

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5539351号
(P5539351)

(45) 発行日 平成26年7月2日 (2014.7.2)

(24) 登録日 平成26年5月9日 (2014.5.9)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 403/12 (2006.01)

C O 7 D 403/12 C S P

A 6 1 K 31/517 (2006.01)

A 6 1 K 31/517

A 6 1 P 11/08 (2006.01)

A 6 1 P 11/08

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 11/02 (2006.01)

A 6 1 P 11/02

請求項の数 9 (全 54 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-521517 (P2011-521517)
 (86) (22) 出願日 平成21年7月23日 (2009.7.23)
 (65) 公表番号 特表2011-530492 (P2011-530492A)
 (43) 公表日 平成23年12月22日 (2011.12.22)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2009/059510
 (87) 国際公開番号 W02010/015522
 (87) 国際公開日 平成22年2月11日 (2010.2.11)
 審査請求日 平成24年7月20日 (2012.7.20)
 (31) 優先権主張番号 08104995.9
 (32) 優先日 平成20年8月8日 (2008.8.8)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 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

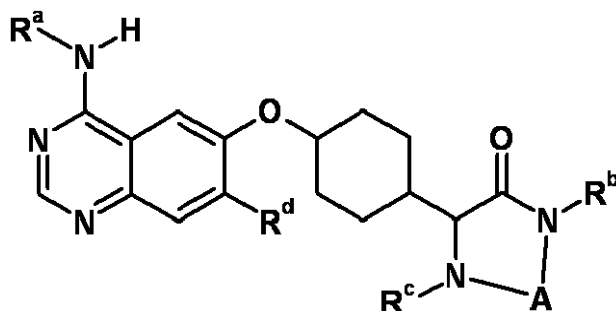
(54) 【発明の名称】 シクロヘキシルオキシ置換ヘテロ環、これらの化合物を含有する医薬、およびそれらを生成するための方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I)

【化 1】



(I)

の化合物であって、

R^aは、基 R¹~R³で置換されたフェニルを示し、R¹および R²は、同一または異なってもよく、水素、または、F、Cl、Br、I、OCH₂F、OCHF₂、OCF₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、CN、NO₂、NH₂および OHの中から選択される基、

または、

C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルキル-O、C₂₋₃-アルケニル、C₂₋₃-アルキニル、フェニル、フェニル-O、フェニル-C₁₋₃-アルキル、フェニル-C₁₋₃-アルキル-O、ヘテロアリール、ヘテロアリール-O、ヘテロアリール-C₁₋₃-アルキル、ヘテロアリール-C₁₋₃-アルキル-Oの中から選択される基を示し、上述のフェニル基は、R⁵基で一置換または二置換されており、

R³は、水素、

または、

F、Cl、BrおよびCH₃の中から選択される基を示し、

R^bは、水素、または、C₁₋₆-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキルおよびC₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキルの中から選択される置換されていてもよい基を示し、

10

R^cは、水素、または、

C₁₋₆-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₆-アルキル-CO、C₃₋₆-シクロアルキル-CO、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル-CO、C₁₋₆-アルキル-SO₂、C₃₋₆-シクロアルキル-SO₂、C₃₋₆-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキル-SO₂、フェニル-CO-およびフェニル-SO₂の中から選択される置換されていてもよい基を示し、

R^dは、水素、または、

F、Cl、Br、I、OH、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルキル-O、C₁₋₂-アルキル-O（フッ素原子1〜3個で置換）、C₃₋₇-シクロアルキル-O、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₄-アルキル-O、テトラヒドロフラン-3-イル-O、テトラヒドロピラン-3-イル-O、テトラヒドロピラン-4-イル-O、テトラヒドロフラン-1-イル-C₁₋₄-アルキル-O-およびテトラヒドロピラン-1-イル-C₁₋₄-アルキル-Oの中から選択される基、

20

または、

R⁴-C₁₋₄-アルキル（式中、基R⁴の結合は、アルキル基の各C原子を介して生じ得る）、

または、

R⁴-C₂₋₄-アルキル-O（式中、基R⁴は、少なくとも2個のC原子により酸素原子から隔てられている）、

または、

30

ピロリジン-2-イル-C₁₋₄-アルキル-O、ピロリジン-3-イル-C₁₋₄-アルキル-O、ピペリジン-2-イル-C₁₋₄-アルキル-O、ピペリジン-3-イル-C₁₋₄-アルキル-O、ピペリジン-4-イル-C₁₋₄-アルキル-O、アゼパン-2-イル-C₁₋₄-アルキル-O、アゼパン-3-イル-C₁₋₄-アルキル-O、アゼパン-4-イル-C₁₋₄-アルキル-O、モルホリン-2-イル-C₁₋₄-アルキル-O、モルホリン-3-イル-C₁₋₄-アルキル-O、1-(C₁₋₃-アルキル)-ピロリジン-2-イル-C₁₋₄-アルキル-O、1-(C₁₋₃-アルキル)-ピロリジン-3-イル-C₁₋₄-アルキル-O、1-(C₁₋₃-アルキル)-ピペリジン-2-イル-C₁₋₄-アルキル-O、1-(C₁₋₃-アルキル)-ピペリジン-3-イル-C₁₋₄-アルキル-O、1-(C₁₋₃-アルキル)-ピペリジン-4-イル-C₁₋₄-アルキル-O、1-(C₁₋₃-アルキル)-アゼパン-2-イル-C₁₋₄-アルキル-O、1-(C₁₋₃-アルキル)-アゼパン-3-イル-C₁₋₄-アルキル-O、1-(C₁₋₃-アルキル)-アゼパン-4-イル-C₁₋₄-アルキル-O、4-(C₁₋₃-アルキル)-モルホリン-2-イル-C₁₋₄-アルキル-Oおよび4-(C₁₋₃-アルキル)-モルホリン-3-イル-C₁₋₄-アルキル-Oの中から選択される基を示し、

40

R⁴は、

OH、C₁₋₃-アルキル-O、C₃₋₆-シクロアルキル-O、NH₂、C₁₋₃-アルキル-NH、(C₁₋₃-アルキル)₂N、(2-メトキシエチル)₂N、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、アゼパン-1-イル、モルホリン-4-イル、1,4-オキサゼパン-4-イル、2-オキサ-5-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-イル、3-

50

オキサー 8-アザ-ビシクロ [3. 2. 1] オクト-8-イル、8-オキサー 3-アザ-ビシクロ [3. 2. 1] オクト-3-イル、ピペラジン-1-イル、4-(C₁₋₃-アルキル)-ピペラジン-1-イル、1, 4-ジアゼパン-1-イル、4-(C₁₋₃-アルキル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル、HCO-NH、C₁₋₄-アルキル-CO-NH、C₁₋₃-アルキル-O-C₁₋₃-アルキル-CO-NH、C₁₋₄-アルキル-O-CO-NH、H₂NCONH、C₁₋₃-アルキル-NH-CO-NH、(C₁₋₃-アルキル)₂N-CO-NH、ピロリジン-1-イル-CO-NH、ピペリジン-1-イル-CO-NH、ピペラジン-1-イル-CO-NH、4-(C₁₋₃-アルキル)-ピペラジン-1-イル-CO-NH、モルホリン-4-イル-CO-NHおよびC₁₋₄-アルキル-SO₂-NHの中から選択される、同一または異なっているよい基を示し、

10

基R^dの定義において上述したピロリジニル、ピペリジニル、アゼパン-1-イル、ピペラジニル、1, 4-ジアゼパン-1-イル、モルホリニルおよび1, 4-オキサゼパン-4-イル基は、それぞれ、追加的に1個または2個のC₁₋₃-アルキル基で置換されていてもよく、

上述のフェニル基は、R⁵基で一置換または二置換されており、

R⁵は、水素、または、

F、Cl、Br、I、OH、CN、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキル-O、CHF₂、CF₃、-O-CHF₂および-O-CF₃の中から選択される、同一または異なっているよい基を示し、

別段の記載がない限り、上述のアルキル基は、直鎖または分岐鎖であってもよく、

20

Aは、基R⁶で1-、2-、3-または4-置換されていてもよい-CH₂CH₂を示し、

R⁶は、同一または異なっているよく、水素、または、

OH、C₁-C₄-アルキルおよび-O-C₁-C₄-アルキルの中から選択される基を示すことを特徴とし、

その互変異性体、ラセミ化合物、鏡像異性体、ジアステレオマーの形態であってもよく、またその薬理的に許容される酸付加塩であってもよい化合物。

【請求項2】

R^aが、3-クロロ-2-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、5-クロロ-2-フルオロフェニル、2-フルオロ-3-メチルフェニル、2-フルオロ-5-メチルフェニル、4-フルオロ-3-メチルフェニルおよび3-クロロ-2-メチルフェニル基の中から選択される基を示し、

30

R^bおよびR^cが、同一または異なっているよく、

水素またはC₁₋₃-アルキルを示し、

R^dが、C₁₋₃-アルキル-Oを示し、

別段の記載がない限り、上述のアルキル基は、直鎖または分岐鎖であってもよく、

Aが、1個または2個のメチル基で置換されていてもよい-CH₂CH₂を示し、

その互変異性体、ラセミ化合物、鏡像異性体、ジアステレオマーの形態であってもよく、またその薬理的に許容される酸付加塩であってもよい、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

請求項1または2に記載の式(I)の化合物を含有する医薬製剤。

40

【請求項4】

気道の炎症性またはアレルギー性疾患を治療するための、請求項3に記載の医薬製剤。

【請求項5】

慢性気管支炎、急性気管支炎、細菌もしくはウイルス感染または真菌または蠕虫により引き起こされる気管支炎、アレルギー性気管支炎、中毒性気管支炎、慢性閉塞性気管支炎(COPD)、喘息(内因性またはアレルギー性)、小児喘息、気管支拡張症、アレルギー性肺炎、アレルギー性または非アレルギー性鼻炎、慢性副鼻腔炎、嚢胞性線維症または線維嚢胞症、α-1-抗トリプシン欠乏症、咳、肺気腫、間質性肺炎、肺炎、気道過敏症、鼻ポリープ、肺水腫、異なる起源の肺炎、膠原病、全身性強皮症、サルコイドーシスおよびベック病の中から選択される疾患を治療するための、請求項3または4に記載の

50

医薬製剤。

【請求項 6】

自己免疫反応が関与する炎症性またはアレルギー性の病状治療するための、請求項 3 に記載の医薬製剤。

【請求項 7】

良性または悪性腫瘍の形態の疾患を治療するための、請求項 3 に記載の医薬製剤。

【請求項 8】

経口投与用である、請求項 3 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

【請求項 9】

1 種または複数の請求項 1 または 2 に記載の式 (I) の化合物に加え、さらなる活性物質として、 β 模倣薬、抗コリン薬、コルチコステロイド、さらなる PDE 4 阻害薬、LTD4 拮抗薬、EGFR 阻害薬、ドーパミン作動薬、H1 抗ヒスタミン薬、PAF 拮抗薬および PI3 キナーゼ阻害薬の分類の中から選択される 1 種または複数の化合物を含有する、組合せ医薬。

10

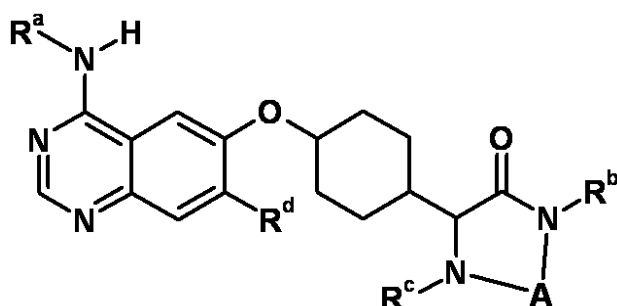
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般式

【化 1】



20

(I)

のシクロヘキシルオキシ置換ヘテロ環、その互変異性体、立体異性体、混合物およびその塩、特に、有益な薬理学的特性、特にチロシンキナーゼが媒介する信号伝達に対する阻害効果を有する、無機または有機酸との生理学的に許容されるその塩、病気、特に腫瘍疾患や良性前立腺過形成 (BPH)、肺および気道の疾患の治療のためのその使用、ならびにその調製に関する。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0002】

本発明の課題は、チロシンキナーゼ阻害薬としてのその薬学的有効性に基づき、治療上、すなわちチロシンキナーゼの機能亢進により引き起こされる病態生理学的過程の治療に使用することができる、新たな化合物を調製することである。

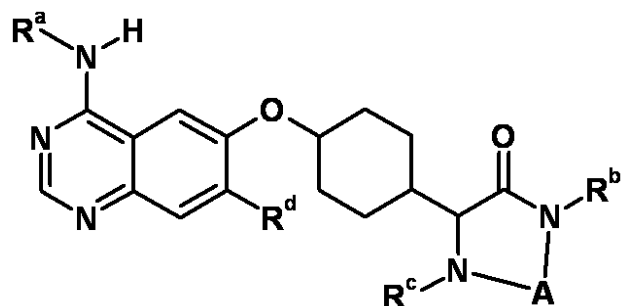
40

【課題を解決するための手段】

【0003】

驚くべきことに、上述の課題は、式 (I) (式中、基 $R^a \sim R^d$ および A は、以降に示される意味を有する) の化合物により解決されることが見出された。したがって、本発明は、一般式 (I)

【化 2】



10

(I)

の化合物であって、式中、

R^a は、フェニルまたは1-フェニルエチル基を示し、フェニル核は、それぞれの場合において基 $R^1 \sim R^3$ で置換されており、

R^1 および R^2 は、同一または異なってもよく、水素、または、

F、Cl、Br、I、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、CN、 NO_2 、 NH_2 およびOHの中から選択される基、

または、

C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキル-O、 C_{2-3} -アルケニル、 C_{2-3} -アルキニル、フェニル、フェニル-O、フェニル- C_{1-3} -アルキル-およびフェニル- C_{1-3} -アルキル-O、ヘテロアリール、ヘテロアリール-O、ヘテロアリール- C_{1-3} -アルキル-およびヘテロアリール- C_{1-3} -アルキル-Oの中から選択される基を示し、上述のフェニル基は、 R^5 基で一置換または二置換されており、

20

R^3 は、水素、

または、

F、Cl、Brおよび CH_3 の中から選択される基を示し、

R^b は、水素、または、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキルおよび C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキルの中から選択される置換されていてもよい基を示し、

R^c は、水素、または、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-6} -アルキル-CO、 C_{3-6} -シクロアルキル-CO、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル-CO、 C_{1-6} -アルキル- SO_2 、 C_{3-6} -シクロアルキル- SO_2 、 C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル- SO_2 、フェニル-CO-およびフェニル- SO_2 の中から選択される置換されていてもよい基を示し、

30

R^d は、水素、または、

F、Cl、Br、I、OH、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキル-O、1~3個のフッ素原子で置換されている C_{1-2} -アルキル-O、 C_{3-7} -シクロアルキル-O、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-4} -アルキル-O、テトラヒドロフラン-3-イル-O、テトラヒドロピラン-3-イル-O、テトラヒドロピラン-4-イル-O、テトラヒドロフラン- C_{1-4} -アルキル-Oおよびテトラヒドロピラン- C_{1-4} -アルキル-Oの中から選択される基、

40

または、

R^4 - C_{1-4} -アルキル（式中、基 R^4 の結合は、アルキル基の各C原子を介して生じ得る）、

または、

R^4 - C_{2-4} -アルキル-O（式中、基 R^4 は、少なくとも2個のC原子により酸素原子から隔てられている）、

または、

ピロリジン-2-イル- C_{1-4} -アルキル-O、ピロリジン-3-イル- C_{1-4} -アルキル-O、ピペリジン-2-イル- C_{1-4} -アルキル-O、ピペリジン-3-イル- C_{1-4} -アルキル-O、ピペリジン-4-イル- C_{1-4} -アルキル-O、アゼパン-2-イル- C_{1-4}

50

ーアルキルーO、アゼパンー3ーイルーC₁₋₄ーアルキルーO、アゼパンー4ーイルーC₁₋₄ーアルキルーO、モルホリンー2ーイルーC₁₋₄ーアルキルーO、モルホリンー3ーイルーC₁₋₄ーアルキルーO、1ー(C₁₋₃ーアルキル)ーピロリジンー2ーイルーC₁₋₄ーアルキルーO、1ー(C₁₋₃ーアルキル)ーピロリジンー3ーイルーC₁₋₄ーアルキルーO、1ー(C₁₋₃ーアルキル)ーピペリジンー2ーイルーC₁₋₄ーアルキルーO、1ー(C₁₋₃ーアルキル)ーピペリジンー3ーイルーC₁₋₄ーアルキルーO、1ー(C₁₋₃ーアルキル)ーピペリジンー4ーイルーC₁₋₄ーアルキルーO、1ー(C₁₋₃ーアルキル)ーアゼパンー2ーイルーC₁₋₄ーアルキルーO、1ー(C₁₋₃ーアルキル)ーアゼパンー3ーイルーC₁₋₄ーアルキルーO、1ー(C₁₋₃ーアルキル)ーアゼパンー4ーイルーC₁₋₄ーアルキルーO、4ー(C₁₋₃ーアルキル)ーモルホリンー2ーイルーC₁₋₄ーアルキルーOおよび4ー(C₁₋₃ーアルキル)ーモルホリンー3ーイルーC₁₋₄ーアルキルーOの中から選択される基を示し、

R⁴は、

OH、C₁₋₃ーアルキルーO、C₃₋₆ーシクロアルキルーO、NH₂、C₁₋₃ーアルキルーNH、(C₁₋₃ーアルキル)₂N、(2ーメトキシエチル)₂N、ピロリジンー1ーイル、ピペリジンー1ーイル、アゼパンー1ーイル、モルホリンー4ーイル、1, 4ーオキサゼパンー4ーイル、2ーオキサー5ーアザービシクロ[2. 2. 1]ヘプトー5ーイル、3ーオキサー8ーアザービシクロ[3. 2. 1]オクトー8ーイル、8ーオキサー3ーアザービシクロ[3. 2. 1]オクトー3ーイル、ピペラジンー1ーイル、4ー(C₁₋₃ーアルキル)ーピペラジンー1ーイル、1, 4ージアゼパンー1ーイル、4ー(C₁₋₃ーアルキル)ー1, 4ージアゼパンー1ーイル、HCOーNH、C₁₋₄ーアルキルーCOーNH、C₁₋₃ーアルキルーOーC₁₋₃ーアルキルーCOーNH、C₁₋₄ーアルキルーOーCOーNH、H₂NCONH、C₁₋₃ーアルキルーNHーCOーNH、(C₁₋₃ーアルキル)₂NーCONH、ピロリジンー1ーイルーCOーNH、ピペリジンー1ーイルーCOーNH、ピペラジンー1ーイルーCOーNH、4ー(C₁₋₃ーアルキル)ーピペラジンー1ーイルーCOーNH、モルホリンー4ーイルーCOーNHおよびC₁₋₄ーアルキルーSO₂ーNHの中から選択される、同一または異なっているよい基を示し、

基R^dの定義において上述したピロリジニル、ピペリジニル、アゼパンー1ーイル、ピペラジニル、1, 4ージアゼパンー1ーイル、モルホリニルおよび1, 4ーオキサゼパンー4ーイル基は、それぞれ、追加的に1個または2個のC₁₋₃ーアルキル基で置換されていてもよく、

上述のフェニル基は、基R⁵で一置換または二置換されており、

R⁵は、水素、または、

F、Cl、Br、I、OH、CN、C₁₋₃ーアルキル、C₁₋₃ーアルキルーO、CHF₂、CF₃、ーOーCHF₂およびーOーCF₃の中から選択される、同一または異なっているよい基を示し、

