

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-526284

(P2007-526284A)

(43) 公表日 平成19年9月13日(2007.9.13)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 221/12 (2006.01)	C07D 221/12	4C034
C07D 401/10 (2006.01)	C07D 401/10	CSP
C07D 417/10 (2006.01)	C07D 417/10	4C063
C07D 413/10 (2006.01)	C07D 413/10	4C086
A61K 31/473 (2006.01)	A61K 31/473	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 68 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-501292 (P2007-501292)
 (86) (22) 出願日 平成17年3月3日(2005.3.3)
 (85) 翻訳文提出日 平成18年8月25日(2006.8.25)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2005/050946
 (87) 国際公開番号 W02005/090311
 (87) 国際公開日 平成17年9月29日(2005.9.29)
 (31) 優先権主張番号 04005005.6
 (32) 優先日 平成16年3月3日(2004.3.3)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)
 (31) 優先権主張番号 04106372.8
 (32) 優先日 平成16年12月7日(2004.12.7)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

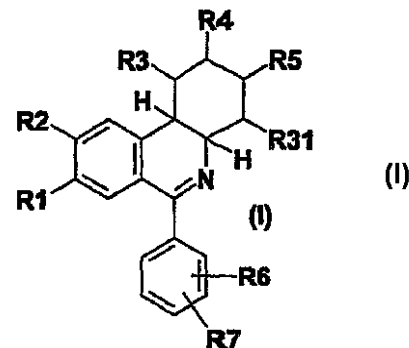
(71) 出願人 390019574
 アルタナ ファルマ アクチエンゲゼルシ
 ャフト
 ALTANA Pharma AG
 ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ビイク
 -グルデン-シュトラッセ 2
 Byk-Gulden-Str. 2,
 D-78467 Konstanz, G
 ermany
 (74) 代理人 100061815
 弁理士 矢野 敏雄
 (74) 代理人 100094798
 弁理士 山崎 利臣
 (74) 代理人 100099483
 弁理士 久野 琢也

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 複素環で置換された新規のヒドロキシ-6-フェニルフェナントリジン及びPDE4インヒビターとしてのそれらの使用

(57) 【要約】

式(I)で示され、その式中、R1は、ヒドロキシル、C₁~C₄-アルコキシ、C₃~C₇-シクロアルコキシ、C₃~C₇-シクロアルキルメトキシ、2,2-ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換されたC₁~C₄-アルコキシであり、R2は、ヒドロキシル、C₁~C₄-アルコキシ、C₃~C₇-シクロアルコキシ、C₃~C₇-シクロアルキルメトキシ、2,2-ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換されたC₁~C₄-アルコキシであるか、又はR1及びR2は、一緒になって、C₁~C₂-アルキレンジオキシ基であり、R3は、水素又はC₁~C₄-アルキルであり、R31は、水素又はC₁~C₄-アルキルであり、本発明による第一の実施態様(実施態様a)においては、R4は、-O-R41であり、その際、R41は、水素、C₁~C₄-アルキル、C₁~C₄-アルコキシ-C₁~C₄-アルキル、ヒドロキシ-C₁~C₂-アルキル、C₁~C₇-アルキルカルボニル又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換されたC₁~C₄-アルキルであり、かつR5は、水素又はC

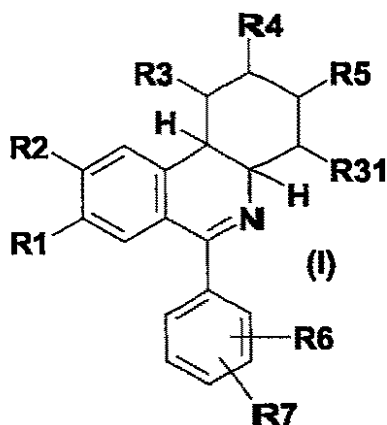


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



10

[式中、

R 1 は、ヒドロキシル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルキルメトキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された C₁ ~ C₄ - アルコキシであり、

20

R 2 は、ヒドロキシル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルキルメトキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された C₁ ~ C₄ - アルコキシであるか、又は

R 1 及び R 2 は、一緒になって C₁ ~ C₂ - アルキレンジオキシ基であり、

R 3 は、水素又は C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 3 1 は、水素又は C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

本発明による第一の実施態様（実施態様 a）においては、

R 4 は、- O - R 4 1 であり、その際、

R 4 1 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₂ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₇ - アルキルカルボニル又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された C₁ ~ C₄ - アルキルであり、かつ

30

R 5 は、水素又は C₁ ~ C₄ - アルキルであるか、又は

本発明による第二の実施態様（実施態様 b）においては、

R 4 は、水素又は C₁ ~ C₄ - アルキルであり、かつ

R 5 は、- O - R 5 1 であり、その際、

R 5 1 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₂ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₇ - アルキルカルボニル又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 6 は、水素、ハロゲン、C₁ ~ C₄ - アルキル又は C₁ ~ C₄ - アルコキシであり、

40

R 7 は、Het 1、Het 2、Har 1、Het 3 又は Har 2 であり、その際、

Het 1 は、R 7 1 によって置換されていてよく、かつ窒素、酸素及び硫黄からなる群から無関係に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する単環式の 3 員ないし 7 員の完全飽和の複素環基であり、その際、

R 7 1 は、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換された C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

Het 2 は、R 7 2 によって置換されていてよく、かつ 1 個の窒素原子と、場合により、窒素、酸素及び硫黄からなる群から無関係に選択される 1 又は 2 個の更なるヘテロ原子とを有する単環式の 5 員ないし 7 員の飽和又は不飽和の複素環基であり、その環に 1 又は 2 個のオキシ置換基が結合されており、その際、

50

R 7 2 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換された $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

H a r 1 は、R 7 3 によって置換されていてよく、かつ窒素、酸素及び硫黄からなる群から無関係に選択される1～4個のヘテロ原子を有する単環式の5員の完全不飽和の複素環基であり、その際、

R 7 3 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換された $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

H e t 3 は、R 7 4 によって置換されていてよく、かつ1個の窒素原子と、場合により窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される更なる1個のヘテロ原子とを有する単環式の5員又は6員の部分不飽和の複素環基であり、その際、

10

R 7 4 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換された $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

