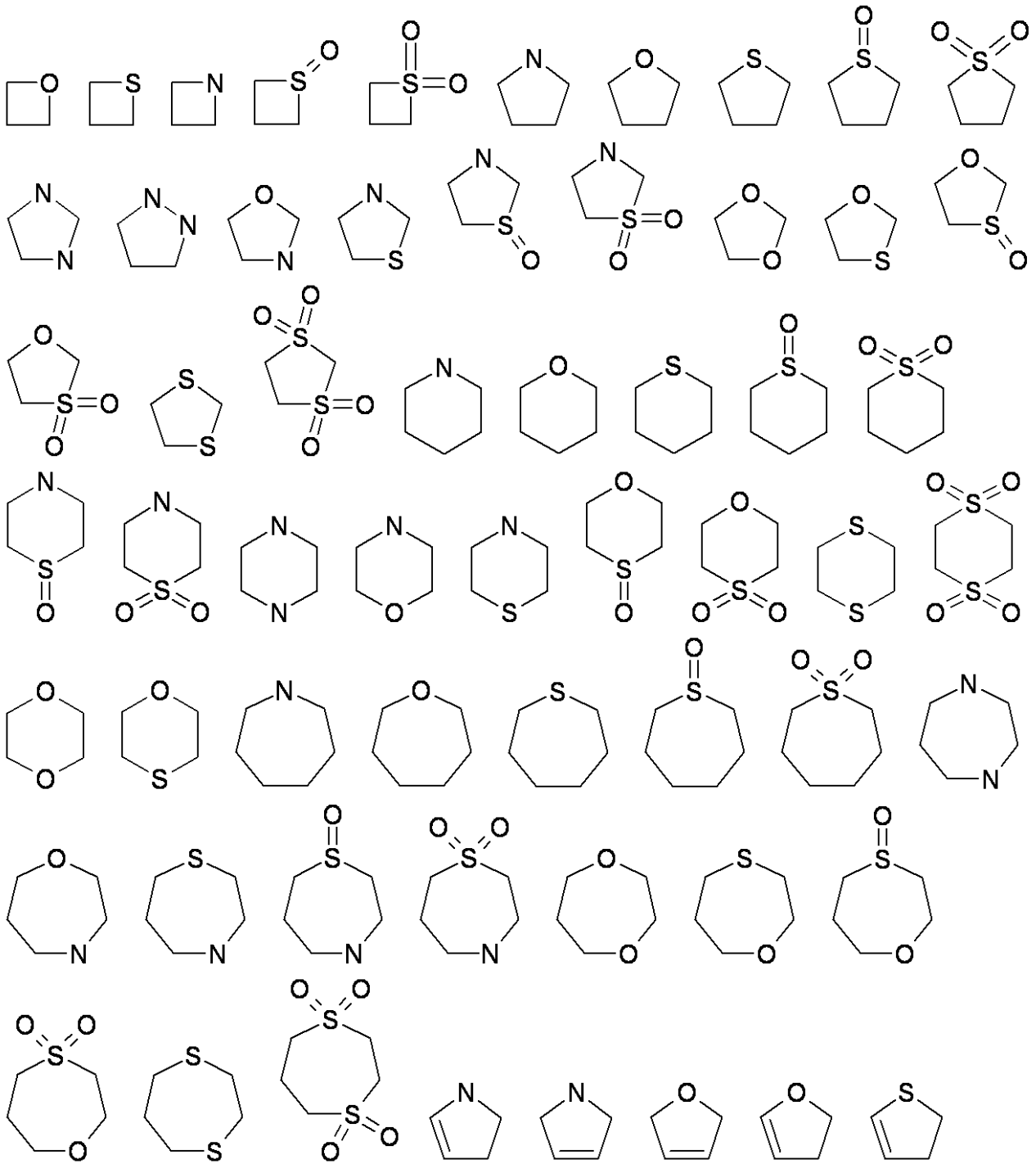
20

30

40

50

【化 2 2】



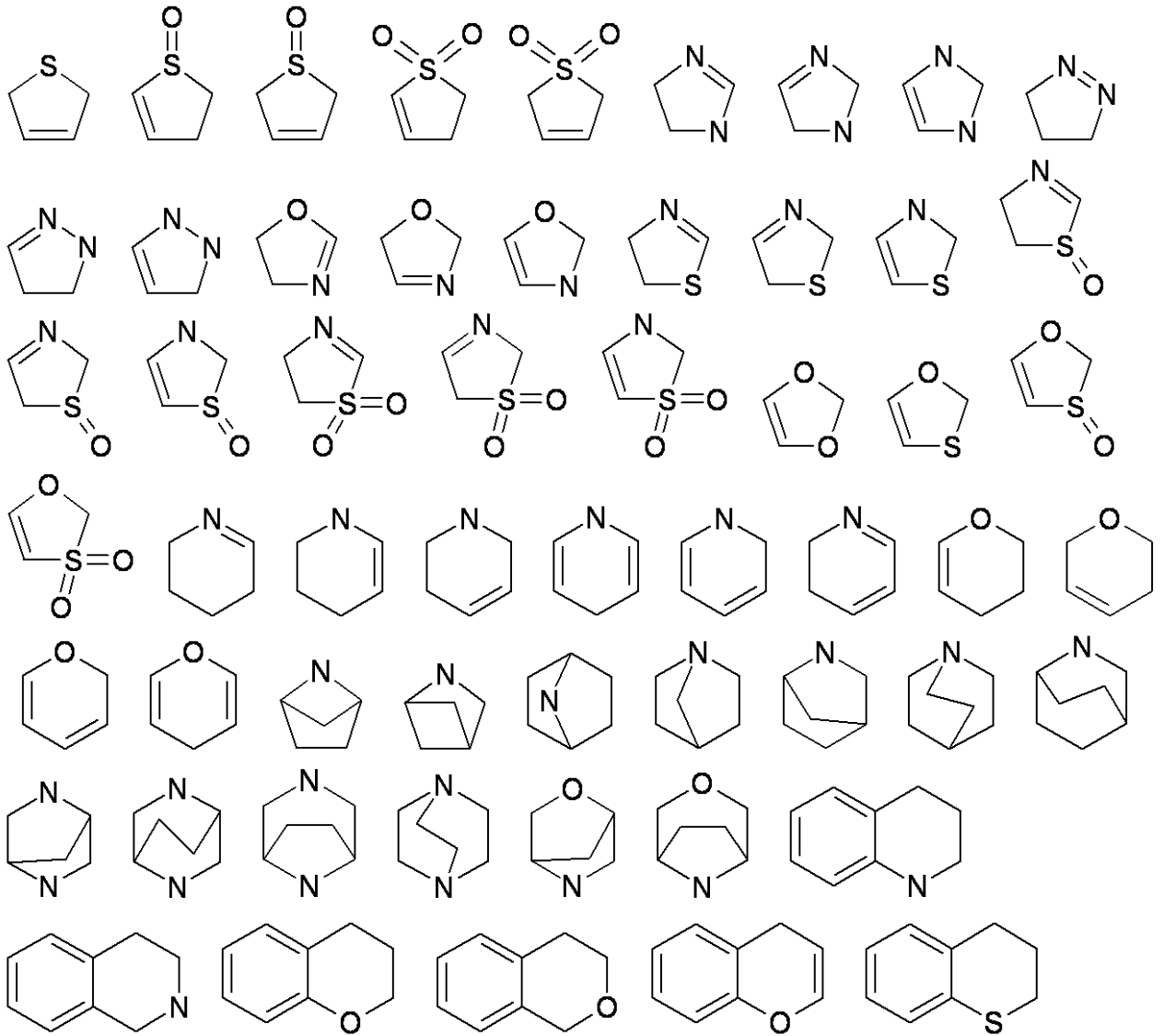
10

20

30

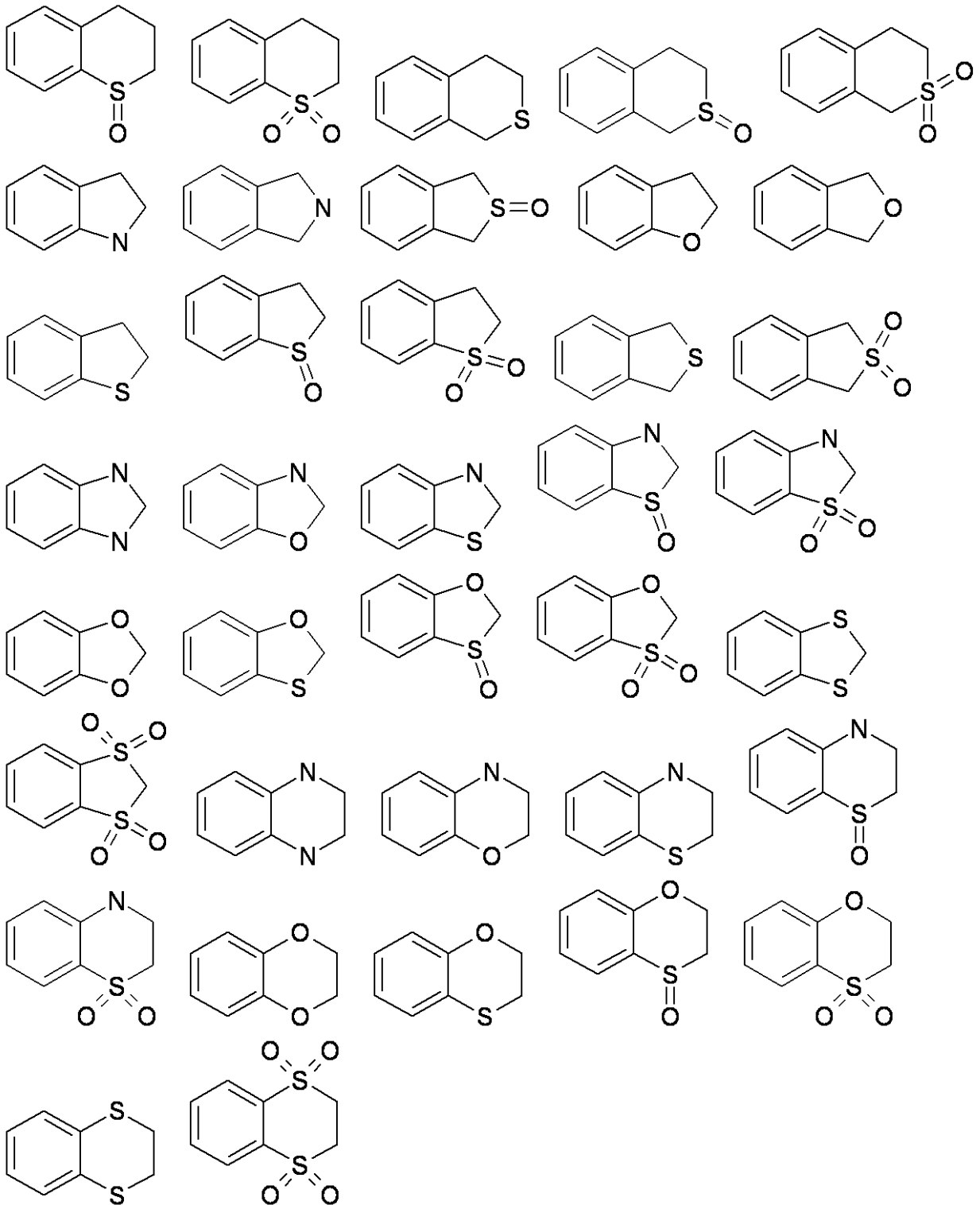
【 0 0 7 5 】

【化 2 3】



【 0 0 7 6 】

【化 2 4】



10

20

30

40

【0077】

“ $-C_3-C_8$ -複素環”という用語は3員、4員、5員、6員、7員、又は8員、飽和又は不飽和複素環を意味し、これらは酸素、硫黄、及び窒素の中から選ばれた、1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含んでもよく、炭素原子がこのようなヘテロ原子により置換されていてもよい。その環は、一つがある場合に、炭素原子又は窒素原子により分子に結合されてもよい。“ $-C_5-C_8$ -複素環”という用語は5員、6員、7員又は8員、飽和又は不飽和複素環を意味し、これらは酸素、硫黄、及び窒素の中から選ばれた、1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含んでもよく、その環は、一つがある場合に、炭素原子又は窒素原子により分子に結合されてもよい。“ $-C_5$ -複素環”という用語は5員、飽和又は不飽和複素

50

環を意味し、これらは酸素、硫黄、及び窒素の中から選ばれた、1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含んでもよく、その環は、一つがある場合に、炭素原子又は窒素原子により分子に結合されてもよい。“-C₆-複素環”という用語は6員、飽和又は不飽和複素環を意味し、これらは酸素、硫黄、及び窒素の中から選ばれた、1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含んでもよく、その環は、一つがある場合に、炭素原子又は窒素原子により分子に結合されてもよい。

C₅-複素環の例として、下記の複素環が挙げられる。

【0078】

【化25】

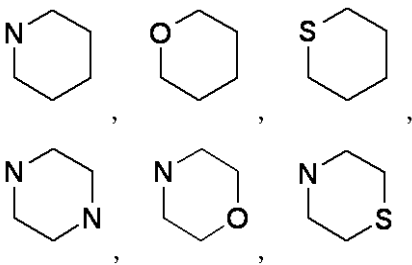


10

【0079】

C₆-複素環の例として、下記の複素環が挙げられる。

【化26】

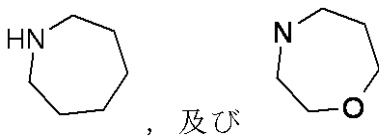


20

【0080】

C₇-複素環の例として、下記の複素環が挙げられる。

【化27】

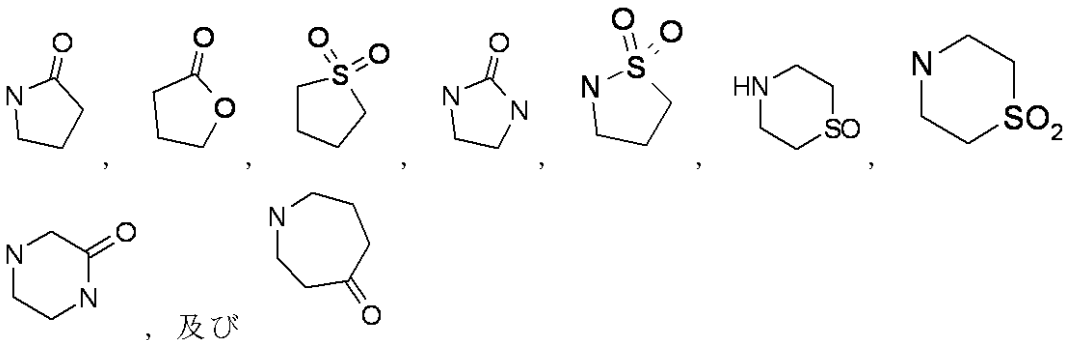


30

【0081】

特にことわらない限り、複素環はケト基を備えていてもよい。例として、下記の複素環が挙げられる。

【化28】



40

【0082】

“C₃-C_n-シクロアルキル”という用語（式中、nは3からnまでの整数である）は、単独で、又は別の基と組み合わせて、3～n個のC原子を有する環式、飽和、非分岐炭化水素基を表す。例えば、C₃-C₇-シクロアルキルという用語はシクロプロピル、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含む。

“C₃-C₈-シクロアルキル”という用語（別の基の一部であるものを含む）は3～8個の

50

炭素原子を有する環状アルキル基を意味する。同様に、“ C_3-C_6 -シクロアルキル”という用語は3～6個の炭素原子を有する環状アルキル基を意味する。 C_3-C_8 -シクロアルキルの例として、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、シクロヘプチル又はシクロオクチルが挙げられる。特にことわらない限り、環状アルキル基はメチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい。

“ C_3-C_n -シクロアルケニル”という用語（式中、 n は3～ n の整数である）は、単独で、又は別の基と組み合わせて、3～ n 個のC原子（これらの少なくとも2個は二重結合により互いに結合されている）を有する、環式、不飽和だが非芳香族の、非分岐炭化水素基を表す。例えば、 C_3-7 -シクロアルケニルという用語はシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル及びシクロヘプタトリエニルを含む。

10

【0083】

“アリール”という用語（別の基の一部であるものを含む）は芳香族環系を意味する。“ C_5-C_{10} -アリール”という用語（別の基の一部であるものを含む）は5～10個の炭素原子を有する芳香族環系を意味する。“ C_6-C_{10} -アリール”基が好ましく、6～10個の炭素原子を有する芳香族環が意味される。例として、フェニル又はナフチルが挙げられる。また、“ C_5-C_6 -アリール”基が好ましく、5～6個の炭素原子を有する芳香族環が意味される。特にことわらない限り、芳香族環系はメチル、エチル、イソ-プロピル、tert-ブチル、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい。

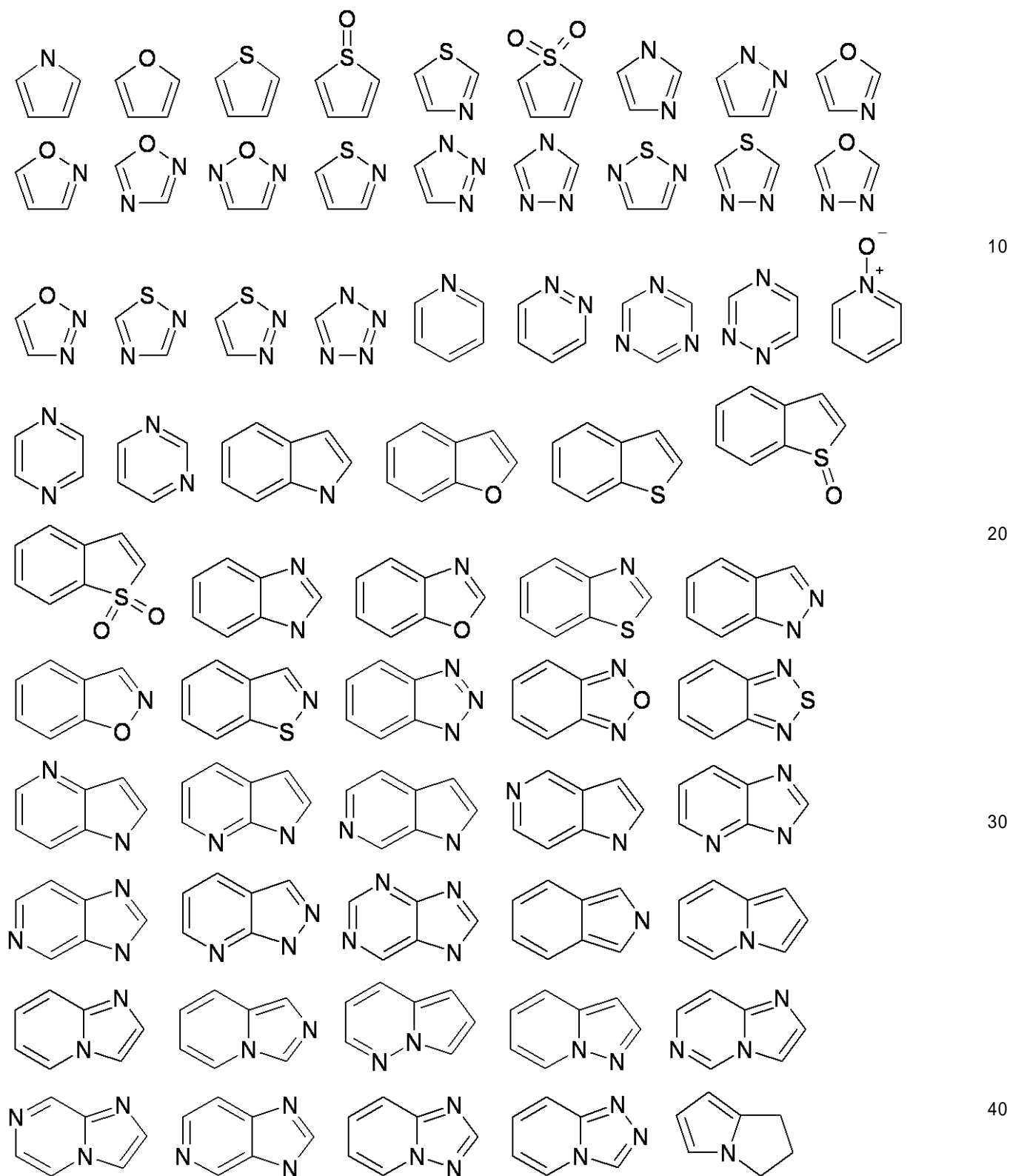
20

“ヘテロアリール”という用語はN、O又はS(O)_r（式中、 $r = 0, 1$ 又は2）から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含み、5～14個の環原子からなる単環式又は多環式環系を意味し、そのヘテロ原子の少なくとも1個が芳香族環の一部である。“ヘテロアリール”という用語は全ての可能な異性体形態を含むことが意図されている。

こうして、“ヘテロアリール”という用語は下記の例示の構造（これらは適当な原子価が維持される限り夫々の形態がいずれかの原子に共有結合により結合されてもよいような基として示されていない）を含む。

【0084】

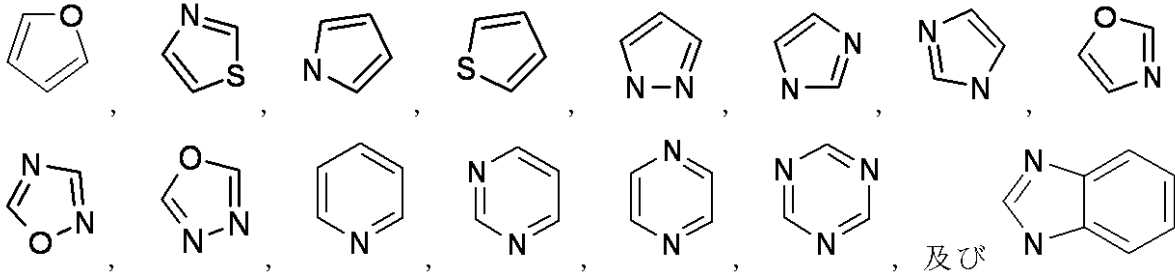
【化 2 9】



【0085】

“ C_5 - C_{10} -ヘテロアリアル” という用語（別の基の一部であるものを含む）は5員もしくは6員複素環芳香族基又は5-10員、二環式ヘテロアリアル環を意味し、これらは酸素、硫黄、及び窒素の中から選ばれた1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含んでもよく、芳香族系が形成されるような多くの共役二重結合を含む。下記のものが5員もしくは6員又は9員複素環芳香族基の例である。

【化30】



【0086】

10

“ C_5 - C_6 -ヘテロアリール”基が好ましく、芳香族環は5員又は6員複素環芳香族基を意味する。特にことわらない限り、これらのヘテロアリールはメチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素の中から選ばれた1個以上の基により置換されていてもよい。

一般の組み合わせられた基、例えば、 $-X-C_1-C_4$ -アルキル-（Xは官能基、例えば、 $-CO-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(OH)-$ 等である）が使用される場合、その官能基Xは $-C_1-C_4$ -アルキル鎖の末端のいずれかに位置し得る。

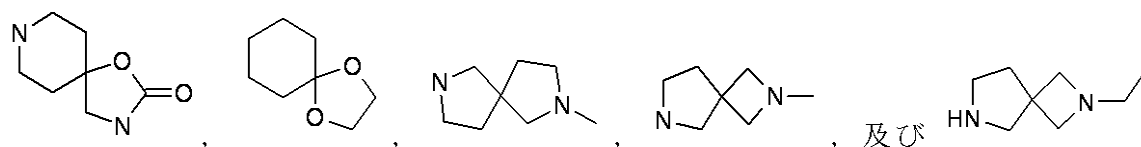
“スピロ- C_3-C_8 -シクロアルキル”（スピロ）という用語は3-8員スピロ環を意味し、その環は炭素原子により分子に結合されており、得られる3-8員炭素環は2~7個の炭素原子を有するアルキレン基により形成される。“スピロ- C_5 -シクロアルキル”（スピロ）という用語は5員、スピロ環を意味し、その環は炭素原子により分子に結合されており、得られる5員炭素環は4個の炭素原子を有するアルキレン基により形成される。“スピロ- C_3-C_8 -シクロアルケニル”（スピロ）という用語は3-8員スピロ環を意味し、その環は炭素原子により分子に結合されており、得られる3-8員炭素環は2~7個の炭素原子を有するアルケニレン基により形成される。“スピロ- C_5 -シクロアルケニル”（スピロ）という用語は5員スピロ環を意味し、その環は炭素原子により分子に結合されており、得られる5員炭素環は4個の炭素原子を有するアルケニレン基により形成される。

“スピロ- C_3-C_8 -複素環”（スピロ）という用語は3-8員、飽和又は不飽和、スピロ環を意味し、これらは酸素、硫黄、及び窒素の中から選ばれた1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含んでもよく、その環は炭素原子又は窒素原子（1個がある場合）により分子に結合されてもよい。“スピロ- C_5 -複素環”（スピロ）という用語は5員、飽和又は不飽和、スピロ環を意味し、これらは酸素、硫黄、及び窒素の中から選ばれた1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含んでもよく、その環は炭素原子又は窒素原子（1個がある場合）により分子に結合されてもよい。

特にことわらない限り、スピロ環はオキソ基、メチル基、又はエチル基を備えていてもよい。例として、下記のもの挙げられる。

【0087】

【化31】



【0088】

“ハロゲン”は本発明の範囲内でフッ素、塩素、臭素又はヨウ素を表す。逆にことわらない限り、フッ素、塩素及び臭素が好ましいハロゲンと見なされる。

“リンカー”は本発明の範囲内で2価の基又は結合を表す。

先にリストされた基及び残基は合わされて炭素鎖及び環等から構成される一層複雑な構造を形成し得る。

一般式(1)の化合物は酸基、主としてカルボキシル基、及び/又は塩基性基、例えば、

50

アミノ官能基を有してもよい。それ故、一般式(1)の化合物は内部塩として、医薬上使用できる無機酸、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、スルホン酸又は有機酸(例えば、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸又は酢酸)との塩として、又は医薬上使用できる塩基、例えば、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の水酸化物又は炭酸塩、亜鉛もしくはアンモニウム水酸化物又は有機アミン、例えば、とりわけジエチルアミン、トリエチルアミン、トリエタノールアミンとの塩として生じてもよい。

【0089】

本明細書に使用される“医薬上許される塩”は親化合物がその酸塩又は塩基塩をつくることにより変性される開示された化合物の誘導体を表す。医薬上許される塩の例として、塩基性残基、例えば、アミンの鉱酸塩又は有機酸塩；酸性残基、例えば、カルボン酸のアルカリ塩又は有機塩等が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、このような塩として、アンモニア、L-アルギニン、ベタイン、ベネタミン、ベンザシン、水酸化カルシウム、コリン、デアノール、ジエタノールアミン(2,2'-イミノビス(エタノール))、ジエチルアミン、2-(ジエチルアミノ)-エタノール、2-アミノエタノール、エチレンジアミン、N-エチル-グルカミン、ヒドラバミン、1H-イミダゾール、リシン、水酸化マグネシウム、4-(2-ヒドロキシエチル)-モルホリン、ピペラジン、水酸化カリウム、1-(2-ヒドロキシエチル)-ピロリジン、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン(2,2',2"-ニトリロトリス(エタノール))、トロメタミン、水酸化亜鉛、酢酸、2,2-ジクロロ-酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、2,5-ジヒドロキシ安息香酸、4-アセトアミド-安息香酸、(+)-ショウノウ酸、(+)-ショウノウ-10-スルホン酸、炭酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラミン酸、デカン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸、エチレンジアミンテトラ酢酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、D-グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、D-グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、2-オキシ-グルタル酸、グリセロリン酸、グリシン、グリコール酸、ヘキサ酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、イソ酪酸、DL-乳酸、ラクロピオン酸、ラウリン酸、リシン、マレイン酸、(-)-L-リンゴ酸、マロン酸、DL-マンデル酸、メタンスルホン酸、ガラクトール酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オクタン酸、オレイン酸、オロト酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸(エンボン酸)、リン酸、プロピオン酸、(-)-L-ピログルタミン酸、サリチル酸、4-アミノ-サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、(+)-L-酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸及びウンデシレン酸からの塩が挙げられる。更なる医薬上許される塩がアルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛等のような金属からのカチオンで生成し得る(またPharmaceutical salts, Berge, S.M.ら著, J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19を参照のこと)。

【0090】

本発明の医薬上許される塩は塩基性部分又は酸性部分を含む親化合物から通常の化学方法により合成し得る。一般に、このような塩はこれらの化合物の遊離酸又は塩基形態を水又はエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、もしくはアセトニトリルのような有機希釈剤、或いはこれらの混合物中で十分な量の適当な塩基又は酸と反応させることにより調製し得る。

先に述べたように、式(1)の化合物はこれらの塩、特に医薬上の使用のために、これらの生理学上かつ薬理学上許される塩に変換されてもよい。これらの塩は一方で無機酸又は有機酸との式(1)の化合物の生理学上かつ薬理学上許される酸付加塩の形態であってもよい。他方で、式(1)の化合物はまた無機塩基との反応により対イオンとしてのアルカリ金属又はアルカリ土類金属カチオンとの生理学上かつ薬理学上許される塩に変換されてもよい。酸付加塩は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、酢酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸、酒石酸又はマレイン酸を使用して調製されてもよい。また、上記酸の混合物を使用することが可能である。式(1)の化合物のアルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩はアルカリ金属及びアルカリ土類金属の水酸化物及びこれら

10

20

30

40

50

の水素化物を使用して調製されることが好ましく、これらの中でアルカリ土類金属、特にナトリウム及びカリウムの水酸化物及び水素化物が好ましく、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムが特に好ましい。

所望により、一般式 (1) の化合物はこれらの塩、特に医薬上の使用のために、無機酸又は有機酸との薬理学上許される酸付加塩に変換されてもよい。好適な酸として、例えば、コハク酸、臭化水素酸、酢酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、乳酸、リン酸、塩酸、硫酸、酒石酸又はクエン酸が挙げられる。また、上記酸の混合物を使用することが可能である。

詳しく示されない限り、明細書及び特許請求の範囲中で、所定の化学式又は名称は互変異性体並びに全ての立体異性体、光学異性体及び幾何異性体（例えば、鏡像体、ジアステレオマー、E/Z 異性体等）及びこれらのラセミ体だけでなく、別々の鏡像体の異なる比率の混合物、ジアステレオマーの混合物、又は以上の形態のいずれかの混合物（このような異性体及び鏡像体が存在する場合）だけでなく、これらの医薬上許される塩を含む、塩及びこれらの溶媒和物、例えば、遊離化合物の溶媒和物又はその化合物の塩の溶媒和物を含む水和物を含むべきである。

【0091】

それ故、本発明は当該化合物、必要により個々の光学異性体、個々の鏡像体の混合物又はラセミ体の形態、互変異性体の形態だけでなく、遊離塩基又は薬理学上許される酸との相当する酸付加塩、例えば、ハロゲン化水素酸、例えば、塩酸もしくは臭化水素酸又は有機酸、例えば、シュウ酸、フマル酸、ジグリコール酸もしくはメタンスルホン酸との酸付加塩の形態に関する。

本発明の化合物は必要によりラセミ体として生じてもよいが、それらはまた純粋な鏡像体/ジアステレオマーとして得られてもよい。

本発明は当該化合物、必要により個々の光学異性体、個々の鏡像体の混合物又はラセミ体の形態、互変異性体の形態だけでなく、遊離塩基又は薬理学上許される酸との相当する酸付加塩、例えば、ハロゲン化水素酸、例えば、塩酸もしくは臭化水素酸又は有機酸、例えば、シュウ酸、フマル酸、ジグリコール酸もしくはメタンスルホン酸との酸付加塩の形態に関する。

本発明の式 (1) の化合物は前記意味を有するが、特に HET、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 L_1 、E、G、Z、A、m 及び n により特定される好ましい実施態様は夫々の場合に互いに独立に選ばれる。

治療上の適用

上記例示物質が以下に概説される結合アッセイを使用してCCR2への結合について試験された。

【0092】

細胞培養:

THP-1 細胞（ヒト急性単球白血病細胞）を保湿インキュベーター中で標準化条件下で37及び5% CO₂ で培養した。THP-1 細胞をRPMI 1640 培地（ギブコ21875）（1% MEM-NEAA（ギブコ11140）、2 mM L-グルタミン、1.5 g/L 重炭酸ナトリウム、4.5 g/L グルコース、10 mM HEPES 及び1.0 mM ピルビン酸ナトリウム、90%；10%ウシ胎児血清（FCS ギブコ10500-064）を含む）中で培養した。

膜をTHP-1 細胞から調製した。THP-1 細胞を4 で10分間にわたって300xg で遠心分離した。細胞ペレットを食塩加リン酸緩衝液（PBS、10 μM Pefabloc及びプロテアーゼインヒビター混合物 'complete'、ベーリンガー・マンハイム（1錠剤/50 ml）を含む）中で80 細胞/mlの濃度まで再懸濁させた。その膜調製を細胞を“窒素ポンペ”（パール・インストルメント）中で窒素分解（50パールで、1時間にわたって）により分断することにより行なった。細胞デブリを遠心分離（4 で1分間にわたって800xg）により除去した。上澄みを4 で30分間にわたって80000xg で遠心分離して細胞膜を沈降させた。通常50 mg のタンパク質（ブラッドフォードアッセイ）を1x10⁹細胞から得た。膜を25 mM HEPE