別段の記載がない限り、上述のアルキル基は、直鎖または分岐鎖であってもよく、

Aは、ーCOまたはーC₁ーC₃ーアルキレンを示し、

ーC₁ーC₃ーアルキレン基は、基R⁶で1ー、2ー、3ーまたは4ー置換されていてもよく、

R⁶は、同一または異なっているよく、水素、または、

OH、C₁ーC₄ーアルキルおよびーOーC₁ーC₄ーアルキルの中から選択される基を示し、

その互変異性体、ラセミ化合物、鏡像異性体、ジアステレオマーおよび混合物の形態であってもよく、またその薬理学的に許容される酸付加塩、ならびにその溶媒和物および水和物であってもよい化合物に関する。

【0004】

式(I)の好ましい化合物は、

R^aが、3ークロロー2ーフルオローフェニル、3ークロロー4ーフルオローフェニル、5ークロロー2ーフルオローフェニル、2ーフルオロー3ーメチルフェニル、2ーフル

10

20

30

40

50

オロー５－メチルーフェニル、４－フルオロー３－メチルーフェニルおよび３－クロロー２－メチルーフェニルの中から選択される基を示し、
 R^b および R^c が、同一または異なってもよく、
 水素または C_{1-3} －アルキルを示し、
 R^d が、 C_{1-3} －アルキル－ O を示し、
 別段の記載がない限り、上述のアルキル基は、直鎖または分岐鎖であってもよく、
 A が、 $-CH_2CH_2-$ を示し、 $-CH_2CH_2-$ 基は、１個または２個のメチル基で置換されていてもよく、
 その互変異性体、ラセミ化合物、鏡像異性体、ジアステレオマーおよび混合物の形態であってもよく、またその薬理学的に許容される酸付加塩、ならびにその溶媒和物および水和物であってもよい化合物である。

10

【０００５】

本発明はさらに、医薬として使用するための式（Ⅰ）の化合物に関する。好ましくは、式（Ⅰ）の化合物は、気道の炎症性またはアレルギー性疾患の症例に使用される。式（Ⅰ）の化合物は、特に好ましくは、慢性気管支炎、急性気管支炎、細菌もしくはウイルス感染または真菌または蠕虫により引き起こされる気管支炎、アレルギー性気管支炎、中毒性気管支炎、慢性閉塞性気管支炎（ＣＯＰＤ）、喘息（内因性またはアレルギー性）、小児喘息、気管支拡張症、アレルギー性肺炎、アレルギー性または非アレルギー性鼻炎、慢性副鼻腔炎、嚢胞性線維症または線維嚢胞症、 α －１－抗トリプシン欠乏症、咳、肺気腫、間質性肺炎、肺炎、気道過敏症、鼻ポリープ、肺水腫、異なる起源の肺炎、例えば放射線誘発性もしくは吸入により引き起こされる肺炎または感染性肺炎、膠原病、例えば紅斑性狼瘡、全身性強皮症、サルコイドーシスおよびベック病の中から選択される疾患の症例に使用される。

20

【０００６】

また、自己免疫反応が関与する炎症性またはアレルギー性の愁訴の症例において式（Ⅰ）の化合物を使用することが特に好ましい。また、良性または悪性腫瘍の形態の疾患の症例において式（Ⅰ）の化合物を使用することが特に好ましい。

【０００７】

本発明はさらに、式（Ⅰ）の化合物を含有する医薬製剤に関する。

【０００８】

好ましくは、式（Ⅰ）の化合物を含有する経口投与医薬製剤が使用される。

30

【０００９】

本発明は、さらに、１種または複数の式（Ⅰ）の化合物に加え、さらなる活性物質として、 β 模倣薬、抗コリン薬、コルチコステロイド、さらなるＰＤＥ４阻害薬、ＬＴＤ４拮抗薬、ＥＧＦＲ阻害薬、ドーパミン作動薬、Ｈ１抗ヒスタミン薬、ＰＡＦ拮抗薬およびＰＩ３キナーゼ阻害薬の分類の中から選択される１種または複数の化合物、またはこれらの２重もしくは３重の組合せを含有する、組合せ医薬に関する。使用される好適な β 模倣薬は、好ましくは、アルホルモテロール、カルモテロール、ホルモテロール、インダカテロール、サルメテロール、アルブテロール、バンブテロール、ビトルテロール、ブロキサテロール、カルブテロール、クレンプテロール、フェノテロール、ヘキソブレナリン、イブテロール、イソエタリン、イソブレナリン、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、ミルベテロール（milveterol）、オルシブレナリン、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、サルメファモール、ソテレノール、スルホンテロール、テルブタリン、チアラミド、トルブテロール（toluterol）、ジントロール、および

40

・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－ジメチルーエチルアミノ〕－エチル〕－４Ｈ－ベンゾ〔１，４〕オキサジン－３－オン

・８－〔２－〔２－（２，４－ジフルオロフェニル）－１，１－ジメチルーエチルアミノ〕－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

50

－ 3－オン

・ 8－ {2－ [2－ (3, 5－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

・ 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

・ 8－ {2－ [2－ (4－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

10

・ N－ (5－ {2－ [3－ (4, 4－ジエチル－2－オキソ－4H－ベンゾ [d] [1, 3] オキサジン－1－イル)－1, 1－ジメチル－プロピルアミノ]－1－ヒドロキシ－エチル}－2－ヒドロキシ－フェニル)－メタンスルホンアミド

・ N－ (5－ {2－ [3－ (4, 4－ジエチル－6－フルオロ－2－オキソ－4H－ベンゾ [d] [1, 3] オキサジン－1－イル)－1, 1－ジメチル－プロピルアミノ]－1－ヒドロキシ－エチル}－2－ヒドロキシ－フェニル)－メタンスルホンアミド

・ N－ (5－ {2－ [3－ (4, 4－ジエチル－6－メトキシ－2－オキソ－4H－ベンゾ [d] [1, 3] オキサジン－1－イル)－1, 1－ジメチル－プロピルアミノ]－1－ヒドロキシ－エチル}－2－ヒドロキシ－フェニル)－メタンスルホンアミド

・ N－ (5－ {2－ [1, 1－ジメチル－3－ (2－オキソ－4, 4－ジプロピル－4H－ベンゾ [d] [1, 3] オキサジン－1－イル)－プロピルアミノ]－1－ヒドロキシ－エチル}－2－ヒドロキシ－フェニル)－メタンスルホンアミド

20

・ 8－ {2－ [1, 1－ジメチル－3－ (2－オキソ－2, 3－ジヒドロ－ベンゾイミダゾール－1－イル)－プロピルアミノ]－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－ [1, 1－ジメチル－3－ (6－メチル－2－オキソ－2, 3－ジヒドロ－ベンゾイミダゾール－1－イル)－プロピルアミノ]－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－ [1, 1－ジメチル－3－ (2－オキソ－5－トリフルオルメチル－2, 3－ジヒドロ－ベンゾイミダゾール－1－イル)－プロピルアミノ]－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

30

・ 8－ {2－ [1, 1－ジメチル－3－ (3－メチル－2－オキソ－2, 3－ジヒドロ－ベンゾイミダゾール－1－イル)－プロピルアミノ]－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

・ N－ [2－ヒドロキシ－5－ ((1R)－1－ヒドロキシ－2－ {2－ [4－ (2－ヒドロキシ－2－フェニル－エチルアミノ)－フェニル]－エチルアミノ}－エチル)－フェニル]－ホルムアミド

・ 8－ヒドロキシ－5－ ((1R)－1－ヒドロキシ－2－ {2－ [4－ (6－メトキシ－ピフェニル－3－イルアミノ)－フェニル]－エチルアミノ}－エチル)－1H－キノリン－2－オン

40

・ 8－ヒドロキシ－5－ [(1R)－1－ヒドロキシ－2－ (6－フェネチルアミノ－ヘキシルアミノ)－エチル]－1H－キノリン－2－オン

・ 5－ [(1R)－2－ (2－ {4－ [4－ (2－アミノ－2－メチル－プロポキシ)－フェニルアミノ]－フェニル}－エチルアミノ)－1－ヒドロキシ－エチル]－8－ヒドロキシ－1H－キノリン－2－オン

・ [3－ (4－ {6－ [(2R)－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)－5－メチル－フェニル]－尿素

・ 4－ ((1R)－2－ {6－ [2－ (2, 6－ジクロロ－ベンジルオキシ)－エトキシ]－ヘキシルアミノ}－1－ヒドロキシ－エチル)－2－ヒドロキシメチル－フェノール

50

- ・ 3- (4- {6- [(2R)-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
- ・ 3- (3- {7- [(2R)-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]-ヘプチルオキシ}-プロピル)-ベンゼンスルホンアミド
- ・ 4- ((1R)-2- {6- [4- (3-シクロペンタンスルホニル-フェニル)-ブトキシ]-ヘキシルアミノ}-1-ヒドロキシ-エチル)-2-ヒドロキシメチル-フェノール
- ・ N-1-アダマンタニル-2- {3- [(2R)-2- ({ (2R)-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) プロピル] フェニル} アセトアミド 10
- ・ (1R)-5- {2- [6- (2, 2-ジフルオロ-2-フェニル-エトキシ)-ヘキシルアミノ]-1-ヒドロキシ-エチル}-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン
- ・ (R, S)-4- (2- { [6- (2, 2-ジフルオロ-4-フェニルブトキシ) ヘキシル] アミノ}-1-ヒドロキシ-エチル)-2- (ヒドロキシメチル) フェノール
- ・ (R, S)-4- (2- { [6- (2, 2-ジフルオロ-2-フェニルエトキシ) ヘキシル] アミノ}-1-ヒドロキシ-エチル)-2- (ヒドロキシメチル) フェノール
- ・ (R, S)-4- (2- { [4, 4-ジフルオロ-6- (4-フェニルブトキシ) ヘキシル] アミノ}-1-ヒドロキシ-エチル)-2- (ヒドロキシメチル) フェノール 20
- ・ (R, S)-4- (2- { [6- (4, 4-ジフルオロ-4-フェニルブトキシ) ヘキシル] アミノ}-1-ヒドロキシ-エチル)-2- (ヒドロキシメチル) フェノール
- ・ (R, S)-5- (2- { [6- (2, 2-ジフルオロ-2-フェニルエトキシ) ヘキシル] アミノ}-1-ヒドロキシ-エチル)-8-ヒドロキシキノリン-2 (1H)-オン
- ・ (R, S)- [2- ({6- [2, 2-ジフルオロ-2- (3-メチルフェニル) エトキシ] ヘキシル} アミノ)-1-ヒドロキシエチル]-2- (ヒドロキシメチル) フェノール
- ・ 4- (1R)-2- { [6- (2, 2-ジフルオロ-2-フェニルエトキシ) ヘキシル] アミノ}-1-ヒドロキシエチル)-2- (ヒドロキシメチル) フェノール 30
- ・ (R, S)-2- (ヒドロキシメチル)-4- (1-ヒドロキシ-2- { [4, 4, 5I 5-テトラフルオロ-6- (3-フェニルプロポキシ)-ヘキシル] アミノ} エチル) フェノール
- ・ (R, S)- [5- (2- { [6- (2, 2-ジフルオロ-2-フェニルエトキシ) ヘキシル] アミノ}-1-ヒドロキシ-エチル)-2-ヒドロキシフェニル] ホルムアミド
- ・ (R, S)-4- [2- ({6- [2- (3-ブロモフェニル)-2, 2-ジフルオロエトキシ] ヘキシル} アミノ)-1-ヒドロキシエチル]-2- (ヒドロキシメチル) フェノール
- ・ (R, S)-N- [3- (1, 1-ジフルオロ-2- { [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} エチル) フェニル]-尿素 40
- ・ 3- [3- (1, 1-ジフルオロ-2- { [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} エチル) フェニル] イミダゾリジン-2, 4-ジオン
- ・ (R, S)-4- [2- ({6- [2, 2-ジフルオロ-2- (3-メトキシフェニル) エトキシ] ヘキシル} アミノ)-1-ヒドロキシエチル]-2- (ヒドロキシメチル) フェノール
- ・ 5- ((1R)-2- { [6- (2, 2-ジフルオロ-2-フェニルエトキシ) ヘキシル] アミノ}-1-ヒドロキシエチル)-8-ヒドロキシキノリン-2 (1H)-オン
- ・ 4- ((1R)-2- { [4, 4-ジフルオロ-6- (4-フェニルブトキシ) ヘキシル

ル] アミノ} - 1 - ヒドロキシ - エチル) - 2 - (ヒドロキシメチル) フェノール
 ・ (R, S) - 4 - (2 - { [6 - (3, 3 - ジフルオロ - 3 - フェニルプロポキシ) ヘ
 キシル] アミノ} - 1 - ヒドロキシ - エチル) - 2 - (ヒドロキシメチル) フェノール
 ・ (R, S) - (2 - { [6 - (2, 2 - ジフルオロ - 2 - フェニルエトキシ) - 4, 4 -
 ジフルオロヘキシル] アミノ} - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - (ヒドロキシメチル)
 フェノール

・ (R, S) - 4 - (2 - { [6 - (2, 2 - ジフルオロ - 3 - フェニルプロポキシ) ヘ
 キシル] アミノ} - 1 - ヒドロキシエチル) - 2 - (ヒドロキシメチル) フェノール

・ 3 - [2 - (3 - クロロ - フェニル) - エトキシ] - N - (2 - ジエチルアミノ - エチ
 ル) - N - {2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾチア
 ザール - 7 - イル) - エチルアミノ] - エチル} - プロピオンアミド

・ N - (2 - ジエチルアミノ - エチル) - N - {2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - オキ
 ソ - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾチアザール - 7 - イル) - エチルアミノ] - エチル} - 3
 - (2 - ナフタレン - 1 - イル - エトキシ) - プロピオンアミド

・ 7 - [2 - (2 - {3 - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - エチルアミノ] - プロピル
 スルファニル} - エチルアミノ) - 1 - ヒドロキシ - エチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 H -
 ベンゾチアザール - 2 - オンの中から選択される化合物であって、

そのラセミ化合物、鏡像異性体、ジアステレオマーの形態であってもよく、またその薬理
 学的に許容される酸付加塩、溶媒和物または水和物の形態であってもよい化合物である。
 本発明によれば、β 模倣薬の酸付加塩は、好ましくは、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水
 素酸塩、ヒドロ硫酸塩、ヒドロリン酸塩、ヒドロメタンスルホン酸塩、ヒドロ硝酸塩、ヒ
 ドロマレイン酸塩、ヒドロ酢酸塩、ヒドロクエン酸塩、ヒドロフマル酸塩、ヒドロ酒石酸
 塩、ヒドロシュウ酸塩、ヒドロコハク酸塩、ヒドロ安息香酸塩およびヒドロ - p - トルエン
 スルホン酸塩の中から選択される。

【0010】

使用される抗コリン薬は、好ましくは、チオトロピウム塩、好ましくは臭化物塩、オキ
 シトロピウム塩、好ましくは臭化物塩、フルトロピウム塩、好ましくは臭化物塩、イブラ
 トロピウム塩、好ましくは臭化物塩、アクリジニウム塩、好ましくは臭化物塩、グリコピ
 ロニウム塩、好ましくは臭化物塩、トロスピウム塩、好ましくは塩化物塩、トルテロジン
 、 (3R) - 1 - フェネチル - 3 - (9H - キサンテン - 9 - カルボニル) - 1 - アゾニ
 アビシクロ [2. 2. 2] オクタン塩の中から選択される化合物である。上述の塩におい
 て、カチオンは、薬理的に活性な構成物質である。アニオンとして、上述の塩は、好ま
 しくは、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硫酸塩、リン酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、
 マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、
 安息香酸塩または p - トルエンスルホン酸塩を含有し得るが、塩化物、臭化物、ヨウ化物
 、硫酸塩、メタンスルホン酸塩または p - トルエンスルホン酸塩が対イオンとして好まし
 い。

【0011】

すべての塩のうち、塩化物、臭化物、ヨウ化物およびメタンスルホン酸塩が特に好ましい
 。

【0012】

その他の特定の化合物は、

ートロペノール 2, 2 - ジフェニルプロピオネートメトブロミド、

ースコピン 2, 2 - ジフェニルプロピオネートメトブロミド、

ースコピン 2 - フルオロ - 2, 2 - ジフェニルアセテートメトブロミド、

ートロペノール 2 - フルオロ - 2, 2 - ジフェニルアセテートメトブロミド；

ートロペノール 3, 3', 4, 4' - テトラフルオロベンジレートメトブロミド、

ースコピン 3, 3', 4, 4' - テトラフルオロベンジレートメトブロミド、

ートロペノール 4, 4' - ジフルオロベンジレートメトブロミド、

ースコピン 4, 4' - ジフルオロベンジレートメトブロミド、

10

20

30

40

50

ートロペノール 3, 3'-ジフルオロベンジレートメトブロミド、
 ースコピン 3, 3'-ジフルオロベンジレートメトブロミド；
 ートロペノール 9-ヒドロキシーフルオレン-9-カルボキシレートメトブロミド；
 ートロペノール 9-フルオロフルオレン-9-カルボキシレートメトブロミド；
 ースコピン 9-ヒドロキシーフルオレン-9-カルボキシレートメトブロミド；
 ースコピン 9-フルオロフルオレン-9-カルボキシレートメトブロミド；
 ートロペノール 9-メチルフルオレン-9-カルボキシレートメトブロミド；
 ースコピン 9-メチルフルオレン-9-カルボキシレートメトブロミド；
 ーシクロプロピルトロピンベンジレートメトブロミド；
 ー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ブロミド；
 ーシクロプロピルトロピン 9-ヒドロキシーキサンテン-9-カルボキシレートメトブロ
 ミド；
 ー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ブロミド
 ；
 ー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ブロミド
 ；
 ーシクロプロピルトロピン 9-ヒドロキシーフルオレン-9-カルボキシレートメトブロ
 ミド；
 ーシクロプロピルトロピンメチル 4, 4'-ジフルオロベンジレートメトブロミド。
 ートロペノール 9-ヒドロキシーキサンテン-9-カルボキシレートメトブロミド；
 ースコピン 9-ヒドロキシーキサンテン-9-カルボキシレートメトブロミド；
 ートロペノール 9-メチルキサンテン-9-カルボキシレートメトブロミド；
 ースコピン 9-メチルキサンテン-9-カルボキシレートメトブロミド；
 ートロペノール 9-エチルキサンテン-9-カルボキシレートメトブロミド；
 ートロペノール 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ブロミド
 ；
 ースコピン 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ブロミド
 である。

【0013】

上述の化合物はまた、本発明の範囲内の塩として使用することができ、メトブロミド (methobromide) の代わりに塩メト-X (Xは、X⁻に対し上述した意味を有し得る) が使用される。

【0014】

コルチコステロイドとして、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、ブチキソコート、シクレソニド、デフラザコート、デキサメタゾン、エチプレドノール、フルニソリド、フルチカゾン、ロテプレドノール、モメタゾン、プレドニゾロン、プレドニゾン、ロフレボニド、トリアムシノロン、チプレダン、および

・プレグナー 1, 4-ジエン-3, 20-ジオン、6-フルオロ-11-ヒドロキシ-16, 17-[(1-メチルエチリデン)ビス(オキシ)]-21-[[4-[(ニトロオキシ)メチル]ベンゾイル]オキシ]-、(6- α , 11- β , 16- α)-(9CI)
 (NCX-1024)

・16, 17-ブチリデンジオキシ-6, 9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-17-(メチルチオ)アンドロスト-4-エン-3-オン(RPR-106541)、

・(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-オキソ-アンドロスタ-1, 4-ジエン-17-カルボチオネート