H a r 2 は、R 7 5 及び/又はR 7 6 によって置換されていてよく、かつ1～3個の窒素原子を有する単環式の6員の完全不飽和の複素環基を表し、その際、

R 7 5 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルチオ、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、モノ-もしくはジ- $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換された $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

R 7 6 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルチオ、ヒドロキシル、アミノ又はモノ-もしくはジ- $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノである]で示される化合物及びその塩、そのN-オキシド及びこれらの化合物のN-オキシドの塩。

20

【請求項2】

式Iで示され、その式中、

R 1 は、 $C_1 \sim C_2$ - アルコキシ、 $C_3 \sim C_5$ - シクロアルコキシ、 $C_3 \sim C_5$ - シクロアルキルメトキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された $C_1 \sim C_2$ - アルコキシであり、

R 2 は、 $C_1 \sim C_2$ - アルコキシ、 $C_3 \sim C_5$ - シクロアルコキシ、 $C_3 \sim C_5$ - シクロアルキルメトキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された $C_1 \sim C_2$ - アルコキシであり、

R 3 は、水素であり、

R 3 1 は、水素であり、

30

本発明による第一の実施態様(実施態様a)においては、

R 4 は、-O-R 4 1であり、その際、

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

R 5 は、水素であるか、又は

本発明による第二の実施態様(実施態様b)においては、

R 4 は、水素であり、かつ

R 5 は、-O-R 5 1であり、その際、

R 5 1 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルカルボニルであり、

R 6 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシであり、

R 7 は、H e t 1、H e t 2、H a r 1、H e t 3又はH a r 2であり、その際、

40

H e t 1 は、R 7 1 によって置換されていてよく、かつ窒素、酸素及び硫黄からなる群から無関係に選択される1～3個のヘテロ原子を有する単環式の3員ないし7員の完全飽和の複素環基であり、その際、

R 7 1 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換された $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

H e t 2 は、R 7 2 によって置換されていてよく、かつ1個の窒素原子と、場合により、窒素、酸素及び硫黄からなる群から無関係に選択される1又は2個の更なるヘテロ原子とを有する単環式の5員ないし7員の飽和又は不飽和の複素環基であり、その環に1又は2個のオキソ置換基が結合されており、その際、

R 7 2 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換された $C_1 \sim$

50

C₄ - アルキルであり、

Har 1 は、R 7 3 によって置換されていてよく、かつ窒素、酸素及び硫黄からなる群から無関係に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する単環式の 5 員の完全不飽和の複素環基であり、その際、

R 7 3 は、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換された C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

Het 3 は、R 7 4 によって置換されていてよく、かつ 1 個の窒素原子と、場合により窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される更なる 1 個のヘテロ原子とを有する単環式の 5 員又は 6 員の部分不飽和の複素環基であり、その際、

R 7 4 は、C₁ ~ C₄ - アルキル又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換された C₁ ~ C₄ - アルキルであり、 10

Har 2 は、R 7 5 及び / 又は R 7 6 によって置換されていてよく、かつ 1 ~ 3 個の窒素原子を有する単環式の 6 員の完全不飽和の複素環基を表し、その際、

R 7 5 は、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルキルチオ、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換された C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 7 6 は、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルキルチオ、ヒドロキシル、アミノ又はモノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノである、請求項 1 記載の化合物及びその塩、その N - オキシド及びこれらの化合物の N - オキシドの塩。

【請求項 3】

20

式 I で示され、その式中、

R 1 は、C₁ ~ C₂ - アルコキシ、C₃ ~ C₅ - シクロアルコキシ、C₃ ~ C₅ - シクロアルキルメトキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された C₁ ~ C₂ - アルコキシであり、

R 2 は、C₁ ~ C₂ - アルコキシ、C₃ ~ C₅ - シクロアルコキシ、C₃ ~ C₅ - シクロアルキルメトキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された C₁ ~ C₂ - アルコキシであり、

R 3 は、水素であり、

R 3 1 は、水素であり、

R 4 は、- O - R 4 1 であり、その際、 30

R 4 1 は、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル又は水素であり、

R 5 は、水素であり、

R 6 は、水素であり、

R 7 は、Het 1、Har 1、Het 3 又は Har 2 であり、その際、

Het 1 は、R 7 1 によって置換されていてよく、かつ 1 個の窒素原子と、場合により、窒素、酸素及び硫黄からなる群から無関係に選択される 1 又は 2 個の更なるヘテロ原子とを有する単環式の 3 員ないし 7 員の完全飽和の複素環基であり、その際、

R 7 1 は、C₁ ~ C₄ - アルキル又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換された C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

Har 1 は、R 7 3 によって置換されていてよく、かつ 1 個の窒素原子と、場合により、窒素、酸素及び硫黄からなる群から無関係に選択される 3 個までの更なるヘテロ原子とを有する単環式の 5 員の完全不飽和の複素環基であり、その際、 40

R 7 3 は、C₁ ~ C₄ - アルキル又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換された C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

Het 3 は、R 7 4 によって置換されていてよく、かつ 1 個の窒素原子と、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される更なる 1 個のヘテロ原子とを有する単環式の 5 員の部分不飽和の複素環基であり、その際、

R 7 4 は、C₁ ~ C₄ - アルキル又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換された C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

Har 2 は、R 7 5 及び / 又は R 7 6 によって置換されていてよく、かつ 1 又は 2 個の窒 50

素原子を有する単環式の6員の完全不飽和の複素環基を表し、その際、

R 7 5 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルチオ、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換された $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

R 7 6 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルチオ、ヒドロキシル、アミノ又はモノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノである、請求項 1 記載の化合物及びその塩、その N - オキシド及びこれらの化合物の N - オキシドの塩。

【請求項 4】

式 I で示され、その式中、

R 1 は、 $C_1 \sim C_2$ - アルコキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された $C_1 \sim C_2$ - アルコキシであり、 10

R 2 は、 $C_1 \sim C_2$ - アルコキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された $C_1 \sim C_2$ - アルコキシであり、

