

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-537187

(P2007-537187A)

(43) 公表日 平成19年12月20日(2007.12.20)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 215/22 (2006.01)	C O 7 D 215/22 C S P	4 C O 3 1
A61K 31/4704 (2006.01)	A 6 1 K 31/4704	4 C O 5 6
C07D 263/58 (2006.01)	C O 7 D 263/58	4 C O 8 6
A61K 31/423 (2006.01)	A 6 1 K 31/423	
C07D 265/36 (2006.01)	C O 7 D 265/36	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 47 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-512067 (P2007-512067)	(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 ビンガー シュトラーセ 173
(86) (22) 出願日	平成17年5月10日 (2005.5.10)	(74) 代理人	100082005 弁理士 熊倉 禎男
(85) 翻訳文提出日	平成19年1月11日 (2007.1.11)	(74) 代理人	100084009 弁理士 小川 信夫
(86) 国際出願番号	PCT/EP2005/005027	(74) 代理人	100084663 弁理士 稲田 篤
(87) 国際公開番号	W02005/110990	(74) 代理人	100093300 弁理士 浅井 賢治
(87) 国際公開日	平成17年11月24日 (2005.11.24)		
(31) 優先権主張番号	04425342.5		
(32) 優先日	平成16年5月13日 (2004.5.13)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		

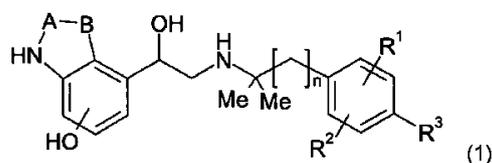
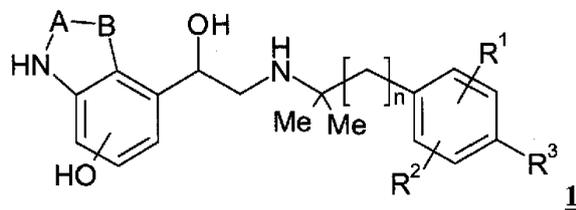
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 呼吸器疾患の治療においてβアゴニストとして使用するためのヒドロキシ置換ベンゾ縮合ヘテロ環化合物

(57) 【要約】

本発明は、一般式(1)：

【化1】



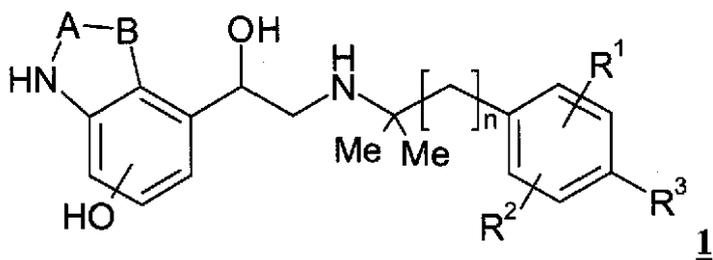
の化合物(式中、n、A、B、R¹、R²及びR³は、請求項及び明細書において定義されるようなものである)、及び同一物を製造するための方法に関する。本発明は、また、薬剤としての、特に、呼吸器疾患の治療において使用するための薬剤としてのこれらの化合物の使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

場合により個々のエナンチオマー、個々のエナンチオマー又はラセミ化合物の混合物の形態にあってもよく、場合により薬理的に許容可能な酸との酸付加塩の形態にあってもよく、又は、場合によりそれらの溶媒和物及び/又は水和物の形態にあってもよい一般式 1 の化合物：

【化 1】



10

(式中、nは、1又は2を示し；

Aは、 $-(C=O)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 及び $-C(R^4R^5)-$ より選ばれる二重結合基を示し；

Bは、 $-O-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-CR^7R^8-$ 、 $-NR^6-CR^7R^8-$ 、 $-CH_2-CR^7R^8-$ 、 $-O-CR^9R^{10}-$ 及び $-CH=CH-$ より選ばれる二重結合基を示し；

R^1 及び R^2 は、同一であっても異なってもよく、水素、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン、OH又は $-O-C_{1-4}$ アルキルを示し；

R^3 は、水素、 C_{1-4} アルキル、OH、ハロゲン、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-COO-C_{1-4}$ アルキル、 $-O-C_{1-4}$ アルキレン- $COOH$ 又は $-O-C_{1-4}$ アルキレン- $CO-O-C_{1-4}$ アルキルを示し；

R^4 及び R^5 は、同一であっても異なってもよく、水素、 C_{1-4} アルキル、OH、ハロゲン、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-COOH$ 又は $-COO-C_{1-4}$ アルキルを示し；

R^6 は、水素又は C_{1-4} アルキルを示し；

R^7 及び R^8 は、同一であっても異なってもよく、水素又は C_{1-4} アルキルを示し；

R^9 及び R^{10} は、同一であっても異なってもよく、 C_{1-4} アルキルを示す)。

【請求項 2】

nが、1又は2を示し；

Aが、 $-(C=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 及び $-C(R^4R^5)-$ より選ばれる二重結合基を示し；

Bが、 $-O-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-CR^7R^8-$ 、 $-NR^6-CR^7R^8-$ 、 $-CH_2-CR^7R^8-$ 、 $-O-CR^9R^{10}-$ 及び $-CH=CH-$ より選ばれる二重結合基を示し；

R^1 及び R^2 が、同一であっても異なってもよく、水素、メチル、エチル、プロピル、フッ素、塩素、臭素、OH、メトキシ又はエトキシを示し；

R^3 が、水素、メチル、エチル、プロピル、フッ素、塩素、臭素、OH、メトキシ、エトキシ、 $-COOH$ 、 $-COO$ メチル、 $-COO$ エチル、 $-O-CH_2-COOH$ 、 $-O-CH_2-COO$ メチル、 $-O-CH_2-COO$ エチル、 $-O-CH_2-CH_2-COOH$ 、 $-O-CH_2-CH_2-COO$ メチル、 $-O-CH_2-CH_2-COO$ エチル、 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-COOH$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-COO$ メチル又は $-O-CH_2-CH_2-CH_2-COO$ エチルを示し；

R^4 及び R^5 が、同一であっても異なってもよく、水素、メチル、エチル、OH、フッ素、塩素、 $-COOH$ 、 $-COO$ メチル又は $-COO$ エチルを示し；

R^6 が、水素、メチル、エチル又はプロピル、好ましくは水素を示し；

R^7 及び R^8 が、同一であっても異なってもよく、水素、メチル、エチル又はプロピル

40

50

ルを示し；

R^9 及び R^{10} が、同一であっても異なってもよく、メチル、エチル又はプロピルを示す、

場合により個々のエナンチオマー、個々のエナンチオマー又はラセミ化合物の混合物の形態にあってもよく、場合により薬理的に許容可能な酸との酸付加塩の形態にあってもよく、又は、場合によりそれらの溶媒和物及び/又は水和物の形態にあってもよい、請求項 1 に記載の式 1 の化合物。

【請求項 3】

n が、1 又は 2 を示し；

A が、 $-(C=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 及び $-C(R^4R^5)-$ より選ばれる二重結合基を示し； 10

B が、 $-O-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-CR^7R^8-$ 、 $-NR^6-CR^7R^8-$ 、 $-CH_2-CR^7R^8-$ 、 $-O-CR^9R^{10}-$ 及び $-CH=CH-$ より選ばれる二重結合基を示し；

R^1 及び R^2 が、同一であっても異なってもよく、水素、メチル、エチル、フッ素、塩素、OH、メトキシ又はエトキシを示し；

R^3 が、水素、メチル、エチル、フッ素、塩素、OH、メトキシ、エトキシ、 $-COOH$ 、 $-COO$ メチル、 $-COO$ エチル、 $-O-CH_2-COOH$ 、 $-O-CH_2-COO$ メチル、 $-O-CH_2-COO$ エチル、 $-O-CH_2-CH_2-COOH$ 、 $-O-CH_2-CH_2-COO$ メチル又は $-O-CH_2-CH_2-COO$ エチルを示し； 20

R^4 及び R^5 が、同一であっても異なってもよく、水素、メチル、エチル、 $-COOH$ 、 $-COO$ メチル又は $-COO$ エチルを示し；

R^6 が、水素、メチル又はエチルを示し；

R^7 及び R^8 が、同一であっても異なってもよく、水素、メチル又はエチル、好ましくは水素又はメチルを示し；

R^9 及び R^{10} が、同一であっても異なってもよく、メチル又はエチル、好ましくはメチルを示す、

場合により個々のエナンチオマー、個々のエナンチオマー又はラセミ化合物の混合物の形態にあってもよく、場合により薬理的に許容可能な酸との酸付加塩の形態にあってもよく、又は、場合によりそれらの溶媒和物及び/又は水和物の形態にあってもよい、請求項 1 又は 2 に記載の式 1 の化合物。 30

【請求項 4】

n が、1 又は 2 を示し；

A が、 $-(C=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 及び $-C(R^4R^5)-$ より選ばれる二重結合基を示し；

B が、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CR^9R^{10}-$ 及び $-CH=CH-$ より選ばれる二重結合基を示し；

R^1 及び R^2 が、同一であっても異なってもよく、水素、メチル、エチル、フッ素、塩素、OH、メトキシ又はエトキシを示し；

R^3 が、水素、メチル、エチル、フッ素、塩素、OH、メトキシ、エトキシ、 $-COOH$ 、 $-COO$ メチル、 $-COO$ エチル、 $-O-CH_2-COOH$ 、 $-O-CH_2-COO$ メチル、 $-O-CH_2-COO$ エチル、 $-O-CH_2-CH_2-COOH$ 、 $-O-CH_2-CH_2-COO$ メチル又は $-O-CH_2-CH_2-COO$ エチルを示し； 40

R^4 及び R^5 が、同一であっても異なってもよく、水素、メチル、エチル、 $-COOH$ 、 $-COO$ メチル又は $-COO$ エチルを示し；

R^9 及び R^{10} が、同一であっても異なってもよく、好ましくは同一であり、メチル又はエチル、好ましくはメチルを示す、

場合により個々のエナンチオマー、個々のエナンチオマー又はラセミ化合物の混合物の形態にあってもよく、場合により薬理的に許容可能な酸との酸付加塩の形態にあってもよく、又は、場合によりそれらの溶媒和物及び/又は水和物の形態にあってもよい、請求 50

項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物。

【請求項 5】

n が、1 又は 2 を示し；

A が、 $-(C=O)-$ 及び $-S(=O)_2-$ より選ばれる二重結合基を示し；

B が、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-C$
 H_2- 、 $-O-CR^9R^{10}-$ 及び $-CH=CH-$ より選ばれる二重結合基を示し；

R^1 及び R^2 が、同一であっても異なってもよく、水素、メチル、エチル、フッ素、
 塩素、OH、メトキシ又はエトキシを示し；

R^3 が、水素、メチル、エチル、フッ素、塩素、OH、メトキシ、エトキシ、 $-COOH$ 、
 $-COO$ メチル、 $-COO$ エチル、 $-O-CH_2-COOH$ 、 $-O-CH_2-COO-$ 10
 メチル、 $-O-CH_2-COO-$ エチル、 $-O-CH_2-CH_2-COOH$ 、 $-O-CH_2-$
 CH_2-COO- メチル又は $-O-CH_2-CH_2-COO-$ エチルを示し；

R^9 及び R^{10} が、同一であっても異なってもよく、好ましくは同一であり、メチル
 又はエチル、好ましくはメチルを示す、

場合により個々のエナンチオマー、個々のエナンチオマー又はラセミ化合物の混合物の
 形態にあってもよく、場合により薬理的に許容可能な酸との酸付加塩の形態にあっても
 よく、又は、場合によりそれらの溶媒和物及び / 又は水和物の形態にあってもよい、請求
 項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物。

【請求項 6】

R^1 及び R^2 が、同一であっても異なってもよく、水素、メチル、エチル、フッ素、 20
 塩素、OH、メトキシ又はエトキシを示し；

R^3 が、水素を示す、

場合により個々のエナンチオマー、個々のエナンチオマー又はラセミ化合物の混合物の
 形態にあってもよく、場合により薬理的に許容可能な酸との酸付加塩の形態にあっても
 よく、又は、場合によりそれらの溶媒和物及び / 又は水和物の形態にあってもよい、請求
 項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物。

【請求項 7】

R^1 及び R^2 が、同一であっても異なってもよく、水素、メチル、フッ素、塩素又は
 メトキシを示し；

R^3 が、同一であっても異なってもよく、水素、メチル、フッ素、塩素又はメトキ 30
 シを示す、

場合により個々のエナンチオマー、個々のエナンチオマー又はラセミ化合物の混合物の
 形態にあってもよく、場合により薬理的に許容可能な酸との酸付加塩の形態にあっても
 よく、又は、場合によりそれらの溶媒和物及び / 又は水和物の形態にあってもよい、請求
 項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物。

【請求項 8】

R^3 が、メチル、エチル、フッ素、塩素、OH、メトキシ、エトキシ、 $-COOH$ 、
 $-COO$ メチル、 $-COO$ エチル、 $-O-CH_2-COOH$ 、 $-O-CH_2-COO-$ メチル
 、 $-O-CH_2-COO-$ エチル、 $-O-CH_2-CH_2-COOH$ 、 $-O-CH_2-CH_2-$ 40
 $-COO-$ メチル又は $-O-CH_2-CH_2-COO-$ エチルを示す、

場合により個々のエナンチオマー、個々のエナンチオマー又はラセミ化合物の混合物の
 形態にあってもよく、場合により薬理的に許容可能な酸との酸付加塩の形態にあっても
 よく、又は、場合によりそれらの溶媒和物及び / 又は水和物の形態にあってもよい、請求
 項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物。

【請求項 9】

R^3 が、メチル、エチル、OH、メトキシ、エトキシ、 $-O-CH_2-COOH$ 、 $-O-$
 CH_2-COO- メチル又は $-O-CH_2-COO-$ エチル、好ましくは、OH、メトキシ
 又はエトキシを示す、

場合により個々のエナンチオマー、個々のエナンチオマー又はラセミ化合物の混合物の
 形態にあってもよく、場合により薬理的に許容可能な酸との酸付加塩の形態にあっても 50

よく、又は、場合によりそれらの溶媒和物及び/又は水和物の形態にあってもよい、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物。

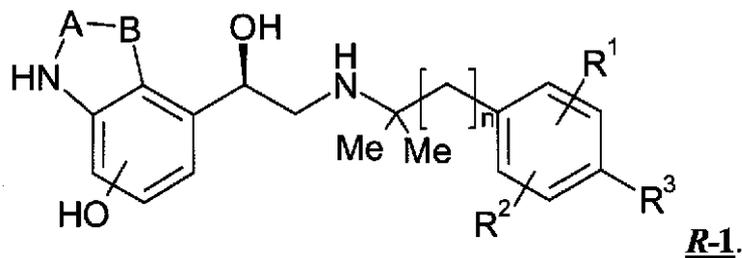
【請求項 10】

塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロスルフェート、ヒドロホスフェート、ヒドロメタンシルホネート、ヒドロニトレート、ヒドロマレエート、ヒドロアセテート、ヒドロベンゾエート、ヒドロシトレート、ヒドロフマレート、ヒドロタートレート、ヒドロオキサレート、ヒドロスクシネート、ヒドロベンゾエート及びヒドロ - p - トルエンシルホネートより選ばれる、薬理的に許容可能な酸との酸付加塩のもの形態にある請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物。

【請求項 11】

一般式 R - 1 :

【化 2】



10

20

の R - エナンチオマーの形態にある請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物。

【請求項 12】

医薬組成物としての請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の一般式 1 の化合物。

【請求項 13】

呼吸器疾患の治療用医薬組成物を製造するための請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の一般式 1 の化合物の使用。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物を含む医薬配合物。

【発明の詳細な説明】

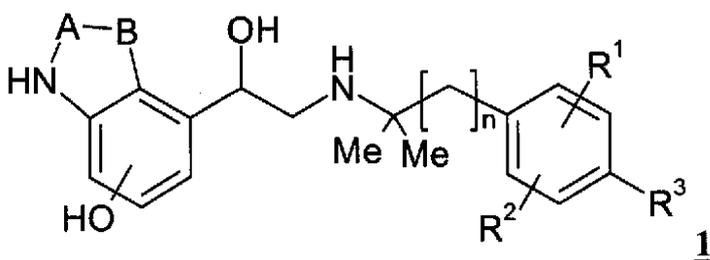
30

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、一般式 1 :

【化 1】



40

(式中の基 n、A、B、R¹、R²及びR³は、請求項及び明細書に記載の意味を有していてもよい)の化合物、それらを製造する方法、及び医薬組成物としての、特に、呼吸器疾患(complaint)の治療用医薬組成物としてのそれらの使用に関する。

【0002】

発明の背景

ベータミメティック(beta mimetic)(- アドレナリン作用性物質)は当該技術分野において知られている。例えば、US 4,460,581の開示内容に関連して参照がなされ、それは、さまざまな疾患の治療用ベータミメティックスを提案している。

50

疾患の薬剤治療のために、長期間の活性を有する医薬を製造することが望ましい場合が多い。一般に、これは、治療作用を達成することが必要とされる体内における活性物質の濃度が、頻りに薬剤を再投与する必要なしに長期間保証されることを確実なものとする。更に、より長いインターバルで活性物質を与えることは、高度に患者の健康に貢献する。一日に一回投与（単回投与）により治療的に使用され得る医薬組成物を製造することが特に望ましい。一日一回の薬剤の使用は、患者が一日のある時間に薬剤を定期的に摂取する習慣を身につけるようになり得る利点を有する。