・(S)-(2-オキソ-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-オキソ-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、

・シアノメチル 6- α , 9- α -ジフルオロ-11- β -ヒドロキシ-16 α -メチル-

10

20

30

40

50

3-オキソ-17 α -(2, 2, 3, 3-テトラメチルシクロプロピルカルボニル)オキシアンドロスター-1, 4-ジエン-17 β -カルボキシレートの中から選択される化合物であって、

そのラセミ化合物、鏡像異性体またはジアステレオマーの形態であってもよく、またその塩および誘導体、その溶媒和物および／または水和物の形態であってもよい化合物を使用することが好ましい。ステロイドのいかなる言及も、存在し得るその任意の塩または誘導体、水和物または溶媒和物の言及を含む。ステロイドの可能な塩および誘導体の例は、アルカリ金属塩、例えばナトリウムもしくはカリウム塩等、スルホ安息香酸塩、リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、ジクロロ酢酸塩、プロピオン酸塩、二水素リン酸塩、パルミチン酸塩、ピバル酸塩またはフロ酸塩であってもよい。

10

【0015】

使用可能なPDE4阻害薬は、好ましくは、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（tofigimilast）、プマフェントリン（pumafentrin）、リリミラスト（lirimilast）、アプレミラスト（apremilast）、アロフィリン、アチゾラム、オグレミラスト、テトミラスト、および

・5-[(N-(2, 5-ジクロロ-3-ピリジニル)-カルボキサミド)-8-メトキシキノリン(D-4418)、

・N-(3, 5-ジクロロ-1-オキシド-4-ピリジニル)-カルボキサミド]-8-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)-キノリン(D-4396 (Sch-351591))、

20

・N-(3, 5-ジクロロピリド-4-イル)-[1-(4-フルオロベンジル)-5-ヒドロキシインドール-3-イル]グリオキシル酸アミド(AWD-12-281 (GW-842470))、

・9-[(2-フルオロフェニル)メチル]-N-メチル-2-(トリフルオロメチル)-9H-プリン-6-アミン(NCS-613)、

・4-[(2R)-2-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-フェニルエチル]-ピリジン(CDP-840)、

・N-[(3R)-3, 4, 6, 7-テトラヒドロ-9-メチル-4-オキソ-1-フェニルピロロ[3, 2, 1-jk][1, 4]ベンゾジアゼピン-3-イル]-4-ピリジンカルボキサミド(PD-168787)、

30

・4-[6, 7-ジエトキシ-2, 3-ビス(ヒドロキシメチル)-1-ナフタレニル]-1-(2-メトキシエチル)-2(1H)-ピリジノン(T-440)、

・2-[4-[6, 7-ジエトキシ-2, 3-ビス(ヒドロキシメチル)-1-ナフタレニル]-2-ピリジニル]-4-(3-ピリジニル)-1(2H)-フタラジノン(T-2585)、

・(3-(3-シクロペニルオキシ-4-メトキシベンジル)-6-エチルアミノ-8-イソプロピル-3H-プリン(V-11294A)、

・ β -[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-プロパンアミド(CDC-801)、

40

・イミダゾ[1, 5-a]ピリド[3, 2-e]ピラジン-6(5H)-オン、9-エチル-2-メトキシ-7-メチル-5-プロピル-(D-22888)

・5-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-3-[(3-メチルフェニル)メチル]-、(3S, 5S)-2-ピペリジノン(HT-0712)、

・4-[1-[3, 4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-(3-メチル-1-オキシド-4-ピリジニル)エチル]- α , α -ビス(トリフルオロメチル)-ベンゼンメタノール(L-826141)

・N-(3, 5-ジクロロ-1-オキソ-ピリジン-4-イル)-4-ジフルオルメトキシ-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, 10

50

b-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-ブロモベンジル)-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-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-1-オン

・シス[4-シアノ-4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオルメトキシフェニル)シクロヘキサ-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

・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]ピリジンの中から選択される化合物であって、

そのラセミ化合物、鏡像異性体またはジアステレオマーの形態であってもよく、またその薬理的に許容される酸付加塩、その溶媒和物および／または水和物の形態であってもよい化合物である。本発明によれば、酸付加塩は、好ましくは、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロ硫酸塩、ヒドロリン酸塩、ヒドロメタンスルホン酸塩、ヒドロ硝酸塩、ヒドロマレイン酸塩、ヒドロ酢酸塩、ヒドロクエン酸塩、ヒドロフマル酸塩、ヒドロ酒石酸塩、ヒドロシュウ酸塩、ヒドロコハク酸塩、ヒドロ安息香酸塩およびヒドロ-p-トルエンスルホン酸塩の中から選択される。

【0016】

使用される好ましいEGFR阻害薬は、好ましくは、セツキシマブ、トラスツズマブ、パニツムマブ(=ABX-EGF)、Mab ICR-62、ゲフィチニブ、カネルチニブ、エルロチニブ、および、

・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

10

20

30

40

50

- ・ 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-ブテン-1-イル] アミノ} - 7-エトキシ-キノリン、

10

20

30

40

50

- ・ 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-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-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-(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、

10

20

30

40

50

- ・ 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-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-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-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-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-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) スルホニル] - N-メチル-アミノ} - シクロヘキサ-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-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-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-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-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-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
- ・ 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-1-イルオキシ) - 7-メトキシ-キナゾリン、 20
- ・ 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-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、 30
- ・ 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-ビシクロ [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、 40
- ・ 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 50

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-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、

・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-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-{[4-(ホモモルホリン-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]-7-(2-{4-[(S)-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-5-イル)カルボニル]-ピペラジン-1-イル}-エトキシ)-6-[(ビニルカルボニル)アミノ]-キナゾリン、

・4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[2-((S)-6-メチル-2-オキソモルホリン-4-イル)-エトキシ]-6-[(ビニルカルボニル)アミノ]-キナゾリン、

・4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[4-((R)-6-メチル-2-オキソモルホリン-4-イル)-ブチルオキシ]-6-[(ビニルカルボニル)アミノ]-キナゾリン、

・4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[4-((S)-6-メチル-2-オキソモルホリン-4-イル)-ブチルオキシ]-6-[(ビニルカルボニル)アミノ]-キナゾリン、および

・4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-[(4-{N-[2-(エトキシカルボニル)-エチル]-N-[(エトキシカルボニル)メチル]アミノ}-1-オキソ-2-ブテン-1-イル)アミノ]-7-シクロプロピルメトキシ-キナゾリンの中から選択される化合物であって、

そのラセミ化合物、鏡像異性体またはジアステレオマーの形態であってもよく、またその薬理的に許容される酸付加塩、その溶媒和物および／または水和物の形態であってもよい化合物である。好ましくは、本発明によれば、酸付加塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロ硫酸塩、ヒドロリン酸塩、ヒドロメタンスルホン酸塩、ヒドロ硝酸塩、ヒドロマレイン酸塩、ヒドロ酢酸塩、ヒドロクエン酸塩、ヒドロフマル酸塩、ヒドロ酒石酸塩、ヒドロシュウ酸塩、ヒドロコハク酸塩、ヒドロ安息香酸塩およびヒドロ-p-

10

20

30

40

50

トルエンスルホン酸塩の中から選択される。

【0017】

使用されるLTD4受容体拮抗薬は、好ましくは、モンテルカスト、プラシルカスト、ザフィルカスト、および、(E)-8-[2-[4-[4-(4-フルオロフェニル)ブトキシ]フェニル]エテニル]-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン(MEN-91507)、

・4-[6-アセチル-3-[3-(4-アセチル-3-ヒドロキシ-2-プロピルフェニルチオ)プロポキシ]-2-プロピルフェノキシ]-酪酸(MN-001)

・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

・[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]酢酸の中から選択される化合物であって、

そのラセミ化合物、鏡像異性体またはジアステレオマーの形態であってもよく、またその薬理的に許容される酸付加塩、その溶媒和物および／または水和物の形態であってもよい化合物である。好ましくは、本発明によれば、酸付加塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロ硫酸塩、ヒドロリン酸塩、ヒドロメタンスルホン酸塩、ヒドロ硝酸塩、ヒドロマレイン酸塩、ヒドロ酢酸塩、ヒドロクエン酸塩、ヒドロフマル酸塩、ヒドロ酒石酸塩、ヒドロシュウ酸塩、ヒドロコハク酸塩、ヒドロ安息香酸塩およびヒドロ-p-トルエンスルホン酸塩の中から選択される。LTD4受容体拮抗薬が形成可能であってもよい塩または誘導体は、例えば、アルカリ金属塩、例えばナトリウムもしくはカリウム塩等、アルカリ土類金属塩、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、二水素リン酸塩、パルミチン酸塩、ピバル酸塩またはフロ酸塩を意味する。

【0018】

使用されるヒスタミンH1受容体拮抗薬は、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、レボカバステチン、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、デクスクロルフェニラミン(cexchlorpheniramine)、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、エバステチン、オロパタジン、デスロラチジンおよびメクロジンのの中から選択される化合物であって、そのラセミ化合物、鏡像異性体、ジアステレオマーの形態であってもよく、またその薬理的に許容される酸付加塩、溶媒和物または水和物の形態であってもよい化合物である。本発明によれば、これらの酸付加塩は、好ましくは、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロ硫酸塩、ヒドロリン酸塩、ヒドロメタンスルホン酸塩、ヒドロ硝酸塩、ヒドロマレイン酸塩、ヒドロ酢酸塩、ヒドロクエン酸塩、ヒドロフマル酸塩、ヒドロ酒石酸塩、ヒドロシュウ酸塩、ヒドロコハク酸塩、ヒドロ安息香酸塩およびヒドロ-p-トルエンスルホン酸塩の中から選択される。

【0019】

使用されるPAF拮抗薬は、好ましくは、レキシパファント、および、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-シクロペンター[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択される化合物であって、

そのラセミ化合物、鏡像異性体、ジアステレオマーの形態であってもよく、またその薬理的に許容される酸付加塩、溶媒和物または水和物の形態であってもよい化合物である。本発明によれば、これらの酸付加塩は、好ましくは、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロ硫酸塩、ヒドロリン酸塩、ヒドロメタンスルホン酸塩、ヒドロ硝酸塩、ヒドロマレイン酸塩、ヒドロ酢酸塩、ヒドロクエン酸塩、ヒドロフマル酸塩、ヒドロ酒石酸塩、ヒドロシュウ酸塩、ヒドロコハク酸塩、ヒドロ安息香酸塩およびヒドロ-p-トルエンスルホン酸塩の中から選択される。

【0020】

使用されるドーパミン受容体作動薬は、好ましくは、プロモクリプチン、カベルゴリン、 α -ジヒドロエルゴクリプチン、リスリド、ペルゴリド、プラミペキソール、ロキシンドール、ロピニロール、タリペキソール、テルグリドおよびビオザンの中から選択される化合物であって、そのラセミ化合物、鏡像異性体、ジアステレオマーの形態であってもよく、またその薬理的に許容される酸付加塩、溶媒和物または水和物の形態であってもよい化合物である。本発明によれば、これらの酸付加塩は、好ましくは、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロ硫酸塩、ヒドロリン酸塩、ヒドロメタンスルホン酸塩、ヒドロ硝酸塩、ヒドロマレイン酸塩、ヒドロ酢酸塩、ヒドロクエン酸塩、ヒドロフマル酸塩、ヒドロ酒石酸塩、ヒドロシュウ酸塩、ヒドロコハク酸塩、ヒドロ安息香酸塩およびヒドロ-p-トルエンスルホン酸塩の中から選択される。

10

【0021】

使用可能な好ましいPI3キナーゼ拮抗薬の物質は、好ましくは、
・5-(キノキサリン-6-イルメチレン)チアゾリジン-2,4-ジオン(AS-605240)、
・2-[(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル]-5-メチル-3-(2-メチルフェニル)-4(3H)-キナゾリノン(C-87114)、
・2-メチル-2-[4-[3-メチル-2-オキソ-8-(キノリン-3-イル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル]フェニル]プロピオニトリル(BEZ-235)の中から選択される化合物であって、
そのラセミ化合物、鏡像異性体、ジアステレオマーの形態であってもよく、またその薬理的に許容される酸付加塩、プロドラッグ、溶媒和物または水和物の形態であってもよい化合物である。

20

30

【発明を実施するための形態】

【0022】

使用される用語および定義

「置換されていてもよい」という用語は、本発明の範囲内において、より低分子の基で置換されていてもよい上述の基を意図する。化学的に重要であるとみなされるより低分子の基の例は、1~25個の原子からなる基である。好ましくは、そのような基は、化合物の薬理的効能に対し悪影響を及ぼさない。例えば、基は、以下を含み得る。

・ヘテロ原子により中断されていてもよく、環、ヘテロ原子または他の一般的な官能基で置換されていてもよい、直鎖または分岐鎖の炭素鎖。

・官能基で置換されていてもよい、炭素原子および任意選択でヘテロ原子からなる芳香族または非芳香族環系。

40

・ヘテロ原子により中断されていてもよく、ヘテロ原子または他の一般的な官能基で置換されていてもよい、1個または複数の炭素鎖により結合されていてもよい、炭素原子および任意選択でヘテロ原子からなる複数の芳香族または非芳香族環系。

また、1個または複数の水素原子、例えば1個、2個、3個、4個または5個の水素原子が重水素で置換されている、その塩を含む本発明による化合物も本発明の主題に含まれる。

【0023】

置換基の構造式において片側が開いたハイフン「-」が使用されている場合、このハイフンは、分子の残りの部分に対する結合点として理解されたい。置換基は、対応する基R

50

^a、^b等と置き換わる。置換基の構造式において片側が開いたハイフンが使用されていない場合、分子の残りの部分に対する結合点は、構造式自体から明らかである。

【0024】

一般式(I)の化合物は、酸性基、主としてカルボキシル基、および／または塩基性基、例えばアミノ官能基等を含む得る。したがって、一般式(I)の化合物は、内部塩として、薬学的に使用可能な無機酸、例えば塩酸、硫酸、リン酸、スルホン酸等、または有機酸(例えば、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸もしくは酢酸等)との塩として、あるいは、薬学的に使用可能な塩基、例えばアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属水酸化物もしくは炭酸塩、亜鉛もしくは水酸化アンモニウム等、または有機アミン、例えばジエチルアミン、トリエチルアミン、とりわけトリエタノールアミン等との塩として存在し得る。式(I)の化合物のアルカリ金属およびアルカリ土類金属塩を調製するために、アルカリ金属およびアルカリ土類金属水酸化物および水素化物を使用することが好ましく、そのうちアルカリ金属、特にナトリウムおよびカリウムの水酸化物および水素化物が好ましく、水酸化ナトリウムおよびカリウムが特に好ましい。(Pharmaceutical Salts, S. M. Birgeら、J. Pharm. Sci. (1977)、66、1~19も参照されたい。)

10

【0025】

すでに述べたように、一般式(I)の化合物は、その塩に変換されてもよく、特に薬学的使用のために、無機または有機酸とのその薬理学的に許容される酸付加塩に変換されてもよい。この目的において好適な酸には、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、酒石酸またはクエン酸が含まれる。さらに、上述の酸の混合物が使用されてもよい。

20

【0026】

本発明は、個々のジアステレオマー、個々のジアステレオマーの混合物および／または個々の鏡像異性体、個々の鏡像異性体の混合物またはそのラセミ化合物の形態、互変異性体の形態、ならびに遊離塩基または薬理学的に許容される酸との対応する酸付加塩、例えば、塩酸もしくは臭化水素酸等のハロゲン化水素酸、または酒石酸、フマル酸、クエン酸もしくはメタンスルホン酸等の有機酸との酸付加塩等の形態であってもよい、それぞれの化合物に関する。

【0027】

本発明の目的において、「保護基」は、反応が所望の(保護されていない)部位でのみ生じるように、複数の活性中心を含む分子のある特定の官能基を試薬による攻撃から一時的に保護し得る有機基の総称である。保護基は、穏やかな条件下で選択的に導入されるべきである。保護基は、行われる反応および精製手順のすべての条件下において、保護の間安定でなければならず、ラセミ化およびエピマー化が抑制されなければならない。保護基は、穏やかな条件下で選択的に、また理想的には高収率で再び開裂され得るべきである。好適な保護基の選択、反応条件(溶媒、温度、期間等)および保護基を除去するための選択肢は、当技術分野において知られている(例えば、Philip Kocienski、Protecting Groups、第3版、2004、THIEME、Stuttgart、ISBN: 3131370033)。

30

40

【0028】

「有機溶媒」とは、本発明の範囲内において、物理的方法により他の有機物質を溶解し得る有機低分子物質を意味する。好適となるには、溶媒の必要条件は、溶解する物質も溶解される物質も、溶解プロセスの間、化学的に改質されるべきではないということ、すなわち、溶液の成分は、蒸留、結晶化、昇華、蒸発または吸着等の物理的分離プロセスによって、その元の形態で回収可能であるべきであるということである。様々な理由から、純粋な溶媒だけでなく、溶解特性が組み合わされた混合物が使用されてもよい。例には以下が含まれる。

・アルコール、好ましくはメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、オクタノール、シクロヘキサノール；

50

・グリコール、好ましくはエチレングリコール、ジエチレングリコール；
 ・エーテル／グリコールエーテル、好ましくはジエチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、ジブチルエーテル、アニソール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、モノ、ジ-、トリ-、ポリエチレングリコールエーテル；
 ・ケトン、好ましくはアセトン、ブタノン、シクロヘキサノン；
 ・エステル、好ましくは酢酸エステル、グリコールエステル；
 ・アミドおよびその他の窒素化合物、好ましくはジメチルホルムアミド、ピリジン、*N*-メチルピロリドン、アセトニトリル；
 ・硫黄化合物、好ましくは二硫化炭素、ジメチルスルホキシド、スルホラン；
 ・ニトロ化合物、好ましくはニトロベンゼン；
 ・ハロゲン化炭化水素、好ましくはジクロロメタン、クロロホルム、テトラクロロメタン (*tetrachloromethane*)、トリ-およびテトラクロロエタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロフルオロカーボン；
 ・脂肪族または脂環式炭化水素、好ましくはベンジン、石油エーテル、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、デカリン、テルペン-*L* (*terpene-L*)；もしくは、
 ・芳香族炭化水素、好ましくはベンゼン、トルエン、*o*-キシレン、*m*-キシレン、*p*-キシレン；
 またはそれらの対応する混合物。

10

【0029】

ジアステレオマー的に純粋という用語は、本発明の範囲内において、少なくとも85% *de*、好ましくは少なくとも90% *de*、特に好ましくは95% *de*を超えるジアステレオマー純度で存在する式(I)の化合物を表す。*de* (ジアステレオマー過剰率) という用語は、当技術分野において知られており、ジアステレオマー化合物の光学純度を表す。

20

【0030】

鏡像異性的に純粋という用語は、本発明の範囲内において、少なくとも85% *ee*、好ましくは少なくとも90% *ee*、特に好ましくは95% *ee*を超える鏡像異性体純度で存在する式(I)の化合物を表す。*ee* (鏡像異性体過剰率) という用語は、当技術分野において知られており、キラル化合物の光学純度を表す。

【0031】

「 C_{1-6} -アルキル」(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および非分岐のアルキル基を意味し、「 C_{1-4} -アルキル」 という用語は、1~4個の炭素原子を有する分岐および非分岐の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く、1~2個の炭素原子を有するアルキル基が特に好ましい。例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、*iso*-プロピル、*n*-ブチル、*iso*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*iso*-ペンチル、*neo*-ペンチルまたはヘキシルが含まれる。上述の基に対して、*Me*、*Et*、*n*-*Pr*、*i*-*Pr*、*n*-*Bu*、*i*-*Bu*、*t*-*Bu*等の略語もまた任意選択で使用され得る。別段の記載がない限り、プロピル、ブチル、ペンチル、およびヘキシルという定義には、問題となる基のすべての可能な異性体が含まれる。したがって、例えば、プロピルには *n*-プロピルおよび *iso*-プロピルが含まれ、ブチルには *iso*-ブチル、*sec*-ブチルおよび *tert*-ブチル等が含まれる。