R 3 は、水素であり、

R 3 1 は、水素であり、

R 4 は、- O - R 4 1 であり、その際、

R 4 1 は、水素であり、

R 5 は、水素であり、

R 6 は、水素であり、

R 7 は、Het 1、Har 1、Het 3 又は Har 2 であり、その際、 20

Het 1 は、ピロリジン - 1 - イル、ピペリジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル又はチオモルホリン - 4 - イル又は 4 - N - (R 7 1) - ピペラジン - 1 - イル又は 4 - N - (R 7 1) - ホモピペラジン - 1 - イルであり、その際、

R 7 1 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換された $C_1 \sim C_2$ - アルキルであり、

Har 1 は、R 7 3 によって置換されていてよく、かつ 1 個の窒素原子と、場合により、窒素、酸素及び硫黄からなる群から無関係に選択される 3 個までの更なるヘテロ原子とを有する単環式の 5 員の完全不飽和の複素環基であり、その際、

R 7 3 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換された $C_1 \sim C_2$ - アルキルであり、 30

Het 3 は、1 - N - (R 7 4) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イルであり、その際、

R 7 4 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換された $C_1 \sim C_2$ - アルキルであり、

Har 2 は、R 7 5 及び / 又は R 7 6 によって置換されていてよく、かつ 1 又は 2 個の窒素原子を有する単環式の 6 員の完全不飽和の複素環基を表し、その際、

R 7 5 は、 $C_1 \sim C_2$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_2$ - アルキルアミノ又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換された $C_1 \sim C_2$ - アルキルであり、

R 7 6 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ又はモノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_2$ - アルキルアミノ 40
である、請求項 1 記載の化合物及びその塩、その N - オキシド及びこれらの化合物の N - オキシドの塩。

【請求項 5】

式 I で示され、その式中、

R 1 は、 $C_1 \sim C_2$ - アルコキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された $C_1 \sim C_2$ - アルコキシであり、

R 2 は、 $C_1 \sim C_2$ - アルコキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された $C_1 \sim C_2$ - アルコキシであり、

R 3 は、水素であり、

R 3 1 は、水素であり、 50

R 4 は、- O - R 4 1 であり、その際、

R 4 1 は、水素であり、

R 5 は、水素であり、

R 6 は、水素であり、

R 7 は、Het 1、Har 1、Het 3 又は Har 2 であり、その際、

Het 1 は、ピロリジン - 1 - イル、ピペリジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル又はチオモルホリン - 4 - イル又は 4 - N - (R 7 1) - ピペラジン - 1 - イル又は 4 - N - (R 7 1) - ホモピペラジン - 1 - イルであり、その際、

R 7 1 は、C₁ ~ C₄ - アルキル又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換された C₁ ~ C₂ - アルキルであり、

Har 1 は、R 7 3 によって置換されていてよく、かつピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル又は 1, 3, 4 - オキサジアゾリルであり、その際、

R 7 3 は、C₁ ~ C₄ - アルキル又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換された C₁ ~ C₂ - アルキルであり、

Het 3 は、1 - N - (R 7 4) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イルであり、その際、

R 7 4 は、C₁ ~ C₄ - アルキル又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換された C₁ ~ C₂ - アルキルであり、

Har 2 は、R 7 5 及び / 又は R 7 6 によって置換されていてよく、かつピリジニル又はピリミジニルであり、その際、

R 7 5 は、C₁ ~ C₄ - アルコキシであり、

R 7 6 は、C₁ ~ C₄ - アルコキシである、請求項 1 記載の化合物及びその塩、その N - オキシド及びこれらの化合物の N - オキシドの塩。

【請求項 6】

式 I で示され、その式中、

R 1 及び R 2 の 1 つは、メトキシであり、かつその他がメトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ又は 2, 2 - ジフルオロエトキシであり、かつ

R 3 及び R 3 1 は、両者とも水素であり、

R 4 は、- O - R 4 1 であり、その際、

R 4 1 は、水素であり、

R 5 は、水素であり、

R 6 は、水素であり、

R 7 は、Het 1、Har 1 又は Har 2 であり、その際、

Het 1 は、モルホリン - 4 - イル又は 4 - N - (R 7 1) - ピペラジン - 1 - イルであり、その際、

R 7 1 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

Har 1 は、R 7 3 によって置換されていてよく、かつ 2 H - テトラゾール - 5 - イル、1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - イル、イミダゾール - 1 - イル、チアゾール - 4 - イル、オキサゾール - 5 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル又は 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イルであり、その際、

R 7 3 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

例えば、2 - (C₁ ~ C₄ - アルキル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル、例えば 2 - プロピル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル又は 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル、1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - イル、イミダゾール - 1 - イル、2 - (C₁ ~ C₄ - アルキル) - チアゾール - 4 - イル、例えば 2 - メチル - チアゾール - 4 - イル、オキサゾール - 5 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル又は 5 - (C₁ ~ C₄ - アルキル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル、例えば 5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イルであり、

10

20

30

40

50

Har 2 は、R 7 5 及び / 又は R 7 6 によって置換されていてよく、かつピリジニル又はピリミジニルであり、その際、

R 7 5 は、C₁ ~ C₄ - アルコキシであり、

R 7 6 は、C₁ ~ C₄ - アルコキシであり、

例えば 4, 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イルである、請求項 1 記載の化合物及びその塩、その N - オキシド及びこれらの化合物の N - オキシドの塩。

【請求項 7】

式 I で示され、その式中、

R 1 は、メトキシ又はエトキシであり、

R 2 は、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ又は 2, 2 - ジフルオロエトキシであり、 10

R 3 は、水素であり、

R 3 1 は、水素であり、

R 4 は、- O - R 4 1 であり、その際、

R 4 1 は、水素であり、

R 5 は、水素であり、

R 6 は、水素であり、

R 7 は、フェニル環がフェナントリジン環系に結合されている結合位置に対してメタ位又はパラ位に結合されており、かつ Het 1、Har 1 又は Har 2 であり、その際、

Het 1 は、モルホリン - 4 - イル又は 4 - N - (R 7 1) - ピペラジン - 1 - イルであり、その際、 20

R 7 1 は、メチルであり、

Har 1 は、2 - (C₁ ~ C₄ - アルキル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル、例えば 2 - プロピル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル又は 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル、1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - イル、イミダゾール - 1 - イル、2 - メチル - チアゾール - 4 - イル、オキサゾール - 5 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル又は 5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イルであり、