本発明の目的は、従って、一方で呼吸器疾患の治療において治療的利益を与え及びまた長期間の活性により特徴付けられ及び従って、長期活性を有する医薬組成物を製造するために使用することができるベータミメティックスを提供することである。本発明の詳しい目的は、それらの長期持続作用の理由で、呼吸器疾患を治療するために一日一回投与するための薬剤を使用するために使用することができるベータミメティックスを製造することである。上記のものとは別に、本発明の更なる目的は、きわめて強力なだけでなくまた、 β_2 -アドレノセプターに関して高度な選択性により特徴付けられるベータミメティックスを製造することである。

10

【0003】

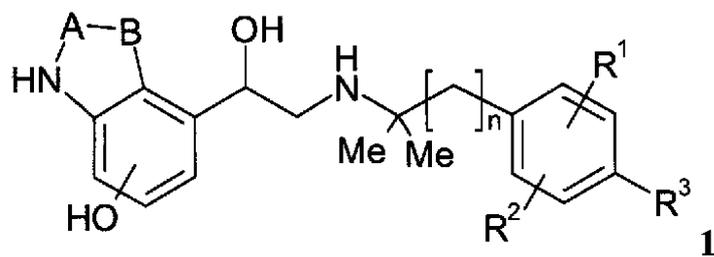
発明の詳細な記載

驚くべきことに、これらの目的が、一般式1の化合物を用いて達成されることを見出した。

従って、本発明は、場合により個々のエナンチオマー、個々のエナンチオマー又はラセミ化合物の混合物の形態にあってもよく、場合により薬理的に許容可能な酸との酸付加塩の形態にあってもよく、及び、場合によりそれらの溶媒和物及び/又は水和物の形態にあってもよい一般式1の化合物に関する：

20

【化2】



30

【0004】

(式中、nは、1又は2、好ましくは1を示し；

Aは、 $-(C=O)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 及び $-C(R^4R^5)-$ より選ばれる二重結合基(double-bonded group)を示し；

Bは、 $-O-$ 、 $-NR^6$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-CR^7R^8-$ 、 $-NR^6-CR^7R^8-$ 、 $-CH_2-CR^7R^8-$ 、 $-O-CR^9R^{10}$ 及び $-CH=CH-$ より選ばれる二重結合基を示し；

R^1 及び R^2 は、同一であっても異なってもよく、水素、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン、OH又は $-O-C_{1-4}$ アルキルを示し；

40

R^3 は、水素、 C_{1-4} アルキル、OH、ハロゲン、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-COO-C_{1-4}$ アルキル、 $-O-C_{1-4}$ アルキレン- $COOH$ 又は $-O-C_{1-4}$ アルキレン- $CO-O-C_{1-4}$ アルキルを示し；

R^4 及び R^5 は、同一であっても異なってもよく、水素、 C_{1-4} アルキル、OH、ハロゲン、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-COOH$ 又は $-COO-C_{1-4}$ アルキルを示し；

R^6 は、水素又は C_{1-4} アルキルを示し；

R^7 及び R^8 は、同一であっても異なってもよく、水素又は C_{1-4} アルキルを示し；

R^9 及び R^{10} は、同一であっても異なってもよく、 C_{1-4} アルキルを示す)。

【0005】

50

好ましいものは、

n が、1 又は 2、好ましくは 1 を示し；

A が、 $-(C=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 及び $-C(R^4R^5)-$ より選ばれる二重結合基を示し；

B が、 $-O-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-CR^7R^8-$ 、 $-NR^6-CR^7R^8-$ 、 $-CH_2-CR^7R^8-$ 、 $-O-CR^9R^{10}-$ 及び $-CH=CH-$ より選ばれる二重結合基を示し；

R^1 及び R^2 が、同一であっても異なってもよく、水素、メチル、エチル、プロピル、フッ素、塩素、臭素、OH、メトキシ又はエトキシを示し；

R^3 が、水素、メチル、エチル、プロピル、フッ素、塩素、臭素、OH、メトキシ、エトキシ、 $-COOH$ 、 $-COO$ メチル、 $-COO$ エチル、 $-O-CH_2-COOH$ 、 $-O-CH_2-COO-$ メチル、 $-O-CH_2-COO-$ エチル、 $-O-CH_2-CH_2-COOH$ 、 $-O-CH_2-CH_2-COO-$ メチル、 $-O-CH_2-CH_2-COO-$ エチル、 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-COOH$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-COO-$ メチル又は $-O-CH_2-CH_2-CH_2-COO-$ エチルを示し；

R^4 及び R^5 が、同一であっても異なってもよく、水素、メチル、エチル、OH、フッ素、塩素、 $-COOH$ 、 $-COO$ メチル又は $-COO$ エチルを示し；

R^6 が、水素、メチル、エチル又はプロピル、好ましくは水素を示し；

R^7 及び R^8 が、同一であっても異なってもよく、水素、メチル、エチル又はプロピルを示し；

R^9 及び R^{10} が、同一であっても異なってもよく、メチル、エチル又はプロピルを示す、

場合により個々のエナンチオマー、個々のエナンチオマー又はラセミ化合物の混合物の形態にあってもよく、場合により薬理的に許容可能な酸との酸付加塩の形態にあってもよく、及び、場合によりそれらの溶媒和物及び / 又は水和物の形態にあってもよい、式 1 の化合物である。

【0006】

また好ましいものは、

n が、1 又は 2、好ましくは 1 を示し；

A が、 $-(C=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 及び $-C(R^4R^5)-$ より選ばれる二重結合基を示し；

B が、 $-O-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-CR^7R^8-$ 、 $-NR^6-CR^7R^8-$ 、 $-CH_2-CR^7R^8-$ 、 $-O-CR^9R^{10}-$ 及び $-CH=CH-$ より選ばれる二重結合基を示し；

R^1 及び R^2 が、同一であっても異なってもよく、水素、メチル、エチル、フッ素、塩素、OH、メトキシ又はエトキシを示し；

R^3 が、水素、メチル、エチル、フッ素、塩素、OH、メトキシ、エトキシ、 $-COOH$ 、 $-COO$ メチル、 $-COO$ エチル、 $-O-CH_2-COOH$ 、 $-O-CH_2-COO-$ メチル、 $-O-CH_2-COO-$ エチル、 $-O-CH_2-CH_2-COOH$ 、 $-O-CH_2-CH_2-COO-$ メチル又は $-O-CH_2-CH_2-COO-$ エチルを示し；

R^4 及び R^5 が、同一であっても異なってもよく、水素、メチル、エチル、 $-COOH$ 、 $-COO$ メチル又は $-COO$ エチルを示し；

R^6 が、水素、メチル又はエチルを示し；

R^7 及び R^8 が、同一であっても異なってもよく、水素、メチル又はエチル、好ましくは水素又はメチルを示し；

R^9 及び R^{10} が、同一であっても異なってもよく、メチル又はエチル、好ましくはメチルを示す、

場合により個々のエナンチオマー、個々のエナンチオマー又はラセミ化合物の混合物の形態にあってもよく、場合により薬理的に許容可能な酸との酸付加塩の形態にあってもよく、及び、場合によりそれらの溶媒和物及び / 又は水和物の形態にあってもよい、式 1

10

20

30

40

50

の化合物である。

【0007】

また好ましいものは、

nが、1又は2、好ましくは1を示し；

Aが、 $-(C=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 及び $-C(R^4R^5)-$ より選ばれる二重結合基を示し；

Bが、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-C$
 H_2- 、 $-O-CR^9R^{10}$ 及び $-CH=CH-$ より選ばれる二重結合基を示し；

R^1 及び R^2 が、同一であっても異なってもよく、水素、メチル、エチル、フッ素、
塩素、OH、メトキシ又はエトキシを示し；

10

R^3 が、水素、メチル、エチル、フッ素、塩素、OH、メトキシ、エトキシ、 $-COO$
 H 、 $-COO$ メチル、 $-COO$ エチル、 $-O-CH_2-COOH$ 、 $-O-CH_2-COO-$
メチル、 $-O-CH_2-COO-$ エチル、 $-O-CH_2-CH_2-COOH$ 、 $-O-CH_2-$
 CH_2-COO- メチル又は $-O-CH_2-CH_2-COO-$ エチルを示し；

R^4 及び R^5 が、同一であっても異なってもよく、水素、メチル、エチル、 $-COO$
 H 、 $-COO$ メチル又は $-COO$ エチルを示し；

R^9 及び R^{10} が、同一であっても異なってもよく、好ましくは同一であり、メチル
又はエチル、好ましくはメチルを示す、

場合により個々のエナンチオマー、個々のエナンチオマー又はラセミ化合物の混合物の
形態にあってもよく、場合により薬理的に許容可能な酸との酸付加塩の形態にあっても
よく、及び、場合によりそれらの溶媒和物及び/又は水和物の形態にあってもよい、式1
の化合物である。

20

【0008】

また、好ましいものは、

nが、1又は2、好ましくは1を示し；

Aが、 $-(C=O)-$ 及び $-S(=O)_2-$ より選ばれる二重結合基を示し；

Bが、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-C$
 H_2- 、 $-O-CR^9R^{10}$ 及び $-CH=CH-$ より選ばれる二重結合基を示し；

R^1 及び R^2 が、同一であっても異なってもよく、水素、メチル、エチル、フッ素、
塩素、OH、メトキシ又はエトキシを示し；

30

R^3 が、水素、メチル、エチル、フッ素、塩素、OH、メトキシ、エトキシ、 $-COO$
 H 、 $-COO$ メチル、 $-COO$ エチル、 $-O-CH_2-COOH$ 、 $-O-CH_2-COO-$
メチル、 $-O-CH_2-COO-$ エチル、 $-O-CH_2-CH_2-COOH$ 、 $-O-CH_2-$
 CH_2-COO- メチル又は $-O-CH_2-CH_2-COO-$ エチルを示し；

R^9 及び R^{10} が、同一であっても異なってもよく、好ましくは同一であり、メチル
又はエチル、好ましくはメチルを示す、

場合により個々のエナンチオマー、個々のエナンチオマー又はラセミ化合物の混合物の
形態にあってもよく、場合により薬理的に許容可能な酸との酸付加塩の形態にあっても
よく、及び、場合によりそれらの溶媒和物及び/又は水和物の形態にあってもよい、式1
の化合物である。

40

【0009】

また、好ましいものは、

R^1 及び R^2 が、同一であっても異なってもよく、水素、メチル、エチル、フッ素、
塩素、OH、メトキシ又はエトキシを示し；

R^3 が、水素を示し、

及び基n、A及びBが、上に記載した意味を有していてもよい、

場合により個々のエナンチオマー、個々のエナンチオマー又はラセミ化合物の混合物の
形態にあってもよく、場合により薬理的に許容可能な酸との酸付加塩の形態にあっても
よく、及び、場合によりそれらの溶媒和物及び/又は水和物の形態にあってもよい、式1
の化合物である。

50

また、好ましいものは、

R^1 及び R^2 が、同一であっても異なってもよく、水素、メチル、フッ素、塩素又はメトキシを示し；

R^3 が、水素、メチル、フッ素、塩素又はメトキシを示し、

及び基 n 、 A 及び B が、上に記載した意味を有していてもよい、

場合により個々のエナンチオマー、個々のエナンチオマー又はラセミ化合物の混合物の形態にあってもよく、場合により薬理的に許容可能な酸との酸付加塩の形態にあってもよく、及び、場合によりそれらの溶媒和物及び / 又は水和物の形態にあってもよい、式 1 の化合物である。

【0010】

また、好ましいものは、

R^3 が、メチル、エチル、フッ素、塩素、 OH 、メトキシ、エトキシ、 $-COOH$ 、 $-COO$ メチル、 $-COO$ エチル、 $-O-CH_2-COOH$ 、 $-O-CH_2-COO$ -メチル、 $-O-CH_2-COO$ -エチル、 $-O-CH_2-CH_2-COOH$ 、 $-O-CH_2-CH_2-COO$ -メチル又は $-O-CH_2-CH_2-COO$ -エチルを示し、

及び基 n 、 R^1 、 R^2 、 A 、 B が、上に記載した意味を有していてもよい、

場合により個々のエナンチオマー、個々のエナンチオマー又はラセミ化合物の混合物の形態にあってもよく、場合により薬理的に許容可能な酸との酸付加塩の形態にあってもよく、及び、場合によりそれらの溶媒和物及び / 又は水和物の形態にあってもよい、式 1 の化合物である。

また、好ましいものは、

R^3 が、メチル、エチル、 OH 、メトキシ、エトキシ、 $-O-CH_2-COOH$ 、 $-O-CH_2-COO$ -メチル又は $-O-CH_2-COO$ -エチル、好ましくは、 OH 、メトキシ又はエトキシを示し、

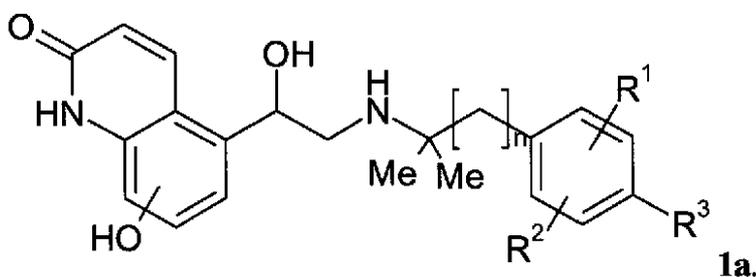
及び基 n 、 R^1 、 R^2 、 A 、 B が、上に記載した意味を有していてもよい、

場合により個々のエナンチオマー、個々のエナンチオマー又はラセミ化合物の混合物の形態にあってもよく、場合により薬理的に許容可能な酸との酸付加塩の形態にあってもよく、及び、場合によりそれらの溶媒和物及び / 又は水和物の形態にあってもよい、式 1 の化合物である。

【0011】

A が $-(C=O)-$ を示し、及び、 B が $-CH=CH-$ を示す式 1 の化合物は、一般式 1 a :

【化 3】



により特徴付けられる。

好ましい態様においては、本発明は、式 1 a の化合物に関し、式中、 n 、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、上記に記載した意味を有していてもよく、化合物は、場合により個々のエナンチオマー、個々のエナンチオマー又はラセミ化合物の混合物の形態にあってもよく、場合により薬理的に許容可能な酸との酸付加塩の形態にあってもよく、及び、場合によりそれらの溶媒和物及び / 又は水和物の形態にあってもよい。

【0012】

A が $-(C=O)-$ を示し、及び、 B が $-CH_2-CH_2-$ を示す式 1 の化合物は、一般式 1 b :

10

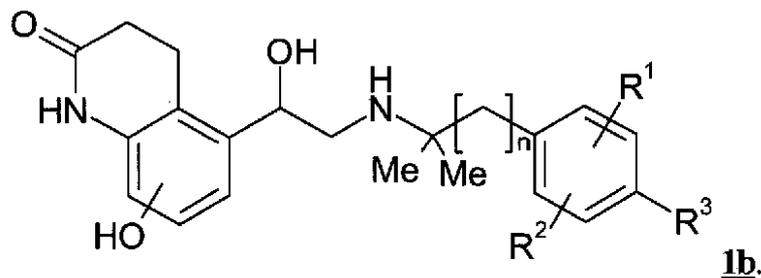
20

30

40

50

【化 4】



により特徴付けられる。

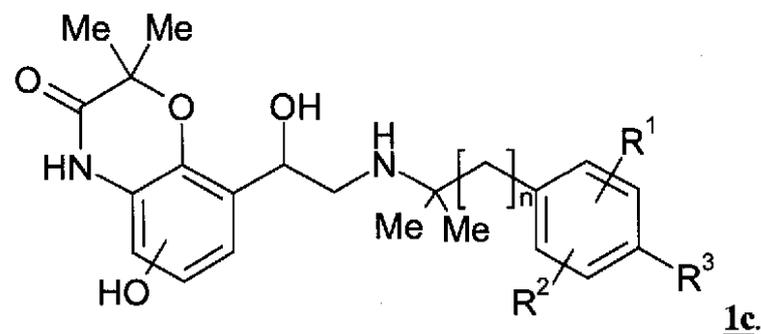
10

好ましい態様においては、本発明は、式 1 b の化合物に関し、式中、 n 、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、上記に記載した意味を有していてもよく、化合物は、場合により個々のエナンチオマー、個々のエナンチオマー又はラセミ化合物の混合物の形態にあってもよく、場合により薬理的に許容可能な酸との酸付加塩の形態にあってもよく、及び、場合によりそれらの溶媒和物及び / 又は水和物の形態にあってもよい。

【0013】

A が $-(C=O)-$ を示し、及び、B が $-C(\text{メチル})_2-O-$ を示す式 1 の化合物の好ましい位置異性体は、一般式 1 c :

【化 5】



20

により特徴付けられる。

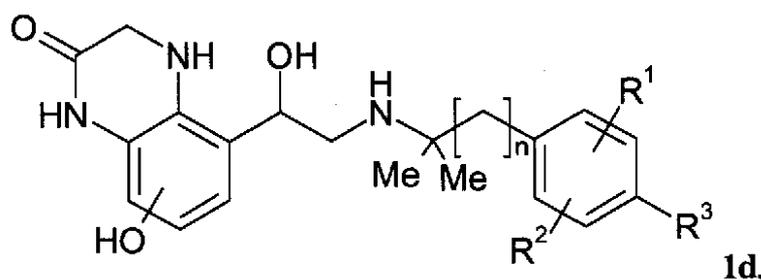
好ましい態様においては、本発明は、式 1 c の化合物に関し、式中、 n 、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、上記に記載した意味を有していてもよく、化合物は、場合により個々のエナンチオマー、個々のエナンチオマー又はラセミ化合物の混合物の形態にあってもよく、場合により薬理的に許容可能な酸との酸付加塩の形態にあってもよく、及び、場合によりそれらの溶媒和物及び / 又は水和物の形態にあってもよい。