30

40

「 C_{1-3} -アルキレン」(他の基の一部であるものを含む) という用語は、1~3個の炭素原子を有する分岐および非分岐のアルキレン基を意味する。1個から2個の炭素原子を有するアルキレン基が好ましい。例には、メチレン、エチレン、プロピレンおよび1-メチルエチレンが含まれる。別段の記載がない限り、プロピレンの定義には、同じ数の炭素を有する問題となる基のすべての可能な異性体が含まれる。したがって、例えば、プロピレンにはまた1-メチルエチレンが含まれる。

「 C_{2-3} -アルケニル」(他の基の一部であるものを含む) という用語は、少なくとも1個の二重結合を有する場合の、2~3個の炭素原子を有するアルケニル基を意味する。例には、エテニルまたはビニルが含まれる。別段の記載がない限り、「 C_{2-3} -アルケニ

50

ル」の定義には、同じ数の炭素を有する問題となる基のすべての可能な異性体が含まれる。したがって、例えば、プロピニルには、1-プロペン-1-イル、1-プロペン-2-イルおよび2-プロペン-1-イルが含まれる。

「C₂₋₃-アルキニル」（他の基の一部であるものを含む）という用語は、少なくとも1個の三重結合を有する場合の、2～3個の炭素原子を有するアルキニル基を意味する。例には、エチニルまたはプロピニルが含まれる。別段の記載がない限り、「C₂₋₃-アルキニル」の定義には、同じ数の炭素を有する問題となる基のすべての可能な異性体が含まれる。したがって、例えば、プロピニルには、プロピン-1-イルおよび2-プロピン-1-イルが含まれる。

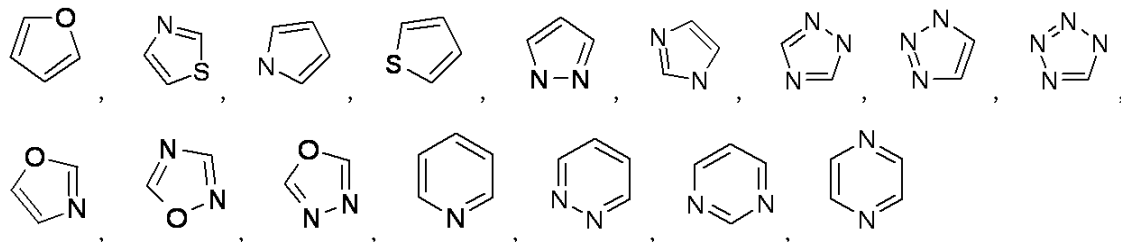
「C₃₋₇-シクロアルキル」（他の基の一部であるものを含む）は、3～7個の炭素原子を有する環状アルキル基を意味する。例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルが含まれる。別段の記載がない限り、環状アルキル基は、メチル、エチル、i s o-プロピル、t e r t-ブチル、ヒドロキシおよびフッ素の中から選択される1個または複数の基で置換されていてもよい。

「アリール」（他の基の一部であるものを含む）という用語は、6個、10個または14個の炭素原子を有する芳香族環系を意味する。例には、フェニル、ナフチル、アントラセニルまたはフェナントレニルが含まれ、好ましいアリール基はフェニルである。別段の記載がない限り、芳香族基は、1個または複数の基R⁵で置換されていてもよい。特に好ましくは、「アリール」という用語は、それぞれの場合において、R⁵で一置換または二置換されているフェニル基を示し、置換基R⁵は、同一または異なってもよく、R⁵は、水素、または、

F、Cl、Br、I、OH、CN、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキル-O、CHF₂、CF₃、-O-CHF₂および-O-CF₃の中から選択される、同一または異なってもよい基を示す。

「ヘテロアリール」という用語は、5～10員単環式または二環式ヘテロアリール環を意味し、最大3個のC原子が、酸素、窒素または硫黄の中から選択される1個または複数のヘテロ原子で置換されていてもよく、これらの環は、芳香族系を形成するのに十分な共役二重結合を含有する。また、上述のヘテロ環のそれぞれは、融合してベンゼン環となってもよい。別段の記載がない限り、ヘテロアリール環は、例えば1個または複数の置換基を保有していてもよい。環は、炭素原子、または可能な場合は窒素原子を介して分子に結合され得る。以下は、5員または6員ヘテロ環芳香族基の例である。

【化3】



【0032】

5～10員二環式ヘテロアリール環の例には、ピロリジン、インドール、インドリジン、イソインドール、インダゾール、プリン、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、ベンズイミダゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ピリドピリミジン、プテリジン、ピリミドピリミジンが含まれる。特に好ましくは、「ヘテロアリール」という用語は、それぞれの場合において、基R⁵で一置換または二置換されているピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニルまたはピラジニル基を示し、置換基R⁵は、同一または異なってもよく、R⁵は、上に定義される通りである。

【0033】

「ハロゲン」は、本発明の範囲内において、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を示す。異なるように記載されていない限り、フッ素、塩素および臭素は、好ましいハロゲンとみ

10

20

30

40

50

なされる。

【0034】

置換基 R^a は、フェニルまたは 1-フェニルエチル基、好ましくはフェニル基を表し得るが、フェニル核は、それぞれの場合において、基 $R^1 \sim R^3$ で置換されている。特に好ましくは、置換基 R^a は、3-クロロ-2-フルオロ-フェニル、3-クロロ-4-フルオロ-フェニル、5-クロロ-2-フルオロ-フェニル、2-フルオロ-3-メチル-フェニル、2-フルオロ-5-メチル-フェニル、4-フルオロ-3-メチル-フェニルおよび 3-クロロ-2-メチル-フェニルの中から選択される基を示す。最も特に好ましくは、置換基 R^a は、3-クロロ-2-フルオロ-フェニル基を示す。

【0035】

置換基 R^b は、水素、または、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキルおよび C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキルの中から選択される置換されていてもよい基、好ましくは水素および C_{1-3} -アルキル、特に好ましくは水素およびメチルを表し得る。

【0036】

置換基 R^c は、水素、または、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-6} -シクロアルキルおよび C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-6} -アルキル-CO、 C_{3-6} -シクロアルキル-CO および C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル-CO、 C_{1-6} -アルキル- SO_2 、 C_{3-6} -シクロアルキル- SO_2 および C_{3-6} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキル- SO_2 、フェニル-CO および フェニル- SO_2 、好ましくは水素および C_{1-3} -アルキルの中から選択される置換されていてもよい基、特に好ましくは水素およびメチルを表し得る。

【0037】

置換基 R^d は、水素、または、F、Cl、Br、I、OH、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキル-O、1~3 個のフッ素原子で置換されている C_{1-2} -アルキル-O、 C_{3-7} -シクロアルキル-O、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-4} -アルキル-O、テトラヒドロフラン-3-イル-O、テトラヒドロピラン-3-イル-O、テトラヒドロピラン-4-イル-O、テトラヒドロピラン- C_{1-4} -アルキル-O および テトラヒドロピラン- C_{1-4} -アルキル-O のの中から選択される基、

または、

R^4 - C_{1-4} -アルキル（式中、基 R^4 の結合は、アルキル基の各 C 原子を介して生じ得る）、

または、

R^4 - C_{2-4} -アルキル-O（式中、基 R^4 は、少なくとも 2 個の C 原子により酸素原子から隔てられている）、

または、

ピロリジン-2-イル- C_{1-4} -アルキル-O、ピロリジン-3-イル- C_{1-4} -アルキル-O、ピペリジン-2-イル- C_{1-4} -アルキル-O、ピペリジン-3-イル- C_{1-4} -アルキル-O、ピペリジン-4-イル- C_{1-4} -アルキル-O、アゼパン-2-イル- C_{1-4} -アルキル-O、アゼパン-3-イル- C_{1-4} -アルキル-O、アゼパン-4-イル- C_{1-4} -アルキル-O、モルホリン-2-イル- C_{1-4} -アルキル-O、モルホリン-3-イル- C_{1-4} -アルキル-O、1-(C_{1-3} -アルキル)-ピロリジン-2-イル- C_{1-4} -アルキル-O、1-(C_{1-3} -アルキル)-ピロリジン-3-イル- C_{1-4} -アルキル-O、1-(C_{1-3} -アルキル)-ピペリジン-2-イル- C_{1-4} -アルキル-O、1-(C_{1-3} -アルキル)-ピペリジン-3-イル- C_{1-4} -アルキル-O、1-(C_{1-3} -アルキル)-ピペリジン-4-イル- C_{1-4} -アルキル-O、1-(C_{1-3} -アルキル)-アゼパン-2-イル- C_{1-4} -アルキル-O、1-(C_{1-3} -アルキル)-アゼパン-3-イル- C_{1-4} -アルキル-O、1-(C_{1-3} -アルキル)-アゼパン-4-イル- C_{1-4} -アルキル-O、4-(C_{1-3} -アルキル)-モルホリン-2-イル- C_{1-4} -アルキル-O および 4-(C_{1-3} -アルキル)-モルホリン-3-イル- C_{1-4} -アルキル-O のの中から選択さ

10

20

30

40

50

れる基、

好ましくは C_{1-3} -アルキル- O 、特に好ましくは CH_3-O を示し得、

基 R^d の定義において上述したピロリジニル、ピペリジニル、アゼパン-1-イル、ピペラジニル、1, 4-ジアゼパン-1-イル、モルホリニルおよび1, 4-オキサゼパン-4-イル基は、それぞれ、追加的に1個または2個の C_{1-3} -アルキル基で置換されている、

上述のフェニル基は、基 R^5 で一置換または二置換されている。

【0038】

置換基 R^1 は、水素、または、

F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 NH_2 および OH の中から選択される基、

または、

C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキル- O 、 C_{2-3} -アルケニル、 C_{2-3} -アルキニル、フェニル、フェニル- O 、フェニル- C_{1-3} -アルキル-およびフェニル- C_{1-3} -アルキル- O 、ヘテロアリール、ヘテロアリール- O 、ヘテロアリール- C_{1-3} -アルキル-およびヘテロアリール- C_{1-3} -アルキル- O の中から選択される基（上述のフェニル基は、基 R^5 で一置換または二置換されている）、

好ましくは水素、フッ素、塩素、臭素またはメチル、特に好ましくは水素、フッ素、塩素またはメチルを示し得る。

【0039】

置換基 R^2 は、水素、または、

F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 NH_2 および OH の中から選択される基、

または、

C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルキル- O 、 C_{2-3} -アルケニル、 C_{2-3} -アルキニル、フェニル、フェニル- O 、フェニル- C_{1-3} -アルキル-およびフェニル- C_{1-3} -アルキル- O 、ヘテロアリール、ヘテロアリール- O 、ヘテロアリール- C_{1-3} -アルキル-およびヘテロアリール- C_{1-3} -アルキル- O の中から選択される基（上述のフェニル基は、 R^5 基で一置換または二置換されている）、

好ましくは水素、フッ素、塩素またはメチル、特に好ましくは水素、フッ素または塩素を表し得る。

【0040】

置換基 R^3 は、水素、または、

F 、 Cl 、 Br および CH_3 の中から選択される基、

好ましくは水素を表し得る。

【0041】

置換基 R^4 は、

OH 、 C_{1-3} -アルキル- O 、 C_{3-6} -シクロアルキル- O 、 NH_2 、 C_{1-3} -アルキル- NH 、 $(C_{1-3}$ -アルキル) $_2N$ 、 $(2\text{-メトキシエチル})_2N$ 、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、アゼパン-1-イル、モルホリン-4-イル、1, 4-オキサゼパン-4-イル、2-オキサ-5-アザ-ビシクロ[2. 2. 1]ヘプト-5-イル、3-オキサ-8-アザ-ビシクロ[3. 2. 1]オクト-8-イル、8-オキサ-3-アザ-ビシクロ[3. 2. 1]オクト-3-イル、ピペラジン-1-イル、4-(C_{1-3} -アルキル)-ピペラジン-1-イル、1, 4-ジアゼパン-1-イル、4-(C_{1-3} -アルキル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル、 $HCO-NH$ 、 C_{1-4} -アルキル- $CO-NH$ 、 C_{1-3} -アルキル- $O-C_{1-3}$ -アルキル- $CO-NH$ 、 C_{1-4} -アルキル- $O-CO-NH$ 、 H_2NCONH 、 C_{1-3} -アルキル- $NH-CO-NH$ 、 $(C_{1-3}$ -アルキル) $_2N-CO-NH$ 、ピロリジン-1-イル- $CO-NH$ 、ピペリジン-1-イル- $CO-NH$ 、ピペラジン-1-イル- $CO-NH$ 、4-(C_{1-3} -アルキル)-ピペラジン-1-イル- $CO-NH$ およびモルホリン-4-イル- $CO-NH$ -および C_{1-4} -アルキル- SO_2-N

H-の中から選択される、同一または異なっているよい基を表し得る。

【0042】

置換基 R^5 は、水素、または、

F、Cl、Br、I、OH、CN、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルキル-O、 CHF_2 、 CF_3 、 $-O-CHF_2$ および $-OCF_3$ の中から選択される、同一または異なっているよい基を表し得る。

Aは、 $-CO$ または $-C_1-C_3$ -アルキレン、好ましくは $-CH_2CH_2$ を示し得、 $-C_1-C_3$ -アルキレン基は、基 R^6 で、1-、2-、3-または4-置換、好ましくは1-または2-置換されていてもよい。置換基 R^6 は、同一または異なっているよく、水素、または、OH、 C_1-C_4 -アルキルおよび $-O-C_1-C_4$ -アルキルの中から選択される基、好ましくはメチルを表し得る。Aの特に好ましい定義は、 $-CH_2CH_2-$ である。

10

【0043】

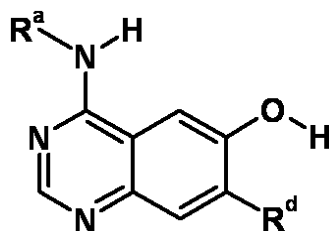
調製方法

以下の方法は、例えば、一般式(I)の化合物の調製に好適である。

【0044】

a) 一般式

【化4】



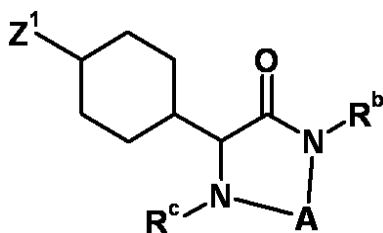
20

(I I)

(式中、

R^a および R^d は、上に定義される通りである)の化合物を、一般式

【化5】



30

(I I I)

(式中、

R^b 、 R^c およびAは、上に定義される通りであり、 Z^1 は、ハロゲン原子、例えば塩素もしくは臭素原子、メタンスルホニルオキシもしくはp-トルエンスルホニルオキシ基等のスルホニルオキシ基、またはヒドロキシ基等の脱離基を示す)の化合物と反応させる。

40

Z^1 がハロゲン原子またはスルホニルオキシ基を示す一般式(I I I)の化合物の場合、反応は、好ましくは、炭酸カリウム、カリウム-tert-ブトキシド、水素化ナトリウムまたはN-エチル-ジイソプロピルアミン等の塩基の存在下、 $20^\circ C \sim 160^\circ C$ の範囲内の温度、例えば $60^\circ C \sim 140^\circ C$ の範囲内の温度で、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはN-メチルピロリジノン等の溶媒中で好都合に行われる。

【0045】

Z^1 がヒドロキシ基を示す一般式(I I I)の化合物の場合、反応は、脱水剤の存在下で、好ましくはホスフィンおよびアゾジカルボン酸誘導体、例えばトリフェニルホスフィン／

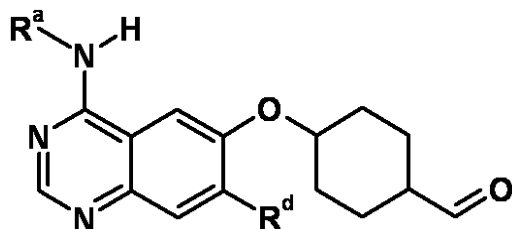
50

ジエチルアゾジカルボキシレート等の存在下、好都合には塩化メチレン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエンまたはエチレングリコールジエチルエーテル等の溶媒中、 -50°C から 150°C の間の温度であるが、好ましくは -20°C から 80°C の間の温度で行われる。

【0046】

b) R^b および R^c がそれぞれ水素原子を示し、Aが $-\text{CO}-$ 基を表す一般式Iの化合物を調製するために、一般式

【化6】



(IV)

(式中、

R^a および R^d は、上に定義される通りである)の化合物を、アルカリ金属シアン化物および炭酸アンモニウムと反応させる。

【0047】

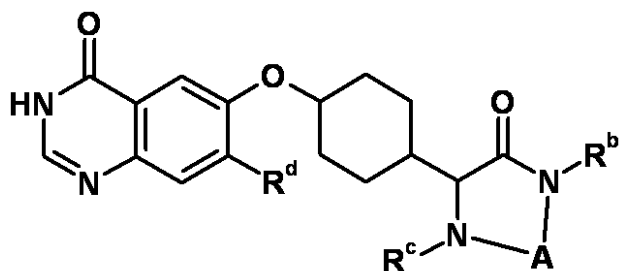
反応は、例えば、メタノール、エタノール、エタノール/水またはイソプロパノール等の溶媒または溶媒混合物中で、周囲温度から 120°C の間の温度で行われる。ヒダントインの合成のさらなる言及は、例えば、以下の出版物に見出すことができる。

Meusel, M.; Guetschow, M., Organic Preparations and Procedures International (2004), 36 (5), 391~443。

【0048】

c) 一般式(V)

【化7】



(V)

(式中、 R^b 、 R^c 、 R^d およびAは、上に定義される通りである)の化合物を、ハロゲン化剤、例えば塩化チオニル、臭化チオニル、三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リン、またはトリフェニルホスフィン/四塩化炭素もしくはトリフェニルホスフィン/N-クロロスクシンイミド等の酸ハロゲン化物と反応させ、一般式(VI)

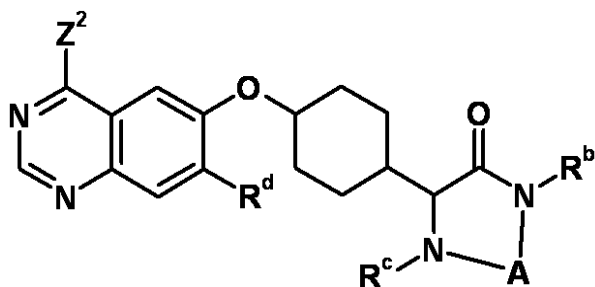
10

20

30

40

【化 8】



(VI)

10

(式中、 R^b 、 R^c 、 R^d およびAは、上に定義される通りであり、 Z^2 は、塩素または臭素原子等のハロゲン原子を示す) の中間化合物を得、

次に一般式 (VII)

R^a-NH_2 (VII)