Har 2 は、R 7 5 及び / 又は R 7 6 によって置換されていてよく、かつピリジニル又はピリミジニルであり、その際、

R 7 5 は、メトキシであり、 30

R 7 6 は、メトキシであり、

例えば 4, 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イルである、請求項 1 記載の化合物及びそのエナンチオマー、並びにそれらの塩、それらの N - オキシド及びこれらの化合物及びエナンチオマーの N - オキシドの塩。

【請求項 8】

請求項 1 から 7 までのいずれか 1 項記載の式 I の化合物であって、以下の

R 1 は、メトキシ又はエトキシであり、

R 2 は、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ又は 2, 2 - ジフルオロエトキシであり、かつ

R 3 及び R 3 1 は、両者とも水素であること、及び 40

R 4 は、- O - R 4 1 であり、その際、

R 4 1 は、水素又は C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル、例えばアセチルであり、かつ

R 5 は、水素であること

を 1 つ以上有する化合物及びその塩、その N - オキシド及びこれらの化合物の N - オキシドの塩。

【請求項 9】

請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項記載の式 I の化合物であって、以下の

R 1 は、メトキシであり、

R 2 は、エトキシ、ジフルオロメトキシ又は 2, 2 - ジフルオロエトキシであり、かつ

R 3 及び R 3 1 は、両者とも水素であること、 50

R 4 は、 - O - R 4 1 であり、その際、

R 4 1 は、水素であり、かつ

R 5 は、水素であること、並びに

R 7 は、 Har 2 であり、その際、

Har 2 は、 R 7 5 及び / 又は R 7 6 によって置換されていてよく、かつピリジニル又は
ピリミジニルであること

を 1 つ以上有する化合物及びその塩、その N - オキシド及びこれらの化合物の N - オキシ
ドの塩。

【請求項 10】

以下の

(2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 9 - エトキシ - 6 - (4 - イミダゾール - 1 - イ
ル - フェニル) - 8 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナン
トリジン - 2 - オール

(2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - [4 - (4 -
メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサ
ヒドロフェナントリジン - 2 - オール

(2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 6 - [4 - (4 , 6 - ジメトキシ - ピリミジン -
2 - イル) - フェニル] - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b
- ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール

(2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - (4 - [1 ,
2 , 3] チアジアゾール - 4 - イル - フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキ
サヒドロフェナントリジン - 2 - オール

(2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - (4 - モルホ
リン - 4 - イル - フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナン
トリジン - 2 - オール

(2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 8 , 9 - ジメトキシ - 6 - [4 - (2 - プロピル
- 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキ
サヒドロフェナントリジン - 2 - オール

(2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 8 - (1 , 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 6 - [
4 - (2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 9 - メトキシ - 1 ,
2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール

(2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 9 - (1 , 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 6 - [
4 - (2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 8 - メトキシ - 1 ,
2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール

(2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 9 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 8 - メ
トキシ - 6 - [3 - (2 - メチル - チアゾール - 4 - イル) - フェニル] - 1 , 2 , 3 ,
4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール

(2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 9 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 6 - [
4 - (2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 8 - メトキシ - 1 ,
2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール

(2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 9 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 8 - メ
トキシ - 6 - (4 - オキサゾール - 5 - イル - フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0
b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール

(2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 9 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 8 - メ
トキシ - 6 - (4 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - フェニル) - 1 , 2 , 3 ,
4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール

(2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 9 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 6 - (4 -
イミダゾール - 1 - イル - フェニル) - 8 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0
b - ヘキサヒドロ - フェナントリジン - 2 - オール

(2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - [3 - (5 -

10

20

30

40

50

メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 1 , 2 , 3 , 4 ,
4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール

(2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - [4 - (5 -
メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 1 , 2 , 3 , 4 ,
4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール

(2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 9 - エトキシ - 6 - [3 - (2 - エチル - 2 H -
テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 8 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b
- ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール

(2 R , 4 a R , 1 0 b R) - 9 - エトキシ - 6 - (4 - イミダゾール - 1 - イル - フ
ェニル) - 8 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジ
ン - 2 - オール 10

(2 S , 4 a S , 1 0 b S) - 9 - エトキシ - 6 - (4 - イミダゾール - 1 - イル - フ
ェニル) - 8 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジ
ン - 2 - オール

(2 R , 4 a R , 1 0 b R) - 9 - エトキシ - 6 - [3 - (2 - エチル - 2 H - テトラ
ゾール - 5 - イル) - フェニル] - 8 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキ
サヒドロフェナントリジン - 2 - オール

(2 R , 4 a R , 1 0 b R) - 9 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 6 - [4 - (2 -
エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 8 - メトキシ - 1 , 2 , 3
, 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール、及び 20

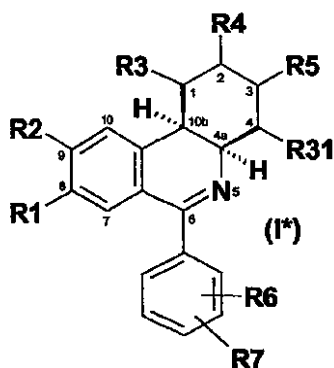
(3 S R , 4 a R S , 1 0 b R S) - 9 - エトキシ - 6 - [3 - (2 - エチル - 2 H -
テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 8 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b
- ヘキサヒドロフェナントリジン - 3 - オール

から選択される請求項 1 記載の式 I の化合物及びそのエナンチオマー、並びにそれらの塩、
それらの N - オキシド及びこれらの化合物及びエナンチオマーの N - オキシドの塩。

【請求項 1 1】

4 a 位及び 1 0 b 位に関して式 I * :

【化 2】



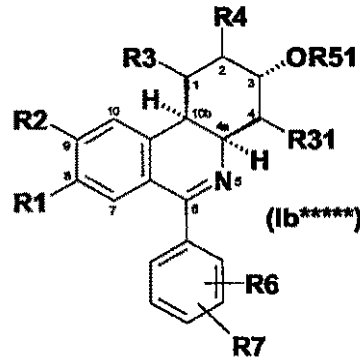
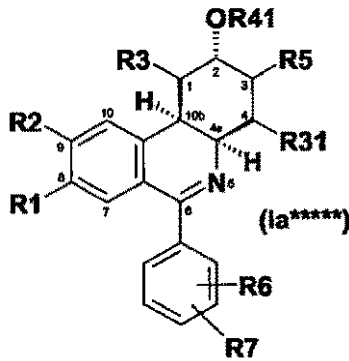
30