10

20

30

40

50

S、25 mM MgCl₂、1 mM CaCl₂、10 % グリセリン中の-80 °C におけるアリコート中の貯蔵のために25 mM HEPES、25 mM MgCl₂、1 mM CaCl₂、10 %グリセリン中で再懸濁させ、-80 °C で貯蔵した。

受容体膜結合アッセイ

パーキン・エルマー-NEX 332 Jod 125 MCP-1, 原液: 2200 Ci/ミリモルをアッセイ緩衝液2000 μl に溶解し、-20 °C で貯蔵した。THP-1 膜を25 mM HEPES, pH 7.2; 5 mM MgCl₂; 0.5 mM CaCl₂; 0.2 % BSA アッセイ緩衝液で2.5 μg/15 μlの濃度に調節した。アメーシャム・バイオサイエンスPVT-WGA ビーズ (RPNQ0001) をアッセイ緩衝液で0.24 mg/30 μlの濃度に調節した。膜-ビーズ-懸濁液の調製のために、膜及びビーズを1:2 の比で室温で30分間にわたって回転 (60 rpm) 下でインキュベートした。試験化合物を100 % DMSO 中10 mMの濃度まで溶解し、更に100 % DMSOで1 mMまで希釈する。全ての追加の化合物希釈液をアッセイ緩衝液、最終1% DMSOで得た。化合物、膜-ビーズ-懸濁液及び [¹²⁵I]MCP-1 (約25000 cpm/10 μl) をインキュベートした。結合放射能を8時間後にシンチレーションカウンターにより測定した。試験化合物のアフィニティー (解離定数hKi)の測定を“easy sys”プログラム (これは質量作用の法則 (Schittkowski K. (1994), Numerische Mathematik, 68巻, 129-142)に基づく) を使用して実験データの反復フィッティングにより計算する。

10

参考例の全てがこのアッセイで10 μM 以下の活性を有することがわかった。

【 0 0 9 3 】

【表 1】

実施例	hKi [nM]
1	15
2	507
3	3693
4	1088
5	4170
6	1642
7	27
8	11
9	2155
10	14
11	2156
12	1102
13	739
14	1613
15	732
16	1513
17	1049
18	331
19	3617
20	480
21	4414
22	3790
23	455
24	1299
25	657
26	1968
27	661
28	3685
29	241
30	1360
31	1712
32	3605
33	2106
34	4252
35	2859
36	1273
37	18
38	168
39	49
40	304
41	432
42	230
43	49

実施例	hKi [nM]
44	3920
45	1171
46	1174
47	1096
48	159
49	161
50	451
51	405
52	270
53	172
54	636
55	235
56	1022
57	189
58	4242
59	42
60	5
61	309
62	590
63	4
64	13
65	16
66	22
67	21
68	50
69	62
70	3564
71	2098
72	104
73	52
74	552
75	657
76	3403
77	410
78	1251
79	925
80	101
81	2324
82	203
83	698
84	41
85	5

10

20

30

40

【 0 0 9 4 】

【表 2】

実施例	hKi [nM]
62a	566
62b	357
62c	351
62d	305
62e	419
62f	9558
62g	538
62h	983
62i	184
62j	516
62k	12
62l	1382
62m	300
62n	192
62o	1078
62p	119
62q	780
62r	411
62s	5144
62t	17
62u	114
62w	54
62y	12

実施例	hKi [nM]
62z	30
62aa	89
62ab	16
62ac	1000
62ad	336
62ae	49
62af	257
62ag	40
62ah	41
62ai	34
62aj	35
62ak	145
62al	128
69a	30
69b	9
69c	28
69d	11
69e	1
69f	17
69g	1300
69h	39
62x	18

10

20

【0095】

【表 3】

実施例	hKi [nM]
62am	12
62an	12
69i	4
69j	1
69k	29
69l	14
69m	16
69n	24
69o	10
69p	6
69q	0.7
69r	7

実施例	hKi [nM]
69s	8
69t	2
69u	3
69w	5
69x	0.7
69y	7
69z	13
69ab	37
69ac	96

30

40

【0096】

CCR2に有効に結合する式(1)により記載された物質の能力に基づいて、或る範囲の治療上の適用が考えられる。本発明は本発明の少なくとも一種のCCR2アンタゴニストを使用して、当業界で知られており、又は本明細書に記載されたような、細胞、組織、器官、動物、又は患者における、少なくとも一種のMCP-1関連疾患の変調又は治療方法を提供する。

50

また、本発明は細胞、組織、器官、動物、又は患者における少なくとも一種のMCP-1 関連疾患（悪性疾患、代謝性疾患、免疫もしくは炎症関連疾患、心血管疾患、感染性疾患、又は神経疾患の少なくとも一種を含むが、これらに限定されない）の変調又は治療方法を提供する。このような症状は細胞付着及び/又は血管形成により媒介される疾患又は症状から選ばれるが、これらに限定されない。このような疾患又は症状として、免疫障害又は疾患、心血管障害又は疾患、感染性、悪性及び/又は神経の障害又は疾患、或いはその他の既知もしくは特定のMCP-1 関連症状が挙げられる。特に、CCR2 アンタゴニストは炎症を伴う疾患、例えば、COPD、血管形成、例えば、眼の疾患及び腫瘍疾患、組織改造、例えば、再発狭窄症、及び或る種の細胞型の増殖、特に上皮細胞癌腫及び扁平細胞癌腫の治療に有益である。特別な指示として、アテローム硬化症、再発狭窄症、癌転移、慢性関節リウマチ、糖尿病性網膜症及び黄斑変性の治療における使用が挙げられる。アンタゴニストはまた種々の繊維疾患、例えば、特発性肺繊維症、糖尿病性腎症、肝炎、及び肝硬変の治療に有益であり得る。こうして、本発明は本発明の少なくとも一種のCCR2アンタゴニストを使用して、当業界で知られており、又は本明細書に記載されたような、細胞、組織、器官、動物、又は患者における、少なくとも一種のCCR2関連疾患の変調又は治療方法を提供する。特別な指示が以下に説明される。

10

【0097】

肺疾患

本発明はまた細胞、組織、器官、動物、又は患者における少なくとも一種の悪性疾患（肺炎；肺膿瘍；ダスト、ガス、又はミストの形態の薬剤により生じられる職業性肺疾患；喘息、閉塞性線維性細気管支炎、呼吸不全、過敏性肺炎（外因性アレルギー性肺炎）、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、及び薬物反応を含む肺の過敏性疾患；成人呼吸困難症候群(ARDS)、グッドパスチャー症候群、慢性閉塞性気道疾患(COPD)、特発性間質性肺疾患、例えば、特発性肺繊維症及びサルコイドーシス、落屑性間質性肺炎、急性間質性肺炎、呼吸器の気管支炎関連間質性肺炎、器質化肺炎を伴う特発性閉塞性細気管支炎、リンパ球性間質性肺炎、ランゲルハンス細胞肉芽腫症、特発性肺血鉄症；急性気管支炎、肺炎、タンパク症、気管支拡張症、胸膜疾患、アテレクターゼ、臍のう胞性繊維症、及び肺の腫瘍、並びに肺気腫の少なくとも一種を含むが、これらに限定されない）の変調又は治療方法を提供する。

20

悪性疾患

本発明はまた細胞、組織、器官、動物、又は患者における少なくとも一種の悪性疾患（白血病、急性白血病、急性リンパ芽球性白血病 (ALL)、B細胞、T細胞又はFAB ALL、急性骨髄性白血病 (AML)、慢性骨髄性白血病 (CML)、慢性リンパ性白血病 (CLL)、有毛細胞性白血病、骨髄形成異常症候群 (MDS)、リンパ腫、ホジキン病、悪性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、パーキットリンパ腫、多発性ミエローマ、カポージ肉腫、結腸直腸癌、膵臓癌、腎臓細胞癌、乳癌、鼻咽頭癌、悪性組織細胞腫、悪性のパラネオプラスチック症候群/カルシウム過剰血、充実性腫瘍、腺癌、扁平細胞癌、肉腫、悪性メラノーマ、特に転移性メラノーマ、血管腫、転移性疾患、癌関連骨吸収、癌関連骨痛等の少なくとも一種を含むが、これらに限定されない）の変調又は治療方法を提供する。

30

【0098】

免疫関連疾患

本発明はまた細胞、組織、器官、動物、又は患者における少なくとも一種の免疫関連疾患（慢性関節リウマチ、若年性慢性関節リウマチ、全身発症若年性慢性関節リウマチ、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、胃潰瘍、セロネガティブ関節炎、骨関節炎、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、全身性エリテマトーデス、坑リン脂質症候群、視神経炎、特発性肺繊維症、全身性脈管炎/ウェーグナー肉芽腫症、サルコイドーシス、精管還元術、アトピー性疾患、喘息、アレルギー性鼻炎、湿疹、アレルギー性接触皮膚炎、アレルギー性結膜炎、過敏性肺炎、移植片、器官移植片拒絶、移植片対宿主疾患、全身性炎症反応症候群、敗血症症候群、グラム陽性敗血症、グラム陰性敗血症、培養陰性敗血症、菌類敗血症、好中球減少性発熱、尿路性敗血症、髄膜炎球菌菌血症、外傷性出血、火傷、イオン化放射線暴露、

40

50

急性膵臓炎、成人呼吸困難症候群、慢性関節リウマチ、アルコール誘発肝炎、慢性炎症性疾患、サルコイドーシス、クローン病、鎌状細胞貧血、糖尿病、ネフローゼ、アトピー性疾患、過敏反応、アレルギー性鼻炎、枯草熱、多年性鼻炎、結膜炎、子宮内膜症、喘息、蕁麻疹、全身性アナフィラキシー、皮膚炎、悪性貧血、溶血性疾患、血小板減少、あらゆる器官又は組織の移植片拒絶、腎臓移植片拒絶、心臓移植片拒絶、肝臓移植片拒絶、膵臓移植片拒絶、肺移植片拒絶、骨髄移植片 (BMT) 拒絶、皮膚同種移植片拒絶、軟骨移植片拒絶、骨移植片拒絶、小腸移植片拒絶、胎児胸腺移植片拒絶、上皮小体移植片拒絶、あらゆる器官又は組織の異種移植片拒絶、同種移植片拒絶、坑受容体過敏反応、グレーブス病、レーノー病、B型インスリン耐性糖尿病、喘息、重症筋無力症、抗体媒介細胞傷害、IU型過敏反応、全身性エリテマトーデス、POEMS 症候群 (多発神経障害、臓器肥大、内分泌障害、モノクローナル免疫グロブリン症、及び皮膚変化症候群)、多発神経障害、臓器肥大、内分泌障害、モノクローナル免疫グロブリン症、皮膚変化症候群、坑リン脂質症候群、天疱瘡、硬皮症、混合結合組織疾患、特発性アジソン病、真性糖尿病、慢性活動性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、白斑、脈管炎、後MI心臓切開症候群、IV型過敏症、接触皮膚炎、過敏性肺炎、同種移植片拒絶、細胞内生物のための肉芽腫、薬物感受性、特発性代謝障害、ウィルソン病、血色素症、アルファ-1-アンチトリプシン欠乏、糖尿病性網膜症、橋本甲状腺炎、骨多孔症、視床下部-下垂体-副腎皮質系評価、原発性胆汁性肝硬変、甲状腺炎、脳脊髄炎、悪液質、膵のう胞性繊維症、新生児慢性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、家族性血球貪食性リンパ組織球症、皮膚症状、乾癬、脱毛症、ネフローゼ症候群、腎炎、糸球体腎炎、急性腎不全、血液透析、尿毒症、毒性、子かん前症、OKT3療法、坑-CD3療法、サイトカイン療法、化学療法、放射線療法 (例えば、無力症、貧血、悪液質等を含むが、これらに限定されない)、慢性サリチレート中毒等の少なくとも一種を含むが、これらに限定されない)の変調又は治療方法を提供する。

10

20

30

40

50

【0099】

心血管疾患

本発明はまた細胞、組織、器官、動物、又は患者における少なくとも一種の心血管疾患 (心臓性25気絶症候群、心筋梗塞、鬱血性心不全、卒中、虚血性卒中、出血、動脈硬化、アテローム硬化症、再発狭窄症、糖尿病性動脈硬化疾患、高血圧、動脈高血圧、腎血管性高血圧、失神、ショック、心血管系の梅毒、心不全、肺性心、原発性肺高血圧、心臓不整脈、心房異所性ビート、心房粗動、心房細動 (持続型又は発作性)、後灌流症候群、心肺バイパス炎症反応、多源性心房頻拍、規則的狭QRS 頻拍、特殊不整脈、心室細動、His 束不整脈、房室ブロック、脚ブロック、心筋虚血障害、冠状動脈疾患、狭心症、心筋梗塞、心筋症、拡張鬱血性心筋症、拘束型心筋症、心臓弁疾患、心内膜炎、心膜疾患、心臓腫瘍、大動脈瘤及び末梢動脈瘤、大動脈剥離、大動脈の炎症、腹部大動脈及びその枝の閉塞、末梢血管障害、閉塞性動脈障害、末梢アテローム硬化性疾患、閉塞性血栓血管炎、機能性末梢動脈障害、レイノー現象及びレイノー病、先端チアノーゼ、先端紅痛症、静脈疾患、静脈血栓症、静脈瘤、動静脈フィステル、リンパ浮腫、脂肪性浮腫、不安定アンギーナ、再灌流障害、ポストポンプ症候群、虚血-再灌流障害等の少なくとも一種を含むが、これらに限定されない)の変調又は治療方法を提供する。このような方法は必要により少なくとも一種のCCR2アンタゴニストを含む有効量の組成物又は医薬組成物をこのような変調、治療又は療法を要する細胞、組織、器官、動物、又は患者に投与することを含み得る。

【0100】

神経疾患

本発明はまた細胞、組織、器官、動物、又は患者における少なくとも一種の神経疾患 (炎症性の痛み、慢性の痛み、神経痛、例えば、下部背中痛、腰痛、脚痛、非ヘルペス神経痛、後ヘルペス神経痛、糖尿病性神経障害、神経損傷誘発痛、後天性免疫不全症候群 (AIDS) 関連神経痛、頭部トラウマ、毒素及び化学療法により生じた神経損傷、四肢切断後遺痛、多発性硬化症、歯根剥離、痛みのあるトラウマ性単神経障害、痛みのある多発神経障害、視床痛症候群、後卒中痛、中枢神経系損傷、術後痛、手根管症候群、三叉神経痛、乳房切除後症候群、開胸術後症候群、断端痛、反復運動痛、神経痛関連痛覚過敏及び異痛、ア

アルコール中毒及びその他の薬物誘発痛；神経変性疾患、多発性硬化症、片頭痛、AIDS複合痴呆、脱髄症、例えば、多発性硬化症及び急性横断性脊髄炎；錘体外路疾患及び小脳疾患、例えば、皮質脊髄系の病変；基底核の疾患又は小脳疾患；運動過剰の運動障害、例えば、ハンチントン舞蹈病及び老人舞蹈病；薬物誘発運動障害、例えば、CNSドーパミン受容体をブロックする薬物により誘発されるもの；運動機能減退の運動障害、例えば、パーキンソン病；進行性核上麻痺；小脳の構造病変；脊髄小脳変性、例えば、脊髄性運動失調、フリードライヒ運動失調、皮質小脳変性、多系変性 (Mencel, Dejerine-Thomas, Shi-Dra ger, 及びMachado-Joseph)；全身障害 (レフスム病、 -リポタンパク欠損症、運動失調、毛細血管拡張、及びミトコンドリア多系障害)；脱髄コア疾患、例えば、多発性硬化症、急性横断性脊髄炎；及び運動単位の障害、例えば、神経性筋萎縮 (前角細胞変性、例えば、筋萎縮性側索硬化症、乳児性脊髄性筋萎縮及び若年性脊髄性筋萎縮)；アルツハイマー病；中年のダウン症候群；拡散性レービー体疾患；レービー体型の老人痴呆；ウェルニッケ-コルサコフ症候群；慢性アルコール中毒；クロイツフェルト-ヤコブ病；亜急性硬化性汎脳炎、ハレルフォルデン-スパッツ病；並びに拳闘家痴呆等の少なくとも一種を含むが、これらに限定されない)の変調又は治療方法を提供する。

10

【0101】

線維症

上記症状及び疾患に加えて、本発明はまた種々の病因の線維症、例えば、肝臓線維症 (アルコール誘発肝硬変、ウイルス誘発肝硬変、自己免疫誘発肝炎を含むが、これらに限定されない)；肺線維症 (硬皮症、特発性肺線維症を含むが、これらに限定されない)；腎臓線維症 (硬皮症、糖尿病性腎炎、糸球体腎炎、狼瘡腎炎を含むが、これらに限定されない)；皮膚線維症 (硬皮症、肥大性瘢痕形成及びケロイド瘢痕形成、火傷を含むが、これらに限定されない)；骨髄線維症；神経線維腫症；線維腫；間質性線維症；及び外科手術から生じる線維付着を変調又は治療する方法を提供する。

20

本発明はまた細胞、組織、器官、動物、又は患者における少なくとも一種の傷、外傷もしくは組織損傷又はこれらから生じ、もしくはこれらに関連する慢性症状 (体の損傷又は手術 (胸、腹部、頭部、又は口の手術を含む) と関連する外傷の少なくとも一種を含むが、これらに限定されない) の変調又は治療方法を提供し、またその傷は無菌の傷、挫傷、切開傷、裂傷、非穿通創、開放創、穿通創、穿孔創、刺創、敗血症性傷、梗塞及び皮下傷からなる群から選ばれ、又はその傷は虚血性潰瘍、とこずれ、フィステル、重度の虫さされ、火傷及びドナー部位傷からなる群から選ばれ、又はその傷はアフタ性傷、外傷又はヘルペス関連傷である。ドナー部位の傷は、例えば、生体の一部から生体の別の部分への堅い組織の除去と関連して、例えば、移植と関連して生じる傷である。このような手術から生じる傷は極めて痛みがあり、それ故、改善された治療が最も有益である。傷線維症はまたCCR2アンタゴニスト治療を受け易い。何とならば、傷領域を侵食する最初の細胞が好中球であり、マクロファージにより活性化される単球がそれに続くからである。マクロファージはそれらがまた病原生物の食作用及び組織デブリの浄化の原因になる点で有効な傷治療に必須であると考えられる。更に、それらは治療プロセスのその後のイベントに関係する多くの因子を放出する。マクロファージはコラーゲンの生成を開始する繊維芽細胞を引き付ける。殆ど全ての組織修復プロセスは早期の結合組織形成を含み、これの刺激及びその後のプロセスは組織治療を改善するが、結合組織及びコラーゲンの過剰生成は非弾性及び低酸素と特徴づけられる線維性組織をもたらし得る。本発明のCCR2アンタゴニストは創傷治療のこのような続発症を変調、治療又は予防する方法に使用し得る。

30

40

【0102】

CCR2アンタゴニストのその他の治療上の使用

本発明はまた細胞、組織、器官、動物、又は患者における少なくとも一種の感染性疾患 (急性又は慢性の細菌感染症、急性及び慢性の寄生プロセス又は感染プロセス (細菌、ウイルス及び菌類の感染症を含む)、HIV感染症、HIV神経障害、髄膜炎、肝炎 (A型、B型又はC型等)、敗血症性関節炎、腹膜炎、肺炎、喉頭蓋炎、e. coli 0157:h7、溶血尿毒症症候群/血小板溶解性減少性紫斑病、マラリア、出血性デング熱、リー

50

シュマニア症、らい病、トキシックショック症候群、ストレプトコッカス筋炎、ガス壊疽、結核、マイコバクテリウム・アビウム・イントラセルラーレ、ニューモシステイス・カリニ肺炎、骨盤炎症性疾患、睾丸炎、エピディディミティス、レジオネラ、ライム病、インフルエンザ a、エプスタイン・パールウイルス、ウイルス関連血球貪食症候群、ウイルス性脳炎、無菌性髄膜炎等の少なくとも一種を含むが、これらに限定されない)を変調又は治療する方法を提供する。

本発明のあらゆる方法が少なくとも一種のCCR2アンタゴニストを含む有効量の組成物又は医薬組成物をこのような変調、措置又は治療を要する細胞、組織、器官、動物又は患者に投与することを含み得る。

ヒトの治療に有益であることの他に、これらの化合物はまた伴侶動物、外来動物及び家畜動物(哺乳類、げっ歯類等を含む)の獣医措置に有益である。

【0103】

組み合わせ

式(1)の化合物はそれら自体で、又は本発明の式(1)のその他の活性物質と連係して使用されてもよい。所望により、式(1)の化合物はまたその他の薬理学上活性な物質と組み合わせ使用されてもよい。この目的のために、例えば、2-アドレノレセプターアゴニスト(短期作用及び長期作用ベータミメックス)、抗コリン作用薬(短期作用及び長期作用)、抗炎症性ステロイド(経口及び局所コルチコステロイド)、クロモグリケート、メチルキサンチン、解離グルココルチコイドミメックス、PDE3インヒビター、PDE4-インヒビター、PDE7-インヒビター、LTD4アンタゴニスト、EGFR-インヒビター、ドーパミンアゴニスト、スタチン、PAFアンタゴニスト、リポキシンA4誘導体、FPRL1モジュレーター、LTB4-受容体(BLT1, BLT2)アンタゴニスト、ヒスタミンH1受容体アンタゴニスト、ヒスタミンH4受容体アンタゴニスト、二重ヒスタミンH1/H3-受容体アンタゴニスト、PI3-キナーゼインヒビター、非受容体チロシンキナーゼのインヒビター、例えば、LYN、LCK、SYK(脾臓チロシンキナーゼインヒビター)、ZAP-70、FYN、BTK又はITK、MAPキナーゼのインヒビター、例えば、p38、ERK1、ERK2、JNK1、JNK2、JNK3又はSAP、NF-カッパー-Bシグナリング経路のインヒビター、例えば、IKK2キナーゼインヒビター、iNOSインヒビター(誘導亜酸化窒素シンターゼインヒビター)、MRP4インヒビター、ロイコトリエンアンタゴニスト、ロイコトリエン生合成インヒビター、例えば、5-リポキシゲナーゼ(5-LO)インヒビター、cPLA2インヒビター、ロイコトリエンA4ヒドロラーゼインヒビター又はFLAPインヒビター、非ステロイド抗炎症薬(NSAID)(COX-2インヒビターを含む)、CRTH2アンタゴニスト、DP1-受容体モジュレーター、トロンボキサン受容体アンタゴニスト、CCR1アンタゴニスト、CCR4アンタゴニスト、CCR5アンタゴニスト、CCR6アンタゴニスト、CCR7アンタゴニスト、CCR8アンタゴニスト、CCR9アンタゴニスト、CCR10アンタゴニスト、CCR11アンタゴニスト、CXCR1アンタゴニスト、CXCR2アンタゴニスト、CXCR3アンタゴニスト、CXCR4アンタゴニスト、CXCR5アンタゴニスト、CXCR6アンタゴニスト、CX3CR1アンタゴニスト、ニューロキニン(NK1, NK2)アンタゴニスト、スフィンゴシン1-ホスフェート受容体モジュレーター、スフィンゴシン1-ホスフェートリアーゼインヒビター、アデノシン受容体モジュレーター、例えば、A2a-アゴニスト、プリン作用受容体のモジュレーター、例えば、P2X7インヒビター、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)アクチベーター、ブラジキニン(BK1, BK2)アンタゴニスト、TACEインヒビター、PPARガンマモジュレーター、Rho-キナーゼインヒビター、インターロイキン1-ベータ変換酵素(ICE)インヒビター、Toll様受容体(TLR)モジュレーター、HMG-CoA還元酵素インヒビター、VLA-4アンタゴニスト、ICAM-1インヒビター、SHIPアゴニスト、GABAa受容体アンタゴニスト、

【0104】

ENaC-インヒビター、メラノコルチン受容体(MC1R, MC2R, MC3R, MC4R, MC5R)モジュレーター、CGRPアンタゴニスト、エンドセリンアンタゴニスト、TNFアルファアンタゴニスト、抗-TNF抗体、抗-GM-CSF抗体、抗CD46抗体、抗IL-1抗体、抗IL-2抗体、抗IL-4抗体、抗IL-5抗体、抗IL-13抗体、抗IL-4/IL-13抗体、抗TSLP抗体、抗OX40抗体、ムコレグジュレーター、免疫治療薬、気道の膨化に対する化合物、咳に対する化合物、抗ウイルス薬

10

20

30

40

50

、オピエート受容体アゴニスト、カンナビオノイドアゴニスト、ナトリウムチャンネルブロッカー、N型カルシウムチャンネルブロッカー、セロトニン作用及びノルアドレナリン作用モジュレーター、プロトンポンプインヒビター、局所麻酔薬、VR1アゴニスト及びアンタゴニスト、ニコチンアセチルコリン受容体アゴニスト、P2X3受容体アンタゴニスト、NGFアゴニスト及びアンタゴニスト、NMDAアンタゴニスト、カリウムチャンネルモジュレーター、GABAモジュレーター、セロトニン作用及びノルアドレナリン作用モジュレーター、坑片頭痛薬の中から選ばれた活性物質を使用することが好ましい。また、本発明は3種の活性物質の組み合わせを含み、夫々が上記カテゴリーの化合物の一種から選ばれる。前記リストは限定の特徴を有しないと考えられる。

使用されるベータミメチックスはアルブテロール、バムブテロール、ビトルテロール、プロキサテロール、カルブテロール、クレンブテロール、フェノテロール、ホルモテロール、アルホルモテロール、ジンテロール、ヘキサプレナリン、イブテロール、イソエタリン、イソプレナリン、レボサルブタモール、マブテロール、メルアドリン、メタプロテレノール、オルシプレナリン、ピルブテロール、プロカテロール、レプロテロール、リミテロール、リトドリン、サルメテロール、サルメファモール、ソテレノール、スルホンテロール、チアラミド、テルブタリン、トルブテロール、CHF-1035、HOKU-81、KUL-1248、3-(4-{6-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチルアミノ]-ヘキシルオキシ}-ブチル)-ベンジル-スルホンアミド、5-[2-(5,6-ジエチル-インダン-2-イルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル]-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン、4-ヒドロキシ-7-[2-[[2-[[3-(2-フェニルエトキシ)プロピル]スルホニル]エチル]-アミノ]エチル]-2(3H)-

ベンゾチアゾロン、1-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-[4-(1-ベンゾイミダゾリル)-2-メチル-2-ブチルアミノ]エタノール、1-[3-(4-メトキシベンジル-アミノ)-4-ヒドロキシフェニル]-2-[4-(1-ベンゾイミダゾリル)-2-メチル-2-ブチルアミノ]エタノール、
 【 0 1 0 5 】
 1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2-[3-(4-N,N-ジメチルアミノフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2-[3-(4-n-ブチルオキシフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2-{4-[3-(4-メトキシフェニル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-2-メチル-2-ブチルアミノ}エタノール、5-ヒドロキシ-8-(1-ヒドロキシ-2-イソプロピルアミノブチル)-2H-1,4-ベンゾキサジン-3-(4H)-オン、1-(4-アミノ-3-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-2-tert.-ブチルアミノ)エタノール、6-ヒドロキシ-8-{1-ヒドロキシ-2-[2-(4-メトキシ-フェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-エチル}-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン、6-ヒドロキシ-8-{1-ヒドロキシ-2-[2-(4-フェノキシ-酢酸)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-エチル}-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン、8-{2-[1,1-ジメチル-2-(2,4,6-トリメチルフェニル)-エチルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン、6-ヒドロキシ-8-{1-ヒドロキシ-2-[2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-エチル}-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン、6-ヒドロキシ-8-{1-ヒドロキシ-2-[2-(4-イソプロピル-フェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-エチル}-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン、8-{2-[2-(4-エチル-フェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン、8-{2-[2-(4-エトキシ-フェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン、4-(4-{2-[2-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-2-メチル-プロピル}-フェノキシ)-酪酸、8-{2-[2-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン及び1-(4-エトキシ-カルボニルアミノ-3-シアノ-5-フルオロフェニル)-2-(tert.-ブチルアミノ

10
20
30
40
50

)エタノール(必要によりこれらのラセミ体、鏡像体、ジアステレオマーの形態また必要によりこれらの薬理学上許される酸付加塩、溶媒和物又は水和物の形態であってもよい)の中から選ばれた化合物であることが好ましい。

【0106】

ベータミメチックスはバンブテロール、ビトルテロール、カルブテロール、クレンブテロール、フェノテロール、ホルモテロール、ヘキサプレナリン、イブテロール、ピルブテロール、プロカテロール、レプロテロール、サルメテロール、スルホンテロール、テルブタリン、トルブテロール、3-(4-{6-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチルアミノ]-ヘキシルオキシ}-ブチル)-ベンゼンスルホンアミド、5-[2-(5,6-ジエチル-インダン-2-イルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル]-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン、4-ヒドロキシ-7-[2-{[2-{[3-(2-フェニルエトキシ)プロピル]スルホニル}エチル]-アミノ}エチル]-2(3H)-ベンゾチアゾロン、1-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-[4-(1-ベンゾイミダゾリル)-2-メチル-2-ブチルアミノ]エタノール、1-[3-(4-メトキシベンジル-アミノ)-4-ヒドロキシフェニル]-2-[4-(1-ベンゾイミダゾリル)-2-メチル-2-ブチルアミノ]エタノール、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2-[3-(4-N,N-ジメチルアミノフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2-[3-(4-n-ブチルオキシフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2-{4-[3-(4-メトキシフェニル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-2-メチル-2-ブチルアミノ}エタノール、5-ヒドロキシ-8-(1-ヒドロキシ-2-イソプロピルアミノブチル)-2H-1,4-ベンゾキサジン-3-(4H)-オン、1-(4-アミノ-3-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-2-tert.-ブチルアミノ]エタノール、6-ヒドロキシ-8-{1-ヒドロキシ-2-[2-(4-メトキシ-フェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-エチル}-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン、6-ヒドロキシ-8-{1-ヒドロキシ-2-[2-(4-フェノキシ-酢酸)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-エチル}-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン、8-{2-[1,1-ジメチル-2-(2,4,6-トリメチルフェニル)-エチルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン、6-ヒドロキシ-8-{1-ヒドロキシ-2-[2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-エチル}-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン、6-ヒドロキシ-8-{1-ヒドロキシ-2-[2-(4-イソプロピル-フェニル)-1,1ジメチル-エチルアミノ]-エチル}-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン、8-{2-[2-(4-エチル-フェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン、8-{2-[2-(4-エトキシ-フェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン、4-(4-{2-[2-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-2-メチル-プロピル}-フェノキシ)-酪酸、8-{2-[2-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン及び1-(4-エトキシカルボニルアミノ-3-シアノ-5-フルオロフェニル)-2-(tert.-ブチルアミノ)エタノール(必要によりこれらのラセミ体、鏡像体、ジアステレオマーの形態また必要によりこれらの薬理学上許される酸付加塩、溶媒和物又は水和物の形態であってもよい)の中から選ばれることが好ましい。

【0107】

特に好ましいベータミメチックスはフェノテロール、ホルモテロール、サルメテロール、3-(4-{6-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチルアミノ]-ヘキシルオキシ}-ブチル)-ベンゼンスルホンアミド、5-[2-(5,6-ジエチル-インダン-2-イルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル]-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン、1-[3-(4-メトキシベンジル-アミノ)-4-ヒドロキシフェニル]-2-[4-(1-ベンゾイミダゾリル)-2-メチル-2-ブチルアミノ]エタノール、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-

10

20

30

40

50

イル]-2-[3-(4-N,N-ジメチルアミノフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール、
 1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベン
 ゾキサジン-8-イル]-2-[3-(4-n-ブチルオキシフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]
 エタノール、6-ヒドロキシ-8-{1-ヒドロキシ-2-[2-(4-メトキシ-フェニル)-1,1-ジメチル
 -エチルアミノ]-エチル}-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン、6-ヒドロキシ-8-{1-ヒドロ
 キシ-2-[2-(4-フェノキシ-アセテートエチル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-エチル}-4H-
 ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン、6-ヒドロキシ-8-{1-ヒドロキシ-2-[2-(4-フェノキシ-酢
 酸)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-エチル}-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン、8-{2-[1,
 1-ジメチル-2-(2,4,6-トリメチルフェニル)-エチルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-6-ヒ
 10 ドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン、6-ヒドロキシ-8-{1-ヒドロキシ-2-[2-(4-
 ヒドロキシ-フェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-エチル}-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン
 -3-オン、6-ヒドロキシ-8-{1-ヒドロキシ-2-[2-(4-イソプロピル-フェニル)-1,1-ジメチ
 ル-エチルアミノ]-エチル}-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン、8-{2-[2-(4-エチル-フェ
 ニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4
]オキサジン-3-オン、8-{2-[2-(4-エトキシ-フェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-1-
 ヒドロキシ-エチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン、4-(4-{2-[2-ヒド
 20 ロキシ-2-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エ
 チルアミノ]-2-メチル-プロピル}-フェノキシ)-酪酸、8-{2-[2-(3,4-ジフルオロ-フェニ
 ル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]
 オキサジン-3-オン及び1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2
 -{4-[3-(4-メトキシフェニル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-2-メチル-2-ブチルアミノ}
 エタノール(必要によりこれらのラセミ体、鏡像体、ジアステレオマーの形態また必要に
 よりこれらの薬理学上許される酸付加塩、溶媒和物又は水和物の形態であってもよい)の
 中から選ばれる。