30

【0014】

A が $-(C=O)-$ を示し、及び、B が $-CH_2-NH-$ を示す式 1 の化合物の好ましい位置異性体は、一般式 1 d :

【化 6】



40

により特徴付けられる。

好ましい態様においては、本発明は、式 1 d の化合物に関し、式中、 n 、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、上記に記載した意味を有していてもよく、化合物は、場合により個々のエナンチオマー、個々のエナンチオマー又はラセミ化合物の混合物の形態にあってもよく、場合に

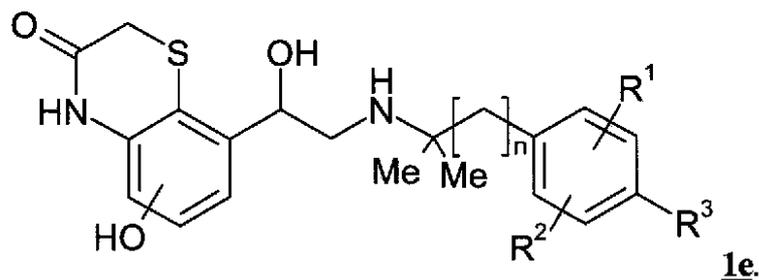
50

より薬理的に許容可能な酸との酸付加塩の形態にあってもよく、及び、場合によりそれらの溶媒和物及び / 又は水和物の形態にあってもよい。

【0015】

A が - (C = O) - を示し、及び、B が - C H₂ - S - を示す式 1 の化合物の好ましい位置異性体は、一般式 1 e :

【化 7】



10

により特徴付けられる。

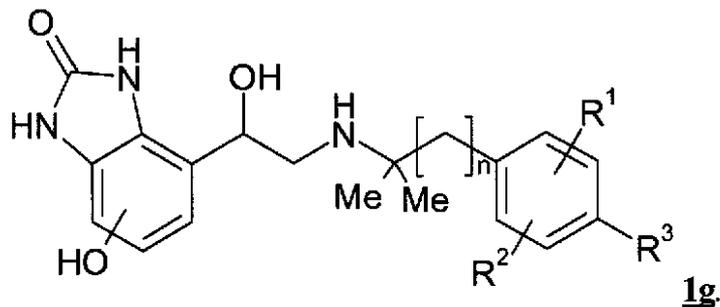
好ましい態様においては、本発明は、式 1 e の化合物に関し、式中、n、R¹、R²及び R³は、上記に記載した意味を有していてもよく、化合物は、場合により個々のエナンチオマー、個々のエナンチオマー又はラセミ化合物の混合物の形態にあってもよく、場合により薬理的に許容可能な酸との酸付加塩の形態にあってもよく、及び、場合によりそれらの溶媒和物及び / 又は水和物の形態にあってもよい。

20

【0016】

A が - (C = O) - を示し、及び、B が - N H - を示す式 1 の化合物は、一般式 1 g :

【化 8】



30

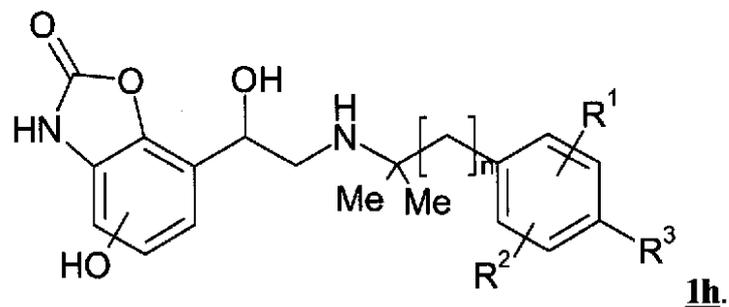
により特徴付けられる。

好ましい態様においては、本発明は、式 1 g の化合物に関し、式中、n、R¹、R²及び R³は、上記に記載した意味を有していてもよく、化合物は、場合により個々のエナンチオマー、個々のエナンチオマー又はラセミ化合物の混合物の形態にあってもよく、場合により薬理的に許容可能な酸との酸付加塩の形態にあってもよく、及び、場合によりそれらの溶媒和物及び / 又は水和物の形態にあってもよい。

【0017】

A が - (C = O) - を示し、及び、B が - O - を示す式 1 の化合物は、一般式 1 h :

【化 9】



40

50

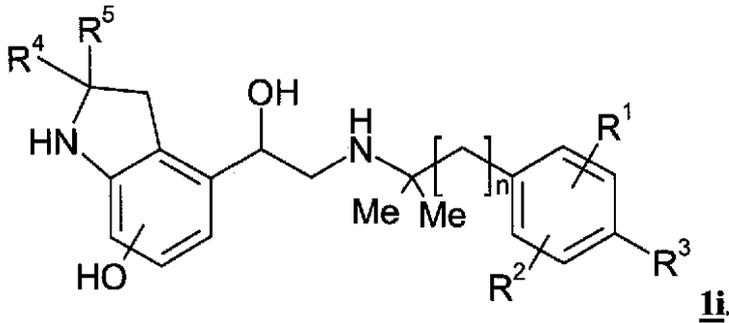
により特徴付けられる。

好ましい態様においては、本発明は、式 1 h の化合物に関し、式中、 n 、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、上記に記載した意味を有していてもよく、化合物は、場合により個々のエナンチオマー、個々のエナンチオマー又はラセミ化合物の混合物の形態にあってもよく、場合により薬理的に許容可能な酸との酸付加塩の形態にあってもよく、及び、場合によりそれらの溶媒和物及び / 又は水和物の形態にあってもよい。

【0018】

A が $-CR^4R^5-$ を示し、及び、B が $-CH_2-$ を示す式 1 の化合物は、一般式 1 i :

【化 10】



10

により特徴付けられる。

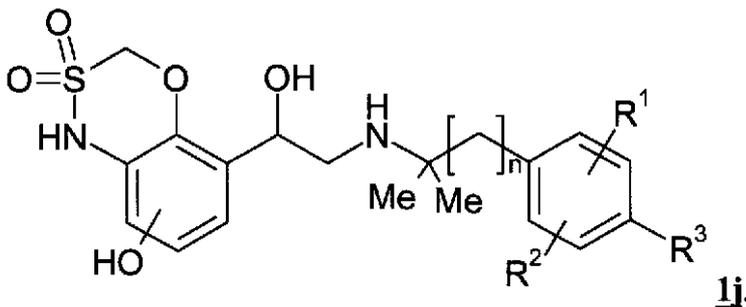
好ましい態様においては、本発明は、式 1 i の化合物に関し、式中、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、上に記載した意味を有していてもよく、化合物は、場合により個々のエナンチオマー、個々のエナンチオマー又はラセミ化合物の混合物の形態にあってもよく、場合により薬理的に許容可能な酸との酸付加塩の形態にあってもよく、及び、場合によりそれらの溶媒和物及び / 又は水和物の形態にあってもよい。

好ましい化合物は、 R^4 が水素を示し、及び、 R^5 が上に記載した意味の 1 つを有していてもよい式 1 i の化合物であり、化合物は、場合により個々のエナンチオマー、個々のエナンチオマー又はラセミ化合物の混合物の形態にあってもよく、場合により薬理的に許容可能な酸との酸付加塩の形態にあってもよく、及び、場合によりそれらの溶媒和物及び / 又は水和物の形態にあってもよい。

【0019】

A が $-SO_2-$ を示し、及び、B が $-CH_2-O-$ を示す式 1 の化合物の好ましい位置異性体は一般式 1 j :

【化 11】



40

により特徴付けられる。

好ましい態様においては、本発明は、式 1 j の化合物に関し、式中、 n 、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、上に記載した意味を有していてもよく、化合物は、場合により個々のエナンチオマー、個々のエナンチオマー又はラセミ化合物の混合物の形態にあってもよく、場合により薬理的に許容可能な酸との酸付加塩の形態にあってもよく、及び、場合によりそれらの溶媒和物及び / 又は水和物の形態にあってもよい。

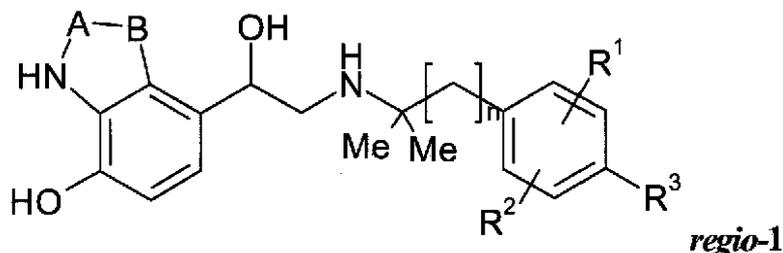
【0020】

式 1 の化合物において、ヒドロキシル官能基は、フェニル環の 3 位に結合されていても

50

よい。本発明に従って好ましいものは、一般式 1 の位置異性体であり、式中、ヒドロキシル官能基が、一般式 regio-1:

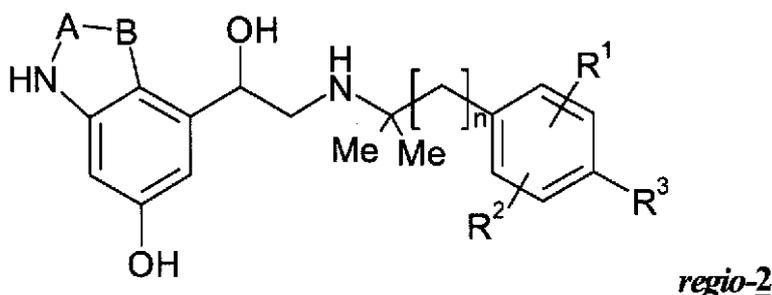
【化 1 2】



10

に従って、又は一般式 regio-2:

【化 1 3】



20

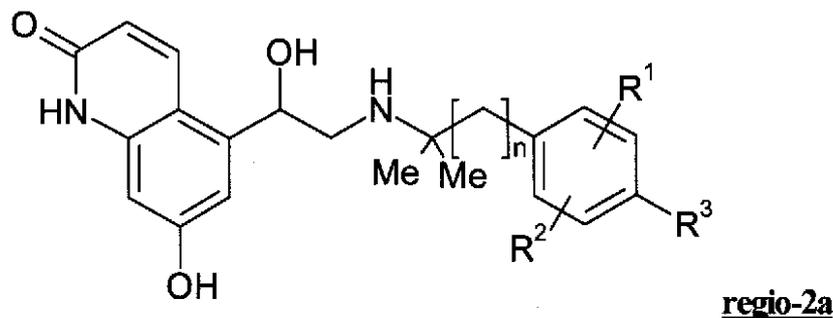
に従って結合されているが、基 A、B、R¹、R²及びR³が、上に記載した意味を有していてもよく、化合物は、場合により個々のエナンチオマー、個々のエナンチオマー又はラセミ化合物の混合物の形態にあってもよく、場合により薬理的に許容可能な酸との酸付加塩の形態にあってもよく、及び、場合によりそれらの溶媒和物及び/又は水和物の形態にあってもよい。本発明の特に好ましい化合物は、式 regio-2 の化合物であり、式中、基 A、B、R¹、R²及びR³が、上に記載した意味を有していてもよく、化合物は、場合により個々のエナンチオマー、個々のエナンチオマー又はラセミ化合物の混合物の形態にあってもよく、場合により薬理的に許容可能な酸との酸付加塩の形態にあってもよく、及び、場合によりそれらの溶媒和物及び/又は水和物の形態にあってもよい。

30

【0021】

特に重要なものは、従って、式 1 a の化合物であり、式中、ヒドロキシル官能基が、一般式 regio-2a:

【化 1 4】



40

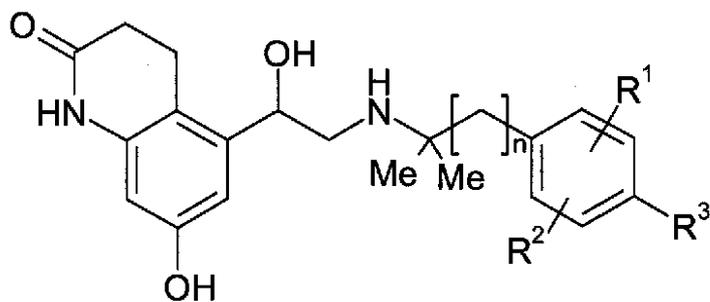
に従って結合され、及び、式中、n、R¹、R²及びR³が、上に記載した意味を有していてもよく、化合物は、場合により個々のエナンチオマー、個々のエナンチオマー又はラセミ化合物の混合物の形態にあってもよく、場合により薬理的に許容可能な酸との酸付加塩の形態にあってもよく、及び、場合によりそれらの溶媒和物及び/又は水和物の形態にあってもよい。

【0022】

50

特に重要なものは、従って、式 1 b の化合物であり、式中、ヒドロキシル官能基が、一般式 regio-2b :

【化 1 5】



regio-2b.

10

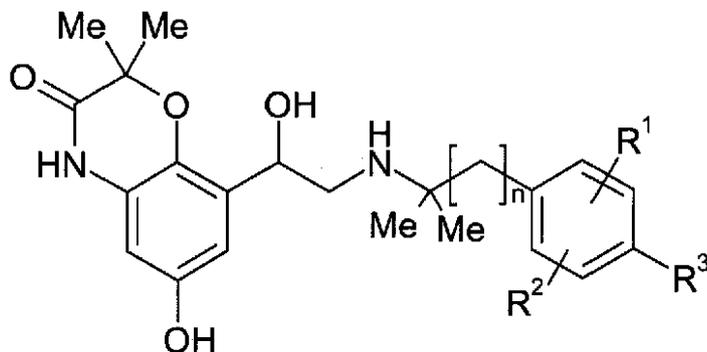
に従って結合され、及び、式中、 n 、 R^1 、 R^2 及び R^3 が、上に記載した意味を有していてもよく、化合物は、場合により個々のエナンチオマー、個々のエナンチオマー又はラセミ化合物の混合物の形態にあってもよく、場合により薬理的に許容可能な酸との酸付加塩の形態にあってもよく、及び、場合によりそれらの溶媒和物及び/又は水和物の形態にあってもよい。

【0023】

特に重要なものは、従って、式 1 c の化合物であり、式中、ヒドロキシル官能基が、一般式 regio-2c :

20

【化 1 6】



regio-2c

30

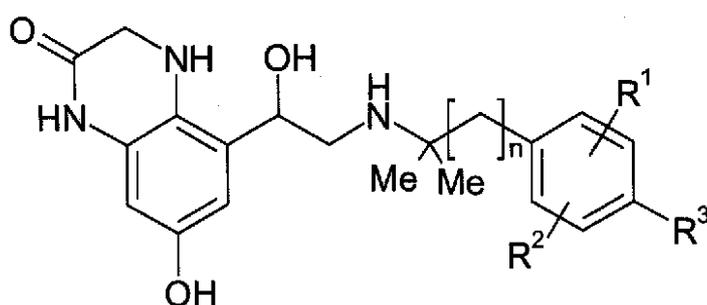
に従って結合され、及び、式中、 n 、 R^1 、 R^2 及び R^3 が、上に記載した意味を有していてもよく、化合物は、場合により個々のエナンチオマー、個々のエナンチオマー又はラセミ化合物の混合物の形態にあってもよく、場合により薬理的に許容可能な酸との酸付加塩の形態にあってもよく、及び、場合によりそれらの溶媒和物及び/又は水和物の形態にあってもよい。

【0024】

特に重要なものは、従って、式 1 d の化合物であり、式中、ヒドロキシル官能基が、一般式 regio-2d :

40

【化 1 7】



regio-2d

に従って結合され、及び、式中、 n 、 R^1 、 R^2 及び R^3 が、上に記載した意味を有してい

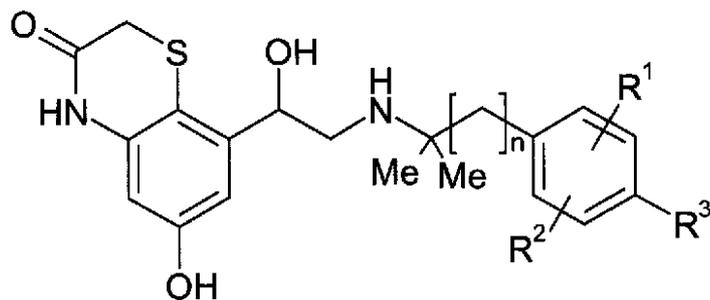
50

てもよく、化合物は、場合により個々のエナンチオマー、個々のエナンチオマー又はラセミ化合物の混合物の形態にあってもよく、場合により薬理的に許容可能な酸との酸付加塩の形態にあってもよく、及び、場合によりそれらの溶媒和物及び/又は水和物の形態にあってもよい。

【0025】

特に重要なものは、従って、式1eの化合物であり、式中、ヒドロキシル官能基が、一般式 regio-2e :

【化18】



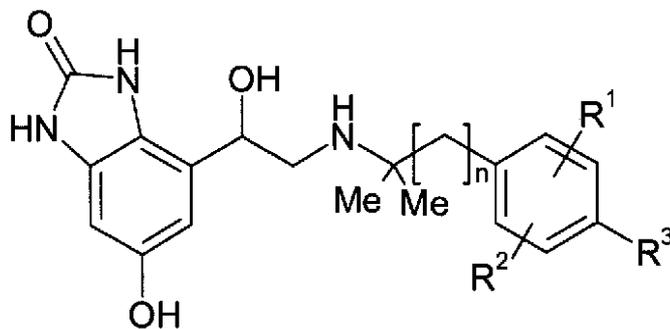
regio-2e

に従って結合され、及び、式中、 n 、 R^1 、 R^2 及び R^3 が、上に記載した意味を有していてもよく、化合物は、場合により個々のエナンチオマー、個々のエナンチオマー又はラセミ化合物の混合物の形態にあってもよく、場合により薬理的に許容可能な酸との酸付加塩の形態にあってもよく、及び、場合によりそれらの溶媒和物及び/又は水和物の形態にあってもよい。

