

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4555076号
(P4555076)

(45) 発行日 平成22年9月29日(2010.9.29)

(24) 登録日 平成22年7月23日(2010.7.23)

(51) Int. Cl.		F I	
CO7D 417/06	(2006.01)	CO7D 417/06	CSP
CO7D 417/14	(2006.01)	CO7D 417/14	
A61K 31/501	(2006.01)	A61K 31/501	
A61P 1/00	(2006.01)	A61P 1/00	
A61P 1/04	(2006.01)	A61P 1/04	

請求項の数 17 (全 63 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-514623 (P2004-514623)
(86) (22) 出願日	平成15年4月28日(2003.4.28)
(65) 公表番号	特表2005-530825 (P2005-530825A)
(43) 公表日	平成17年10月13日(2005.10.13)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/004434
(87) 国際公開番号	W02004/000839
(87) 国際公開日	平成15年12月31日(2003.12.31)
審査請求日	平成18年4月28日(2006.4.28)
(31) 優先権主張番号	10227269.7
(32) 優先日	平成14年6月19日(2002.6.19)
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)

(73) 特許権者	591032596
	メルク パテント ゲゼルシャフト ミツ ト ベシュレンクテル ハフツング Merck Patent Gesell schaft mit beschrae nkter Haftung ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダ ルムシュタット フランクフルター シュ トラーセ 250 Frankfurter Str. 25 0, D-64293 Darmstadt , Federal Republic o f Germany

(74) 代理人	100123788
	弁理士 宮崎 昭夫

最終頁に続く

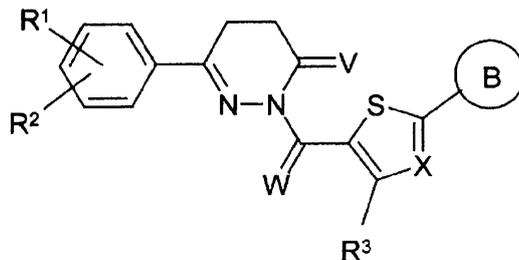
(54) 【発明の名称】 チアゾール誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I の化合物およびその溶媒和物および立体異性体ならびにあらゆる割合でのこれらの混合物

【化1】



I

10

[上式中、

R¹およびR²はそれぞれ、相互に独立に、H、OH、OR⁸、-SR⁸、-SOR⁸、-SO₂R⁸またはHalであり、あるいは、R¹およびR²は一緒になって、-OCH₂O-または-OCH₂CH₂O-であり、R³およびR^{3'}はそれぞれ、相互に独立に、H、AⁿR⁷、COAⁿR⁷、COOAⁿR⁷、CONH₂、CONHAⁿR⁷、CON(AⁿR⁷)(Aⁿ'R⁷)、CONR¹⁰Het

20

、 NH_2 、 $\text{NHA}''\text{R}^7$ 、 $\text{N}(\text{A}''\text{R}^7)(\text{A}'''\text{R}^7)$ 、 $\text{NCOA}''\text{R}^7$ または $\text{NCOOA}''\text{R}^7$ であり、

VおよびWは、酸素または水素置換基であり、ただし、VがOである場合には、Wは、H、Hであり、WがOである場合には、Vは、H、Hであり、

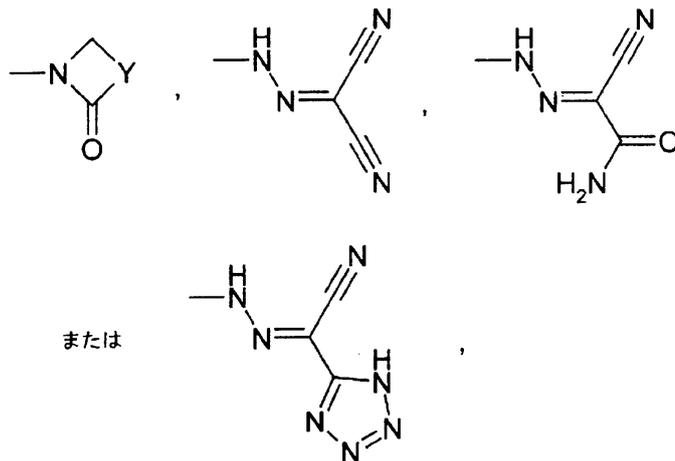
Bは、非置換であるか、 R^4 、 R^5 および/または R^6 によりモノ置換、ジ置換またはトリ置換されていてもよい芳香族同素環式または複素環式基であり、

Xは、Nまたは CR^3 であり、

R^4 、 R^5 および R^6 はそれぞれ、相互に独立に、H、 $\text{A}''\text{R}^7$ 、OH、 $\text{OA}''\text{R}^7$ 、 NO_2 、 NH_2 、 $\text{NHA}''\text{R}^7$ 、 $\text{N}(\text{A}''\text{R}^7)(\text{A}'''\text{R}^7)$ 、 $\text{NHCOA}''\text{R}^7$ 、 $\text{NHCOOA}''\text{R}^7$ 、 NHCONH_2 、 $\text{NHCONHA}''\text{R}^7$ 、 $\text{NHCON}(\text{A}''\text{R}^7)(\text{A}'''\text{R}^7)$ 、 Hal 、 COOH 、 $\text{COOA}''\text{R}^7$ 、 CONH_2 、 $\text{CONHA}''\text{R}^7$ 、 $\text{CON}(\text{A}''\text{R}^7)(\text{A}'''\text{R}^7)$

10

【化2】



20

であり、

R^7 は、H、 COOH 、 COOA 、 CONH_2 、 CONHA 、 CONAA' 、 NH_2 、 NHA 、 NAA' 、 NCOA 、 NCOOA 、OHまたはOAであり、

30

R^8 は、A、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル、4～8個の炭素原子を有するアルキレンシクロアルキルまたは2～8個の炭素原子を有するアルケニルであり、

R^9 は、1～10個の炭素原子を有するアルキル、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル、4～8個の炭素原子を有するアルキレンシクロアルキルまたは2～8個の炭素原子を有するアルケニルであり、この際、1、2または3個の CH_2 基は、O、S、SO、 SO_2 、NH、NMe、Ntにより、および/または $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基により置換されていてもよく、かつ/または1～7個のH原子は、Fおよび/またはClにより置換されていてもよく、

Yは、1～10個の炭素原子を有するアルキレンまたは2～8個の炭素原子を有するアルケニレンであり、この際、1、2または3個の CH_2 基は、O、S、SO、 SO_2 、NHまたは NR^9 基により置換されていてもよく、および/または1～7個のH原子は、Fおよび/またはClにより置換されていてもよく、

40

AおよびA'はそれぞれ、相互に独立に、1～10個の炭素原子を有するアルキルまたは2～8個の炭素原子を有するアルケニルであり、この際、1、2または3個の CH_2 基は、O、S、SO、 SO_2 、NHまたは NR^9 により置換されていてもよく、および/または1～7個のH原子は、Fおよび/またはClにより置換されていてもよいが、またはaryl(アリール)またはHetであり、

あるいは、AおよびA'は、一緒になって、2～7個の炭素原子を有するアルキレン鎖であり、この際、1、2または3個の CH_2 基は、O、S、SO、 SO_2 、NH、 NR^9 、 NCOR^9 または NCOOR^9 で置換されていてもよく、

50

A'' および A'' ' はそれぞれ、相互に独立に、存在しないか、1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキレン、2 ~ 8 個の炭素原子を有するアルケニレンまたは3 ~ 7 個の炭素原子を有するシクロアルキレンであり、この際、1、2 または 3 個の CH₂ 基は、O、S、SO、SO₂、NH または NR⁹ で置換されていてもよく、および / または 1 ~ 7 個の H 原子は、F および / または Cl で置換されていてもよく、

あるいは、A'' および A'' ' は、一緒になって、2 ~ 7 個の炭素原子を有するアルキレン鎖であり、この際、1、2 または 3 個の CH₂ 基は、O、S、SO、SO₂、NH、NR⁹、NCOR⁹ または NCOOR⁹ で置換されていてもよく、

aryl (アール) は、フェニル、ナフチル、フルオレニルまたはビフェニルであり、これらはそれぞれ、非置換であるか、Hal、R¹¹、OR¹⁰、N(R¹⁰)₂、NO₂、CN、COOR¹⁰、CON(R¹⁰)₂、NR¹⁰COR¹⁰、NR¹⁰CON(R¹⁰)₂、NR¹⁰SO₂A、COR¹⁰、SO₂N(R¹⁰)₂、S(O)_mR¹¹ によりモノ置換、ジ置換またはトリ置換されており、

R¹⁰ は、H または 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキルであり、

R¹¹ は、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキルであり、

Het は、1 から 2 個の N、O および / または S 原子を有する単環式または二環式の飽和、不飽和または芳香族複素環基であり、これらは、非置換であるか、カルボニル酸素、Hal、R¹¹、OR¹⁰、N(R¹⁰)₂、NO₂、CN、COOR¹⁰、CON(R¹⁰)₂、NR¹⁰COR¹⁰、NR¹⁰CON(R¹⁰)₂、NR¹⁰SO₂R¹¹、COR¹⁰、SO₂NR¹⁰ および / または S(O)_mR¹¹ によりモノ置換またはジ置換されていてもよく、

Hal は、F、Cl、Br または I であり、

m は、0、1 または 2 である]。

【請求項 2】

R¹ および R² はそれぞれ、相互に独立に、1、2、3、4、5 または 6 個の炭素原子を有するアルコキシである、請求項 1 に記載の化合物およびその溶媒和物および立体異性体ならびにあらゆる割合でのこれらの混合物。

【請求項 3】

R¹ および R² はそれぞれ、相互に独立に、H、メトキシ、エトキシ、ベンジルオキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、F、Cl、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシまたはシクロヘプチルオキシである、請求項 1 に記載の化合物およびその溶媒和物および立体異性体ならびにあらゆる割合でのこれらの混合物。

【請求項 4】

R¹ および R² はそれぞれ、相互に独立に、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロペンチルオキシまたは F である、請求項 1 に記載の化合物およびその溶媒和物および立体異性体ならびにあらゆる割合でのこれらの混合物。

【請求項 5】

R¹ は、4 - メトキシまたは 4 - エトキシ、

R² は、3 - メトキシ、3 - エトキシ、3 - プロポキシ、3 - イソプロポキシまたは 3 - シクロペンチルオキシである、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物およびその溶媒和物および立体異性体ならびにあらゆる割合でのこれらの混合物。

【請求項 6】

R³ は、H または A'' R⁷ である、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の化合物およびその溶媒和物および立体異性体ならびにあらゆる割合でのこれらの混合物。

【請求項 7】

X は、N または CH である、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の化合物およびその溶媒和物および立体異性体ならびにあらゆる割合でのこれらの混合物。

【請求項 8】

B は、芳香族同素環式であるか、1 または 2 個の N、O および / または S 原子を有する単環式の飽和または不飽和の複素環である、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の化合物およびその溶媒和物および立体異性体ならびにあらゆる割合でのこれらの混合物。

10

20

30

40

50

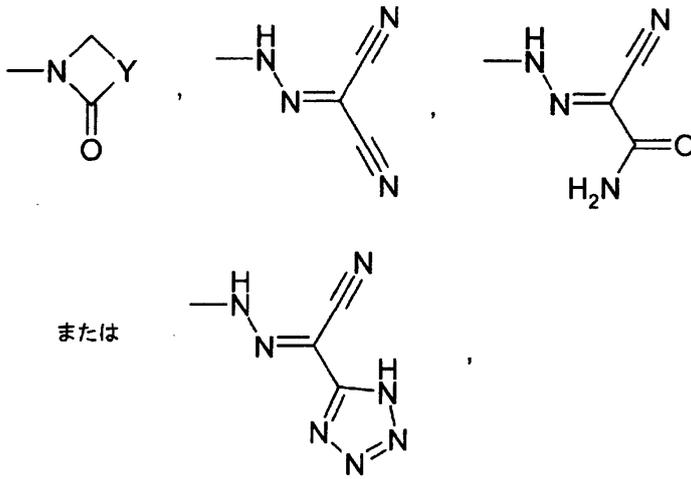
【請求項 9】

B は、フェニル、ピリジル、ピリジル N - オキシド、チエニル、フリル、ピロリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、イソオキサゾリニル、オキサゾリニル、チアゾリニル、ピラゾリニル、イミダゾリニル、ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニルまたはキノキサリニルであり、これらはそれぞれ、非置換であるか、 R^4 、 R^5 および/または R^6 によりモノ置換、ジ置換またはトリ置換されていてもよい、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物およびその溶媒和物および立体異性体ならびにあらゆる割合でのこれらの混合物。

【請求項 10】

B は、フェニル、ピリジル、ピリジル N - オキシド、チエニル、フリル、ピロリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、イソオキサゾリニル、オキサゾリニル、チアゾリニル、ピラゾリニル、イミダゾリニル、ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニルまたはキノキサリニルであり、これらはそれぞれ、非置換であるか、OH、OA、 NO_2 、 NH_2 、 $NA A'$ 、

【化 3】



によりモノ置換、ジ置換またはトリ置換されていてもよい、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の化合物およびその溶媒和物および立体異性体ならびにあらゆる割合でのこれらの混合物。

【請求項 11】

B は、非置換のピリジル、ピリジル N - オキシド、チエニルまたはピラジニルである、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の化合物およびその溶媒和物および立体異性体ならびにあらゆる割合でのこれらの混合物。

【請求項 12】

R^1 および R^2 はそれぞれ、相互に独立に、1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するアルコキシであり、

X は、NまたはCHであり、

R^3 は、Hまたは $A'' R^7$ であり、

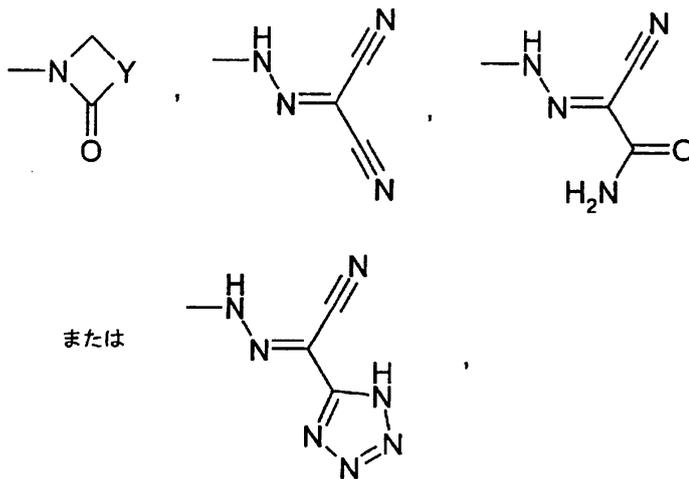
A'' および A''' はそれぞれ、相互に独立に、存在しないか、1 ~ 10個の炭素原子を有するアルキレンであり、この際、1個の CH_2 基は、NHまたは NR^9 により置換されていてもよく、

あるいは A'' および A''' は、一緒になって、2 ~ 7個の炭素原子を有するアルキレン鎖であり、この際、1個の CH_2 基は、NHまたは NR^9 で置換されていてもよく、

B は、フェニル、ピリジル、ピリジル N - オキシド、チエニル、フリル、ピロリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、イソオキサゾリニル、オキサゾリニル、チアゾリニル、ピラゾリニル、イミダゾリニル、ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニルまたはキノキサリニルであり、こ

れらはそれぞれ、非置換であるか、OH、OA、NO₂、NH₂、NAA'、

【化4】



10

によりモノ置換、ジ置換またはトリ置換されていてもよく、

R⁷は、H、COOH、NHAまたはNAA'であり、

R⁹は、1～6個の炭素原子を有するアルキルであり、

AおよびA'はそれぞれ、相互に独立に、1～10個の炭素原子を有するアルキルであり、この際、1～7個のH原子は、Fおよび/またはClにより置換されていてもよい、請求項1～11のいずれかに記載の化合物およびその溶媒和物および立体異性体ならびにあらゆる割合でのこれらの混合物。

20

【請求項13】

R¹は、4-メトキシまたは4-エトキシであり、

R²は、3-メトキシ、3-エトキシ、3-プロポキシ、3-イソプロポキシまたは3-シクロペンチルオキシであり、

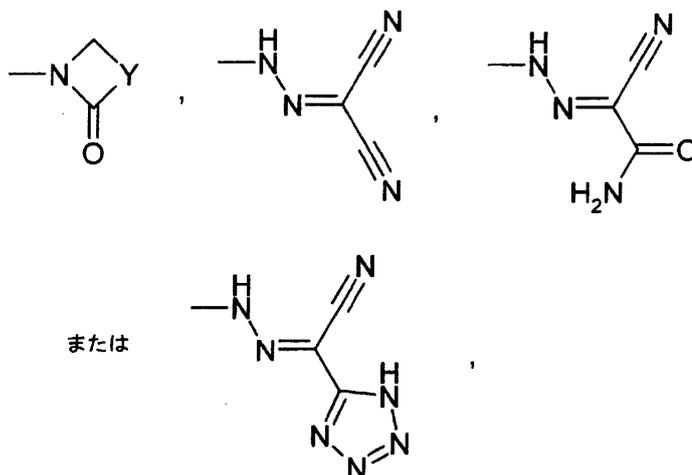
Xは、Nであり、

R³は、Hまたは1～6個の炭素原子を有するアルキルであり、

Bは、フェニル、ピリジル、ピリジルN-オキッド、チエニル、フリル、ピロリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、イソオキサゾリニル、オキサゾリニル、チアゾリニル、ピラゾリニル、イミダゾリニル、ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニルまたはキノキサリニルであり、これらはそれぞれ、非置換であるか、OH、OA、NO₂、NH₂、NAA'、

30

【化5】



40

によりモノ置換、ジ置換またはトリ置換されていてもよく、

50

R⁷は、Hであり、

R⁹は、1～6個の炭素原子を有するアルキルであり、

AおよびA'はそれぞれ、相互に独立に、1～10個の炭素原子を有するアルキルであり、この際、1～7個のH原子は、Fおよび/またはClにより置換されていてもよい、請求項1～12のいずれかに記載の化合物およびその溶媒和物および立体異性体ならびにあらゆる割合でのこれらの混合物。

【請求項14】

R¹は、4-メトキシまたは4-エトキシであり、

R²は、3-メトキシ、3-エトキシ、3-プロポキシ、3-イソプロポキシまたは3-シクロペンチルオキシであり、

xは、Nであり、

R³は、Hまたは1～6個の炭素原子を有するアルキルであり、

Vは、H、Hであり、

Wは、Oであり、

Bは、非置換のピリジル、ピリジルN-オキシド、チエニルまたはピラジニルである、請求項1～13のいずれかに記載の化合物およびその溶媒和物および立体異性体ならびにあらゆる割合でのこれらの混合物。

【請求項15】

R¹は、4-メトキシまたは4-エトキシであり、

R²は、3-メトキシ、3-エトキシ、3-プロポキシ、3-イソプロポキシまたは3-シクロペンチルオキシであり、

Xは、Nであり、

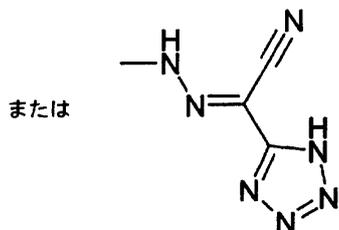
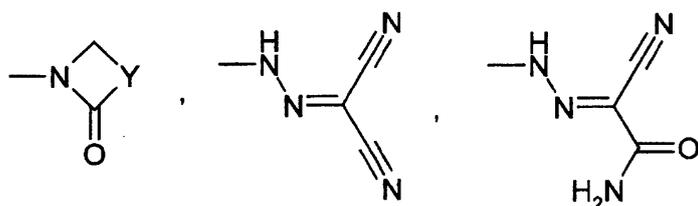
R³は、Hまたは1～6個の炭素原子を有するアルキルであり、

Vは、H、Hであり、

Wは、Oであり、

Bは、非置換のピリジル、ピリジルN-オキシド、チエニルまたはピラジニルであり、あるいは、非置換であるか、OH、OA、NO₂、NH₂、NAA'、

【化6】



によりモノ置換されていてもよいフェニルであり、

AおよびA'はそれぞれ、相互に独立に、1～10個の炭素原子を有するアルキルであり、この際、1～7個のH原子は、Fおよび/またはClにより置換されていてもよい、請求項1～14のいずれかに記載の化合物およびその溶媒和物および立体異性体ならびにあらゆる割合でのこれらの混合物。

【請求項16】

a) 1-[3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-1-[4-メチル-2-(1-オキシピリジン-

ピリダジン - 1 - イル] - 1 - [4 - メチル - 2 - (4 - アミノフェニル) チアゾール - 5 - イル] メタノン、

s) 2 - [(4 - { 5 - [3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピリダジン - 1 - カルボニル] - 4 - メチルチアゾール - 2 - イル } フェニル) ヒドラゾノ] マロノニトリル、

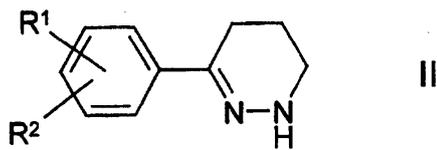
t) 2 - [(4 - { 5 - [3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピリダジン - 1 - カルボニル] - 4 - メチルチアゾール - 2 - イル } フェニル) ヒドラゾノ] - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) アセトニトリルからなる群からの、請求項 1 に記載の式 I の化合物およびその溶媒和物および立体異性体ならびにあらゆる割合でのこれらの混合物。

10

【請求項 17】

a) V が H、H であり、W が O である請求項 1 に記載の式 I の化合物を調製するために、式 I I

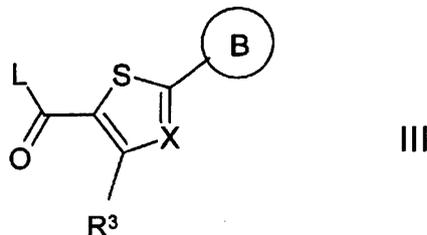
【化 7】



20

[上式中、R¹およびR²は、請求項 1 と同様に定義される] の化合物を、式 I I I

【化 8】



30

[上式中、L は、Cl、Br、I または遊離か反応性や官能性を改変した OH 基であり、R³、X および B は、請求項 1 と同様に定義されるが、ただし、存在する他の OH および / またはアミノ基は保護されている]

の化合物と反応させ、引き続き、OH および / またはアミノ基の保護基を除去してもよく、

かつ / または

b) 式 I の化合物中の 1 個または複数の基 R¹、R²、R³ および / または B を、

- i) エーテルまたはエステルを解離させるか、
- ii) OH 官能基をアルキル化またはアシル化するか、
- iii) アミノ基を還元によりアルキル化するか、
- iv) アミノ基とマロノニトリルとを反応させるか、
- v) シアノ基をテトラゾール基に変えることにより、

40

1 個または複数の他の基 R¹、R²、R³ および / または B に変え、

かつ / または式 I の塩基性化合物を、酸で処理することによりその塩の 1 種へと変えることを特徴とする、該式 I の化合物およびその塩および溶媒和物を調製する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

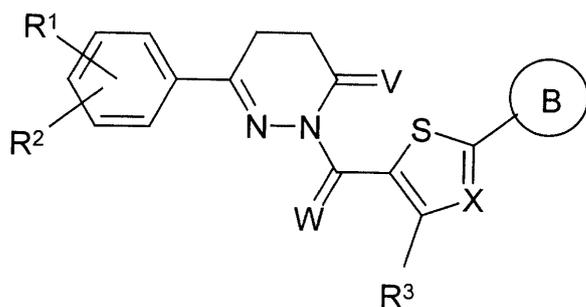
【0001】

本発明は、式 I の化合物およびその薬学的に使用可能な誘導體、溶媒和物および立体異性体ならびにあらゆる割合でのこれらの混合物

50

【0002】

【化1】



I

10

【0003】

[上式中、

R¹およびR²はそれぞれ、相互に独立に、H、OH、OR⁸、-SR⁸、-SOR⁸、-SO₂R⁸またはHalであり、

あるいは、R¹およびR²は一緒になって、-OCH₂O-または-OCH₂CH₂O-であり、

R³およびR^{3'}はそれぞれ、相互に独立に、H、AⁿR⁷、COAⁿR⁷、COOAⁿR⁷、CONH₂、CONHAⁿR⁷、CON(AⁿR⁷)(A^{n'}R⁷)、CONR¹⁰Het、NH₂、NH

20

AⁿR⁷、N(AⁿR⁷)(A^{n'}R⁷)、NCOAⁿR⁷またはNCOOAⁿR⁷であり、

VおよびWは、酸素または水素置換基であり、ただし、VがOである場合には、Wは、H、Hであり、その逆もまた同様であり、

Bは、非置換であるか、R⁴、R⁵および/またはR⁶によりモノ置換、ジ置換またはトリ置換されていてもよい芳香族同素環式または複素環式基であり、

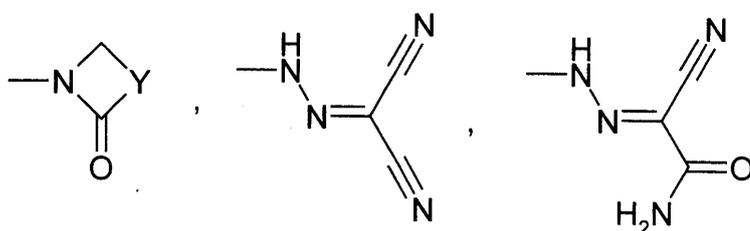
Xは、NまたはCR^{3'}であり、

R⁴、R⁵およびR⁶はそれぞれ、相互に独立に、H、AⁿR⁷、OH、OAⁿR⁷、NO₂、NH₂、NHAⁿR⁷、N(AⁿR⁷)(A^{n'}R⁷)、NHCOAⁿR⁷、NHCOOAⁿR⁷、NHCONH₂、NHCONHAⁿR⁷、NHCON(AⁿR⁷)(A^{n'}R⁷)、Hal、COOH、COOAⁿR⁷、CONH₂、CONHAⁿR⁷、CON(AⁿR⁷)(A^{n'}R⁷)