(式中、 R^a は、上に定義される通りである) の化合物、またはその塩と反応させる。

【0049】

ハロゲン化剤との反応は、塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリルまたはトルエン等の溶媒中、任意選択でN、N-ジエチルアニリン、トリエチルアミンまたはN-エチル-ジイソプロピルアミン等の塩基の存在下、 $20^\circ C \sim 160^\circ C$ 、好ましくは $40^\circ C \sim 120^\circ C$ の範囲内の温度で行われてもよい。しかしながら、好ましくは、反応は、反応混合物の沸点の温度で、塩化チオニルおよび触媒量のジメチルホルムアミドを用いて、または、反応混合物の沸点の温度で、トリエチルアミンの存在下でアセトニトリル中のオキシ塩化リンを用いて、または、トリフェニルホスフィン/四塩化炭素を用いて、または、アセトニトリル中のトリフェニルホスフィン/N-クロロスクシンイミドを用いて行われる。

20

【0050】

一般式 (VI) の化合物と一般式 (VII) の化合物またはその塩との反応は、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、ジオキサンまたはジメチルホルムアミド等の溶媒中、任意選択で炭酸カリウム、トリエチルアミンまたはN-エチル-ジイソプロピルアミン等の塩基の存在下、 $20^\circ C \sim 160^\circ C$ 、好ましくは $60^\circ C \sim 120^\circ C$ の範囲内の温度で好都合に行われる。しかしながら、反応は、好ましくは、イソプロパノール中、反応混合物の沸点の温度で行われる。

30

【0051】

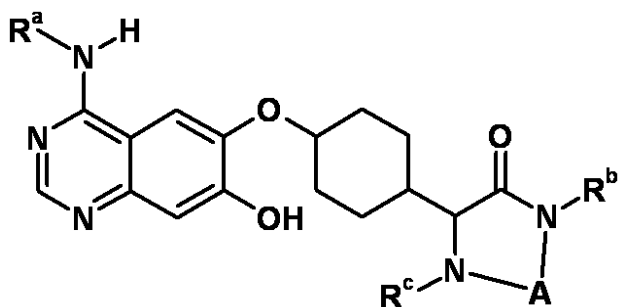
一般式 (I) の化合物を得るための一般式 (V) の化合物の反応はまた、ワンポット反応として、例えばトリエチルアミンの存在下、アセトニトリル中で行われてもよい。

【0052】

d) R^d が上述の置換されていてもよいアルキルオキシ基の1つを示す一般式 I の化合物を調製するために、

一般式

【化 9】



(VII)

40

(式中、 R^a 、 R^b 、 R^c およびAは、上に定義される通りである) の化合物を、一般式

50

$Z^3 - R^{d'}$ (IX)

(式中、 $R^{d'}$ は、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-2} -アルキル(フッ素原子1~3個で置換)、 C_{3-7} -シクロアルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-4} -アルキル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロピラン-3-イル、テトラヒドロ-ピラン-4-イル、テトラヒドロフラン- C_{1-4} -アルキルおよびテトラヒドロピラン- C_{1-4} -アルキルの中から選択される基、

または、

$R^4 - C_{2-4}$ -アルキル(式中、基 R^4 は、少なくとも2個のC原子により Z^3 から隔てられている)、

または、

ピロリジン-2-イル- C_{1-4} -アルキル、ピロリジン-3-イル- C_{1-4} -アルキル、ピペリジン-2-イル- C_{1-4} -アルキル、ピペリジン-3-イル- C_{1-4} -アルキル、ピペリジン-4-イル- C_{1-4} -アルキル、アゼパン-2-イル- C_{1-4} -アルキル、アゼパン-3-イル- C_{1-4} -アルキル、アゼパン-4-イル- C_{1-4} -アルキル、モルホリン-2-イル- C_{1-4} -アルキル、モルホリン-3-イル- C_{1-4} -アルキル、1-(C_{1-3} -アルキル)-ピロリジン-2-イル- C_{1-4} -アルキル、1-(C_{1-3} -アルキル)-ピロリジン-3-イル- C_{1-4} -アルキル、1-(C_{1-3} -アルキル)-ピペリジン-2-イル- C_{1-4} -アルキル、1-(C_{1-3} -アルキル)-ピペリジン-3-イル- C_{1-4} -アルキル、1-(C_{1-3} -アルキル)-ピペリジン-4-イル- C_{1-4} -アルキル、1-(C_{1-3} -アルキル)-アゼパン-2-イル- C_{1-4} -アルキル、1-(C_{1-3} -アルキル)-アゼパン-3-イル- C_{1-4} -アルキル、1-(C_{1-3} -アルキル)-アゼパン-4-イル- C_{1-4} -アルキル、4-(C_{1-3} -アルキル)-モルホリン-2-イル- C_{1-4} -アルキル、4-(C_{1-3} -アルキル)-モルホリン-3-イル- C_{1-4} -アルキルの中から選択される基を示し、

Z^3 は、ハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシ、アリールスルホニルオキシまたはヒドロキシ基等の脱離基を示す)の化合物と反応させる。

【0053】

脱離基が、塩素、臭素もしくはヨウ素原子等のハロゲン原子、またはメタンスルホニルオキシもしくはp-トルエンスルホニルオキシ基等のアルキルスルホニルオキシもしくははアリールスルホニルオキシ基である場合、反応は、好ましくは、炭酸カリウム、水素化ナトリウムまたはN-エチル-ジイソプロピルアミン等の有機または無機塩基の存在下で行われる。脱離基がヒドロキシ基である場合、反応は、脱水剤の存在下、好ましくはホスフィンおよびアゾジカルボン酸誘導体、例えばトリフェニルホスフィン/ジエチルアゾジカルボキシレート等の存在下で行われる。

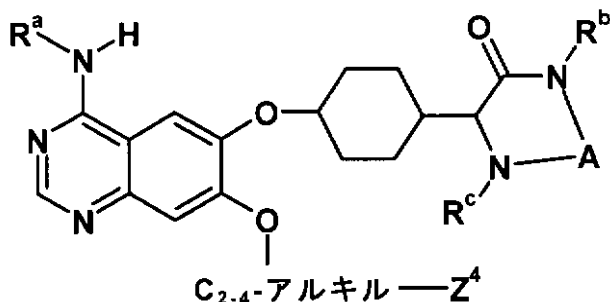
【0054】

e) R^d が $R^{4'} - C_{2-4}$ -アルキル-O-基(式中、基 $R^{4'}$ は、少なくとも2個のC原子により酸素原子から隔てられており、 $R^{4'}$ は、

NH_2 、 C_{1-3} -アルキル- NH 、(C_{1-3} -アルキル) $_2N$ 、(2-メトキシエチル) $_2N$ 、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、アゼパン-1-イル、モルホリン-4-イル、1,4-オキサゼパン-4-イル、2-オキサ-5-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-イル、3-オキサ-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル、8-オキサ-3-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル、ピペラジン-1-イル、4-(C_{1-3} -アルキル)ピペラジン-1-イル、1,4-ジアゼパン-1-イル、4-(C_{1-3} -アルキル)-1,4-ジアゼパン-1-イルの中から選択される基を示す)を示す一般式Iの化合物を調製するために、

一般式

【化 1 0】



(X)

(式中、 R^a 、 R^b 、 R^c およびAは、上に定義される通りであり、 Z^4 は、ハロゲン原子、例えば塩素もしくは臭素原子、またはメタンスルホニルオキシもしくはp-トルエンスルホニルオキシ基等のスルホニルオキシ基等の脱離基を示す)の化合物を、

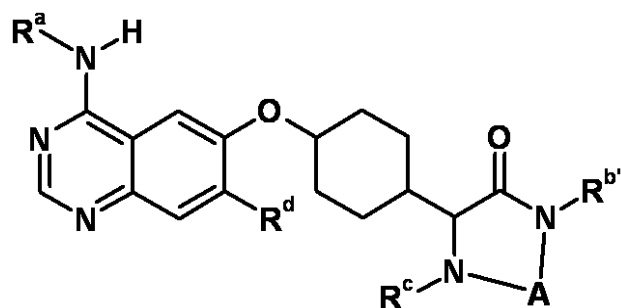
$H-R^{4'}$ (XI)

(式中、 $R^{4'}$ は、上に定義される通りである)と反応させる。

【0055】

f) R^b が水素原子を示す一般式Iの化合物を調製するために、
一般式

【化 1 1】



(X I I)

(式中、 R^a 、 R^c 、 R^d およびAは、上に定義される通りであり、 $R^{b'}$ は、保護基、例えば置換されていてもよいベンジル基、tert-ブチル基または2-(トリメチルシリル)エチル基を示す)の化合物から、保護基を開裂させる。

【0056】

置換されていてもよいベンジル基は、例えば水素化分解で、例えばパラジウム/木炭等の触媒の存在下、メタノール、エタノール、酢酸エチルまたは氷酢酸等の好適な溶媒中、任意選択で塩酸等の酸を添加して、0℃から100℃の間の温度であるが、好ましくは20℃から60℃の間の周囲温度で、また1~7バールであるが、好ましくは3~5バールの水素圧下で、水素により開裂される。しかしながら、2,4-ジメトキシベンジル基は、好ましくは、アニソール、チオアニソール、ペンタメチルベンゼンまたはトリエチルシランの存在下、トリフルオロ酢酸中で開裂される。

【0057】

置換されていてもよいベンジル基またはtert-ブチル基はまた、例えば、任意選択で塩化メチレンまたはトルエン等の溶媒を使用して、任意選択でアニソール、チオアニソール、ペンタメチルベンゼンまたはトリエチルシランの存在下、トリフルオロ酢酸、塩酸または臭化水素酸等の酸で処理することにより開裂され得る。

【0058】

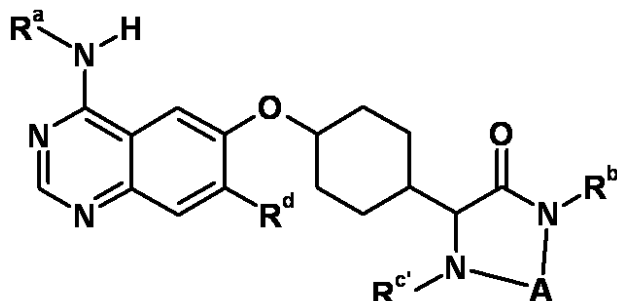
2-(トリメチルシリル)エチル基は、例えば、任意選択でテトラヒドロフランまたはジオキサン等の溶媒を使用して、テトラブチルアンモニウムフルオリド等のフッ化物で処理することにより開裂される。

その他の好適な保護基ならびにそれらの可能な導入および開裂手法は、例えば、「Protective Groups in Organic Synthesis」、Theodora W. GreeneおよびPeter G. M. Wuts著、Wiley-VCH、またはPhilip Kocienski、Protecting Groups、第3版、2004、THIEMEに記載されている。

【0059】

g) R^c が水素原子を示す一般式Iの化合物を調製するために、
一般式

【化12】



(XIII)

(式中、 R^a 、 R^b 、 R^d およびAは、上に定義される通りであり、 R^c は、保護基、例えば置換されていてもよいベンジル基またはホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルもしくはベンジロキシカルボニル基を示す)の化合物から、保護基を開裂させる。

【0060】

保護基は、例えば、水性溶媒中、例えば水、イソプロパノール/水、酢酸/水、テトラヒドロフラン/水またはジオキサン/水中で加水分解的に、トリフルオロ酢酸、塩酸もしくは硫酸等の酸の存在下、または水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等のアルカリ金属塩基の存在下、または非プロトン性で、例えばヨードトリメチルシランの存在下で、0℃から120℃の間の温度、好ましくは10℃から100℃の間の温度で開裂される。

置換されていてもよいベンジル基、またはベンジロキシカルボニルベンジル基は、例えば水素化分解で、例えばパラジウム/木炭等の触媒の存在下、メタノール、エタノール、酢酸エチルまたは氷酢酸等の好適な溶媒中、任意選択で塩酸等の酸を添加して、0℃から100℃の間の温度であるが、好ましくは20℃から60℃の間の周囲温度で、また1~7バールであるが、好ましくは3~5バールの水素圧下で、水素により開裂される。

tert-ブチロキシカルボニル基は、好ましくは、任意選択で塩化メチレン、ジオキサン、メタノールまたはジエチルエーテル等の溶媒を使用して、トリフルオロ酢酸または塩酸等の酸で処理することにより開裂される。

トリフルオロアセチル基は、好ましくは、任意選択で酢酸等の溶媒の存在下、50℃から120℃の間の温度で、塩酸等の酸で処理することにより、または、任意選択でテトラヒドロフラン等の溶媒の存在下、0℃から50℃の間の温度で、水酸化ナトリウム溶液で処理することにより開裂される。

【0061】

その他の好適な保護基ならびにそれらの可能な導入および開裂手法は、例えば、「Protective Groups in Organic Synthesis」、Theodora W. GreeneおよびPeter G. M. Wuts著、Wiley-VCH、またはPhilip Kocienski、Protecting Groups、第3版、2004、THIEMEに記載されている。

【0062】

h) Aが $-C_2-C_3$ -アルキレン基である一般式Iの化合物を調製するために、
一般式

10

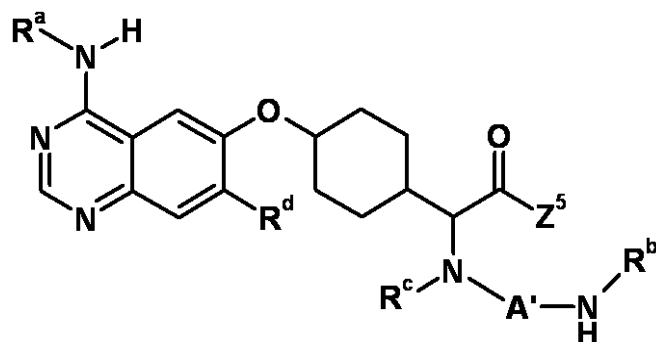
20

30

40

50

【化 1 3】



10

(XIV)

(式中、 R^a 、 R^b 、 R^c および R^d は、上に定義される通りであり、 A' は、 $-C_2-C_3$ -アルキレン基を示し、 Z^5 は、ハロゲン原子、ヒドロキシまたはアルキルオキシ基等の脱離基を示す)の化合物を環化させる。

脱離基がヒドロキシ基である場合、反応は、 N 、 N' -カルボニルジイミダゾール、 N 、 N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド、 O -(ベンゾトリアゾール-1-イル)- N 、 N 、 N' - N' -テトラメチルウロニウム-テトラフルオロボレート (TBTU) または O -(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)- N 、 N 、 N' 、 N' -テトラメチルウロニウム-ヘキサフルオロホスフェート (HATU) 等の脱水剤の存在下、好都合には塩 20
化メチレン、 N 、 N -ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはエチレングリコールジエチルエーテル等の溶媒中、 -50°C から 100°C の間の温度であるが、好ましくは -20°C から 60°C の間の温度で行われる。

【0063】

脱離基がハロゲン原子である場合、反応は、好ましくは、トリエチルアミンまたは N -エチル-ジイソプロピルアミン等の塩基の存在下、好都合には塩化メチレン、 N 、 N -ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはエチレングリコールジエチルエーテル等の溶媒中、 -50°C から 100°C の間の温度であるが、好 30
ましくは -20°C から 60°C の間の温度で行われる。

脱離基がアルキルオキシ基である場合、反応は、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、ト 30
リエチルアミンまたは N -エチル-ジイソプロピルアミン等の塩基の存在下、好都合にはメタノール、エタノール、イソプロパノール、塩化メチレン、 N 、 N -ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはエチレングリコールジエチルエーテル等の溶媒中、 -50°C から 120°C の間の温度であるが、好ましくは 0°C から 80°C の間の温度で行われてもよい。

本発明に従い、アミノ、アルキルアミノもしくはイミノ基を含有する一般式 I の化合物 40
が得られる場合、この化合物は、アシル化もしくはスルホニル化により、一般式 I の対応するアシルもしくはスルホニル化合物に変換されてもよく、使用されるアシル化剤は、例えば、カルボン酸ハロゲン化物、カルボン酸無水物およびカルボン酸とともに、活性剤、例えば N 、 N' -カルボニルジイミダゾール、 N 、 N' -ジシクロヘキシルカルボジイミドもしくは O -(ベンゾトリアゾール-1-イル)- N 、 N 、 N' - N' -テトラメチルウロニウム-テトラフルオロボレート、およびスルホニル化剤としてのスルホニルハロゲン化物であってもよく、ならびに／または、

アミノ、アルキルアミノもしくはイミノ基を含有する一般式 I の化合物が得られる場合、この化合物は、アルキル化もしくは還元アルキル化により、一般式 I の対応するアルキル 40
化合物に変換されてもよく、ならびに／または、

アルコキシカルボニル基を含有する一般式 I の化合物が得られる場合、この化合物は、エステル開裂により、カルボン酸に変換されてもよく、ならびに／または、

アルコキシカルボニル基を含有する一般式 I の化合物が得られる場合、この化合物は、ア 50
ミンとの反応により、カルボン酸アミド誘導体に変換されてもよく、ならびに／または、

カルボキシ基を含有する一般式 I の化合物が得られる場合、この化合物は、アミンとの反応により、カルボン酸アミド誘導体に変換されてもよい。

上述の反応において、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノまたはイミノ基等の存在する任意の反応基は、反応後に再び開裂される従来の保護基により、反応中保護され得る。

例えば、ヒドロキシ基に対する保護基は、トリメチルシリル、アセチル、トリチル、ベンジルまたはテトラヒドロピラニル基であってもよい。

【0064】

アミノ、アルキルアミノまたはイミノ基に対する保護基は、例えば、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ベンジル、メトキシベンジルまたは2,4-ジメトキシベンジル基であってもよい。

10

使用される任意の保護基は、後に、例えば、水性溶媒中、例えば水、イソプロパノール／水、酢酸／水、テトラヒドロフラン／水またはジオキサン／水中で加水分解により、トリフルオロ酢酸、塩酸もしくは硫酸等の酸の存在下、または水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等のアルカリ金属塩基の存在下、または非プロトン性で、例えばヨードトリメチルシランの存在下で、0℃から120℃の間の温度、好ましくは10℃から100℃の間の温度で開裂されてもよい。

【0065】

しかしながら、ベンジル、メトキシベンジルまたはベンジルオキシカルボニル基は、水素化分解により、例えばパラジウム／木炭等の触媒の存在下、メタノール、エタノール、酢酸エチルまたは水酢酸等の好適な溶媒中、任意選択で塩酸等の酸を添加して、0℃から100℃の間の温度であるが、好ましくは20℃から60℃の間の周囲温度で、また1～7バールであるが、好ましくは3～5バールの水素圧下で、水素により開裂される。しかしながら、2,4-ジメトキシベンジル基は、好ましくは、アニソール、チオアニソール、ペンタメチルベンゼンまたはトリエチルシランの存在下、トリフルオロ酢酸中で開裂される。

20

【0066】

tert-ブチルまたはtert-ブチルオキシカルボニル基は、好ましくは、任意選択で塩化メチレン、ジオキサン、メタノールまたはジエチルエーテル等の溶媒を使用して、トリフルオロ酢酸または塩酸等の酸で処理することにより、またはヨードトリメチルシランで処理することにより開裂される。

30

トリフルオロアセチル基は、好ましくは、任意選択で酢酸等の溶媒の存在下、50℃から120℃の間の温度で、塩酸等の酸で処理することにより、または、任意選択でテトラヒドロフラン等の溶媒の存在下、0℃から50℃の間の温度で、水酸化ナトリウム溶液で処理することにより開裂される。

その他の好適な保護基ならびにそれらの可能な導入および開裂手法は、例えば、「Protective Groups in Organic Synthesis」、Theodora W. GreeneおよびPeter G. M. Wuts著、Wiley-VCH、またはPhilip Kocienski、Protecting Groups、第3版、2004、THIEMEに記載されている。