【0026】

特に重要なものは、従って、式1gの化合物であり、式中、ヒドロキシル官能基が、一般式 regio-2g :

【化19】



regio-2g

に従って結合され、及び、式中、 n 、 R^1 、 R^2 及び R^3 が、上に記載した意味を有していてもよく、化合物は、場合により個々のエナンチオマー、個々のエナンチオマー又はラセミ化合物の混合物の形態にあってもよく、場合により薬理的に許容可能な酸との酸付加塩の形態にあってもよく、及び、場合によりそれらの溶媒和物及び/又は水和物の形態にあってもよい。

【0027】

特に重要なものは、従って、式1hの化合物であり、式中、ヒドロキシル官能基が、一般式 regio-2h :

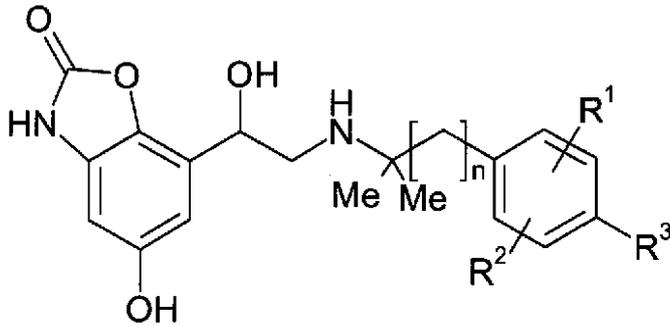
10

20

30

40

【化 2 0】

regio-2h

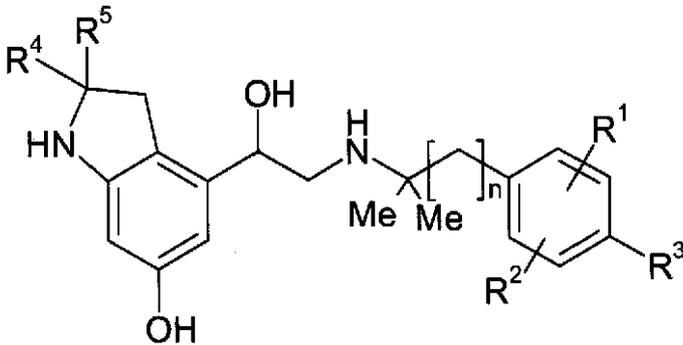
10

に従って結合され、及び、式中、 n 、 R^1 、 R^2 及び R^3 が、上に記載した意味を有していてもよく、化合物は、場合により個々のエナンチオマー、個々のエナンチオマー又はラセミ化合物の混合物の形態にあってもよく、場合により薬理的に許容可能な酸との酸付加塩の形態にあってもよく、及び、場合によりそれらの溶媒和物及び/又は水和物の形態にあってもよい。

【0028】

特に重要なものは、従って、式 1 i の化合物であり、式中、ヒドロキシル官能基が、一般式 regio-2i :

【化 2 1】

regio-2i

20

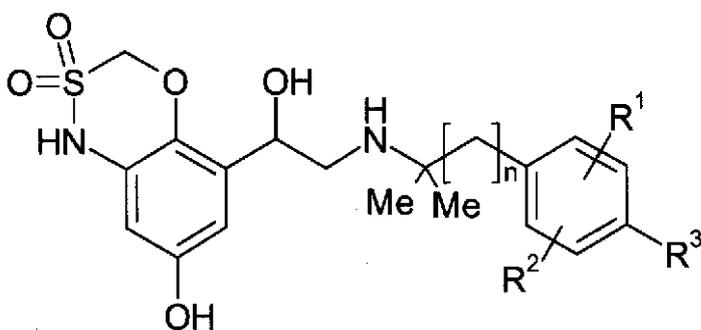
30

に従って結合され、及び、式中、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 が、上に記載した意味を有していてもよく、化合物は、場合により個々のエナンチオマー、個々のエナンチオマー又はラセミ化合物の混合物の形態にあってもよく、場合により薬理的に許容可能な酸との酸付加塩の形態にあってもよく、及び、場合によりそれらの溶媒和物及び/又は水和物の形態にあってもよい。

【0029】

特に重要なものは、従って、式 1 j の化合物であり、式中、ヒドロキシル官能基が、一般式 regio-2j :

【化 2 2】

regio-2j

40

に従って結合され、及び、式中、 n 、 R^1 、 R^2 及び R^3 が、上に記載した意味を有してい

50

てもよく、化合物は、場合により個々のエナンチオマー、個々のエナンチオマー又はラセミ化合物の混合物の形態にあってもよく、場合により薬理的に許容可能な酸との酸付加塩の形態にあってもよく、及び、場合によりそれらの溶媒和物及び/又は水和物の形態にあってもよい。

【0030】

式1の化合物においては、基 R^1 及び R^2 は、それらが水素を表さない場合、各ケースにおいて、ベンジルの“-CH₂”基への結合に対してオルト又はメタ位で配置されていてもよい。基 R^1 及び R^2 のいずれも水素を表さない場合、本発明に従って、基 R^1 及び R^2 の両方がオルト配置にあるか又は基 R^1 及び R^2 の両方がメタ配置にある式1の化合物を使用するのが好ましいが、基 R^1 及び R^2 の両方がメタ配置にある式1の化合物を使用するのが特に重要である。基 R^1 及び R^2 の1つが水素を示さない式1の化合物においては、この基は、ベンゼンの“-CH₂”への結合に関連してオルト又はメタ配置にあってもよい。このケースにおいては、本発明に従って、水素を示さない基 R^1 又は R^2 がオルト配置にある式1の化合物を使用するのが特に好ましい。

10

【0031】

また、特に好ましいものは、場合により個々のエナンチオマー、個々のエナンチオマー又はラセミ化合物の混合物の形態にあってもよく、場合により薬理的に許容可能な酸との酸付加塩の形態にあってもよく、及び、場合によりそれらの溶媒和物及び/又は水和物の形態にあってもよい、以下のものより選ばれる一般式1の化合物である：

8-ヒドロキシ-5-{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}-1H-キノリン-2-オン；

20

5-{2-[2-(2,4-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}-8-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン；

8-ヒドロキシ-5-{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}-1H-キノリン-2-オン；

5-{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}-8-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン；

7-ヒドロキシ-5-{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}-1H-キノリン-2-オン；

5-{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}-7-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン；

30

7-ヒドロキシ-5-{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}-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン；

5-{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}-7-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン；

4-ヒドロキシ-7-{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}-3H-ベンゾキサゾール-2-オン；

4-ヒドロキシ-7-{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}-3H-ベンゾキサゾール-2-オン；

5-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}-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン；

40

5-ヒドロキシ-7-{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}-3H-ベンゾキサゾール-2-オン；

7-{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}-5-ヒドロキシ 3H-ベンゾキサゾール-2-オン；

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}-2,2-ジメチル-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 2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン及び

5-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]

50

ノ]-エチル}-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン。

【0032】

他の態様においては、本発明は、医薬組成物としての式1の上記新規化合物に関する。本発明は、また、呼吸器疾患の治療用医薬組成物を製造するための一般式1の上記化合物の使用に関する。本発明は、好ましくは、種々の起源の閉塞性肺疾患、種々の起源の肺気腫、拘束性肺疾患、間質性肺疾患(interstitial pulmonary disease)、嚢胞性線維症、種々の起源の気管支炎、気管支拡張症、ARDS(成人呼吸窮迫症候群)及び多くの形態の肺水腫より選ばれる呼吸器疾患の治療用医薬組成物を製造するための一般式1の上記化合物の使用に関する。

COPD(慢性閉塞性肺疾患)、気管支ぜんそく、小児ぜんそく、重いぜんそく、急性のぜんそくの発作及び慢性気管支炎より選ばれる閉塞性肺疾患の治療用医薬組成物を製造するための一般式1の化合物の使用が好ましい。

また、1-プロテイナーゼ抑制剤欠如又はCOPD(慢性閉塞性肺疾患)にそれらの起源を有する肺気腫の治療用医薬組成物を製造するための一般式1の化合物の使用が好ましい。

また、アレルギー性肺炎、仕事関連の有毒物質により引き起こされる拘束性肺疾患、例えば、石綿(肺)症又は珪肺(症)、及び肺腫瘍により引き起こされる制限、例えば、癌性リンパ管症、細気管支肺胞上皮癌及びリンパ腫より選ばれる拘束性肺疾患の治療用医薬組成物を製造するための一般式1の化合物の使用が好ましい。

【0033】

また、感染、例えば、ウイルス、バクテリア、菌類、原虫、蠕虫又は他の病原体による感染により引き起こされる肺炎、種々の因子により引き起こされる肺(臓)炎、例えば、アスピレーション(aspiration)及び左心不全、放射線誘導性肺(臓)炎又は線維症、膠原病、例えば、ループスエリテマトーデス、全身性強皮症又はサルコイドーシス、肉芽腫症、例えば、ベック疾患(Boeck's disease)、特発性間質性肺炎又は特発性肺線維症(IPF)より選ばれる間質性肺疾患の治療用医薬組成物を製造するための一般式1の化合物を使用することが好ましい。

また、嚢胞性線維症(cystic fibrosis)又は嚢胞性線維症(mucoviscidosis)の治療用医薬組成物を製造するための一般式1の化合物の使用が好ましい。

また、気管支炎、例えば、バクテリア又はウイルス感染により引き起こされる気管支炎、アレルギー性気管支炎及び毒性(toxic)気管支炎の治療用医薬組成物を製造するための一般式1の化合物の使用が好ましい。

また、気管支拡張症の治療用医薬組成物を製造するための一般式1の化合物の使用が好ましい。

また、ARDS(成人呼吸窮迫症候群)の治療用医薬組成物を製造するための一般式1の化合物の使用が好ましい。

また、肺水腫、例えば、毒性物質及び外来物質の吸引又は吸入後の毒性肺水腫の治療用医薬組成物を製造するための一般式1の化合物の使用が好ましい。

【0034】

特に好ましくは、本発明は、喘息又はCOPDの治療用医薬組成物を製造するための式1の化合物の使用に関する。また、特に重要なものは、炎症性及び閉塞性呼吸器疾患の一日一回の治療のための、特に、喘息又はCOPDの一日一回の治療のための医薬組成物を製造するための式1の化合物の上記使用である。

更に、本発明は、一般式1の上記化合物の1又はそれより多くが治療的有効量で投与されることを特徴とする、上記疾患を治療する方法に関する。本発明は、好ましくは、一般式1の上記化合物の1又はそれより多くが一日に一回治療的有効量で投与されることを特徴とする、喘息又はCOPDを治療する方法に関する。

他の態様においては、本発明は、個々の光学異性体、個々のエナンチオマー又はラセミ化合物の混合物の形態にある式1の上記新規化合物に関する。特に好ましいものは、鏡像異性的に純粋な化合物の形態にある式1の化合物であるが、式1の化合物のR-エナンチ

10

20

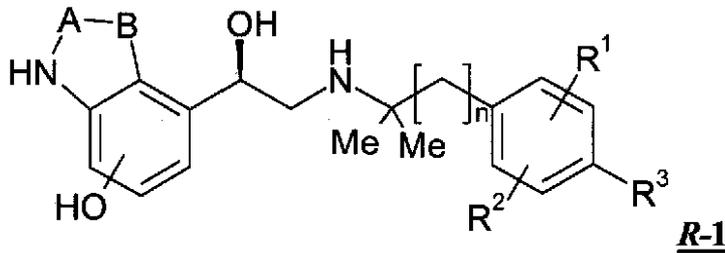
30

40

50

オマーは、本発明に従って特別な重要性を有する。式 1 の化合物の R - エナンチオマーは、一般式 R - 1 :

【化 2 3】



10

(式中、基 n、A、B、R¹、R²及びR³は、上に記載した意味を有していてもよい)により表すことができる。

【0035】

ラセミ化合物を個々のエナンチオマーに分ける方法は当該技術分野において知られており、及び、使用されて、同じように式 1 の化合物の鏡像異性的に純粋な R - 又は S - エナンチオマーを製造することができる。

別の態様においては、本発明は、薬理的に許容可能な酸との酸付加塩の形態にあり、及び、場合によりそれらの溶媒和物及び / 又は水和物の形態にあってもよい式 1 の上記化合物に関する。

20

薬理的に許容可能な酸との酸付加塩により、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロスルフェート、ヒドロホスフェート、ヒドロメタンスルホネート、ヒドロニトレート、ヒドロマレエート、ヒドロアセテート、ヒドロベンゾエート、ヒドロシトレート、ヒドロフマレート、ヒドロタートレート、ヒドロオキサレート、ヒドロスクシネート、ヒドロベンゾエート及びヒドロ - p - トルエンスルホネート、好ましくは、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヒドロスルフェート、ヒドロホスフェート、ヒドロフマレート及びヒドロメタンスルホネートより選ばれる塩が意味される。

上記酸付加塩のうち、塩酸、マレイン酸及びフマル酸及び酢酸の塩が、本発明に従って、特に好ましい。

【0036】

30

他に記載のない限り、アルキル基は、1 ~ 4 個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルキル基である。以下のものが例として挙げられる：メチル、エチル、プロピル又はブチル。いくつかのケースにおいては、略語 Me、Et、Prop 又は Bu を使用して、基メチル、エチル、プロピル又はブチルを示す。他に記載のない限り、定義プロピル及びブチルは、当該基の可能性のある異性体系全てを含む。従って、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 - ブチルなどを含む。

他に記載のない限り、アルキレン基は、1 ~ 4 個の炭素原子を有する分枝及び未分枝の二重結合アルキルブリッジである。例としては、メチレン、エチレン、n - プロピレン又は n - ブチレンが挙げられる。

40

他に記載のない限り、アルキルオキシ基 (O - アルキル又はアルコキシ基) は、酸素原子を介して結合される、1 ~ 4 個の炭素原子を有する分枝及び未分枝アルキル基である。以下のものがその例である：メチルオキシ、エチルオキシ、プロピルオキシ又はブチルオキシ。いくつかのケースにおいては、略語 MeO -、EtO -、PropO - 又は BuO - を使用して、メチルオキシ、エチルオキシ、プロピルオキシ又はブチルオキシ基を示すことができる。他に記載のない限り、定義プロピルオキシ及びブチルオキシは、当該基の可能な異性体系の全てを含む。従って、例えば、プロピルオキシは、n - プロピルオキシ及びイソ - プロピルオキシを含み、ブチルオキシは、イソ - ブチルオキシ、sec - ブチルオキシ及び tert - ブチルオキシなどを含む。いくつかのケースにおいては、用語アルコキシは、本発明の範囲内においてアルキルオキシに代えて使用することができる。基

50

メチルオキシ、エチルオキシ、プロピルオキシ又はブチルオキシは、従って、その名前により、メトキシ、エトキシ、プロポキシ又はブトキシを参照し得る。

本発明の範囲内におけるハロゲンは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を示す。それとは反対の記載がない限り、フッ素、塩素及び臭素が好ましいハロゲンである。

本発明の化合物は、当該技術分野においてすでに知られる方法と同様にして製造することができる。適切な製造方法は、例えば、US 4,460,581に記載されており、それは、参考文献としてこの点について含まれることとする。

以下の実施例は、本発明を例示的に記載される対象に制限することなしに、より詳細に本発明を説明するように機能する。

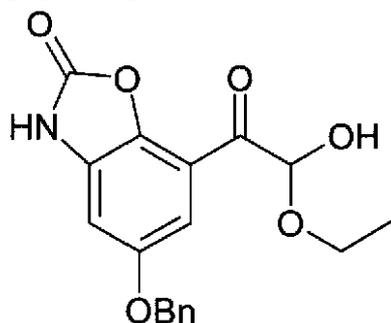
【0037】

10

中間体の合成

中間体の工程：5 - ベンジルオキシ - 7 - (2 - エトキシ - 2 - ヒドロキシ - アセチル)
3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン

【化24】



20

【0038】

a) 1 - (5 - ベンジルオキシ - 2 - ヒドロキシ - 3 - ニトロ - フェニル) - エタノン

18 mLの発煙硝酸を、温度が、20を超えないように氷浴を用いて冷却しながら、700 mLの酢酸中の81.5 gの(0.34 mol) 1 - (5 - ベンジルオキシ - 2 - ヒドロキシ - フェニル) - エタノン (US 4,460,581より知られる) 溶液に滴下した。次いで、反応混合物を、周囲温度で2時間攪拌し、氷水に注ぎ及びろ過した。製品を、イソプロパノールから再結晶化し、吸引ろ過し及びイソプロパノール及びジイソプロピルエーテルで洗浄した。収量：69.6 g (72%) ; 質量分析 $[M + H]^+ = 288$ 。

30

b) 1 - (3 - アミノ - 5 - ベンジルオキシ - 2 - ヒドロキシ - フェニル) - エタノン

69.5 g (242 mmol) 1 - (5 - ベンジルオキシ - 2 - ヒドロキシ - 3 - ニトロ - フェニル) - エタノンを、1.4 Lのメエタノールにおいて溶解し、及び3 barで及び周囲温度で触媒として、炭上の14 gのロジウム(10%)の存在下で水素化した。次いで、触媒を、ろ過し及びろ液を、蒸発した。残りを、更に、追加精製なしで反応させた。