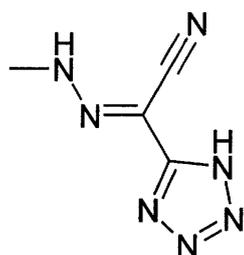
30

【0004】

【化2】



または



40

【0005】

であり、

R⁷は、H、COOH、COOA、CONH₂、CONHA、CONAA'、NH₂、NH

50

A、N A A'、N C O A、N C O O A、O HまたはO Aであり、

R⁸は、A、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル、4～8個の炭素原子を有するアルキレンシクロアルキルまたは2～8個の炭素原子を有するアルケニルであり、

R⁹は、1～10個の炭素原子を有するアルキル、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル、4～8個の炭素原子を有するアルキレンシクロアルキルまたは2～8個の炭素原子を有するアルケニルであり、この際、1、2または3個のC H₂基は、O、S、S O、S O₂、N H、N M e、N E tにより、および/または-C H = C H-基により置換されていてもよく、かつ/または1～7個のH原子は、Fおよび/またはC Iにより置換されていてもよく、

Yは、1～10個の炭素原子を有するアルキレンまたは2～8個の炭素原子を有するアルケニレンであり、この際、1、2または3個のC H₂基は、O、S、S O、S O₂、N HまたはN R⁹基により置換されていてもよく、および/または1～7個のH原子は、Fおよび/またはC Iにより置換されていてもよく、

AおよびA'はそれぞれ、相互に独立に、1～10個の炭素原子を有するアルキルまたは2～8個の炭素原子を有するアルケニルであり、この際、1、2または3個のC H₂基は、O、S、S O、S O₂、N HまたはN R⁹により置換されていてもよく、および/または1～7個のH原子は、Fおよび/またはC Iにより置換されていてもよいか、またはaryl(アリール)またはHetであり、

あるいは、AおよびA'は、一緒になって、2～7個の炭素原子を有するアルキレン鎖であり、この際、1、2または3個のC H₂基は、O、S、S O、S O₂、N H、N R⁹、N C O R⁹またはN C O O R⁹で置換されていてもよく、

A"およびA'"はそれぞれ、相互に独立に、存在しないか、1～10個の炭素原子を有するアルキレン、2～8個の炭素原子を有するアルケニレンまたは3～7個の炭素原子を有するシクロアルキレンであり、この際、1、2または3個のC H₂基は、O、S、S O、S O₂、N HまたはN R⁹で置換されていてもよく、および/または1～7個のH原子は、Fおよび/またはC Iで置換されていてもよく、

あるいは、A"およびA'"は一緒になって、2～7個の炭素原子を有するアルキレン鎖であり、この際、1、2または3個のC H₂基は、O、S、S O、S O₂、N H、N R⁹、N C O R⁹またはN C O O R⁹で置換されていてもよく、

aryl(アリール)は、フェニル、ナフチル、フルオレニルまたはピフェニルであり、これらはそれぞれ、非置換であるか、H a l、R¹¹、O R¹⁰、N (R¹⁰)₂、N O₂、C N、C O O R¹⁰、C O N (R¹⁰)₂、N R¹⁰ C O R¹⁰、N R¹⁰ C O N (R¹⁰)₂、N R¹⁰ S O₂ A、C O R¹⁰、S O₂ N (R¹⁰)₂、S (O)_m R¹¹によりモノ置換、ジ置換またはトリ置換されており、

R¹⁰は、Hまたは1～6個の炭素原子を有するアルキルであり、

R¹¹は、1～6個の炭素原子を有するアルキルであり、

Hetは、1から2個のN、Oおよび/またはS原子を有する単環式または二環式の飽和、不飽和または芳香族複素環基であり、これらは、非置換であるか、カルボニル酸素、H a l、R¹¹、O R¹⁰、N (R¹⁰)₂、N O₂、C N、C O O R¹⁰、C O N (R¹⁰)₂、N R¹⁰ C O R¹⁰、N R¹⁰ C O N (R¹⁰)₂、N R¹⁰ S O₂ R¹¹、C O R¹⁰、S O₂ N R¹⁰および/またはS (O)_m R¹¹によりモノ置換またはジ置換されていてもよく、

H a lは、F、C I、B rまたはIであり、

mは、0、1または2である]に関する。

【背景技術】

【0006】

プロゲステロン受容体リガンドとしての1-ベンゾイルテトラヒドロピリダジンは、例えば、J. Med. Chem. 38, 4878(1995年)に記載されている。他のアリールアルカノイルピリダジンは例えば、欧州特許第0922036号明細書、欧州特許第1124809号明細書または国際公開第01/04099号パンフレットに開示されている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

10

20

30

40

50

【 0 0 0 7 】

本発明の目的は、価値のある特性を有する新規の化合物、特に、薬剤を調製するために使用することができる化合物を発見することであった。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 8 】

式Iの化合物ならびにそれらの塩は、非常に価値のある薬理学的特性を有し、よく許容されることが判明した。特にそれらは、「ロリプラム(rolipram)非感受性CAMP」ホスホジエステラーゼ(PDEVII)の特異的阻害を示す。

【 0 0 0 9 】

式Iの化合物は、cAMPの細胞内上昇を伴う選択的なホスホジエステラーゼIV阻害を示す(N. Sommer et al., Nature Medicine, 1, 244~248頁(1995年)。PDEIV阻害は、例えば、Biochim. Biophys. Acta 797, 354~362頁(1984年)でのC.W. Davisと同様に検出することができる。ホスホジエステラーゼIVに対する本発明による化合物の親和性は、そのIC₅₀値(酵素活性の50%の阻害を達成するために必要な阻害剤の濃度)を測定することにより決定する。

10

【 0 0 1 0 】

本発明による化合物は、ぜん息疾患を治療するために使用することができる。PDEIV阻害剤の抗ぜん息作用は例えば、T. J. Torphy et al.によりThorax, 46, 512~523頁(1991年)に記載されており、例えば、T. Olsson著Acta allergologica 26, 438~447頁(1971年)の方法により決定することができる。

20

【 0 0 1 1 】

cAMPは、破骨細胞を阻害し、骨形成性細胞を刺激するので(S. Kasugai et al., M 681およびK. Miyamoto, M 682著、Abstracts of the American Society for Bone and Mineral Research, 18th Annual Meeting, 1996年)、本発明による化合物は、骨粗しょう症を治療するために使用することもできる。

【 0 0 1 2 】

加えて、本化合物は、TNF(腫瘍壊死因子)の産生に対して拮抗作用を示し、したがって、アレルギーおよび炎症疾患、自己免疫疾患、例えば、慢性関節リウマチ、多発性硬化症、クローン病、真性糖尿病または潰瘍性大腸炎など、移植拒絶反応、悪液質および敗血症を治療するために適している。

30

【 0 0 1 3 】

本発明による物質の抗炎症作用および、例えば、多発性硬化症または慢性関節リウマチなどの自己免疫疾患を治療するためのその有効性は、N. Sommer et al., Nature Medicine 1, 244~248頁(1995年)またはL. Sekut et al., Clin. Exp. Immunol. 100, 126~132(1995年)の方法と同様に決定することができる。

【 0 0 1 4 】

本化合物は、悪液質を治療するために使用することもできる。抗悪液質作用は、悪液質のTNF依存モデルで試験することができる(P. Costelli et al., J. Clin. Invest. 95, 2367ff.(1995年); J. M. Argiles et al., Med. Res. Rev. 17, 477 ff.(1997年))

40

【 0 0 1 5 】

PDEIV阻害剤は、腫瘍細胞の増殖も阻害するので、腫瘍治療にも適している(D. Marko et al., Cell Biochem. Biophys. 28, 75 ff.(1998年))。腫瘍を治療する際のPDEIV阻害剤の作用は例えば、国際公開第9535281号パンフレット、国際公開第9517399号パンフレットまたは国際公開第9600215号パンフレットに記載されている。

【 0 0 1 6 】

PDEIV阻害剤は、敗血症モデルでの死亡を防ぐことができるので、敗血症を治療するためにも適している(W. Fischer et al., Biochem. Pharmacol. 45, 2399ff.(1993年))。

50

【 0 0 1 7 】

さらに、記憶障害、アテローム性動脈硬化症、アトピー性皮膚炎およびAIDSを治療するために使用することもできる。

【 0 0 1 8 】

ぜん息、炎症疾患、真性糖尿病、アトピー性皮膚炎、乾癬、AIDS、悪液質、腫瘍成長または腫瘍転移を治療する際のPDE IV阻害剤の作用は例えば、欧州特許第779291号明細書に記載されている。

【 0 0 1 9 】

式Iの化合物は、人間および動物医学における薬学的活性化合物として使用することもできる。さらにこれらは、他の薬学的活性化合物を調製するための中間体として使用することもできる。

10

【 0 0 2 0 】

さらに、本発明は、疾患を治療するために式Iの4型ホスホジエステラーゼ阻害剤(PDE IV阻害剤)を使用することに関し、式Iの化合物と他の薬剤との組合せに関する。

【 0 0 2 1 】

PDE IV阻害剤としての特殊なピリミジン誘導体、疾患を治療するためのその使用および他の薬剤との組合せを開示している国際公開第01/57025号パンフレットを参照することができる。

【 0 0 2 2 】

したがって、本発明は特に、ヒト好酸球の活性および脱顆粒を調節するその役割において、PDE IVアイソザイムにより仲介される疾患または症状を患っている対象を治療するための薬剤を調製するための、式Iの化合物およびその生理学的に許容される塩および溶媒和物の使用を提供する。

20

【 0 0 2 3 】

国際公開第01/57025号は、式Iの化合物の治療的有用性を規定および証明するために十分なデータをもたらさうる様々なインビトロアッセイおよび動物モデル実験を開示している。

【 0 0 2 4 】

式Iの化合物は、PDE IVアイソザイムを阻害し、したがって、幅広い治療用途に適している。それというのも、アイソザイムのPDE IVファミリーは、すべての哺乳動物の生理で必須の役割を果たすためである。PDE IVアイソザイムにより行われる酵素的役割は、炎症前白血球内でのアデノシン3',5'-リン酸(cAMP)の細胞内加水分解である。一方、cAMPにより、体内で数多くのホルモンの作用が仲介され、結果として、PDE IV阻害は、様々な生理学的プロセスで大きな役割を果たしている。cAMP上昇に加えて、好酸球、好中球および単球でのスーパーオキシド産生、脱顆粒化、走化性および腫瘍壊死因子(TNF)放出の阻害を含む様々な炎症細胞応答に対するPDE阻害剤の作用を記載している広範な文献が当技術分野にはある。

30

【 0 0 2 5 】

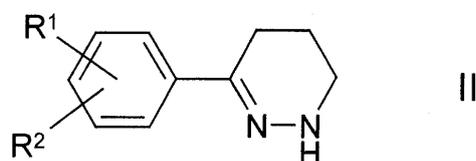
したがって、本発明は、式Iの化合物ならびに

a) VがH、Hであり、WがOである式Iの化合物を調製するために、式II

40

【 0 0 2 6 】

【化3】



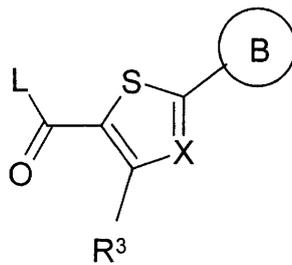
【 0 0 2 7 】

[上式中、R¹およびR²は、請求項1と同様に定義される]の化合物を式III

50

【0028】

【化4】



III

10

【0029】

[上式中、Lは、Cl、Br、Iまたは遊離か反応性や官能性を改変したOH基であり、R³、XおよびBは、請求項1と同様に定義されるが、ただし、存在する他のOHおよび/またはアミノ基は保護されている]

の化合物と反応させ、引き続き、望ましい場合には、保護基を除去し、かつ/または

b) 式Iの化合物中の1個または複数の基R¹、R²、R³および/またはBを、

- i) エーテルまたはエステルを解離させるか、
- ii) OH官能基をアルキル化またはアシル化するか、
- iii) アミノ基を還元によりアルキル化するか、
- iv) アミノ基とマロノニトリルとを反応させるか、
- v) シアノ基をテトラゾール基に変えることにより、

20

1個または複数の他の基R¹、R²、R³および/またはBに変え、

および/または式Iの塩基性化合物を、酸で処理することによりその塩の1種へと変えることを特徴とする、式Iの化合物およびその塩および溶媒和物を調製する方法に関する。

【0030】

加えて、本発明は、これらの化合物の光学活性な形(立体異性体)、鏡像異性体、ラセミ化合物、ジアステレオ異性体および水和物および溶媒和物に関する。化合物の溶媒和物の用語は、その相互引力により生じる不活性溶剤分子と本化合物との付加を意味している。溶媒和物は、例えば、一水和物、二水和物またはアルコラートである。

30

【0031】

薬剤として使用可能な誘導体との用語は、例えば、本発明による化合物の塩およびいわゆるプロドラッグ化合物を意味する。プロドラッグ誘導体との用語は例えば、アルキルまたはアシル基、糖またはオリゴペプチドで改変されており、生体内で迅速に解離して、本発明による活性成分を放出する式Iの化合物を意味する。

【0032】

これらには、例えば、Int. J. Pharm. 115、61~67頁(1995年)に記載されているような本発明による化合物の生分解性ポリマー誘導体も含まれる。

【0033】

次の略語を下記では使用する：

40

Ac	アセチル、
BOC	t-ブトキシカルボニル、
CBZまたはZ	ベンジルオキシカルボニル、
DCCI	ジシクロヘキシルカルボジイミド、
DCM	ジクロロメタン、
DMF	ジメチルホルムアミド、
EA	酢酸エチル、
EDCI	N-エチル-N,N'-(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、
Et	エチル、
Fmoc	9-フルオレニルメトキシカルボニル、

50

HO B t	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、	
Me	メチル、	
MB HA	4-メチルベンズヒドリルアミン、	
M tr	4-メトキシ-2,3,6-トリメチルフェニルスルホニル、	
H O N Su	N-ヒドロキシスクシンイミド、	
O But	t-ブチルエステル	
Oct	オクタノイル、	
O Me	メチルエステル、	
O Et	エチルエステル、	
P O A	フェノキシアセチル、	10
T F A	トリフルオロ酢酸、	
T rt	トリチル(トリフェニルメチル)。	

【0034】

1回よりも多く現れる基の意味はすべて、それぞれ、相互に独立している。

【0035】

前記および後記では、基 R^1 、 R^2 、 R^3 、V、W、X、BおよびLは、他に特に記載のない限り、式I、IIおよびIIIでの定義と同様である。

【0036】

1~10個の炭素原子を有するアルキルは、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個の炭素原子を有するアルキルであり、分枝鎖または非分枝鎖であり、好ましくは、1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するアルキルであり、例えば、メチル、エチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルまたはプロピルであり、さらに好ましくは、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチルまたはt-ブチル、ただしさらに、n-ペンチル、ネオペンチル、イソペンチルまたはn-ヘキシルである。メチル、エチル、トリフルオロメチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルまたはn-デシルが特に好ましい。

【0037】

シクロアルキルは好ましくは、3~7個の炭素原子を有し、好ましくは、シクロプロピルまたはシクロブチル、さらに好ましくはシクロペンチルまたはシクロヘキシル、さらにシクロペンチルであり；シクロペンチルが特に好ましい。

【0038】

アルケニルは好ましくは、ビニル、アリル、2-または3-ブテニル、イソブテニルまたはs-ブテニルであり；さらに、4-ペンテニル、イソペンテニルまたは5-ヘキセニルがさらに好ましい。

【0039】

アルキレンは好ましくは、非分枝鎖であり、好ましくは、メチレンまたはエチレンであり、さらに好ましくはプロピレンまたはブチレンである。

【0040】

アルキレンシクロアルキルは例えば、シクロヘキシルメチルまたはシクロペンチルエチルである。

【0041】

1~6個の炭素原子を有するアルキルは、1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するアルキルであり、分枝鎖または非分枝鎖であり、例えば、メチル、エチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルまたはプロピルであり、さらに好ましくは、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチルまたはt-ブチル、ただしさらに、n-ペンチル、ネオペンチル、イソペンチルまたはn-ヘキシルである。メチル、エチル、トリフルオロメチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、n-ペンチルまたはn-ヘキシルが特に好ましい。

【0042】

Halは好ましくは、F、ClまたはBr、さらにIである。

【0043】

10

20

30

40

50

基 R^1 および R^2 は、同一であるか、異なってよく、好ましくは、フェニル環の 3 位または 4 位に位置する。これらは例えば、相互に独立に、H、ヒドロキシル、 $-S-CH_3$ 、 $-SO-CH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、F、Cl、Br または I であるか、または一緒になって、メチレンジオキシである。しかしながら、これらは好ましくはそれぞれ、メチル、エチル、プロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ベンジルオキシまたはもしくはフルオロ-、ジフルオロ-またはトリフルオロメトキシまたは 1-フルオロ-、2-フルオロ-、1,2-ジフルオロ-、2,2-ジフルオロ-、1,2,2-トリフルオロ-または 2,2,2-トリフルオロエトキシである。

【0044】

他の一実施形態では、 R^1 および R^2 はそれぞれ、相互に独立に、1、2、3、4、5 または 6 個の炭素原子を有するアルコキシである。

10

【0045】

アルコキシは、1、2、3、4、5 または 6 個の炭素原子を有し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、シクロペンチルオキシまたはシクロヘキシルオキシである。

【0046】

他の一実施形態では、 R^1 および R^2 はそれぞれ、相互に独立に、1、2、3、4、5 または 6 個の炭素原子を有するアルコキシである。

【0047】

アルコキシは例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペントキシまたはヘキソキシである。

20

【0048】

R^1 は特に好ましくは、エトキシ、ベンジルオキシ、F、プロポキシまたはイソプロポキシ、さらにジフルオロメトキシまたはシクロアルコキシ、例えば、シクロペントキシである。 R^1 は特に好ましくは、4-メトキシまたは 4-エトキシである。

【0049】

R^2 は特に好ましくは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、F またはエチル、さらに、ジフルオロメトキシまたはシクロアルコキシ、例えば、シクロペントキシである。 R^2 は、特に好ましくは、3-メトキシ、3-エトキシ、3-プロポキシ、3-イソプロポキシまたは 3-シクロペンチルオキシである。

30

【0050】

R^3 は好ましくは、H、 A^7R^7 、 COA^7R^7 、 $CON(A^7R^7)(A^7R^7)$ または $CO-NR^{10}-Het$ であり、特に好ましくは、H または A^7R^7 である。他の実施形態では、 R^3 は好ましくは、例えば、H、 $COOH$ 、 $CO-CH_2-NAA'$ 、 $CO-CH_2-CH_2-NAA'$ 、 $CO-CH_2-NHA'$ または $CO-CH_2-CH_2-NHA'$ である。

【0051】

R^3 は特に好ましくは H である。

【0052】

X は好ましくは、N または CH であり、特に好ましくは、N である。

【0053】

B は、芳香族同素環式基、例えば、フェニル、ナフチル、フルオレニルまたはビフェニルなどの基、または複素環基であり；ここで、これらの基は、非置換であるか、 R^4 、 R^5 および/または R^6 によりモノ置換、ジ置換またはトリ置換されていてもよい；またここで、複素環基は好ましくは、1 または 2 個の N、O および/または S 原子を有する単環式飽和または不飽和複素環である。

40

【0054】

B は好ましくは、フェニル、ピリジル、ピリジル N-オキシド、チエニル、フリル、ピロリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、イソオキサゾリニル、オキサゾリニル、チアゾリニル、ピラゾリニル、イミダゾリニル、ナフチル、キノリニ

50

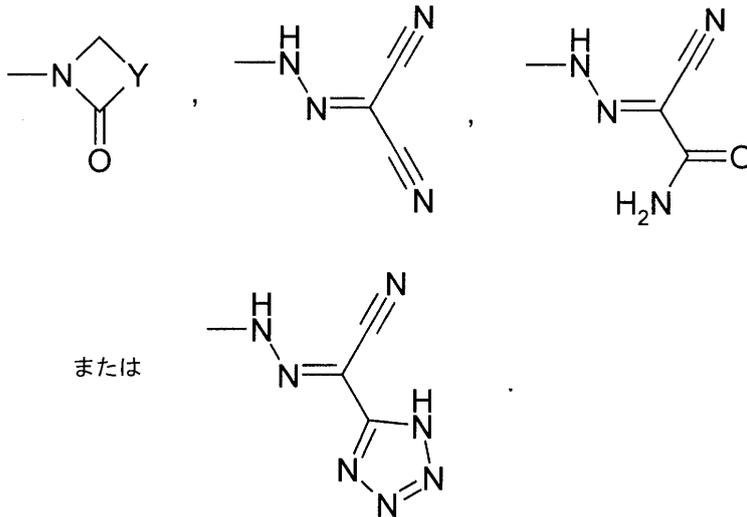
ル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニルまたはキノキサリニルであり、これらはそれぞれ、非置換であるか、 R^4 、 R^5 および/または R^6 によりモノ置換、ジ置換またはトリ置換されていてよい。

【0055】

他の好ましい一実施形態では、Bは、フェニル、ピリジル、ピリジルN-オキシド、チエニル、フリル、ピロリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、イソオキサゾリニル、オキサゾリニル、チアゾリニル、ピラゾリニル、イミダゾリニル、ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニルまたはキノキサリニルであり、これらはそれぞれ、非置換であるか、OH、OA、 NO_2 、 NH_2 、 $NA A'$

【0056】

【化5】



【0057】

によりモノ置換、ジ置換またはトリ置換されていてよい。

【0058】

他の好ましい一実施形態では、Bは、非置換のピリジル、ピリジルN-オキシド、チエニルまたはピラジニルである。

【0059】

R^4 、 R^5 および R^6 は好ましくは、Hである。

【0060】

R^7 は好ましくは、H、COOH、NHAまたは $NA A'$ であり、特に好ましくはHである。

【0061】

R^8 は好ましくは R^{11} 、3～7個の炭素原子を有するシクロアルキルまたは4～8個の炭素原子を有するアルキレンシクロアルキルである。

【0062】

R^9 は好ましくは、1～10個の炭素原子を有するアルキル、特に好ましくは1～6個の炭素原子を有するアルキルである。

【0063】

Yは好ましくは、メチレン、エチレン、プロピレンまたはブチレンである。

【0064】

AおよびA'は好ましくはそれぞれ、相互に独立に、1～7個のH原子がFおよび/またはClにより置換されていてもよい1～10個の炭素原子を有するアルキルであるか、またはそれぞれ、相互に独立に、aryl(アリール)またはHetである。

【0065】

10

20

30

40

50

A"およびA"'は好ましくはそれぞれ、相互に独立に:

存在しないか、または1個のCH₂基がNHまたはNR⁹により置換されていてもよい1~10個の炭素原子を有するアルキレンである。あるいはA"およびA"'は好ましくは、一緒になって、1個のCH₂基がNHまたはNR⁹により置換されていてもよい2~7個の炭素原子を有するアルキレン鎖である。

【0066】

aryl(アリール)は例えば、非置換のフェニル、ナフチル、フルオレニルまたはビフェニルであるか、さらに好ましくは、それぞれ、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、フッ素、塩素、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、アセチル、プロピオニル、トリフルオロメチル、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、スルホンアミド、メチルスルホンアミド、エチルスルホンアミド、プロピルスルホンアミド、ブチルスルホンアミド、ジメチルスルホンアミド、カルボキシル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルまたはアミノカルボニルによりモノ置換、ジ置換またはトリ置換されているフェニル、ナフチル、フルオレニルまたはビフェニルである。

【0067】

Hetは例えば、2-または3-フリル、2-または3-チエニル、1-、2-または3-ピロリル、1-、2-、4-または5-イミダゾリル、1-、3-、4-または5-ピラゾリル、2-、4-または5-オキサゾリル、3-、4-または5-イソキサゾリル、2-、4-または5-チアゾリル、3-、4-または5-イソチアゾリル、2-、3-または4-ピリジル、2-、4-、5-または6-ピリミジニル、さらに好ましくは、1,2,3-トリアゾール-1-、-4-または-5-イル、1,2,4-トリアゾール-1-、-3-または5-イル、1-または5-テトラゾリル、1,2,3-オキサジアゾール-4-または-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-または-5-イル、1,3,4-チアジアゾール-2-または-5-イル、1,2,4-チアジアゾール-3-または-5-イル、1,2,3-チアジアゾール-4-または-5-イル、3-または4-ピリダジニル、ピラジニル、1-、2-、3-、4-、5-、6-または7-インドリル、4-または5-イソインドリル、1-、2-、4-または5-ベンゾイミダゾリル、1-、3-、4-、5-、6-または7-ベンゾピラゾリル、2-、4-、5-、6-または7-ベンゾオキサゾリル、3-、4-、5-、6-または7-ベンゾイソキサゾリル、2-、4-、5-、6-または7-ベンゾチアゾリル、2-、4-、5-、6-または7-ベンゾイソチアゾリル、4-、5-、6-または7-ベンゾ-2,1,3-オキサジアゾリル、2-、3-、4-、5-、6-、7-または8-キノリル、1-、3-、4-、5-、6-、7-または8-イソキノリル、3-、4-、5-、6-、7-または8-シンノリニル、2-、4-、5-、6-、7-または8-キナゾリニル、5-または6-キノキサリニル、2-、3-、5-、6-、7-または8-2H-ベンゾ-1,4-オキサジニル、さらに好ましくは、1,3-ベンゾ-ジオキサソール-5-イル、1,4-ベンゾジオキサソール-6-イル、2,1,3-ベンゾチアジアゾール-4-または-5-イルあるいは2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-5-イルである。