40

【0067】

さらに、得られる一般式 I の化合物は、上述したように、その鏡像異性体および／またはジアステレオマーに分割することができる。したがって、例えば、シス／トランス混合物は、そのシスおよびトランス異性体に分割することができ、少なくとも1個の光学活性炭素原子を有する化合物をその鏡像異性体に分離することができる。

したがって、例えば、得られるシス／トランス混合物は、クロマトグラフィーによりそのシスおよびトランス異性体に分割することができ、ラセミ化合物として生じる、得られる一般式 I の化合物は、それ自体知られた方法により(Allinger N. L. およびElieil E. L.、「Topics in Stereochemistry」、第6巻、Wiley Interscience、1971を参照)、その光学対掌体に

50

分離することができ、また少なくとも2個の非対称炭素原子を有する一般式Iの化合物は、その物理化学的な差異に基づき、それ自体知られた方法を用いて、例えばクロマトグラフィーおよび／または分別晶出により、そのジアステレオマーに分割することができ、これらの化合物がラセミ形態で得られる場合、それらの化合物は、後に上述のように鏡像異性体に分割することができる。

鏡像異性体は、好ましくは、キラル相に対するカラム分離により、または光学活性溶媒からの再結晶化により、またはラセミ化合物と例えばエステルもしくはアミド等の塩もしくは誘導体、特に酸およびその活性化誘導体もしくはアルコールを形成する光学活性物質と反応させ、そのようにして得られた塩または誘導体のジアステレオマー混合物を、例えばその溶解度の差に基づき分離することにより分離され、一方遊離対掌体は、好適な薬剤の作用により、純粋なジアステレオマー塩または誘導体から遊離され得る。一般に使用される光学活性酸は、例えば、酒石酸もしくはジベンゾイル酒石酸、ジ-*o*-トリル酒石酸、リンゴ酸、マンデル酸、カンファースルホン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、またはキナ酸のDおよびL型である。光学活性アルコールは、例えば、(+)または(-)-メントールであってもよく、またアミド中の光学活性アシル基は、例えば、(+)-または(-)-メンチルオキシカルボニルであってもよい。

【0068】

さらに、得られる式Iの化合物は、その塩に変換されてもよく、特に薬学的使用のために、無機または有機酸または塩基との生理学的に許容される塩に変換されてもよい。この目的で使用可能な酸には、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、リン酸、フマル酸、コハク酸、安息香酸、サリチル酸、マンデル酸、乳酸、マロン酸、クエン酸、L-リンゴ酸、L-酒石酸またはマレイン酸が含まれる。この目的に好適な塩基には、例えば、水酸化ナトリウム溶液、水酸化カリウム溶液、水酸化カルシウム、ジエタノールアミンまたはN-メチル-D-グルカミンが含まれる。

【0069】

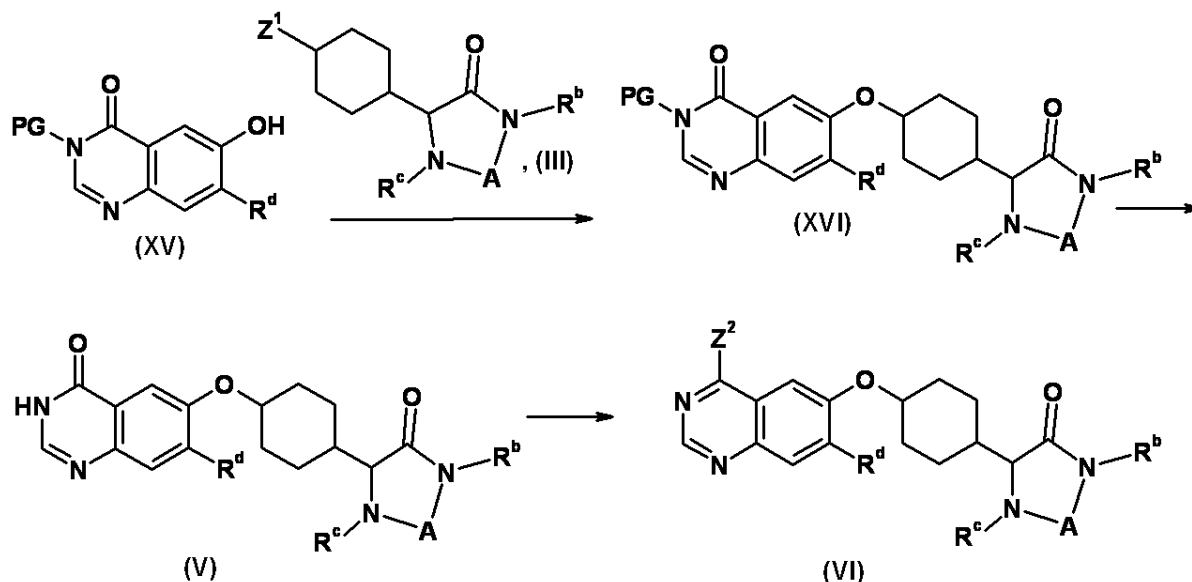
出発材料として使用される一般式II~XXIIIの化合物は、ある程度文献から知られており、または、任意選択で追加的に保護基を導入して、文献から知られた方法により得ることができる(例I~Vを参照)。

出発材料を調製するための標準的プロセスは、例えば、「March's Advanced Organic Chemistry」、Michael B. SmithおよびJerry March著、Wiley-VCHまたはThiemeにより出版された「Science of Synthesis/Houben-Weyl」に記載されている。

【0070】

一般式(V)および(VI)の化合物を得る1つの可能な方法は、以下の通りである。

【化 1 4】



スキーム 1

【0071】

一般式 (XV) (式中、PGは、例えばベンジル、4-メトキシベンジルまたは2,4-ジメトキシベンジル等の保護基を示す) の化合物から出発して、前述のプロセスa)と同様に一般式 (III) の化合物と反応を行い、一般式 (XVI) の化合物を得る。一般式 (XV) の化合物は、文献 (例えばWO2004/108664またはWO2007/003486を参照) から知られており、または、文献から知られた方法により得ることができる。

PGがベンジルを示す場合、水素により、例えばパラジウム/木炭等の触媒の存在下で、一般式 (XVI) の化合物からの保護基の開裂を行い、一般式 (V) の化合物を得る。また、PGが4-メトキシベンジルまたは2,4-ジメトキシベンジルを示す場合、保護基の開裂は、酸化的に (例えば硝酸セリウム (IV) -アンモニウムにより、もしくは2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノンにより)、または酸により (例えばアニソール、チオアニソール、ペンタメチルベンゼンもしくはトリエチルシランの存在下でトリフルオロ酢酸により) 行うことができる。次いで、一般式 (V) の化合物は、前述のプロセスc)に記載のように、一般式 (VI) の化合物に変換することができる。スキーム1の化合物における R^b 、 R^c 、 R^d 、A、 Z^1 および Z^2 の意味は、上述のように定義される。

【0072】

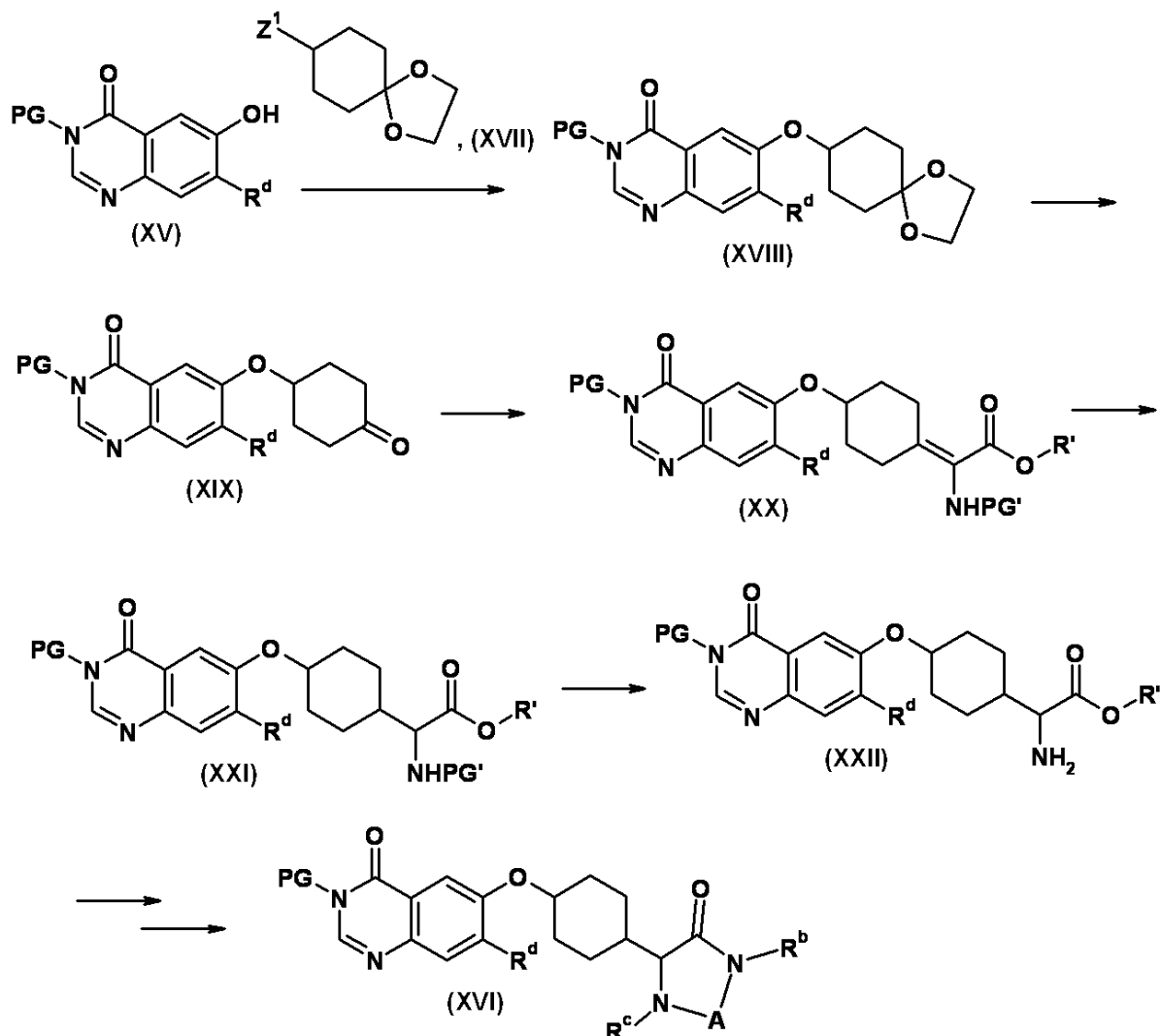
一般式 (XVI) の化合物を得る別の可能な手法は、以下の通りである。

10

20

30

【化 1 5】



スキーム 2

【0073】

一般式 (XV) (式中、PG は、例えばベンジル、4-メトキシベンジルまたは 2,4-ジメトキシベンジル等の保護基を示す) の化合物から出発して、前述のプロセス a) と同様に一般式 (XVII) の化合物と反応を行い、一般式 (XVIII) の化合物を形成する。ケタールを開裂させてケトンを形成した後、一般式 (XX) の化合物を得るための反応を行う (例えば WO 2008/079735 と同様に)。二重結合の還元後 (例えば WO 2008/079735 と同様に)、保護基 PG' が開裂されて一般式 (XXII) の化合物を形成する。一般式 (XVI) の化合物をもたらす他のステップを、例えば例 I I I、I I、I および 1 と同様に行う。スキーム 2 の化合物における R^b、R^c、R^d、A および Z¹ の意味は、上述のように定義される。PG' は、保護基、例えばホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルまたはベンジロキシカルボニルを示し、R' は、C₁₋₄-アルキル基、例えばメチルまたはエチルを示す。

【0074】

一般式 (XXI) の化合物を得る別の可能な手法は、以下の通りである。

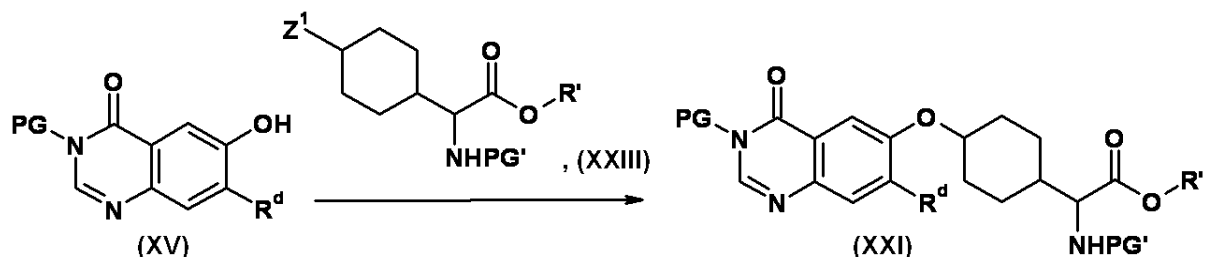
10

20

30

40

【化 1 6】



スキーム 3

【0075】

一般式 (XV) (式中、PG は、例えばベンジル、4-メトキシベンジルまたは 2,4-ジメトキシベンジル等の保護基を示す) の化合物から出発して、前述のプロセス a) と同様に一般式 (XXI) の化合物と反応を行い、一般式 (XXI) の化合物を形成する。スキーム 3 の化合物における R^d、PG、PG'、R' および Z¹ の意味は、上述のように定義される。

すでに上述したように、本発明による一般式 (I) の化合物およびその生理学的に許容される塩は、有益な薬理学的特性、特に上皮成長因子受容体 (EGF-R) が媒介する信号伝達に対する阻害効果を有するが、これは、例えば、リガンド結合、受容体の二量体化、またはチロシンキナーゼ自体を阻害することにより達成され得る。また、さらに下流側に位置する成分への信号の伝送を遮断することもできる。

以下の例は、本発明を制限することなく例示することを意図する。

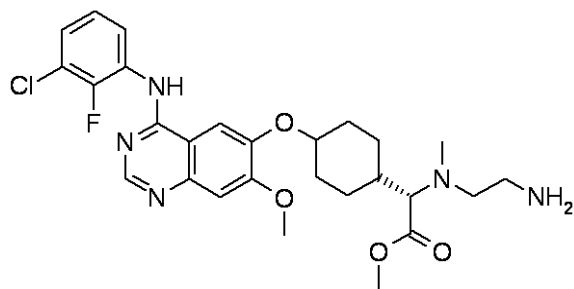
【0076】

出発化合物の調製

例 I :

メチルシス/トランス- (S) - [(2-アミノ-エチル) -メチル-アミノ] - { 4 - [4 - (3-クロロ-2-フルオロ-フェニルアミノ) -7-メトキシ-キナゾリン-6-イルオキシ] -シクロヘキシル} -アセテート

【化 1 7】



【0077】

メチルシス/トランス- (S) - [(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-エチル) -メチル-アミノ] - { 4 - [4 - (3-クロロ-2-フルオロ-フェニルアミノ) -7-メトキシ-キナゾリン-6-イルオキシ] -シクロヘキシル} -アセテート 970 mg、トリフルオロ酢酸 2 ml および塩化メチレン 8 ml の混合物を、周囲温度で一晩攪拌する。次いで、反応混合物を真空中で蒸発させると褐色固体が残留し、これをそれ以上一切精製することなくさらに反応させる。

収量：700 mg (理論の 85%)

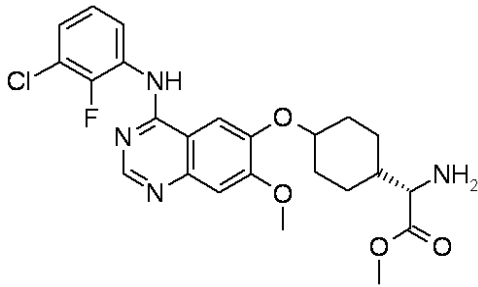
質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 546, 548 [M+H]⁺

以下の化合物は、例 I と同様に得られる。

【0078】

(1) メチルシス/トランス- (S) - アミノ- { 4 - [4 - (3-クロロ-2-フルオロ-フェニルアミノ) -7-メトキシ-キナゾリン-6-イルオキシ] -シクロヘキシル} -アセテート

【化 18】



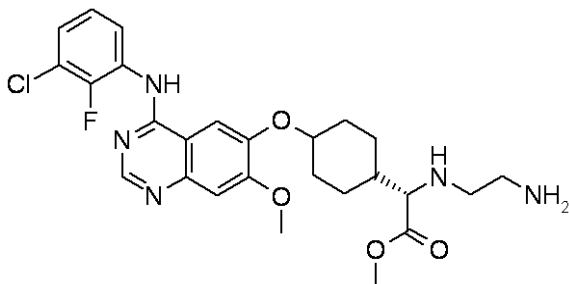
R_f 値：0.42 (シリカゲル、塩化メチレン／メタノール／濃アンモニア＝90：10：1)

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 489、491 [M+H]⁺

【0079】

(2) メチルシス／トランス－(S)－(2-アミノ－エチルアミノ)－{4-[4-(3-クロロ－2-フルオロ－フェニルアミノ)－7-メトキシ－キナゾリン－6-イルオキシ]－シクロヘキシル}－アセテート

【化 19】

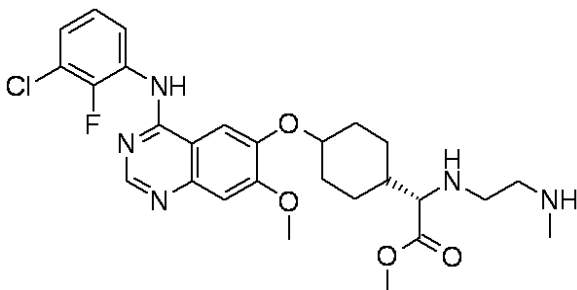


質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 532、534 [M+H]⁺

【0080】

(3) メチルシス／トランス－(S)－{4-[4-(3-クロロ－2-フルオロ－フェニルアミノ)－7-メトキシ－キナゾリン－6-イルオキシ]－シクロヘキシル}－(2-メチルアミノ－エチルアミノ)－アセテート

【化 20】



質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 546、548 [M+H]⁺

【0081】

(4) メチルシス／トランス－(S)－{4-[4-(3-クロロ－2-フルオロ－フェニルアミノ)－7-メトキシ－キナゾリン－6-イルオキシ]－シクロヘキシル}－[メチル－(2-メチルアミノ－エチル)－アミノ]－アセテート

10

20

30

40

COC1=CC=C2C(=C1)N=CN=C2C3=CC(OC)=CC(OC3)O[C@H]4CCCC[C@H]4C(=O)N(C)CCN(C)C質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 560、562 [M+H]⁺

(5) メチルシス－(R)－(2－アミノ－エチルアミノ)－{4－[4－(3－クロロ－2－フルオロ－フェニルアミノ)－7－メトキシ－キナゾリン－6－イルオキシ]－シクロヘキシル}－アセテート

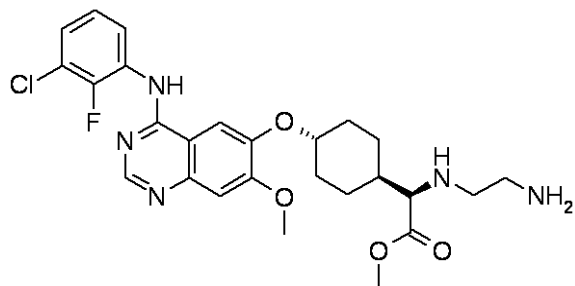
COC1=CC=C2C(=C1)N=CN=C2C3=CC(=C(C=C3)Nc4cc(F)c(Cl)cc4)OC5CCC(CC5)C[C@H](C(=O)OCCN)C質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 530、532 [M+H]⁺