に示される立体配置を有する、請求項 1 から 1 0 までのいずれか 1 項記載の式 I の化合物 40
及びそれらの塩、N - オキシド及びこれらの化合物の N - オキシドの塩。

【請求項 1 2】

2 位、4 a 位及び 1 0 b 位に関して、式 I a * * * * * に示される立体配置を有するか
、又は 3 位、4 a 位及び 1 0 b 位に関して、式 I b * * * * * に示される立体配置を有す
る、

【化 3】



10

請求項 1 から 11 までのいずれか 1 項記載の式 I の化合物及びそれらの塩、N - オキシド及びこれらの化合物の N - オキシドの塩。

【請求項 13】

疾患の治療における使用のための、請求項 1 記載の式 I の化合物。

【請求項 14】

請求項 1 記載の 1 種以上の式 I の化合物と一緒に慣用の医薬品賦形剤及び / 又はビヒクルを含有する医薬組成物。

【請求項 15】

呼吸器疾患の治療用の医薬組成物を製造するための、請求項 1 記載の式 I の化合物の使用。

20

【請求項 16】

患者における疾患の治療方法であって、該患者に治療学的有効量の請求項 1 記載の式 I の化合物を投与することを特徴とする方法。

【請求項 17】

患者における気道疾患の治療方法であって、該患者に治療学的有効量の請求項 1 記載の式 I の化合物を投与することを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

発明の適用分野

本発明は、医薬組成物の製造のための医薬品工業で使用される新規のヘテロシクリル置換されたヒドロキシ - 6 - フェニルフェナントリジン誘導体に関する。

【0002】

公知の背景技術

国際特許出願 WO 99 / 57118 号及び WO 02 / 05616 号は、PDE4 インヒビターとして、6 - フェニルフェナントリジンを記載している。

【0003】

国際特許出願 WO 99 / 05112 号では、置換された 6 - アルキルフェナントリジンは気管支治療薬として記載されている。

40

【0004】

欧州特許出願 EP 0490823 号において、喘息の治療に有用なジヒドロイソキノリン誘導体が記載されている。

【0005】

国際特許出願 WO 99 / 05111 号は、PDE4 インヒビターとしてのテトラゾリル - フェニル - フェナントリジンを開示している。

【0006】

国際特許出願 WO 00 / 42020 号及び WO 02 / 05616 号は、PDE4 インヒビターとして、フェニルフェナントリジンを開示している。

50

【 0 0 0 7 】

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

【 0 0 0 8 】

発明の開示

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

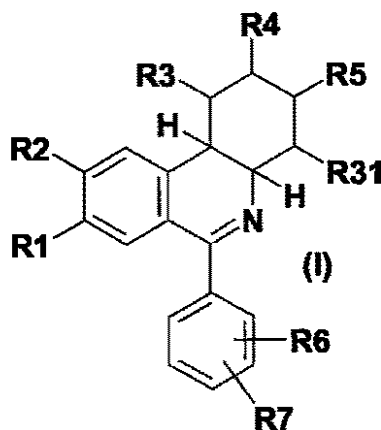
10

【 0 0 0 9 】

従って、本発明は、式 I

【 0 0 1 0 】

【 化 1 】



20

[式 中、

R 1 は、ヒドロキシル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルキルメトキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された C₁ ~ C₄ - アルコキシであり、

30

R 2 は、ヒドロキシル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルコキシ、C₃ ~ C₇ - シクロアルキルメトキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された C₁ ~ C₄ - アルコキシであるか、又は

R 1 及び R 2 は、一緒になって C₁ ~ C₂ - アルキレンジオキシ基であり、

R 3 は、水素又は C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 3 1 は、水素又は C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

本発明による第一の実施態様 (実施態様 a) においては、

R 4 は、- O - R 4 1 であり、その際、

R 4 1 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₂ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₇ - アルキルカルボニル又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された C₁ ~ C₄ - アルキルであり、かつ

40

R 5 は、水素又は C₁ ~ C₄ - アルキルであるか、又は

本発明による第二の実施態様 (実施態様 b) においては、

R 4 は、水素又は C₁ ~ C₄ - アルキルであり、かつ

R 5 は、- O - R 5 1 であり、その際、

R 5 1 は、水素、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、ヒドロキシ - C₂ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₇ - アルキルカルボニル又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 6 は、水素、ハロゲン、C₁ ~ C₄ - アルキル又は C₁ ~ C₄ - アルコキシであり、

50

R 7 は、Het 1、Het 2、Har 1、Het 3 又は Har 2 であり、その際、
Het 1 は、R 7 1 によって置換されていてよく、かつ窒素、酸素及び硫黄からなる群から無関係に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する単環式の 3 員ないし 7 員の完全飽和の複素環基であり、その際、

R 7 1 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換された $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

Het 2 は、R 7 2 によって置換されていてよく、かつ 1 個の窒素原子と、場合により、窒素、酸素及び硫黄からなる群から無関係に選択される 1 又は 2 個の更なるヘテロ原子とを有する単環式の 5 員ないし 7 員の飽和又は不飽和の複素環基であり、その環に 1 又は 2 個のオキソ置換基が結合されており、その際、

10

R 7 2 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換された $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

Har 1 は、R 7 3 によって置換されていてよく、かつ窒素、酸素及び硫黄からなる群から無関係に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する単環式の 5 員の完全不飽和の複素環基であり、その際、

R 7 3 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換された $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

Het 3 は、R 7 4 によって置換されていてよく、かつ 1 個の窒素原子と、場合により窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される更なる 1 個のヘテロ原子とを有する単環式の 5 員又は 6 員の部分不飽和の複素環基であり、その際、

20

R 7 4 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換された $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

Har 2 は、R 7 5 及び / 又は R 7 6 によって置換されていてよく、かつ 1 ~ 3 個の窒素原子を有する単環式の 6 員の完全不飽和の複素環基を表し、その際、