収量：60.0 g (96%)、 R_f 値 = 0.45 (シリカゲル上のジクロロメタン)。

【0039】

c) 7 - アセチル - 5 - ベンジルオキシ - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン

40

52 g (0.53 mol) のホスゲンを、20 ~ 40 で、800 mLのピリジン中の121 g (0.47 mol) の 1 - (3 - アミノ - 5 - ベンジルオキシ - 2 - ヒドロキシ - フェニル) - エタノンの溶液内にパイプ (pipe) した。反応混合物を、50 に2時間加熱し、次いで、氷に注ぎ及び濃縮物塩酸で酸性化した。赤褐色の固体を、分離し、それを、活性炭の添加を伴いエタノールから繰り返して再結晶化した。

収量67.5 g (50.6%) ; 融解範囲：163 ~ 166 。

d) 5 - ベンジルオキシ - 7 - (2 - エトキシ - 2 - ヒドロキシ - アセチル) - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン

20 g (71 mmol) の 7 - アセチル - 5 - ベンジルオキシ - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン及び8 g (72 mmol) の二酸化セレンを、100 mLのジオキサソ

50

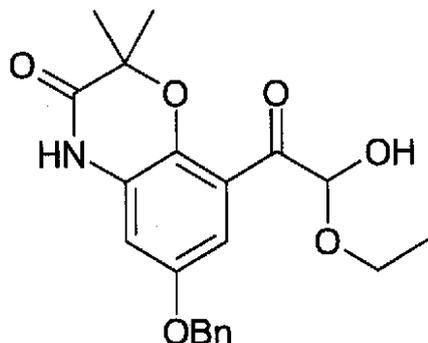
及び 3 . 1 m L の水中の活性炭の存在下で 8 時間還流温度で攪拌した。固体を、ろ過し、溶剤を、蒸留し及び残りを、50 m L のエタノールと組み合わせた。混合物を、15 分間還流し、及び次いで、活性炭を通してろ過した。冷却で沈殿する固体を、3 時間吸引ろ過し及びエタノール及びジエチルエーテルで洗浄した。

収量 7 g (29 %) ; 融解範囲 : 140 ~ 143 。

【 0040 】

中間体の工程 2 : 6 - ベンジルオキシ - 8 - (2 - エトキシ - 2 - ヒドロキシ - アセチル) - 2 , 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン

【 化 25 】



10

【 0041 】

a) N - (3 - アセチル - 5 - ベンジルオキシ - 2 - ヒドロキシ - フェニル) - 2 - ブロモ - 2 - メチル - プロピオンアミド

20

4 . 64 g (25 mmol) の 2 - ブロモ - 2 - メチル - プロピオン酸クロライドを、5 ~ 20 で 20 m L のピリジン中の 5 . 15 g (20 mmol) の 1 - (3 - アミノ - 5 - ベンジルオキシ - 2 - ヒドロキシ - フェニル) - エタノールの溶液に滴下した。添加が、終わった後、混合物を、15 分間攪拌し、氷水及び 100 m L の酢酸エチルと組み合わせ及び濃縮物塩酸で酸性化した。有機相を、分離し、水で洗浄し及び硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を、蒸留した後、残りを、ジエチルエーテル / 石油エーテル混合物から再結晶化した。収量 : 6 . 8 g (84 %) ; 融解範囲 : 88 ~ 90 。

b) 8 - アセチル - 6 - ベンジルオキシ - 2 , 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン

30

6 . 60 g (16 . 2 mmol) の N - (3 - アセチル - 5 - ベンジルオキシ - 2 - ヒドロキシ - フェニル) - 2 - ブロモ - 2 - メチル - プロピオンアミド及び 2 . 76 g (20 mmol) 炭酸カリウムを、1 時間 70 m L のアセトニトリルにおいて還流で攪拌した。固体を、吸引ろ過し、ろ液を、蒸発し及び残りを、30 m L の酢酸エチルと組み合わせた。更なるろ過後及び溶剤を、蒸留した後、粗製品を、少量のメタノールから再結晶化した。

収量 : 1 . 00 g (19 %) ; 質量分析 $[M + H]^+ = 326$; 融解範囲 : 148 ~ 150 。

【 0042 】

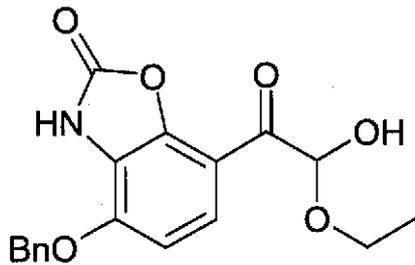
c) 6 - ベンジルオキシ - 8 - (2 - エトキシ - 2 - ヒドロキシ - アセチル) - 2 , 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン

40

化合物を、中間体の工程 1 d) について記載される方法と同じように、8 - アセチル - 6 - ベンジルオキシ - 2 , 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オンから製造した。

中間体の工程 3 : 4 - ベンジルオキシ - 7 - (2 - エトキシ - 1 , 2 - ジヒドロキシ - エチル) - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン

【化 2 6】



【0043】

10

a) 7 - アセチル - 4 - ベンジルオキシ - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン

41 mL のクロロギ酸フェニルを、温度が 75 に上がるとすぐ、135 mL のピリジン中の 47 g (183 mmol) の 1 - (3 - アミノ - 4 - ベンジルオキシ - 2 - ヒドロキシ - フェニル) - エタノン (US4,460,581 より知られる) の溶液に滴下した。混合物を、4 時間 90 ~ 95 で攪拌し、氷上に注ぎ及び塩酸で酸性化した。沈殿した固体を、吸引ろ過し、ジエチルエーテルで洗浄し及び 500 mL の 95 % アセトニトリルにおいて 30 分間還流で加熱した。冷却後、固体を、ろ過し及びアセトニトリル及びジエチルエーテルで洗浄した。

収量：50 g (97%) ; 融解範囲：242 ~ 244 。

b) 4 - ベンジルオキシ - 7 - (2 - エトキシ - 1, 2 - ジヒドロキシ - エチル) - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン

20

49.5 g (175 mmol) の 7 - アセチル - 4 - ベンジルオキシ - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン及び 19.6 g (177 mmol) の二酸化セレンを、8 時間活性炭の存在下で 200 mL のジオキサン及び 8 mL の水において還流した。不溶性構成物質を、吸引ろ過し、溶剤を、蒸留し及び残りを、150 mL のエタノールと組み合わせた。混合物を、30 分間還流し、及び次いで、活性炭を通してろ過した。結晶化補助の添加後、製品は、冷却溶液から沈殿した。それを、吸引ろ過し及びエタノール及びジエチルエーテルで洗浄した。

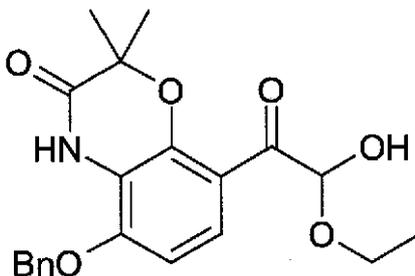
【0044】

収量：30 g (50%) ; 融解範囲：153 ~ 155 。

30

中間体の工程 4 : 5 - ベンジルオキシ - 8 - (2 - エトキシ - 2 - ヒドロキシ - アセチル) - 2, 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 3 - オン

【化 2 7】



40

【0045】

a) 8 - アセチル - 5 - ベンジルオキシ - 2, 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 3 - オン

28 g (0.15 mol) 2 - プロモ - 2 - メチル - プロピオン酸クロライドを、215 mL のアセトニトリル中の 25.7 g (0.10 mol) 1 - (3 - アミノ - 4 - ベンジルオキシ - 2 - ヒドロキシ - フェニル) - エタノン及び 41 g (0.30 mol) の炭酸カリウムに滴下した。還流温度で 8 時間の攪拌後、固体をろ過し、ろ液を、蒸発し及び残りを、エタノールから結晶化した。収量：11.2 g (35%) ; 融解範囲 = 124 ~ 126 。

50

b) 5 - ベンジルオキシ - 8 - (2 - エトキシ - 2 - ヒドロキシ - アセチル) - 2 , 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン

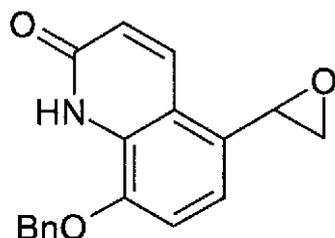
【 0 0 4 6 】

9 . 6 g (3 0 m m o l) の 8 - アセチル - 5 - ベンジルオキシ - 2 , 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン、 3 . 3 g (3 0 m m o l) の二酸化セレン及び活性炭を、 7 時間 9 0 m L のジオキササン及び 2 m L の水において還流温度で攪拌した。固体を、吸引ろ過し、ろ液を、蒸発し及び残りを、 3 0 分間 1 0 0 m l のエタノールにおいて還流した。溶剤を、蒸留し及び残りを、 1 2 5 m L の酢酸エチルにおいて溶解した。それを、引き続いて、炭酸カリウム及び水で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し及び蒸発した。油の残存 (1 0 . 1 g) を、更に直接反応させた。

10

中間体工程 5 : 8 - ベンジルオキシ - 5 - オキシラニル (oxiranyl) - 1 H - キニリン - 2 - オン

【 化 2 8 】



20

【 0 0 4 7 】

a) 8 - ベンジルオキシ - 5 (2 - クロロ - アセチル) - 1 H - キノリン - 2 - オン

5 0 0 m L のジクロロエタン及び 3 0 0 m l のメタノール中の 2 5 . 2 g (8 6 m m o l) の 5 - アセチル - 8 - ベンジルオキシ - 1 H - キノリン - 2 - オン (European Journal of Medicinal Chemistry 1984, 19(4), 341) 及び 5 0 g (1 4 2 m m o l) のベンジルトリメチルアンモニウムジクロリオデートを、一晩中還流温度で攪拌した。反応混合物を、蒸発し、及び残りを、一晩中 T H F 及び 1 N 塩酸において攪拌した。T H F を、蒸留した後、沈殿固体を、吸引ろ過しジエチルエーテルで洗浄し及び乾燥した。

収量 : 2 3 . 6 g (8 4 %) ; 質量分析 $[M + H]^+ = 3 2 8 / 3 0$ 。

【 0 0 4 8 】

b) 8 - ベンジルオキシ - 5 - (2 - クロロ - 1 - ヒドロキシ - エチル) - 1 H - キノリン - 2 - オン

T H F 中の 2 3 8 m L の 2 m o l a r 水素化ホウ素リチウム溶液を、 6 5 0 m L 中の 5 2 g (1 5 9 m m o l) の 8 - ベンジルオキシ - 5 - (2 - クロロ - アセチル) - 1 H - キノリン - 2 - オンに 0 で滴下した。それを、 2 時間 0 で攪拌し、次いで、周囲温度に加熱し、 2 0 0 m L のジクロロメタン及び 7 5 m L の水を組み合わせ及び更に 1 時間攪拌した。沈殿固体を、吸引ろ過し及びろ液の有機相を、分離し及び溶剤から除去した。残りを、先行のろ液からの固体と組み合わせ及びジエチルエーテル及び T H F で繰り返し攪拌した。収量 : 5 1 . 6 g (9 9 %) ; 質量分析 $[M + H]^+ = 3 3 0 / 3 2$ 。

30

c) 8 - ベンジルオキシ - 5 - オキシラニル - 1 H - キノリン - 2 - オン

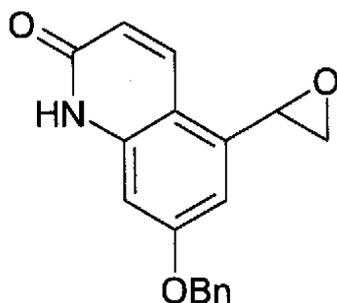
1 6 0 m L の D M F 中の 2 0 g (6 1 m m o l) の 8 - ベンジルオキシ - 5 - (2 - クロロ - 1 - ヒドロキシ - エチル) - 1 H - キノリン - 2 - オンの溶液を、 0 で 3 5 m L の 4 m o l a r 水酸化ナトリウム溶液に滴下し、及び次いで 2 時間この温度で攪拌した。反応混合物を、 1 . 5 L の氷水と組み合わせ、ドライアイス添加により緩衝し、及び酢酸エチルで抽出した。有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶剤を、蒸留し及び残りを、酸化アルミニウム (ジクロロメタン / 酢酸エチルの勾配) でのクロマトグラフィにかけた。留分含有製品を、 6 0 m L に蒸発し及び次いで、石油エーテルと組み合わせ、その時間固体を沈殿させながら、それを、吸引ろ過し及び乾燥した。収量 : 9 g (4 8 %) ; 質量分析 $[M + H]^+ = 2 9 4$ 。

40

中間体の工程 6 : 7 - ベンジルオキシ - 5 - オキシラニル - 1 H - キノリン - 2 - オン

50

【化 29】



10

【0049】

a) 2 - アセチル - 4 - ベンジルオキシ - 6 - ニトロ - トリフルオロメタンスルホン酸フェニル

92.7 mL (660 mmol) のトリエチルアミンを、940 mL のジクロロメタン中の 90 g (313 mmol) の 1 - (5 - ベンジルオキシ - 2 - ヒドロキシ - 3 - ニトロ - フェニル) - エタノンに -10 で添加した。次いで、65 mL (394 mmol) のトリフルオロメタンスルホン酸無水物及び 40 mL のジクロロメタンを、ゆっくりと滴下した。-5 で 15 分間の攪拌後、反応を、400 mL の塩化アンモニウム溶液及び 400 mL の炭酸水素ナトリウム溶液の注意深い添加により止めた。有機相を、分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し及び蒸発した。残りを、150 mL のジエチルエーテルにおいて溶解し及び次いで、800 mL のヘキサンの添加により沈殿した。固体を、ろ過し、ジエチルエーテル/ヘキサン混合物において懸濁し及び再び吸引ろ過した。

20

収量：118 g (90%) ; 質量分析 ; $[M + H]^+ = 420$ 。

【0050】

b) メチル 3 - (2 - アセチル - 4 - ベンジルオキシ - 6 - ニトロ - フェニル) - アクリレート

5.88 g (6.42 mmol) のトリス - (ジベンジルイデンアセトン) - ジパラジウム、3.50 g (12.01 mmol) のトリ - tert - テトラフルオロホウ酸ブチルホスホニウム、81.2 mL (371 mmol) のジシクロヘキシルメチルアミン、105.8 g (286 mmol) のテトラブチルアンモニウムヨウ化物及び 32.6 mL (362 mmol) のアクリル酸メチルを、360 mL のジオキサン中の 100 g (238 mmol) の 2 - アセチル - 4 - ベンジルオキシ - 6 - ニトロ - トリフルオロメタンスルホン酸フェニルの溶液に添加した。反応混合物を、2 時間 80 で窒素大気下で攪拌し、及び次いで、2 L のジエチルエーテル及び 500 g のシリカゲルと組み合わせた。10 分後、シリカゲルを、吸引ろ過したが、再び、ジエチルエーテルで繰り返し洗浄した。組み合わせた有機相を、1 N 塩酸、炭酸ナトリウム溶液及び塩化ナトリウム溶液で引き続き洗浄した。溶剤を、蒸留し、エタノール及び固体から再結晶化された残りを、ろ過し及びエタノールで洗浄した。収量：32.2 g (38%) ; 質量分析 : $[M + H]^+ = 356$ 。

30

【0051】

c) 5 - アセチル - 7 - ベンジルオキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - キノリン - 2 - オン

5.0 g (14.07 mmol) のメチル 3 - (2 - アセチル - 4 - ベンジルオキシ - 6 - ニトロ - フェニル) - アクリレートを、100 mL のエタノールと組み合わせ及び触媒としてラン-ニッケルを用いて 4 bar で水素化した。触媒を、分離し及びろ液を、15 mL の 2 N 塩酸で酸性化した。結晶化する製品を、吸引ろ過し及び乾燥した。収量：1.0 g (24%) ; 質量分析 : $[M + H]^+ = 296$ 。

40

d) 5 - アセチル - 7 - ベンジルオキシ - 1H - キノリン - 2 - オン

13.0 g (44 mmol) の 5 - アセチル - 7 - ベンジルオキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - キノリン - 2 - オンを、130 mL のジオキサンにおいて懸濁し及び 15.0 g (66 mmol) の 2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノベンゾキノンと組み合わせた。混合物を、30 分間還流し、周囲温度に冷却し及び更に 2 時間攪拌した。固体を、ろ過し

50

、ジオキサンの洗淨し及び600 mLのジクロロメタン/メタノール(9:1)において溶解した。溶液を、炭酸水素ナトリウム溶液で洗淨し、硫酸ナトリウムで乾燥し及び蒸発した。次いで、残りを、メタノールにおいて懸濁し、ろ過し及び乾燥した。生産: 8.3 g (64%); 質量分析: $[M + H]^+ = 294$ 。

【0052】

e) 7 - ベンジルオキシ - 5 - (2 - クロロ - アセチル) - 1 H - キノリン - 2 - オン

7.0 g (23.9 mmol)の5 - アセチル - 7 - ベンジルオキシ - 1 H - キノリン - 2 - オン及び19.0 g (54.6 mmol)のベンジルトリメチルアンモニウムジクロリオデートを、43 mLの酢酸、7 mLの水及び147 mLのジクロロエタンにおいて65 で攪拌した。4.5時間後、反応を、400 mLの炭酸ナトリウム溶液及び50 mLの5%亜硫酸水素ナトリウム溶液の添加により止めた。不溶性構成物質を、吸引ろ過し、水で洗淨し及び乾燥した。