(6) メチルシス- (R) -アミノ- {4- [4- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニルアミノ) -7-メトキシ-キナゾリン-6-イルオキシ] -シクロヘキシル} -アセテート

COC1=CC=C2C(=C1)N=CN=C2C3=CC=C(C=C3)Nc4cc(F)c(Cl)cc4O[C@H]5CCCC[C@@H]5C[C@H](C(=O)OC)N質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 489、491 [M+H]⁺

(7) メチルトランス- (R) - (2-アミノ-エチルアミノ) - {4- [4- (3-クロロ-2-フルオロ-フェニルアミノ) - 7-メトキシ-キナゾリン-6-イルオキシ] -シクロヘキシル} -アセテート

【化 2 4】



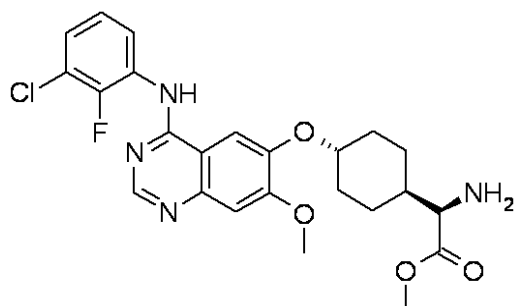
質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 532、534 [M+H]⁺

10

【0085】

(8) メチルトランス- (R) -アミノ- {4- [4- (3-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-メトキシキナゾリン-6-イルオキシ] -シクロヘキシル} -アセテート

【化 2 5】



20

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 489、491 [M+H]⁺

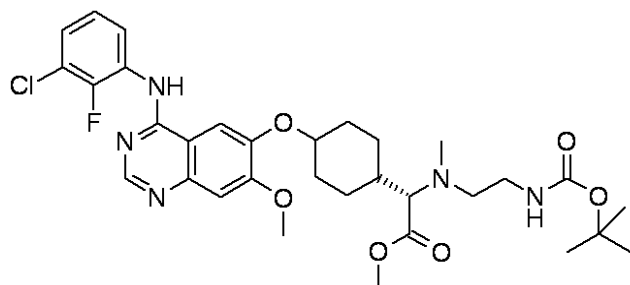
【0086】

例 I I

メチルシス/トランス- (S) - [(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-エチル) -メチル-アミノ] - {4- [4- (3-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-メトキシキナゾリン-6-イルオキシ] -シクロヘキシル} -アセテート

30

【化 2 6】



【0087】

40

37%ホルムアルデヒド水溶液240 μl、氷酢酸100 μlおよびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム500 mgを、テトラヒドロフラン30 ml中のメチルシス/トランス- (S) - (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-エチルアミノ) - {4- [4- (3-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-メトキシキナゾリン-6-イルオキシ] -シクロヘキシル} -アセテート1.00 gに添加する。反応混合物を周囲温度で一晩攪拌し、酢酸エチルで希釈し、10%炭酸カリウム溶液と合わせ、激しく攪拌する。有機相を分離し、水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、蒸発させる。

収量：970 mg (理論の95%)

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 646、648 [M+H]⁺

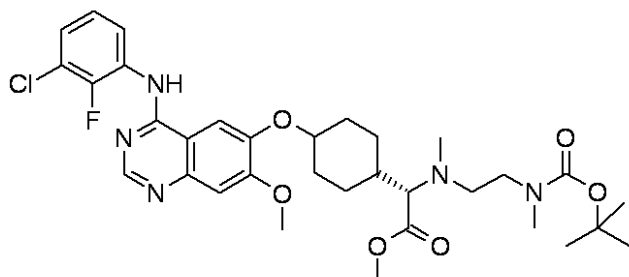
50

以下の化合物は、例 I I と同様に得られる。

【0088】

(1) メチルシス／トランスー (S) - { [2 - (tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ) - エチル] - メチル-アミノ} - {4 - [4 - (3-クロロ-2-フルオロ-フェニルアミノ) - 7-メトキシ-キナゾリン (chazolin) - 6-イルオキシ] - シクロヘキシル} - アセテート

【化27】



10

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 660、662 [M+H]⁺

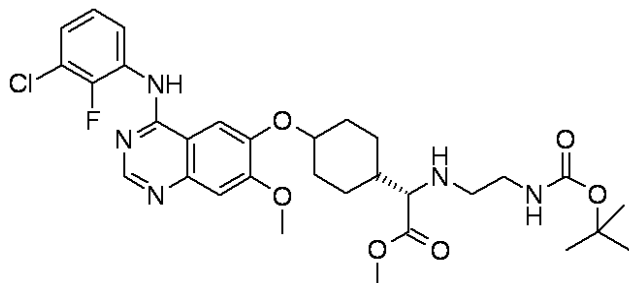
【0089】

例 I I I

メチルシス／トランスー (S) - (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-エチルアミノ) - {4 - [4 - (3-クロロ-2-フルオロ-フェニルアミノ) - 7-メトキシ-キナゾリン - 6-イルオキシ] - シクロヘキシル} - アセテート

20

【化28】



30

【0090】

tert-ブチル (2-オキソ-エチル) - カルバメート 490 mg、続いて氷酢酸 180 μl および トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 150 mg を、テトラヒドロフラン 40 ml 中の メチルシス／トランスー (S) - アミノ - {4 - [4 - (3-クロロ-2-フルオロ-フェニルアミノ) - 7-メトキシ-キナゾリン - 6-イルオキシ] - シクロヘキシル} - アセテート 1.50 g に添加する。反応混合物を周囲温度で一晩攪拌し、次いでさらに tert-ブチル (2-オキソ-エチル) - カルバメート 70 mg および トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 150 mg を添加し、混合物を周囲温度でさらに 4 時間攪拌する。仕上げるために、反応混合物を酢酸エチル 20 ml で希釈し、10% 炭酸カリウム溶液 10 ml と合わせ、十分攪拌する。水相を分離し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、蒸発させる。それ以上一切精製することなく、粗生成物をさらに反応させる。

40

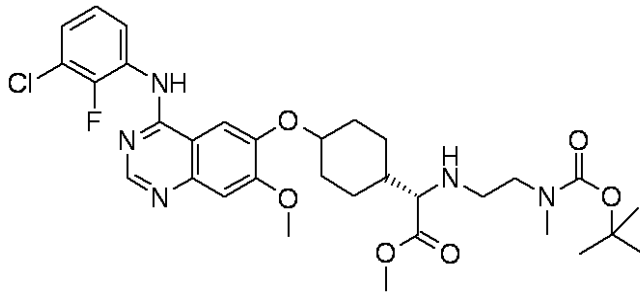
質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 632、634 [M+H]⁺

以下の化合物は、例 I I I と同様に得られる。

【0091】

(1) メチルシス／トランスー (S) - [2 - (tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ) - エチルアミノ] - {4 - [4 - (3-クロロ-2-フルオロ-フェニルアミノ) - 7-メトキシ-キナゾリン - 6-イルオキシ] - シクロヘキシル} - アセテート

【化 29】



10

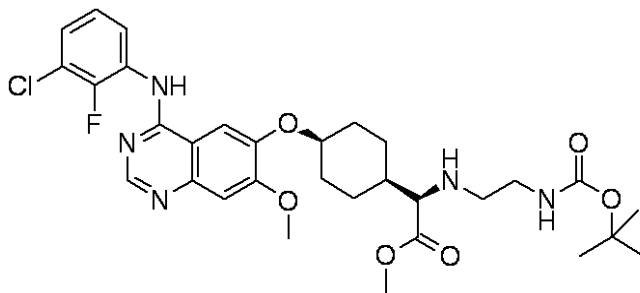
R_f 値：0.16 (シリカゲル、塩化メチレン／メタノール／濃アンモニア＝95：5：0.1)

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 646、648 [M+H]⁺

【0092】

(2) メチルシス－(R)－(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ－エチルアミノ)－{4-[4-(3-クロロ－2-フルオロ－フェニルアミノ)－7-メトキシ－キナゾリン－6-イルオキシ]－シクロヘキシル}－アセテート

【化 30】



20

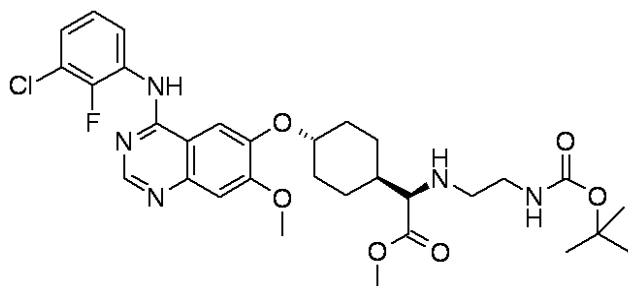
質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 632、634 [M+H]⁺

【0093】

(3) メチルトランス－(R)－(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ－エチルアミノ)－{4-[4-(3-クロロ－2-フルオロ－フェニルアミノ)－7-メトキシ－キナゾリン－6-イルオキシ]－シクロヘキシル}－アセテート

30

【化 31】



40

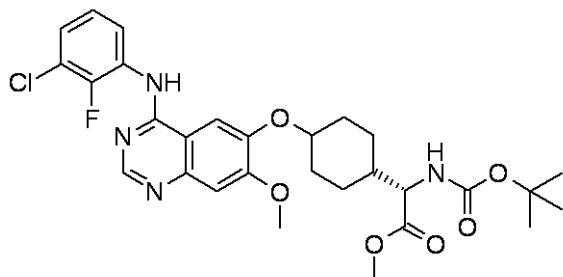
質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 632、634 [M+H]⁺

【0094】

例 I V

メチルシス／トランス－(S)－tert-ブトキシカルボニルアミノ－{4-[4-(3-クロロ－2-フルオロ－フェニルアミノ)－7-メトキシ－キナゾリン－6-イルオキシ]－シクロヘキシル}－アセテート

【化 3 2】



【0095】

N, N-ジメチルホルムアミド 70 ml 中の 4-(3-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-オール 10.00 g を 50℃ に加熱し、炭酸カリウム 7.00 g およびメチルシス/トランス-(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-(4-メタンスルホニルオキシシクロヘキシル)-アセテート 14.00 g と合わせ、80℃ に加熱する。反応混合物を 80℃ で一晩攪拌し、次いでさらにメチルシス/トランス-(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-(4-メタンスルホニルオキシシクロヘキシル)-アセテート 3.50 g および炭酸カリウム 2.60 g を添加する。80℃ でさらに 4 時間後、反応混合物を冷却し、酢酸エチルおよび水で希釈する。水相を分離し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、蒸発させる。粗生成物を、クロマトグラフィーにより、塩化メチレン/メタノール/濃アンモニア (99/1/0.1 から 8/2/0.1) を溶離液として用いて、シリカゲルカラムを通して精製する。

収量：5.90 g (理論の 32%)

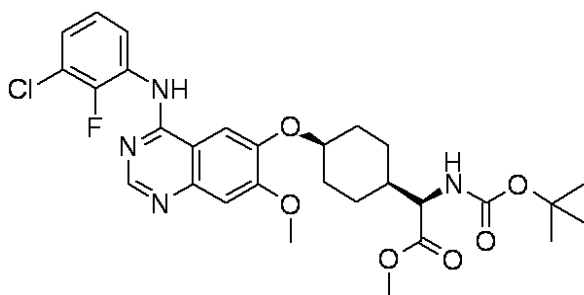
質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 589、591 [M+H]⁺

以下の化合物は、例 IV と同様に得られる。

【0096】

(1) メチルシス-(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-{4-[4-(3-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イルオキシ]-シクロヘキシル}-アセテート

【化 3 3】

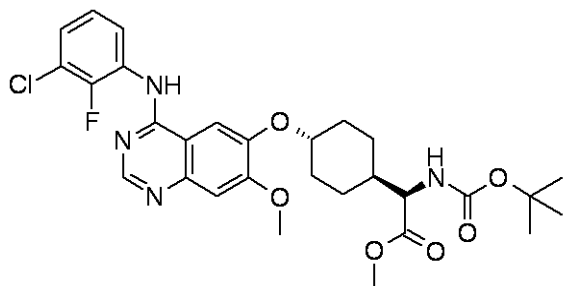


質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 589、591 [M+H]⁺

【0097】

(2) メチルトランス-(R)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-{4-[4-(3-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イルオキシ]-シクロヘキシル}-アセテート

【化 3 4】



質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 589, 591$ [M+H]⁺

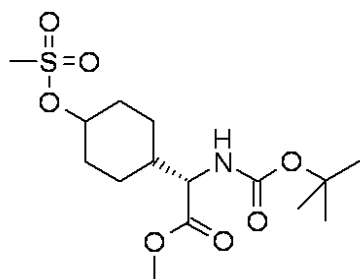
10

【0098】

例 V

メチルシス／トランスー (S) -tert-ブトキシカルボニルアミノー (4-メタンズルホニルオキシ-シクロヘキシル) -アセテート

【化 3 5】



20

【0099】

メタンズルホン酸クロリド 5.20 ml を、塩化メチレン 170 ml 中のメチルシス／トランスー (S) -tert-ブトキシカルボニルアミノー (4-ヒドロキシ-シクロヘキシル) -アセテート (WO 2004/110436 参照) 17.55 g およびトリエチルアミン 10.50 ml に、氷浴で冷却して温度を 10 °C 未満に維持ながら、滴下により徐々に添加する。次いで反応混合物を周囲温度に温め、一晚攪拌する。仕上げるために、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 50 ml を添加する。水相を分離し、塩化メチレンで抽出する。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、蒸発させる。粘性の油が残留し、これをそれ以上一切精製することなくさらに反応させる。

30

収量 : 21.70 g (理論の 97%)

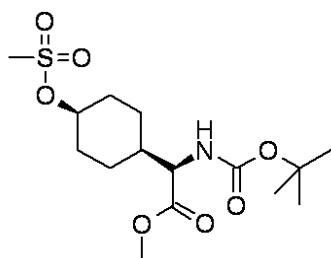
質量スペクトル (ESI⁺) : $m/z = 383$ [M+NH₄]⁺

以下の化合物は、例 V と同様に得られる。

【0100】

(1) メチルシスー (R) -tert-ブトキシカルボニルアミノー (4-メタンズルホニルオキシ-シクロヘキシル) -アセテート

【化 3 6】



40

【0101】

出発材料であるメチルシスー (R) -tert-ブトキシカルボニルアミノー (4-ヒ

50

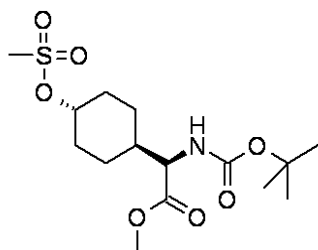
ドロキシシクロヘキシル) - アセテートは、WO 2004/110436 と同様に、(R) - 4 - ヒドロキシフェニルグリシンから出発して得られる。

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 366 [M+H]⁺

【0102】

(2) メチルトランス - (R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - (4 - メタンスルホニルオキシシクロヘキシル) - アセテート

【化37】



10

出発材料であるメチルトランス - (R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - (4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - アセテートは、WO 2004/110436 と同様に、(R) - 4 - ヒドロキシフェニルグリシンから出発して得られる。

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 366 [M+H]⁺

【0103】

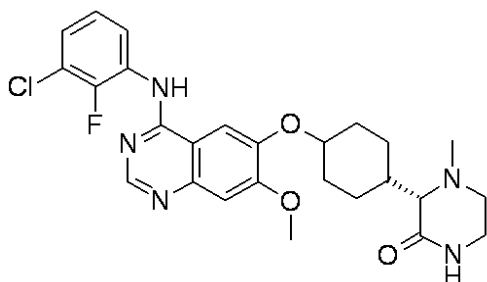
最終化合物の調製

20

例1

シス / トランス - (S) - 3 - {4 - [4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニルアミノ) - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イルオキシ] - シクロヘキシル} - 4 - メチルピペラジン - 2 - オン

【化38】



30

【0104】

メチル [(2 - アミノエチル) - メチルアミノ] - {4 - [4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニルアミノ) - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イルオキシ] - シクロヘキシル} - アセテート 700 mg、メタノール 7 ml および 4 N 水酸化ナトリウム溶液 0.65 ml の混合物を、周囲温度で 3 時間攪拌する。反応混合物を蒸発させ、酢酸エチルで抽出する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、蒸発させる。フラスコの残渣を、クロマトグラフィーにより、塩化メチレン / メタノール / 濃アンモニア (98 / 2 / 0.1 から 8 / 2 / 0.1) を溶離液として用いて、シリカゲルカラムを通して精製する。粗生成物をジイソプロピルエーテルとともに攪拌し、吸引濾過して乾燥させる。

40

収量 : 300 mg (理論の 46%)

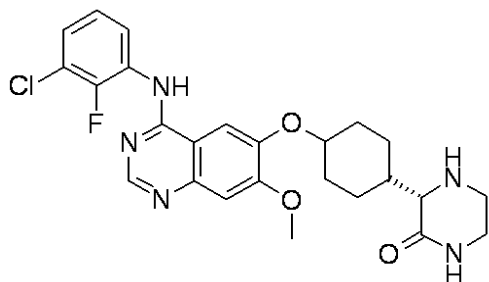
質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 514、516 [M+H]⁺

以下の化合物は、例 1 と同様に得られる。

【0105】

(1) シス / トランス - (S) - 3 - {4 - [4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニルアミノ) - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イルオキシ] - シクロヘキシル} - ピペラジン - 2 - オン

【化 39】



R_f 値：0.20 (シリカゲル、塩化メチレン／メタノール／濃アンモニア＝90：10：1)

質量スペクトル (ESI⁺)： m/z ＝500、502 [M+H]⁺

【0106】

シス／トランス混合物を、以下の条件下で超臨界液体クロマトグラフィーにより分離する。

カラム：Daicel ASH 20×250mm

溶離液：CO₂／メタノール（＋0.2%ジエチルアミン）（60：40）

流量：70ml／分

注入体積：450μl

試料濃度：100mg／ml

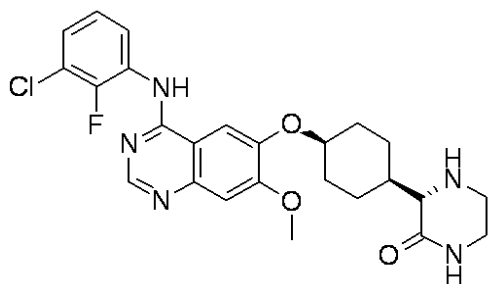
【0107】

異性体の帰属は、¹H-NMR分光法（400MHz、ジメチルスルホキシド-d₆）により行う。

【0108】

a) シス－(S)－3－{4－[4－(3－クロロ－2－フルオロフェニルアミノ)－7－メトキシキナゾリン－6－イルオキシ]－シクロヘキシル}－ピペラジン－2－オン

【化 40】

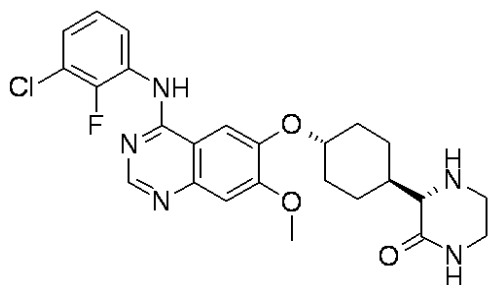


4.75 (1H, m) での特性信号

【0109】

b) トランス－(S)－3－{4－[4－(3－クロロ－2－フルオロフェニルアミノ)－7－メトキシキナゾリン－6－イルオキシ]－シクロヘキシル}－ピペラジン－2－オン