【0068】

複素環基はさらに、部分的にまたは全部水素化されていてもよい。

【0069】

したがってHetは、例えば2,3-ジヒドロ-2-、-3-、-4-または-5-フリル、2,5-ジヒドロ-2-、-3-、-4-または5-フリル、テトラヒドロ-2-または3-フリル、1,3-ジオキサラン-4-イル、テトラヒドロ-2-または3-チエニル、2,3-ジヒドロ-1-、-2-、-3-、-4-または5-ピロリル、2,5-ジヒドロ-1-、-2-、-3-、-4-または5-ピロリル、1-、2-または3-ピロリジニル、テトラヒドロ-1-、-2-または4-イミダゾリル、2,3-ジヒドロ-1-、-2-、-3-、-4-または5-ピラゾリル、テトラヒドロ-1-、-3-または4-ピラゾリル、1,4-ジヒドロ-1-、-2-、-3-または4-ピリジル、1,2,3,4-テトラヒドロ-1-、-2-、-3-、-4-、-5-または6-ピリジル、1-、2-、3-または4-ピペリジニル、2-、3-または4-モルホリニル、テトラヒドロ-2-、-3-または4-ピラニル、1,4-ジオキサニル、1,3-ジオキサソール-2-、-4-または5-

イル、ヘキサヒドロ-1-、-3-または-4-ピリダジニル、ヘキサヒドロ-1-、-2-、-4-または-5-ピリミジニル、1-、2-または3-ピペラジニル、1,2,3,4-テトラヒドロ-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-、-7-または-8-キノリル、1,2,3,4-テトラヒドロ-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-、-7-または-8-イソキノリル、2-、3-、5-、6-、7-または8-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ-1,4-オキサジニル、さらに好ましくは、2,3-メチレンジオキシフェニル、3,4-メチレンジオキシフェニル、2,3-エチレンジオキシフェニル、3,4-エチレンジオキシフェニル、3,4-(ジフルオロメチレンジオキシ)フェニル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-または6-イル、2,3-(2-オキソメチレンジオキシ)フェニル、あるいは3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾジオキセピン-6-または-7-イル、さらに好ましくは、2,3-ジヒドロベンゾフラニルまたは2,3-ジヒドロ-2-オキソフラニルであってよい。

10

【0070】

他の一実施形態では、Hetは特に好ましくは、非置換のピリジル、ピリジルN-オキシド、チエニル、フリル、ピロリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、イソオキサゾリニル、オキサゾリニル、チアゾリニル、ピラゾリニル、イミダゾリニル、ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニルまたはキノキサリニル、特に好ましくはピリジルである。

【0071】

他の好ましい一実施形態では、Hetは、カルボニル酸素、OHまたはOAによりモノ置換またはジ置換されていてもよい、1から2個のNおよび/またはO原子を有する単環式飽和または不飽和複素環である。中でもHetは特に好ましくは、例えば、2-オキソピペリジン-1-イル、2-オキソピロリジン-1-イル、2-オキソ-1H-ピリジン-1-イル、3-オキソモルホリン-4-イル、4-オキソ-1H-ピリジン-1-イル、2,6-ジオキソピペリジン-1-イル、2-オキソピペラジン-1-イル、2,6-ジオキソピペラジン-1-イル、2,5-ジオキソピロリジン-1-イル、2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル、3-オキソ-2H-ピリダジン-2-イル、2-カプロラクタム-1-イル(=2-オキソアゼパン-1-イル)、2-ヒドロキシ-6-オキソピペラジン-1-イル、2-メトキシ-6-オキソピペラジン-1-イル、2-アザビシクロ[2.2.2]-オクタン-3-オン-2-イル、殊に好ましくは、2-オキソピペリジン-1-イルである。

20

【0072】

nは好ましくは0または1である。

30

【0073】

他の一実施形態では、Hetは殊に好ましくは、1~6個の炭素原子を有するアルキルによりモノ置換またはジ置換されていてもよい、1から2個のN原子を有する単環式飽和複素環基である。

【0074】

したがって、本化合物は特に、少なくとも1個の前記の基が前記の好ましい意味のいずれかを有する式Iの化合物に関する。化合物のいくつかの好ましい群を、以下のIaからInのサブ式で表すことができ、ここで、これらは、式Iに一致し、式中、詳細に示されていない基は、式Iと同様に定義される。ただし、式中、

40

Iaでは、 R^1 および R^2 はそれぞれ、相互に独立に、1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するアルコキシであり、

Ibでは、 R^1 および R^2 はそれぞれ、相互に独立に、H、メトキシ、エトキシ、ベンジルオキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ジフルオロメトキシ、F、Cl、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシまたはシクロヘプチルオキシであり、

Icでは、 R^1 および R^2 はそれぞれ、相互に独立に、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロペンチルオキシまたはFであり、

Idでは、 R^1 は、4-メトキシまたは4-エトキシであり、

R^2 は、3-メトキシ、3-エトキシ、3-プロポキシ、3-イソプロポキシまたは3-シクロペンチルオキシであり、

50

leでは、 R^3 は、Hまたは $A''R^7$ であり、

lfでは、Xは、NまたはCHであり、

lhでは、Bは、1または2個のN、Oおよび/またはS原子を有する芳香族同素環式または単環式飽和または不飽和複素環である。

【0075】

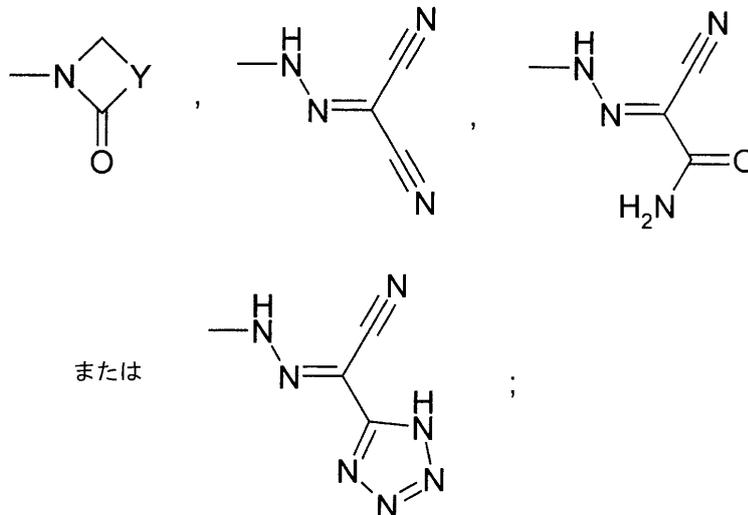
lgでは、Bは、フェニル、ピリジル、ピリジルN-オキシド、チエニル、フリル、ピロリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、イソオキサゾリニル、オキサゾリニル、チアゾリニル、ピラゾリニル、イミダゾリニル、ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニルまたはキノキサリニルであり、これらはそれぞれ、非置換であるか、 R^4 、 R^5 および/または R^6 によりモノ置換、ジ置換またはトリ置換されていてもよく、

10

liでは、Bは、フェニル、ピリジル、ピリジルN-オキシド、チエニル、フリル、ピロリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、イソオキサゾリニル、オキサゾリニル、チアゾリニル、ピラゾリニル、イミダゾリニル、ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニルまたはキノキサリニルであり、これらはそれぞれ、非置換であるか、OH、OA、 NO_2 、 NH_2 、 NAA' 、

【0076】

【化6】



20

30

【0077】

によりモノ置換、ジ置換またはトリ置換されていてもよく、

ljでは、Bは、非置換のピリジル、ピリジルN-オキシド、チエニルまたはピラジニルであり、

lkでは、 R^1 および R^2 はそれぞれ、相互に独立に、1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するアルコキシであり、

Xは、NまたはCHであり、

40

R^3 は、Hまたは $A''R^7$ であり、

A'' および A''' はそれぞれ、相互に独立に、存在しないか、1~10個の炭素原子を有するアルキレンであり、この際、1個の CH_2 基は、NHまたは NR^9 により置換されていてもよく、

あるいは、 A'' および A''' は、一緒になって、2~7個の炭素原子を有するアルキレン鎖であり、この際、1個の CH_2 基は、NHまたは NR^9 で置換されていてもよく、

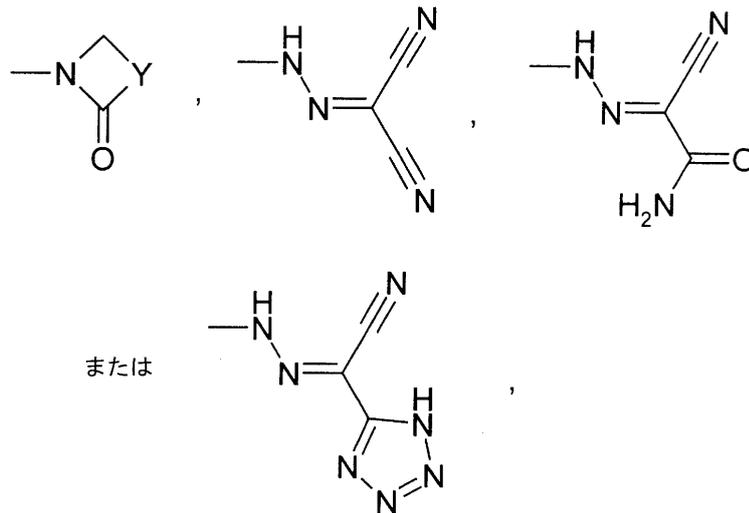
Bは、フェニル、ピリジル、ピリジルN-オキシド、チエニル、フリル、ピロリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、イソオキサゾリニル、オキサゾリニル、チアゾリニル、ピラゾリニル、イミダゾリニル、ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニルまたはキノキサリニルであり、こ

50

れらはそれぞれ、非置換であるか、OH、OA、NO₂、NH₂、NAA'、

【0078】

【化7】



10

【0079】

によりモノ置換、ジ置換またはトリ置換されていてもよく、

R⁷は、H、COOH、NHAまたはNAA'であり、

R⁹は、1～6個の炭素原子を有するアルキルであり、

AおよびA'はそれぞれ、相互に独立に、1～10個の炭素原子を有するアルキルであり、この際、1～7個のH原子は、Fおよび/またはClにより置換されていてもよく、

IIでは、R¹は、4-メトキシまたは4-エトキシであり、

R²は、3-メトキシ、3-エトキシ、3-プロポキシ、3-イソプロポキシまたは3-シクロペンチルオキシであり、

Xは、Nであり、

R³は、Hまたは1～6個の炭素原子を有するアルキルであり、

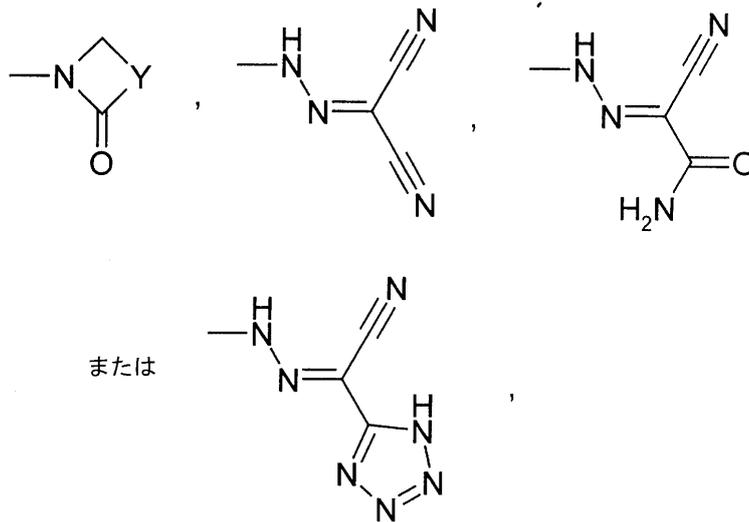
Bは、フェニル、ピリジル、ピリジルN-オキシド、チエニル、フリル、ピロリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、イソオキサゾリニル、オキサゾリニル、チアゾリニル、ピラゾリニル、イミダゾリニル、ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニルまたはキノキサリニルであり、これらはそれぞれ、非置換であるか、OH、OA、NO₂、NH₂、NAA'、

【0080】

20

30

【化8】



10

【0081】

によりモノ置換、ジ置換またはトリ置換されていてもよく、

R⁷は、Hであり、

R⁹は、1～6個の炭素原子を有するアルキルであり、

AおよびA'はそれぞれ、相互に独立に、1～10個の炭素原子を有するアルキルであり、
この際、1～7個のH原子は、Fおよび/またはClにより置換されていてもよく、

Imでは、R¹は、4-メトキシまたは4-エトキシであり、

R²は、3-メトキシ、3-エトキシ、3-プロポキシ、3-イソプロポキシまたは3-シクロペンチルオキシであり、

Xは、Nであり、

R³は、Hまたは1～6個の炭素原子を有するアルキルであり、

Vは、H、Hであり、

Wは、Oであり、

Bは、非置換のピリジル、ピリジルN-オキシド、チエニルまたはピラジニルであり、

Inでは、R¹は、4-メトキシまたは4-エトキシであり、

R²は、3-メトキシ、3-エトキシ、3-プロポキシ、3-イソプロポキシまたは3-シクロペンチルオキシであり、

Xは、Nであり、

R³は、Hまたは1～6個の炭素原子を有するアルキルであり、

Vは、H、Hであり、

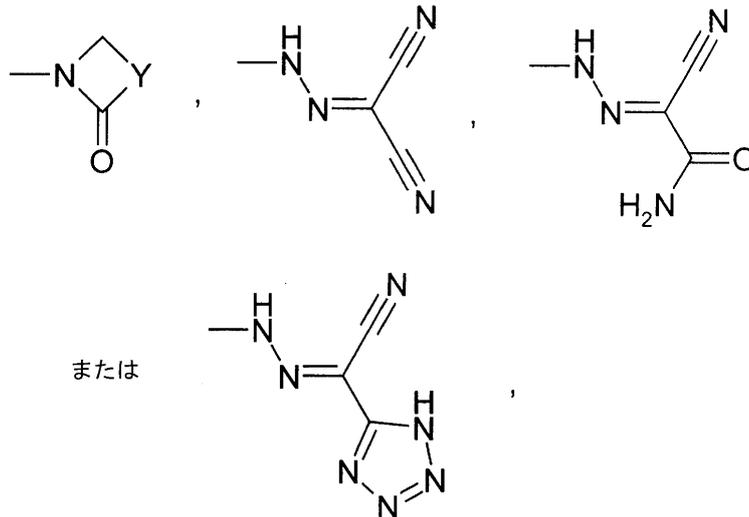
Wは、Oであり、

Bは、非置換のピリジル、ピリジルN-オキシド、チエニルまたはピラジニルであり、
あるいは、非置換であるか、OH、OA、NO₂、NH₂、NAA'、

【0082】

40

【化9】



10

【0083】

によりモノ置換されていてもよいフェニルであり、

AおよびA'はそれぞれ、相互に独立に、1~10個の炭素原子を有するアルキルであり、この際、1~7個のH原子は、Fおよび/またはClにより置換されていてもよい、化合物およびその薬学的に使用可能な誘導体、溶媒和物および立体異性体ならびにあらゆる割合でのこれらの混合物である。

20

【0084】

式Iの化合物およびそれらを調製するための出発物質は加えて、文献に記載されているような(例えば、Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie[Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgartなどの標準的な研究に)、公知であって、前記の反応に適している反応条件下での確であることがそれ自体知られている方法により調製される。さらに、それ自体知られている変法をここでは使用することができるが、ここで詳細に挙げることはしない。

【0085】

式IIおよびIIIの化合物では、R¹、R²、R³、XおよびBは、前記の意味、特に、前記の好ましい意味を有する。

30

【0086】

式IIの出発物質のうちの数種は、知られている。これらが知られていない場合には、それ自体知られている方法により、これらを調製することができる。

【0087】

式IIIの出発物質のうちの数種は、知られている。これらが知られていない場合には、それ自体知られている方法により、これらを調製することができる。

【0088】

所望の場合には、反応混合物から単離せずに、代わりに、ただちに、式Iの化合物に変換させることにより、出発物質をその場で、生じさせることもできる。他方で、反応を段階的に実施することも可能である。

40

【0089】

好ましくは、式IIの化合物と式IIIの化合物とを反応させることにより、式Iの化合物を得ることができる。

【0090】

詳細には、式IIの化合物と式IIIの化合物との反応を、不活性溶剤の存在下または不在下に、約-20から約150、好ましくは20から100の温度で実施する。

【0091】

適切な不活性溶剤の例は、ヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエンまたはキシレ

50

ンなどの炭化水素；トリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素、クロロホルムまたはジクロロメタンなどの塩素化炭化水素；メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、n-ブタノールまたはt-ブタノールなどのアルコール；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)またはジオキサンなどのエーテル；エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコール、モノエチルエーテル(メチルグリコールまたはエチルグリコール)、エチレングリコールジメチルエーテル(diglyme)などのグリコールエーテル；アセトンまたはブタノンなどのケトン；アセトアミド、ジメチルアセトアミドまたはジメチルホルムアミド(DMF)などのアミド；アセトニトリルなどのニトリル；ジメチルスルホキシド(DMSO)などのスルホキシド；二硫化炭素；ギ酸または酢酸などのカルボン酸；ニトロメタンまたはニトロベンゼンなどのニトロ化合物；酢酸エチルなどのエステル、または前記の溶剤の混合物である。

10

【0092】

式IIIの化合物では、Lは好ましくは、Cl、Br、Iまたは遊離が反応性を改変しているOH基、例えば、活性化エステル、イミダゾリドまたは1~6個の炭素原子を有するアルキルスルホニルオキシ(好ましくは、メチルスルホニルオキシまたはトリフルオロメチルスルホニルオキシ)または6~10個の炭素原子を有するアリールスルホニルオキシ(好ましくは、フェニル-またはp-トリルスルホニルオキシ)である。通常のアシル化反応でカルボキシル基を活性化するためのこのタイプの基は、文献中に記載されている(例えば、Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie[Methods of Organic Chemistry]、Georg-Thieme-Verlag、Stuttgartなどの標準的な研究に)。活性化エステルは

20

【0093】

例えば、0から100の温度で、酢酸を使用して、または、水、水/THFまたは水/ジオキサン中で、またはNaOHまたはKOHを使用して、エステルをけん化することもできる。

【0094】

さらに、有利にはジクロロメタンまたはTHFなどの不活性溶剤中、および/またはトリエチルアミンまたはピリジンなどの塩基の存在下に、温度-60から+30で、遊離のアミノおよび/またはヒドロキシル基を、酸塩化物または無水物を使用する慣用の方法でアシル化するか、非置換または置換アルキルハロゲン化物を使用してアルキル化するか、または $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-OEt}$ と反応させることができる。

30

【0095】

さらに、例えば、

- i) エーテルまたはエステルを解離させるか、
- ii) OH官能基をアルキル化またはアシル化するか、
- iii) アルデヒドおよび錯体水素化物を反応させることにより、アミンを還元的にアルキル化するか、
- iv) アミン基とマロノニトリルとを反応させるか、
- v) ニトロ基を還元してアミノ基にするか、(例えば、メタノールまたはエタノールなどの不活性溶剤中、ラネーニッケルまたはPd/炭素で水素化することにより)
- vi) シアノ基をテトラゾール基に変えるか、
- vii) アルコールと反応させることにより、カルボキシル基をけん化するか、および/または
- viii) 水素化分解条件下にニトロ基をアルキル化して、アルキル化アミンを得ることにより、

40

1種または複数の基 R^1 、 R^2 、 R^3 および/またはBを、1種または複数の他の基 R^1 、 R^2 、 R^3 および/またはBに変えることにより、式Iの化合物を他の式Iの化合物に変えることもできる。

【0096】

50

[薬学的塩および他の形態]

本発明による前記の化合物は、その最終的な非-塩形で使用することができる。他方で、本発明は、これらの化合物を、当技術分野でよく知られている手順により、様々な有機および無機酸ならびに塩基に由来しうるその薬学的に許容される塩の形で使用することにも関する。式Iの化合物の薬学的に許容される塩の形は、大部分、慣用の手段により調製される。式Iの化合物が、カルボキシル基を含む場合には、その化合物を適切な塩基と反応させて、対応する塩基付加塩を得ることにより、その適切な塩を生じさせることができる。このような塩基の例は、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムおよび水酸化リチウムを含むアルカリ金属水酸化物；水酸化バリウムおよび水酸化カルシウムなどのアルカリ土類金属水酸化物；アルカリ金属アルコキシド、例えば、カリウムエトキシドおよびナトリウムプロポキシド；およびピペリジン、ジエタノールアミンおよびN-メチルグルタミンなどの様々な有機塩基である。さらに、式Iの化合物のアルミニウム塩も含まれる。一定の式Iの化合物では、これらの化合物を、薬学的に許容される有機および無機酸で処理することにより、酸-付加塩を生じさせることができ、例えば、塩化水素、臭化水素またはヨウ化水素などの水素ハロゲン化物；他の鉱酸または、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などのその対応塩；およびエタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩およびベンゼンスルホン酸塩などのアルキル-およびモノアリアルスルホン酸塩；および他の有機酸およびその対応する塩、例えば、酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、アスコルビン酸塩などのような塩である。したがって、式Iの化合物の薬学的に許容される酸付加塩には、これらに限られないが、次のものが含まれる：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アルギニ酸(arginate)、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩(besylate)、重硫酸塩、重亜硫酸塩、臭化物、酪酸、樟脳酸(c amphorate)、樟脳スルホン酸塩、カプリル酸塩、塩化物、クロロ安息香酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ニグルコン酸塩、二水素リン酸塩、二ニトロ安息香酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、ガラクトアル酸塩(galacterate、粘液酸から)、ガラクトuron酸塩(galacturonate)、グルコヘプタン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリセロリン酸、半コハク酸、半硫酸、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、ヒブル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、イソ酪酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メチル安息香酸塩、一水素リン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、オレイン酸塩、パモ酸塩(pamoate)、ペクチン酸塩(pectinate)、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ホスホン酸塩およびフタル酸塩。

【0097】

さらに、本発明による化合物の塩基塩には、これらに限らないが、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、鉄(III)、鉄(II)、リチウム、マグネシウム、マンガン(III)、マンガン(II)、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛塩が含まれる。前記の塩のうち、アンモニウム；アルカリ金属塩ナトリウムおよびカリウムおよびアルカリ土類金属塩カルシウムおよびマグネシウムが、好ましい。薬学的に許容される有機非毒性塩基に由来する式Iの化合物の塩には、これらに限らないが、1級、2級および3級アミン、天然に生じる置換アミンを含む置換アミン、環式アミンおよび塩基イオン交換樹脂、例えば、アルギニン、ペタイン、カフェイン、クロロプロカイン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン(ベンザチン)、ジシクロヘキシルアミン、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リドカイン、リシン、メグルミン、N-メチル-D-グルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミンおよびトリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン(トロメタミン)の塩が含まれる。

10

20

30

40

50

【0098】

塩基性窒素含有基を含む本発明の化合物は、(C₁~C₄)アルキルハロゲン化物、例えば、塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、イソプロピルおよびt-ブチル；ジ(C₁~C₄)アルキル硫酸塩、例えば、硫酸ジメチル、ジエチルおよびジアミル；(C₁₀~C₁₈)アルキルハロゲン化物、例えば、塩化、臭化およびヨウ化デシル、ドデシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリル；およびアリール(C₁~C₄)アルキルハロゲン化物、例えば、塩化ベンジルおよび臭化フェネチルなどの薬剤を使用して、4級化することができる。このような塩により、本発明による水溶性および油溶性化合物の両方を調製することができる。

【0099】

前記の好ましい薬学的塩には、これらに限らないが、酢酸塩、ベシル酸塩(besylate)、クエン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、半コハク酸塩、ヒプル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、イセチオン酸塩、マンデル酸塩、メグルミン、硝酸塩、オレイン酸塩、ホスホン酸塩、ピバル酸塩、リン酸ナトリウム、ステアリン酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、チオリンゴ酸塩、トシル酸塩およびトロメタミンが含まれる。

【0100】

慣用の方法で遊離塩基形を十分な量の所望の酸と接触させて、塩を得ることにより、式Iの塩基性化合物の酸付加塩を調製する。慣用の方法で、塩形を塩基と接触させ、遊離塩基を単離することにより、有機塩基を再生することができる。各遊離塩基形は、一定の範囲で、極性溶剤中での可溶性などの一定の物理的特性においてその対応する塩形とは異なる；しかしながらその他の点では、塩は、本発明の目的に関しては、その個々の遊離塩基と同等である。

【0101】

前記のように、式Iの化合物の薬学的に許容される塩付加塩は、アルカリ金属およびアルカリ土類金属あるいは有機アミンなどの金属またはアミンと共に生じる。好ましい金属は、ナトリウム、カリウム、マグネシウムおよびカルシウムである。好ましい有機アミンは、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチル-D-グルカミンおよびプロカインである。

【0102】

慣用の方法で、遊離酸形を十分な量の所望の塩基と接触させて、塩を得ることにより、本発明の酸性化合物の塩基付加塩を調製する。慣用の方法で、塩形と酸とを接触させて、遊離酸形を単離することにより、遊離酸形を再生することができる。遊離酸形は、一定の範囲で、極性溶剤中での可溶性などの物理的特性においてその対応する塩形とは異なる；しかしながらその他の点では、塩は、本発明の目的に関しては、その個々の遊離酸と同等である。

【0103】

本発明による化合物が、このタイプの薬学的に許容される塩を形成しうる1個よりも多い基を含む場合、本発明は、複合塩もカバーする。典型的な複合塩形の例には、これらに限らないが、酒石酸水素塩、二酢酸塩、二フマル酸塩、ジメグルミン、二リン酸塩、二ナトリウムおよび三塩酸塩が含まれる。