10

生産: 6.0 g (77%); 質量分析: $[M + H]^+ = 328$ 。

f) 7 - ベンジルオキシ - 5 - オキシラニル - 1 H - キノリン - 2 - オン

6.0 g (18.3 mmol)の7 - ベンジルオキシ - 5 - (2 - クロロ - アセチル) - 1 H - キノリン - 2 - オンを、150 mLのテトラヒドロフランにおいて置き及び0 ~ 5 で434 mg (819.9 mmol)の水素化ホウ素リチウムと組み合わせた。混合物を、30分間攪拌し、次いで、43 mLの2.5モルの水酸化ナトリウム溶液を、添加し、及び混合物を、周囲温度に加熱することをともない更に4時間攪拌した。混合物を、塩化ナトリウム溶液と組み合わせ、ろ過し及び酢酸エチル/テトラヒドロフラン(1:1)で繰り返し抽出した。ろ過された固体及び有機相を、組み合わせ及び溶剤から除去した。残りを、メタノールにおいて懸濁し、吸引ろ過し及び乾燥した。

20

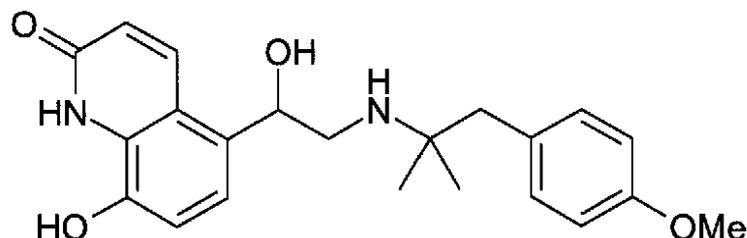
収量4.8 g (89%); 質量分析: $[M + H]^+ = 294$ 。

【0053】

最終化合物の合成

実施例1: 8 - ヒドロキシ - 5 - {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} - 1 H - キノリン - 2 - オン

【化30】



30

【0054】

a) 8 - ベンジルオキシ - 5 - {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} - 1 H - キノリン - 2 - オン

587 mg (2 mmol)の8 - ベンジルオキシ - 5 - オキシラニル - 1 H - キノリン - 2 - オン及び358 mg (2 mmol)の2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1, 1 - ジメチル - エチルアミンを、5 mLのn - ブタノールにおいて6時間140度で攪拌した。次いで、溶剤を、蒸留し及び残りを、クロマトグラフィー(逆相; 水/アセトニトリルの勾配)により精製した。

40

収量: 306 mg (32%); 質量分析; $[M + H]^+ = 473$ 。

b) 8 - ヒドロキシ - 5 - {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} - 1 H - キノリン - 2 - オン

306 mg (0.6 mmol)の8 - ベンジルオキシ - 5 - {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} - 1 H - キノリン - 2 - オンを、10 mLのメタノールにおいて溶解し及び触媒として炭上でパラジ

50

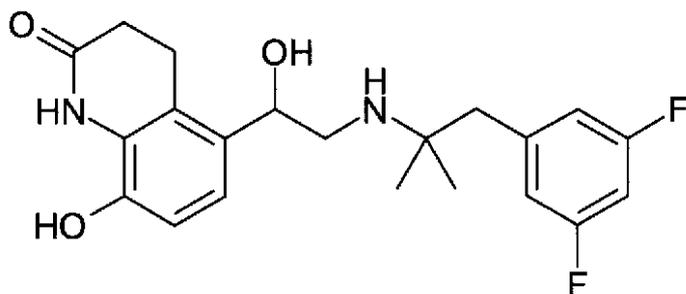
ウムを用いて周囲温度及び常圧で水素化した。次いで、触媒を、分離し及びろ液を、溶剤から除去した。

収量：145 mg (59%) ; 質量分析 $[M + H]^+ = 389$ 。

【0055】

実施例 2 : 5 - { 2 - [2 - (2 , 4 - ジフロロ - 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 } - 8 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン

【化 3 1】



10

【0056】

a) 8 - ベンジルオキシ - 5 - { 2 - [2 - (2 , 4 - ジフロロ - 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 } - 1 H - キノリン - 2 - オン

20

587 mg (2 mmol) の 8 - ベンジルオキシ - 5 - オキシラニル - 1 H - キノリン - 2 - オン及び 555 mg (3 mmol) の 2 - (2 , 4 - ジフロロ - フェニル) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミンを、反応させ及び実施例 1 a) について記載されるように作り上げた。収量：220 mg (23%) ; 質量分析 $[M + H]^+ = 479$ 。

b) 5 - { 2 - [2 - (2 , 4 - ジフロロ - 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 } - 8 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン

10 mL のメタノール中の 220 mg (0.5 mmol) 8 - ベンジルオキシ - 5 - { 2 - [2 - (2 , 4 - ジフロロ - 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 } - 1 H - キノリン - 2 - オンの溶液を、炭上のパラジウムの存在下で周囲温度及び常圧で水素化した。次いで、触媒を、分離し、ろ液を、蒸発し及び残りを、クロマトグラフィにかけた (逆相 ; 水 / アセトニトリルの勾配)。

30

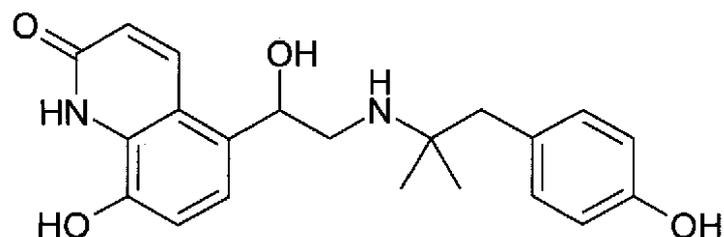
収量：56 mg (31%) ; 質量分析 $[M + H]^+ = 391$ 。

【0057】

以下の化合物 (実施例 3 ~ 5、7 及び 8) をまた、上に与えられる合成の実施例と同じように得ることができる：

実施例 3 : 8 - ヒドロキシ - 5 - { 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 } - 1 H - キノリン - 2 - オン

【化 3 2】



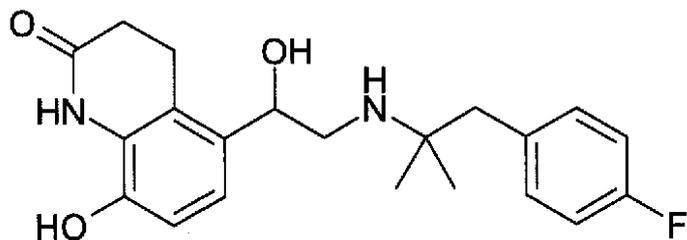
40

【0058】

実施例 4 : 5 - { 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 } - 8 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キノリン - 2 - オン

50

【化 3 3】

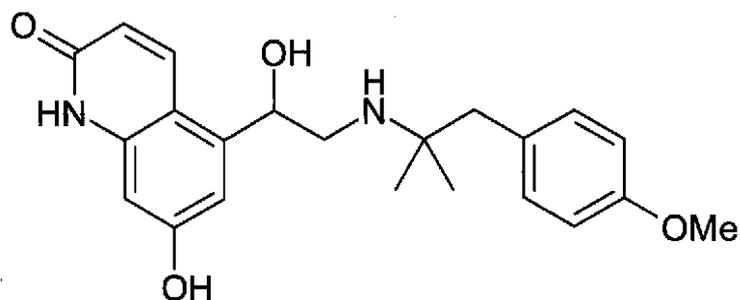


【0059】

実施例 5 : 7 - ヒドロキシ - 5 - { 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 } - 1 H - キノリン - 2 - オン

10

【化 3 4】



20

【0060】

a) 7 - ベンジルオキシ - 5 - { 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 } - 1 H - キノリン - 2 - オン

150 mg (0.51 mmol) の 7 - ベンジルオキシ - 5 - オキシラニル - 1 H - キノリン - 2 - オン及び 208 mg (1.2 mmol) の 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミンを、1 mL のイソプロパノールと組み合わせ及びマイクロ波で計 1 時間 135 で照射した。次いで、反応混合物を、沈殿物が、形成されるとき、酢酸エチル及び 0.5 モルの酒石酸と組み合わせた。有機相を、廃棄し及び、固体及び水性相を、ジクロロメタン/メタノールを用いて抽出した。組み合わせた有機相を、蒸発し及び 8 mL の酢酸エチルと組み合わせた。不溶性固体を、吸引ろ過し及び乾燥した。収量 : 130 mg (54%) 。

30

b) 7 - ヒドロキシ - 5 - { 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 } - 1 H - キノリン - 2 - オン

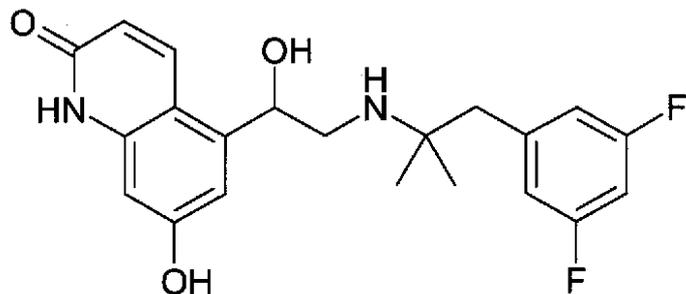
128 mg (0.27 mmol) の 7 - ベンジルオキシ - 5 - { 1 - ヒドロキシ - 2 - [2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミノ] - エチル } - 1 H - キノリン - 2 - オンを、12 mL のメタノールにおいて溶解し及び触媒として炭上のパラジウムを用いて水素化した。反応混合物を、セライトを通してろ過し、メタノールで溶離し及びろ液を、溶剤から除去した。収量 : 65 mg (63%) ; $R_f = 0.25$ (シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア = 18 : 2 : 1) 。

40

【0061】

実施例 6 : 5 - { 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 } - 7 - ヒドロキシ - 1 H - キノリン - 2 - オン

【化35】

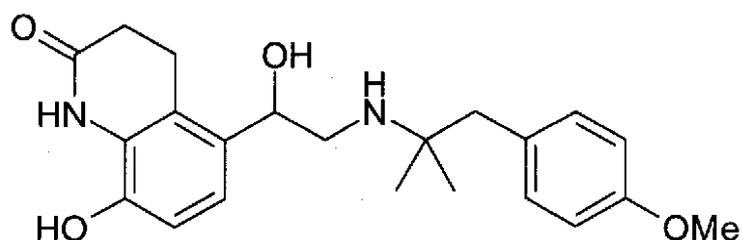


10

【0062】

実施例7：7-ヒドロキシ-5-{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}-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン

【化36】

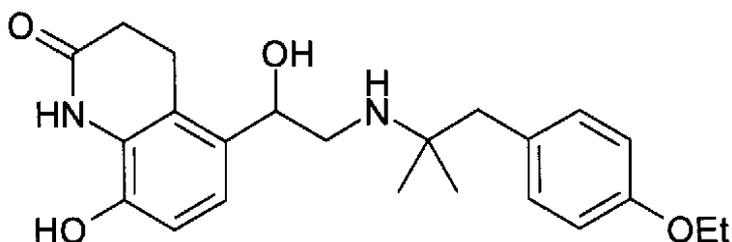


20

【0063】

実施例8：5-{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}-7-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン

【化37】

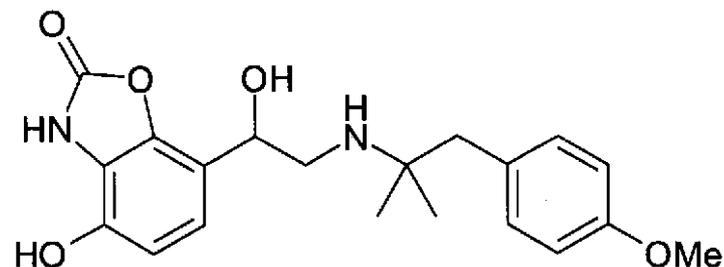


30

【0064】

実施例9：4-ヒドロキシ-7-{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}-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン

【化38】



40

【0065】

8 mLのエタノール中の172 mg (0.5 mmol)の4-ベンジルオキシ-7-(2-エトキシ-1,2-ジヒドロキシ-エチル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン

50

及び90mg(0.5mmol)の2-(4-メトキシ-フェニル)-1,1-ジメチル-エチルアミンを、90分間80℃で攪拌した。周囲温度に冷却後、19mg(0.5mmol)の水素化ホウ素ナトリウムを、添加した。混合物を、更に2時間攪拌し、1N塩酸で酸性化し、10分間攪拌し及び炭酸カリウム溶液でアルカリを製造した。混合物を、40mLの酢酸エチルと組み合わせ及び珪藻土を通してろ過した。ろ液を、蒸発し及び残りを、クロマトグラフィ(0.1%トリフルオロ酢酸での逆相、アセトニトリル/水の勾配)により精製した。従って得られるベンジルエーテルを、5mLのエタノールにおいて溶解し及び炭上のパラジウム(10%)の存在下で2.5bar水素ガス圧力で水素化した。次いで、触媒を、分離し及びろ液を、溶剤から除去した。

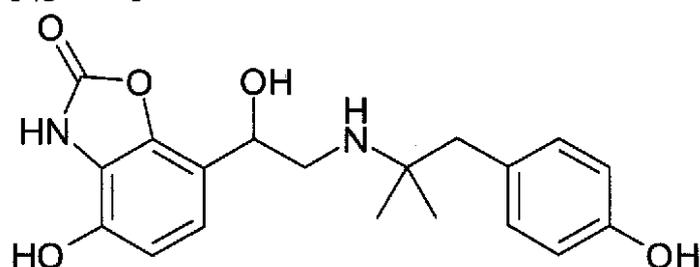
収量: 20mg(8%、トリフルオロ酢酸)、質量分析[M+H]⁺ = 373。

10

【0066】

実施例10: 4-ヒドロキシ-7-{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}-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン

【化39】



20

【0067】

化合物を、実施例9と同じように172mg(0.5mmol)の4-ベンジルオキシ-7-(2-エトキシ-1,2-ジヒドロキシ-エチル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン及び83mg(0.5mmol)の4-(2-アミノ-2-メチル-プロピル)-フェノールから製造した。

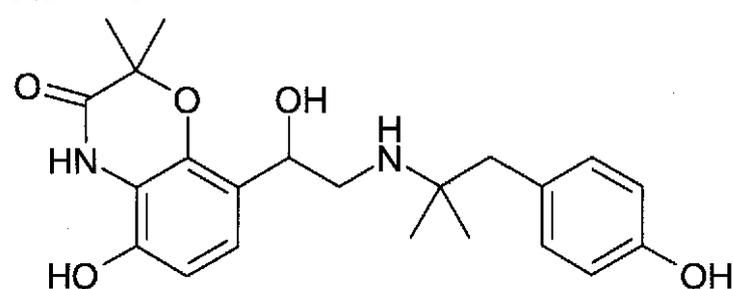
収量: 29mg(12%、トリフルオロ酢酸); 質量分析[M+H]⁺ = 359。

30

【0068】

実施例11: 5-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}-2,2-ジメチル-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

【化40】

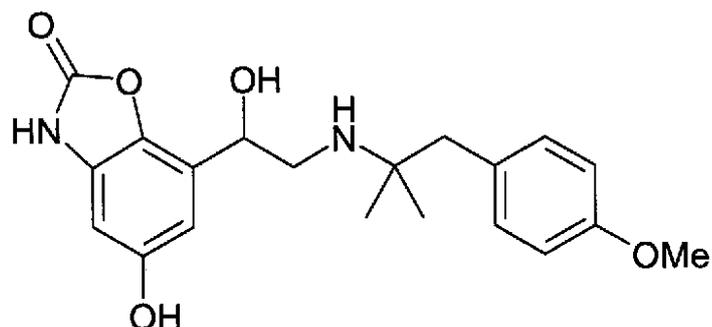


40

【0069】

実施例12: 5-ヒドロキシ-7-{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}-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン

【化41】



10

【0070】

172 mg (0.5 mmol) の 5 - ベンジルオキシ - 7 - (2 - エトキシ - 2 - ヒドロキシ - アセチル) - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン及び 90 mg (0.5 mmol) の 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1, 1 - ジメチル - エチルアミンから、実施例 9 について記載される方法と同じように得た。

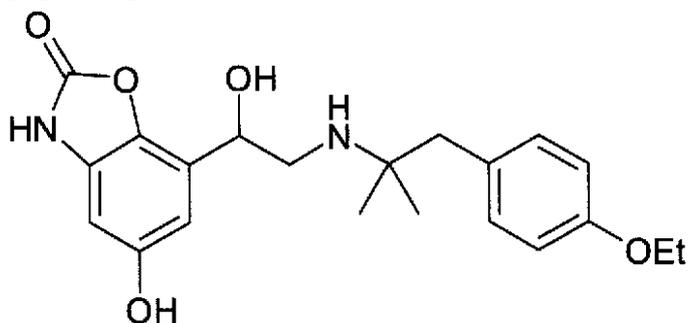
収量：88 mg (36%、トリフルオロ酢酸)；質量分析 $[M + H]^+ = 373$ 。

【0071】

実施例 13：7 - { 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 } - 5 - ヒドロキシ - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン

20

【化42】



30

【0072】

172 mg (0.5 mmol) の 5 - ベンジルオキシ - 7 - (2 - エトキシ - 2 - ヒドロキシ - アセチル) - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン及び 97 mg (0.5 mmol) の 2 - (4 - エトキシ - フェニル) - 1, 1 - ジメチル - エチルアミンから、実施例 9 について記載される方法と同じように製造した。