【化 41】



30

40

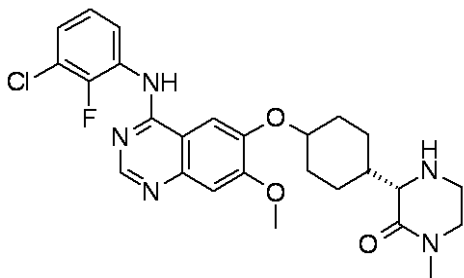
50

4. 42 (1H, m)での特性信号

【0110】

(2) トランスー(S)ー3ー{4ー[4ー(3ークロロー2ーフルオロフェニルアミノ)ー7ーメトキシキナゾリンー6ーイルオキシ]ーシクロヘキシル}ー1ーメチルピペラジンー2ーオン

【化42】



10

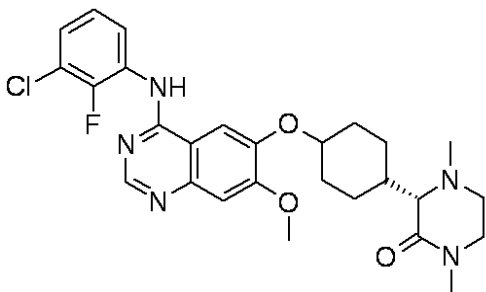
R_f値：0.31 (シリカゲル、塩化メチレン／メタノール／濃アンモニア＝90：10：1)

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 514, 516 [M+H]⁺

【0111】

(3) シス／トランスー(S)ー3ー{4ー[4ー(3ークロロー2ーフルオロフェニルアミノ)ー7ーメトキシキナゾリンー6ーイルオキシ]ーシクロヘキシル}ー1,4ージメチルピペラジンー2ーオン

【化43】



30

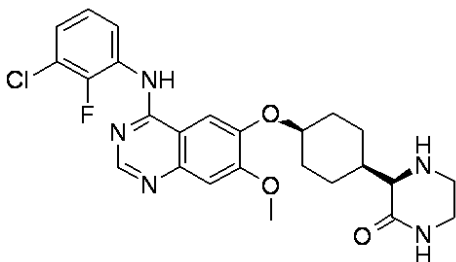
R_f値：0.35 (シリカゲル、塩化メチレン／メタノール／濃アンモニア＝90：10：1)

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 528, 530 [M+H]⁺

【0112】

(4) シスー(R)ー3ー{4ー[4ー(3ークロロー2ーフルオロフェニルアミノ)ー7ーメトキシキナゾリンー6ーイルオキシ]ーシクロヘキシル}ーピペラジンー2ーオン

【化44】



40

【0113】

環化は、周囲温度で、トリエチルアミンの存在下、メタノール中で行う。

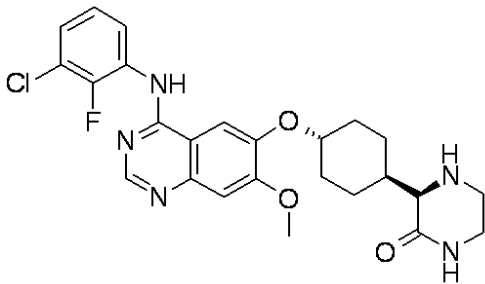
質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 500, 502 [M+H]⁺

50

【0114】

(5) トランス- (R) - 3 - { 4 - [4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニルアミノ) - 7 - メトキシ - キナゾリン - 6 - イルオキシ] - シクロヘキシル } - ピペラジーン - 2 - オン

【化45】



10

環化は、周囲温度で、トリエチルアミンの存在下、メタノール中で行う。

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 500、502 [M+H]⁺

生物学的試験

新規化合物の生物学的特性を、例えば以下のように調査する。

【0115】

EGF-R媒介信号伝送の阻害は、例えば、ヒトEGF-Rを発現し、その生存および増殖がEGFまたはTGF- α による刺激に依存する細胞で実証することができる。機能的ヒトEGF-Rを発現するようにマウス造血細胞株を遺伝子操作する。したがって、この細胞株の増殖は、EGFにより刺激され得る。

20

試験は以下のように行う。

細胞をRPMI/1640培地中で培養する。ヒトEGF (Promega社製) 20 ng/mlで増殖を刺激する。本発明による化合物の阻害活性を調査するために、これらの化合物を100%ジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、最大DMSO濃度を1%として様々な希釈度で培養物に添加する。培養物を37℃で48時間インキュベートする。

本発明による化合物の阻害活性を決定するために、Cell Titer 96 TM Aqueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay (Promega社製) を使用し、O. D. ユニットで相対細胞数を測定する。相対細胞数は、対照のパーセンテージとして計算し、それから細胞の増殖を50%阻害する活性物質の濃度 (IC₅₀) を導出する。

30

【0116】

本発明による一般式 (I) の化合物は、例えば、10 μ モル未満、好ましくは1 μ モル未満のIC₅₀値を示す。

化合物 (例番号)	EGFR 依存性増殖の阻害 IC ₅₀ [nM]
1	1.0
1 (1a)	10
1 (1b)	1.4
1 (2)	1.0
1 (3)	1.0
1 (4)	12.5
1 (5)	1.6

40

適応

判明しているように、式 (I) の化合物は、治療分野におけるその多用途性を特徴とする。具体的には、本発明による式 (I) の化合物がその薬学的効用に基づきチロシン阻害

50

薬として好ましく使用される可能な用途を挙げるべきであろう。

したがって、本発明による一般式（I）の化合物は、ヒトEGF受容体の例により実証されるように、チロシンキナーゼによる信号伝達を阻害し、したがってチロシンキナーゼの機能亢進により引き起こされる病態生理学的過程の治療に有用である。これらは、例えば、良性または悪性腫瘍、具体的には上皮性および神経上皮性起源の腫瘍、転移、ならびに血管内皮細胞の異常増殖（血管新生）である。

本発明による化合物はまた、例えば、慢性気管支炎、慢性閉塞性気管支炎、喘息、気管支拡張症、アレルギー性もしくは非アレルギー性鼻炎もしくは副鼻腔炎、嚢胞性線維症、 $\alpha 1$ -抗トリプシン欠乏症、または咳、肺気腫、肺線維症および気道過敏症等の気道の炎症性疾患における、チロシンキナーゼの刺激により引き起こされる粘液産生の増加もしくは改変を伴う、気道および肺の疾患の予防および治療に有用である。

10

【0117】

化合物はまた、例えば、胆嚢炎等の慢性炎症性変化、クローン病、潰瘍性大腸炎、および胃腸管における潰瘍等において観察され得るような、または、メネトリエ病、分泌腺腫およびタンパク質損失症候群等の分泌の増加に関連した胃腸管の疾患において生じ得るような、チロシンキナーゼの異常活性と関連する胃腸管および胆管および胆嚢の疾患の治療に好適である。

【0118】

さらに、一般式Iの化合物およびその生理学的に許容される塩は、例えば、表皮過剰増殖（乾癬）、良性前立腺過形成（BPH）、炎症過程、免疫系の疾患、造血細胞の過剰増殖、鼻ポリープの治療等の、チロシンキナーゼの異常機能により引き起こされるその他の疾患を治療するために使用され得る。

20

【0119】

その生物学的特性のために、本発明による化合物は、単独で、または他の薬理学的に活性な化合物と併せて、例えば、腫瘍治療、単剤治療、または他の抗腫瘍治療薬剤と併せて、例えばトポイソメラーゼ阻害薬（例えばエトポシド）、有糸分裂阻害薬（例えばビンブラスチン）、核酸と相互作用する化合物（例えばシスプラチン、シクロホスファミド、アドリマイシン）、ホルモン拮抗薬（例えばタモキシフェン）、代謝過程の阻害薬（例えば5-FU等）、サイトカイン（例えばインターフェロン）、抗体等と併せて使用することができる。呼吸器疾患を治療するために、これらの化合物は、単独で、または、例えば分泌分解（例えばアムプロキソール、N-アセチルシステイン）、気管支拡張（例えばチオトロピウムもしくはイプラトロピウムもしくはフェノテロール、サルメテロール、サルブタモール）および／または抗炎症活性（例えばテオフィリンもしくはグルココルチコイド）を有する物質等の気道用の他の治療薬剤と併せて使用することができる。胃腸管の領域における疾患を処置するために、これらの化合物はまた、単独で、または運動性もしくは分泌に対する効果を有する物質と併せて投与され得る。これらの組合せは、同時または逐次的に投与され得る。

30

【0120】

製剤

本発明による化合物は、経口、経皮、吸入、非経口または舌下経路で投与することができる。本発明による化合物は、例えば錠剤、被覆錠剤、カプセル剤、トロージ剤、粉末、溶液、懸濁液、エマルジョン、シロップ、坐剤、経皮系等、従来の製剤中、例えば本質的に不活性医薬キャリアおよび有効用量の活性物質からなる組成物中の活性成分として存在する。本発明による化合物の有効用量は、経口投与の場合は0.1mg/用量から5000mg/用量の間、好ましくは1mg/用量から500mg/用量の間、より好ましくは5~300mg/用量の間であり、静脈内、皮下または筋肉内投与の場合は0.001mg/用量から50mg/用量の間、好ましくは0.1mg/用量から10mg/用量の間である。吸入の場合、本発明によれば、0.01~1.0%、好ましくは0.1~0.5%の活性物質を含有する溶液が好適である。吸入による投与の場合、粉末、エタノール溶液または水溶液の使用が好ましい。また、本発明の化合物を、輸液用溶液として、好まし

40

50

くは生理食塩水または栄養食塩水中で使用することもできる。

本発明による化合物は、それ自体で、または本発明による他の活性物質と併せて使用することができ、また、他の薬理的に活性な物質と併せて使用されてもよい。好適な製剤には、例えば、錠剤、カプセル剤、坐剤、溶液、シロップ、エマルジョンまたは分散可能な粉末が含まれる。対応する錠剤は、例えば、活性物質を、既知の賦形剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくは乳糖等の不活性希釈剤、トウモロコシデンプンもしくはアルギン酸等の崩壊剤、デンプンもしくはゼラチン等の結合剤、ステアリン酸マグネシウムもしくはタルク等の潤滑剤、および／または、カルボキシメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、もしくはポリ酢酸ビニル等の遅延放出用薬剤と混合することにより得ることができる。錠剤はまた、いくつかの層を備えてもよい。したがって、錠剤被覆に通常使用される物質、例えばコリドン (collidone) もしくはセラック、アラビアゴム、タルク、二酸化チタンまたは砂糖で、錠剤と同じように生成されたコアを被覆することにより、被覆錠剤を調製することができる。遅延放出を達成する、または不適合を防止するために、コアはまた、複数の層からなることができる。同様に、錠剤被覆は、おそらくは錠剤に関して上述された賦形剤を使用して、遅延放出を達成するための複数の層からなることができる。

10

【0121】

本発明による活性物質またはその組合せを含有するシロップは、サッカリン、シクラメート、グリセロールまたは砂糖等の甘味料、および風味向上剤、例えばバニリンまたはオレンジ抽出物等の香味料を追加的に含有することができる。それらはまた、カルボキシメチルセルロースナトリウム等の懸濁補助剤もしくは増粘剤、例えば脂肪アルコールのエチレンオキシドとの縮合生成物等の湿潤剤、または p-ヒドロキシベンゾエート等の保存料を含有してもよい。

20

【0122】

注射用溶液は、通常の手法で、例えば、p-ヒドロキシベンゾエート等の保存料、またはエチレンジアミン四酢酸のアルカリ金属塩等の安定剤を添加して調製され、注射用バイアルまたはアンプル内に移される。

1種または複数の活性物質または活性物質の組合せを含有するカプセル剤は、例えば、活性物質を、乳糖またはソルビトール等の不活性キャリアと混合し、それらをゼラチンカプセル内に封入することにより調製することができる。

30

好適な坐薬は、例えば、この目的のために提供されるキャリア、例えば中性脂肪またはポリエチレングリコールまたはその誘導体と混合することにより作製することができる。

【0123】

薬学的使用のために、本発明による化合物は、一般に、温血脊椎動物、特に人間に対し、0.01~100mg/体重kg、好ましくは0.1~15mg/kgの用量で 사용되는。投与のために、それらの化合物は、1種または複数の従来の不活性なキャリアおよび／または希釈剤とともに、例えばコーンスターチ、乳糖、グルコース、微結晶性セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、クエン酸、酒石酸、水、水/エタノール、水/グリセロール、水/ソルビトール、水/ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ステアリルアルコール、カルボキシメチルセルロース、もしくは固い脂肪等の脂肪質物質、またはこれらの好適な混合物とともに製剤化され、素錠剤もしくは被覆錠剤、カプセル剤、粉末、懸濁液、溶液、スプレーまたは坐剤等の従来のガレン製剤が生成される。

40

以下の例は、その範囲を制限することなく本発明を例示する。

【0124】

医薬製剤の例

A) 活性物質を75mg含有する被覆錠剤

組成:

1個の錠剤コアは以下を含有する。

活性物質

75.0mg

50

リン酸カルシウム	93.0 mg
コーンスターチ	35.5 mg
ポリビニルピロリドン	10.0 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	15.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5 mg
	230.0 mg

【0125】

調製：

活性物質を、リン酸カルシウム、コーンスターチ、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび記載量の半分のステアリン酸マグネシウムと混合する。直径13mmのブランクを打錠機内で製造し、次いでこれらのブランクを好適な機械を使用して1.5mmのメッシュサイズを有する篩を通して摺り切り、ステアリン酸マグネシウムの残りとは混合する。この粒子を打錠機内で圧縮し、所望の形状の錠剤を形成する。コアの質量：230mg

10

ダイ：9mm、凸状

このようにして製造された錠剤コアを、本質的にヒドロキシプロピルメチルセルロースからなるフィルムで被覆する。最終的なフィルム被覆錠剤を蜜蝋で研磨する。

被覆錠剤の質量：245mg。

B) 活性物質を100mg含有する錠剤

組成：

20

1個の錠剤は以下を含有する。

活性物質	100.0 mg
乳糖	80.0 mg
コーンスターチ	34.0 mg
ポリビニルピロリドン	4.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	2.0 mg
	220.0 mg

【0126】

調製方法

活性物質、乳糖およびスターチを互いに混合し、ポリビニルピロリドンの水溶液で均一に湿らせる。湿った組成物を篩い分けし(2.0mmメッシュサイズ)、ラック式乾燥器内で50℃で乾燥させた後、再び篩い分けし(1.5mmメッシュサイズ)、潤滑剤を添加する。最終混合物を圧縮して錠剤を形成する。

30

錠剤の質量：220mg

直径：10mm、二平面、両側でカットされ一方の側に切り込みが入っている。

C) 活性物質を150mg含有する錠剤

組成：

1個の錠剤は以下を含有する。

活性物質	150.0 mg
粉末乳糖	89.0 mg
コーンスターチ	40.0 mg
コロイド状シリカ	10.0 mg
ポリビニルピロリドン	10.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.0 mg
	300.0 mg

40

【0127】

調製：

乳糖、コーンスターチおよびシリカと混合された活性物質を、20%ポリビニルピロリドン水溶液で湿らせ、1.5mmのメッシュサイズを有する篩に通す。45℃で乾燥させた粒子を、再び同じ篩に通し、記載量のステアリン酸マグネシウムと混合する。混合物か

50

ら錠剤を加圧成形する。

錠剤の質量：300mg

ダイ：10mm、平坦

D) 活性物質を150mg含有する硬ゼラチンカプセル剤

組成：

1個のカプセル剤は以下を含有する。

活性物質	150.0mg
コーンスターチ（乾燥）	約180.0mg
乳酸（粉末）	約87.0mg
ステアリン酸マグネシウム	3.0mg
	約420.0mg

10

【0128】

調製：

活性物質を賦形剤と混合し、0.75mmのメッシュサイズを有する篩に通し、好適な装置を使用して均質に混合する。最終混合物をサイズ1の硬ゼラチンカプセル内に封入する。

カプセル充填量：約320mg

カプセルの殻：サイズ1の硬ゼラチンカプセル。

E) 活性物質を150mg含有する坐剤

組成：

20

1個の坐剤は以下を含有する。

活性物質	150.0mg
ポリエチレングリコール1500	550.0mg
ポリエチレングリコール6000	460.0mg
ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート	840.0mg
	2,000.0mg

【0129】

調製：

多量の坐薬を溶融した後、活性物質をその中に均質に配合し、溶融物を冷やした型に注ぎ込む。

30

F) 活性物質を50mg含有する懸濁液

組成：

懸濁液100mlは以下を含有する。

活性物質	1.00g
カルボキシメチルセルロース-Na-塩	0.10g
メチルp-ヒドロキシベンゾエート	0.05g
プロピルp-ヒドロキシベンゾエート	0.01g
グルコース	10.00g
グリセロール	5.00g
70%ソルビトール溶液	20.00g
香料	0.30g
蒸留水	100mlまで添加

40

【0130】

調製：

蒸留水を70℃に加熱する。そこにメチルおよびプロピルp-ヒドロキシベンゾエートを、グリセロールおよびカルボキシメチルセルロースのナトリウム塩とともに、攪拌しながら溶解する。溶液を周囲温度に冷却し、そこに攪拌しながら活性物質を添加して均質に分散させる。砂糖、ソルビトール溶液および香料を添加して溶解した後、懸濁液を攪拌しながら脱気して空気を排除する。懸濁液5mlは、活性物質50mgを含有する。

G) 活性物質を10mg含有するアンプル

50

組成：

活性物質 10.0 mg
 0.01 N 塩酸適量
 再蒸留水 2.0 ml まで添加
 【0131】

調製：

活性物質を、所要量の0.01 N HCl中に溶解し、食塩で等張性とし、滅菌濾過して2 ml アンプル内に移す。

H) 活性物質を50 mg 含有するアンプル

組成：

活性物質 50.0 mg
 0.01 N 塩酸適量
 再蒸留水 10.0 ml まで添加
 【0132】

調製：

活性物質を、所要量の0.01 N HCl中に溶解し、食塩で等張性とし、滅菌濾過して10 ml アンプル内に移す。

I) 活性物質を5 mg 含有する粉末吸入用カプセル剤

1個のカプセル剤は以下を含有する。

活性物質 5.0 mg
 吸入用乳糖 15.0 mg
 20.0 mg

【0133】

調製：

活性物質を、吸入用乳糖と混合する。混合物をカプセル製造機内でカプセル内に封入する（空のカプセルの質量は約50 mg）。

カプセルの質量：70.0 mg

カプセルのサイズ＝3

J) 活性物質を2.5 mg 含有する手持ち式噴霧器の吸入用溶液

1個のスプレーは以下を含有する。

活性物質 2.500 mg
 塩化ベンザルコニウム 0.001 mg

1 N 塩酸適量

エタノール／水（50／50） 15.000 mg まで添加

【0134】

調製：

活性物質および塩化ベンザルコニウムを、エタノール／水（50／50）中に溶解する。溶液のpHを1 N 塩酸で調節する。得られる溶液を濾過し、手持ち式噴霧器における使用のための好適な容器（カートリッジ）内に移す。

容器の内容物：4.5 g

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 11/10	(2006.01)	A 6 1 P 11/10
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/02
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08

(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

(74)代理人 100137626
弁理士 田代 玄

(72)発明者 ヒンメルスバッハ フランク
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 ビンガー 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
ツェーデー パテンツ内

(72)発明者 ユンク ビルジット
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 ビンガー 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
ツェーデー パテンツ内

(72)発明者 ロッツ ラルフ
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 ビンガー 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
ツェーデー パテンツ内

審査官 太田 千香子

(56)参考文献 特許第4 7 7 6 8 8 2 (JP, B2)
特表2 0 1 0 - 5 0 9 2 6 8 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D 4 0 3 / 1 2
CAp l u s (STN)
REG I S T R Y (STN)