【0108】

これらのベータミメチックスの中で、本発明の特に好ましいものはホルモテロール、サ
 ルメテロール、3-(4-{6-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル-フェニル)
 -エチルアミノ]-ヘキシルオキシ}-ブチル)-ベンゼンスルホンアミド、6-ヒドロキシ-8-{1
 -ヒドロキシ-2-[2-(4-メトキシ-フェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-エチル}-4H-ベ
 30 ンゾ[1,4]オキサジン-3-オン、6-ヒドロキシ-8-{1-ヒドロキシ-2-[2-(エチル 4-フェノ
 キシ-アセテート)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-エチル}-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-
 オン、6-ヒドロキシ-8-{1-ヒドロキシ-2-[2-(4-フェノキシ-酢酸)-1,1-ジメチル-エチル
 アミノ]-エチル}-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン、8-{2-[1,1-ジメチル-2-(2,4,6-ト
 リメチルフェニル)-エチルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]
 オキサジン-3-オン、6-ヒドロキシ-8-{1-ヒドロキシ-2-[2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1,1
 -ジメチル-エチルアミノ]-エチル}-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン、6-ヒドロキシ-8-
 {1-ヒドロキシ-2-[2-(4-イソプロピル-フェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-エチル}-
 4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン、8-{2-[2-(4-エチル-フェニル)-1,1-ジメチル-エチル
 アミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン、8-{2-
 40 [2-(4-エトキシ-フェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-6-ヒド
 ロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン、4-(4-{2-[2-ヒドロキシ-2-(6-ヒドロキシ-3-
 オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-8-イル)-エチルアミノ]-2-メチル-プロ
 ピル}-フェノキシ)-酪酸、8-{2-[2-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-1,1-ジメチル-エチルア
 ミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-6-ヒドロキシ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン及び5-[2-
 (5,6-ジエチル-インダン-2-イルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル]-8-ヒドロキシ-1H-キノリ
 ン-2-オン(必要によりこれらのラセミ体、鏡像体、ジアステレオマーの形態また必要に
 よりこれらの薬理学上許される酸付加塩、溶媒和物又は水和物の形態であってもよい)で
 ある。

本発明によれば、ベータミメチックスの酸付加塩は塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素

10

20

30

40

50

酸塩、硫酸水素塩、リン酸水素塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸水素塩、酢酸塩、安息香酸塩、クエン酸水素塩、フマル酸水素塩、酒石酸水素塩、シュウ酸水素塩、コハク酸水素塩、安息香酸塩及びp-トルエンスルホン酸塩、好ましくは塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸水素塩、リン酸水素塩、フマル酸水素塩及びメタンスルホン酸塩の中から選ばれることが好ましい。上記酸付加塩の中で、塩酸、メタンスルホン酸、安息香酸及び酢酸の塩が本発明によれば特に好ましい。

【0109】

使用される抗コリン作用薬はチオトロピウム塩、オキシトロピウム塩、フルトロピウム塩、イプラトロピウム塩、グリコピロニウム塩、トロスピウム塩、トロペノール 2,2-ジフェニルプロピオネート メトプロミド、スコピン 2,2-ジフェニルプロピオネート メト
10
プロミド、スコピン 2-フルオロ-2,2-ジフェニルアセテート メトプロミド、トロペノール 2-フルオロ-2,2-ジフェニルアセテート メトプロミド、トロペノール 3,3',4,4'-テトラフルオロベンジレート メトプロミド、スコピン 3,3',4,4'-テトラフルオロベンジレート
20
メトプロミド、トロペノール 4,4'-ジフルオロベンジレート メトプロミド、スコピン 4,4'-ジフルオロベンジレートメトプロミド、トロペノール 3,3'-ジフルオロベンジレート
メトプロミド、スコピン 3,3'-ジフルオロベンジレート メトプロミド、トロペノール 9-ヒドロキシ-フルオレン-9-カルボキシレート -メトプロミド、トロペノール 9-フルオロ-フルオレン-9-カルボキシレート -メトプロミド、スコピン 9-ヒドロキシ-フルオレン
-9-カルボキシレート メトプロミド、スコピン 9-フルオロ-フルオレン-9-カルボキシレ
30
ート メトプロミド、トロペノール 9-メチル-フルオレン-9-カルボキシレート メトプロ
ミド、スコピン 9-メチル-フルオレン-9-カルボキシレート メトプロミド、シクロプロピルトロピンベンジレート メトプロミド、シクロプロピルトロピン2,2-ジフェニルプロピ
オネート メトプロミド、シクロプロピルトロピン9-ヒドロキシ-キサンテン-9-カルボキ
シレート メトプロミド、シクロプロピルトロピン9-メチル-フルオレン-9-カルボキシレ
ート メトプロミド、シクロプロピルトロピン9-メチル-キサンテン-9-カルボキシレート
メトプロミド、シクロプロピルトロピン9-ヒドロキシ-フルオレン-9-カルボキシレート
メトプロミド、メチル シクロプロピルトロピン4,4'-ジフルオロベンジレートメトプロミ
ド、トロペノール 9-ヒドロキシ-キサンテン-9-カルボキシレート -メトプロミド、スコ
ピン 9-ヒドロキシ-キサンテン-9-カルボキシレート メトプロミド、トロペノール 9-メ
チル-キサンテン-9-カルボキシレート メトプロミド、スコピン 9-メチル-キサンテン-9-
40
カルボキシレート メトプロミド、トロペノール 9-エチル-キサンテン-9-カルボキシレ
ート メトプロミド、トロペノール 9-ジフルオロメチル-キサンテン-9-カルボキシレート
メトプロミド、スコピン 9-ヒドロキシメチル-キサンテン-9-カルボキシレート メトプロ
ミド（必要によりこれらの溶媒和物又は水和物の形態であってもよい）の中から選ばれた
化合物であることが好ましい。

【0110】

上記塩において、カチオンチオトロピウム、オキシトロピウム、フルトロピウム、イプラトロピウム、グリコピロニウム及びトロスピウムが薬理学上の活性成分である。アニオンとして、上記塩は塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、メタンスルホン酸イオン、硝酸イオン、マレイン酸イオン、酢酸イオン、クエン
40
酸イオン、フマル酸イオン、酒石酸イオン、シュウ酸イオン、コハク酸イオン、安息香酸イオン又はp-トルエンスルホン酸イオンを好ましくは含んでもよく、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、硫酸イオン、メタンスルホン酸イオン又はp-トルエンスルホン酸イオンが対イオンとして好ましい。全ての塩の中で、塩化物、臭化物、ヨウ化物及びメタンスルホン酸塩が特に好ましい。

チオトロピウムプロミドが特に重要である。チオトロピウムプロミドの場合、本発明の医薬組み合わせは結晶性チオトロピウムプロミド-水和物（これはWO 02/30928から知られている）の形態でそれを含むことが好ましい。チオトロピウムプロミドが本発明の医薬組み合わせ中で無水形態で使用される場合、無水結晶性チオトロピウムプロミド（これはWO 03/000265から知られている）を使用することが好ましい。

10

20

30

40

50

ここで使用されるコルチコステロイドはプレドニソロン、プレドニゾン、ブチキソコルトプロピオネート、フルニソリド、ベクロメタゾン、トリアムシノロン、ブデソニド、フルチカゾン、モメタゾン、シクレソニド、ロフレボニド、デキサメタゾン、ベータメタゾン、デフラザコルト、RPR-106541、NS-126、(S)-フルオロメチル 6,9-ジフルオロ-17-[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキシ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオネート及び(S)-(2-オキシ-テトラヒドロフラン-3S-イル) 6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキシ-17-プロピオニルオキシ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオネート(必要によりこれらのラセミ体、鏡像体又はジアステレオマーの形態また必要によりこれらの塩及び誘導体、溶媒和物及び/又は水和物の形態であってもよい)の中から選ばれた化合物であることが好ましい。

10

【0111】

フルニソリド、ベクロメタゾン、トリアムシノロン、ブデソニド、フルチカゾン、モメタゾン、シクレソニド、ロフレボニド、デキサメタゾン、NS-126、(S)-フルオロメチル 6,9-ジフルオロ-17-[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキシ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオネート及び(S)-(2-オキシ-テトラヒドロフラン-3S-イル) 6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキシ-17-プロピオニルオキシ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオネート(必要によりこれらのラセミ体、鏡像体又はジアステレオマーの形態また必要によりこれらの塩及び誘導体、溶媒和物及び/又は水和物の形態であってもよい)の中から選ばれたステロイドが特に好ましい。

20

ブデソニド、フルチカゾン、モメタゾン、シクレソニド及び(S)-フルオロメチル 6,9-ジフルオロ-17-[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキシ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオネート(必要によりこれらのラセミ体、鏡像体又はジアステレオマーの形態また必要によりこれらの塩及び誘導体、溶媒和物及び/又は水和物の形態であってもよい)の中から選ばれたステロイドが特に好ましい。

ステロイドについてのあらゆる言及は存在し得るこれらのあらゆる塩もしくは誘導体、水和物又は溶媒和物についての言及を含む。ステロイドの可能な塩及び誘導体の例はアルカリ金属塩、例えば、ナトリウム塩もしくはカリウム塩、スルホ安息香酸塩、リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、リン酸二水素塩、パルミチン酸塩、ピバル酸塩又はフロン酸塩であってもよい。

30

【0112】

使用し得るPDE4インヒビターはエンプロフィリン、テオフィリン、ロフルミラスト、アリフロ(シロミラスト)、トフィミラスト、ブマフェントリン、リリミラスト、アロフィリン、アチゾラム、D-4396 (Sch-351591)、AWD-12-281 (GW-842470)、NCS-613、CDP-840、D-4418、PD-168787、T-440、T-2585、V-11294A、CI-1018、CDC-801、CDC-3052、D-22888、YM-58997、Z-15370、N-(3,5-ジクロロ-1-オキシ-ピリジン-4-イル)-4-ジフルオロメトキシ-3-シクロプロピルメトキシベンズアミド、(-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-エトキシ-1,2,3,4,4a,10b-ヘキサヒドロ-8-メトキシ-2-メチルベンゾ[s][1,6]ナフチリジン-6-イル]-N,N-ジイソプロピルベンズアミド、(R)-(+)-1-(4-プロモベンジル)-4-[(3-シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-ピロリドン、3-(シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-1-(4-N'-[N-2-シアノ-S-メチル-イソチオウレイド]ベンジル)-2-ピロリドン、シス[4-シアノ-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)シクロヘキサン-1-カルボン酸]、2-カルボメトキシ-4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オン、シス[4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オール]、(R)-(+)-エチル[4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-イリデン]アセテート、(S)-(-)-エチル[4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-イリデン]アセテート、9-シクロペンチル-5,6-ジヒドロ-7-エチル-3-(2-チエニル)-9H-ピラゾロ[3,4-c]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン及び9-シクロペンチル-5,6-ジヒドロ-7-エチル-3-(tert-ブチル)-9H-ピラゾロ[3,4-c]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン(必要によりこれらのラセミ体、鏡像体又はジアステレオマーの形態また必要によりこれらの薬理学上許される酸付加塩、

40

50

溶媒和物及び／又は水和物の形態であってもよい)の中から選ばれた化合物であることが好ましい。

【0113】

使用されるPDE4-インヒビターはエンプロフィリン、ロフルミラスト、アリフロ(シロミラスト)、アロフィリン、アチゾラム、AWD-12-281 (GW-842470)、T-440、T-2585、PD-168787、V-11294A、CI-1018、CDC-801、D-22888、YM-58997、Z-15370、N-(3,5-ジクロロ-1-オキソ-ピリジン-4-イル)-4-ジフルオロメトキシ-3-シクロプロピルメトキシベンズアミド、シス[4-シアノ-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)シクロヘキサン-1-カルボン酸]、2-カルボメトキシ-4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オン、シス[4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オール]、9-シクロペンチル-5,6-ジヒドロ-7-エチル-3-(2-チエニル)-9H-ピラゾロ[3,4-c]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン及び9-シクロペンチル-5,6-ジヒドロ-7-エチル-3-(tert-ブチル)-9H-ピラゾロ[3,4-c]-1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン(必要によりこれらのラセミ体、鏡像体又はジアステレオマーの形態また必要によりこれらの薬理学上許される酸付加塩、溶媒和物及び／又は水和物の形態であってもよい)の中から選ばれた化合物であることが好ましい。

上記PDE4-インヒビターが生成する状態にあり得る薬理学上許される酸との酸付加塩は、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸水素塩、リン酸水素塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸水素塩、酢酸塩、安息香酸塩、クエン酸水素塩、フマル酸水素塩、酒石酸水素塩、シュウ酸水素塩、コハク酸水素塩、安息香酸塩及びp-トルエンスルホン酸塩、好ましくは塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸水素塩、リン酸水素塩、フマル酸水素塩及びメタンスルホン酸塩の中から選ばれた塩を意味する。

【0114】

使用し得るLTD4-アンタゴニストはモンテルカスト、ブランルカスト、ザフィルルカスト、MCC-847 (ZD-3523)、MN-001、MEN-91507 (LM-1507)、VUF-5078、VUF-K-8707、L-733321、1-(((R)-(3-(2-(6,7-ジフルオロ-2-キノリニル)エテニル)フェニル)-3-(2-(2-ヒドロキシ-2-プロピル)フェニル)チオ)メチルシクロプロパン-酢酸、1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-ジクロロチエノ [3,2-b]ピリジン-5-イル)-(E)-エテニル)フェニル)-3-(2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニル)プロピル)チオ)メチル)シクロプロパン-酢酸及び[2-[[2-(4-tert-ブチル-2-チアゾリル)-5-ベンゾフラニル]オキシメチル]フェニル]酢酸(必要によりこれらのラセミ体、鏡像体又はジアステレオマーの形態、必要によりこれらの薬理学上許される酸付加塩の形態、また必要によりこれらの塩及び誘導体、溶媒和物及び／又は水和物の形態であってもよい)の中から選ばれた化合物であることが好ましい。

LTD4-アンタゴニストはモンテルカスト、ブランルカスト、ザフィルルカスト、MCC-847 (ZD-3523)、MN-001、MEN-91507 (LM-1507)、VUF-5078、VUF-K-8707 及びL-733321(必要によりこれらのラセミ体、鏡像体又はジアステレオマーの形態、必要によりこれらの薬理学上許される酸付加塩の形態、また必要によりこれらの塩及び誘導体、溶媒和物及び／又は水和物の形態であってもよい)の中から選ばれることが好ましい。

LTD4-アンタゴニストはモンテルカスト、ブランルカスト、ザフィルルカスト、MCC-847 (ZD-3523)、MN-001 及びMEN-91507 (LM-1507) (必要によりこれらのラセミ体、鏡像体又はジアステレオマーの形態、必要によりこれらの薬理学上許される酸付加塩の形態、また必要によりこれらの塩及び誘導体、溶媒和物及び／又は水和物の形態であってもよい)の中から選ばれることが特に好ましい。

LTD4-アンタゴニストが生成し得る薬理学上許される酸との酸付加塩は、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸水素塩、リン酸水素塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸水素塩、酢酸塩、安息香酸塩、クエン酸水素塩、フマル酸水素塩、酒石酸水素塩、シュウ酸水素塩、コハク酸水素塩、安息香酸塩及びp-トルエンスルホン酸塩、好ましくは塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸水素塩、リン酸水素塩、フマル酸水素塩及びメタンスルホン酸塩の中から選ばれた塩を意味する。LTD4-アンタゴニストが生成し得る塩又は誘導体は、例えば、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム塩もしくはカリウム塩、ア

10

20

30

40

50

ルカリ土類金属塩、スルホ安息香酸塩、リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、リン酸二水素塩、パルミチン酸塩、ピバル酸塩又はフロン酸塩を意味する。

【 0 1 1 5 】

使用し得るEGFR-インヒビターは4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-(N,N-ジエチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-{{4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{{4-((R)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{{4-((R)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{{4-((R)-2-メトキシメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[[2-((S)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-[N-(2-メトキシ-エチル)-N-メチル-アミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン、4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-{{4-(N,N-ビス-(2-メトキシ-エチル)-アミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-{{4-[N-(2-メトキシ-エチル)-N-エチル-アミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-{{4-[N-(2-メトキシ-エチル)-N-メチル-アミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-{{4-[N-(テトラヒドロピラン-4-イル)-N-メチル-アミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-[N-(2-メトキシ-エチル)-N-メチル-アミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-(N-シクロプロピル-N-メチル-アミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-[(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-エチル-フェニル)アミノ]-6,7-ビス-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[3-(モルホリン-4-イル)-プロピルオキシ]-6-[(ビニルカルボニル)アミノ]-キナゾリン、4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン、3-シアノ-4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-エトキシ-キノリン、

【 0 1 1 6 】

4-{{3-クロロ-4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル}アミノ}-6-(5-{{(2-メタンスルホニル-エチル)アミノ}メチル}-フラン-2-イル)キナゾリン、4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-{{4-((R)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イ

10

20

30

40

50

ル]アミノ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-プテン-1-イル]アミノ}-7-[(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-[N,N-ビス-(2-メトキシ-エチル)-アミノ]-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ}-7-[(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-{{4-(5,5-ジメチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-プテン-1-イル]アミノ}-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-7-[(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-7-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-6-[(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{{2-[4-(2-オキソ-モルホリン-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[1-(tert.-ブチルオキシカルボニル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-アミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン

10

【0117】

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-メタンスルホニルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-3-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{{1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{{1-[(メトキシメチル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(ピペリジン-3-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[1-(2-アセチルアミノ-エチル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-エトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-7-ヒドロキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{{トランス-4-[(ジメチルアミノ)スルホニルアミノ]-シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{{トランス-4-[(モルホリン-4-イル)カルボニルアミノ]-シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{{トランス-4-[(モルホリン-4-イル)スルホニルアミノ]-シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-(2-アセチルアミノ-エトキシ)-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-(2-メタン

20

30

40

【0118】

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-アミノカルボニルメチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{{N-[(テトラヒドロピラン-4-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{{N-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(

50

シス-4-{N-[(モルホリン-4-イル)スルホニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-エタンスルホニルアミノ)-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-エトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[1-(2-メトキシ-アセチル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-アセチルアミノ)-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-[1-(tert.-ブチルオキシカルボニル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(ピペリジン-1-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(4-メチル-ピペラジン-1-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{シス-4-[(モルホリン-4-イル)カルボニルアミノ]-シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エチル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(1-アセチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、

10

20

30

40

50

【 0 1 1 9 】

4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-イソプロピルオキシカルボニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-メチルアミノ)-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{シス-4-[N-(2-メトキシ-アセチル)-N-メチル-アミノ]-シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-[1-(2-メトキシ-アセチル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-{1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(シス-2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(2-メチル-モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(S,S)-(2-オキサ-5-アザ-ピシクロ[2,2,1]ヘプト-5-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(N-メチル-N-2-メトキシエチル-アミノ)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-エチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(2-メトキシエチル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(3-メトキシプロピル-アミノ)-カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[シス-4-(N-メタンスルホニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メト

キシ-キナゾリン、

【0120】

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[シス-4-(N-アセチル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-メチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[トランス-4-(N-メタンスルホニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-ジメチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-
 -(トランス-4-{N-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ})-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-
 [2-(2,2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-シアノ-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、セツキシマブ、トラスツズマブ、ABX-EGF及びMab ICR-62(必要によりこれらのラセミ体、鏡像体又はジアステレオマーの形態また必要によりこれらの薬理学上許される酸付加塩、溶媒和物及び/又は水和物の形態であってもよい)の中から選ばれた化合物である
 ことが好ましい。

10

【0121】

好ましいEGFRインヒビターは4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ジエチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-{[4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{[4-((R)-6-メチル-2オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{[4-((R)-6-メチル-2オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{[4-((R)-2-メトキシメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[2-((S)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-({4-[N-(2-メトキシ-エチル)-N-メチル-アミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ)-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-({4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン、4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-({4-(N,N-ビス-(2-メトキシ-エチル)-アミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-({4-[N-(2-メトキシ-エチル)-N-エチル-アミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ)-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-({4-[N-(2-メトキシ-エチル)-N-メチル-アミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ)-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-({4-[N-(テトラヒドロピラン-4-イル)-N-メチル-アミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ)-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-({4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-({4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-キナゾリン、

20

30

40

50

【 0 1 2 2 】

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-({4-[N-(2-メトキシ-エチル)-N-メチル-アミノ]-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ)-7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-[(N-シクロプロピル-N-メチル-アミノ)-1-オキソ-2-プテン-1-イル]アミノ}-7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-[(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-プテン-1-イル]アミノ}-7-[(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-[(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-プテン-1-イル]アミノ}-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6,7-ビス-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[3-(モルホリン-4-イル)-プロピルオキシ]-6-[(ビニルカルボニル)アミノ]-キナゾリン、4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン、3-シアノ-4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-[(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-プテン-1-イル]アミノ}-7-エトキシ-キノリン、4-{{3-クロロ-4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル}アミノ}-6-(5-{{(2-メタンスルホニル-エチル)アミノ}メチル}-フラン-2-イル)キナゾリン、4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-{{4-((R)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-プテン-1-イル]アミノ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-プテン-1-イル]アミノ}-7-[(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-[N,N-ビス-(2-メトキシ-エチル)-アミノ]-1-オキソ-2-プテン-1-イル}アミノ}-7-[(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-{{4-(5,5-ジメチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-プテン-1-イル]アミノ}-キナゾリン、

10

20

【 0 1 2 3 】

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-7-[(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-7-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-6-[(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{2-[4-(2-オキソ-モルホリン-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[1-(tert.-ブチルオキシカルボニル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-アミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-メタンスルホニルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-3-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{{1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{{1-[(メトキシメチル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(ピペリジン-3-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[1-(2-アセチルアミノ-エチル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-エトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-7-ヒドロキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、

30

40

【 0 1 2 4 】

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{トランス-4-[(ジメチルアミノ)スルホニ

50

ルアミノ]-シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{トランス-4-[(モルホリン-4-イル)カルボニルアミノ]-シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{トランス-4-[(モルホリン-4-イル)スルホニルアミノ]-シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-(2-アセチルアミノ-エトキシ)-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-(2-メタンスルホニルアミノ-エトキシ)-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(ピペリジン-1-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-アミノカルボニルメチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(テトラヒドロピラン-4-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、

【 0 1 2 5 】

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(モルホリン-4-イル)スルホニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-エタンスルホニルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-エトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[1-(2-メトキシ-アセチル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-アセチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-[1-(tert.-ブチルオキシカルボニル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(ピペリジン-1-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(4-メチル-ピペラジン-1-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{シス-4-[(モルホリン-4-イル)カルボニルアミノ]-シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エチル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(1-アセチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-イソプロピルオキシカルボニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-メチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{シス-4-[N-(2-メトキシ-アセチル)-N-メチル-アミノ]-シクロヘキサン-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-[1-(2-メトキシ-アセチル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-

10

20

30

40

50

6-{1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、

【0126】

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(シス-2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(2-メチル-モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(S,S)-(2-オキサ-5-アザ-ピシクロ[2,2,1]ヘプト-5-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(N-メチル-N-2-メトキシエチル-アミノ)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-エチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(2-メトキシエチル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(3-メトキシプロピル-アミノ)-カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[シス-4-(N-メタンスルホニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[シス-4-(N-アセチル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-メチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[トランス-4-(N-メタンスルホニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-{N-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-シアノ-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、及びセツキシマブ(必要によりこれらのラセミ体、鏡像体又はジアステレオマーの形態、必要によりこれらの薬理学上許される酸付加塩、これらの溶媒和物及び/又は水和物の形態であってもよい)の中から選ばれる。

【0127】

EGFRインヒビターは4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-{{4-(モルホリン-4-イル)-1オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{{4-((R)-6-メチル-2オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[2-((S)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-[N-(2-メトキシ-エチル)-N-メチル-アミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-{{4-[N-(テトラヒドロピラン-4-イル)-N-メチル-アミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-[N-(2-メトキシ-エチル)-N-メチル-アミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-シクロペンチルオキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ}-7-[(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6,7-ビス-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾ

10

20

30

40

50

リン、4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-(4-ヒドロキシ-フェニル)-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン、

【0128】

3-シアノ-4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-エトキシ-キノリン、4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-{[4-((R)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-[(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-{[4-(5,5-ジメチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{2-[4-(2-オキソ-モルホリン-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-アミノ-シクロヘキサノ-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-メタンスルホニルアミノ-シクロヘキサノ-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-3-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(ピペリジン-3-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[1-(2-アセチルアミノ-エチル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、

10

20

【0129】

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-エトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{トランス-4-[(モルホリン-4-イル)カルボニルアミノ]-シクロヘキサノ-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(ピペリジン-1-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサノ-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-エタンスルホニルアミノ-シクロヘキサノ-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[1-(2-メトキシ-アセチル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(シス-4-{N-[(ピペリジン-1-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサノ-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{シス-4-[(モルホリン-4-イル)カルボニルアミノ]-シクロヘキサノ-1-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エチル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(1-アセチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-{1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[1-(N-メチル-N-2-メトキシアセチル-アミノ)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-エチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[シス-4-(N-メタンスルホニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキサノ-1-イルオキシ]-7-

30

40

50

メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[シス-4-(N-アセチル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、

【0130】

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-メチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[トランス-4-(N-メタンスルホニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-ジメチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-{N-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-シアノ-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、及び4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(2-メトキシエチル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン(必要によりこれらのラセミ体、鏡像体又はジアステレオマーの形態、必要によりこれらの薬理学上許される酸付加塩、これらの溶媒和物及び/又は水和物の形態であってもよい)の中から選ばれることが好ましい。

10

20

【0131】

EGFR-インヒビターは4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{[4-(R)-6-メチル-2オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[2-((S)-6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-({4-[N-(2-メトキシ-エチル)-N-メチル-アミノ]-1-オキソ-2-ブテン-1-イル}アミノ)-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6,7-ビス-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{{4-(モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-7-[(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-{{4-(5,5-ジメチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-1-オキソ-2-ブテン-1-イル]アミノ}-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-メタンスルホニルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-3-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{1-[2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エチル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(1-アセチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-エチニル-フェニル)アミノ]-6-{{1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{{1-[(2-メトキシエチル)カルボニル]-ピペリジン-4-イルオキシ}-7-メトキシ-キナゾリン、

30

40

【0132】

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[シス-4-(N-メタンスルホニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[シス-4-(N-アセチル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(ト

50

ランス-4-メチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[トランス-4-(N-メタンスルホニル-N-メチル-アミノ)-シクロヘキサン-1-イルオキシ]-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-ジメチルアミノ-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(トランス-4-{N-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-N-メチル-アミノ}-シクロヘキサン-1-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[2-(2,2-ジメチル-6-オキソ-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-7-[(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ]-キナゾリン、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン及び4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(1-シアノ-ピペリジン-4-イルオキシ)-7-メトキシ-キナゾリン(必要によりこれらのラセミ体、鏡像体又はジアステレオマーの形態、必要によりこれらの薬理学上許される酸付加塩、これらの溶媒和物及び/又は水和物の形態であってもよい)の中から選ばれることが好ましい。

EGFR-インヒビターが生成し得る薬理学上許される酸との酸付加塩は、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸水素塩、リン酸水素塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸水素塩、酢酸塩、安息香酸塩、クエン酸水素塩、フマル酸水素塩、酒石酸水素塩、シュウ酸水素塩、コハク酸水素塩、安息香酸塩及びp-トルエンスルホン酸塩、好ましくは塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸水素塩、リン酸水素塩、フマル酸水素塩及びメタンスルホン酸塩の中から選ばれた塩を意味する。

【0133】

使用し得るドーパミンアゴニストの例として、好ましくは、プロモクリプチン、カベルゴリン、アルファ-ジヒドロエルゴクリプチン、リスリド、ペルゴリド、プラミペキソール、ロキシンドール、ロピニロール、タリペキソール、テルグリド及びピオザンの中から選ばれた化合物が挙げられる。上記ドーパミンアゴニストについてのあらゆる言及は、本発明の範囲内で、存在し得るあらゆる薬理学上許される酸付加塩及び必要によりこれらの水和物についての言及を含む。上記ドーパミンアゴニストにより生成し得る生理学上許される酸付加塩は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、酢酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸、酒石酸及びマレイン酸の塩から選ばれる医薬上許される塩を意味する。

H1-抗ヒスタミン薬の例として、好ましくは、エピナスチン、セチリジン、アゼラスチン、フェキソフェナジン、レボカバスタチン、ロラタジン、ミゾラスチン、ケトチフェン、エメダスチン、ジメチンデン、クレマスチン、バミピン、セクスクロルフェニラミン、フェニラミン、ドキシラミン、クロロフェノキサミン、ジメンヒドリネート、ジフェンヒドラミン、プロメタジン、エバスタチン、デスロラチジン及びメクロジンのの中から選ばれた化合物が挙げられる。本発明の範囲内の上記H1-抗ヒスタミン薬についてのあらゆる言及は存在し得るあらゆる薬理学上許される酸付加塩についての言及を含む。

PAF-アンタゴニストの例として、好ましくは、4-(2-クロロフェニル)-9-メチル-2-[3(4-モルホリニル)-3-プロパノン-1-イル]-6H-チエノ-[3,2-f]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン、6-(2-クロロフェニル)-8,9-ジヒドロ-1-メチル-8-[(4-モルホリニル)カルボニル]-4H,7H-シクロペンタ-[4,5]チエノ-[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピンのの中から選ばれた化合物が挙げられる。

【0134】

使用されるMRP4-インヒビターはN-アセチル-ジニトロフェニル-システイン、cGMP、コレート、ジクロフェナック、デヒドロエピアンドロステロン3-グルクロニド、デヒドロエピアンドロステロン3-スルフェート、ジラゼブ、ジニトロフェニル-s-グルタチオン、エストラジオール17-β-グルクロニド、エストラジオール3,17-ジスルフェート、エストラジオール3-グルクロニド、エストラジオール3-スルフェート、エストロン3-スルフェート、フルビプロフェン、フォレート、N5-ホルミル-テトラヒドロフォレート、グリココレート、グリコリトコール酸スルフェート、イブプロフェン、インドメタシン、インドプロフ

10

20

30

40

50

エン、ケトプロフェン、リトコール酸スルフェート、メトトレキセート、MK571 ((E)-3-[[3-[2-(7-クロロ-2-キノリニル)エテニル]フェニル]-[[3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピル]チオ]メチル]チオ]-プロパン酸)、
 -ナフチル-
 -D-グルクロニド、ニトロベンジルメルカプトプリンリボシド、プロベネシド、PSC833、シルデナフィル、スルフィンピラゾン、タウロチェノデオキシコレート、タウロコレート、タウロデオキシコレート、タウロリトコレート、タウロリトコール酸スルフェート、トポテカン、トレキンシン及びザプリナスト、ジピリダモール (必要によりこれらのラセミ体、鏡像体、ジアステレオマー及び薬理学上許される酸付加塩並びに水和物の形態であってもよい)の中から選ばれた化合物であることが好ましい。

【0135】

10

MRP4-インヒビターはN-アセチル-ジニトロフェニル-システイン、デヒドロエピアンドロステロン3-スルフェート、ジラゼブ、ジニトロフェニル-S-グルタチオン、エストラジオール3,17-ジスルフェート、フルビプロフェン、グリココレート、グリコリトコール酸スルフェート、イブプロフェン、インドメタシン、インドプロフェン、リトコール酸スルフェート、MK571、PSC833、シルデナフィル、タウロチェノデオキシコレート、タウロコレート、タウロリトコレート、タウロリトコール酸スルフェート、トレキンシン及びザプリナスト、ジピリダモール (必要によりこれらのラセミ体、鏡像体、ジアステレオマー及び薬理学上許される酸付加塩並びに水和物の形態であってもよい)の中から選ばれることが好ましい。