R 7 5 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルチオ、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換された $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、

R 7 6 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ - アルキルチオ、ヒドロキシル、アミノ又はモノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノである] で示される化合物及びその塩、その N - オキシド及びこれらの化合物の N - オキシドの塩に関する。

30

【0011】

$C_1 \sim C_4$ - アルキルは、直鎖状又は分枝鎖状の 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基を表す。挙げられる例は、ブチル、イソブチル、s - ブチル、t - ブチル、プロピル、イソプロピル及び、有利にはエチル基及びメチル基である。

【0012】

$C_1 \sim C_7$ - アルキルは、直鎖状又は分枝鎖状の 1 ~ 7 個の炭素原子を有するアルキル基を表す。挙げられる例は、ヘブチル基、イソヘブチル (5 - メチルヘキシル) 基、ヘキシル基、イソヘキシル (4 - メチルペンチル) 基、ネオヘキシル (3, 3 - ジメチルブチル) 基、ペンチル基、イソペンチル (3 - メチルブチル) 基、ネオペンチル (2, 2 - ジメチルプロピル) 基、ブチル基、イソブチル基、s - ブチル基、t - ブチル基、プロピル基、イソプロピル基、エチル基又はメチル基である。

40

【0013】

$C_1 \sim C_4$ - アルコキシは、酸素原子の他に直鎖状又は分枝鎖状の 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基を有する基を表す。挙げられる例は、ブトキシ、イソブトキシ、s - ブトキシ、t - ブトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ及び、有利にはエトキシ基及びメトキシ基である。

【0014】

$C_3 \sim C_7$ - シクロアルコキシは、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ及びシクロヘブチルオキシを表し、そのうちシクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ及びシクロペンチルオキシが有利である。

50

【0015】

C₃ ~ C₇ - シクロアルキルメトキシは、シクロプロピルメトキシ、シクロブチルメトキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシ及びシクロヘプチルメトキシを表し、そのうちシクロプロピルメトキシ、シクロブチルメトキシ及びシクロペンチルメトキシが有利である。

【0016】

完全に又は大部分がフッ素置換されたC₁ ~ C₄ - アルコキシとしては、例えば2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロプロポキシ、ペルフルオロエトキシ、1, 2, 2 - トリフルオロエトキシ、特に1, 1, 2, 2 - テトラフルオロエトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ、トリフルオロメトキシ及び、有利にはジフルオロメトキシ基が挙げられる。この関連での“大部分が”とは、C₁ ~ C₄ - アルコキシ基中の水素原子の半分より多くがフッ素原子により置換されていることを意味する。

10

【0017】

完全にもしくは大部分がフッ素置換されたC₁ ~ C₄ - アルキルとしては、例えば2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロプロピル、ペルフルオロエチル、1, 2, 2 - トリフルオロエチル、特に1, 1, 2, 2 - テトラフルオロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、トリフルオロメチル及び、有利にはジフルオロメチル基が挙げられる。この関連での“大部分が”とは、C₁ ~ C₄ - アルキル基中の水素原子の半分より多くがフッ素原子により置換されていることを意味する。

【0018】

完全にもしくは部分的にフッ素置換されたC₁ ~ C₄ - アルキルとしては、例えば2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロプロピル、ペルフルオロエチル、1, 2, 2 - トリフルオロエチル、1, 1, 2, 2 - テトラフルオロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル及び、特に2, 2 - ジフルオロエチル基が挙げられる。

20

【0019】

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

【0020】

C₁ ~ C₄ - アルコキシ - C₁ ~ C₄ - アルキルは、前記のC₁ ~ C₄ - アルキル基の1つであって、それが前記のC₁ ~ C₄ - アルコキシ基の1つによって置換されている基を表す。挙げられる例は、メトキシメチル、メトキシエチル及びイソプロポキシエチル基、特に2 - メトキシエチル及び2 - イソプロポキシエチル基である。

30

【0021】

C₁ ~ C₇ - アルキルカルボニルは、カルボニル基の他に前記のC₁ ~ C₇ - アルキル基の1つを有する基を表す。挙げられる例は、アセチル、プロピオニル、ブタノイル及びヘキサノイル基である。

【0022】

ヒドロキシ - C₂ ~ C₄ - アルキルは、C₂ ~ C₄ - アルキル基であって、それがヒドロキシル基によって置換されている基を表す。挙げられる例は、2 - ヒドロキシエチル及び3 - ヒドロキシプロピル基である。

40

【0023】

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

【0024】

本発明の意味上の範囲内ではハロゲン、臭素、塩素又はフッ素である。

【0025】

C₁ ~ C₄ - アルキルチオは、硫黄原子の他に前記のC₁ ~ C₄ - アルキル基の1つを有する基を表す。挙げられる例は、ブチルチオ、プロピルチオ及び、有利にはエチルチオ

50

及びメチルチオ基である。

【0026】

H e t 1 は、R 7 1 によって置換されていてよく、かつ窒素、酸素及び硫黄からなる群からそれぞれ選択される1～3個のヘテロ原子を有する単環式の3～7員の完全飽和の複素環基を表す。

【0027】

特に、H e t 1 は、R 7 1 によって置換されていてよく、かつ本発明の範囲内では、本発明による特定の側面(側面1)においては、1個の窒素原子と、場合により酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される更なる1個のヘテロ原子とを有する単環式の3員ないし7員の完全飽和の複素環基を指す。

【0028】

より厳密には、本発明の文脈では、H e t 1 は、6-フェニルフェナントリジン骨格のフェニル部に、本発明の一側面(側面1a)においては、環炭素原子を介して、又は特にもう一つの側面(側面1a)においては、環窒素原子を介して結合されていてよい。更により厳密には、H e t 1 は、環窒素原子又は環炭素原子上で、R 7 1 によって置換されていてよい。

【0029】

H e t 1 は、これらに制限されないが、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ペリリジニル、ホモペリリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、ピペラジニル又はホモピペラジニルを含んでよい。

【0030】

詳細な例においては、H e t 1 は、側面1aによれば、これらに制限されないが、ピペリジン-3-イル、モルホリン-3-イル又はピペリジン-4-イルを含んでよい。