【0104】

前記の観点から、本発明に関連して使用される「薬学的に許容される塩」との表現は、特に、この塩形が、活性成分の遊離形または以前に使用された活性成分の他の塩形のいずれかに比較して、改善された薬物動態的特性を備えた活性成分を提供する場合に、その塩の1種の形である式Iの化合物を含む活性成分を意味していることが分かる。その活性成分の薬学的に許容される塩形はまた、以前には有されなかった望ましい薬物動態的特性を備えた活性成分を初めて提供し、体内でのその治療効力に関して、この活性成分の薬力学に対してプラスの効果をも有することさえもある。

【0105】

有利に影響を受けうる活性成分の薬物動態的特性には例えば、活性成分の吸収、分布、生体内変化および排出に直接的かつ積極的に作用しうる、細胞膜を介して活性成分が送達

10

20

30

40

50

される様式が含まれる。薬剤組成物を投与方法は重要で、様々な解剖学的、生理学的および病理学的因子が厳密に生物学的利用性に影響を及ぼしうるが、活性成分の可溶性は通常、使用される特定の塩形のタイプに依存している。さらに、活性成分の水溶液は、治療される患者の体内への活性成分の最も迅速な吸収を保証し、脂質溶液および懸濁液さらに固体剤形は、活性成分の迅速な吸収において劣ることは、当技術分野の専門家には、明白である。

【0106】

式Iの活性成分の経口摂取が、安全性、簡便性および経済性の理由で、投与の最も好ましい方法であるが、このタイプの経口剤形の吸収は、極性などの物理的特性、胃腸粘膜の刺激による嘔吐、消化酵素および低pHによる分解、食物または他の薬剤の存在下での不規則吸収または推進ならびに粘膜、腸フローラまたは肝臓の酵素による代謝により、不利な影響を受けうる。異なる薬学的に許容される塩形としての活性成分の製剤は、経口剤形の吸収に関連する前記の1つまたは複数の問題を克服または軽減する際に、有効でありうる。

10

【0107】

本願明細書に記載のプロセスにより調製される式Iの化合物は、有機合成の分野の化学者には熟知されている望ましい慣用の方法により、最後にそれが調製された反応混合物から分離することができる。分離された化合物を、既知の方法により精製することができる。例えば、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィ、イオン交換クロマトグラフィ、ゲルクロマトグラフィ、アフィニティクロマトグラフィ、分取薄層クロマトグラフィおよび溶剤抽出を含む分離および精製のための様々な方法および技術を使用することができる。

20

【0108】

[立体異性体]

式Iに一致する化合物は、その構成原子が、同じ結合を有するにもかかわらず空間的に2つまたはそれ以上の形式で配置されうるという性質を有することがある。結果として、この化合物は、立体異性体の形で存在する。シス/トランス異性は、立体異性の1つのタイプにすぎない。立体異性体が、重ね合わせることができない像および鏡像である場合には、これらは、キラリティーまたは左右像を有する鏡像異性体である。それというのも、1個または複数の不斉炭素原子が、これらを形成する構造中に存在するためである。鏡像異性体は、光学的に活性であり、したがって、区別可能である。それというのも、これらは、反対の方向だが、偏光面を同じ角度で回転するためである。

30

【0109】

2個またはそれ以上の不斉炭素原子が、式Iの化合物中に存在する場合には、これらの炭素原子それぞれに、可能な配置が2つ存在する。2個の不斉炭素原子が存在する場合、例えば、4種の可能な立体異性体が存在する。さらに、これら4種の可能な立体異性体は、相互に異なる立体異性体の6種の可能な対に分類することができる。1個よりも多い不斉炭素を有する分子の対が、鏡像異性体であるためには、これらは、各不斉炭素原子の処で異なる配置を有さなければならない。鏡像異性体としてではないこれらの対は、異なる立体化学的關係を有し、これは、ジアステレオマー關係として知られている。鏡像異性体ではない立体異性体は、ジアステレオ異性体として、往々にして、ジアステレオマーとして知られている。

40

【0110】

式Iの化合物の立体化学のこれらのよく知られている態様のすべてが、本発明の一部と見なされる。したがって本発明は、立体異性体である式Iの化合物を、およびこれらが鏡像異性体である場合、個々の鏡像異性体、これらの鏡像異性体のラセミ混合物およびラセミ混合物で観察されるこれらの鏡像異性体の割合とは異なる割合のこれらの鏡像異性体を含む人工的、すなわち合成混合物を含む。式Iの化合物が、ジアステレオマーである立体異性体を有する場合、この化合物は、個々のジアステレオマー、さらに望ましい割合でのこれらジアステレオマー2種またはそれ以上からなる混合物を含む。

【0111】

50

以下は、説明に役立てることを目的としている：1個の不斉炭素原子が、式Iの化合物中に存在し、これが、その(-)(R)および(+)(S)鏡像異性体をもたらしている場合、この化合物は、治療的に活性であり、下記に記載の疾患および状態を治療または予防するために使用することができるすべての薬学的に許容される塩形、プロドラッグおよび代謝産物を含む。式Iの化合物が、(-)(R)および(+)(S)鏡像異性体の形で存在する場合で、治療活性のすべて、実質的にすべて、または主な割合が、これらの鏡像異性体の一方のみに残るか、望ましくない副作用が、これらの鏡像異性体の一方のみに存在する場合には、この化合物はさらに、(+)(S)鏡像異性体のみまたは(-)(R)鏡像異性体のみを含有する。これら2種の鏡像異性体の生物学的特性に実質的に差異が存在しない場合、式Iの化合物はさらに、ラセミ混合物または対応する割合の望ましい比での非ラセミ混合物として(+)(S)鏡像異性体および(-)(R)鏡像異性体を一緒に含む。

10

【0112】

式Iの化合物の鏡像異性体の対またはセットの特異的生物学的効果および/または物理的および化学的特性が存在する場合、これらの特性により、これらの鏡像異性体を一定の比で、例えば最終的な治療生成物を形成するために使用することが明白になる。以下は、説明に役立てることを目的としている：鏡像異性体の対が存在する場合、鏡像異性体は、90%(R)-10%(S)、80%(R)-20%(S)、70%(R)-30%(S)、60%(R)-40%(S)、50%(R)-50%(S)、40%(R)-60%(S)、30%(R)-70%(S)、20%(R)-80%(S)、10%(R)-90%(S)などの比で使用することができる。式Iの化合物の様々な鏡像異性体の特性が存在する場合、これらの特性を評価した後に、最終治療生成物を形成する、特定の望ましい特性を有するこれらの鏡像異性体1種または複数の対応する量を、簡単な方法で決定することができる。

20

【0113】

[同位体]

さらに、式Iの化合物は、その同位体標識された形を含むことが意図されている。式Iの化合物の同位体標識された形は、化合物の1個または複数の原子が、通常自然に生じる原子の原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する1個または複数の原子に代えられているという事実を除いて、本化合物と同一である。容易に市場で入手することができる、よく知られている方法により式Iの化合物に導入することができる同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体、例えばそれぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F および ^{36}Cl が含まれる。前記の同位体および/または他の原子の同位体1個または複数を含む式Iの化合物、そのプロドラッグまたは薬学的に許容される塩は、本発明の一部であることが意図されている。式Iの同位体標識された化合物は、数多くの有益な方法で使用することができる。例えば、例えば ^3H 、 ^{14}C などの放射性同位体がその中に導入されている式Iの同位体標識された式Iの化合物は、薬剤および/または基質組織分布アッセイに適している。これらの放射性同位体、すなわち、トリチウム(^3H)および炭素-14(^{14}C)は、簡単な調製および優れた検出可能性により、特に好ましい。より重い同位体、例えば、重水素(^2H)の式Iの化合物への導入は、この同位体標識化合物の高い代謝安定性により、治療的な利点を有している。比較的高い代謝安定性はそのまま、高いインビボ半減期または低い用量に反映し、これは大抵の場合、本発明の好ましい実施形態を示している。通常、合成スキームおよび関連する記載に、実施例部分に、および本テキストの調製部分に開示されている手順を、非同位体標識反応成分を容易に入手可能な同位体標識された反応成分に代えて実施することにより、式Iの同位体標識された化合物を調製することができる。

30

40

【0114】

一次運動性同位体効果(primary kinetic isotope effect)により、本化合物の酸化代謝を操作する目的で、重水素(^2H)を式Iの化合物に導入することもできる。一次運動性同位体効果は、この同位体変換の後の共有結合形成に必要な基底エネルギーの変化によりもたらされる同位体核の変換に起因する化学反応に関する速度変化である。より重い同位体の変換は通常、化学結合のための基底エネルギーの低下をもたらし、したがって、律速

50

性結合切断での速度の低下をもたらす。結合切断が、多生成物反応の配位に沿って鞍点領域で、またはその付近で生じる場合、生成物分布比を、かなり変えることができる。説明すると:重水素が交換不可能な位置で炭素原子に結合する場合、 $k_M/k_D = 2 \sim 7$ の速度差が一般的である。この速度差が、酸化されやすい式Iの化合物にうまく適用されると、インビボでのこの化合物のプロファイルが、劇的に変化して、改善された薬物動態的特性をもたらされうる。

【0115】

治療用薬剤を発見および開発する場合、当技術分野の専門家は、薬物動態的パラメータを最適化しつつ、望ましいインビトロ特性を残すことを試みる。低い薬物動態のプロファイルを有する多くの化合物は、酸化代謝を受けやすいと推測することは、合理的である。現在利用可能なインビトロ肝ミクロソームアッセイにより、このタイプの酸化代謝の経過に関して有益な情報が得られ、これにより、このような酸化代謝に対する耐性を介して改善された安定性を有する重水素化化合物の合理的な設計が可能である。こうして、式Iの化合物の薬物動態のプロファイルの著しい改善が得られ、これは、インビボ半減期($T/2$)、最大治療効果での濃度(C_{max})、用量応答曲線(AUC)下の面積およびFの上昇として;および低減したクリアランス、用量および原料費用として量的にあらわすことができる。

10

【0116】

以下は、説明に役立てることを目的としている:酸化代謝が可能な複数のアタック部位、例えば、ベンジル系水素原子および窒素原子に結合している水素原子を有する式Iの化合物は、水素原子のいくつか、大半またはすべてが、重水素原子により代えられているように、水素原子の様々な組合せが、重水素原子により代えられている一連の類似体として調製される。半減期の決定により、酸化代謝に対する耐性が改善される規模の好適で正確な決定が可能である。こうして、親化合物の半減期を、このタイプの重水素-水素交換の結果として100%まで広げることができることが決定される。

20

【0117】

式Iの化合物での重水素-水素交換を使用して、望ましくない毒性代謝産物を低減または除去するために、出発化合物の代謝産物スペクトルを適切に変更することができる。例えば、毒性代謝産物が、酸化による炭素-水素(C-H)結合分裂を介して生じる場合、特有の酸化が、速度決定ステップではなくても、重水素化類似体は、望ましくない代謝産物の産生を著しく低減するか、または除くと、合理的に推測しうる。重水素-水素交換に関する従来技術でのさらなる情報は、例えば、Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992 ~ 3997頁、1990年、Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326 ~ 3334頁、1987年、Foster, Adv. Drug Res. 14, 1 ~ 40頁、1985年、Gillette et al, Biochemistry 33 (10)2927 ~ 2937頁、1994年およびJarman et al. Carcinogenesis 16(4)、683 ~ 688頁、1993年で見ることができる。

30

【0118】

[治療用途]

本発明はさらに、心筋疾患を治療するために、式Iの化合物を使用することに関する。

【0119】

冠動脈性心疾患は、西側世界で最も多い死因である。環状血管が、臨界的に狭まると、血流の低下が、心筋虚血をもたらす。先行する虚血期間の重度に応じて、再灌流の開始は、長期の循環抑制または収縮性機能の非可逆性損失により特徴付けられる可逆性または非可逆性に損傷された心筋をもたらす。影響を受けた心筋エリアのサイズに応じて、急性または慢性心不全が、進展しうる。

40

【0120】

前記のケースでの特殊な臨床的問題は、PTCAによる当初は成功する再灌流の後か、ステント移植の後か、血栓崩壊の後か、または大動脈冠動脈バイパスの移植後に、再狭窄が進展することである。実験動物研究および臨床研究から、炎症プロセスは、前記の様々な心疾患で、すなわち、冠動脈性心疾患自体、可逆性または非可逆性心筋虚血/再灌流損

50

傷、急性または慢性心不全および、インスメント再狭窄およびステントインスメント再狭窄を含む再狭窄で、随時的な役割を有するという証拠が存在する。これらの炎症プロセスは、定住および浸入マクロファージ、さらに好中球および TH_1 および TH_2 ヘルパー細胞を必要とする。この白血球応答は、 $TNF-$ 、 $IL-1$ 、 $IL-2$ および $IL-6$ 、さらに、 $IL-10$ および $IL-13$ を伴う特徴的なサイトカインパターンを生じる(Pulkki K J: Cytokines and cardiomyocyte death. Ann. Med. 1997 29:339~343. Birks E J, Yacoub M H: The role of nitric oxide and cytokines in heart failure. Coron. Artery. Dis. 1997 8:389-402)。これらの種類の形成は、心筋虚血を伴うヒト患者で証明されている。動物モデルは、サイトカイン産生は、末梢マクロファージおよび好中球の浸入と関連しており、これにより、損傷が、まだ無損傷の心筋へと広がりうることを示している。

10

【0121】

しかしながら、サイトカイン応答での主な因子は、 $TNF-$ であり、これは、炎症性および前アポトーシス応答を組み合わせ、加えて、心筋細胞に対して直接的に負のイオンチャンネル共役(ionotropic)効果を有する(Ceconi C, Curello S, Bachetti T, Corti A, Ferrari R: Tumor necrosis factor in congestive heart failure: a mechanism of disease for the new millennium? Prog. Cardiovasc. Dis. 1998 41:25-30. Mann D L: The effect of tumor necrosis factor-alpha on cardiac structure and function: a tale of two cytokines. J. Card. Fail. 1996 2: S165- S172. Squadrito F, Altavilla D, Zingarelli B, et al: Tumor necrosis factor involvement in myocardial ischaemia-reperfusion damage. Eur. J. Pharmacol. 1993 237:223-230)。

20

【0122】

心筋梗塞の動物モデルで、 $TNF-$ が、再灌流相の間に迅速に放出されること(Herskowitz A, Choi S, Ansari A A, Wesselingh S: Cytokine mRNA expression in postischemic/reperfused myocardium. Am. J. Pathol. 1995 146:419~428頁)およびデキサメタゾン(Arras M, Strasser R, Mohri M, et al: Tumor necrosis factor-alpha is expressed by monocytes/macrophages following cardiac microembolisation and is antagonised by cyclosporine. Basic Res. Cardiol. 1998 93:97~107頁)、シクロスポリンA(Arras M, Strasser R, Mohri M, et al: Tumor necrosis factor-alpha is expressed by monocytes/macrophages following cardiac microembolisation and is antagonised by cyclosporine. Basic Res. Cardiol. 1998 93:97~107頁、Squadrito F, Altavilla D, Squadrito G, et al: Cyclosporin-A reduces leukocyte accumulation and protects against myocardial ischaemia reperfusion damage in rats. Eur. J. Pharmacol. 1999 364:159~168頁)またはクロリクロメン(cloricromene); (Squadrito F, Altavilla D, Zingarelli B, et al: The effect of cloricromene, a coumarine derivative, on leukocyte accumulation, myocardial necrosis and TNF -alpha production in myocardial ischaemia-reperfusion damage. Life Sci. 1993 53:341~355頁)などの薬剤の保護効果は、循環 $TNF-$ の低減を伴うことが判明している。

30

40

【0123】

式IのPDE IV阻害剤は、マクロファージおよびT細胞サイトカイン産生の効果的なアンタゴニストである。これらはさらに、T細胞の増殖を阻害する。したがってPDE IV阻害は、サイトカイン産生および炎症プロセスが原因として結びついている心筋疾患に有利な効果を有しうる。

【0124】

PDE III阻害剤および初期PDE IV阻害剤ロリプラム(rolipram)と比較すると、好ましいPDE IV阻害剤は、大抵の心臓疾患の治療において用量制限をもたらさうる血行力学的副作用を示さない。

50

【 0 1 2 5 】

本発明は、価値のある特性を有する化合物、特に、薬剤を調製するために使用することができる化合物の新規の可能な使用を発見するという目的を有した。

【 0 1 2 6 】

式Iの化合物およびそれらの塩はいずれも、極めて価値の高い薬理学的特性を有し、心筋疾患の治療でよく許容されることが判明した。

【 0 1 2 7 】

本発明は好ましくは、式Iの化合物を、炎症および免疫形態を有する心筋疾患を治療するための薬剤を調製するために使用することを提案する。

【 0 1 2 8 】

本発明は最も好ましくは、式Iの化合物を、冠動脈性心疾患、可逆性または非可逆性心筋虚血/再灌流損傷、急性または慢性心不全ならびにインスメント再狭窄およびステントインスメント再狭窄を含む再狭窄を治療するための薬剤を調製するために使用することを提案する。

【 0 1 2 9 】

本発明は、好ましくは、以下からなる群の1種または複数の以下の疾患、病的障害または症状を治療または予防するための薬剤を調製するための、式Iの化合物の使用を提案する：

あらゆるタイプ、病因または病原のぜん息、すなわちアトピー型ぜん息、非アトピー型ぜん息、アレルギー性ぜん息、アトピー性・IgE仲介ぜん息、気管支ぜん息、本態性ぜん息、真性ぜん息、病態生理的疾患に起因する内因性ぜん息、環境因子に起因する外因性ぜん息、未知または不顕性原因の本態性ぜん息、非アトピー性ぜん息、気管支ぜん息、肺気腫性ぜん息、運動誘発ぜん息、職業ぜん息、細菌、カビ、原虫またはウイルス感染に起因する感染性ぜん息、非アレルギー性ぜん息、初期ぜん息、喘鳴小児症からなる群から選択されるぜん息；

慢性または急性気管支収縮、慢性気管支炎、末梢気道閉塞症および気腫；

あらゆるタイプ、病因または病原の閉塞性または炎症性気道疾患、すなわち、ぜん息、塵肺、慢性好酸球増加肺炎、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性気管支炎を含むCOPD、肺気腫またはこれらに伴う呼吸困難、不可逆性進行性気道閉塞を特徴とするCOPD、成人型呼吸窮迫症候群(ARDS)および他の薬物療法の結果生じる気道過反応性の増悪からなる群から選択される閉塞性または炎症性気道疾患；

あらゆるタイプ、病因または病原の塵肺、すなわち、アルミニウム沈着症すなわちボーキサイト労働者の疾患、炭粉沈着症すなわち坑夫ぜん息、石綿沈着症すなわちスチーム取り付け工のぜん息、石粉症すなわちフリント病、ダチョウ羽毛からの埃を吸入することに起因する睫毛脱落、鉄粒子を吸入することに起因する鉄沈着症、珪肺すなわち研磨工の疾患、綿肺症または綿粉塵ぜん息およびタルク塵肺症からなる群から選択される塵肺；

あらゆるタイプ、病因または病原の気管支炎、すなわち、急性気管支炎、急性喉頭気管支炎、アラキジン気管支炎、カタル性気管支炎、クループ性気管支炎、乾性気管支炎、感染型ぜん息気管支炎、増殖性気管支炎、ブドウ球菌または連鎖球菌性気管支炎および小胞性気管支炎からなる群から選択される気管支炎；

あらゆるタイプ、病因または病原の気管支拡張、すなわち、円柱状気管支拡張、嚢胞状気管支拡張、紡錘状気管支拡張、毛管気管支拡張、嚢腫性気管支拡張、乾性気管支拡張および濾胞性気管支拡張からなる群から選択される気管支拡張；

季節性アレルギー性鼻炎または通年性アレルギー性鼻炎またはあらゆるタイプ、病因または病原の副鼻腔炎、すなわち化膿性または非化膿性副鼻腔炎、急性または慢性副鼻腔炎および篩骨、前頭洞、上顎または蝶形骨洞炎からなる群から選択される副鼻腔炎；

あらゆるタイプ、病因または病原の慢性関節リウマチ、すなわち、急性関節炎、急性痛風性関節炎、慢性炎症性関節炎、変性関節炎、感染性関節炎、ライム関節炎、進行性関節炎、乾癬性関節炎および脊椎骨関節炎からなる群から選択される慢性関節リウマチ；

炎症を伴う痛風、熱および疼痛；

10

20

30

40

50

あらゆるタイプ、病因または病原の好酸球関連病的障害、すなわち、好酸球増加、好酸球増多性肺浸潤症、Loeffler(レフラー)症候群、慢性好酸球肺炎、熱帯性肺好酸球増多症、気管支アスペルギルス症、アスペルギルス腫、好酸球を含む肉芽腫、アレルギー性肉芽腫性脈管炎またはチャグ-ストラウス症候群、結節性多発性動脈炎(PAN)および全身壊死性脈管炎からなる群から選択される好酸球関連病的障害；

アトピー性皮膚炎、またはアレルギー性皮膚炎、またはアレルギー性もしくはアトピー性湿疹；

あらゆるタイプ、病因または病原の蕁麻疹、すなわち、免疫仲介蕁麻疹、補体媒体蕁麻疹、蕁麻疹誘発性物質誘発蕁麻疹、物理的刺激誘発蕁麻疹、ストレス誘発蕁麻疹、特発性(真性)蕁麻疹、急性蕁麻疹、慢性蕁麻疹、血管性水腫、コリン性蕁麻疹、染色体優勢形または後天性形の寒冷蕁麻疹、接触蕁麻疹、巨大蕁麻疹および丘疹状蕁麻疹からなる群から選択される蕁麻疹；

10

あらゆるタイプ、病因または病原の結膜炎、すなわち、化学線結膜炎、急性カタル性結膜炎、急性接触感染性結膜炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性結膜炎、慢性カタル性結膜炎、化膿性結膜炎および春季結膜炎からなる群から選択される結膜炎；

あらゆるタイプ、病因または病原のブドウ膜炎、すなわち、ブドウ膜の全体または一部の炎症、前部ブドウ膜炎、虹彩炎、毛様体炎、虹彩毛様体炎、肉芽腫性ブドウ膜炎、非肉芽腫性ブドウ膜炎、水晶体抗原性(phacoantigenic)ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎、脈絡膜炎および脈絡網膜炎からなる群から選択されるブドウ膜炎；

乾癬；

20

あらゆるタイプ、病因または病原の多発性硬化症、すなわち、原発性進行性多発性硬化症および再発性弛張性(remitting)多発性硬化症からなる群から選択される多発性硬化症；

あらゆるタイプ、病因または病原の自己免疫/炎症疾患、すなわち、自己免疫血液学的疾患、溶血性貧血、再生不良性貧血、赤芽球ろう、特発性血小板減少性紫斑病、全身エリテマトーデス、多発性軟骨炎、強皮症、ウェーグナー肉芽腫、皮膚筋炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、スチーブン・ジョンソン症候群、特発性スプルー(sprue)、自己免疫炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、内分泌性眼障害、パセドー病、サルコイドーシス、肺胞炎、慢性過敏性肺実質炎、原発性胆汁性肝硬変、若年性糖尿病または1型真性糖尿病、前部ブドウ膜炎、肉芽腫性または後部ブドウ膜炎、乾性角結膜炎、流行性角結膜炎、広汎性間質性肺線維症または間質性肺線維症、(特発性)肺線維症、のう胞性線維症、乾癬性関節炎、ネフローゼ症候群を伴うか伴わない糸球体腎炎、急性糸球体腎炎、特発性ネフローゼ症候群、微小変化腎症、炎症/高増殖性皮膚疾患、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、良性家族性天疱瘡、紅斑性天疱瘡、落葉状天疱瘡および尋常性天疱瘡からなる群から選択される自己免疫/炎症疾患；

30

臓器移植後の異物移植拒絶の予防；

あらゆるタイプ、病因または病原の炎症性腸疾患(IBD)、すなわち、潰瘍性大腸炎(UC)、膠原性大腸炎、大腸ポリポーシス、経壁大腸炎およびクローン病(CD)からなる群から選択される炎症性腸疾患；

あらゆるタイプ、病因または病原の敗血症性ショック、すなわち、腎不全、急性腎不全、悪液質、マラリア性悪液質、下垂体性悪液質、尿毒症性悪液質、心臓性悪液質、副腎性悪液質ないしアジソン病、ガン性悪液質およびヒト免疫不全ウイルス(HIV)の感染の結果としての悪液質からなる群から選択される敗血症性ショック；

40

肝損傷；

肺高血圧および低酸素誘発肺高血圧；

骨損失疾患、原発性骨粗しょう症および二次骨粗しょう症；

あらゆるタイプ、病因または病原の中樞神経系の病的障害または、うつ病、パーキンソン病、学習および記憶障害、遅発性ジスキネジア、薬物依存、アテローム性動脈硬化性痴呆ならびにハンチントン舞踏病、ウィルソン病、パーキンソン症候群および視床萎縮に伴う痴呆からなる群から選択される中樞神経系の病的障害；

50

感染、特にウイルス感染であって、ウイルスがその宿主中のTNF- α 産生を増加させ、あるいはウイルスが、宿主中のTNF- α のアップレギュレーションに対して過敏性であるために、その複製または他の生体活性が不利な影響を受けるような感染であって、HIV-1、HIV-2およびHIV-3、サイトメガロウイルス、CMV、インフルエンザ、アデノウイルスならびに帯状ヘルペスおよび単純ヘルペスを含むヘルペスウイルスからなる群から選択されるウイルスが含まれるウイルス感染；

TNF- α によるアップレギュレーションに対して過敏性であるか、その宿主中でのTNF- α 産生を誘発する酵母および真菌感染、例えば真菌性髄膜炎、特に、全身酵母および真菌感染の治療のために選択される他の薬剤、すなわちポリマイシン、例えば、ポリマイシンB(polymycin B)、イミダゾール、例えば、クロトリマゾール、エコナゾール、ミコナゾールおよびケトコナゾール、トリアゾール、例えばフルコナゾールおよびイトラナゾール(itranazole)、およびアムホテリシン、例えば、アンホテリシンBおよびリボソームアンホテリシンBを含むがこれらに限定されない他の薬剤と組み合わせて投与される、酵母および真菌感染；