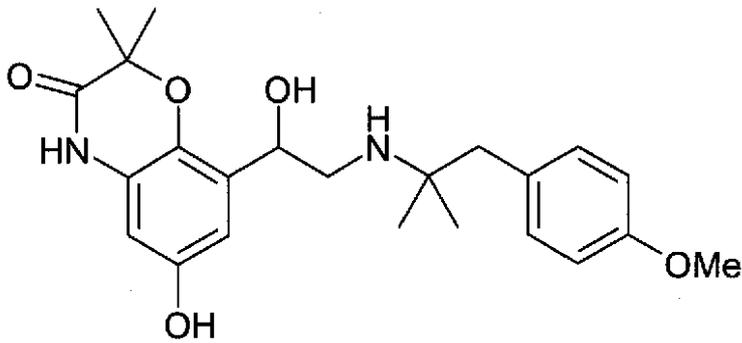
収量：41 mg (16%、トリフルオロ酢酸)；質量分析 $[M + H]^+ = 387$ 。

【0073】

実施例 14：6 - 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 } - 2, 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 3 - オン

40

【化 4 3】



10

【0074】

385 mg (1 mmol) の 6 - ベンジルオキシ - 8 - (2 - エトキシ - 2 - ヒドロキシ) - 2 , 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン及び 179 mg (1 mmol) 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミンを、5 mL のテトラヒドロフランにおいて 30 分間 50 で攪拌した。混合物を、0 に冷却し及びテトラヒドロフラン中の 1 . 5 mL の 2 モルの水素化ホウ素リチウム溶液と組み合わせた。混合物を、30 分間 0 で攪拌し及び次いで 10 mL のジクロロメタン及び 3 mL の水を、添加した。混合物を、1 時間周囲温度で攪拌し及び多孔質珪藻土を通してろ過し、ジクロロメタンで溶離した。ろ液を、蒸発し及び残りを、クロマトグラフィ (0 . 1 % トリフルオロ酢酸で逆相、アセトニトリル / 水の勾配) により精製した。従って得られるベンジルエーテルを、メタノールにおいて溶解し及び触媒として炭上のパラジウム (10 %) を用いて 2 . 5 bar 水素ガス圧力及び周囲温度で水素化した。触媒を、分離し、溶剤を、蒸留し及び残りを、クロマトグラフィにより精製した。

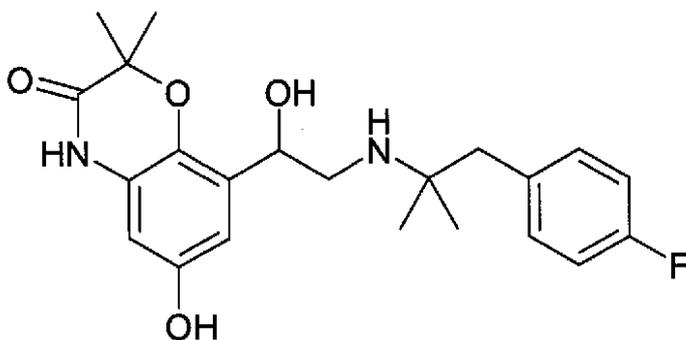
20

収量 : 144 mg (27 % 、トリフルオロ酢酸) ; 質量分析 $[M + H]^+ = 415$ 。

【0075】

実施例 15 : 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 - 2 , 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン

【化 4 4】



30

40

【0076】

a) 6 - ベンジルオキシ - 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 } - 2 , 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン

385 mg (1 mmol) の 6 - ベンジルオキシ - 8 - (2 - エトキシ - 2 - ヒドロキシ - アセチル) - 2 , 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン及び 167 mg (1 mmol) の 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 1 - ジメチル - エチルアミンを、反応させ及び実施例 14 と同じように作り上げた。しかしながら、得られるベンジルエーテルを、シリカゲルカラムでのクロマトグラフィにかけた (ジクロロメタン / メタノールの勾配) 。

50

収量：290 mg (59%) ; 質量分析 $[M + H]^+ = 493$ 。

【0077】

b) 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 - 2, 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 3 - オン

280 mg (0.57 mmol) の 6 - ベンジルオキシ - 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} - 2, 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 3 - オンを、7 mL のメタノールにおいて溶解し及び炭上のパラジウム (10%) を用いて周囲温度で水素化した。次いで、触媒を、分離し及びろ液を、溶剤から除去した。残りを、ジクロロメタンにおいて溶解し及びメタノール/水の添加により沈殿した。白色固体。

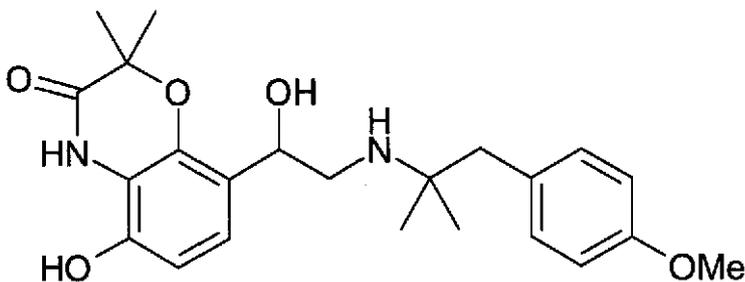
10

収量：90 mg (39%) ; 質量分析 $[M + H]^+ = 401$ 。

【0078】

実施例 16 : 5 - 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} - 2, 2 - ジエチル - 4 H - ベンゾ[1, 4]オキサゾン - 3 - オン

【化 45】



20

【0079】

a) 5 - ベンジルオキシ - 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} - 2, 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 3 - オン

10.1 g (26 mmol) の 5 - ベンジルオキシ - 8 - (2 - エトキシ - 2 - ヒドロキシ - アセチル) - 2, 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 3 - オン及び 4 g (22 mmol) の 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1, 1 - ジメチル - エチルアミンを、100 mL のエタノールにおいて 2 時間 60 ~ 70 で攪拌した。いくつかの溶剤を蒸留した後、固体は、冷却中沈殿し及びこれを、吸引ろ過し及びエタノール及びジエチルエーテルで洗浄した。

30

収量：8.7 g (78%) 融解範囲 = 138 ~ 140 。

【0080】

b) 5 - ベンジルオキシ - 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} - 2, 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ[1, 4]オキサゾン - 3 - オン

40

0.6 g の水素化ホウ素ナトリウムを、周囲温度で 80 mL のエタノール中の 8.6 g (17 mmol) の 5 - ベンジルオキシ - 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} - 2, 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ[1, 4]オキサジン - 3 - オンの溶液に添加し及び混合物を、1 時間攪拌した。反応混合物を、20 mL のアセトンと組み合わせ、30 分間攪拌し、50 mL の水で希釈し及び氷酢酸で酸性化した。有機溶剤を、蒸留した後、酢酸エチルを、水性残留物に添加した。それを、濃縮物塩酸で酸性化し及びジエチルエーテルで希釈した。塩酸塩として沈殿した製品を、吸引ろ過し及びアセトン及びジエチルエーテルで洗浄した。収量：8.4 g (91%、塩酸塩) ; 融解範囲 = 215 ~ 218 。

【0081】

50

c) 5 - ベンジルオキシ - 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 } - 2 , 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン

7 . 3 g (1 4 m m o l) の 5 - ベンジルオキシ - 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 } - 2 , 2 - ジメチル - 4 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オン塩酸塩を、1 2 5 m L のメタノールにおいて触媒として炭上のパラジウムを用いて水素化した。触媒を、分離し及び溶剤を、実質的に蒸留した。アセトンに、添加し沈殿した固体を、ろ過し及びアセトン及びジエチルエーテルで洗浄した。

収量：5 . 4 g (8 9 % 、塩酸塩) ; 融解範囲 = 2 0 0 (分解) 。

式 1 の化合物を投与するために適切な製剤として、タブレット、カプセル、座薬、溶液、粉末などが挙げられる。医薬的に活性な化合物の割合は、全組成物の 0 . 0 5 ~ 9 0 重量 % 、好ましくは 0 . 1 ~ 5 0 重量 % の範囲であるべきである。適切なタブレットは、例えば既知の賦形剤を有する活性物質、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、錠剤分化物質例えばとうもろこしでんぷん又はアルギン酸、結合剤例えばでんぷん又はゼラチン、潤滑剤例えばステアリン酸マグネシウム又はタルク及び / 又は遅延放散のための薬剤例えばカルボキシメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース又は酢酸ポリビニルを混合することにより得ることができる。タブレットはまた、いくつかの層を含み得る。

【 0 0 8 2 】

コートタブレットは、従って、タブレットコーティングのために通常使用される物質、例えばコリドン又はシェラック、アラビアゴム、タルク、二酸化チタニウム又は糖を有するタブレットと同じように製造される核をコーティングすることにより製造することができる。遅延放散を達成又は不適合を防止するために、核はまた、多くの層から成り得る。同様に、タブレットコーティングは、できる限りタブレットについての上記の賦形剤を使用して、遅延放散を達成するために多くの層から成り得る。

本発明による活性物質又は活性物質の組み合わせを含むシロップ又はエリキシル剤は、更に甘味料例えばサッカリン、チクロ、グリセロール又は糖及びフレーバーエンハンサー例えばフレーバリング (flavouring) 例えばバニリン又はオレンジ抽出物を含んでもよい。それらはまた、サスペンションアジュバント又は増粘剤例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、湿潤剤例えば酸化エチレンを有する脂肪酸アルコールの凝縮製品、又は防腐剤例えば p - ヒドロキシベンゾエートを含んでもよい。

溶液は、通常の方法において、例えば等張剤、防腐剤例えば p - ヒドロキシベンゾエート、又は安定剤例えばエチレンジアミン四酢酸のアルカリ金属塩の添加をとめない、場合により乳化剤及び / 又は分散剤を使用して製造されるが、水が、希釈剤として使用される場合、例えば有機溶剤をまた、場合により溶媒剤又は溶解補助として使用し、及び注射バイアル又はアンプル、又は注入ボトル内に移送することができる。

【 0 0 8 3 】

1 又はそれより多く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、例えば不活性キャリア例えばラクトース又はソルビトールを有する活性物質を混合すること及びそれらをゼラチンカプセル内にパックすることにより製造することができる。

適切な座薬は、例えばこの目的のために提供されるキャリア例えば天然脂肪又はポリエチレングリコール又はそれらの誘導體で混合することにより製造することができる。

使用され得る賦形剤は、例えば水、医薬的に許容可能な有機溶剤例えばパラフィン (例えば石油留分)、植物油 (例えばラッカセイ又はごま油)、モノ - 又は多官能アルコール (例えばエタノール又はグリセロール)、キャリア例えば天然鉱物粉末 (例えばカオリン、粘土、タルク、チョーク)、合成鉱物粉末 (例えば高分散ケイ酸及びシリケート)、糖 (例えば甘蔗糖、ラクトース及びグルコース)、乳化剤 (例えば亜硫酸パルプ廃液、メチルセルロース、でんぷん及びポリビニルピロリドン) 及び潤滑剤 (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を含む)。

10

20

30

40

50

【0084】

経口投与のために、タブレットは、もちろん、上記のキャリヤは別として、種々の添加剤例えばでんぷん好ましくはじゃがいもでんぷん、ゼラチンなどと一緒に、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ジカルシウムを含んでいてもよい。更に、潤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は、タブレットティングプロセスのために同時に使用することができる。水性サスペンションのケースにおいて、活性物質は、上記の賦形剤に加えて、種々のフレーバーエンハンサー又は着色剤と組み合わせることができる。

式1の化合物が、呼吸器の病気の治療のために、本発明に従って好ましいとして、使用される場合、特に、吸入により投与され得る製剤又は医薬的配合物を使用することが好ましい。吸入のために適切な配合物は、吸入可能粉末、噴射被動定量エアロゾル又は噴射のない吸入可能溶液を含む。本発明の範囲内で、用語、噴射のない吸入可能溶液としてまた、濃縮物又は殺菌したすぐに使用できる吸入可能溶液が挙げられる。本発明の範囲内で使用され得る配合物は、次の部分の明細書において詳細に記載される。

本発明に従って使用され得る吸入可能な粉末は、それら自身で又は適切な生理学的に許容可能な賦形剤との混合におけるいずれかで1を含み得る。

【0085】

活性物質1が、生理学的に許容可能な賦形剤との混合において存在する場合、以下の生理学的に許容可能な賦形剤を使用して、本発明のこれらの吸入可能な粉末を製造することができる：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-及び多糖類（例えばデキストラン）、多価アルコール（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混合物。好ましくは、モノ-又は二糖類を使用するが、ラクトース又はグルコースの使用が、特に、排他的でないが、それらの水和物の形態において、好ましい。発明の目的のために、ラクトースは、特に好ましい賦形剤であるが、ラクトース-水和物が、最も特に好ましい。

【0086】

本発明による吸入可能な粉末の範囲内で、賦形剤は、250 μm まで、好ましくは10 ~ 150 μm 、最も好ましくは15 ~ 80 μm の間の最大平均粒子サイズを有する。いくつかのケースにおいて、1 ~ 9 μm の平均粒子サイズを有する微細な賦形剤留分を、上記の賦形剤に添加するのがふさわしいと思われるかもしれない。これらの微細な賦形剤をまた、上文に挙げられる、起こり得る賦形剤のグループから選択する。最終的に、本発明による吸入可能な粉末を製造するために、0.5 ~ 10 μm 、より好ましくは1 ~ 5 μm の平均粒子サイズを好ましくは有する微細な活性物質1を、賦形剤混合物に添加することによる、本発明の吸入可能な粉末を製造するためのプロセスは、先行の当該技術分野において知られている。

本発明による吸入可能な粉末は、先行技術より知られる吸入器を用いて投与することができる。

本発明による吸入エアロゾル含有噴射ガスは、噴射ガスにおいて又は分散形態において溶解される化合物1を含み得る。吸入エアロゾルを製造するために使用され得る噴射ガスは、先行技術より知られる。適切な噴射ガスは、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ゲン化炭化水素例えばメタン、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から選択される。上記の噴射ガスは、それら自身で又は混合物において使用することができる。特に好ましい噴射ガスは、TG134a及びTG227及びそれらの混合物から選択されるハロゲン化アルカン誘導体である。

【0087】

噴射被動吸入エアロゾルはまた、他の成分例えば共溶剤、安定剤、界面活性剤、抗酸化剤、潤滑剤及びpH調整剤を含んでいてもよい。すべてのこれらの成分は、当該技術分野において知られている。

上記の本発明による噴射被動吸入エアロゾルは、当該技術分野において知られる吸入器

10

20

30

40

50

(M D I s = 定量吸入器) を用いて投与することができる。

更に、本発明による活性物質 1 は、噴射のない吸入可能溶液及びサスペンションの形態において投与することができる。使用される溶剤は、水性又はアルコール、好ましくはエタノール溶液であってもよい。溶剤は、それ自身上の水又は水及びエタノールの混合物であり得る。水と比較してエタノールの相対的比率は、制限されないが、最大は、好ましくは容量 70 % まで、より好ましくは容量 60 % まで及び最も好ましくは容量 30 % までである。容量の残りは、水から成る。1 を含む溶液又はサスペンションを、2 ~ 7、好ましくは 2 ~ 5 の pH に、適切な酸を用いて調節する。pH を、無機又は有機酸から選択される酸を用いて調節することができる。特に適切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。特に適切な有機酸の例として、アスコルビン酸、クエン酸、りんご酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、酢酸、ギ酸及び / 又はプロピオン酸などが挙げられる。好ましい無機酸は、塩酸及び硫酸である。活性物質の 1 つを有する酸付加塩をすでに形成している酸を使用することがまた、可能である。有機酸は、アスコルビン酸、フマル酸及びクエン酸が、好ましい。所望なら、上の酸の混合物を、特にそれらの酸性性質に加えて他の特性を有する酸、例えばフレーバリング、抗酸化剤又は錯化剤例えばクエン酸又はアスコルビン酸のケースにおいて、使用することができる。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。

10

【 0 0 8 8 】

所望なら、エドト酸 (E D T A) 又はそれらの既知の塩の 1 つ、ナトリウムエドト酸塩の添加を、安定剤又は錯化剤として、これらの配合物において除くことができる。他の実施態様は、この化合物又はこれらの化合物を含んでいてもよい。好ましい実施態様において、ナトリウムエドト酸塩をベースとする含量は、100 mg / 100 ml 未満、好ましくは 50 mg / 100 ml 未満、より好ましくは 20 mg / 100 ml 未満である。通常、ナトリウムエドト酸の含量が 0 から 10 mg / 100 ml である吸入可能溶液が、好ましい。

20

共溶剤及び / 又は他の賦形剤は、噴射のない吸入可能な溶液に添加することができる。好ましい共溶剤は、ヒドロキシ基又は他の極性郡、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を含むものである。この文脈における用語、賦形剤及び添加剤は、活性物質ではないいくつかの薬理的に許容可能な物質を示すが、それは、活性物質配合物の定性的性質を改良するために、生理学的に適切な溶剤において活性物質を用いて明確に表すことができる。好ましくは、これらの物質は、薬理学的効果を、又は所望な治療に関連して、ふさわしい又は少なくとも所望な薬理学的効果を、有さない。賦形剤及び添加剤は、例えば界面活性剤、例えば大豆レシチン、オレイン酸、ソルピタンエステル、例えばポリソルベート、ポリビニルピロリドン、他の安定剤、錯化剤、抗酸化剤及び / 又は防腐剤 (最終医薬的配合物の貯蔵期間を保障又は延長する)、フレーバリング、ビタミン及び / 又は当該技術分野において知られる他の添加剤を含む。添加剤はまた、薬理的に許容可能な塩例えば塩化ナトリウムを等張剤として含む。