【0031】

更に詳細な例においては、H e t 1 は、特に側面1aにおいては、これらに制限されないが、アジリジン-1-イル、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ペリリジン-1-イル、ホモペリリジン-1-イル、ピラゾリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、ホモピペラジン-1-イル、モルホリン-4-イル又はチオモルホリン-4-イルを含んでよい。

【0032】

本発明によるH e t 1 についての更なる例としては、これらに制限されないが、前記の例示したH e t 1 基のR 7 1 置換された誘導体、とりわけ例えば、環窒素原子上でR 7 1 によって置換された、ピラゾリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル及びペリリジニルからなる群から選択されるH e t 1 基を挙げるができる。

【0033】

より詳細な例においては、H e t 1 は、これらに制限されないが、モルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、4-N-(R 7 1)-ピペラジン-1-イル又は4-N-(R 7 1)-ホモピペラジン-1-イルを含む。

【0034】

例証すると、好適なH e t 1 の例としては、例えばこれらに制限されないが、モルホリン-4-イル又は4-N-メチル-ピペラジン-1-イルを挙げるができる。

【0035】

H e t 2 は、R 7 2 によって置換されていてよく、かつ1個の窒素原子と、場合により、窒素、酸素及び硫黄からなる群からそれぞれ選択される1又は2個の更なるヘテロ原子とを有する単環式の5員ないし7員の飽和又は不飽和の複素環基を表し、その環に1又は2個のオキソ置換基が結合されている。

【0036】

より厳密には、本発明の文脈では、H e t 2 は、6-フェニルフェナントリジン骨格のフェニル部に、本発明の一側面(側面2a)においては、環炭素原子を介して、又は特に

10

20

30

40

50

もう一つの側面（側面 2 a）においては、環窒素原子を介して結合されていてよい。更により厳密には、H e t 2 は、環窒素原子又は環炭素原子上で、R 7 2 によって置換されていてよい。

【0037】

本発明による一実施態様の詳細（詳細 2 A）においては、H e t 2 は、R 7 2 によって置換されていてよく、かつ 1 個の窒素原子と、場合により、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される更なる 1 個のヘテロ原子とを有する単環式の 5 員ないし 7 員の完全飽和の複素環基、例えば前記に例として挙げた側面 1 による 5 員ないし 7 員の複素環 H e t 1 の 1 つを表し、その環には 1 又は 2 個のオキソ置換基が結合されている。

【0038】

H e t 2 は、詳細 2 A によれば、これらに制限されないが、1, 4 - ジアゼパン - 5 - オニル、ピペリジン - 2 - オニル、ピペリジン - 4 - オニル、ピペラジン - 2 - オニル、ピロリジン - 2 - オニル、イミダゾリジン - 2 - オニル、グルタルイミジル又はスクシンイミジルを含んでよい。

【0039】

選択的に、更に本発明による実施態様の詳細（詳細 2 B）においては、H e t 2 は、R 7 2 によって置換されていてよく、かつ 1 個の窒素原子と、場合により窒素、酸素及び硫黄からなる群からそれぞれ選択され 1 又は 2 個の更なるヘテロ原子とを有する単環式の 5 員ないし 7 員の完全不飽和（複素芳香族）環（ヘテロアリアル）基、例えば以下に例として挙げるヘテロアリアル環 H a r 1 又は H a r 2 の 1 つを表し、その環には 1 個のオキソ置換基が結合されている。

【0040】

H e t 2 は、詳細 2 B によれば、これらに制限されないが、1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オニル、1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - オニル、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オニル、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オニル、2 - ピリドニル、4 - ピリドニル又はピリダジン - 3 - オニルを含んでよい。

【0041】

本発明による H e t 2 についての更なる例としては、これらに制限されないが、詳細 2 A 又は詳細 2 B により例として挙げた H e t 2 基の R 7 2 置換された誘導体を挙げる事ができる。

【0042】

本願で使用される用語“オキソ置換基”は、炭素に二重結合した酸素原子を指し、該酸素原子はそれが結合される炭素原子と一緒にカルボニル基又はケト基（C = O）を形成する。オキソ基が（複素）芳香環の置換基であることは、= C（- H）- がその結合位置で - C（= O）- に変換されていることである。オキソ置換基を（複素）芳香環上に導入することにより（複素）芳香性が破壊されることは明らかである。

【0043】

当業者は、エノール化可能なケト基が個々の化学的環境に依存してその互変異性エノール形で存在できることを認識している。当業者に公知のように、ケト官能性及びエノール官能性は、平衡において相互に交換可能である。本発明は、前記の関連では、本発明による化合物の安定なケト形と安定なエノール形の両者と、任意の混合比でのそれらの混合物を含む。

【0044】

H a r 1 は、R 7 3 によって置換されていてよく、かつ窒素、酸素及び硫黄からなる群からそれぞれ選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する単環式の 5 員の完全不飽和（複素芳香族）の複素環（ヘテロアリアル）基を表す。特に、H a r 1 は、R 7 3 によって置換されていてよく、かつ本発明の範囲内では、本発明による特定の側面（側面 3）においては、1 個の窒素原子と、場合により、窒素、酸素及び硫黄からなる群からそれぞれ選択される 3 個までの更なるヘテロ原子とを有する単環式の 5 員の完全不飽和（複素芳香族）の複素環基を指す。

10

20

30

40

50

【0045】

より厳密には、本発明の文脈では、Har 1は、6-フェニルフェナントリジン骨格のフェニル部に、本発明の一側面(側面3a)においては、環炭素原子を介して、又は特にもう一つの側面(側面3a)においては、環窒素原子を介して結合されていてよい。更により厳密には、Har 1は、環窒素原子又は環炭素原子上で、R73によって置換されていてよい。

【0046】

Har 1は、これらに制限されないが、フラニル、チオフェニル、ピロリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル(より詳細には:1,2,4-トリアゾリル又は1,2,3-トリアゾリル)、チアジアゾリル(より詳細には:1,3,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル又は1,2,4-チアジアゾリル)、オキサジアゾリル(より詳細には:1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル又は1,2,4-オキサジアゾリル)又はテトラゾリルを含んでよい。

【0047】

詳細な例においては、Har 1基は、これらに制限されないが、イミダゾリル、ピロリル、ピラゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル又はオキサジアゾリルを含んでよい。