特に好ましいMRP4-インヒビターはデヒドロエピアンドロステロン3-スルフェート、エストラジオール3,17-ジスルフェート、フルビプロフェン、インドメタシン、インドプロフェン、MK571、タウロコレート (必要によりこれらのラセミ体、鏡像体、ジアステレオマー及び薬理学上許される酸付加塩並びに水和物の形態であってもよい)の中から選ばれる。ラセミ体からの鏡像体の分離は当業界により知られている方法 (例えば、キラル相によるクロマトグラフィー等)を使用して行ない得る。

20

薬理学上許される酸との酸付加塩は、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸水素塩、リン酸水素塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸水素塩、酢酸塩、安息香酸塩、クエン酸水素塩、フマル酸水素塩、酒石酸水素塩、シュウ酸水素塩、コハク酸水素塩、安息香酸塩及びp-トルエンスルホン酸塩、好ましくは塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸水素塩、リン酸水素塩、フマル酸水素塩及びメタンスルホン酸塩の中から選ばれた塩を意味する。

30

更に、本発明はCCR2インヒビター、MRP4-インヒビター及び本発明の別の活性物質の三重組み合わせ、例えば、抗コリン作用薬、ステロイド、LTD4-アンタゴニスト又はベータミメチックスを含む医薬製剤、並びにこれらの調製及び呼吸系の病気を治療するためのその使用に関する。

【0136】

使用されるiNOSインヒビターはS-(2-アミノエチル)イソチオ尿素、アミノグアニジン、2-アミノメチルピリジン、AMT、L-カナバニン、2-イミノピペリジン、S-イソプロピルイソチオ尿素、S-メチルイソチオ尿素、S-エチルイソチオ尿素、S-メチルチオシトルリン、S-エチルチオシトルリン、L-NA (N⁻-ニトロ-L-アルギニン)、L-NAME (N⁻-ニトロ-L-アルギニンメチルエステル)、L-NMMA (N^G-モノメチル-L-アルギニン)、L-NIO (N⁻-イミノエチル-L-オルニチン)、L-NIL (N⁻-イミノエチル-リシン)、(S)-6-アセトイミドイルアミノ-2-アミノ-ヘキサ酸(1H-テトラゾール-5-イル)-アミド(SC-51) (J. Med. Chem. 2002, 45, 1686-1689)、1400W、(S)-4-(2-アセトイミドイルアミノ-エチルスルファニル)-2-アミノ-酪酸(GW274150) (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 10, 597-600)、2-[2-(4-メトキシ-ピリジン-2-イル)-エチル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(BYK191023) (Mol. Pharmacol. 2006, 69, 328-337)、2-((R)-3-アミノ-1-フェニル-プロポキシ)-4-クロロ-5-フルオロベンゾニトリル(WO 01/62704)、2-((1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-チアゾール-5-イル-ブチルスルファニル)-6-トリフルオロメチル-ニコチノニトリル(WO 2004/041794)、2-((1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-チアゾール-5-イル-ブチルスルファ

40

50

ニル)-4-クロロ-ベンゾニトリル (WO 2004/041794)、2-((1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-チアゾール-5-イル-ブチルスルファニル)-5-クロロ-ベンゾニトリル (WO 2004/041794)、(2S,4R)-2-アミノ-4-(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニルスルファニル)-4-チアゾール-5-イル-ブタン-1-オール (WO 2004/041794)、2-((1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-チアゾール-5-イル-ブチルスルファニル)-5-クロロ-ニコチノニトリル (WO 2004/041794)、4-((S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-ブチルスルファニル)-6-メトキシ-ニコチノニトリル (WO 02/090332)、置換3-フェニル-3,4-ジヒドロ-1-イソキノリンアミン、例えば、AR-C102222 (J. Med. Chem. 2003, 46, 913-916)、(1S,5S,6R)-7-クロロ-5-メチル-2-アザ-ピシクロ [4.1.0]ヘプト-2-エン-3-イルアミン (ONO-1714) (Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 270, 663-667)、(4R,5R)-5-エチル-4-メチル-チアゾリジン-2-イリデンアミン (Bioorg. Med. Chem. 2004, 12, 4101)、(4R,5R)-5-エチル-4-メチル-セレナゾリジン-2-イリデンアミン (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 1361)、4-アミノテトラヒドロピオプテリン (Curr. Drug Metabol. 2002, 3, 119-121)、(E)-3-(4-クロロ-フェニル)-N-(1-{2-オキソ-2-[4-(6-トリフルオロメチル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ピペリジン-1-イル]}-エチルカルバモイル)-2-ピリジン-2-イル-エチル)-アクリルアミド (FR260330) (Eur. J. Pharmacol. 2005, 509, 71-76)、3-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-6-[2-(4-イミダゾール-1-イルメチル-フェノキシ)-エトキシ]-2-フェニル-ピリジン (PPA250) (J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002, 303, 52-57)、メチル3-{[(ベンゾ [1.3] ジオキソール-5-イルメチル)-カルバモイル]-メチル}-4-(2-イミダゾール-1-イル-ピリミジン-4-イル)-ピペラジン-1-カルボキシレート (BBS-1) (Drugs Future 2004, 29, 45-52)、(R)-1-(2-イミダゾール-1-イル-6-メチル-ピリミジン-4-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-ベンゾ [1.3] ジオキソール-5-イル-エチル)-アミド (BBS-2) (Drugs Future 2004, 29, 45-52) 及びこれらの医薬塩、プロドラッグ又は溶媒和物の中から選ばれた化合物であることが好ましい。

10

20

【0137】

SYK-インヒビターとして使用し得る化合物はR343又はR788の中から選ばれた化合物であることが好ましい。

好ましいMAP キナーゼインヒビター、例えば、p38、ERK1、ERK2、JNK1、JNK2、JNK3又はSAPの例として、SC10-323、SX-011、SD-282、SD-169、NPC-037282、SX-004、VX-702、GSK-681323、GSK-856553、ARRY-614、ARRY-797、ARRY-438162、ARRY-p38-002、ARRY-371797、AS-602801、AS-601245、AS-602183、CEP-1347、KC706、TA-5493、RO-6226、RO-1487、SC-409、CBS-3595、VGX-1027、PH-797804、BMS-582949、TA-5493及びBIRB-796(必要によりラセミ形態、鏡像体、ジアステレオマー又は薬理学上許される塩、溶媒和物もしくは水和物として)が挙げられる。

30

IKK2キナーゼインヒビターを含むNF- κ Bシグナリング経路の好ましいインヒビターの例として、MD-1041、MLN-041及びAVE-0547(必要によりラセミ形態、鏡像体、ジアステレオマー又は薬理学上許される塩、溶媒和物もしくは水和物として)が挙げられる。

【0138】

好ましいロイコトリエン生合成インヒビター、例えば、5-リボキシゲナーゼ(5-LO)インヒビター、cPLA2インヒビター、ロイコトリエンA4ヒドロラーゼインヒビター又はFLAPインヒビターの例として、ジロイトン、チペルカスト、リコフェロン、ダラブラジブ、TA-270、IDEA-033、IDEA-070、NIK-639、ABT-761、フェンロイトン、テボキサリン、AM-103、AM-803、Abbott-79175、Abbott-85761、PLT-3514、CMI-903、PEP-03、CMI-977、MLN-977、CMI-947、LDP-977、エフィブラジブ、PLA-695、ベリフラボン、MK-591、MK-886及びBAYx1005(必要によりラセミ形態、鏡像体、ジアステレオマー又は薬理学上許される塩、溶媒和物もしくは水和物として)が挙げられる。

40

好ましい非ステロイド抗炎症薬(NSAID)の例として、COX-2インヒビター:プロピオン酸誘導体(アルミノプロフェン、ベノキサプロフェン、ブクロキシ酸、カルプロフェン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルビプロフェン、イブプロフェン、インドプロフェン、ケトプロフェン、ミロプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、ピルプロフェ

50

ン、プラノプロフェン、スプロフェン、チアプロフェン酸、及びチオキサプロフェン)、酢酸誘導体(インドメタシン、アセメタシン、アルクロフェナック、クリダナック、ジクロフェナック、フェンクロフェナック、フェンクロジン酸、フェンチアザック、フロフェナック、イブフェナック、イソキセパック、オキシピナック、スリンダック、チオピナック、トルメチン、ジドメタシン、及びゾメピラック)、フェナム酸誘導体(メクロフェナム酸、メフェナム酸、及びトルフェナム酸)、ピフェニル-カルボン酸誘導体、オキシカム(イソキシカム、メロキシカム、ピロキシカム、スドキシカム及びテノキシカン)、サリチレート(アセチルサリチル酸、スルファサラジン)及びピラゾロン(アパゾン、ベズピペリロン、フェプラゾン、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン)、並びにコキシブ(セレコキシブ、パレコキシブ、ロフェコキシブ及びエトリコキシブ)(必要によりラセミ形態、鏡像体、ジアステレオマー又は薬理学上許される塩、溶媒和物もしくは水和物として)が挙げられる。

10

【0139】

好ましいCCR1アンタゴニストの例として、AZD-4818、CCX-354、MLN-3701、MLN-3897(必要によりラセミ形態、鏡像体、ジアステレオマー又は薬理学上許される塩、溶媒和物もしくは水和物として)が挙げられる。

好ましいCCR5アンタゴニストの例として、マラビロック、INCB-15050、CCR5mAb004、GS K-706769、PRO-140、SCH-532706、ピクリピロック及びニフェピロック(必要によりラセミ形態、鏡像体、ジアステレオマー又は薬理学上許される塩、溶媒和物もしくは水和物として)が挙げられる。

20

好ましいCXCR1又はCXCR2アンタゴニストの例として、SCH-527123及びSB-656933(必要によりラセミ形態、鏡像体、ジアステレオマー又は薬理学上許される塩、溶媒和物もしくは水和物として)が挙げられる。

好ましいニューロキニン(NK1又はNK2)アンタゴニストの例として、サレデュタント、ネパデュタント、PRX-96026及びフィゴピタント(必要によりラセミ形態、鏡像体、ジアステレオマー又は薬理学上許される塩、溶媒和物もしくは水和物として)が挙げられる。

P2X7インヒビターを含む好ましいプリン作用受容体モジュレーターの例として、AZD-9056(必要によりラセミ形態、鏡像体、ジアステレオマー又は薬理学上許される塩、溶媒和物もしくは水和物として)が挙げられる。

30

好ましいPPARガンマモジュレーターの例として、ロシグリタゾン、シグリタゾン、ピオグリタゾン及びSMP-028(必要によりラセミ形態、鏡像体、ジアステレオマー又は薬理学上許される塩、溶媒和物もしくは水和物として)が挙げられる。

好ましいインターロイキン1-ベータ変換酵素(ICE)インヒビターの例として、プラルナカサン、VRT-18858、RU-36384、VX-765及びVRT-43198(必要によりラセミ形態、鏡像体、ジアステレオマー又は薬理学上許される塩、溶媒和物もしくは水和物として)が挙げられる。

【0140】

好ましいToll様受容体(TLR)モジュレーターの例として、レシキモド、PF-3512676、AVE-0675、ヘプリサブ、IMO-2055、CpG-28、TAK-242、SAR-21609、RC-52743198及び852A(必要によりラセミ形態、鏡像体、ジアステレオマー又は薬理学上許される塩、溶媒和物もしくは水和物として)が挙げられる。

40

好ましいVLA4アンタゴニストの例として、ナタリズマブ、バラテグラスト、TBC-4746、CDP-323及びTL-1102(必要によりラセミ形態、鏡像体、ジアステレオマー又は薬理学上許される塩、溶媒和物もしくは水和物として)が挙げられる。

好ましいICAM-1インヒビターの例として、BIRT-2584(必要によりラセミ形態、鏡像体、ジアステレオマー又は薬理学上許される塩、溶媒和物もしくは水和物として)が挙げられる。

好ましい抗TNF抗体の例として、インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ、Cyto Fab及びエタネルセプトが挙げられる。

50

好ましいムコレグレーターの例として、MSI-2216、エルドステイン、フルオロベント、タルニフルメート、INO-4995、BIO-11006、VR-496及びフドステイン（必要によりラセミ形態、鏡像体、ジアステレオマー又は薬理学上許される塩、溶媒和物もしくは水和物として）が挙げられる。

好ましい抗ウイルス薬の例として、アサイクロバー、テノバー、プレコナリル、ペラミバー、ポコサノールが挙げられる。

好ましい抗生物質薬の例として、ゲンタマイシン、ストレプトマイシン、ゲルダナマイシン、ドリペネム、セファレキシン、セファクロル、セフトジチン、セフェピム、エリスロマイシン、バンコマイシン、アズトレオナム、アモキシシリン、バシトラシン、エノキサシン、マフェニド、ドキシサイクリン、クロラムフェニコールが挙げられる。

10

【0141】

好ましいオピエート受容体アゴニストの例はモルヒネ、プロボキシフェン（ダルボン）、トラマドール、ブプレノルフィンの中から選ばれる。

好ましい抗TNF抗体又はTNF-受容体アンタゴニストの例として、エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ(D2E7)、CDP 571、及びRo 45-2081（レネルセプト）、又は標的、例えば、CD-4、CTLA-4、LFA-1、IL-6、ICAM-1、C5（これらに限定されない）に対して誘導される生物学的薬剤及びナタリズマブが挙げられるが、これらに限定されない。

好ましいIL-1受容体アンタゴニストの例として、キネレット；ナトリウムチャンネルブロッカー：カルバマゼピン、メキシレチン、ラモトリギン、テクチン、ラコサミドが挙げられるが、これらに限定されない。

20

好ましいN型カルシウムチャンネルブロッカーの例はジコノチドの中から選ばれる。

好ましいセロトニン作用及びノルアドレナリン作用モジュレーターの例として、パロキセチン、デュロキセチン、クロニジン、アミトリプチリン、シタロプラムが挙げられるが、これらに限定されない。

好ましいヒスタミンH1受容体アンタゴニストの例として、プロモフトニラミント、クロルフェニラミン、デスクロルフェニラミン、トリプロリジン、クレマスチン、ジフェンヒドラミン、ジフェニルピラリン、トリペレナミン、ヒドロキシジン、メスジジャジン、プロメタジン、トリメプラジン、アザタジン、シプロヘプタジン、アンタゾリン、フェニラミン、ピリラミン、アステミゾール、テルフェナジン、ロラタジン、セチリジン、デスロラタジン、フェキソフェナジン及びレボセチリジンが挙げられるが、これらに限定されない。

30

好ましいヒスタミンH2受容体アンタゴニストの例として、シメチジン、ファモチジン及びラニチジンが挙げられるが、これらに限定されない。

好ましいプロトンポンプインヒビターの例として、オメプラゾール、パントプラゾール及びエソメプラゾールが挙げられるが、これらに限定されない。

【0142】

好ましいロイコトリエンアンタゴニスト及び5-リポキシゲナーゼインヒビターの例として、ザフィルルカスト、モンテルカスト、ブランルカスト及びジロイトンが挙げられるが、これらに限定されない。

好ましい局所麻酔薬の例として、アンブロキソール、リドカインが挙げられるが、これらに限定されない。

40

好ましいカリウムチャンネルモジュレーターの例として、レチガピンが挙げられるが、これに限定されない。

好ましいGABAモジュレーターの例として、ラコサミド、プレガバリン、ガバペンチンが挙げられるが、これらに限定されない。

好ましい抗片頭痛薬の例として、スマトリプタン、ゾルミトリプタン、ナラトリプタン、エレクトリプタン、テルセゲバントが挙げられるが、これらに限定されない。

好ましいNGF抗体の例として、RI-724が挙げられるが、これに限定されない。

組み合わせ治療はまた痛みの治療のための新しい成分、例えば、P2X3 アンタゴニスト、VR1 アンタゴニスト、NK1 及びNK2 アンタゴニスト、NMDAアンタゴニスト、mGluR アン

50

タゴニスト等により可能である。

【0143】

医薬製剤

投与に適した形態は、例えば、錠剤、カプセル、溶液、シロップ、エマルション又は吸入可能な粉末もしくはエアロゾルである。夫々の場合の一種以上の医薬有効化合物の含量は全組成物の0.1質量%から90質量%まで、好ましくは0.5質量%から50質量%までの範囲、即ち、以下に明記される用量範囲を得るのに充分である量であるべきである。

製剤は錠剤の形態で、粉末として、カプセル（例えば、硬質ゼラチンカプセル）中の粉末として、溶液又は懸濁液として経口投与し得る。吸入により投与される場合、活性物質組み合わせは粉末として、水性もしくは水性-エタノール性溶液として、又は噴射剤ガス製剤を使用して与えられてもよい。

それ故、医薬製剤はそれらが上記好ましい実施態様の式(1)の一種以上の化合物を含むことを特徴とすることが好ましい。

式(1)の化合物が経口投与されることが特に好ましく、またそれらが1日1回又は2回投与されることが特に好ましい。好適な錠剤は、例えば、一種以上の活性物質を既知の賦形剤、例えば、不活性希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はラクトース、崩壊剤、例えば、トウモロコシ澱粉又はアルギン酸、バインダー、例えば、澱粉又はゼラチン、滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム又はタルク及び/又は放出を遅延するための薬剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、セルロースアセテートフタレート、又はポリ酢酸ビニルと混合することにより得られてもよい。錠剤はまた幾つかの層を含んでもよい。

それ故、被覆錠剤は錠剤と同様にして製造されたコアを錠剤被覆物に通常使用される物質、例えば、コリドンもしくはセラック、アラビアゴム、タルク、二酸化チタン又は糖で被覆することにより調製し得る。遅延放出を得、又は不適合性を防止するために、コアはまた幾つかの層からなってもよい。同様に、錠剤被覆物は、おそらく錠剤について上記された賦形剤を使用して、遅延放出を得るために幾つかの層からなってもよい。

本発明の活性物質又はこれらの組み合わせを含むシロップは更に甘味料、例えば、サッカリン、シクラメート、グリセロール又は糖及び風味増強剤、例えば、風味料、例えば、バニリン又はオレンジエキスを含んでもよい。それらはまた懸濁アジュバント又は増粘剤、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、湿潤剤、例えば、脂肪アルコールとエチレンオキサイドの縮合生成物、又はp-ヒドロキシベンゾエートの如き防腐剤を含んでもよい。

一種以上の活性物質又は活性物質の組み合わせを含むカプセルは、例えば、活性物質を不活性担体、例えば、ラクトース又はソルビトールと混合し、それらをゼラチンカプセルに詰めることにより調製されてもよい。

【0144】

好適な座薬は、例えば、この目的に用意された担体、例えば、中性脂肪もしくはポリエチレングリコール又はこれらの誘導体と混合することによりつくられてもよい。

使用し得る賦形剤として、例えば、水、医薬上許される有機溶媒、例えば、パラフィン（例えば、石油留分）、植物油（例えば、落花生油又はゴマ油）、一官能性又は多官能性アルコール（例えば、エタノール又はグリセロール）、担体、例えば、天然鉱物粉末（例えば、カオリン、クレイ、タルク、チョーク）、合成鉱物粉末（例えば、高度に分散されたケイ酸及びケイ酸塩）、糖（例えば、蔗糖、ラクトース及びグルコース）、乳化剤（例えば、リグニン、使用済み亜硫酸塩液、メチルセルロース、澱粉及びポリビニルピロリドン）及び滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸及びラウリル硫酸ナトリウム）が挙げられる。

経口投与のために、錠剤は、勿論、上記担体は別にして、種々の添加剤、例えば、澱粉、好ましくはジャガイモ澱粉、ゼラチン等と一緒に添加剤、例えば、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム及びリン酸二カルシウムを含んでもよい。更に、滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びタルクが錠剤化プロセスに同時に使用

10

20

30

40

50

されてもよい。水性懸濁液の場合には、活性物質が上記賦形剤に加えて種々の風味増強剤又は着色剤と合わされてもよい。

また、式(1)の化合物が吸入により投与されることが好ましく、それらが1日1回又は2回投与されることが特に好ましい。この目的のために、式(1)の化合物は吸入に適している形態で入手できるようにされるべきである。吸入可能な製剤として、吸入可能な粉末、噴射剤を含む計量投薬エアロゾル又は噴射剤を含まない吸入可能な溶液が挙げられ、これらは必要により通常の生理学上許される賦形剤と混合して存在してもよい。

本発明の範囲内で、噴射剤を含まない吸入可能な溶液という用語はまた濃厚物又は無菌のすぐ使用できる吸入可能な溶液を含む。本発明に従って使用し得る製剤が明細書の次の部分に更に詳しく記載される。

10

吸入可能な粉末

式(1)の活性物質が生理学上許される賦形剤と混合して存在する場合、下記の生理学上許される賦形剤が本発明の吸入可能な粉末を調製するに使用し得る：単糖類（例えば、グルコース又はアラビノース）、二糖類（例えば、ラクトース、サッカロース、マルトース）、オリゴ糖及び多糖類（例えば、デキストラン）、ポリアルコール（例えば、ソルビトール、マンニトール、キシリトール）、塩（例えば、塩化ナトリウム、炭酸カルシウム）又はこれらの賦形剤の互いの混合物。単糖類又は二糖類が使用されることが好ましいが、ラクトース又はグルコースの使用が特に、排他的ではなく、それらの水和物の形態で、好ましい。本発明の目的のために、ラクトースが特に好ましい賦形剤であるが、ラクトース一水和物が最も特に好ましい。成分を粉碎し、微粉碎し、最後に一緒に混合することによる本発明の吸入可能な粉末の調製方法が従来技術により知られている。

20

【0145】

噴射剤を含む吸入可能なエアロゾル

本発明に従って使用し得る噴射剤を含む吸入可能なエアロゾルは噴射剤ガスに溶解され、又は分散形態の式(1)の活性物質を含んでもよい。本発明の吸入エアロゾルを調製するのに使用し得る噴射剤ガスが従来技術により知られている。好適な噴射剤ガスは炭化水素、例えば、n-プロパン、n-ブタン又はイソブタン及びハロ炭化水素、例えば、好ましくはメタン、エタン、プロパン、ブタン、シクロプロパン又はシクロブタンのフッ素化誘導体の中から選ばれる。上記噴射剤ガスはそれら自体で、又は混合して使用し得る。特に好ましい噴射剤ガスはTG134a（1,1,1,2-テトラフルオロエタン）、TG227（1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロプロパン）及びこれらの混合物から選ばれるフッ素化アルカン誘導体である。本発明の使用の範囲内で使用される噴射剤誘導吸入エアロゾルはまたその他の成分、例えば、補助溶媒、安定剤、表面活性剤、酸化防止剤、滑剤及びpH調節剤を含んでもよい。全てのこれらの成分が当業界で知られている。

30

【0146】

噴射剤を含まない吸入可能な溶液

本発明の式(1)の化合物は噴射剤を含まない吸入可能な溶液及び吸入可能な懸濁液を調製するのに使用されることが好ましい。この目的に使用される溶媒として、水性又はアルコール性、好ましくはエタノール性溶液が挙げられる。溶媒は水それ自体又は水とエタノールの混合物であってもよい。溶液又は懸濁液は好適な酸を使用して2~7、好ましくは2~5のpHに調節される。pHは無機酸又は有機酸から選ばれる酸を使用して調節し得る。特に好適な無機酸の例として、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸及び/又はリン酸が挙げられる。特に好適な有機酸の例として、アスコルビン酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、酢酸、ギ酸及び/又はプロピオン酸等が挙げられる。好ましい無機酸は塩酸及び硫酸である。活性物質の一種と酸付加塩を既に生成した酸を使用することがまた可能である。有機酸のうち、アスコルビン酸、フマル酸及びクエン酸が好ましい。所望により、特にそれらの酸性化特性に加えてその他の性質、例えば、風味料、酸化防止剤又は錯生成剤としての性質を有する酸、例えば、クエン酸又はアスコルビン酸の場合には、上記酸の混合物がまた使用されてもよい。本発明によれば、塩酸を使用してpHを調節することが特に好ましい。

40

50

【 0 1 4 7 】

補助溶媒及び/又はその他の賦形剤が本発明の目的のために使用される噴射剤を含まない吸入可能な溶液に添加されてもよい。好ましい補助溶媒はヒドロキシル基又はその他の極性基を含むもの、例えば、アルコール、特にイソプロピルアルコール、グリコール、特にプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリコールエーテル、グリセロール、ポリオキシエチレンアルコール及びポリオキシエチレン脂肪酸エステルである。この文脈における賦形剤及び添加剤という用語は活性物質ではないが、活性物質製剤の定性特性を改良するために薬理学上好適な溶媒中で一種以上の活性物質とともに製剤化し得るあらゆる薬理学上許される物質を表す。これらの物質は薬理学的効果を有さず、又は、所望の治療に関して、認められる望ましくない薬理学的効果を有さず、もしくは望ましくない薬理学的効果を少なくとも有しないことが好ましい。賦形剤及び添加剤として、例えば、表面活性剤、例えば、大豆レシチン、オレイン酸、ソルビタンエステル、例えば、ポリソルベート、ポリビニルピロリドン、その他の安定剤、錯生成剤、酸化防止剤及び/又は防腐剤（これらは完成医薬製剤の貯蔵寿命を保証又は延長する）、風味料、ビタミン及び/又は当業界で知られているその他の添加剤が挙げられる。添加剤として、薬理学上許される塩、例えば、等張剤としての塩化ナトリウムがまた挙げられる。好ましい賦形剤として、酸化防止剤、例えば、アスコルビン酸（それがpHを調節するために既に使用されなかったことを条件とする）、ビタミンA、ビタミンE、トコフェロール及び人体中で生じる同様のビタミン又はプロビタミンが挙げられる。防腐剤が製剤を病原体による汚染から保護するために使用されてもよい。好適な防腐剤は当業界で知られているもの、特にセチルピリジニウムクロリド、塩化ベンザルコニウム又は安息香酸もしくはベンゾエート、例えば、従来技術により知られている濃度の安息香酸ナトリウムである。

10

20

上記治療形態について、呼吸系の病気の治療のための薬物のすぐ使用できるバックが提供され、これらは、例えば、呼吸系の疾患、COPD又は喘息という用語を含む包含された記載、プテリジン及び上記されたものから選ばれた一種以上の組み合わせパートナーを含む。

【 実施例 】

【 0 1 4 8 】

実験操作及び合成実施例

略号のリスト

ACN	アセトニトリル	
APCI	大気圧化学イオン化 (MSにおける)	
Ctrl	対照	
DAD	ダイオードアレイ検出器	
DMA	N,N-ジメチルアセトアミド	
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
EI	電子衝撃 (MSにおける)	
ESI	電子噴霧イオン化 (MSにおける)	40
ex	実施例	
GC/MS	質量分析検出を備えたガスクロマトグラフィー	
h	時間	
HATU	0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロ-ホスフェート	
HPLC	高性能液体クロマトグラフィー	
HPLC/MS	対にされた高性能液体クロマトグラフィー-質量分析	
min	分	
MS	質量分析	
NMR	核磁気共鳴	50

30

40

50

NMP	N-メチル-2-ピロリジノン
R_t	保持時間(HPLCにおける)
sec	二級
TBTU	0-(1H-ベンゾ-1,2,3-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
tert	ターシャリー
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラフィ
UV	紫外線吸収

10

【 0 1 4 9 】

分析方法

HPLC方法

方法:

・ 1E

カラム: シンメトリー-C8, 5 μ m, 3 x 150 mm

移動相: A = (NH₄COOH の10 mM 水溶液) + 10% ACN;

B = ACN + 10% (NH₄COOH の10 mM 水溶液).

流量: 1200 μ L/分

勾配: 1.5 分にわたってA (100%) 次いで10分で3分間にわたってB (100%)

20

・ 1E (ヒドロ)

カラム: シナジー・ヒドロ RP80A, 4 μ m, 4.6 x 100 mm

移動相: A = (NH₄COOHの10 mM 水溶液) + 10% ACN;

B = ACN + 10% (NH₄COOHの10 mM 水溶液).

流量: 1200 μ L/分

勾配: 1.5 分間にわたってA (100 %) 次いで10分で3分間にわたってB (100 %)

【 0 1 5 0 】

・ 1Ef

カラム: シナジー・フュージョンRP80A, 4 μ m, 4.6 x 100 mm

移動相: A = (NH₄COOH の10 mM 水溶液) + 10% ACN;

B = ACN + 10% (NH₄COOH の10 mM 水溶液).

流量: 1200 μ L/分

勾配: 1.5 分にわたってA (100%) 次いで10分で3分間にわたってB (100%)

30

装置:

装置: HPLC/MS サーマフィニガン HPLC サーベイヤー DAD,

検出: UV @ 254nm

検出: フィニガン MSQ, 四極子

イオン源: APC I

【 0 1 5 1 】

方法:

40

・ 2F

カラム: シンメトリー・シールドRP8, 5 μ m, 4.6 x 150 mm

移動相: A = (H₂O + HCOOH 0.1%) + 10% ACN

B = ACN + 10% (H₂O + 0.1% HCOOH)

流量: 1000 μ L/分

勾配: 1.5 分間にわたってA/B (95/5 %) 次いで10分で1.5 分間にわたってA/B (5/95

%)

装置:

装置: HPLC/MS サーマフィニガン HPLC サーベイヤー DAD,

LCQDuoイオントラップ

50

検出: UV 254 nm
 検出: フィニガン LCQDuoイオントラップ
 イオン源:ESI
 UV220-300nm

方法:

・2FF

カラム: シンメトリー・シールドRP8, 5 μm, 4.6 x 150 mm

移動相: A = (H₂O + HCOOH 0.1%) + 10% ACN

B = ACN + 10% (H₂O + 0.1% HCOOH)

流量: 1000 μL/分

勾配: 1.5 分間にわたってA/B (95/5 %) 次いで10分で1.5 分間にわたってA/B (5/95 %)

10

装置:

装置: HPLC/MS サーモフィニガン HPLC サーベイヤー DAD,
 LCQFLEETイオントラップ

検出: UV 254 nm

検出: フィニガン LCQDuoイオントラップ

イオン源:ESI

【 0 1 5 2 】

方法:

20

・2G

カラム: BEH C18, 1.7um, 2.1 x 100 mm

移動相: A = (NH₄COOH 5mM) + 10% ACN

B = ACN + 10% (NH₄COOH 5mM)

流量: 450 μL/分

勾配: 0.67分間にわたってA/B (100/0 %) 次いで3.70分でA/B (0/100 %) に、次いで0.47分間にわたってA/B (0/100 %)

・2Ga

カラム: ACQUITY UPLC BEH C18, 1.7um, 2.1 x 50 mm

移動相: A = (NH₄COOH 5mM) + 10% ACN

B = ACN + 10% (NH₄COOH 5mM)

流量: 700 μL/分

勾配: A/B (100/0 %) から2.4 分でA/B (0/100 %) に、次いで0.3 分間にわたってA/B (0/100 %)

30

装置:

装置: アクイティ UPLC/MS ウォーターズ

検出: ウォーターズ PDA (全スキャン)

検出: ウォーターズ ELSD

検出: ウォーターズ SQD

イオン源:ESI

40

方法:

・2Ha

カラム: メルク; クロモリス・フラッシュ; RP18e; 25x4.6 mm

移動相: A = 水+ 0.1%HCOOH; B = ACN + 0.1% HCOOH

流量: 1.6 μL/分

勾配:

【 0 1 5 3 】

【表 4】

% FM B	分
10	0.00
90	2.70
90	3.00
10	3.30

【 0 1 5 4 】

装置：

装置：アギレント・テクノロジー； 1100 シリーズ， DAD

検出：UV 190 - 400 nm

検出：アギレント・テクノロジー； 1100 MSD

イオン源： ESI +

10

方法：

・ 2Hb

カラム：メルク； クロモリス・フラッシュ； RP18e； 25x4.6 mm， 60 に加熱したカラ

ム

移動相：A = 水+ 0.1% HCOOH； B = MeOH

流量：2.5 μ L/分

勾配：

20

【 0 1 5 5 】

【表 5】

% FM B	分
10	0.00
100	1.61
100	2.25

【 0 1 5 6 】

装置：

装置：アギレント・テクノロジー； 1200 シリーズ， DAD

検出：UV 190 - 400 nm

検出：アギレント・テクノロジー； 1200 MSD

イオン源： ESI +

30

方法：

・ Z1 2

カラム：ウォーターズ； XBridge C18， 3 x 30 mm， 2.5 μ m， 60

移動相：A = 水+ 0.2% TFA； B = MeOH

流量：2.2 ml/分

勾配：

40

【 0 1 5 7 】

【表 6】

A %	B %	時間[分]
95	5	0.00
95	5	0.05
0	100	1.40
0	100	1.80

50

【 0 1 5 8 】

装置:

装置: アギレント・テクノロジー; 1200 シリーズ, DAD

検出: UV 210 - 400 nm

検出: アギレント・テクノロジー; 1200 MSD

イオン源: ESI +

方法:

・ Z1 5

カラム: ウォーターズ; XBridge C18, 3 x 30 mm, 2.5 μm, 60

移動相: A = 水+ 0.1% TFA; B = MeOH

勾配:

10

【 0 1 5 9 】

【 表 7 】

A %	B %	時間[分]	流量 [ml/分]
95	5	0.00	1.9
95	5	0.20	1.9
0	100	1.55	1.9
0	100	1.60	2.4
0	100	1.80	2.4

20

【 0 1 6 0 】

装置:

装置: アギレント・テクノロジー; 1200 シリーズ, DAD

検出: UV 210 - 400 nm

検出: アギレント・テクノロジー; 1200 MSD

イオン源: ESI +

方法:

・ 2Ja (イソクラティック)

カラム: ダイセル・キラルパックAD-H 5 μm, 4.6x250 mm

移動相: A = ヘキサン; B = イソプロパノール

A/B = 80/20%

流量: 1 ml/分

装置

装置: LC アギレント・テクノロジーズ. HPLC 1100 シリーズ, DAD バージョンA.