30

【 0 0 8 9 】

好ましい賦形剤は、抗酸化剤たとえばアスコルビン酸を含み、例えばただし、それを、すでに、使用しないで、pH、ビタミン A、ビタミン E、トコフェロール及び同様のビタミン及び人体において発生するプロビタミンを調整している。

40

防腐剤を、使用して、病原体を有する汚染から配合物を保護することができる。適切な防腐剤は、当該技術分野において知られるもの、特に、先行技術より知られる濃縮物における、塩化セチルピリジウム、塩化ベンザルコニウム又は安息香酸又はベンゾエート例えば安息香酸ナトリウムである。上記の防腐剤は、好ましくは 50 mg / 100 ml まで、より好ましくは 5 ~ 20 mg / 100 ml の間の濃度において存在する。

好ましい配合物は、溶剤水及び活性物質 1 に加えて、塩化ベンザルコニウム及びナトリウムエドト酸塩のみを含む。別の好ましい実施態様において、ナトリウムエドト酸塩は、

50

存在しない。

本発明による化合物の用量は、必然的に高く、投与方法及び治療されている病気に依存する。吸入により投与される場合、式1の化合物は、 μg の範囲における用量でさえ、高い有効性により特徴付けられる。式1の化合物はまた、 μg の範囲より上で効果的に使用することができる。用量は、次いで、例えばミリグラムの範囲であってもよい。

【0090】

別の態様において、本発明は、上記の医薬的配合物に関し、それらは、式1の化合物、例えば、吸入により使用するための特に好ましい上記の医薬的配合物を含むことにおいて特徴付けられる。

以下の配合物の例は、その範囲を制限することなく本発明を説明する：

10

A) アンブル溶液

式1の活性物質	25mg
塩化ナトリウム	50mg
注射用蒸留水	5ml

活性物質を、水において、それ自身のpHで又は場合によりpH5.5~6.5で溶解し及び塩化ナトリウムを、添加して、それを等張にした。得られた溶液を、ろ過しピロゲンから離し及びろ液を、アンブル内に無菌状態で移送し、それを、次いで、殺菌し及び融解によりシールした。アンブルは、5mg、25mg及び50mgの活性物質を含んだ。

20

【0091】

B) 定量エアロゾル(サスペンション)

式1の活性物質	0.03質量%
三オレイン酸ソルビトラン	0.6質量%
HFA134A:HFA227 2:1	99.37質量%

サスペンションを、計量値を有する従来のエアロゾル容器内に注いだ。好ましくは、50 μl のサスペンションを、一吹きで供給した。活性物質はまた、所望なら、高投与量において供給することができる。

30

C) 定量エアロゾル(溶液)

式1の活性物質	0.03質量%
エタノール吸収	20質量%
水性HCl 0.01mol/l	2.0質量%
HFA134A	77.97質量%

溶液を、個々の構成物質を混合することにより従来の方法において製造した。

【0092】

D) 吸引可能な粉末

式1の活性物質	80 μg
ラクトース水和物 ad	10mg

40

吸入可能粉末を、個々の構成物質を混合することにより従来の方法において製造した。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/EP2005/005027
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D215/26 C07D215/22 C07D263/58 C07D265/36 A61K31/4704 A61P11/00		
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) IPC 7 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, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/016601 A1 (NOVARTIS AG, SWITZ.; NOVARTIS PHARMA GMBH) 26 February 2004 (2004-02-26) abstract page 45 - page 46; examples 11,21 page 59; examples 147,148 claims ----- -/--	1-14
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 25 July 2005		Date of mailing of the international search report 03/08/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Stix-Malaun, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/EP2005/005027

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DEYRUP M D ET AL: "STRUCTURE-AFFINITY PROFILE OF 8-HYDROXYCARBOSTYRIL-BASED AGONISTS THAT DISSOCIATE SLOWLY FROM THE BETA2-ADRENOCEPTOR" NAUNYN-SCHMIEDEBERG'S ARCHIVES OF PHARMACOLOGY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 359, no. 3, 1999, pages 168-177, XP001199515 ISSN: 0028-1298 abstract page 172; example 11a -----	1-14
X	US 4 894 219 A (BAKER, STEPHEN P. ET AL) 16 January 1990 (1990-01-16) abstract figure 1; examples 10,11 claims -----	1-14
X	US 4 460 581 A (SCHROMM, KURT ET AL) 17 July 1984 (1984-07-17) cited in the application abstract column 11 - column 12; example 26; table II column 15 - column 16; examples 42,43; table III claims -----	1-14
X	DE 31 34 590 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM K.-G., FED. REP. GER.) 10 March 1983 (1983-03-10) abstract page 32; example 4 page 39; examples 7,8 claims -----	1-14
X	YOSHIZAKI, SHIRO ET AL: "Sympathomimetic amines having a 3,4-dihydrocarbostyryl nucleus" CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN , 26(5), 1611-14 CODEN: CPBTAL; ISSN: 0009-2363, 1978, XP009034840 abstract page 1611 page 1612; example 1e -----	1-14
X	DE 26 58 544 A (OTSUKA PHARMA CO LTD) 13 April 1978 (1978-04-13) page 13 page 47; example 15 claims -----	1-14

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/EP2005/005027

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; NAKAGAWA, KAZUYUKI ET AL: "5-(1-Hydroxy-2-aminoalkyl)carbostyrils and their pharmaceutical compositions" XP002300110 retrieved from STN Database accession no. 1977:453105 abstract & JP 51 128982 A2 (HIGUCHI, YOSHINARI, JAPAN) 10 November 1976 (1976-11-10) -----	1-14
X	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; YOSHIZAKI, SHIRO ET AL: "Carbostyril derivatives" XP002300111 retrieved from STN Database accession no. 1977:453102 abstract & JP 52 000283 A2 (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN) 5 January 1977 (1977-01-05) -----	1-14
X	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; NAKAGAWA, KAZUYUKI ET AL: "Carbostyril derivatives" XP002300112 retrieved from STN Database accession no. 1977:405825 abstract & JP 51 141880 A2 (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN) 7 December 1976 (1976-12-07) -----	1-14
X	YOSHIZAKI, SHIRO ET AL: "Sympathomimetic amines having a carbostyril nucleus" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 19(9), 1138-42 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1976, XP002291187 abstract page 1140; example 24; table III -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP2005/005027

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004016601 A1	26-02-2004	AU 2003255400 A1 CA 2493765 A1 EP 1529038 A1	03-03-2004 26-02-2004 11-05-2005
US 4894219 A	16-01-1990	NONE	
US 4460581 A	17-07-1984	PH 21222 A	21-08-1987
DE 3134590 A1	10-03-1983	AR 231976 A1 AR 231977 A1 AT 16703 T AU 553589 B2 AU 8787482 A CA 1180012 A1 CS 236679 B2 DD 204477 A5 DE 3267702 D1 DK 389082 A ,B, EP 0073505 A1 ES 8308318 A1 ES 8402279 A1 ES 8405778 A1 FI 822985 A ,B, GB 2106105 A ,B, GR 77275 A1 HU 186112 B IE 53615 B1 JP 1639639 C JP 3005392 B JP 58052278 A KR 8900380 B1 NO 822932 A ,B, NZ 201777 A PL 238077 A1 PT 75478 A SU 1149876 A3 YU 194982 A1 ZA 8206349 A	30-04-1985 30-04-1985 15-12-1985 24-07-1986 10-03-1983 25-12-1984 15-05-1985 30-11-1983 09-01-1986 02-03-1983 09-03-1983 16-11-1983 16-04-1984 01-10-1984 02-03-1983 07-04-1983 11-09-1984 28-06-1985 21-12-1988 18-02-1992 25-01-1991 28-03-1983 15-03-1989 02-03-1983 30-08-1985 09-04-1984 01-09-1982 07-04-1985 31-12-1984 25-04-1984
DE 2658544 A	13-04-1978	JP 1288466 C JP 53046983 A JP 60009713 B AU 2085576 A BE 849794 A1 CA 1074801 A1 CH 618431 A5 DE 2658544 A1 FR 2378521 A1 GB 1540628 A NL 7614329 A ,B, SE 434395 B SE 7614539 A US 4223137 A	14-11-1985 27-04-1978 12-03-1985 06-04-1978 15-04-1977 01-04-1980 31-07-1980 13-04-1978 25-08-1978 14-02-1979 11-04-1978 23-07-1984 09-04-1978 16-09-1980
JP 51128982 A2	10-11-1976	JP 1304078 C JP 51128982 A JP 60026784 B JP 1376213 C	28-02-1986 10-11-1976 25-06-1985 22-04-1987

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/005027

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
JP 51128982	A2	JP 60120864 A	28-06-1985		
		JP 61039288 B	03-09-1986		
		JP 1355286 C	24-12-1986		
		JP 60120865 A	28-06-1985		
		JP 61017826 B	09-05-1986		
		JP 1376214 C	22-04-1987		
		JP 60120866 A	28-06-1985		
		JP 61039306 B	03-09-1986		
		JP 1355287 C	24-12-1986		
		JP 60120867 A	28-06-1985		
		JP 61017827 B	09-05-1986		
		JP 52000283	A2	JP 1348263 C	13-11-1986
				JP 52000283 A	05-01-1977
JP 61013471 B	14-04-1986				
JP 51141880	A2	JP 1231450 C	26-09-1984		
		JP 51141880 A	07-12-1976		
		JP 59007704 B	20-02-1984		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

 Internationales Aktenzeichen
 PCT/EP2005/005027

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
IPK 7	C07D215/26 A61P11/00	C07D215/22 C07D263/58 C07D265/36 A61K31/4704
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)		
IPK 7 C07D A61K A61P		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2004/016601 A1 (NOVARTIS AG, SWITZ.; NOVARTIS PHARMA GMBH) 26. Februar 2004 (2004-02-26) Zusammenfassung Seite 45 - Seite 46; Beispiele 11,21 Seite 59; Beispiele 147,148 Ansprüche ----- -/--	1-14
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgestellt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
25. Juli 2005		03/08/2005
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Stix-Malaun, E

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/005027

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DEYRUP M D ET AL: "STRUCTURE-AFFINITY PROFILE OF 8-HYDROXYCARBOSTYRIL-BASED AGONISTS THAT DISSOCIATE SLOWLY FROM THE BETA2-ADRENOCEPTOR" NAUNYN-SCHMIEDEBERG'S ARCHIVES OF PHARMACOLOGY, SPRINGER, BERLIN, DE, Bd. 359, Nr. 3, 1999, Seiten 168-177, XP001199515 ISSN: 0028-1298 Zusammenfassung Seite 172; Beispiel 11a	1-14
X	US 4 894 219 A (BAKER, STEPHEN P. ET AL) 16. Januar 1990 (1990-01-16) Zusammenfassung Abbildung 1; Beispiele 10,11 Ansprüche	1-14
X	US 4 460 581 A (SCHROMM, KURT ET AL) 17. Juli 1984 (1984-07-17) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Spalte 11 - Spalte 12; Beispiel 26; Tabelle II Spalte 15 - Spalte 16; Beispiele 42,43; Tabelle III Ansprüche	1-14
X	DE 31 34 590 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM K.-G., FED. REP. GER.) 10. März 1983 (1983-03-10) Zusammenfassung Seite 32; Beispiel 4 Seite 39; Beispiele 7,8 Ansprüche	1-14
X	YOSHIZAKI, SHIRO ET AL: "Sympathomimetic amines having a 3,4-dihydrocarbostyryl nucleus" CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, 26(5), 1611-14 CODEN: CPBTAL; ISSN: 0009-2363, 1978, XP009034840 Zusammenfassung Seite 1611 Seite 1612; Beispiel 1e	1-14
X	DE 26 58 544 A (OTSUKA PHARMA CO LTD) 13. April 1978 (1978-04-13) Seite 13 Seite 47; Beispiel 15 Ansprüche	1-14

-/--

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/005027

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; NAKAGAWA, KAZUYUKI ET AL: "5-(1-Hydroxy-2-aminoalkyl)carbostyrils and their pharmaceutical compositions" XPO02300110 gefunden im STN Database accession no. 1977:453105 Zusammenfassung & JP 51 128982 A2 (HIGUCHI, YOSHINARI, JAPAN) 10. November 1976 (1976-11-10)</p>	1-14
X	<p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; YOSHIZAKI, SHIRO ET AL: "Carbostyril derivatives" XPO02300111 gefunden im STN Database accession no. 1977:453102 Zusammenfassung & JP 52 000283 A2 (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN) 5. Januar 1977 (1977-01-05)</p>	1-14
X	<p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; NAKAGAWA, KAZUYUKI ET AL: "Carbostyril derivatives" XPO02300112 gefunden im STN Database accession no. 1977:405825 Zusammenfassung & JP 51 141880 A2 (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN) 7. Dezember 1976 (1976-12-07)</p>	1-14
X	<p>YOSHIZAKI, SHIRO ET AL: "Sympathomimetic amines having a carbostyril nucleus" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 19(9), 1138-42 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1976, XPO02291187 Zusammenfassung Seite 1140; Beispiel 24; Tabelle III</p>	1-14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/005027

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2004016601 A1	26-02-2004	AU 2003255400 A1	03-03-2004
		CA 2493765 A1	26-02-2004
		EP 1529038 A1	11-05-2005
US 4894219 A	16-01-1990	KEINE	
US 4460581 A	17-07-1984	PH 21222 A	21-08-1987
DE 3134590 A1	10-03-1983	AR 231976 A1	30-04-1985
		AR 231977 A1	30-04-1985
		AT 16703 T	15-12-1985
		AU 553589 B2	24-07-1986
		AU 8787482 A	10-03-1983
		CA 1180012 A1	25-12-1984
		CS 236679 B2	15-05-1985
		DD 204477 A5	30-11-1983
		DE 3267702 D1	09-01-1986
		DK 389082 A , B,	02-03-1983
		EP 0073505 A1	09-03-1983
		ES 8308318 A1	16-11-1983
		ES 8402279 A1	16-04-1984
		ES 8405778 A1	01-10-1984
		FI 822985 A , B,	02-03-1983
		GB 2106105 A , B	07-04-1983
		GR 77275 A1	11-09-1984
		HU 186112 B	28-06-1985
		IE 53615 B1	21-12-1988
		JP 1639639 C	18-02-1992
		JP 3005392 B	25-01-1991
		JP 58052278 A	28-03-1983
		KR 8900380 B1	15-03-1989
		NO 822932 A , B,	02-03-1983
		NZ 201777 A	30-08-1985
		PL 238077 A1	09-04-1984
		PT 75478 A	01-09-1982
SU 1149876 A3	07-04-1985		
YU 194982 A1	31-12-1984		
ZA 8206349 A	25-04-1984		
DE 2658544 A	13-04-1978	JP 1288466 C	14-11-1985
		JP 53046983 A	27-04-1978
		JP 60009713 B	12-03-1985
		AU 2085576 A	06-04-1978
		BE 849794 A1	15-04-1977
		CA 1074801 A1	01-04-1980
		CH 618431 A5	31-07-1980
		DE 2658544 A1	13-04-1978
		FR 2378521 A1	25-08-1978
		GB 1540628 A	14-02-1979
		NL 7614329 A , B,	11-04-1978
		SE 434395 B	23-07-1984
		SE 7614539 A	09-04-1978
		US 4223137 A	16-09-1980
		JP 51128982 A2	10-11-1976
JP 51128982 A	10-11-1976		
JP 60026784 B	25-06-1985		
JP 1376213 C	22-04-1987		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/005027

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung		
JP 51128982 A2		JP 60120864 A	28-06-1985		
		JP 61039288 B	03-09-1986		
		JP 1355286 C	24-12-1986		
		JP 60120865 A	28-06-1985		
		JP 61017826 B	09-05-1986		
		JP 1376214 C	22-04-1987		
		JP 60120866 A	28-06-1985		
		JP 61039306 B	03-09-1986		
		JP 1355287 C	24-12-1986		
		JP 60120867 A	28-06-1985		
		JP 61017827 B	09-05-1986		
		JP 52000283 A2	05-01-1977	JP 1348263 C	13-11-1986
				JP 52000283 A	05-01-1977
JP 61013471 B	14-04-1986				
JP 51141880 A2	07-12-1976	JP 1231450 C	26-09-1984		
		JP 51141880 A	07-12-1976		
		JP 59007704 B	20-02-1984		

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/538 (2006.01)	A 6 1 K 31/538	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 11/08 (2006.01)	A 6 1 P 11/08	
A 6 1 P 19/04 (2006.01)	A 6 1 P 19/04	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	

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

(74) 代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72) 発明者 コネツキー インゴ

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 7 ヴァルトハウゼン ミューレルヴェーク 9

(72) 発明者 ブーイスー ティエリー

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 7 ヴァルトハウゼン ベルグラーベンヴェーク ヌンメル 2 1

(72) 発明者 ルシュテンベルガー フィリップ

スイス ツェーハー 4 0 5 6 バーゼル ムルバッハーシュトラッセ 2 7

(72) 発明者 サンタゴスティーノ マルコ

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 1 ミッテルビベラッハ オーベレ シューグレシュトラッセ 2 2

(72) 発明者 シュナップ アンドレアス

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ エシュテルブーフ 5

(72) 発明者 ヘンケ クリシュトフ

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 8 インゲルハイム テュルニールシュトラッセ 4 3

F ターム(参考) 4C031 EA11

4C056 AA01 AA02 AB01 AC02 AC03 AD03 AE03 CA15 CC01 EA04

EA06 EB01 ED03

4C086 AA01 AA02 AA03 BC28 BC70 BC74 MA01 MA04 MA13 MA17

MA43 NA14 ZA59 ZA61 ZB11 ZB13 ZB26 ZB27 ZC41