虚血性再灌流損傷、自己免疫糖尿病、網膜自己免疫、慢性リンパ性白血病、HIV感染、エリテマトーデス、腎臓および尿管疾患、病的な尿生殖器および胃腸障害および前立腺疾患。

【0130】

特に、式Iの化合物は、(1)関節炎症、慢性関節リウマチ、リウマチ様脊椎炎、変形性関節症、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、慢性糸球体腎炎、皮膚炎およびクローン病を含む、炎症性疾患および状態、(2)ぜん息、急性呼吸窮迫症候群、慢性肺炎症疾患、気管支炎、慢性閉塞性気道疾患およびケイ肺を含む、呼吸器疾患および状態、(3)敗血症、敗血症性ショック、内毒素ショック、グラム陰性敗血症、毒性ショック症候群、細菌、ウイルスまたは真菌の感染による熱および筋肉痛、およびインフルエンザを含む、感染疾患および状態、(4)自己免疫糖尿病、全身エリテマトーデス、GvH反応、外来移植片の拒絶、多発性硬化症、乾癬およびアレルギー性鼻炎を含む、免疫疾患および状態ならびに(5)骨吸収疾患、再灌流損傷、感染または悪性疾患に続く悪液質、AIDS、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染またはAIDS関連症候群(ARC)に続く悪液質、ケロイド形成、癩痕組織形成、1型真性糖尿病および白血病を含む、他の疾患および状態の治療に適している。

【0131】

さらに本発明は、式Iの化合物と、次からなる群から選択される1種または複数のメンバーとの組合せに関する：

(a)ジロイトン(Zileuton)、ABT-761、フェンロイトン(fenleuton)、テポキサリン(tepoxalin)、Abbott-79175、Abbott-85761、N-(5-置換)-チオフェン-2-アルキルスルホンアミド、2,6-ジ-t-ブチルフェノールヒドラゾン、Zeneca ZD-2138を含むメトキシテトラヒドロピランの群、化合物SB-210661およびこれが属する群、L739010を含むピリジニル-置換2-シアノナフタレン化合物の群、L-746530を含む2-シアノ-キノリン化合物の群、MK-591、MK-886およびBAYx1005を含むインドールおよびキノリンの群からなる群から選択されるロイコトリエン合成阻害剤：5-リポキシゲナーゼ(5-LO)阻害剤および5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)アンタゴニスト；(b)L-651392を含むフェノチアジン-3-オン化合物の群、CGS-25019cを含むアミジノ化合物の群、オンタゾラスト(ontazolast)を含むベンゾキサオラミン(benzoxalamine)の群、BII L284/260を含むベンゼンカルボキシミドアミド(benzenecarboximideamide)の群ならびにザフィルルカスト(zafirlukast)、アブルカスト(ablukast)、モンテルカスト(montelukast)、プラナルカスト(pranlukast)、ベルルカスト(verlukast、MK-679)、RG-12525、Ro-245913、イラルカスト(iralukast、CGP45715A)およびBAYx7195が属する化合物群からなる群から選択されるロイコトリエンLTB₄、LTC₄、LTD₄およびLTE₄のための受容体アンタゴニスト；(c)PDE IV阻害剤；(d)5-リポキシゲナーゼ(5-LO)阻害剤；または5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)アンタゴニスト；(e)5-リポキシゲナーゼ(5-LO)のデュアル阻害剤および血小板活性化因子(

P A F)のアンタゴニスト ; (f) L T B₄、L T C₄、L T D₄およびL T E₄アンタゴニストを含むロイコトリエンアンタゴニスト(L T R A) ; (g)セチリジン(cetirizine)、ロラタジン(loratadine)、デスロラタジン(desloratadine)、フェキソフェナジン(fexofenadine)、アステミゾール(astemizole)、アゼラスチン(azelastine)およびクロロフェニルアミンを含む、抗ヒスタミンH₁、受容体アンタゴニスト ; (h)胃保護H₂受容体アンタゴニスト ; (i)プロピルヘキセドリン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、プソイドエフェドリン、塩酸ナファゾリン、塩酸オキシメタゾリン、塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸キシロメタゾリンおよび塩酸エチルノルエピネフリンを含む、うっ血除去用途で経口または局所で投与される α_1 -および α_2 -アドレノ受容体アゴニスト血管収縮薬交感神経様作動薬 ; j) 5 - リポキシゲナーゼ(5 - L O)の阻害剤と組み合わせられた α_1 -および α_2 -アドレノ受容体アゴニスト ; (k)臭化イプラトロピウム、臭化チオトロピウム、臭化オキシトロピウム、ピレンゼピンおよびテレンゼピンを含む、抗コリン作動薬 ; (l)メタプロテレノール、イソプロテレノール、イソプレナリン、アルブテロール、サルブタモール、ホルモテロール、サルメテロール、テルブタリン、オルシプレナリン、ビトルテロールメシレートおよびピルブテロールを含む、 $\beta_1 \sim \beta_4$ アドレノ受容体アゴニスト ; (m)テオフィリンおよびアミノフィリンを含む、メチルキサントニン ; (n)クロモグリク酸ナトリウム ; (o)ムスカリン受容体(M 1、M 2およびM 3)アンタゴニスト ; (p)ロフェコキシブ(rofecoxib)および酸化窒素N S A I Dを含む、C O X - 1阻害剤(N S A I D) ; C O X - 2選択的阻害剤 ; (q) 1型インスリン様成長因子(I G F - 1)模倣物質 ; (r)シクレソニド(ciclesonide) ; (s)プレドニゾン、プレドニゾロン、フルニソリド、トリアムシノロンアセトニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド(budesonide)、プロピオン酸フルチカゾン(fluticasone)およびモメタゾンフロエート(mometasone furoate)を含む、低い全身副作用を有する吸入グルココルチコイド ; (t)トリプターゼ阻害剤 ; (u)血小板活性化因子(P A F)アンタゴニスト ; (v)内因性炎症単位に対するモノクローナル抗体 ; (w)I P L 576 ; (x)エタネルセプト(etanercept)、インフリキシマブ(infliximab)およびD 2 E 7を含む、抗腫瘍壊死因子(T N F)剤 ; (y)レフルノミド(leflunomide)を含む、D M A R D ; (z)T C R ペプチド ; (aa)インターロイキン変換酵素(I C E)阻害剤 ; (bb)I M P D H阻害剤 ; (cc)V L A - 4アンタゴニストを含む、接着分子阻害剤 ; (dd)カテプシン ; (ee)M A P キナーゼ阻害剤 ; (ff)グルコース 6 - リン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤 ; (gg)キニンB₁およびB₂受容体アンタゴニスト ; (hh)様々な親水性基を有するアウロチオ基の形の金 ; (ii)免疫抑制剤、例えば、シクロスポリン、アザチオプリンおよびメトトレキセート ; (jj)抗痛風薬、例えば、コルヒチン ; (kk)キサンチンオキシダーゼ阻害剤、例えば、アロプリノール ; (ll)尿酸排泄薬、例えば、プロベネシド、スルフィンピラゾンおよびベンズプロマロン ; (mm)ピンブラスチンおよびピンクリスチンなどのピンカアルカロイドを含む、抗腫瘍薬、特に細胞分裂抑制薬 ; (nn)成長ホルモン分泌を促進する薬 ; (oo)マトリックスメタロプロテアーゼ(M M P)の阻害剤、すなわち、ストロメリシン(stromelysin)、コラゲナーゼおよびゼラチナーゼ、さらに、アグレカナーゼ、特に、コラゲナーゼ- 1(M M P - 1)、コラゲナーゼ- 2(M M P - 8)、コラゲナーゼ- 3(M M P - 13)、ストロメリシン- 1(M M P - 3)、ストロメリシン- 2(M M P - 10)およびストロメリシン- 3(M M P - 11) ; (pp)形質転換成長因子(T G F) ; (qq)血小板由来成長因子(P D G F) ; (rr)線維芽細胞成長因子、例えば、塩基性線維芽細胞成長因子(b F G F) ; (ss)顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(G M - C S F) ; (tt)カプサイシン ; (uu)N K P - 608 C、S B 233412(talnetant)およびD - 4418からなる群から選択されるタキキニンN K₁およびN K₃受容体アンタゴニスト ; および(vv)U T - 77およびZ D 0892からなる群から選択されるエラスターゼ阻害剤。

【 0 1 3 2 】

本発明は、特に望ましい治療最終結果を得るために、患者に合併投与(joint administration)するための式Iの化合物と1種または複数の付加的な治療薬との組合せに関する。第2番目などの治療薬は、前記と同様の1種または複数の化合物であってよいか、当技術分野でよく知られていて、ここで特に詳細に記載されている1種または複数のP D E I V阻害剤であってよい。特に、第2番目などの治療薬は、治療薬の異なった群から選択

10

20

30

40

50

する。これらの選択された組合せを、下記で詳細に記載する。

【0133】

本発明に関連して、「合併投与」、「合併投与する(される)」および「～と組み合わせる」との用語は、これが、式Iの化合物および1種または複数の他の治療薬に関する場合には、次を意味し、それに関し、それを含む：

(a)各成分が、ほぼ同時に患者にこれらの成分を放出する単一剤形として合併されて処方される場合での、治療を必要とする患者へのこのタイプの化合物と治療薬との組合せの同時投与；

(b)各成分が、ほぼ同時に患者に摂取され、ほぼ同時にこれらの患者に成分が放出される別々の剤形として別々に処方されている場合での、治療を必要とする患者へのこのタイプの化合物と治療薬との組合せのほぼ同時投与；

(c)各成分が、摂取の間に明らかな時間間隔を伴う連続する時間で患者に摂取され、成分が、基本的に異なる時間に患者に放出される別々の剤形として相互に別々に処方されている場合での、治療を必要とする患者へのこのタイプの化合物と治療薬との連続投与；

(d)各成分が、成分を制御下に放出する単一剤形として合併されて処方され、成分が、患者に、同時に、連続して、および/または重複して、同じ時間および/または異なる時間に摂取される場合での、治療を必要とする患者へのこのタイプの化合物と治療薬との組合せの連続投与。

【0134】

[ロイコトリエン合成阻害剤との組合せ：5-リポキシゲナーゼ(5-LO)阻害剤および5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)アンタゴニスト]

本発明による実施形態を成すために、1種または複数の式Iの化合物を、ロイコトリエン合成阻害剤、すなわち、5-リポキシゲナーゼ阻害剤または5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質アンタゴニストと組み合わせる使用とする。5-リポキシゲナーゼ(5-LO)は、アラキドン酸を代謝する酵素の2つの群のうち的一方である。他の群は、シクロオキシゲナーゼ、COX-1およびCOX-2である。

【0135】

5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質は、18kDaのサイズを有する膜結合されたアラキドン酸結合タンパク質であり、これは、5-リポキシゲナーゼによる細胞中でのアラキドン酸の変換を刺激する。アラキドン酸は、5-ヒドロペルオキシエイコサテトラエン酸(5-HPETE)に変換され、この経路は最終的に、炎症性ロイコトリエンの産生をもたらす；5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質または酵素5-リポキシゲナーゼ自体のプロックはしたがって、この経路に有利に影響を及ぼすための望ましい手段である。これらの5-リポキシゲナーゼ阻害剤の1種は、ジロイトン(zileuton)である。式Iの化合物との治療的組合せの形成に適したロイコトリエン合成阻害剤の群には、次が含まれる：

(a)N-ヒドロキシウレア、N-アルキルヒドロキサミド酸、亜セレン酸塩、ヒドロキシベンゾフラン、ヒドロキシシルアミンおよびカテコールを含む、レドックス活性剤、Ford-Hutchinson et al.「5-Lipoxygenase」、Ann. Rev. Biochem.63、383-417、1994；Weitzel and Wendel、「Selenoenzymes regulate the activity of leukocyte 5-lipoxygenase via the peroxide tone」、J. Biol. Chem.268、6288~92ページ、1993年；Bjoernstedt et al.「Selenite incubated with NADPH and mammalian thioredoxin reductase yields selenide, which inhibits lipoxygenase and changes the electron spin resonance spectrum of the active site ion」、Biochemistry 35、8511~6頁、1996年；およびStewart et al.、「Structure-activity relationships of N-hydroxyurea 5-lipoxygenase inhibitors」、J. Med. Chem.40、1955~68頁、1997年参照；

(b)インピトロでロイコトリエン合成を阻害することが判明しているアルキル化剤およびSH基と反応する化合物；Larsson et al.、「Effects of 1-chloro-2,4,6-trinitrobenzene on 5-lipoxygenase activity and cellular leukotriene synthesis」、Biochem. Pharmacol.55、863~71頁、1998年参照；および

10

20

30

40

50

(c) 5-リポキシゲナーゼの非レドックス阻害剤として作用する、チオピラノインドールおよびメトキシアルキルチアゾール構造をベースとする5-リポキシゲナーゼの拮抗阻害剤; Ford-Hutchinson et al., *ibid.*; and Hamel et al., 「Substituted(pyridylmethoxy)naphthalenes as potent and orally active 5-lipoxygenase inhibitors-synthesis, biological profile and pharmacokinetics of L-739,010」、*J. Med. Chem.* 40、2866~75頁、1997年参照。

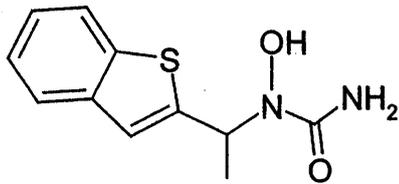
【0136】

アラキドン酸ヒドロキサメートが、5-リポキシゲナーゼを阻害するという観察は、下記に示されるようなN-ヒドロキシウレア誘導体ジロイトンおよびABT-761などの臨床的に使用可能な選択的5-リポキシゲナーゼ阻害剤の発見をもたらした:

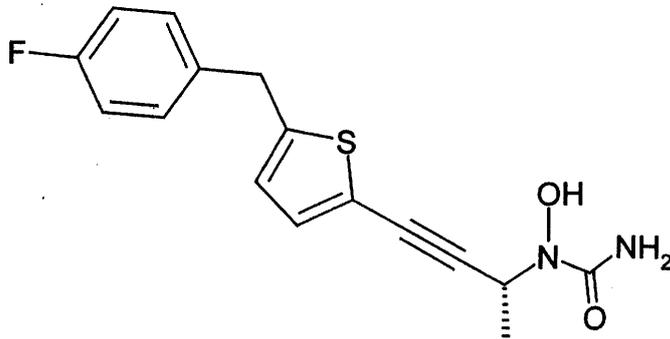
10

【0137】

【化10】



ジロイトン;



ABT-761

20

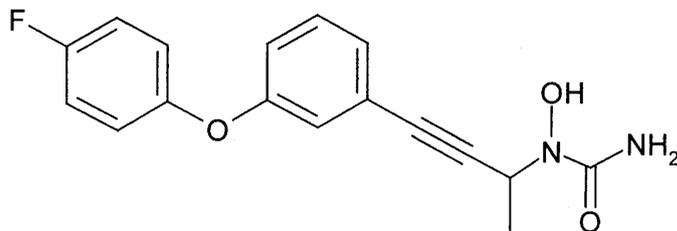
【0138】

他のN-ヒドロキシウレア化合物は、フェンロイトン(Abbott-76745)である:

30

【0139】

【化11】



フェンロイトン.

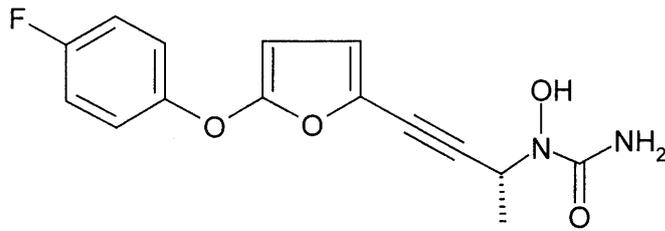
40

【0140】

他のN-ヒドロキシウレア化合物は、Abbott-79175である:

【0141】

【化12】



Abbott-79175.

10

【0142】

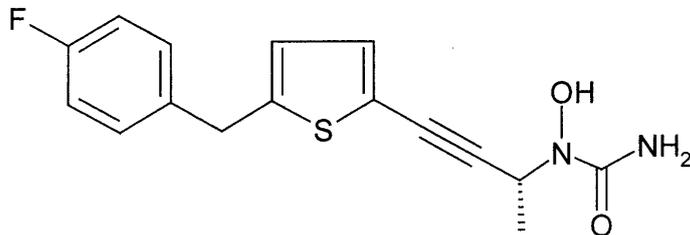
Abbott-79175は、ジロイトンよりも長い作用期間を有する；Brooks et al、J. Pharm. Exp. Therapeut 272724、1995年。

【0143】

さらに他のN-ヒドロキシウレア化合物は、Abbott-85761である：

【0144】

【化13】



Abbott-85761.

20

【0145】

Abbott-85761は、均一で、物理的に安定で、実質的に単分散系の製剤のエアロゾル投与により、肺に送達される；Gupta et al.、「Pulmonary delivery of the 5-lipoxygenase inhibitor, Abbott-85761, in beagle dogs」、International Journal of Pharmaceutics 147、207-218、1997。

30

【0146】

本発明による実施形態を形成するために、フェンロイトン、Abbott-79175、Abbott-85761またはその前記の誘導体のいずれかまたはテポキサリン (tepoxalin) 誘導体を、式Iの化合物と組み合わせる。

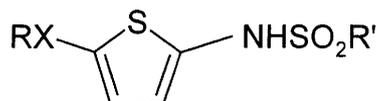
【0147】

5-L 0 生合成経路の解明以来、5-リポキシゲナーゼ酵素を阻害することと、ペプチド-または非ペプチドロイコトリエン受容体のためのアンタゴニストを使用することのいずれがより有利であるかについての進行中のデータベースが存在している。5-リポキシゲナーゼの阻害剤が、LT受容体アンタゴニストよりも優れていると考えられる。それというのも、5-リポキシゲナーゼ阻害剤は、5-L 0 産物の全範囲の作用をブロックするが、LTアンタゴニストの作用は、より狭いためである。それにもかかわらず、下記のように、本発明による実施形態は、式Iの化合物と、5-L 0 阻害剤とだけではなく、LTアンタゴニストとの組合せも含む。前記のN-ヒドロキシウレアおよびヒドロキサム酸の群とは異なる化学構造を有する5-リポキシゲナーゼの阻害剤も同様に、式Iの化合物と組み合わせられて、本発明によるさらなる実施形態を形成する。このタイプの様々な群の例には、次の式のN-(5-置換)-チオフェン-2-アルキルスルホンアミドが含まれる

40

【0148】

【化14】



【0149】

[上式中、

Xは、OまたはSであり、

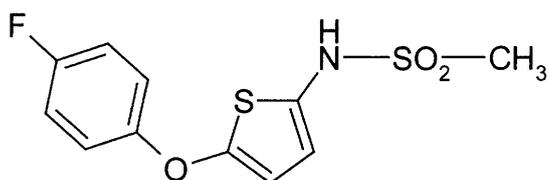
R'は、メチル、イソプロピル、n-ブチル、n-オクチルまたはフェニルであり、かつ

Rは、Cl、F、Br、CH₃、OCH₃、SCH₃、SO₂CH₃、CF₃またはイソプロピルによりモノ置換またはジ置換されているn-ペンチル、シクロヘキシル、フェニル、テトラヒドロ-1-ナフチル、1-または2-ナフチルまたはフェニルである]。好ましい化合物は、

10

【0150】

【化15】



20

【0151】

である。

【0152】

これらの化合物のより正確な記載は、Beers et al., 「N-(5-substituted)thiophene-2-alkylsulfonamides as potent inhibitors of 5-lipoxygenase」、Bioorganic & Medicinal Chemistry 5(4)、779-786、1997に見られる。

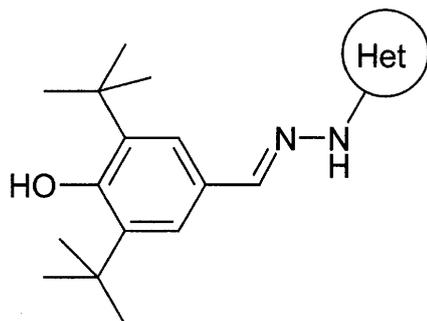
【0153】

5-リポキシゲナーゼ阻害剤の他の異なる群は、2,6-ジ-t-ブチルフェノールヒドラジンの群であり、これは、Cuadro et al., 「Synthesis and biological evaluation of 2,6-di-tert-butylphenol hydrazones as 5-lipoxygenase inhibitors」、Bioorganic & Medicinal Chemistry 6、173~180頁、1998年に記載されている。このタイプの化合物は、次式に一致する

30

【0154】

【化16】



40

【0155】

[上式中、

「Het」は、ベンゾオキサゾール-2-イル、ベンゾチアゾール-2-イル、ピリジン-2-

50

イル、ピラジン-2-イル、ピリミジン-2-イル、4-フェニルピリミジン-2-イル、4,6-ジフェニルピリミジン-2-イル、4-メチルピリミジン-2-イル、4,6-ジメチルピリミジン-2-イル、4-ブチルピリミジン-2-イル、4,6-ジブチルピリミジン-2-イルおよび4-メチル-6-フェニルピリミジン-2-イルである。]

【0156】

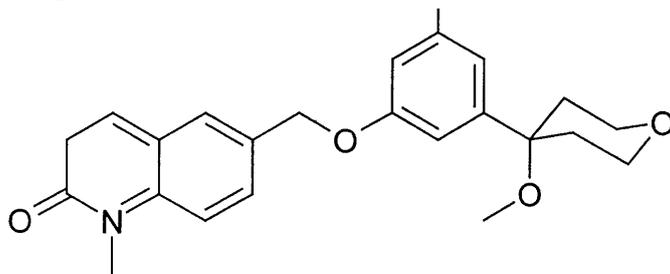
N-(5-置換)-チオフェン-2-アルキルスルホンアミドまたは2,6-ジ-t-ブチルフェニルヒドラゾンまたはその前記の誘導体のいずれかを、前記の式Iの化合物と組み合わせて、本発明による実施形態を形成する。

【0157】

5-リボキシゲナーゼ阻害剤のさらに別の群は、Zeneca ZD-2138が属するメトキシテトラヒドロピランの群である。

【0158】

【化17】



ZD-2138.