検出: UV 220 - 300nm

30

GC-MS 方法:

方法:

・ 3A

カラム: アギレントDB-5MS, 25m x 0.25mm x 0.25 μm

キャリアーガス: ヘリウム, 1 ml/分の一定流量

オープンプログラム: 50 (1分保持) から10 /分で100 へ、20 /分で200 へ、30 /分で300 へ

40

・ 3B

カラム: アギレントDB-5MS, 25m x 0.25mm x 0.25 μm

キャリアーガス: ヘリウム, 1 ml/分の一定流量

オープンプログラム: 10 /分で80 から110 へ(40分保持)、30 /分で280

へ

装置

装置: GC/MS フィニガンTRACE GC, TRACE MS 四極子

50

検出:TRACE MS 四極子

イオン源: EI

マイクロウェーブ加熱:

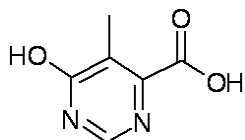
・ディスカバー (登録商標) CEM 装置 (10 mL及び35 mL の容器を装備)

中間体の合成

中間体 1

【0161】

【化32】



10

【0162】

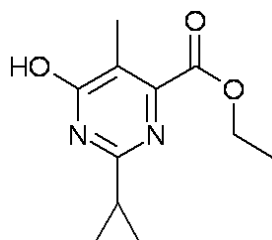
水酸化カリウム (37.9 g, 0.67 モル) を乾燥エタノール200 ml中で懸濁させ、ホルムアミジンアセテート (28.1 g, 0.27 モル) 及びジエチルオキサロプロピオネート (50 ml, 0.27 モル) を添加し、その反応混合物を還流下で一夜撹拌した。その反応混合物を室温に冷却し、生成した沈澱を濾過し、エタノール及びジエチルエーテルで洗浄し、水200 mlに溶解し、得られた溶液を塩酸の37% 水溶液によりpH=2まで酸性にした。その酸性水溶液を真空で濃縮し、得られた残渣を懸濁させ、メタノール100 ml中で撹拌した。不溶性無機塩を濾過した。その溶液を濃縮した。所望の化合物15 g (97.4 ミリモル) を得た。

20

中間体 1b

【0163】

【化33】



30

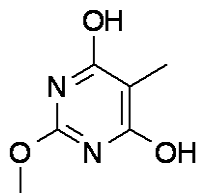
【0164】

市販のシクロプロパンカルボキシアミジン (10 g, 83 ミリモル)、ジエチルオキサロプロピオネート (15.63 ml, 83 ミリモル) 及び炭酸カリウム (26.6 g, 207 ミリモル) をエタノール160 ml中で懸濁させ、その反応混合物を還流下で4時間撹拌した。その反応混合物をセライトパッドで濾過し、濾液を蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (バイオテージ SP1; シリカゲルカートリッジ: SNAP 100g; 溶離剤: ジクロロメタン) により精製して所望の化合物 (4.6 g, 18.6 ミリモル) を得た。

中間体 1c

【0165】

【化34】



40

【0166】

ジエチルメチルマロネート (17 ml, 107 ミリモル) をナトリウムメトキシド (メタノール中30%, 101 ml, 547 ミリモル) に添加し、0 で15分間撹拌した。MeOH 20 ml中の市販のO-メチルイソ尿素塩酸塩 (14.5 g, 131 ミリモル) の溶液をその反応混合物に滴下

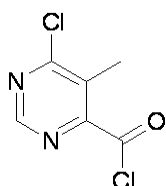
50

して添加した。その反応混合物を 0 で 1 時間攪拌した。次いで、その反応液を 2 時間にわたって 65 で加熱した。溶媒を真空で除去した。水を残渣に添加し、10 分間にわたって 50 で加熱した。その混合物を酢酸の添加により pH 4 まで酸性にし、次いで氷浴中で冷却した。生成した沈澱を濾過し、氷水で洗浄して所望の生成物 (13.8 g) を得た。

中間体 2

【 0 1 6 7 】

【 化 3 5 】



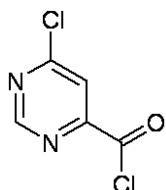
10

【 0 1 6 8 】

中間体 1 (7.0 g, 45.4 ミリモル) を塩化チオニル 35 ml (0.45 モル) 中で懸濁させ、DMF 0.10 ml を添加し、その反応混合物を 1 時間還流した。その反応混合物を真空で濃縮した。所望の生成物 8.6 g (45 ミリモル) を得、更に精製しないで次の工程で使用した。

中間体 2b

【 化 3 6 】



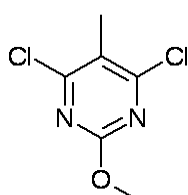
20

【 0 1 6 9 】

これを中間体 2 と同様にして市販の 6-ヒドロキシピリミジン-4-カルボン酸から出発して合成した。

中間体 2c

【 化 3 7 】



30

【 0 1 7 0 】

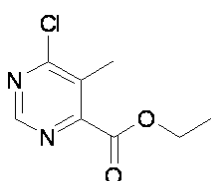
中間体 1c (1.9 g, 12.2 ミリモル) を塩化ホスホリル (17 ml) に添加し、その反応混合物を 60 で一夜攪拌した。その反応混合物を 0 に冷却し、4 N NaOH で反応停止した。次いで、その粗混合物をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を真空で濃縮した。残渣を逆相 HPLC により精製して所望の生成物を得た。

40

中間体 3

【 0 1 7 1 】

【 化 3 8 】



【 0 1 7 2 】

炭酸カリウム (43.34 g, 0.31 モル) を乾燥エタノール 350 ml 中で懸濁させた。ジクロ

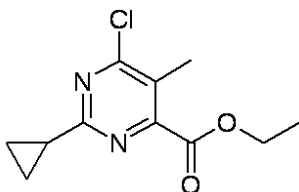
50

ロメタン10 ml 中の中間体 2 (20 g, 0.10 モル) の溶液を 0 で徐々に添加した。その反応混合物を室温に到達させ、1 時間攪拌した。炭酸カリウムを濾別し、溶媒を真空で除去した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (バイオテージ SP1; シリカゲルカートリッジ: 65i; 溶離剤: ジクロロメタン/酢酸エチル=95/5%) により精製した。所望の化合物 5.3 g (26 ミリモル) を得た。

中間体 3a

【 0 1 7 3 】

【 化 3 9 】



10

【 0 1 7 4 】

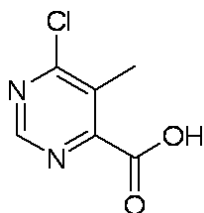
中間体 1b (4.6 g, 18.6ミリモル) 及びオキシ塩化リン (16.8 ml, 180 ミリモル) を 130 で18時間還流した。その反応混合物を真空で濃縮し、粗生成物をトルエンで希釈し、有機相を真空で濃縮した。残渣を酢酸エチル100 mlで希釈し、有機相を冷却した炭酸ナトリウム飽和水溶液100 mlで洗浄した。有機相を真空で濃縮して所望の生成物 (4.1 g) を得、これを更に精製しないで次の工程で使用した。

20

中間体 3b

【 0 1 7 5 】

【 化 4 0 】



30

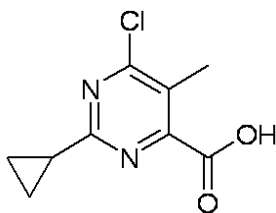
【 0 1 7 6 】

中間体 3 (1 g, 5 ミリモル) をテトラヒドロフラン5 ml及び水5 ml中で希釈し、水酸化リチウム (313 mg, 7.5 ミリモル) を添加し、その反応混合物を室温で1 時間攪拌した。その反応混合物を真空で濃縮した。残渣を1,4-ジオキサン中の塩酸の4M溶液10 ml に溶解し、その溶液を室温で10分間攪拌し、次いで真空で濃縮した。粗生成物をジクロロメタンに溶解し、濾過した。濾液を真空で濃縮して所望の生成物 (880 mg, 5.1 ミリモル) を得た。

中間体 3c

【 0 1 7 7 】

【 化 4 1 】



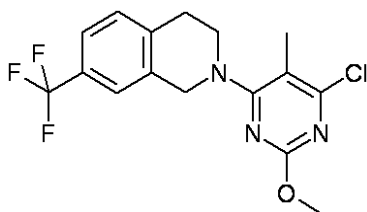
40

【 0 1 7 8 】

これを中間体 3b と同様にして中間体3aから調製した。

中間体 3d

【化42】



【0179】

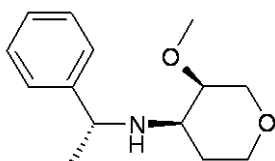
中間体 2c (200mg, 0.98 ミリモル) 及び市販の7-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン塩酸塩(234 mg, 0.98 ミリモル) をN-メチル-2-ピロリジン2 mlに溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.45 ml, 2.5 ミリモル) を添加し、その反応混合物を120 で1時間撹拌した。その混合物を濾過し、逆相HPLCにより精製して所望の生成物 (300 mg, 0.84 ミリモル) を得た。

10

中間体 4a

【0180】

【化43】



20

【0181】

乾燥エタノール10 ml 中の3-メトキシ-テトラヒドロ-ピラン-4-オン* (1 g, 7.68ミリモル)、市販の(R)-(+)-1-フェニルエチルアミン (0.99 ml, 7.68 ミリモル) 及びラネーニッケル (200 mg) を水素雰囲気 (5 パール) 下で15日間撹拌した。その反応混合物をメタノール20 ml 及びテトラヒドロフラン20 ml で希釈し、15分間撹拌し、セライトパッドで濾過し、真空で濃縮した。粗生成物をSCX カートリッジ (50g) に装填した。そのカートリッジをメタノールで洗浄し、所望の生成物をメタノール中のアンモニアの7M溶液で溶離した。塩基性有機相を真空で濃縮し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール= 98/2%) により精製して所望の生成物710 mg (3.02 ミリモル) を単一の立体異性体 (確認されたジアステレオ異性体純度及びNMR により帰属された相対的シス立体化学) として得た。

30

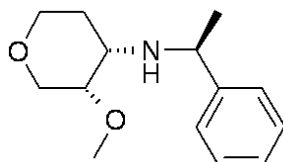
GC/MS (方法 3B) $R_t = 35.04$ 分

* Tetrahedron Letters, 2005, 447 - 450

中間体 4b

【0182】

【化44】



40

【0183】

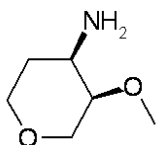
これを中間体4aと同様にして、3-メトキシ-テトラヒドロ-ピラン-4-オン及び市販の(S)-(-)-1-フェニルエチルアミン (確認されたジアステレオ異性体純度及びNMR により帰属された相対的シス立体化学) から出発して合成した。

GC/MS (方法 3B) $R_t = 35.04$ 分

中間体 5a

【0184】

【化45】



【0185】

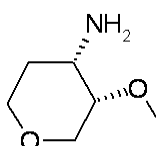
メタノール20 ml 中の中間体 4a (1.18 g, 5.01 ミリモル)、Pd/C 10% (200 mg) 及び酢酸 (0.3 ml, 5.01 ミリモル) を水素雰囲気 (5 バール) 下で18時間攪拌した。その反応混合物をメタノール20 ml で希釈し、15分間攪拌し、セライトパッドで濾過し、真空で濃縮した。粗生成物をSCX カートリッジ (50g) に装填した。そのカートリッジをメタノール

10

中間体 5b

【0186】

【化46】



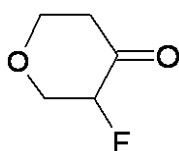
20

【0187】

これを中間体5aと同様にして、中間体4bから出発して合成した。

中間体 5c

【化47】



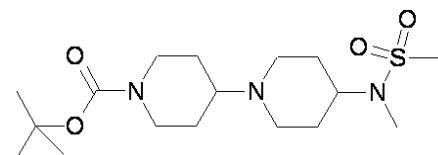
30

【0188】

市販の5,6-ジヒドロ-4-メトキシ-2H-ピラン (5 g, 43.8 ミリモル) をアセトニトリル70 ml 及び水70 ml に溶解した。市販のセレクトフルオル(TM)-フッ素化試薬 (17 g, 48.2 ミリモル) を添加し、その反応混合物を室温で2時間攪拌した。NaCl (2 g) を添加し、その反応混合物をジエチルエーテルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮して所望の生成物 (4 g) を得た。粗生成物を精製しないで次の工程で使用した。

中間体 6a

【化48】



40

【0189】

N-メチル-N-ピペリジン-4-イル-メタンスルホンアミド塩酸塩 (11 g, 47.91 ミリモル; WO2009/47161) を1,2-ジクロロエタン200 ml 中で懸濁させ、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (17.12 ml, 96.17 ミリモル) 及び市販の1-(tert-ブトキシカルボニル)-ピペリジン-4-オン (9.58 g, 48.08 ミリモル) を添加し、その反応混合物を室温で30分間攪拌した。トリアセトキシホウ水素化ナトリウム (12.23 g, 57.50 ミリモル) を添加し、その反応混合物を室温で72時間攪拌した。その反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。

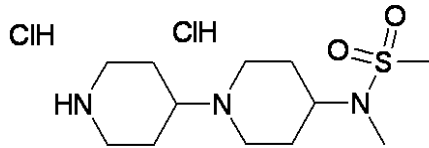
50

粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（バイオテージ SP1；シリカゲルカートリッジ：65i；溶離剤：酢酸エチル/メタノール=50/50%）により精製して所望の化合物7.2 g（19.2 ミリモル）を得た。

中間体 7a

【0190】

【化49】



10

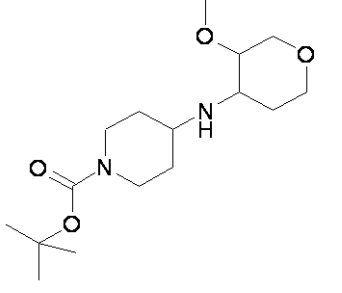
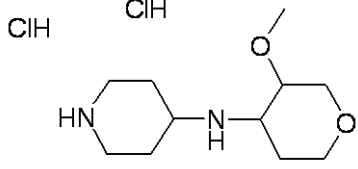
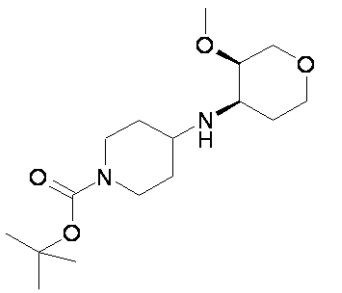
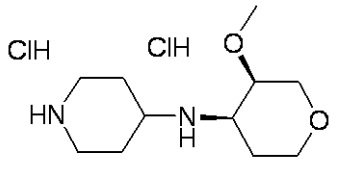
【0191】

中間体 6a（7.2 g，19.2 ミリモル）を1,4-ジオキサン20 ml 中で懸濁させ、1,4-ジオキサン中の塩酸の4M溶液（48 ml，192 ミリモル）を滴下して添加した。その反応混合物を室温で一夜攪拌した。その反応混合物を真空で濃縮した。所望の化合物6.3 g（18 ミリモル）を得た。

下記の間接体を中間体6a及び7aと同様にして合成した。

【0192】

【化50】

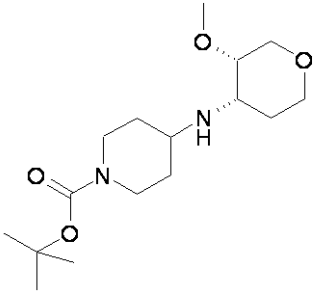
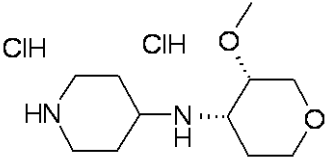
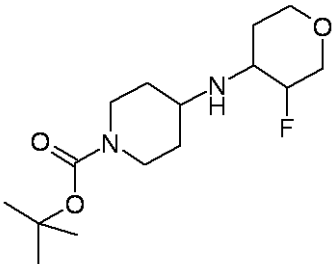
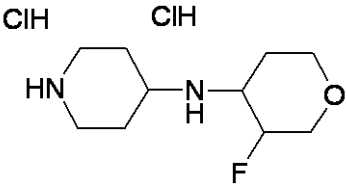
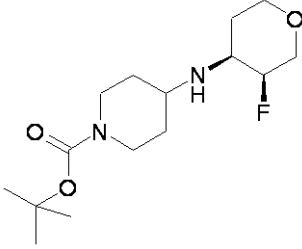
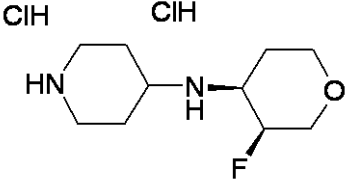
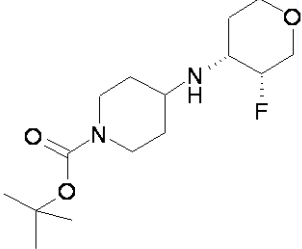
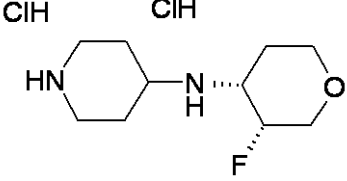
出発ケトン	出発アミン	カルバメート中間体	構造	ジアミノ中間体	構造
3-メトキシ-テトラヒドロピラン-4-オン (市販)	4-アミノピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル-エステル (市販)	6b		7b	
1-(tert-ブチルカルボニル)-4-オキソピペリジン (市販)	5a	6c		7c	

10

20

30

【0193】

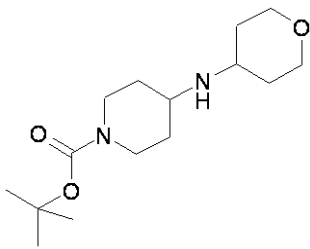
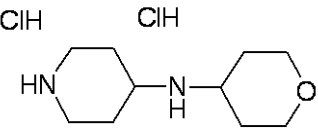
1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-オキソピペリジン (市販)	5b	6d		7d		
5c	4-アミノピペリジン-1-カルボキサン酸 tert-ブチル-エステル (市販)	6e		7e		
	プロトコル (以下を参照のこと)	6f		7f		
	プロトコル (以下を参照のこと)	6g		7g		

10

20

30

40

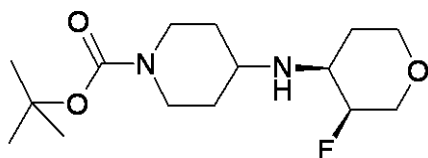
テトラヒドロピラン-4-オン (市販)	4-アミノピペリジン-1-カルボキシ酸 tert-ブチルエステル (市販)	6h		7h	
---------------------	---------------------------------------	----	---	----	---

10

【 0 1 9 5 】

中間体 6f

【化 5 1】



20

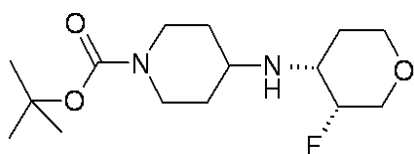
【 0 1 9 6 】

中間体 6e (360 mg, 1.19 ミリモル) を分取キラルHPLCにより分離して異性体上純粋なシス中間体 (最初に溶離したシス鏡像体、NMR により帰属された相対的立体化学) 163 mg (0.54 ミリモル) を得た。

キラルHPLC (方法 2Ja イソクラティック): $R_t = 5.197$ 分

中間体 6g

【化 5 2】



30

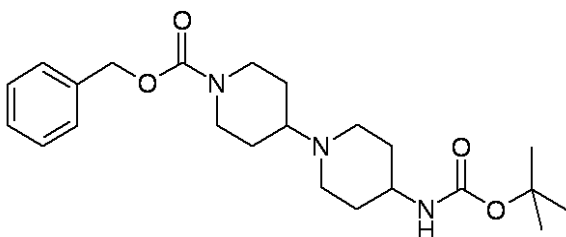
【 0 1 9 7 】

そのカラムを更に溶離して第二の溶離したシス鏡像体 (NMR により帰属された相対的立体化学) 164 mg (0.54 ミリモル) を得た。

キラルHPLC (方法 2Ja イソクラティック): $R_t = 6.012$ 分

中間体 8

【化 5 3】



40

【 0 1 9 8 】

市販のピペリジン-4-イル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (6 g, 30 ミリモル) 及び市販の1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-オキソピペリジン (9.6 g, 48 ミリモル) を

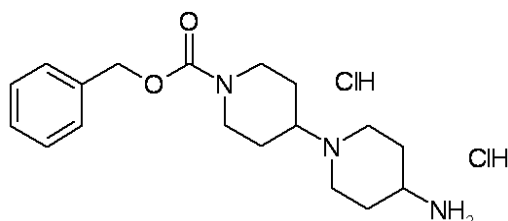
50

ジクロロメタン50 ml に溶解し、その反応混合物を室温で30分間攪拌し、トリアセトキシ
 ホウ水素化ナトリウム (12.23 g, 57.5 ミリモル) を添加し、その反応混合物を室温で
 一夜攪拌した。その反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で
 洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。粗生成物をアセトン/
 イソプロピルエーテルで処理し、得られた沈澱を濾過した。所望の生成物8.4g (20 ミリ
 モル) を得た。

中間体 9

【0199】

【化54】



10

【0200】

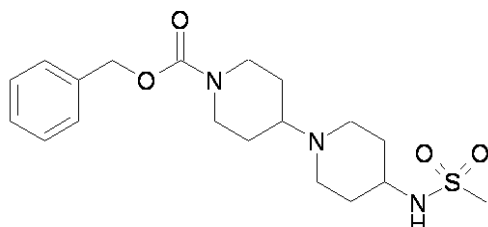
1,4-ジオキササン150 ml 中の中間体 8 (8.4 g, 20 ミリモル) の溶液を 0 に冷却した。
 次いで、1,4-ジオキササン中の塩酸の4M溶液12.6 ml (50 ミリモル) を滴下して添加し、そ
 の反応混合物を室温に温め、一夜攪拌した。沈澱を濾過し、真空で50 で乾燥させて所望
 の生成物 (6g, 15 ミリモル) を得た。

20

中間体 10

【0201】

【化55】



30

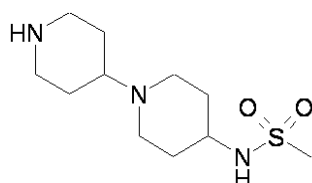
【0202】

中間体 9 (6.0 g, 15 ミリモル) をジクロロメタン55 ml 中で懸濁させ、トリエチルア
 ミン (6.43 ml, 46 ミリモル) を添加し、その反応混合物を 0 に冷却し、30分間攪拌し
 た。ジクロロメタン5 ml 中のメタンスルホニルクロリド (1.43 ml, 18 ミリモル) を滴下
 して添加した。その反応混合物を 0 で1時間攪拌し、次いで水を添加し、その反応混
 合物をジクロロメタンで抽出した。有機相を飽和重炭酸ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄し
 、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。粗生成物をジイソプロピルエーテルで処
 理し、沈澱を濾過し、乾燥させた。所望の生成物5 g (13 ミリモル) を得た。

中間体 11

【0203】

【化56】



40

【0204】

中間体 10 (5 g, 13 ミリモル) をメタノール50 ml に溶解し、酢酸 (1.5 ml, 25.3 ミ
 リモル) 及びPd/C 10% (500 mg) を順に添加し、その反応混合物を室温で水素雰囲気 (3

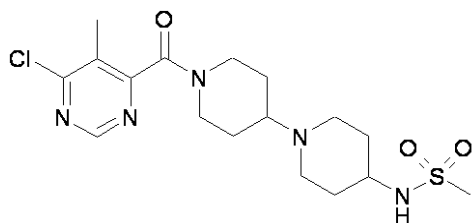
50

パール) 下で5日間攪拌した。その反応混合物をセライトで濾過し、有機相をSCX カートリッジ(10g) に装填した。メタノールで洗浄した後、所望の化合物をメタノール中のアンモニアの2M溶液で溶離した。3.7 g を粗生成物として得た。

中間体 12a

【0205】

【化57】



10

【0206】

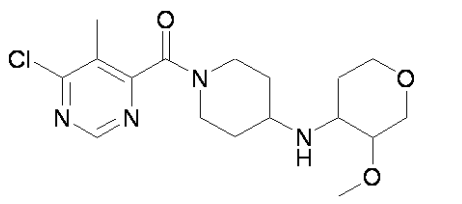
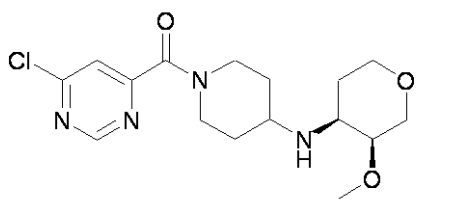
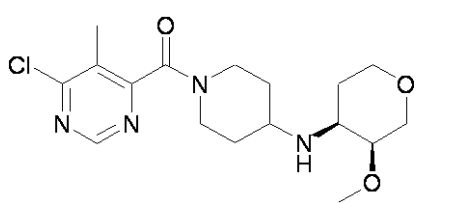
粗中間体 11 (1.1 g) を乾燥ジクロロメタン20 ml 中で懸濁させ、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.47 ml, 8.42 ミリモル) 及びDMF (137 μ l, 1.67 ミリモル) を添加し、その反応混合物を窒素雰囲気下で攪拌し、0 $^{\circ}$ C に冷却した。ジクロロメタン5 ml 中の中間体 2 (812 mg, 4.21 ミリモル) を滴下して添加し、その反応混合物を室温に温め、1.5 時間攪拌し、その反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (イソルートシリカゲルカートリッジ: 10g; 溶離剤: ジクロロメタン/メタノール=95/5%) により精製した。所望の化合物1.0 g (2.41 ミリモル) を得た。

20

下記の間体を中間体 12aと同様にして合成した。

【0207】

【化58】

ピペリジン 中 間体	クロロ-ピリミジ ン中間体	コア-中間体	構造
7a	2	12b	
7b	2	12c	
7d	2b	12d	
7d	2	12e	

10

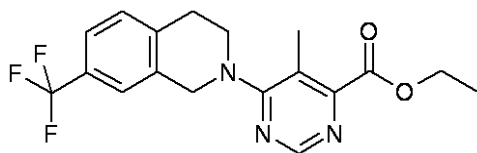
20

30

【0208】

中間体 13a

【化59】



40

【0209】

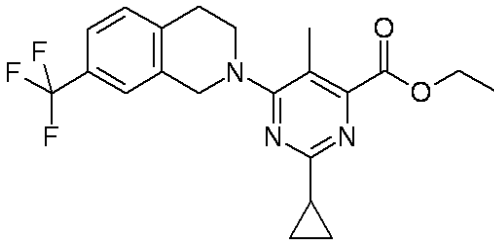
中間体 3 (590 mg, 2.95 ミリモル) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.63 ml, 3.68 ミリモル) を乾燥1,4-ジオキサン10 ml に溶解し、市販の7-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン塩酸塩 (350 mg, 1.47 ミリモル) を添加し、その反応混合物を18時間還流した。その反応混合物を室温に冷却し、水を添加し、その反応混合物をジクロロメタンで抽出し、有機相を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、真空で濃縮した。所望の化合物480 mgを粗生成物として得た。

中間体 13af

【0210】

50

【化60】



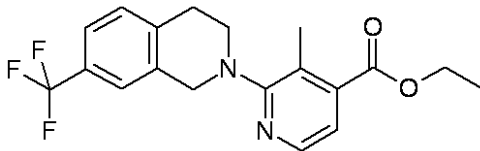
【0211】

これを中間体3cから出発して中間体 13aと同様にして合成した。

10

中間体 13ab

【化61】



【0212】

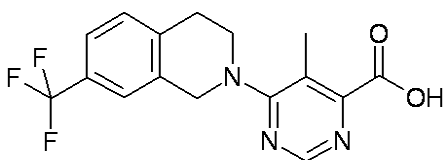
市販の2-クロロ-3-メチルピリジン-4-カルボン酸エチルエステル (300 mg, 1.5 ミリモル)、市販の7-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン (357 mg, 1.5 ミリモル)、酢酸パラジウム (33 mg, 0.15 ミリモル)、市販の2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(467 mg, 0.75 ミリモル) 及びナトリウムtert-ブトキシド (202 mg, 2.10 ミリモル) を1,2-ジメトキシエタン20 ml 中で懸濁させ、その反応混合物を窒素雰囲気下で12時間還流した。その反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(イソルーツリカゲルカートリッジ: 10g; 溶離剤: ジクロロメタン/メタノール=95/5%) により精製した。生成物300 mgを得、精製しないで下記の反応に使用した。

20

中間体 14a

【0213】

【化62】



【0214】

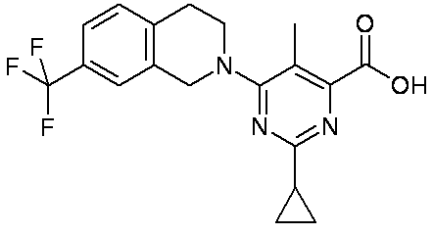
粗中間体 13a (480 mg) をテトラヒドロフラン5 mlに溶解し、水5 ml中のLiOH (193 mg, 4.60 ミリモル) の溶液を添加した。その反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。水20 ml を添加し、その反応混合物を水中の塩酸の4M溶液5 mlで酸性にした。水相をジクロロメタン (2x20ml) で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。所望の生成物320 mg (0.95 ミリモル) を得た。

40

中間体 14af

【0215】

【化 6 3】



【 0 2 1 6 】

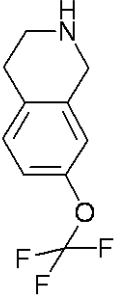
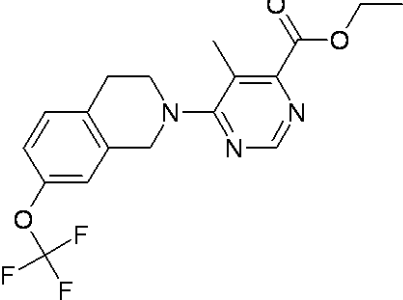
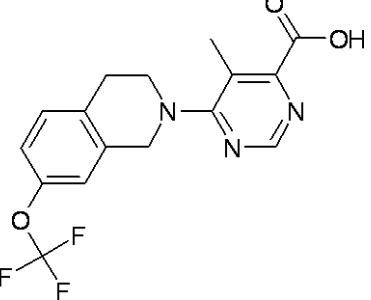
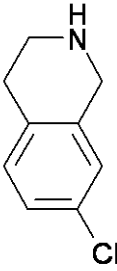
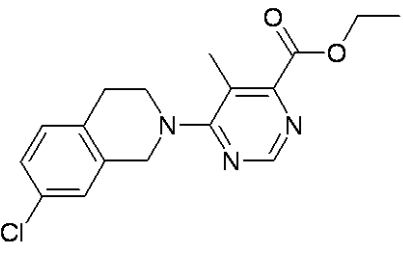
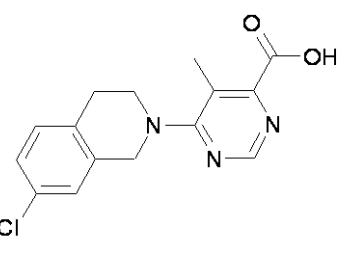
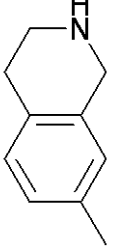
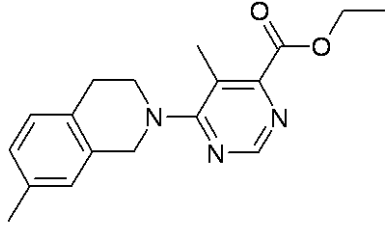
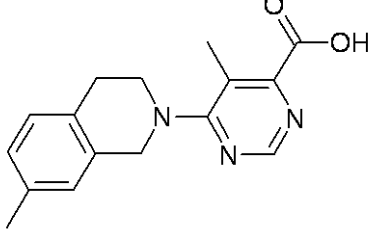
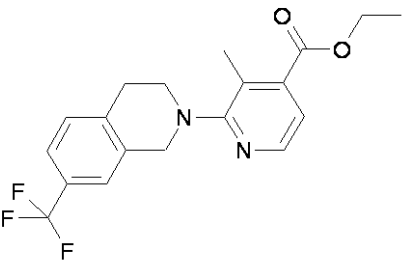
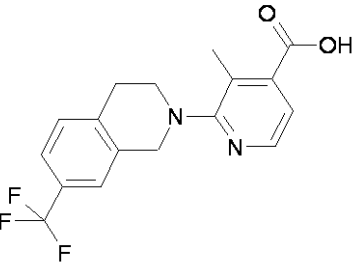
これを中間体13afから出発して中間体 14aと同様にして合成した。