10

20

【0159】

ZD-2138は、高度に選択的で、様々な種での経口投与で高度に活性であり、経口投与によるぜん息および慢性関節リウマチの治療で評価されている。ZD-2138およびその誘導体に関するさらなる詳細は、Crawley et al., J. Med. Chem., 35, 2600, 1992 および Crawley et al., J. Med. Chem. 36, 295, 1993年に記載されている。

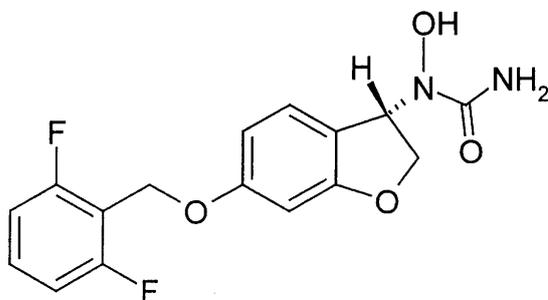
【0160】

5-リボキシゲナーゼ阻害剤のさらに別の群は、SmithKline Beecham化合物SB-210661を含む群である。

【0161】

【化18】

- 53 -



40

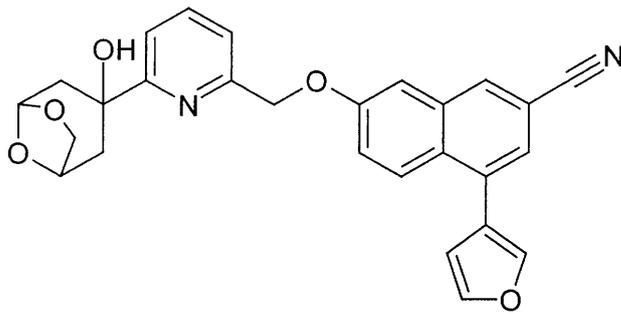
【0162】

さらに別の2種の5-リボキシゲナーゼ阻害剤の関連群には、Merck Frosstにより発見された様々なピリジニル-置換2-シアノナフタレン化合物および様々な2-シアノキノリン化合物が含まれる。これら2種の群の5-リボキシゲナーゼ阻害剤はそれぞれ、L-739010およびL-746530と称される：

【0163】

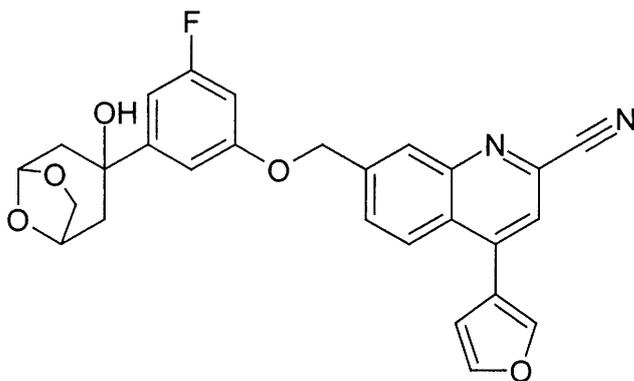
50

【化19】



L-739,010

10



L-746,530

20

【0164】

L-739010およびL-746530に関するさらなる詳細は、Dube et al., 「Quinolines as potent 5-lipoxygenase inhibitors:synthesis and biological profile of L-746530」、Bioorganic & Medicinal Chemistry 8、1255-1260、1998および国際公開第95/03309号パンフレット(Friesen et al.)に示されている。

【0165】

Zeneca ZD-2138を含むメトキシテトラヒドロピランの群、または代表化合物SB-210661およびその属する群、または、L-739010を含む一連のピリジニル-置換2-シアノナフタレン化合物またはL-746530を含む一連の2-シアノキノリン化合物が属する群または前記の群のいずれかの前記の誘導体のいずれかを、式Iの化合物と組合せ、本発明による実施形態を形成する。

30

【0166】

5-リボキシゲナーゼ酵素の他に、ロイコトリエン生合成で重要な役割を果たす他の内在物質は、5-リボキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)である。酵素5-リボキシゲナーゼの直接的な役割に対して、このタンパク質は、間接的な役割を有する。それにもかかわらず、5-リボキシゲナーゼ活性化タンパク質のアンタゴニストは、細胞中でのロイコトリエン合成を阻害するために使用され、そのままこれらは、式Iの化合物と組み合わせて使用されて、本発明による実施形態を形成する。

40

【0167】

5-リボキシゲナーゼ活性化タンパク質に結合して、存在するアラキドン酸の内在貯留の利用をブロックする化合物は、インドールおよびキノリン構造から合成される: Ford-Hutchinson et al., ibid., Rouzer et al. 「WK-886,a potent and specific leukotriene biosynthesis inhibitor blocks and reverses the membrane association of 5-lipoxygenase in ionophore-challenged leukocytes」、J. Biol. Chem. 265、1436-42、1990およびGorenne et al., 「{(R)-2-(quinolin-2-ylmethoxy)phenyl)-2-cyclopentyl acetic acid}(BAYx1005),a potent leukotriene synthesis inhibitor:effects on anti-IgE challenge in human airwa

50

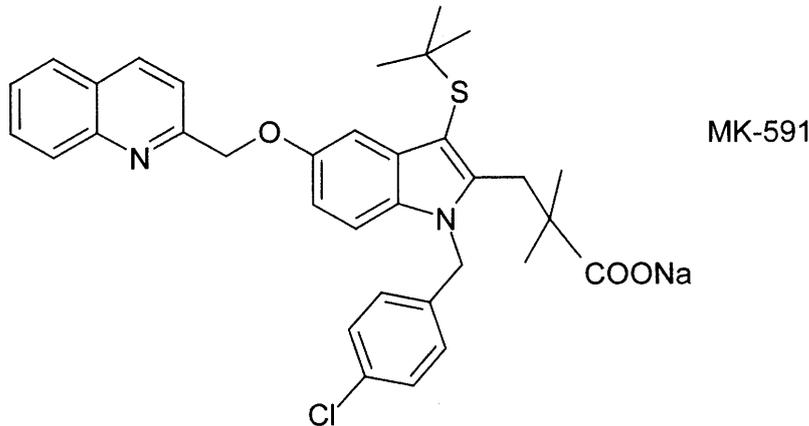
ys」、J. Pharmacol. Exp. Ther. 268、868～72頁、1994年参照。

【0168】

キフリボン(quiflipon)ナトリウムとの名称を有するMK-591は、式

【0169】

【化20】



10

【0170】

に一致する。

【0171】

特異的化合物MK-591、MK-886およびBAY x 1005を含む化合物の前記のインドールおよびキノリン群あるいは前記の群のいずれかの前記の誘導体のいずれかを、式Iの化合物と組み合わせて、本発明による実施形態を形成する。

ロイコトリエンLTB₄、LTC₄、LTD₄およびLTE₄のための受容体アンタゴニストとの組合せ

1種の式Iの化合物または複数の式Iの化合物を、ロイコトリエンLTB₄、LTC₄、LTD₄およびLTE₄の受容体アンタゴニストと組み合わせて使用する。炎症応答を仲介するという意味で、これらのロイコトリエンのうち最も重要なものは、LTB₄およびLTD₄である。これらのロイコトリエンの受容体のためのアンタゴニストの群を、下記のパラグラフで記載する。

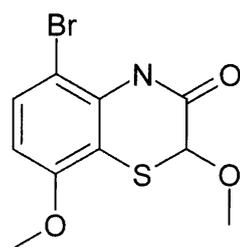
30

【0172】

L-651392を含む4-プロモ-2,7-ジメトキシ-3H-フェノチアジン-3-オンは、LTB₄の強力な受容体アンタゴニストであり、これらは、米国特許第4939145号明細書(Guindon et al.)および米国特許第4845083号明細書(Lau et al.)に記載されている。

【0173】

【化21】



L-651,392.

40

【0174】

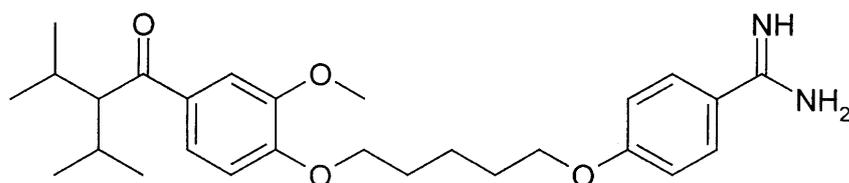
CGS-25019cを含むアミジノ化合物の群は、米国特許第5451700号明細書(Morrissey and Suh); 米国特許第5488160号明細書(Morrissey)および米国特許第5639768号明細

50

書 (Morrissey and Suh) に記載されている。これらの LTB_4 アンタゴニストの典型的な代表物は、下式で示される CGS-25019c である。

【 0 1 7 5 】

【 化 2 2 】



10

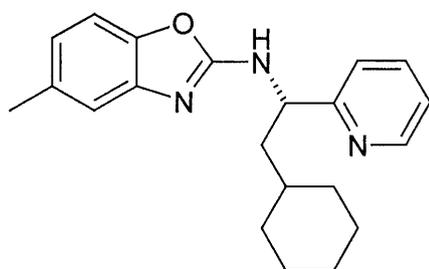
CGS-25019c

【 0 1 7 6 】

LTB_4 アンタゴニストであるベンゾオキサオールアミン (benzoxalamine) の群の 1 員であるオンタゾラスト (ontazolast) は、欧州特許第 535521 号明細書 (Anderskewitz et al.) に記載されている：

【 0 1 7 7 】

【 化 2 3 】



オンタゾラスト.

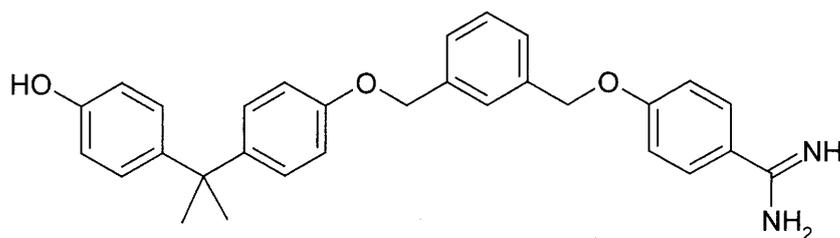
20

【 0 1 7 8 】

同じ研究グループがさらに、 LTB_4 アンタゴニストであるベンゼンカルボキシミドアミドの群を発見し、これらは、国際公開第 97/21670 号パンフレット (Anderskewitz et al.) および国際公開第 98/11119 号パンフレット (Anderskewitz et al.) に記載されており、このうち、BIIL 284/260 が、典型的な代表物である。

【 0 1 7 9 】

【 化 2 4 】



40

BIIL 284/260

【 0 1 8 0 】

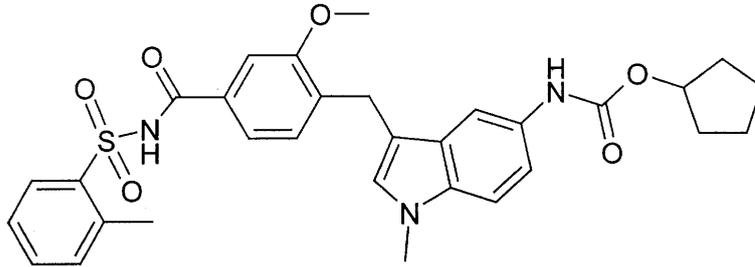
ザフィルルカスト (zafirlukast) は、 LTC_4 、 LTD_4 および LTE_4 受容体アンタゴニストであり、これは、Accolate (登録商標) の名称で市販されている。これは、複素環アミド誘導体の群に属し、米国特許第 4859692 号明細書 (Bernstein et al.)、米国特許第

50

5319097号明細書(Holohan and Edwards)、米国特許第5294636号明細書(Edwards and Sherwood)、米国特許第5482963号明細書、米国特許第5583152号明細書(Bernstein et al.)および米国特許第5612367号明細書(Timko et al.)に記載されている。

【0181】

【化25】



10

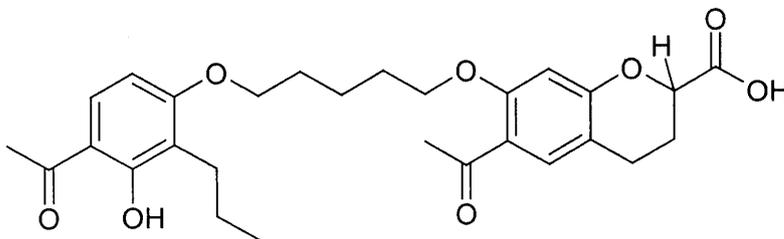
ザフィルルカスト

【0182】

アブルカスト(ablukast)は、LT₄受容体アンタゴニストであり、これは、Ro23-3544/001との名称を有する。

【0183】

【化26】



20

アブルカスト

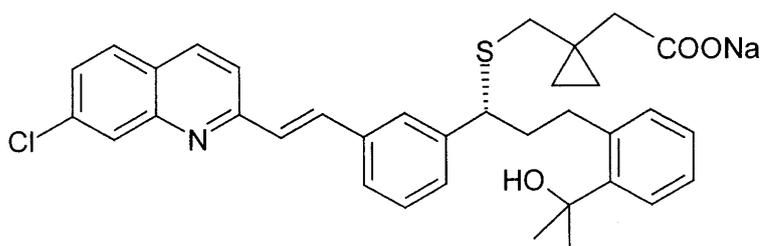
30

【0184】

モンテルカスト(montelukast)は、LT₄受容体アンタゴニストであり、これは、Singulair(登録商標)との名称で市販されており、米国特許第5565473号明細書に記載されている。

【0185】

【化27】



40

モンテルカスト

【0186】

他のLT₄受容体アンタゴニストには、プラナルカスト(pranlukast)、ベルルカスト(

50

verlukast、MK-679)、RG-12525、Ro-245913、イラルカスト(iralukast、CGP 45715A)およびBAYx7195が含まれる。

【0187】

前記の、L-651392を含む化合物のフェノチアジン-3-オン群、CGS-25019cを含むアミジノ化合物の群、オンタゾラストを含むベンゾオキサゾールアミンの群、BII L284/260により代表されるベンゼンカルボキシミドアミドの群、ザフィルルカスト、アブルカストおよびモンテルカストを含む複素環アミド誘導体ならびにこれらが属する群の化合物あるいは前記の群のいずれかの前記の誘導体のいずれかを、式Iの化合物と組み合わせて、本発明による実施形態を形成する。

【0188】

[他の治療薬との組合せ]

1種または複数の式Iの化合物を、他の治療薬と、さらに非治療薬と一緒に使用し、したがって組合せは、本発明によるさらなる実施形態を形成し、本願明細書に記載の一連の様々な疾患、病的障害および症状すべての治療に適している。これらの実施形態は、1種または複数の式Iの化合物と共に、1種または複数の次の物質を含む：

(a) PDE IV 阻害剤；

(b) 5-リボキシゲナーゼ(5-LO)阻害剤または5-リボキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)のアンタゴニスト；

(c) 5-リボキシゲナーゼ(5-LO)のデュアル阻害剤または血小板活性化因子(PAF)のアンタゴニスト；

(d) LTB₄、LTC₄、LTD₄およびLTE₄アンタゴニストを含む、ロイコトリエンアンタゴニスト(LTRA)；

(e) セチリジン(cetirizine)、ロラタジン(loratadine)、デスロラタジン(desloratadine)、フェキソフェンアジン(fexofenadine)、アステミゾール(astemizole)、アゼラスチンおよびクロルフェニラミンを含む、抗ヒスタミンH₁受容体アンタゴニスト；

(f) 胃保護H₂受容体アンタゴニスト；

(g) プロピルヘキセドリン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、プソイドエフェドリン、塩酸ナファゾリン、塩酸オキシメタゾリン、塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸キシロメタゾリンおよび塩酸メチルノルエピネフリンを含む、うっ血除去用途のために経口または局所投与される α_1 -および α_2 -アドレノ受容体アゴニスト血管収縮神経交感神経様作動薬；

(h) 5-リボキシゲナーゼ(5-LO)の阻害剤と組み合わされた α_1 -および α_2 -アドレノ受容体アゴニスト；

(i) 臭化イプラトロピウム、臭化チオトロピウム、臭化オキシトロピウム、ピレンゼピンおよびテレンゼピン(telenzepine)を含む、抗コリン作動薬；

(j) メタプロテレノール、イソプロテレノール、イソプレナリン、アルブテロール、サルブタモール、ホルモテロール、サルメテロール(salmeterol)、テルブタリン、オルシプレナリン、メシル酸ピトルテロールおよびビルブテロールを含む、 β_1 -から β_4 -アドレノ受容体アゴニスト；

(k) テオフィリンおよびアミノフィリン；

(l) クロモグリク酸ナトリウム；

(m) ムスカリン受容体(M1、M2およびM3)アンタゴニスト；

(n) COX-1 阻害剤(NSAID)；ロフェコキシブ(rofecoxib)を含む、COX-2 選択的阻害剤、および酸化窒素NSAID；

(o) 1型インスリン様成長因子(IGF-1)模倣物質；

(p) シクレソニド(ciclesonide)；

(q) プレドニゾン、プレドニゾロン、フルニソリド、トリアムシノロン、アセトニド(acetonide)、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド(budesonide)、プロピオン酸フルチカゾン(fluticasone)およびフロ酸モメタゾン(mometasone furoate)を含む、低い全身副作用を有する吸入グルココルチコイド；

10

20

30

40

50

- (r) トリプターゼ阻害剤；
- (s) 血小板活性化因子(PAF)アンタゴニスト；
- (t) 内来性炎症単位に対するモノクローナル抗体；
- (u) I P L 576；
- (v) エタネルセプト(etanercept)、インフリキシマブ(infliximab)およびD 2 E 7を含む、抗腫瘍壊死因子(TNF)剤；
- (w) レフルノミド(leflunomide)を含む、D M A R D；
- (x) T C R ペプチド；
- (y) インターロイキン変換酵素(ICE)阻害剤；
- (z) I M P D H 阻害剤； 10
- (aa) V L A - 4 アンタゴニストを含む、付着分子阻害剤；
- (bb) カテプシン；
- (cc) M A P キナーゼ阻害剤；
- (dd) グルコース6-リン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤；
- (ee) キニンB₁およびB₂受容体アンタゴニスト；
- (ff) 様々な親水基を伴うアウロチオ基の形の金；
- (gg) 免疫抑制剤、例えば、シクロスポリン、アザチオプリンおよびメトトレキセート；
- (hh) 抗痛風薬、例えば、コルヒチン；
- (ii) キサンチンオキシダーゼ阻害剤、例えば、アロプリノール；
- (jj) 尿酸排泄薬、例えば、プロベネシド、スルフィンピラゾンおよびベンズプロマロン 20
- ；
- (kk) ビンブラスチンおよびピンクリスチンなどのピンカアルカロイドを含む、抗腫瘍薬、特に細胞分裂抑制薬；
- (ll) 成長ホルモン分泌を促進する薬；
- (mm) マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)の阻害剤、すなわち、ストロメリシン(stromelysin)、コラゲナーゼおよびゼラチナーゼ、さらに、アグレカナーゼ、特に、コラゲナーゼ-1(MMP-1)、コラゲナーゼ-2(MMP-8)、コラゲナーゼ-3(MMP-13)、ストロメリシン-1(MMP-3)、ストロメリシン-2(MMP-10)およびストロメリシン-3(MMP-11)；
- (nn) 形質転換成長因子(TGF)； 30
- (oo) 血小板由来成長因子(PDGF)；
- (pp) 線維芽細胞成長因子、例えば、塩基性線維芽細胞成長因子(bFGF)；
- (qq) 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)；
- (rr) カプサイシン；
- (ss) N K P -608 C、S B 233412(talnetant)；およびD -4418からなる群から選択されるタキキニンN K₁およびN K₃受容体アンタゴニスト；
- (tt) U T -77およびZ D 0892からなる群から選択されるエラスターゼ阻害剤；および
- (uu) アデノシンA 2 a受容体アンタゴニスト。

【 0 1 8 9 】

[薬剤組成物および製剤]

下記の記載は、式Iの化合物を、所望ならば他の治療薬または非治療薬と共に、主に慣用の薬学的に許容される賦形剤と組み合わせて、所定の患者のために利用される様々な投与経路に適しており、所定の患者がそのために治療されている疾患、病的障害または状態に適している剤形を形成する方法に関する。

【 0 1 9 0 】

本発明による薬剤組成物は、本発明による1種または複数の前記の阻害剤化合物または前記のようなその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される賦形剤と共に、当技術分野の専門家によく知られているこのような賦形剤の特性および予測される行動に従い含有する。

【 0 1 9 1 】

単一剤形を形成するために賦形剤物質と組み合わせることができる活性成分の量は、治療される患者および投与の特定の方法によって変動する。しかしながら、特定の患者のための一定の用量および治療レジームは、使用される特定化合物の効力、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与期間、排泄速度、薬物の組合せおよび治療する医師の判断および治療される特定疾患の重篤度を含む種々の因子に左右されることは、明らかである。成分の量はさらに、場合によっては成分がそれと共に併合投与される治療または予防薬に左右されうる。

【0192】

式Iの化合物は、酸、エステルまたは他の、記載の化合物が属する化合物の化学的群の形で使用することができる。これらの化合物を、様々な有機および無機酸ならびに塩基に由来する薬学的に許容される塩の形で使用することも、本発明の範囲内である。好ましい化合物を含有する活性成分を往々にして、その塩のいずれかの形で使用する。これは特に、この塩形が、活性成分の遊離形または以前使用された活性成分の他の塩形に比較して、改善された薬物動態特性を有する活性成分をもたらす場合である。活性成分の薬学的に許容される塩形のみが、以前には有さなかった望ましい薬物動態特性を有する活性成分を提供し、および体内での治療的活性に関してこの活性成分の薬力に対してプラスの作用を有する場合もある。

10

【0193】

有利に影響を及ぼされうる活性成分の薬物動態特性には例えば、この活性成分の吸収、分布、生体内変化および排泄に直接的および決定的な効果を有しうる、活性成分が細胞膜を介して送達される様式が含まれる。薬剤組成物の投与方法は重要で、様々な解剖学的、生理学的および病的態様が、生物学的利用率に決定的に影響を及ぼしうるが、活性成分の可溶性は通常、使用されるその特定の塩形の性質に左右される。さらに、活性成分の水溶液は、治療される患者の体内への活性成分の最も早い吸収をもたらすが、脂質溶液および懸濁液、さらに、固体剤形は、活性成分のより遅い吸収をもたらすことは、当技術分野の専門家には明らかである。式Iの活性成分の経口摂取が、安全性、簡便性および経済性の理由で投与の最も好ましい方法であるが、このタイプの経口剤形の吸収は、極性などの物理的特性、胃腸粘膜の刺激による嘔吐、消化酵素および低いpHによる分解、食物または他の薬剤の存在下での不規則吸収または推進ならびに粘膜、腸フローラまたは肝臓の酵素による代謝によって、不利な影響を受けうる。異なる薬学的に許容される塩形としての活性成分の製剤は、経口剤形の吸収に関連する前記の1つまたは複数の問題を克服または軽減する際に、有効でありうる。

20

30

【0194】

前記の好ましい薬学的塩には、これらに限らないが、酢酸塩、ベシル酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、半コハク酸塩、ヒプル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、イセチオン酸塩、マンデル酸塩、メグルミン、硝酸塩、オレイン酸塩、ホスホン酸塩、ピバル酸塩、リン酸ナトリウム、ステアリン酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、チオリング酸塩、トシル酸塩およびトロメタミンが含まれる。

【0195】

式Iの化合物が、このタイプの薬学的に許容される塩を形成しうる1個よりも多い基を含む場合、本発明は、複合塩もカバーする。典型的な複合塩形の例には、これらに限らないが、酒石酸水素塩、二酢酸塩、二フマル酸塩、ジメグルミン、二リン酸塩、二ナトリウムおよび三塩酸塩が含まれる。

40

【0196】

本発明による薬剤組成物は、1種または複数の前記の阻害剤化合物または前記のようなその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される賦形剤と共に、当技術分野の専門家によく知られているこのような賦形剤の特性および予測される行動に従い含有する。

【0197】

本発明に関する「賦形剤」との用語には、許容可能な希釈剤、担体、補助剤、付形剤、可溶化剤、粘度調整剤、防腐剤および、有利な特性を有する最終薬剤組成物を得るために

50

当技術分野の専門家によく知られている他の薬剤が含まれる。これらの賦形剤を詳述するために、本発明による薬剤組成物中で使用することができる薬学的に許容される賦形剤の簡単な概要を続け、その後、様々なタイプの成分のより詳細な記載を続ける。通常の賦形剤には、これらに限られないが、イオン交換組成物、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミン、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水素化パーム油、水、塩または電解質、例えば、硫酸プロラミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウムおよび亜鉛塩、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースをベースとする物質、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール、ポリアクリレート、ろう、ポリエチレン-ポリオキシプロピレンブロックポリマーおよび羊毛脂が含まれる。

10

【0198】

特に、本発明による薬剤組成物中で使用される賦形剤には、添加剤の様々な群およびタイプが含まれ、これらは、次のパラグラフに主に記載されている群から独立に選択される。

【0199】

酸性化およびアルカリ化剤を加えて、望ましいか、予め決定されたpHを得ることができる；これらは、酸性化剤、例えば、酢酸、氷酢酸、リンゴ酸およびプロピオン酸を含む。塩酸、硝酸および硫酸などの比較的強い酸も使用することができるが、あまり好ましくない。アルカリ化剤は例えば、エデトール(edetol)、炭酸カリウム、水酸化カリウム、ホウ酸ナトリウム、炭酸ナトリウムおよび水酸化ナトリウムを含む。ジエタノールアミンおよびトロラミンなどの活性アミノ基を含有するアルカリ剤を使用することもできる。

20

【0200】

薬剤組成物が、有効圧力下にエアロゾルとして輸送されるべき場合、エアロゾル噴射剤が必要である。このような噴射剤には例えば、許容可能な、ジクロロジフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタンおよびトリクロロモノフルオロメタンなどのクロロフルオロ炭素；窒素；ブタン、プロパン、イソブタンなどの揮発性炭化水素；またはこれらの混合物が含まれる。

【0201】

薬剤組成物を、有害な環境に曝されていたか、細菌、カビまたは原虫による感染に皮膚をかかりやすくしている擦過傷または裂傷を受けている皮膚面に局所的に塗布する場合は、抗菌性、抗真菌性および抗原虫薬を含む抗微生物剤を加える。抗微生物剤には、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェニルエチルアルコール、酢酸フェニル水銀、ソルビン酸カリウムおよびソルビン酸などの化合物が含まれる。抗カビ剤には、安息香酸、ブチルパラベン、エチルパラベン、メチルパラベン、プロピルパラベンおよび安息香酸ナトリウムなどの化合物が含まれる。

30

【0202】

抗菌防腐剤を本発明による薬剤組成物に加えて、これを、通常は組成物の水相を侵すが、場合によっては油相中でも成長しうる有害なこともある微生物の成長に対して守る。したがって、水溶性および脂溶性の両方を有する防腐剤が望ましい。適切な抗菌防腐剤には、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸アルキル、プロピオン酸塩、フェノキシエタノール、メチルパラベンナトリウム、プロピルパラベンナトリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、ヒダントイン誘導体、4級アンモニウム化合物およびカチオンポリマー、イミダゾリジニルウレア、ジアゾリジニルウレアおよびエチレンジアミン四酢酸三ナトリウム(EDTA)が含まれる。防腐剤は好ましくは、全組成物に対して、約0.01重量%から約2.0重量%の量で使用する。

40

【0203】

酸化防止剤を加えて、組成物自体の中に、またはそれらが使用される環境中に存在する酸化剤による損傷または分解から、薬剤組成物のすべての成分を保護するが、例えば、アノキソマー(anoxomer)、パルミチン酸アスコルビル、ブチルヒドロキシアニソール、ブ

50

チルヒドロキシトルエン、次亜リン酸、メタ重亜硫酸カリウム、没食子酸プロピル、オクチルおよびドデシル、メタ重亜硫酸ナトリウム、二酸化イオウおよびトコフェロールである。

【0204】

緩衝剤物質を使用して、外部影響および組成物の成分の平衡シフトの作用から、いったん生じた組成物の望ましいpHを維持する。緩衝物質は、薬剤組成物を調製する分野の専門家に知られているもの、例えば、酢酸カルシウム、メタリン酸カリウム、リン酸二水素カリウムおよび酒石酸から選択することができる。

【0205】

キレート剤は、薬剤組成物のイオン濃度を維持するために役立ち；これらは、有害な化合物および金属と結合して、効率的に除去する。これらには例えば、エデト酸二カリウム、エデト酸二ナトリウムおよびEDTAが含まれる。

【0206】

局所塗布されうる本発明による薬剤組成物には、皮膚活性剤が加えられる；これらには例えば、ペプチド誘導体、酵母、パンテノール、ヘキシルレソルシノール、フェノール、塩酸テトラサイクリン、ラミン(lamin)およびカイネチンなどの創傷治癒剤；皮膚癌を治療するためのレチノイド、例えば、レチノール、トレチノイン、イソトレチノイン、エトレチネート、アシトレチン(acitretin)およびアロチノイド(arotinoid)、皮膚感染を治療するための穏やかな抗菌剤、例えば、レソルシノール、サリチル酸、過酸化ベンゾイル、エリスロマイシン-過酸化ベンゾイル、エリスロマイシンおよびクリンダマイシン；体部白癬、足白癬、カンジダ症および黒なまずを治療するための抗カビ剤、例えば、グリセオフルビン、ミコナゾール、エコナゾール、イトラコナゾール、フルコナゾールおよびケトコナゾールなどのアゾールならびにナフチフィン(naftifine)およびテルフィナフィン(terfenafine)などのアリルアミン、皮膚の単純ヘルペス、帯状ヘルペスおよび水痘を治療するための抗ウイルス剤、例えば、アシクロビル、ファミシクロビル(famciclovir)およびバラシクロビル(valacyclovir)、掻痒、アトピー性および接触皮膚炎を治療するための抗ヒスタミン剤、例えば、ジフェンヒドラミン、テルフェナジン(terfenadine)、アステルニゾール(asternizole)、ロラタジン(loratadine)、セチリジン(cetirizine)、アクリバスチン(acrivastine)およびテメラスチン(temelastine)、疼痛、刺激および痒みを緩和するための局所麻酔薬、例えば、ベンゾカイン、リドカイン、ジブカインおよび塩酸プラモキシシン、疼痛および炎症を緩和するための局所鎮痛薬、例えば、サリチル酸メチル、カンフル、メントールおよびレソルシノール、感染を予防するための局所防腐薬、例えば、塩化ベンザルコニウムおよびヨウ化ポビドン、ならびにトコフェロール、酢酸トコフェロール、レチノイン酸およびレチノールなどのビタミン類およびその誘導体が含まれる。

【0207】

分散剤および懸濁剤を、安定な製剤を調製する際に助剤として使用するが、これには例えば、ポリギーナン(poligeenan)、ポビドンおよび二酸化ケイ素が含まれる。

【0208】

皮膚軟化剤は好ましくは、皮膚、特に過剰な水の喪失により乾燥している皮膚を軟化および柔軟にする非油性および水溶性薬剤である。このような物質を局所塗布のために、本発明による薬剤組成物と共に使用する；これらは例えば、炭化水素オイルおよびロウ、トリグリセリドエステル、アセチル化モノグリセリド、 $C_{10} \sim C_{20}$ -脂肪酸のメチルおよび他のアルキルエステル、 $C_{10} \sim C_{20}$ -脂肪酸、 $C_{10} \sim C_{20}$ -脂肪族アルコール、ラノリンおよび誘導体、ポリエチレングリコール(200~600)、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ろうエステル、リン脂質およびステロールなどの多価アルコールエステル；水中油型エマルジョンを調製するための乳化剤；賦形剤、例えば、ラウロカプラムおよびポリエチレングリコールモノメチルエーテル；湿潤剤、例えば、ソルビトール、グリセロールおよびヒアルロン酸；軟膏基剤、例えば、ワセリン、ポリエチレングリコール、ラノリンおよびポロキサマー；浸透増強剤、例えば、ジメチルイソソルピド、ジエチルグリコールモノエチルエーテル、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オンおよびジメチルスルホ

10

20

30

40

50

キシド(DMSO);防腐剤、例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、p-ヒドロキシ安息香酸アルキル、ヒダントイン誘導体、塩化セチルピリジニウム、プロピルパラベン、安息香酸カリウムおよびチメロサルなどの4級アンモニウム化合物;シクロデキストリンを含む金属イオン遮閉剤、溶剤、例えば、アセトン、アルコール、抱水アミン水和物、ブチルアルコール、トウモロコシ油、綿実油、酢酸エチル、グリセロール、ヘキシレングリコール、イソプロピルアルコール、イソステアリルアルコール、メチルアルコール、塩化メチレン、鉱油、落花生油、リン酸、ポリエチレングリコール、ポリオキシプロピレン15ステアリルエーテル、プロピレングリコール、二酢酸プロピレングリコール、ゴマ油および精製水、安定剤、例えば、サッカリンカルシウムおよびチモール、界面活性剤、例えば、塩化ラピリウム(lapyrium)、ラウレス4、すなわち、 β -ドデシル- β -ヒドロキシ-ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル)またはポリエチレングリコールモノドデシルエーテルが含まれる。

10

【0209】

水中油型エマルジョンが本発明による薬剤組成物のベースを形成する場合には、乳化剤および増粘剤を含む乳化剤およびエマルジョン助剤を、水中油型エマルジョンを調製するために使用する。これらの乳化剤には例えば、 $C_{10} \sim C_{20}$ 脂肪族アルコールおよびこれらの脂肪族アルコールと2から20モルの酸化エチレンまたは酸化プロピレンとの縮合生成物、($C_6 \sim C_{12}$)アルキルフェノールと2から20モルの酸化エチレンとの縮合生成物、エチレングリコールのモノ-およびジ- $C_{10} \sim C_{20}$ 脂肪酸エステル、 $C_{10} \sim C_{20}$ 脂肪酸モノグリセリド、ジエチレングリコール、MW200~6000を有するポリエチレングリコール、MW200~3000を有するポリプロピレングリコールおよび特に、ソルビトール、ソルビタン、ポリオキシエチレンソルビトール、ポリオキシエチレンソルビタン、親水性ろうエステル、セトステアリルアルコール、オレイルアルコール、ラノリンアルコール、コレステロール、モノ-およびジグリセリド、モノステアリン酸グリセリル、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、エチレングリコールの混合モノ-およびジステアリン酸エステルおよびポリオキシエチレングリコール、モノステアリン酸プロピレングリコールおよびヒドロキシプロピルセルロースなどの非イオン性乳化剤が含まれる。活性アミン基を含む乳化剤を使用することもできる:これらには通常、脂肪酸石鹸、例えば、 $C_{10} \sim C_{20}$ 脂肪酸のナトリウム、カリウムおよびトリエタノールアミン石鹸、アルカリ金属、アンモニウムまたは置換アンモニウム($C_{10} \sim C_{30}$)アルキル硫酸塩、($C_{10} \sim C_{30}$)-アルキルスルホン酸塩および($C_{10} \sim C_{50}$)アルキルエトキシエーテルスルホン酸塩などの陰イオン乳化剤が含まれる。他の適切な乳化剤には、ヒマシ油および水素化ヒマシ油、レシチンおよびアクリル酸のポリマーを伴う2-プロペン酸のポリマー(いずれも、スクロースおよび/またはペンタエリトールのアリルエーテルと架橋しており、様々な粘度を有し、商品名カルボマー910、934、934P、940、941および1342により同定される)が含まれる。活性アミン基を有する陽イオン乳化剤を使用することもでき、これには、4級アンモニウム、モルホリニウムおよびピリジニウム化合物をベースとするものが含まれる。同様に、ココベタイン(cocobetaine)、酸化ラウリルジメチルアミンおよびココイルイミダゾリン(cocoylimidazoline)などの活性アミン基を有する両性乳化剤を使用することができる。使用することができる乳化剤および増粘剤にはさらに、セチルアルコールおよびステアリン酸ナトリウムおよびオレイン酸、ステアリン酸およびステアリルアルコールなどのエマルジョン助剤が含まれる。

20

30

40

【0210】

賦形剤には例えば、ラウロカプラムおよびポリエチレングリコールモノメチルエーテルが含まれる。本発明による薬剤組成物を、局所的に塗布すべき場合には、浸透増強剤を使用することができ、これには例えば、ジメチルイソソルビド、ジエチルグリコールモノエチルエーテル、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オンおよびジメチルスルホキシド(DMSO)が含まれる。このような組成物は通常、軟膏基剤、例えば、ワセリン、ポリエチレングリコール、ラノリンおよび、界面活性剤または乳化剤としても役立つポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマーであるポロキサマーを含む。

50

【0211】

周囲の微生物による分解に対して本発明による薬剤組成物を保護するために、防腐剤を使用するが、これには例えば、塩化ベンズアルコニウム、塩化ベンゼトニウム、p-ヒドロキシ安息香酸アルキル、ヒダントイン誘導体、塩化セチルピリジニウム、モノチオグリセロール、フェノール、フェノキシエタノール、メチルパラベン(methylparaben)、イミダゾリジニルウレア、デヒドロ酢酸ナトリウム、プロピルパラベン、4級アンモニウム化合物、特に、塩化ポリキセトニウム(polixetonium)などのポリマー、安息香酸カリウム、ホルムアルデヒドスルホキシル酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウムおよびチメロサルが含まれる。

【0212】

本発明による薬剤組成物の安定性を改善するために、金属イオン遮閉剤を使用し；これらには例えば、様々な物質と共に包接化合物を形成することができ、様々な環サイズを有する天然環式オリゴ糖ファミリーであるシクロデキストリン、通常、それぞれ -シクロデキストリン、 -シクロデキストリンおよび -シクロデキストリンと称される1環当り6個、7個および8個のグルコース基を有するものが含まれる。適切なシクロデキストリンには例えば、 -シクロデキストリン、 -シクロデキストリン、 -シクロデキストリン、 -シクロデキストリンおよびカチオン化(cationised)シクロデキストリンが含まれる。

【0213】

本発明による薬剤組成物を調製することができる溶剤には例えば、アセトン、アルコール、抱水アミン水和物、ブチルアルコール、トウモロコシ油、綿実油、酢酸エチル、グリセロール、ヘキシレングリコール、イソプロピルアルコール、イソステアリルアルコール、メチルアルコール、塩化メチレン、鉱油、落花生油、リン酸、ポリエチレングリコール、ポリオキシプロピレン15ステアリルエーテル、プロピレングリコール、二酢酸プロピレングリコール、ゴマ油および精製水が含まれる。

【0214】

使用に適した安定剤には例えば、サッカリンカルシウムおよびチモールが含まれる。

【0215】

所望の粘度および所望の取扱い特性を有する製剤を提供するために、局所塗布のための製剤中では通常、増粘剤を使用する；これらには例えば、セチルエステルろう、ミリスチルアルコール、パラフィン、合成パラフィン、乳化ワックス、微結晶ろう、漂白ろうおよび黄ろうが含まれる。

【0216】

様々な所望の特性を有する本発明による薬剤組成物を得、達成される結果を改善するために、糖が往々にして使用され；これには例えば、グルコース、キシロース、フルクトース、レオース(reose)、リボース、ペントース、アラビノース、アロース、タロース、アルトロース、マンノース、ガラクトース、ラクトース、スクロース、エリトロース、グリセルアルデヒドまたはこれらの組合せなどの単糖、二糖および多糖が含まれる。

【0217】

安定性を有する本発明による多成分薬剤組成物を得、これらの組成物の存在する特性を増強し、かつ新規な望ましい特性を組成物に与えるために、界面活性剤を使用する。界面活性剤を、水の界面張力を低減するための湿潤剤、消泡剤として、かつ乳化剤、分散剤および浸透増強剤として使用し；これらには例えば、塩化ラピリウム(lapyrium)、ラウレス4、すなわち、 -ドデシル- -ヒドロキシ-ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル)またはポリエチレングリコールモノドデシルエーテル、ラウレス9、すなわち、1分子当り平均9個の酸化エチレン基を有するポリエチレングリコールモノドデシルエーテルの混合物、モノエタノールアミン、ノンオキシノール(nonoxynol)-4、-9および-10、すなわち、ポリエチレングリコールモノ(p-ノニルフェニル)エーテル、ノンオキシノール15、すなわち、 -(p-ノニルフェニル)- -ヒドロキシペンタデカ(オキシエチレン)、ノンオキシノール30、すなわち、 -(p-ノニルフェニル)- -ヒドロキシトリアコンタ(hydroxytriaconta

10

20

30

40

50

) (オキシエチレン)、ポロキサレン、すなわち、ポリエチレンポリプロピレングリコールタイプ、MW = 約3000の非イオン性ポリマー、軟膏基剤の検討で前記したポロキサマー、ステアリン酸ポリオキシル(8)、(40)および(50)、すなわち、ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル)、-ヒドロ- -ヒドロキシ-オクタデカノエート、ポリオキシル(10)オレイルエーテル、すなわち、ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル)、-[(Z) -9-オクタデセニル- -ヒドロキシ-、ポリソルベート20、すなわち、ソルビタン、モノドデカノエート、ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル)、ポリソルベート40、すなわち、ソルビタン、モノヘキサデカノエート、ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル)、ポリソルベート60、すなわち、ソルビタン、モノオクタデカノエート、ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル)、ポリソルベート65、すなわち、ソルビタン、トリオクタデカノエート、ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル)、ポリソルベート80、すなわち、ソルビタン、モノ-9-モノデセノエート、ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル)、ポリソルベート85、すなわち、ソルビタン、トリ-9-オクタデセノエート、ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル)、ラウリル硫酸ナトリウム、モノラウリン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、セスキオレイン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタンおよびトリステアリン酸ソルビタンが含まれる。

10

【0218】

本発明による薬剤組成物は、当技術分野の平均的な専門家によく知られているような極めて簡単な方法で調製することができる。本発明による薬剤組成物が、簡単な水溶液または他の溶剤中の溶液である場合には、全組成物の様々な成分を、主として簡便な考慮により決定された望ましい実際的な順序で組み合わせる。水には低い可溶性を有するが、水と同じ補助的溶剤には十分な可溶性を有する成分はすべて、この補助的溶剤に溶かし、その後、この補助的溶液を、賦形剤の水含分に加えて、この中に溶けた物質を水中に溶かす。この分散プロセスまたは溶解プロセスを支持するために、界面活性剤を使用することもできる。

20

【0219】

本発明による薬剤組成物が、エマルションの形である場合には、薬剤組成物の成分を、次の一般的な手順に従い組み合わせる。連続水相を初めに、約60 から約95、好ましくは約70 から約95 の範囲の温度に加熱するが、この際、使用される温度の選択は、水中油型エマルションを形成する成分の物理的および化学的特性に依存している。連続水相が選択された温度に達したらすぐに、この段階で加えられるべき最終組成物の成分を、激しく攪拌しながら水と混合し、その中に分散させる。次いで、この水の温度を、ほぼ当初のレベルまで戻し、その後、次のステップを形成する組成物の成分を、穏やかに攪拌しながら組成物混合物に加え、混合を、初めの2つのステップの成分に応じて約5 から約60分、好ましくは約10から約30分継続する。次いで、組成物混合物を、放置して、または積極的に約20 から約55 に冷却して、更なる成分を残りのステップで加え、その後、組成物全体で当初決定された濃度に達するに十分な水を加える。

30

【0220】

本発明では、薬剤組成物は、滅菌注射用製剤、例えば、注射用の水性またはオイルベースの滅菌懸濁液の形であってよい。この懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁媒体を使用して、当技術分野で知られている技術に従い処方することができる。滅菌注射用製剤は、非経口的に許容される非毒性希釈剤または溶剤中の、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液の形の注射用滅菌溶液または懸濁液であってもよい。使用可能な許容される成分および溶剤には、水、リンガー液および等張食塩水液が含まれる。加えて、滅菌安定化オイルが通常、溶剤または懸濁媒体として使用される。このために、合成モノ-またはジグリセリドを含む穏やかな安定化オイルを使用することができる。オリーブ油またはヒマシ油などの薬学的に許容される天然オイルのような、特に、そのポリオキシエチラートの形のオレイン酸およびそのグリセリド誘導体などの脂肪酸が、注射可能液を調製するために適している。これらのオイル溶液または懸濁液は、Rh、HCIXまたは同様のアルコールなどの長鎖アルコールを希釈剤または分散剤として含有してもよい。

40

50

【0221】

本発明による薬剤組成物は、これらに限らないが、カプセル、錠剤、水性懸濁液または溶液を含む経口許容される剤形で、経口投与することができる。経口用錠剤の場合によく使用される賦形剤には、ラクトースおよびトウモロコシデンプンが含まれる。ステアリン酸マグネシウムなどの滑剤も、通常加えられる。カプセル形での経口投与の場合に使用可能な希釈剤には、ラクトースおよび無水トウモロコシデンプンが含まれる。水溶液を経口使用すべき場合には、活性成分を、乳化剤および懸濁媒体と組み合わせる。望ましい場合には、一定の甘味剤、香料または染料を加えることもできる。しかしながら、本発明による薬剤組成物は、直腸投与のための座薬の形で投与することもできる。このような座薬は、室温では固体だが、直腸温度では液体で、したがって、直腸内では溶解して、薬剤を放出する適切な非刺激性賦形剤と薬剤とを混合することにより製造することができる。これらの物質には、ココアバター、蜜ろうおよびポリエチレングルコールが含まれる。

10

【0222】

特に、局所塗布しやすい領域または臓器が、眼疾患、皮膚疾患または下部腸管の疾患を含む治療ターゲットである場合に、本発明による薬剤組成物を、局所投与することもできる。適切な局所製剤は容易に、これらの領域または臓器のために調製することができる。

【0223】

下部腸管のための局所塗布は、前記のように直腸座薬製剤として、または適切な浣腸剤の形で行うことができる。局所的に活性な経皮パッチも同様に使用することができる。

【0224】

局所塗布のために、薬剤組成物を、1種または複数の賦形剤中に懸濁または溶解されている活性成分を含む適切な軟膏として処方することができる。本発明による化合物を局所投与するための賦形剤には、これらに限らないが、鉱油、パラフィンオイル、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン化合物、乳化ろうおよび水が含まれる。しかしながら、薬剤組成物は、1種または複数の薬学的に許容される賦形剤中に懸濁または溶解されている活性成分を含む適切なローションまたはクリームとして処方することもできる。適切な賦形剤には、これらに限らないが、鉱油、モノステアリン酸ソルピタン、ポリソルベート、セチルエステルろう、セテアリアルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が含まれる。

20

【0225】

本発明の化合物が及ぶ薬剤組成物にはさらに、前記のようなPDE IV活性の変調に仲介されるか、それに随伴する疾患、病的障害および症状を治療または予防するために必要な治療的に有効な量の式Iの化合物を含む活性成分が、全身投与に適した剤形で提供されているものが含まれる。このタイプの薬剤組成物は、(1)動脈内、真皮内、経皮、皮下、筋肉内、脊髄内、くも膜下または静脈内での注射または注入(ここで、活性成分は:(a)溶液中に溶けた物質の形であるか、(b)適切な乳化剤を含有する、エマルションの不連続相の形で、または注射または注入されると、相が逆転する転相を伴う不連続相の形で存在するか、(c)適切な懸濁媒体を有する、懸濁液中のコロイドまたはマイクロカプセル内の懸濁された固体として存在する)、(2)組成物が、活性成分を貯蔵し、続いて、これを、遅延、長期または制御放出の形で全身分布のために放出するデポーとしての、適切な体組織または体腔への注射または注入、(3)適切な体組織または体腔への、適切な固体形での薬剤組成物の点滴注入、吸入または吹送(ここで、活性成分は:(a)遅延、長期または制御放出の形で活性成分の放出を保障する組成物の固体インプラントとして存在するか、(b)肺に吸入される粒子組成物の形で存在するか、(c)望ましい場合には、遅延、長期または制御放出の形で活性成分を放出しうる、適切な体組織または体腔に送り込まれる粒子組成物の形で存在する)または(4)活性成分を経口送達するための適切な固体または液体の形での薬剤組成物の摂取(ここで、活性成分は固体剤形の形で、または(b)液体剤形の形で存在する)により送達するために適した液体形で活性成分を含む。

30

40

【0226】

前記の薬剤組成物の個々の剤形には、(1)室温では固体だが、体温では溶解して、保持

50

している活性成分を周囲体組織に徐々に放出し、そこで、活性成分が吸収され、有効な全身投与へと送達される基剤を含む、特殊なタイプのインプラントとしての座薬、(2)(a)遅延放出経口錠剤、カプセル、カプレット、ロゼンジ、トローチおよび多粒子、(b)胃での放出および吸収を防いで、治療される患者の胃から遠位への送達を可能にする、腸溶被覆錠剤およびカプセル、(c)24時間までの期間にわたる制御下での活性成分の全身送達をもたらす長期放出経口錠剤、カプセルおよび多粒子、(d)迅速崩壊性錠剤、(e)カプセル封入された溶液、(f)経口ペースト、(g)治療される患者の食物に導入された顆粒および(h)溶液、懸濁液、エマルジョン、逆エマルジョン、エリキシル、抽出物、チンキおよび濃縮物からなる群から選択される液体経口剤形からなる群から選択される固体経口剤形が含まれる。

10

【0227】

本発明の化合物が及ぶ薬剤組成物にはさらに、前記のようなPDE IV活性の変調に仲介されるか、それに随伴する疾患、病的障害および症状を治療または予防するために必要な治療的に有効な量の本発明による化合物を含有する活性成分は、治療される患者に局所投与するために適した剤形で提供されるものを含み、この際、このタイプの薬剤組成物は、(1)動脈内、関節内、軟骨内(intrachondrially)、肋骨内面、膀胱内、真皮内または経皮、線維束内(intrafascicularly)、靭帯内、髄内(intramedularly)、筋肉内、鼻腔内、神経内、眼球内、すなわち、眼投与、骨内、骨盤内、心膜内、脊髄内、胸骨内、滑液腔内、足根骨内またはくも膜下での注射または注入(さらに、この局所部位での活性成分の遅延放出、制御放出または持続放出を保証する成分を含み、ここで、活性成分は:(a)溶液中に溶けた物質の形であるか、(b)適切な乳化剤を含有する、エマルジョンの不連続相の形で、または相が注射または注入で逆転する転相を伴うエマルジョンの不連続相の形で存在するか、(c)適切な懸濁媒体を有する懸濁液中のコロイドまたはマイクロカプセル形内の懸濁された固体として存在する)または(2)組成物が、活性成分を貯蔵し、続いて、これを、遅延、長期または制御放出の形で局所部位に放出し、組成物がさらに、活性成分が主として局所的に作用し、わずかな全身到達をもたらすことを保証する成分を含有するか、薬剤組成物が、阻害剤を次の方法で送達するための適切な固体形の活性成分を含有する、局所部位に活性成分を放出するためのデポーとしての注射または注入:(3)活性成分が:(a)場合によって遅延、長期または制御放出で、組成物が固体部位に活性成分を放出する、局所部位にインプラントされる組成物の固体インプラント、(b)肺を含む局所部位に吸入される粒子状組成物または(c)組成物が、些少な全身到達で活性成分が主に局所的に作用し、場合によって、活性成分を局所的に、遅延、長期または制御放出の形で放出することを保証する成分を含有する、局所部位に吹送される粒子状組成物で存在する、この局所部位での点滴注入、吸入または吹送により、活性成分を送達するために適した液体形で活性成分を含有する。眼科使用では、薬剤組成物は、等張性の、pH調節された滅菌生理食塩水中の超微粉碎懸濁液として、または好ましくは塩化ベンジルアルコニウムを含むか含まない等張性の、pH調節された滅菌生理食塩水中の溶液として処方されていてよい。もしくは、眼科使用では、薬剤組成物は、ワセリンなどの軟膏中に処方されてもよい。

20

30

【0228】

本発明による薬剤組成物は、ネブライザー、乾燥粉末吸入器または分取吸入器を使用する鼻用エアロゾルまたは吸入により投与することもできる。このような組成物は、薬剤処方によく知られている技術により調製することができ、ベンジルアルコールまたは他の適切な防腐剤、生物学的利用率を改善するための吸収促進剤、フルオロ炭化水素および/または他の慣用の可溶化剤または分散剤を伴う食塩水中の溶液の形で調製することができる。

40

【0229】

既に記載したように、本発明による式Iの化合物は、治療される患者に全身的に、適切な液体形中の薬剤組成物の形で、注射または注入により投与することができる。正しく処方された薬剤組成物を、これが注射または注入されるとただちに、治療される患者の全身および臓器系すべてに浸透させることができる様々な部位または臓器系が患者の体内には

50

存在する。注射は、通常はシリンジにより関連組織へと押し込まれる薬剤組成物の一回用量である。最もよくあるタイプの注射は、筋肉内、静脈内および皮下用である。対照的に、注入は、関連組織への薬剤組成物の漸進的導入である。最もよくあるタイプの注入は、静脈内用である。他のタイプの注射または注入には、動脈内、皮内、経皮(皮下を含む)または脊髄内、特に、くも膜下用が含まれる。これらの液体薬剤組成物中で、活性成分は、溶液に溶けた物質の形であってよい。これは、このような組成物の最も一般的かつ最も好ましいタイプであるが、水中へのかなり良好な可溶性を有する活性成分の塩の形を必要とする。水(または食塩水)がさらに、このような組成物のための最も好ましい溶剤である。場合によって、過飽和溶液を使用することができるが、これらは、安定性の問題を示し、したがって、毎日使用するには実際的ではない。

10

【0230】

場合によってはあるように、水への必要な可溶性を有する形で好ましい化合物を得ることができない場合に、液体の小さい液滴、不連続または内相および、それには不混和性の第2液、連続層または外相からなる分散液であるエマルジョンを調製することは、当技術分野の平均的な専門家の技術の範囲内である。これら2種の液体は、薬学的に許容される乳化剤により乳化状態に保持される。活性成分が、水不溶性油である場合には、これを、これが不連続相をその中で形成するエマルジョンで投与することができる。活性成分が、水不溶性であるが、水不混和性溶剤に溶解しうる場合には、エマルジョンを同様に使用することができる。活性成分は、大抵、いわゆる水中油型エマルジョンの不連続または内相として使用されるが、これは、油中水型エマルジョンと通常は称される、転相を伴うエマルジョンの不連続または内相としても使用することもできる。この場合、活性成分は、水に可溶性で、単純な水溶液として投与することができる。しかしながら、転相を伴うこのタイプのエマルジョンは、血液などの水性媒体に注射または注入されると逆転し、水溶液の使用に比べて、この水性媒体への活性成分のより迅速かつ効果的な分散という利点をもたらす。当技術分野でよく知られている薬学的に許容される適切な乳化剤を使用して、相転を伴うエマルジョンを調製する。