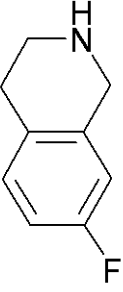
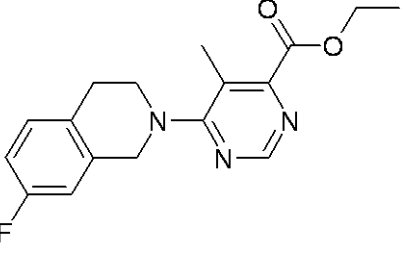
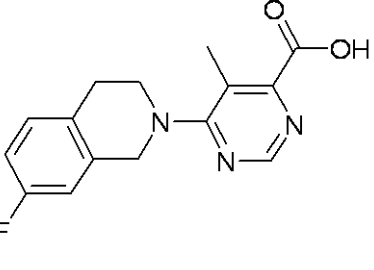
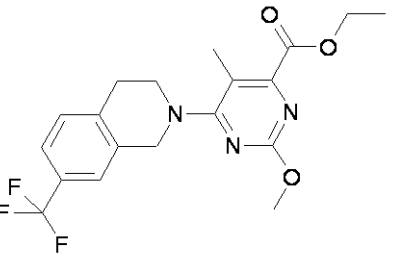
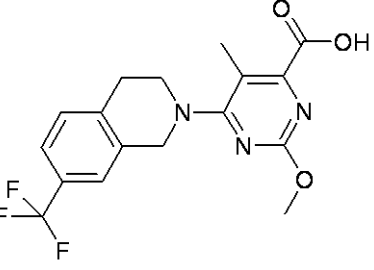
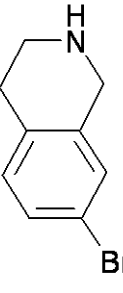
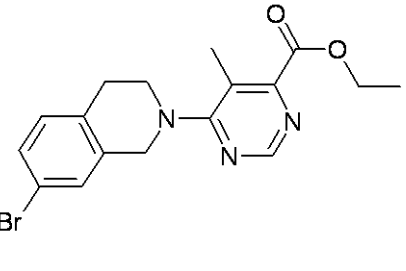
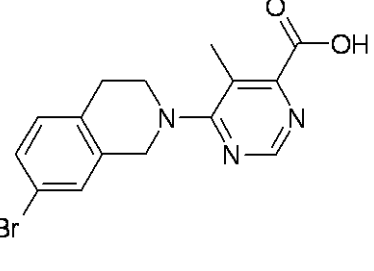
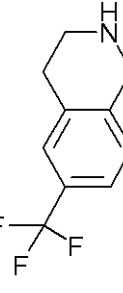
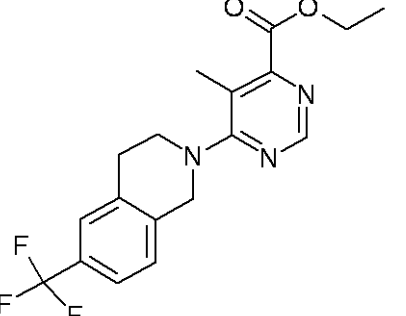
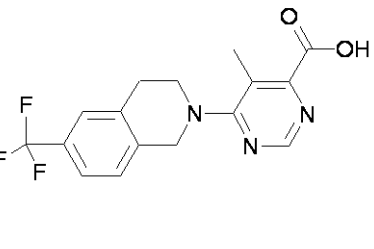
10

下記の間接体を適当な1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン塩酸塩から出発して中間体13a 及び14a と同様にして合成した。

【 0 2 1 7 】

【化 6 4】

出発アミン (市販)	エステル中間体	構造	酸中間体	構造	10
	13b		14b		10
	13c		14c		20
	13aa		14aa		30
-	13ab (特別なプロトコル参照)		14ab		40

	13ac		14ac	
-	13ad (特別なプロトコル参照)		14ad	
	13ae		14ae	
	13ag		14ag	

10

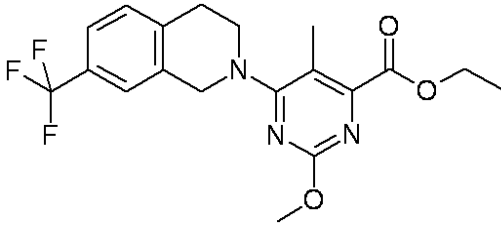
20

30

40

【 0 2 1 8 】
 中間体 13ad

【化65】



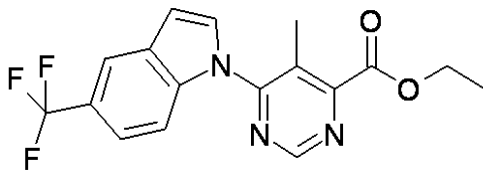
【0219】

メタノール8.5 ml 及びDMF 8.5 ml 中の中間体 3d (290 mg, 0.81 ミリモル)、酢酸パラジウム (18 mg, 0.08 ミリモル)、市販の1,1'-ビス(ジフェニルホスフィン)-フェロセン (45 mg, 0.08 ミリモル) 及び酢酸ナトリウム (199 mg, 2.4 ミリモル) の混合物を一酸化炭素雰囲気 (5 パール) 下で70 °C で18時間撹拌した。その反応混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣を逆相HPLCにより精製して相当するエステル (300 mg, 0.79 ミリモル) を得た。

中間体 13d

【0220】

【化66】



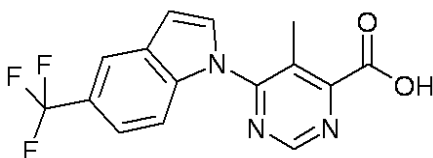
【0221】

DMF 2 ml中の中間体 3 (161 mg, 802 μモル)、市販の5-トリフルオロメチル-インドール (148 mg, 802 μモル) 及び炭酸カリウム (222 mg, 1.6 ミリモル) の混合物を70 °C で一夜撹拌した。その反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチル (3x) で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を逆相HPLCにより精製して所望の生成物 (128 mg, 276 μモル) を得た。

中間体 14d

【0222】

【化67】



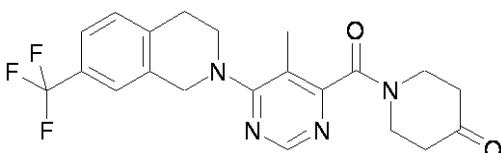
【0223】

1 M水酸化ナトリウム (717 μl, 717 μモル) をメタノール5 ml中の中間体 13d (166 mg, 358 μモル) の溶液に添加した。その反応混合物を1時間撹拌した。その混合物をトリフルオロ酢酸で酸性にし、逆相HPLCにより直接精製して所望の生成物 (122 mg, 280 μモル) を得た。

中間体 15

【0224】

【化68】



【 0 2 2 5 】

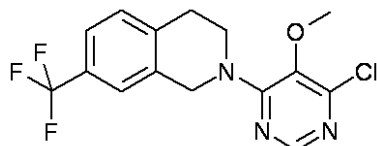
中間体 14a (220 mg, 0.65 ミリモル)、TBTU (209 mg, 0.65 ミリモル) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.34 ml, 1.96 ミリモル) をDMF 8 mlに溶解した。その反応混合物を窒素雰囲気下で室温で30分間攪拌し、次いでピペリジン-4-オン塩酸塩 (88 g, 0.65 ミリモル) を添加し、その反応混合物を室温で一晩攪拌した。その反応混合物を真空で濃縮し、粗生成物をジクロロメタンに溶解した。有機相を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液、水酸化ナトリウムの1M水溶液、食塩水で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (イソルートシリカゲルカートリッジ: 10g 溶離剤: ジクロロメタン/メタノール= 95/5%) により精製した。所望の化合物250 mg (0.65 ミリモル) を得た。

10

中間体 16a

【 0 2 2 6 】

【 化 6 9 】



【 0 2 2 7 】

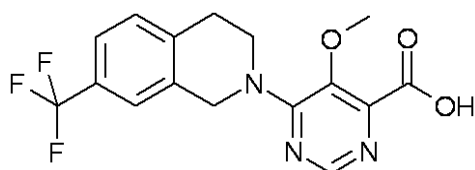
N,N-ジイソプロピルエチルアミン (486 μ l, 2.6 ミリモル) をNMP 2 ml中の市販の7-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩 (250 mg, 1.1 ミリモル) 及び市販の4,6-ジクロロ-5-メトキシピリミジン (188 mg, 1.1 ミリモル) の混合物に添加した。その反応混合物をマイクロウェーブ中で120 で30分間加熱した。次いで、ジクロロメタンを添加し、その混合物を水 (2x) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。残渣を逆相HPLCにより精製して所望の生成物 (231 mg, 672 μ モル) を得た。

20

中間体 17a

【 0 2 2 8 】

【 化 7 0 】



30

【 0 2 2 9 】

メタノール10 ml 及びDMF 10 ml 中の中間体 16a (231 mg, 672 μ モル)、酢酸パラジウム (15 mg, 67 μ モル)、市販の1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ)-フェロセン (37 mg, 67 μ モル)、酢酸ナトリウム (165 mg, 2.0 ミリモル) の混合物を一酸化炭素雰囲気 (5 パール) 下で70 で23時間攪拌した。その混合物を濾過し、真空で濃縮した。残渣を逆相HPLCにより精製して相当するエステル (177 mg, 482 μ モル) を得た。

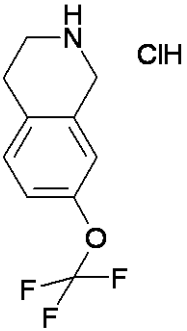
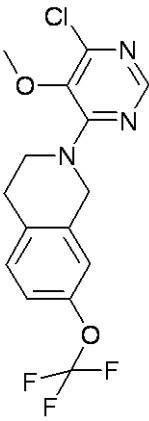
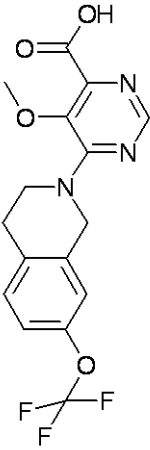
40

水酸化ナトリウムの1M水溶液をメタノール5 ml中のそのエステル (177 mg, 482 μ モル) の溶液に添加した。その反応混合物を室温で3時間攪拌した。その反応混合物を濃縮し、1M塩酸で酸性にし、ジエチルエーテル (3x) 及びn-ブタノール (1x) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮して粗生成物 (216 mg, 482 μ モル) を得た。

下記の間接体を4,6-ジクロロ-5-メトキシピリミジンから出発して中間体16a 及び17a と同様にして合成した。

【 0 2 3 0 】

【化71】

出発アミン	Cl-ピリジン中間体	構造	酸中間体	構造
	16b		17b	

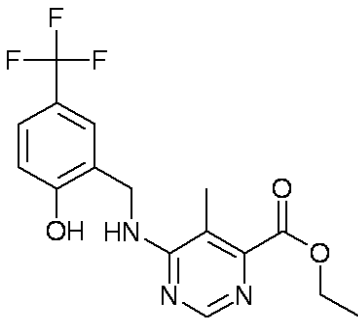
10

20

【0231】

中間体 18

【化72】



30

【0232】

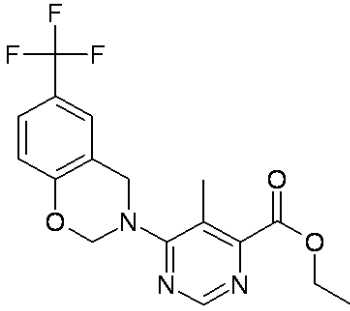
中間体 3 (400mg, 1.99 ミリモル)、市販の2-tert-ブトキシ-5-トリフルオロメチル-ベンジルアミン (492 mg, 1.99 ミリモル) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.51 ml, 2.99 ミリモル) を1,4-ジオキサン 15 mlに溶解し、その反応混合物を12時間還流した。その反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (イソルートシリカゲルカートリッジ: 10g; 溶離剤: ジクロロメタン/メタノール=98/2%) により精製した。生成物 (680mg) を1,4-ジオキサン 3 ml に溶解し、1,4-ジオキサン中の塩酸の4M溶液5 mlを添加し、その反応混合物を室温で72時間撹拌した。その反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (イソルートシリカゲルカートリッジ: 10g; 溶離剤: ジクロロメタン/メタノール=90/10%) により精製した。所望の生成物310 mg (0.87 ミリモル) を得た。

40

中間体 19

【0233】

【化73】



10

【0234】

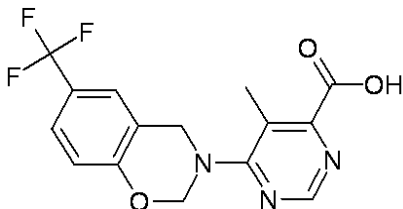
中間体 18 (310 mg, 0.87 ミリモル)、パラホルムアルデヒド(10 ml) 及びp-トルエン
スルホン酸一水和物 (16.6 mg, 0.09 ミリモル) をトルエン10 ml に溶解した。その反応
混合物を1時間還流し、次いでパラホルムアルデヒド追加の10 ml を添加した。ガス発生
が終了されるまで、その反応混合物を還流した。その反応混合物を真空で濃縮し、粗生成
物をフラッシュクロマトグラフィー (イソル-トシリカゲルカートリッジ: 10g; 溶離剤:
ジクロロメタン/酢酸エチル=80/20%) により精製した。所望の生成物50 mg (0.14 ミリモ
ル) を得た。

中間体 20

【0235】

20

【化74】



【0236】

中間体 20 を中間体 14aの調製と同様にして合成した。

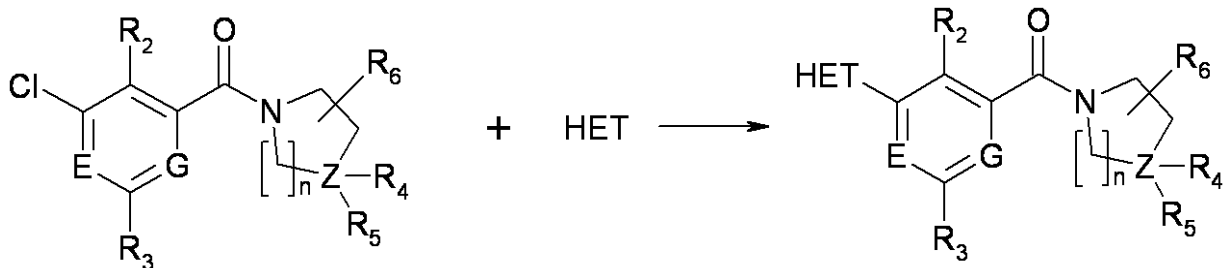
実施例の合成

30

本発明の実施例を下記の一般合成操作に従って合成する。

合成操作A:

【化75】



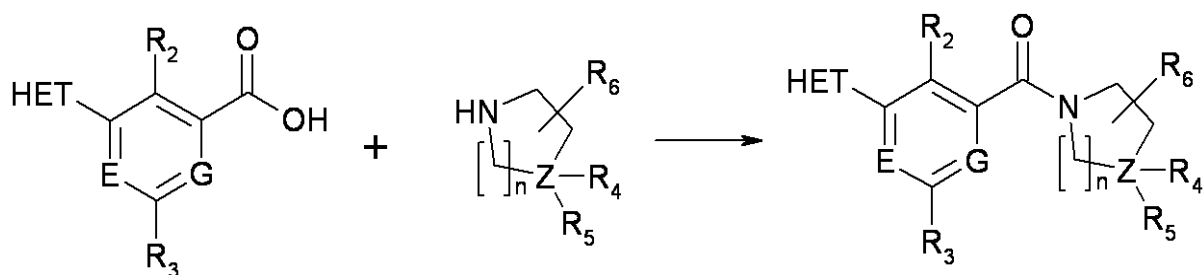
40

【0237】

実施例: 1-62; 62a-62z, 62aa-62an

合成操作B:

【化76】

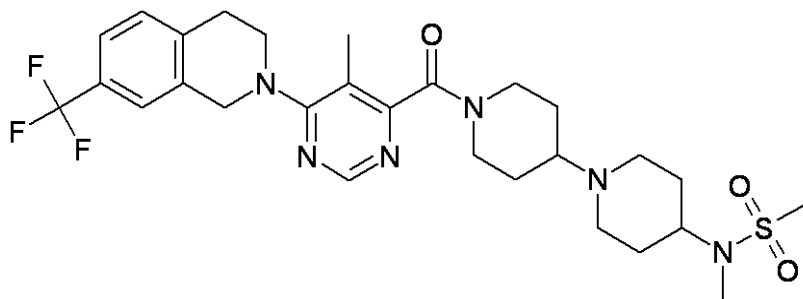


【0238】

実施例：63-82；69a-69z，69ab-69ac

実施例 1

【化77】



【0239】

乾燥1,4-ジオキサン0.5 ml中の中間体 12b (100 mg, 0.19 ミリモル)、市販の7-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン塩酸塩 (66 mg, 0.28 ミリモル) 及びN,N-ジイソプロピル-エチルアミン (0.09 ml, 0.56 ミリモル) をマイクロウェーブバイアル中で混合し、下記の条件で反応させた：出力100、ランプ5分、保持2時間、温度150、圧力10.5kg/cm² (150 psi)、攪拌。その反応混合物を真空で濃縮し、ジクロロメタンで希釈した。有機相を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。粗生成物を逆相分取HPLCにより精製した。所望の生成物21 mg (0.04 ミリモル) を得た。

HPLC (方法 1E ヒドロ)：R_t. (分) = 9.26

[M+H]⁺ = 595

下記の実施例を実施例 1 の調製と同様にして合成した。

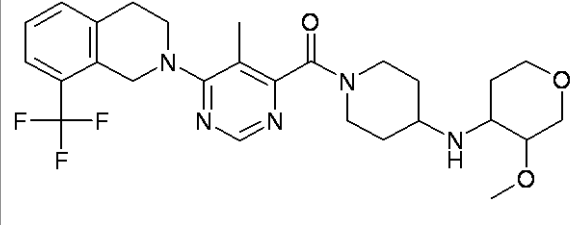
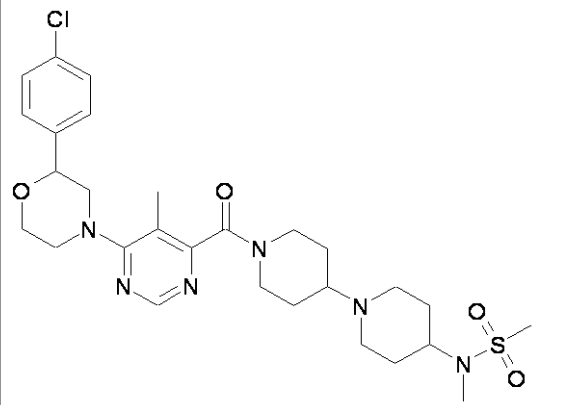
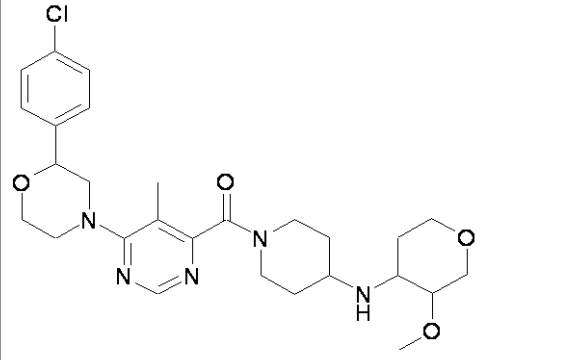
【0240】

10

20

30

【化 7 8】

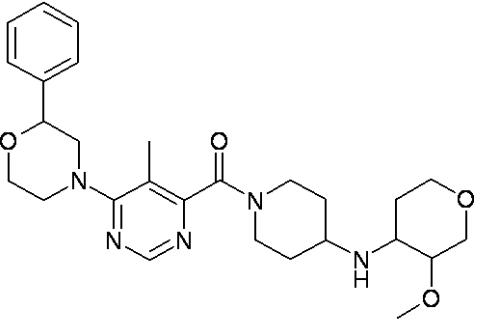
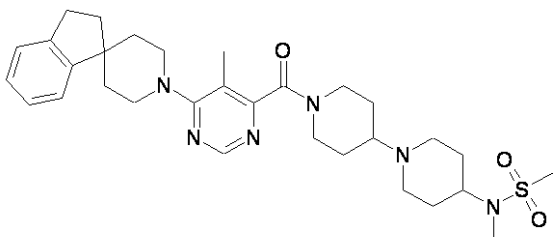
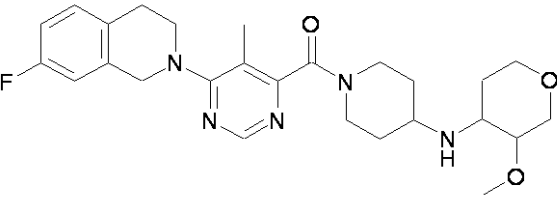
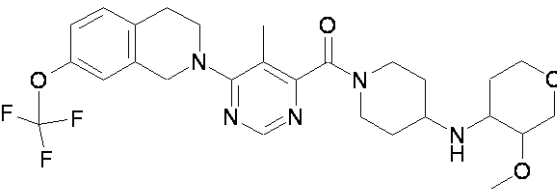
実施例#	分子構造	中間体	アミン (市販)	[M+H] ⁺	HPLC R _t (分)	方法
2		12c	8-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン	534	8.92	1 E ピド
3		12b	2-(4-クロロフェニル)-モルホリン	591	9.08	1 E ピド
4		12c	2-(4-クロロフェニル)-モルホリン	530	8.83	1 E ピド

10

20

30

【 0 2 4 1 】

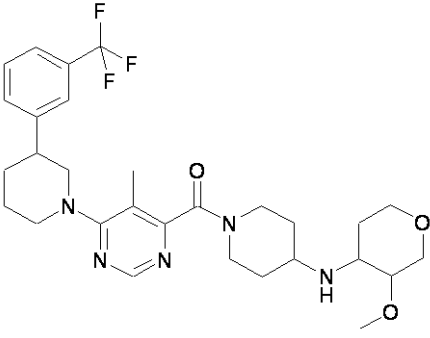
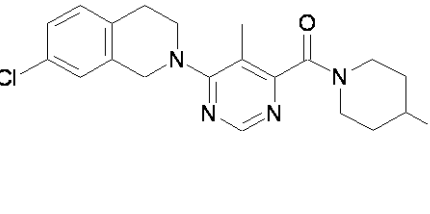
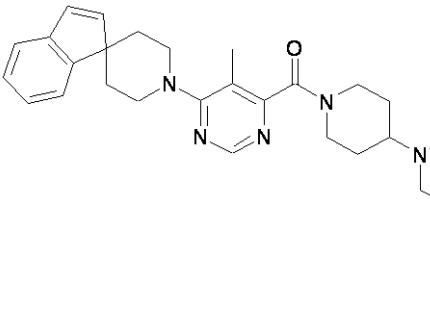
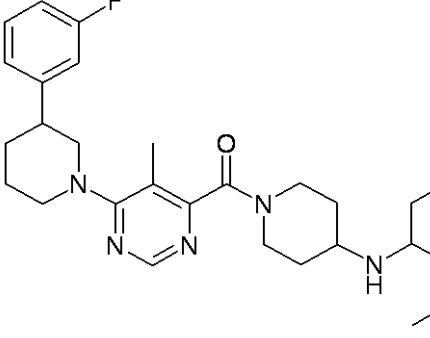
5		12c	2-フェニル-モルホリン	496	7.84	1 E ビド ロ
6		12b	4-スピロインダン-ピペ リジン	581	9.92	1E ビド ロ
7		12c	7-フルオロ-1,2,3,4- テトラヒドロキノ リン	484	8.25	1 E ビド ロ
8		12c	7-トリフルオロメトキシ-1 ,2,3,4-テトラヒドロキノ リン	550	9.44	1 E ビド ロ

10

20

30

【 0 2 4 2 】

9		12c	3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペリジン	562	9.84	1 E ビド ロ
10		12c	7-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン	500	8.94	1 E ビド ロ
11		12b	4-スピロインデン-ピペリジン	579	9.58	1 E ビド ロ
12		12c	3-(3-フルオロ-フェニル)-ピペリジン	512	9.14	1 E ビド ロ

10

20

30

【 0 2 4 3 】

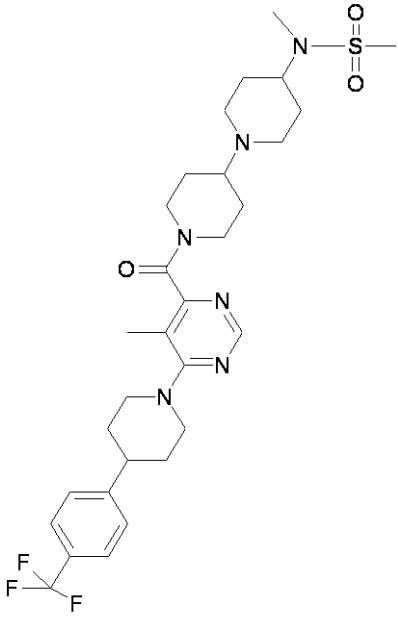
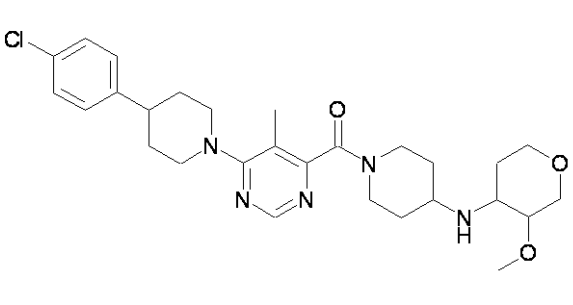
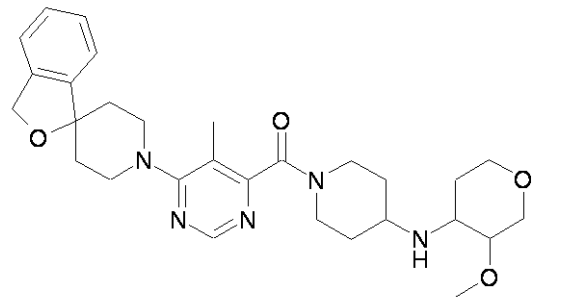
13		12c	4-(4-メチル-フェニル)- ピペリジン	508	9.76	1 E ヒド ロ
14		12c	4-(4-メトキシ-フェニル)- ピペリジン	524	8.88	1 E ヒド ロ
15		12c	4-(3-メチル-フェニル)-ピペ リジン	508	9.61	1 E ヒド ロ
16		12c	4-フェニル-ピペリジン	494	9.04	1 E ヒド ロ

10

20

30

【 0 2 4 4 】

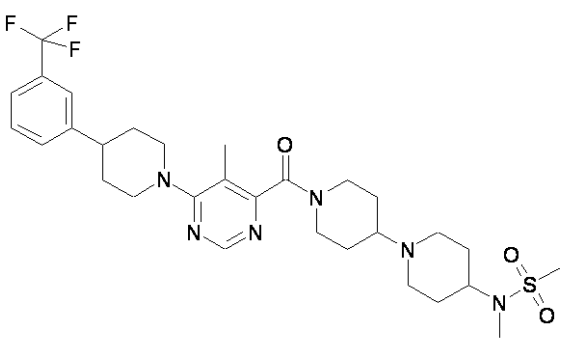
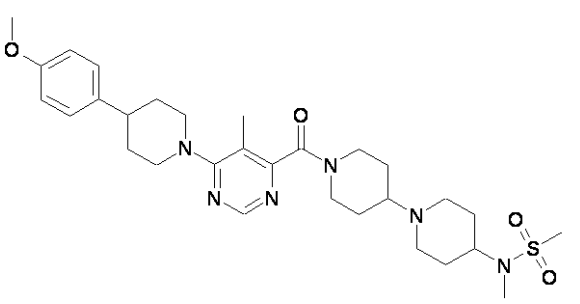
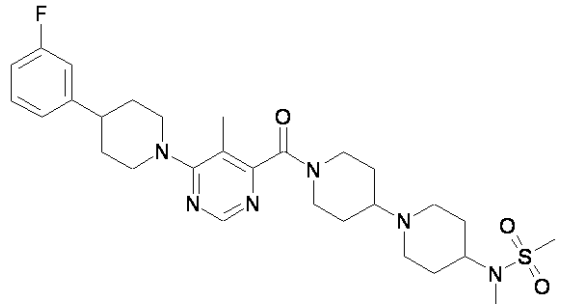
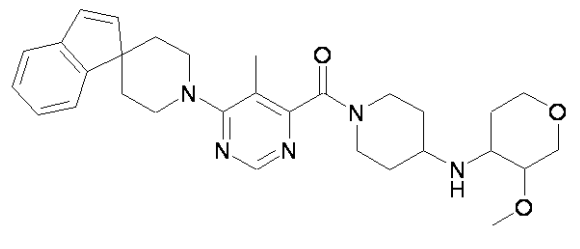
17		12b	4-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペリジン	623	10.13	1 E ピド ロ
18		12c	4-(4-クロロ-フェニル)-ピペリジン	528	9.86	1 E ピド ロ
19		12c	3H-スプロ-イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン	522	8.38	1 E ピド ロ

10

20

30

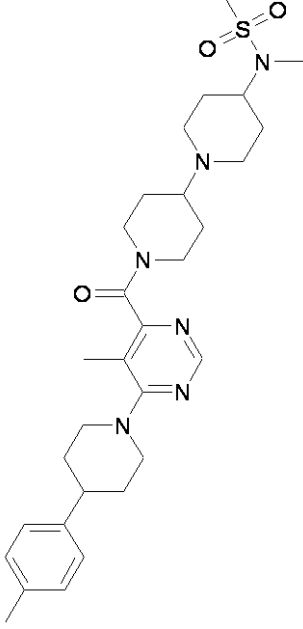
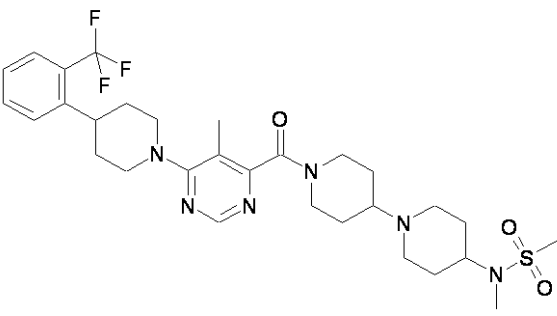
【 0 2 4 5 】

20		12b	4-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペリジン	623	10.04	1 E ヒド ロ
21		12b	4-(4-メトキシ-フェニル)-ピペリジン	585	9.16	1 E ヒド ロ
22		12b	4-(3-フルオロ-フェニル)-ピペリジン	573	9.44	1 E ヒド ロ
23		12c	4-スピロインデン-ピペリジン	518	9.36	1 E ヒド ロ

10

20

30

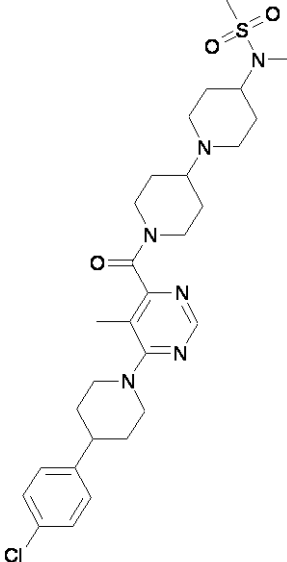
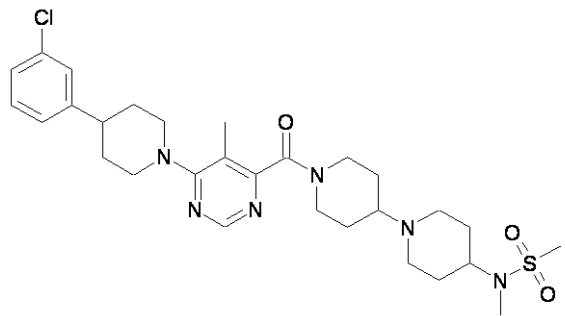
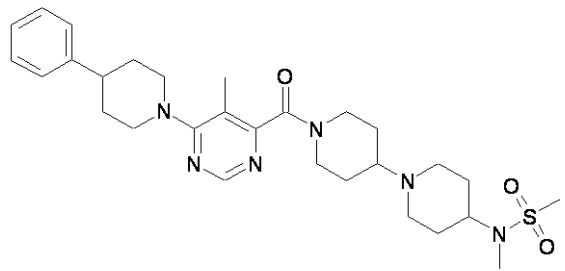
24		12b	4-(4-メチルフェニル)-ピペリジン	569	10.03	1 E ヒド ロ
25		12b	4-(2-トリフルオロメチルフェニル)-ピペリジン	623	10.06	1 E ヒド ロ

10

20

【 0 2 4 7 】

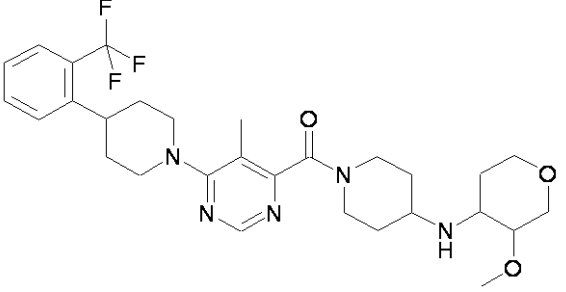
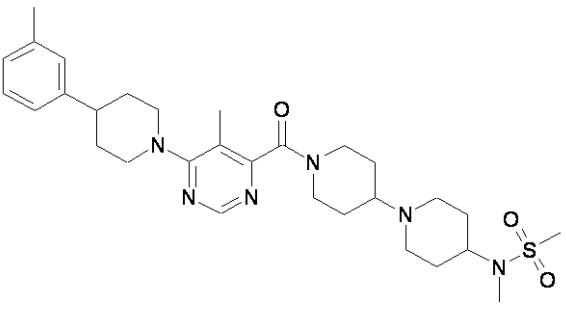
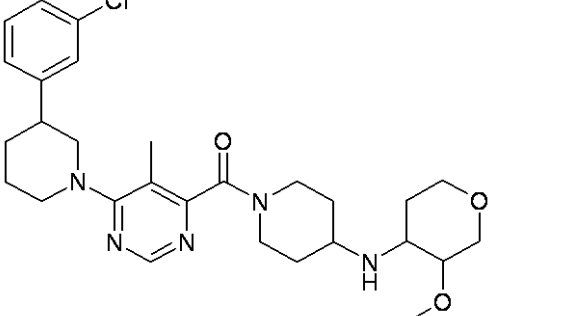
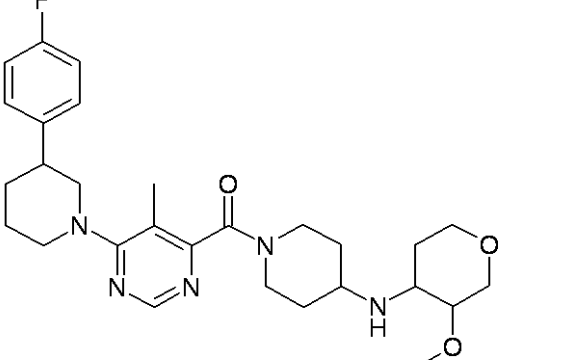
30

26		12b	4-(4-クロロ-フェニル)-ピペリジン	589	10.04	1 E ヒド ロ
27		12b	4-(3-クロロ-フェニル)-ピペリジン	589	9.94	1 E ヒド ロ
28		12b	4-フェニル-ピペリジン	555	9.33	1 E ヒド ロ

10

20

30

29		12c	4-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペリジン	562	9.88	1 E ビド ロ
30		12b	4-(3-メチル-フェニル)-ピペリジン	569	9.88	1 E ビド ロ
31		12c	3-(3-クロロフェニル)-ピペリジン	528	7.23	2F
32		12c	3-(4-フルオロフェニル)-ピペリジン	512	6.91	2F

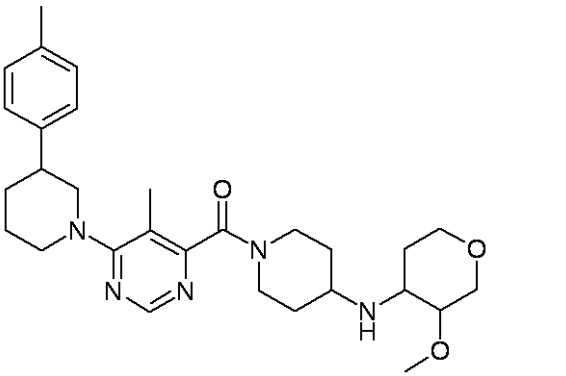
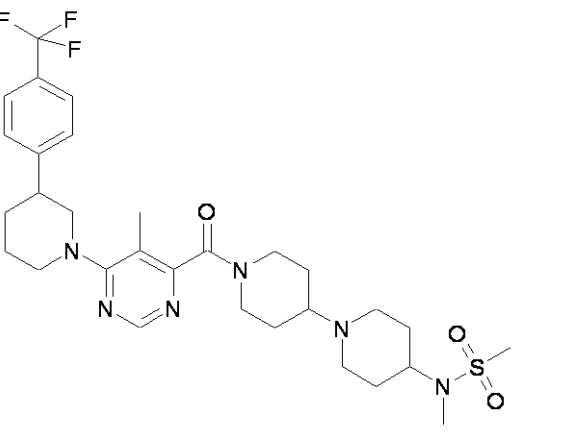
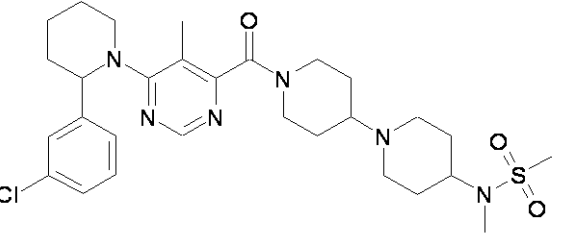
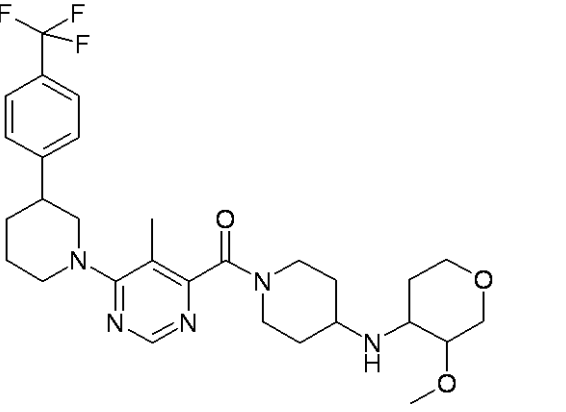
10

20

30

40

【 0 2 4 9 】

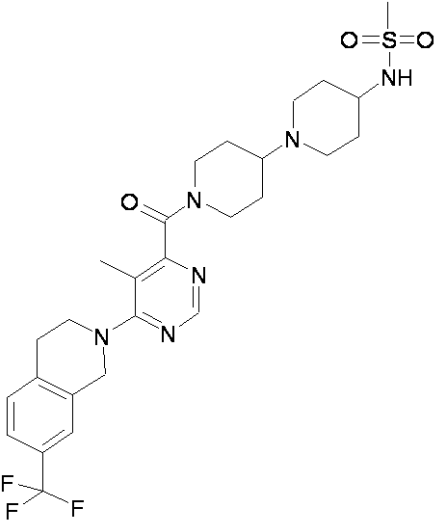
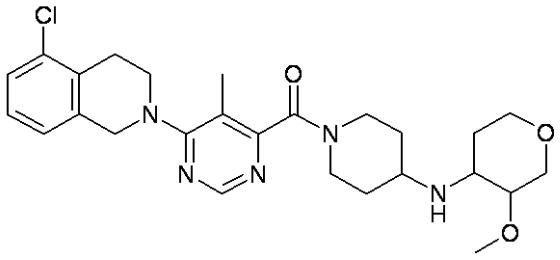
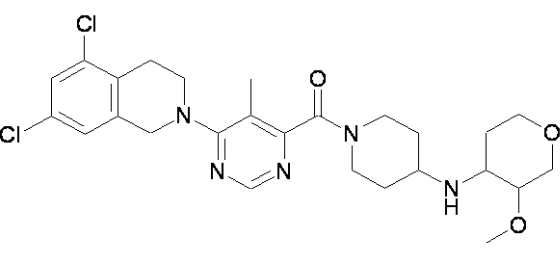
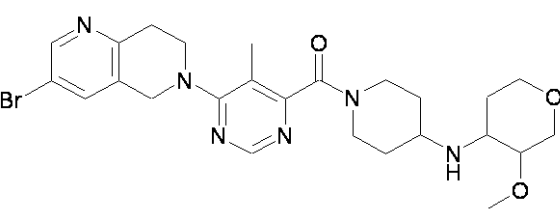
33		12c	3-(4-メチル-フェニル)- ピペリジン	508	7.11	2F
34		12b	3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)- ピペリジン	623	7.63	2F
35		12b	2-(3-クロロ-フェニル)- ピペリジン	589	7.34	2F
36		12c	3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)- ピペリジン	562	7.49	2F

10

20

30

40

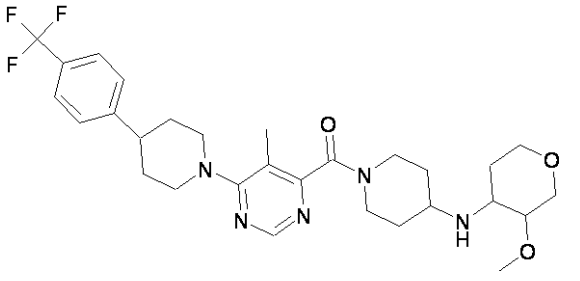
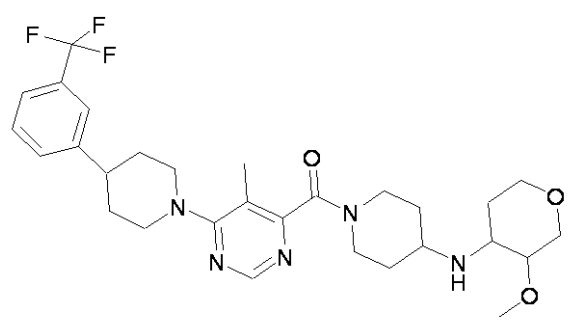
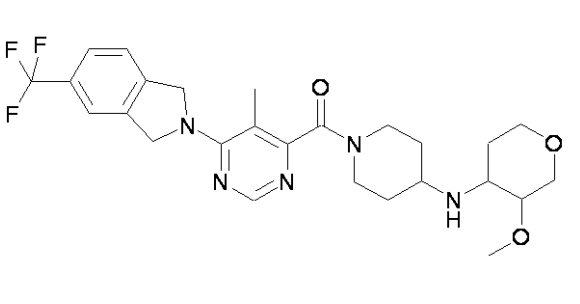
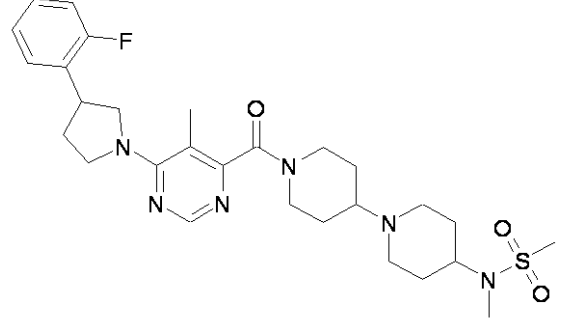
37		12a	7-(4-(4-(methylsulfonylamino)phenyl)piperidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline	581	9.1	1E ロ ピド
38		12c	5-chloro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-1-yl-2-methyl-5-(4-(4-(methylsulfonylamino)phenyl)piperidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2H-pyridin-2-ylidene	500	9.16	1E ロ ピド
39		12c	5,7-dichloro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-1-yl-2-methyl-5-(4-(4-(methylsulfonylamino)phenyl)piperidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2H-pyridin-2-ylidene	534	10.22	1E ロ ピド
40		12c	3-bromo-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin-2-yl-2-methyl-5-(4-(4-(methylsulfonylamino)phenyl)piperidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2H-pyridin-2-ylidene	545	6.06	2F

10

20

30

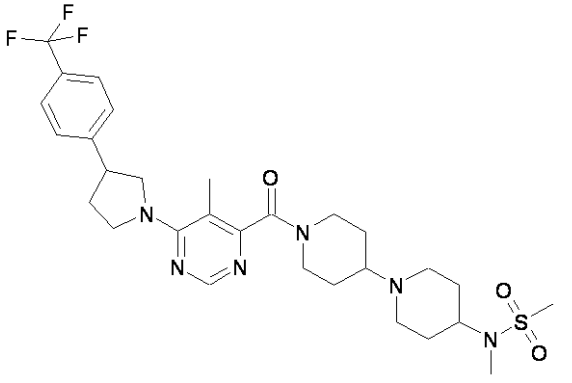
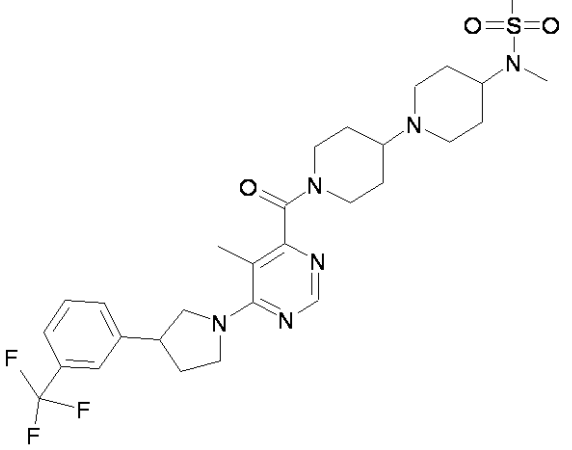
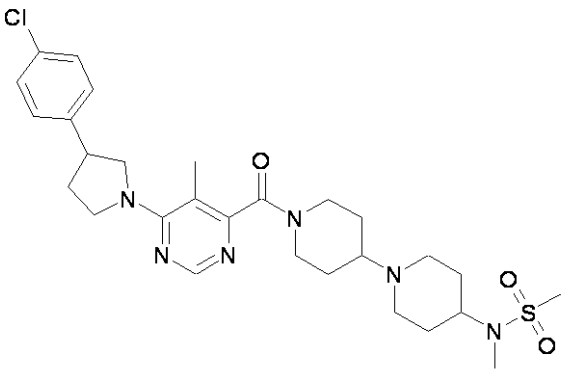
40

41		12c	4-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペリジン	562	7.67	2F
42		12c	4-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペリジン	562	7.67	2F
43		12c	5-トリフルオロメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール	520	9.02	1E ロ
44		12b	3-(2-フルオロ-フェニル)-ピペリジン	559	6.27	2F

10

20

30

45		12b	3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピロリジン	609	6.97	2F
46		12b	3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピロリジン	609	6.9	2F
47		12b	3-(4-クロロ-フェニル)-ピロリジン	575	6.69	2F

10

20

30

【 0 2 5 3 】

48		12c	3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピロリジン	548	6.76	1E ロ ピ ド
49		12c	3-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピロリジン	548	6.86	2F
50		12c	3-フェニル-ピロリジン	480	6.64	1E ロ ピ ド
51		12c	3-(2-フルオロメチル-フェニル)-ピロリジン	498	8.71	1E ロ ピ ド
52		12c	3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピロリジン	548	6.71	2F

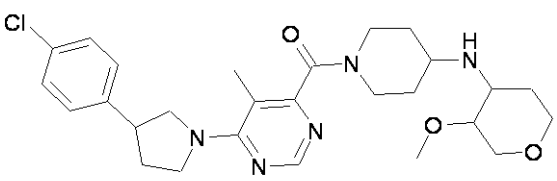
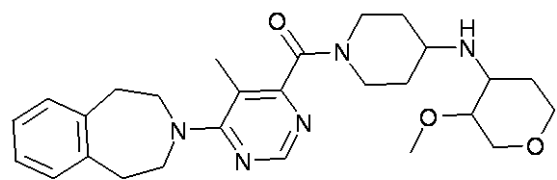
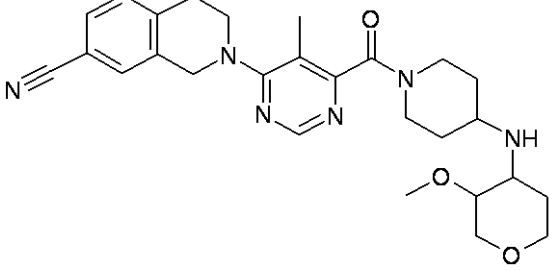
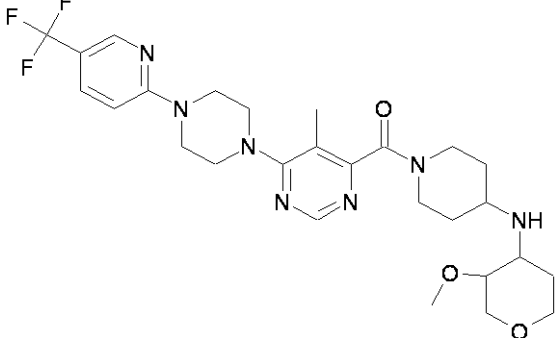
10

20

30

40

【 0 2 5 4 】

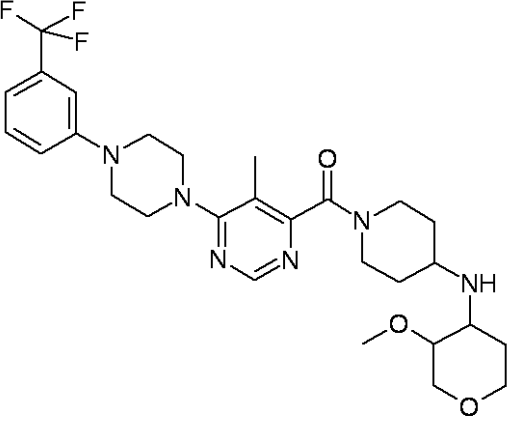
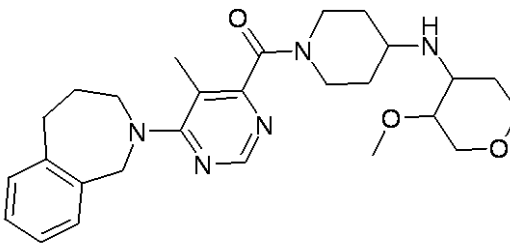
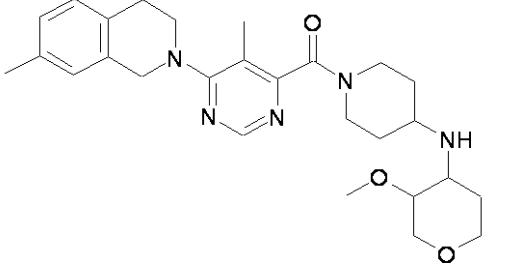
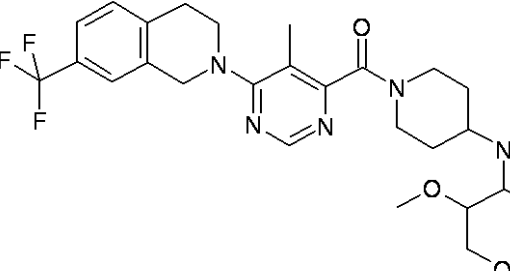
53		12c	3-(4-クロロ-フェニル)-ピペリジン	514	6.46	2F
54		12c	2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[<i>d</i>]アゼピリン	480	8.55	1 E ヒド ロ
55		12c	1,2,3,4-テトラヒドロ-1H-キノリン-7-カルボニトリル	491	7.7	1 E ヒド ロ
56		12c	1-(5-トリフルオロメチル-ピペラジン-2-イル)-ピペラジン	564	8.87	2F

10

20

30

【 0 2 5 5 】

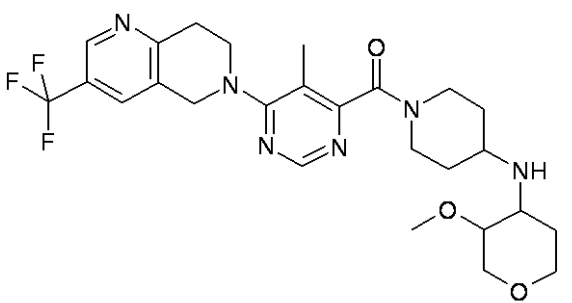
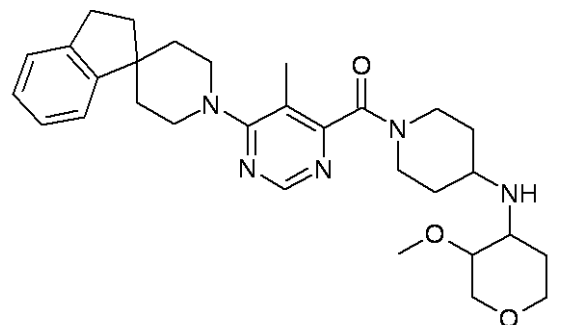
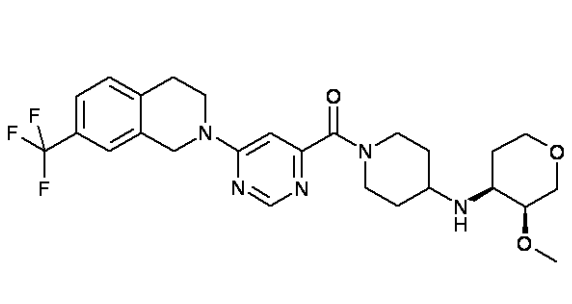
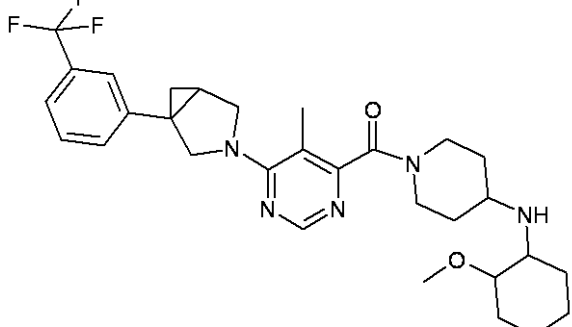
57		12c	1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペラジン	563	7.59	2F
58		12c	2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [c]アゼピン	480	8.52	1 E ヒド ロ
59		12c	7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン	480	9.22	1E f
60		12c	7-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン	533	3.37	2G

10

20

30

【 0 2 5 6 】

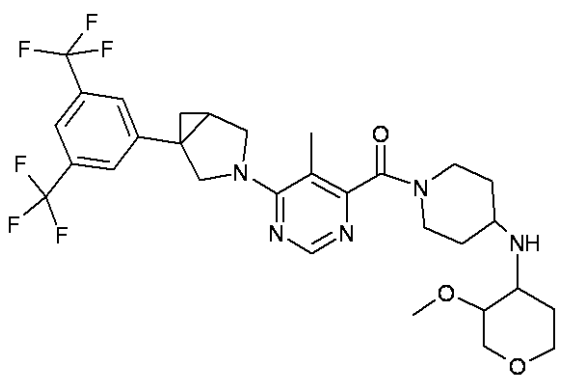
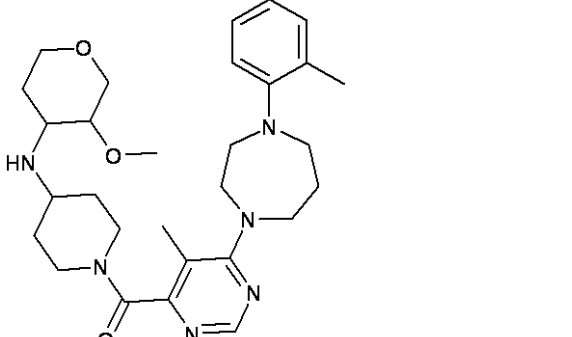
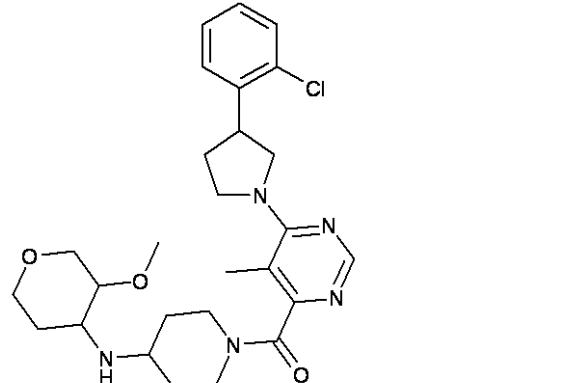
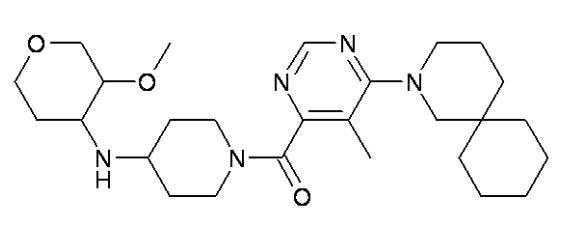
61		12c	3-トリフルオロメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,6]-ナフチリジン	534	2.83	2G
62		12c	4-スプロインダン-ペペリジン	519	3.48	2G
62a		12d	7-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン	520	1.76	2Ha
62b		12c	1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン	560	9.73	1 E 7 F ロ

10

20

30

40

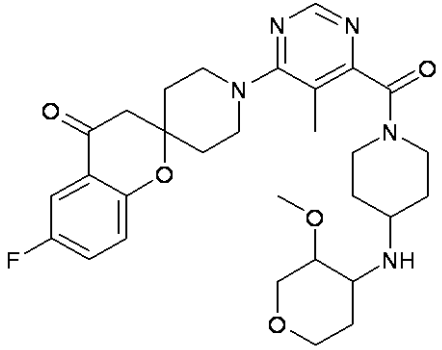
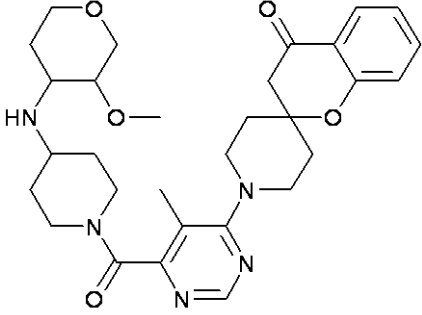
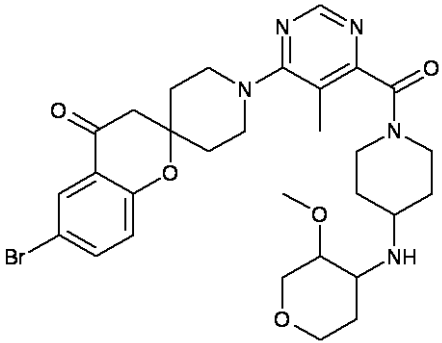
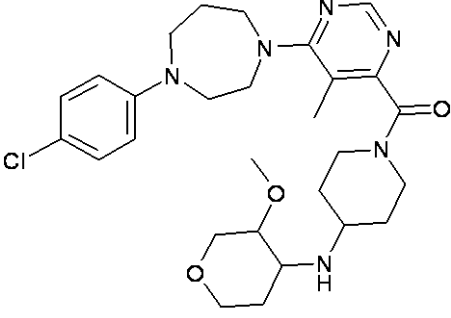
62c		12c	1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン*	628	10.57	1 E ビド ロ
62d		12c	1-オトリル-[1,4]ジアゼパン	523	6.65	2F
62e		12c	3-(2-クロロフェニル)-ピロリジ	514	7.13	2F
62f		12c	2-アザ-スピロ[5.5]ウンデカン	486	7.32	2F

10

20

30

40

62g		12c	6-フルオロスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン	568	7.13	2F
62h		12c	スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4(3H)-オン	550	6.89	2F
62i		12c	6-ブロモスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン	627	1.45	2Ga
62j		12c	1-(4-クロロフェニル)-[1,4]ジアゼパン	542	1.42	2Ga

10

20

30

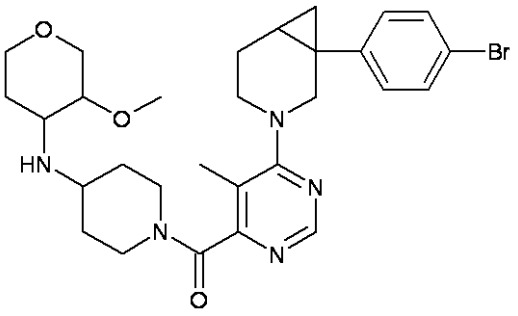
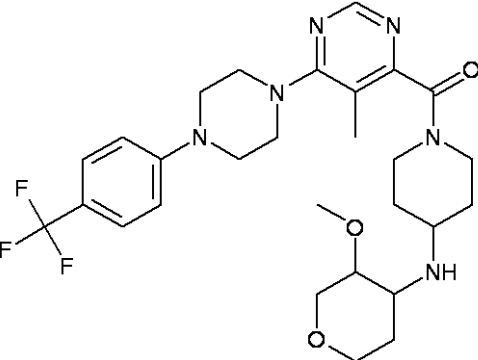
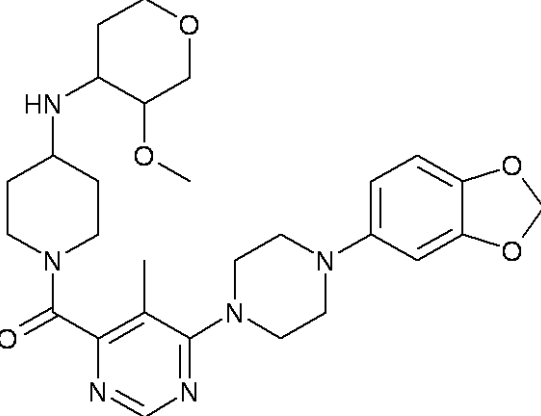
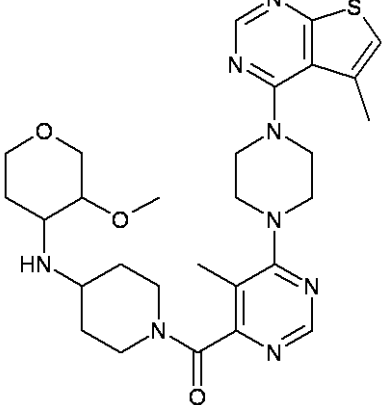
40

62k		12c	7-イソプロピロピロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン	508	7.5	2F
62l		12c	2',3'-ジヒドロ-1'H-スビロ[シクロプロパン-1,4'-イソキノリン] 塩酸塩	492	6.85	2f
62m		12c	1-オトリル-ピペラジン	509	9.53	1 E ヒド ロ
62n		12c	4-フェニル-アゼパン	507	1.42	2Ga

10

20

30

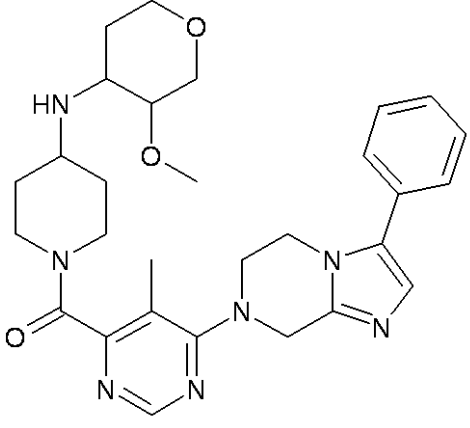
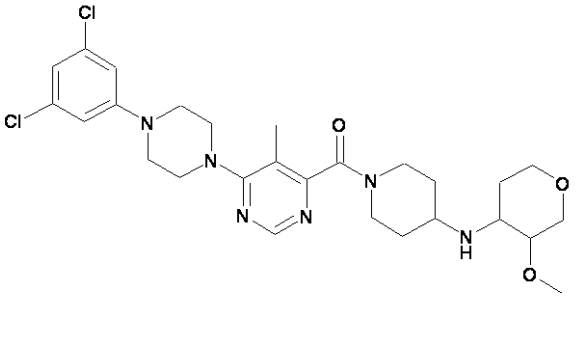
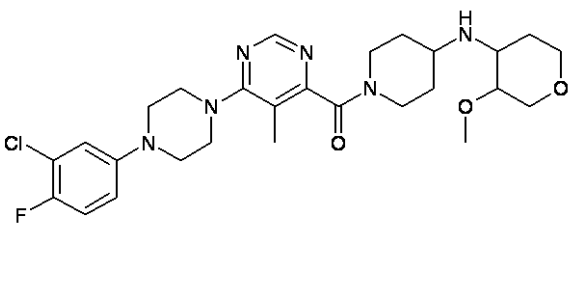
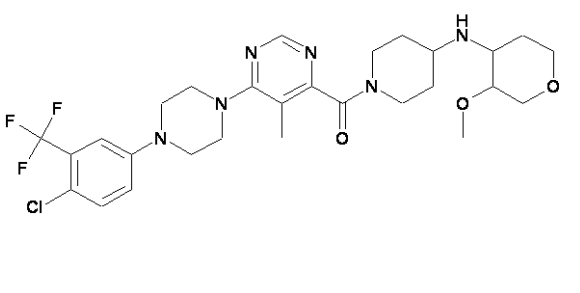
62o		12c	1-(4-プロモ-フェニル)-3-アザ- -ピシクロ[4.1.0]ヘプタン **	583	1.64	2Ga
62p		12c	1-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペラジン	563	1.48	2Ga
62q		12c	1-ベンゾ [1,3]ジオキソール-5-イル- ピペラジン	539	7.77	1 E ビド ロ
62r		12c	5-メチル-4-ピペラジン-1-イル- チエノ [2,3-d]ピリミジン	567	8.1	1 E ビド ロ