20

【0231】

活性成分が、限られた水溶性を有する場合、これを、薬学的に許容される適切な懸濁媒体を使用して調製された懸濁液中のコロイド状または微細形の懸濁固体として投与することができる。活性成分を含有する懸濁固体は、遅延放出、持続放出または制御放出組成物として処方することもできる。

30

【0232】

全身投与は大抵、液体の注射または注入により実施されるが、固体として活性成分を送達することが有利であるか、必要でありさえする多くの状況が存在する。固体の全身投与は、活性成分を含有する適切な固体形の薬剤組成物の点滴注入、吸入または吹送により実施される。活性成分の点滴注入は、適切な体組織または体腔に組成物の固体インプラントを挿入することを必要としうる。このインプラントは、固体活性成分の粒子がその中に分散しているか、液体活性成分の液滴または単離セルが場合によってはその中に含まれていてよい生体親和性および生分解性材料からなるマトリックスを含んでよい。このマトリックスは、どのような場合にも、体によって分解され、完全に吸収されなければならない。マトリックスの組成は好ましくは、数カ月などの長期間にわたる活性成分の制御放出、持続放出または遅延放出を提供するように選択される。

40

【0233】

「インプラント」との用語は通常、活性成分を含有する固体薬剤組成物に関し、これに対して、「デポー」との用語は通常、適切な体組織または適切な体腔に貯留されていて、したがって、徐々に周囲組織および臓器へと移動し、最終的に、かつ場合によって、全身的に分布するレザパーまたはプールを形成する活性成分を含有する液体薬剤組成物を示している。しかしながら、これらの区別は、当技術分野で常に厳密に扱われるとは限らず、したがって、本発明の範囲は、液体インプラントおよび固体デポー、さらにそれぞれの場合で固体および液体混合形に及ぶ。座薬は、インプラントの1タイプと見なすことができ

50

る。それというのも、これらは、室温では固体だが、患者の体温で溶融して、それと共に、患者の体の周囲組織へと提供されている活性成分を徐々に放出する基剤を含有し、周囲組織で、活性成分は吸収され、さらに送達されて、全身的に投与されるためである。

【0234】

全身投与は、粉末、すなわち、活性成分を含有する粒子状組成物の吸入または吹送により実施することもできる。例えば、粒子状製剤のエアロゾルを形成するための慣用の装置を使用して、粉末の形の活性成分を肺に吸入させることができる。簡単な粉付けにより、または、粒子状製剤のエアロゾル形成のための慣用の装置を使用して、粒子状製剤としての活性成分を、吹送により、すなわち、ブローまたは、その他には分散により、適切な体組織または体腔に投与することもできる。これらの粒子状組成物も同様に、よく知られている原理およびよく知られている材料を用いて処方して、遅延放出、持続放出または制御放出を伴う活性成分を得ることができる。

10

【0235】

本発明による活性成分が液体または固体形で使用される全身投与の他の手段には、経皮、鼻腔内および眼投与方経路が含まれる。特に、薬剤送達で知られている技術により製造される経皮パッチを製造し、治療される患者の皮膚に施与すると、活性成分は、その処方された可溶性特性によって、表皮を介し、患者の皮膚の皮層へと移動し、そこで、患者の全身循環の一部として吸収されて、最終的に、所望の長期間にわたる活性成分の全身分布をもたらすことができる。これらは、皮膚の表皮層下に、すなわち、治療される患者の皮膚の表皮と真皮との間に設置されたインプラントを含む。このようなインプラントを、この送達技術で頻繁に使用されるよく知られている原理および材料で処方し、制御放出、持続放出または遅延放出の原理に従い患者の全身循環へと活性成分が送達されるように、製造することができる。このタイプの表皮下(皮下)インプラントも、経皮パッチと同様に簡単に使用することができ、同様の有効送達をもたらすが、ただし、パッチが患者の皮膚の一番外側の層の上で露出している結果としての分解、損傷または偶発的な除去を被ることはない。

20

【0236】

好ましい化合物を含有する薬剤組成物の前記の記載では、同等の表現「投与」、「～の投与」、「投与すること」および「～を投与する」は、これらの薬剤組成物に関する。本発明に関連して、これらの表現は、治療を必要とする患者が、本発明による薬剤組成物を本願明細書に記載の投与方法により与えられることを意味しており、この際、活性成分は、患者でのPDE IV活性の変調により仲介されるか、それに随伴する疾患、病的障害または状態を治療するために適している好ましい化合物またはプロドラッグ、その誘導体または代謝産物である。したがって本発明は、患者に投与すると、利用可能な好ましい化合物を直接的または間接的に作りうる他の化合物まで拡大される。このような化合物は、プロドラッグとして知られており、好ましい化合物のこのようなプロドラッグ形を調製するために、多数の確立された手順が存在する。

30

【0237】

PDE IV活性の変調により仲介されるか、それに随伴する疾患、病的障害または状態を治療または予防するために有効な化合物の用量または投与量は、阻害剤の性質、患者の体格、治療の目的、治療される病理の性質、各ケースで使用される薬剤組成物および治療医師の観察および結論などの様々な因子に左右される。

40

【0238】

経口投与形、例えば、錠剤またはカプセルでは、式Iの化合物の適切な用量は、1日当り活性成分約0.1 μ g/体重kgから活性成分約50.0mg/体重kgまで、好ましくは、1日当り活性成分約5.0 μ g/体重kgから活性成分約5.0mg/体重kgまで、さらに好ましくは、1日当り活性成分約10.0 μ g/体重kgから活性成分約1.0mg/体重kgまで、さらに好ましくは、1日当り活性成分約20.0 μ g/体重kgから活性成分約0.5mg/体重kgまでである。

【0239】

投与形が、気管支および肺に局所的に、例えば、粉末吸入器またはネブライザーにより

50

投与される場合、化合物の適切な用量は、1日当り活性成分約0.001 µg/体重kgから活性成分約10.0mg/体重kgまで、好ましくは、1日当り活性成分約0.5 µg/体重kgから活性成分約0.5mg/体重kgまで、さらに好ましくは、1日当り活性成分約1.0 µg/体重kgから活性成分約0.1mg/体重kgまで、さらに好ましくは、1日当り活性成分約2.0 µg/体重kgから活性成分約0.05mg/体重kgまでである。

【0240】

前記のように、10kgから100kgの通常の体重によって、使用することができる毎日経口投与の範囲を説明するために、式Iの化合物の適切な用量は、1日当り、好ましい化合物を含有する活性成分約1.0~10.0 µgから500.0~5000.0mg、好ましくは、1日当り、好ましい化合物を含有する活性成分約50.0~500.0 µgから50.0~500.0mg、さらに好ましくは、1日当り、好ましい化合物を含有する活性成分約100.0~1000.0 µgから10.0~100.0mg、およびさらに好ましくは、1日当り、好ましい化合物を含有する活性成分約200.0~2000.0 µgから約5.0~500mgである。これらの用量範囲は、特定の患者での1日当りの活性成分の全用量を示している。用量を投与する1日当りの回数は、異化およびクリアランスのその速度、さらに、治療効果に必要な、患者内での活性成分の最低および最適血漿レベルまたは他の体液レベルに反映される活性成分の半減期などの薬理学的および薬物動態因子に左右される。

10

【0241】

1日当りの用量回数および投与される1回用量当りの活性成分の量を決定する際には、数多くの他のファクターを考慮しなければならない。このような他のファクターは特に、治療される患者の特定の応答である。例えば、肺へのエアロゾル吸入を介して、局所投与でぜん息を治療または予防するために、活性成分を使用する場合には、分取装置の作動、すなわち、吸入器の「パフ」からなる1回から4回用量を1日当りに投与するが、各用量は、活性成分約50.0 µgから約10.0mgを含有する。

20

【0242】

本発明はさらに、少なくとも1種の式Iの化合物および/またはその薬学的に使用可能な誘導体、溶媒和物および立体異性体ならびにあらゆる比でのこれらの混合物、および望ましい場合には、賦形剤および/または補助剤を含有する薬剤に関する。

【0243】

本発明はさらに、少なくとも1種の式Iの化合物および/またはその薬学的に使用可能な誘導体、溶媒和物および立体異性体ならびにあらゆる比でのこれらの混合物、および少なくとも1種の他の薬剤活性成分を含有する薬剤に関する。

30

【0244】

本発明はさらに、

(a)有効量の式Iの化合物および/またはその薬学的に使用可能な誘導体、溶媒和物および立体異性体ならびにあらゆる比でのこれらの混合物、および

(b)有効量の他の薬剤活性成分

からなる別々のパックを含むセット(キット)に関する。

【0245】

このセットは、箱、個々のボトル、バッグまたはアンプルなどの適切な容器を備えている。このセットは例えば、それぞれ、有効量の式Iの化合物および/またはその薬学的に使用可能な誘導体、溶媒和物および立体異性体ならびにあらゆる比でのこれらの混合物、および有効量の他の薬剤活性成分を、溶解した形または凍結乾燥された形で含有する別々のアンプルを備えていてもよい。

40

【0246】

前記および後記の温度はすべて、で示されている。後記の実施例では、「通例の後処理」とは、必要な場合には水を加え、必要な場合には、最終生成物の構成に応じてpHを2から10に調節し、混合物を酢酸エチルまたはジクロロメタンで抽出し、相を分離し、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させ、残留物をシリカゲルでのクロマトグラフィにより、および/または結晶化により精製することを意味している。

50

【0247】

質量分析(MS): EI(電子衝撃イオン化)M⁺
FAB(高速原子衝撃)(M+H)⁺

【実施例】

【0248】

[実施例1]

1.1 m-クロロ過安息香酸4.3gを、4-メチル-2-ピリジン-2-イルチアゾール-5-カルボン酸メチル3.5gのDCM100ml溶液に加え、この混合物をさらに16時間攪拌する。慣用の後処理により、4-メチル-2-(1-オキシピリジン)-2-イルチアゾール-5-カルボン酸メチル(「AA」)2.1gが得られる。

10

【0249】

1.2 「AA」2.1gおよび水酸化ナトリウム溶液(32%)3.4mlからなる水50mlおよびメタノール50ml中の溶液を室温で3時間攪拌する。慣用の後処理により、4-メチル-2-(1-オキシピリジン)-2-イルチアゾール-5-カルボン酸(「AB」)1.7gが得られる; HPLC-MS m/e237。

【0250】

1.3 「AB」1.7gおよび塩化チオニル20mlを2時間還流させる。塩化チオニルを除去すると、塩化4-メチル-2-(1-オキシピリジン)-2-イルチアゾール-5-カルボニル1.8g(「AC」)が得られる。

【0251】

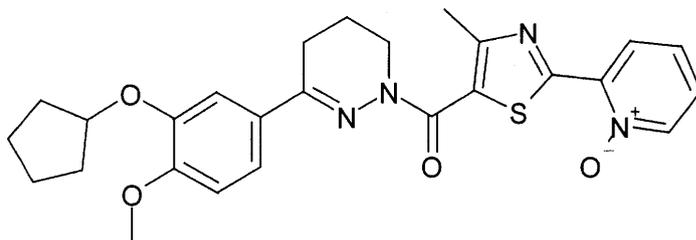
1.4 「AC」278mgを、3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン300mgおよびピペリジノメチル-ポリスチレン1gからなるDCM6ml中の混合物に加え、この混合物を室温でさらに16時間攪拌する。ポリマーを除去し、濾液をGenevac(登録商標)(回転蒸発器)中で蒸発させると、1-[3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-1-[4-メチル-2-(1-オキシピリジン-2-イル)チアゾール-5-イル]メタノン(「AD」)508mgが得られる; HPLC-MS m/e493。

20

【0252】

【化28】

30



"AD".

【0253】

「AC」と、
3-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン、
3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジンとの同様の反応により、次の化合物:

40

1-[3-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-1-[4-メチル-2-(1-オキシピリジン-2-イル)チアゾール-5-イル]メタノン、
HPLC-MS m/e467;

1-[3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-1-[4-メチル-2-(1-オキシピリジン-2-イル)チアゾール-5-イル]メタノン、
HPLC-MS m/e453

が得られる。

50

【 0 2 5 4 】

[実施例 2]

ピリジン 1 ml を、3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン 1.1g の D C M 20 ml 溶液に加え、続いて、塩化 4-メチル-2-ピリジン-3-イルチアゾール-5-カルボニル塩酸塩(「B A」) 1.2g を加え、この混合物を室温で 16 時間攪拌する。慣用の後処理により、1-[3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-1-(4-メチル-2-ピリジン-3-イルチアゾール-5-イル)メタノン 1.7g が得られる。

【 0 2 5 5 】

同様の反応により、化合物:

1-[3-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-1-(4-メチル-2-ピリジン-3-イルチアゾール-5-イル)メタノン、

1-[3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-1-(4-メチル-2-ピリジン-3-イルチアゾール-5-イル)メタノンが得られる。

【 0 2 5 6 】

[実施例 3]

実施例 2 と同様に、3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン 1.1g と塩化 4-メチル-2-ピリジン-2-イルチアゾール-5-カルボニル塩酸塩(「B B」) 1.2g とを反応させると、化合物 1-[3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-1-(4-メチル-2-ピリジン-2-イルチアゾール-5-イル)メタノン(1.5g) が得られる。

【 0 2 5 7 】

同様の反応により、化合物:

1-[3-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-1-(4-メチル-2-ピリジン-2-イルチアゾール-5-イル)メタノン、

1-[3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-1-(4-メチル-2-ピリジン-2-イルチアゾール-5-イル)メタノンが得られる。

【 0 2 5 8 】

[実施例 4]

実施例 2 と同様に、3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン 300mg と塩化 4-メチル-2-ピラジン-2-イルチアゾール-5-カルボニル(「B C」) 307mg とを反応させると、化合物 1-[3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-1-(4-メチル-2-ピラジン-2-イルチアゾール-5-イル)メタノン(484mg、H P L C - M S m/e438) が得られる。

【 0 2 5 9 】

「B C」と

3-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン、
3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン

との同様の反応により、化合物:

1-[3-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-1-(4-メチル-2-ピラジン-2-イルチアゾール-5-イル)メタノン、H P L C - M S m/e452 ;

1-[3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-1-(4-メチル-2-ピラジン-2-イルチアゾール-5-イル)メタノン、H P L C - M S m/e478 が得られる。

【 0 2 6 0 】

[実施例 5]

10

20

30

40

50

実施例 2 と同様に、3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン1.04gと塩化4-メチル-2-チオフェン-2-イルチアゾール-5-カルボニル(「C A」)1.08gとを反応させると、化合物1-[3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-1-(4-メチル-2-チオフェン-2-イルチアゾール-5-イル)メタノン(1.54g)が得られる。

【0261】

同様の反応により、化合物:

1-[3-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-1-(4-メチル-2-チオフェン-2-イルチアゾール-5-イル)メタノン、
1-[3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-1-(4-メチル-2-チオフェン-2-イルチアゾール-5-イル)メタノンが得られる。

10

【0262】

[実施例 6]

実施例 2 と同様に、3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジンと、

塩化4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-カルボニル、
塩化4-メチル-2-(4-メトキシフェニル)チアゾール-5-カルボニル、
塩化4-メチル-2-(4-BOC-アミノフェニル)チアゾール-5-カルボニル
とを反応させると、化合物:

20

1-[3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-1-[4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-イル]メタノン、
1-[3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-1-[4-メチル-2-(4-メトキシフェニル)チアゾール-5-イル]メタノン、
1-[3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-1-[4-メチル-2-(4-BOC-アミノフェニル)チアゾール-5-イル]メタノンが得られる。

【0263】

[実施例 7]

7.1 HCl/ジオキサンを使用して、1-[3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-1-[4-メチル-2-(4-BOC-アミノフェニル)チアゾール-5-イル]メタノンからBOC基を除去すると、化合物1-[3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-1-[4-メチル-2-(4-アミノフェニル)チアゾール-5-イル]メタノン(「DA」)が得られる。

30

【0264】

7.2 「DA」270mgを、水10ml中25%のHCl 0.6mlの溶液に加える。この混合物を-2 に冷却し、NaNO₂48.3mgを加え、この混合物をさらに1時間攪拌する。次いで、マロニトリル43.5mgを加え、この混合物を室温でさらに1時間攪拌する。飽和酢酸ナトリウム溶液を使用して、この混合物をpH 5に調節し、沈殿した物質を濾別し、水で洗浄し、50 で16時間乾燥させる。

40

【0265】

等モル量のメタノール中0.5NのKOHを濾液に加え、混合物を蒸発させる。残留物をエタノールから再結晶させる。

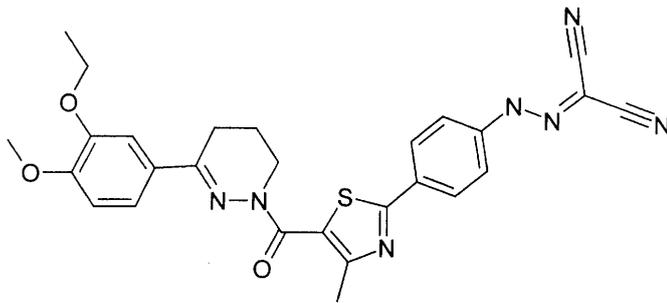
【0266】

収量:化合物230mg

2-[(4-{5-[3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-カルボニル]-4-メチルチアゾール-2-イル}フェニル)ヒドロゾノ]マロニトリル(「DB」)

【0267】

【化29】



"DB".

10

【0268】

7.3 「DB」500mg、塩化アンモニウム66mg、アジ化ナトリウム81mgおよび触媒量の塩化リチウムからなるDMF 4mL中の溶液を120℃で24時間攪拌する。慣用の方法で後処理を実施し、その後、乾燥させた結晶を、メタノール中に再び溶かす。メタノール中の当量のKOHを加える。溶剤を除去し、酢酸エチル/ジエチルエーテルを残留物に加える。

【0269】

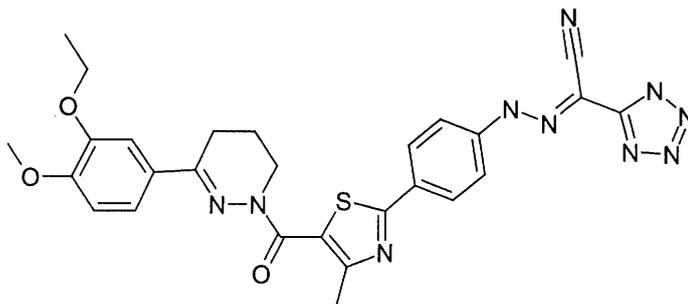
収量:化合物460mg

2-[(4-{5-[3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-カルボニル]-4-メチルチアゾール-2-イル}フェニル)ヒドラゾノ]-2-(1H-テトラゾール-5-イル)アセトニトリルカリウム塩

20

【0270】

【化30】



30

【0271】

類似の反応により、化合物

2-[(4-{5-[3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-カルボニル]-4-メチルチアゾール-2-イル}フェニル)ヒドラゾノ]-2-(1H-テトラゾール-5-イル)アセトニトリル、

40

2-[(4-{5-[3-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-カルボニル]-4-メチルチアゾール-2-イル}フェニル)ヒドラゾノ]-2-(1H-テトラゾール-5-イル)アセトニトリル、

が得られる。

【0272】

[実施例I]: T細胞の増殖に対する式Iの化合物の効果

末梢血単球(PBMC)を、Lymphoprep勾配法により健康なドナーの血液から単離する。各ウェルで、200000個のPBMCを、熱非活性化ヒト血清(ABプール)5%を含むRPMI1640培地中、37℃および10%CO₂で96ウェル平底マイクロタイタープレート中で5日間培養する。PBMC試料のT細胞を、モノクローナル抗体でCD3に対して選択的に刺

50

激する。この培養を3つ調製したが、これには、処理を伴わない対照群が含まれる。

【0273】

式Iの化合物を、 10^{-2} Mの濃度でDMSOに溶かし、培地で希釈する。対照培養を、阻害剤濃度に対応するDMSOで処理する。アッセイが終了する18時間前に、 ^3H -チミジンを培養に加える。次いで、ベータカウンターを使用して、細胞内への放射能の取り込みを測定する。少なくとも3回の独立した実験の値を、阻害剤を伴わない対照(平均 \pm SFN)に対する阻害パーセンテージとして算出する。IC₅₀値を、これらの値から決定する。

【0274】

[実施例II]:人末梢血単球内でのサイトカイン産生に対する式Iの化合物の効果

末梢血単球(PBMC)を、Lymphoprep勾配法により健康なドナーの血液から単離する。各ウェルで、200000個のPBMCを、熱非活性化ヒト血清(ABプール)5%を含むRPMI1640培地中、37°Cおよび10%CO₂で96ウェル平底微量定量プレート中で培養する。この培養を3つ調製したが、これには、対照群が含まれる。式Iの化合物のDMSO溶液を、 10^{-2} Mの濃度で調製し、培地で希釈する。対照培養を、阻害剤濃度に対応するDMSO濃度で処理する。

10

【0275】

3回の独立した実験からの培養上澄みを貯留し、市販のELISA試験キットを使用して、上澄み内でのサイトカイン活性を測定する。

【0276】

データを、化合物を伴わない対照に対する阻害/刺激パーセンテージとして算出し、それにより、刺激の間のIC₅₀値またはEC₅₀値を決定する。

20

【0277】

下記の実施例は、薬剤組成物に関する:

[実施例A]:注射用バイアル

式Iの活性成分100gおよびリン酸水素二ナトリウム5gからなる2回蒸留水3l溶液を、2Nの塩酸を使用してpH6.5に調節し、滅菌濾過し、注射用バイアルに移し、滅菌条件下に凍結乾燥させ、滅菌条件下に密閉する。各注射用バイアルは、活性成分5mgを含有する。

【0278】

[実施例B]:座薬

式Iの活性成分20gの混合物を、ソヤレシチン100gおよびココアバター1400gと共に溶解し、金型に注ぎ、放置して冷却させる。各座薬は、活性成分20mgを含有する。

30

【0279】

[実施例C]:溶液

2回蒸留水940ml中で、式Iの活性成分1g、NaH₂PO₄·2H₂O9.38g、Na₂HPO₄·12H₂O28.48gおよび塩化ベンズアルコニウム0.1gから、溶液を調製する。pHを6.8に調整し、溶液を1lにし、放射線照射により滅菌する。この溶液は、点眼液の形で使用することができる。

【0280】

[実施例D]:軟膏

式Iの活性成分500mgを、無菌条件下にワセリン99.5gと混合する。

40

【0281】

[実施例E]:錠剤

式Iの活性成分1kg、ラクトース4kg、馬鈴薯デンプン1.2kg、タルク0.2kgおよびステアリン酸マグネシウム0.1kgからなる混合物を慣用の方法でプレスして、各錠剤が活性成分10mgを含有するような錠剤を得る。

【0282】

[実施例F]:被覆錠剤

錠剤を、実施例Eと同様にプレスし、次いで慣用の方法で、スクロース、馬鈴薯デンプン、タルク、トラガカントおよび染料からなるコーティングで被覆する。

50

【 0 2 8 3 】

[実施例 G]:カプセル

慣用の方法で、各カプセルが活性成分20mgを含有するように、式Iの活性成分 2 kgを硬質ゼラチンカプセルに導入する。

【 0 2 8 4 】

[実施例 H]:アンプル

式Iの活性成分 1 kgの 2 回蒸留水60l溶液を滅菌濾過し、アンプルに移し、滅菌条件下に凍結乾燥させ、滅菌条件下に密閉する。各アンプルは、活性成分10mgを含有する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	5/14 (2006.01)	A 6 1 P	5/14
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/00
A 6 1 P	7/04 (2006.01)	A 6 1 P	7/04
A 6 1 P	7/06 (2006.01)	A 6 1 P	7/06
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/10 1 0 1
A 6 1 P	11/02 (2006.01)	A 6 1 P	9/10 1 0 3
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	11/08 (2006.01)	A 6 1 P	11/02
A 6 1 P	13/08 (2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	11/08
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	13/08
A 6 1 P	17/02 (2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	17/04 (2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/02
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	17/04
A 6 1 P	19/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	19/10 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	21/04 (2006.01)	A 6 1 P	19/06
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/10
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P	21/04
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/14
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	27/14 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	27/14
A 6 1 P	31/10 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	31/16 (2006.01)	A 6 1 P	29/00 1 0 1
A 6 1 P	31/18 (2006.01)	A 6 1 P	31/04
A 6 1 P	31/20 (2006.01)	A 6 1 P	31/10
A 6 1 P	31/22 (2006.01)	A 6 1 P	31/16
A 6 1 P	33/02 (2006.01)	A 6 1 P	31/18
A 6 1 P	33/06 (2006.01)	A 6 1 P	31/20
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	31/22
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	33/02
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	33/06
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/02
		A 6 1 P	37/06
		A 6 1 P	37/08
		A 6 1 P	43/00 1 0 5
		A 6 1 P	43/00 1 1 1

- (74)代理人 100106138
弁理士 石橋 政幸
- (74)代理人 100120628
弁理士 岩田 慎一
- (74)代理人 100127454
弁理士 緒方 雅昭
- (72)発明者 エゲンヴァイラー、 ハンス - ミカエル
ドイツ連邦共和国 6 4 2 8 7 ダルムシュタット エルバッハー シュトラーセ 4 9
- (72)発明者 ヴォルフ、 ミカエル
ドイツ連邦共和国 6 4 2 9 7 ダルムシュタット ヌスバウマリー 5 9

審査官 中西 聡

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 0 4 / 0 0 0 8 3 9 (W O , A 1)
国際公開第 9 8 / 0 0 6 7 0 4 (W O , A 1)
特開平 0 9 - 1 2 4 6 1 1 (J P , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
- C07D 401/00-421/14
 - A61K 31/33-31/80
 - A61P 1/00-43/00
 - REGISTRY (STN)
 - CAplus (STN)
 - MARPAT (STN)