10

20

30

40

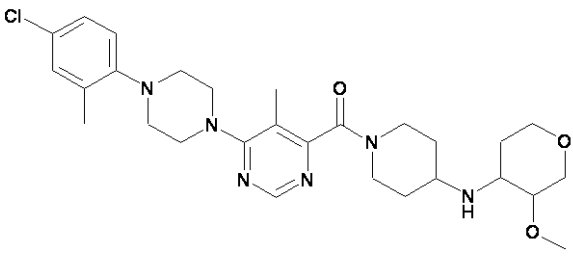
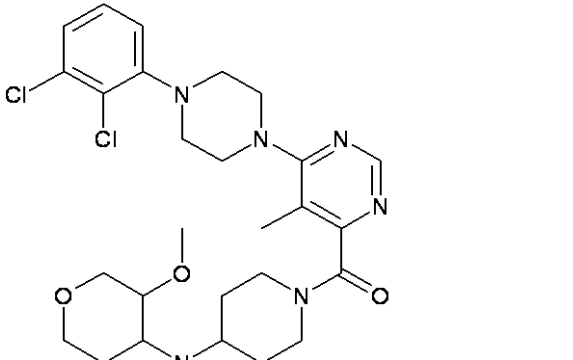
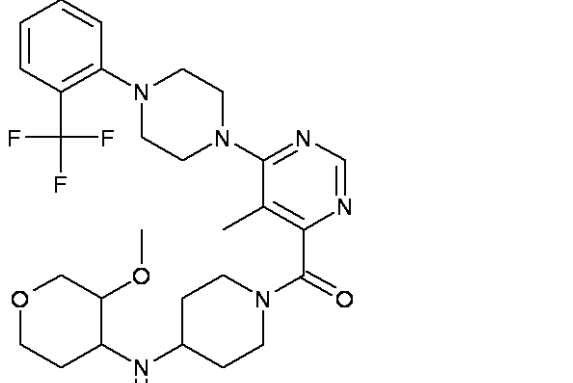
62s		12c	3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ イミダゾ [1,2-a]ピラジン	532	8	1 E ヒ ド ロ
62t		12c	1-(3,5-ジクロロ-フェニル)-ピ ペラジン	563	10.37	1 E ヒ ド ロ
62u		12c	1-(3-クロロ-4-フルオロ-フ ェニル)-ピペラジン	547	9.37	1 E ヒ ド ロ
62w		12c	1-(4-クロロ-3-トリフルオロ メチル-フェニル)-ピペラジ ン	597	10.22	1 E ヒ ド ロ

10

20

30

40

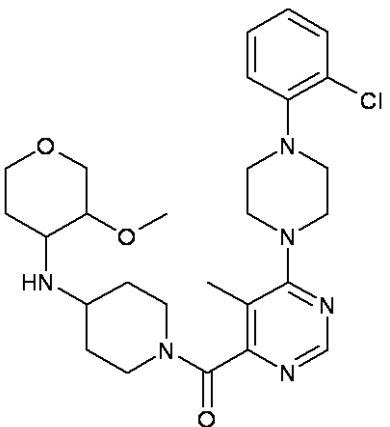
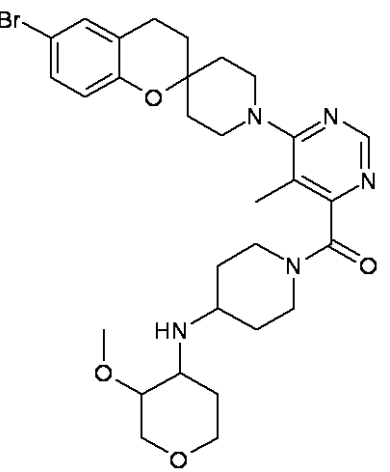
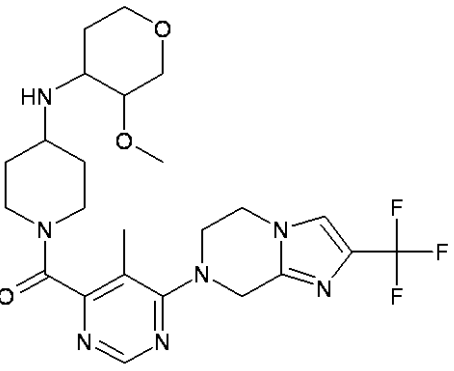
62y		12c	1-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-ピペラジン	543	10.23	1 E ビド ロ
62x		12c	1-(2,3-ジクロロ-フェニル)-ピペラジン	563	10.15	1 E ビド ロ
62z		12c	1-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペラジン	563	9.83	1 E ビド ロ

10

20

30

【 0 2 6 3 】

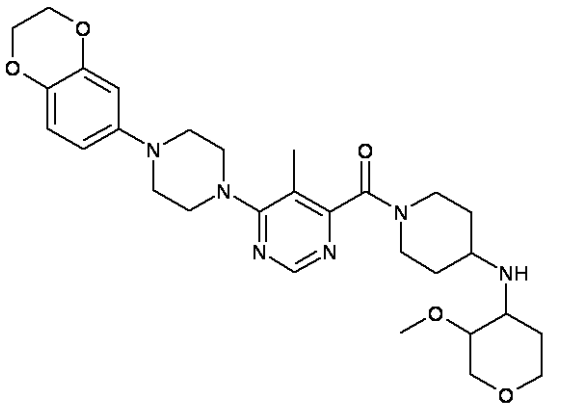
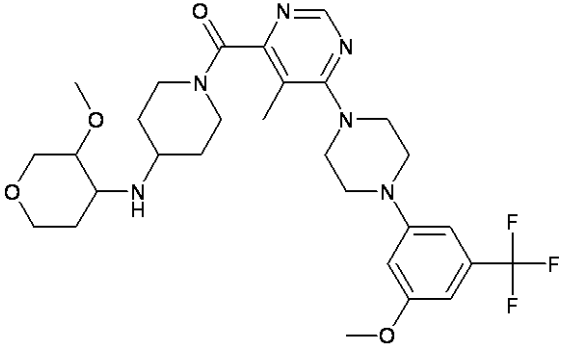
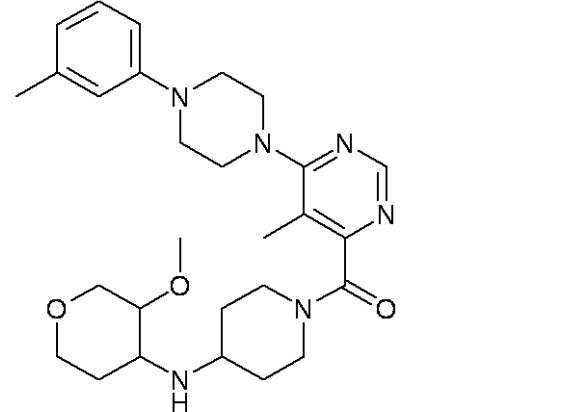
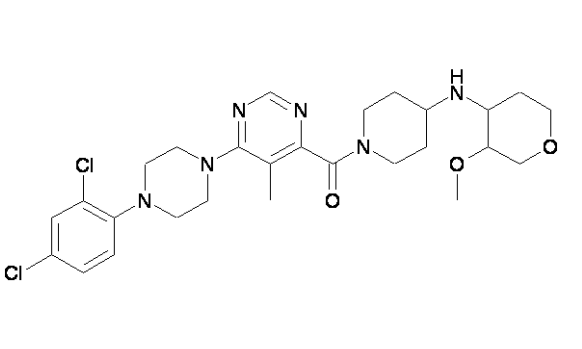
62aa		12c	1-(2-クロロ-フェニル)-ピペラジン	529	9.18	1 E ヒド ロ
62ab		12c	6-ブロモスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	614	7.75	2F
62ac		12c	2-トリフルオロメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピラジン	5.24	6.93	1 E ヒド ロ

10

20

30

【 0 2 6 4 】

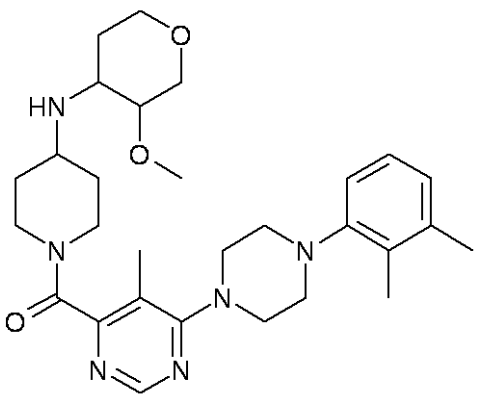
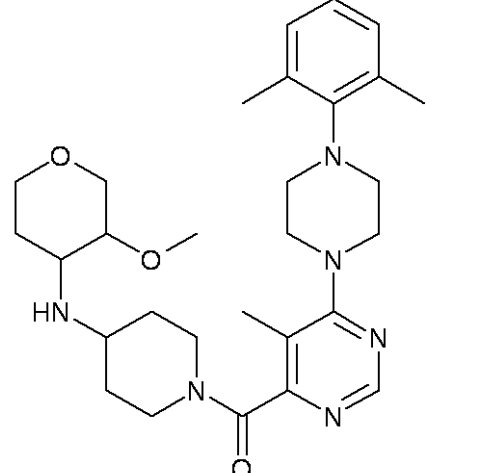
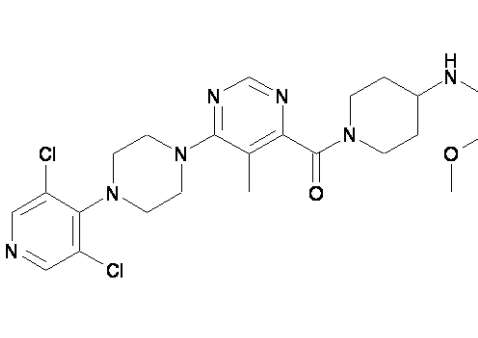
62ad		12c	1-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ダイアゼピン-6-イル)-ピペラジン	553	7.88	1 E ビド ロ
62ae		12c	1-(3-メトキシ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペラジン	593	9.75	1 E ビド ロ
62af		12c	1-(3-メチル-フェニル)-ピペラジン	508	9	1 E ビド ロ
62ag		12c	1-(2,4-ジクロロフェニル)-ピペラジン	563	10.18	1 E ビド ロ

10

20

30

40

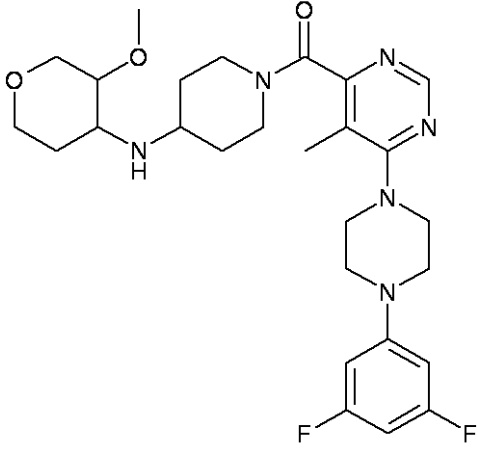
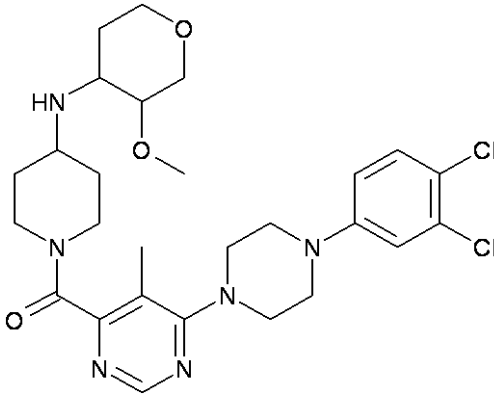
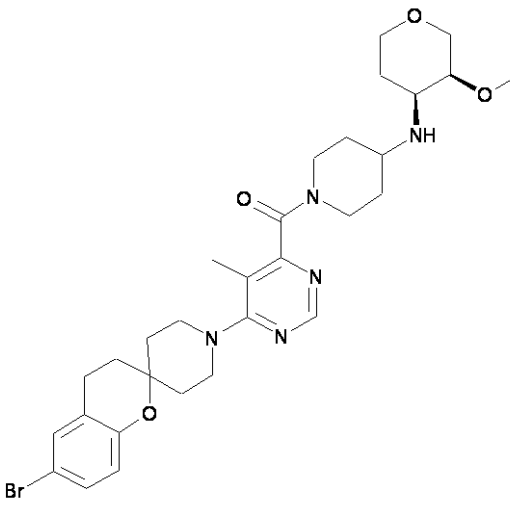
62ah		12c	1-(2,3-ジメチル-フェニル)-ピペラジン	523	10.08	1 E ビド ロ
62ai		12c	1-(2,6-ジメチル-フェニル)-ピペラジン	523	10.18	1 E ビド ロ
62aj		12c	1-(3,5-ジクロロ-ピリジン-4-イル)-ピペラジン	564	8.58	1 E ビド ロ

10

20

30

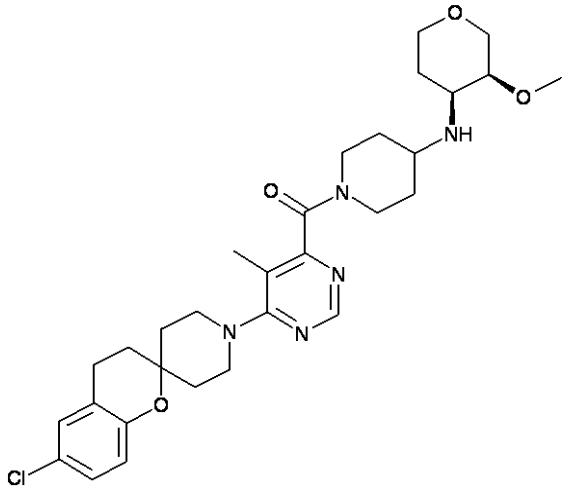
【 0 2 6 6 】

62ak		12c	1-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-ピペラジン	531	9.12	1 E ヒドロ
62al		12c	1-(3,4-ジクロロ-フェニル)-ピペラジン	563	10.08	1 E ヒドロ
62am		12e	6-ブプロモスチロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	614	9.68	1 E ヒドロ

10

20

30

62an		12e	6-クロロスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]	570	9.65	1 E ヒドロ
------	---	-----	---------------------------	-----	------	---------

10

【0268】

(実施例62c) * 1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンの調製についての文献(WO 2007113232)に記載されたのと同様にして合成した。

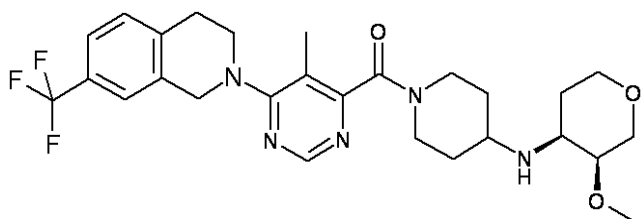
(実施例62o) ** 3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタンの調製についての文献(WO 2008031771)に記載されたのと同様にして合成した。

20

実施例63

【0269】

【化79】



30

【0270】

DMF 5 ml 中の中間体 14a (135 mg, 0.40 ミリモル)、TBTU (128 mg, 0.40 ミリモル) 及びN,N-ジイソプロピル-エチルアミン (0.21 ml, 1.21 ミリモル) を室温で5分間攪拌した。中間体 7d (114 mg, 0.40 ミリモル) を添加し、その反応混合物を室温で一夜攪拌した。その反応混合物を真空で濃縮し、粗生成物をジクロロメタンに溶解した。有機相を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (Siイソレートカートリッジ (20g); 溶離剤: ジクロロメタン/MeOH=95/5%) により精製した。所望の生成物105 mg (0.20 ミリモル) を得た。

40

HPLC (方法 1E ヒドロ): R_t (分) = 9.23

$[M+H]^+ = 534$

下記の実施例を実施例63の調製と同様にして合成した。

【0271】

【化 8 0】

実施例#	構造	中間体	アミン	[M+H] ⁺	HPLC R _t (分)	方法
64		14a	7c	534	9.21	1E ヒドロ IE ヒドロ
65		14b	7d	550	9.58	1E ヒドロ IE ヒドロ
66		14c	7d	500	9.57	1Ef
67		17a	7c	550	1.88	2Ha
68		17a	7a	611	1.90	2Ha

10

20

30

40

【 0 2 7 2】

69		17b	7a	627	1.22	2Hb
69a		14ab	7d	533	9.68	1E 2F
69b		17a	7d	550	1.86	2Ha
69c		17b	7c	566	1.9	2Ha
69d		17b	7d	566	1.9	2Ha

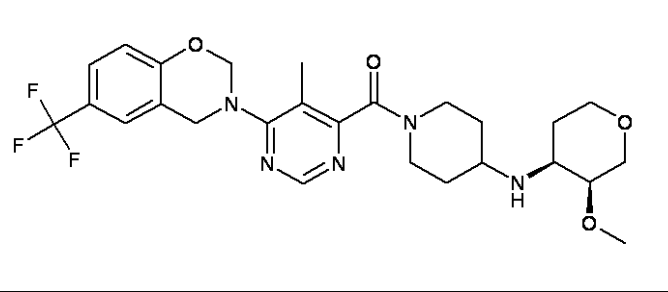
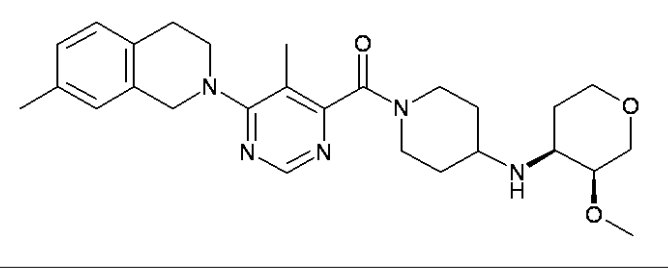
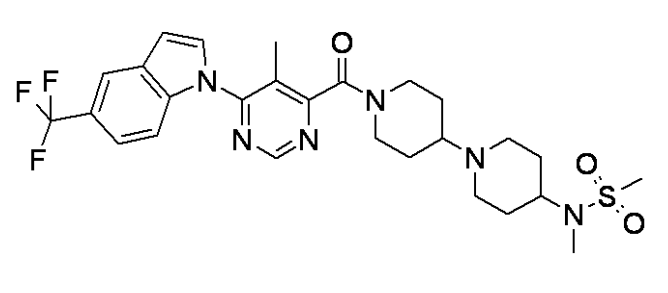
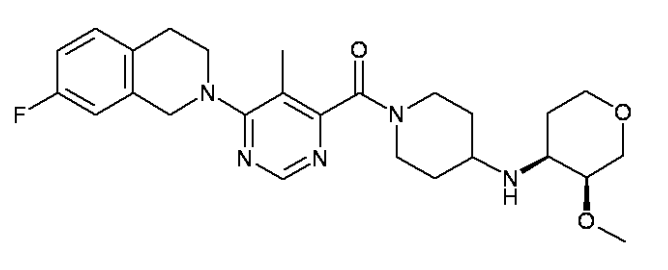
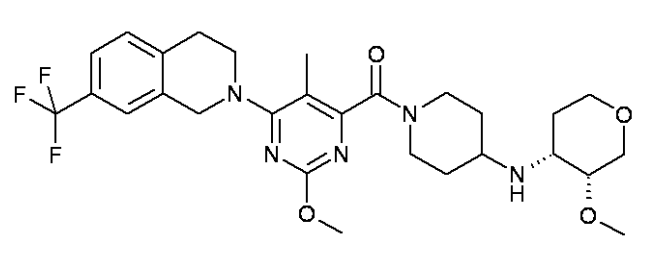
10

20

30

【 0 2 7 3 】

40

69e		20	7d	536	8.78	2Ha
69f		14aa	7d	480	8.9	1 E 比 7d
69g		14d	7a	579	1.98	2Ha
69h		14ac	7d	484	9.02	1 E 比 7d
69i		14ad	7c	564	1.953	2Ha

10

20

30

69j		14ad	7d	564	1.959	2Ha
69k		14a	7e	522	8.33	1Eヒドロ
69l		20	7g	524	8.38	1Eヒドロ
69m		14a	7g	522	8.8	1Eヒドロ
69n		14a	7f	522	8.5	1Eヒドロ

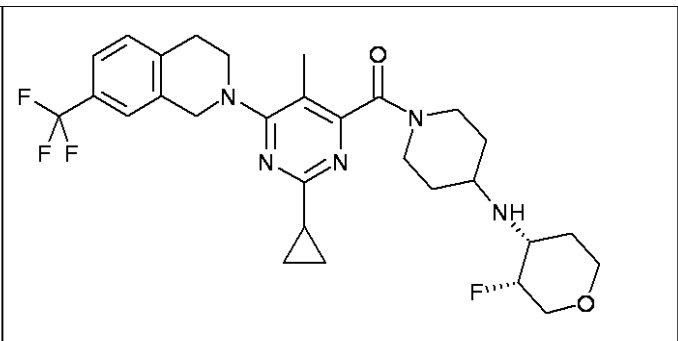
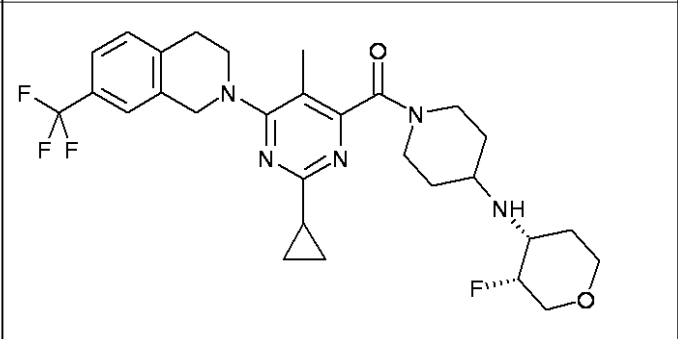
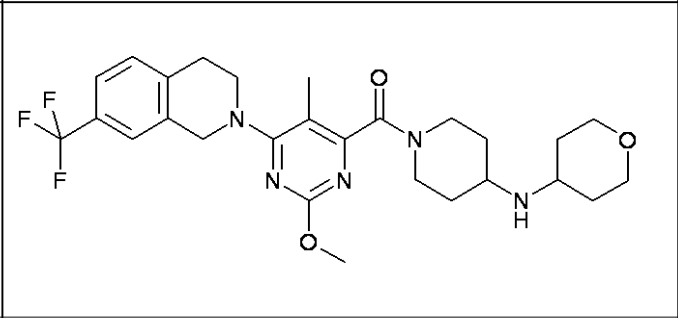
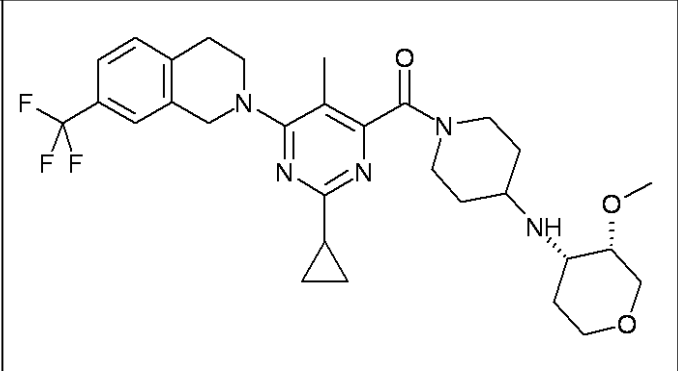
10

20

30

69o		20	7f	524	8.16	1Eヒドロ	10
69p		14ag	7d	534	9.12	1Eヒドロ	20
69q		14af	7c	574	7.32	2FF	30
69r		14a	7h	504	6.96	2FF	40
69s		14ad	7e	552	1.101	Z1_2	

【 0 2 7 6 】

69t		14af	7g	562	7.46	2FF
69u		14af	7g	562	7.47	2FF
69w		14ad	7h	534	1.17	Z1.5
69x		14af	7d	574	7.45	2FF

10

20

30

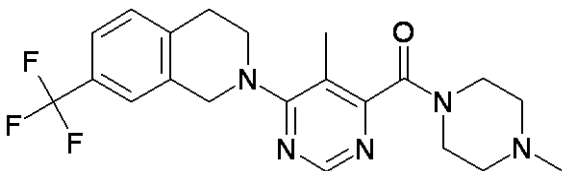
【 0 2 7 7 】

69y		14ae	7d	544	8.98	1 E ヒドロ	10
69z		14ae	7c	544	9.03	1 E ヒドロ	20
69ab		14ae	7g	532	8.72	1 E ヒドロ	30
69ac		14ae	7f	532	8.72	1 E ヒドロ	40

【 0 2 7 8 】

実施例 70

【 化 8 1 】



【 0 2 7 9 】

DMF 0.45 ml 中の中間体 14a (6.8 mg, 0.020 ミリモル)、HATU (8.6 mg, 0.020 ミリモル) 及びN,N-ジイソプロピル-エチルアミン (0.01 ml) を室温で5分間攪拌した。1-メチル-ピペラジン (1.5 mg, 0.020 ミリモル) を添加し、その反応混合物を室温で18時間攪拌した。その反応混合物をALOX B で濾過し、DMF/MeOH=90/10% の溶液で洗浄し、真空で濃縮した。所望の生成物4.2 mg (0.010 ミリモル) を得た。

HPLC (2G): R_t (分) = 3.28

$[M+H]^+ = 502$

下記の実施例を実施例70の調製と同様にして合成した。

【 0 2 8 0 】

【 化 8 2 】

実施例 #	構造	中間体	アミン	$[M+H]^+$	HPLC R_t (分)	方法
71		14a	1-イソプロピルピペラジン	447	3.85	2G
72		14a	[1,4]-ピペリジン-4-オール	503	3.24	2G
73		14a	4-ピロリジン-1-イルピペラジン	473	3.37	2G
74		14a	ジエチルピペラジン-4-イルアミン	475	3.39	2G

10

20

30

40

【 0 2 8 1 】

75		14a	ジエチル-ピロリジン-3-イル-アミン	461	3.60	2G
76		14a	2-[1,4]ジアゼパン-1-イル-エタノール	463	3.36	2G
77		14a	[1,4']-ピペリジニル-3-オール	503	3.31	2G
78		14a	[1,4']-ピペリジニル-4'-カルボン酸アミド	530	4.00	2G
79		14a	ジメチル-ピペリジン-4-イル-アミン	447	3.28	2G
80		14a	[1,4']-ピペリジニル	487	3.43	2G

10

20

30

40

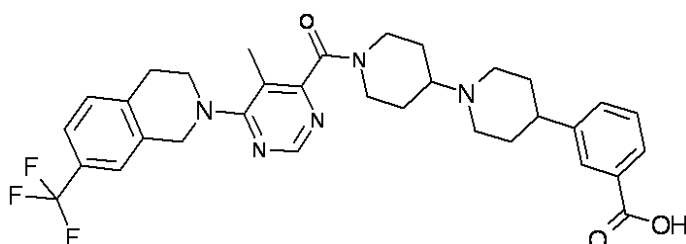
81		14a	1-メチル-[1,4]ジアゼパン	433	3.39	2G
82		14a	4-ピペリジン-4-イル-モルホリン	489	3.60	2G

10

【0283】

実施例83

【化83】



20

【0284】

中間体 15 (250 mg, 0.6 ミリモル)、市販の3-ピペリジン-4-イル-安息香酸 (144 mg, 0.6 ミリモル) 及びN,N-ジイソプロピル-エチル-アミン (0.30 ml, 1.79 ミリモル) を乾燥THF 3 mlに添加した。次いで、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム (253 mg, 1.19 ミリモル) を添加し、その反応混合物を室温で72時間撹拌した。その反応混合物を真空で濃縮し、ジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (イソルートシリカゲルカートリッジ: 10g 溶離剤: 酢酸エチル/メタノール= 70/30%) により精製した。所望の化合物215 mg (0.35 ミリモル) を得た。

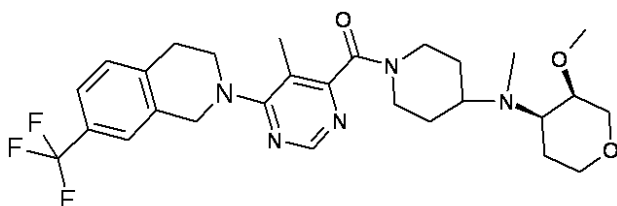
30

HPLC (方法 1E f): R_t (分) = 8.13[M+H]⁺ = 608

実施例84

【0285】

【化84】



40

【0286】

メタノール3 ml中の実施例64 (40 mg, 0.07 ミリモル)、ホルムアルデヒド(水中の37%溶液0.015 ml, 0.19 ミリモル)、N,N-ジイソプロピル-エチルアミン (0.019 ml, 0.011 ミリモル) 及びトリフルオロ酢酸 (0.009 ml, 0.12 ミリモル) を室温で5分間撹拌した。シアノホウ水素化ナトリウム (23 mg, 0.37 ミリモル) を添加し、その反応混合物を

50

室温で一夜攪拌した。その反応混合物を真空で濃縮し、ジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。所望の生成物32 mg (0.06 ミリモル) を得た。

HPLC (方法 1E ヒドロ): R_t (分) = 9.39; $[M+H]^+ = 548$

下記の実施例を実施例63から出発して実施例84の調製と同様にして合成した。

【0287】

【化85】

実施例#	構造	$[M+H]^+$	HPLC R_t (分)	方法
85		548	9.38	1E ヒドロ

10

20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/057545

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
INV. C07D401/14	C07D405/14	C07D413/14	C07D487/04	C07D491/10
C07D495/04	C07D471/04	A61K31/4725	A61K31/506	A61K31/5377
A61P37/00	A61P9/00	A61P25/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
X	US 2007/032475 A1 (YE XIAOCONG M [US] ET AL) 8 February 2007 (2007-02-08) Formula (I); paragraph [0676]; paragraph [0215] - paragraph [0255]; claims; examples 50,55-56,73 -----			1,7,9, 10, 13-16, 18-22,24
X	WO 2005/117909 A2 (EXELIXIS INC [US]; ANAND NEEL K [US]; BLAZEY CHARLES M EXELIXIS INC [U]) 15 December 2005 (2005-12-15) Formulae (I) and (II); paragraph [0020]; claims 1-2,31,33,56; compound 375 ----- -/--			1-19,24
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.				
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family				
Date of the actual completion of the international search 21 June 2011			Date of mailing of the international search report 04/07/2011	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Kirsch, Cécile	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2011/057545

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/145681 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; EBEL HEINER [DE]; PETERS STEFAN [DE]; H) 4 December 2008 (2008-12-04) Formula (1);claims 1-8; examples -----	1-25
X,P	WO 2010/070032 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; EBEL HEINER [DE]; FRATTINI SARA [IT]; G) 24 June 2010 (2010-06-24) Formula (1);claims 1-23 -----	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/057545

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2007032475	A1	08-02-2007	NONE

WO 2005117909	A2	15-12-2005	AU 2005249380 A1 15-12-2005
			CA 2563699 A1 15-12-2005
			EP 1750727 A2 14-02-2007
			JP 2007534687 T 29-11-2007
			US 2008076774 A1 27-03-2008

WO 2008145681	A2	04-12-2008	AR 066799 A1 16-09-2009
			CA 2687931 A1 04-12-2008
			EP 2155689 A2 24-02-2010
			JP 2010528089 T 19-08-2010
			US 2010204209 A1 12-08-2010

WO 2010070032	A1	24-06-2010	AR 074814 A1 16-02-2011
			AU 2009327127 A1 24-06-2010

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 491/20 (2006.01)	C 0 7 D 491/20	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 4
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
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 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	

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

(74) 代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74) 代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(72) 発明者 エーベル ハイナー

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテント内

(72) 発明者 フラッティーニ サラ

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテント内

(72) 発明者 ジョヴァンニーニ リカルド

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテント内

(72) 発明者 ヘンケ クリストフ

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテント内

(72) 発明者 マツァフェット ロッコ

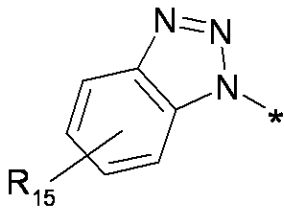
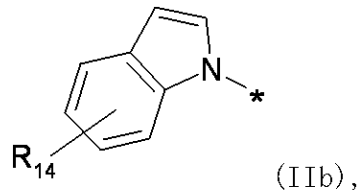
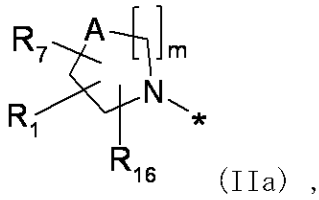
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテント内

(72) 発明者 ショイアラー シュテファン

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
 コーポレート パテント内

Fターム(参考) 4C050 AA01 AA04 BB05 BB07 CC08 CC16 CC18 EE01 EE03 FF01
 FF02 GG01 GG02 HH02 HH04
 4C063 AA03 AA05 BB02 BB04 BB09 CC29 CC36 CC54 CC78 CC82
 DD10 DD29 DD34 EE01
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 BC50 BC54 BC73 CB05 CB22 GA02
 GA07 GA08 GA09 GA12 MA01 MA04 MA13 MA17 MA23 MA35
 MA37 MA52 MA55 NA14 ZA02 ZA08 ZA45 ZA59 ZA61 ZA75
 ZA81 ZB11 ZC35

【要約の続き】



及び