【0048】

Har 1についての更なる例としては、これらに制限されないが、例として挙げたHar 1基のR73置換された誘導体を挙げる事ができる。

【0049】

より詳細な例においては、Har 1基は、これらに制限されないが、ピロール-1-イル、イミダゾール-1-イル、ピラゾール-1-イル、1,2,4-トリアゾール-1-イル、2H-テトラゾール-5-イル、オキサゾール-5-イル、チアゾール-4-イル、1,2,3-チアジアゾール-4-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-イル又は1,3,4-オキサジアゾール-2-イル又は、R73置換されたそれらの誘導体、例えば2-プロピル-2H-テトラゾール-5-イル、2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル、2-(2,2-ジフルオロエチル)-2H-テトラゾール-5-イル、2-メチル-チアゾール-4-イル、5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル又は5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イルを含んでよい。

【0050】

例証すると、好適なHar 1基の例としては、例えば、これらに制限されないが、テトラゾリル、チアジアゾリル又はイミダゾリル又は、より詳細には、2H-テトラゾール-5-イル、1,2,3-チアジアゾール-4-イル又はイミダゾール-1-イル又はR73置換されたそれらの誘導体を挙げる事ができる。

【0051】

更に、好適なHar 1の例としては、例えば、これらに制限されないが、テトラゾリル、チアジアゾリル(例えば特に1,2,3-チアジアゾリル)、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル(例えば特に1,2,4-トリアゾリル)又はオキサジアゾリル(例えば特に1,2,4-オキサジアゾリル)又はより詳細には、2H-テトラゾール-5-イル、1,2,3-チアジアゾール-4-イル、イミダゾール-1-イル、チアゾール-4-イル、オキサゾール-5-イル、1,2,4-トリアゾール-1-イル又は1,2,4-オキサジアゾール-3-イル又はR73置換されたそれらの誘導体を挙げる事ができる。

【0052】

好適なHar 1基のより特定の例としては、例えば、これらに制限されないが、2-プロピル-2H-テトラゾール-5-イル、2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル、1,2,3-チアジアゾール-4-イル又はイミダゾール-1-イルを挙げる事ができ

10

20

30

40

50

る。

【0053】

更に、好適な Har 1 基のより特定の例としては、例えば、これらに制限されないが、2 - (C₁ ~ C₄ - アルキル) - 2H - テトラゾール - 5 - イル、例えば 2 - プロピル - 2H - テトラゾール - 5 - イル又は 2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル、1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - イル、イミダゾール - 1 - イル、2 - (C₁ ~ C₄ - アルキル) - チアゾール - 4 - イル、例えば 2 - メチル - チアゾール - 4 - イル、オキサゾール - 5 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル又は 5 - (C₁ ~ C₄ - アルキル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル、例えば 5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イルを挙げることができる。

10

【0054】

Het 3 は、R 7 4 によって置換されていてよく、かつ 1 個の窒素原子と、場合により、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される更なる 1 個のヘテロ原子とを有する単環式の 5 員又は 6 員の部分不飽和の複素環基を表す。

【0055】

より厳密には、本発明の範囲内では、Het 3 は、6 - フェニルフェナントリジン骨格のフェニル部に環炭素原子を介して結合されている。

【0056】

更により厳密には、Het 3 は、環窒素原子又は環炭素原子上で、R 7 4 によって置換されていてよい。

20

【0057】

Het 3 は、これらに制限されないが、2 - イミダゾリニル、2 - オキサゾリニル、2 - チアゾリニル、2 - ピラゾリニル又は 1 - ピロリニルを含んでよい。

【0058】

詳細な例においては、Har 1 は、これらに制限されないが、2 - イミダゾリン - 2 - イル、2 - オキサゾリン - 2 - イル、2 - チアゾリン - 2 - イル又は 1 - ピロリン - 2 - イルを含んでよい。

【0059】

Het 3 についての更なる例としては、これらに制限されないが、例として挙げた Het 3 基の R 7 4 置換された誘導体を挙げることができる。

30

【0060】

より詳細な例においては、Het 3 基は、これらに制限されないが、2 - イミダゾリン - 2 - イル又は R 7 4 置換されたその誘導体、例えば 1 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - イルを含んでよい。

【0061】

Har 2 は、R 7 5 及び / 又は R 7 6 によって置換されていてよく、かつ 1 ~ 3 個、特に 1 又は 2 個の窒素原子を有する単環式の 6 員の完全不飽和 (複素芳香族) の複素環 (ヘテロアリアル) 基を表す。

【0062】

より厳密には、本発明の範囲内では、Har 2 は、6 - フェニルフェナントリジン骨格のフェニル部に環炭素原子を介して結合されている。

40

【0063】

更により厳密には、Har 2 は、環炭素原子上で、R 7 5 及び / 又は R 7 6 によって置換されていてよい。

【0064】

Har 2 は、これらに制限されないが、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルを含んでよい。Har 2 についての更なる例としては、これらに制限されないが、例として挙げた Har 2 基の R 7 5 及び / 又は R 7 6 置換された誘導体を挙げることができる。

【0065】

50

例証すると、好適なH a r 2基の例としては、例えば、これらに制限されないが、ピリミジニル又は、殊には、ピリミジン - 2 - イル又はR 7 5及びノ又はR 7 6置換されたこれらの誘導体を挙げることができる。

【0066】

好適なH a r 2基のより特定の例としては、例えばこれらに制限されないが、4, 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イルを挙げることができる。

【0067】

当業者に知られているように、窒素原子を有する化合物はN - オキシドを形成することができる。特に、イミン窒素、殊に複素環又は複素芳香族環のイミン窒素又はピリジン型の窒素 (= N -) 原子はN - オキシド化して、基 = N⁺ (O⁻) - を有するN - オキシドを形成することができる。このように、フェニルフェナントリジン骨格の5位にイミン窒素原子を有し、更に (R 7の意味に依っては) N - オキシド状態 (= N⁺ (O⁻) -) で存在するのに適した1個以上の窒素原子を有する本発明による化合物は、モノ - N - オキシド、ビス - N - オキシド又は多重N - オキシド又はその混合物を形成することが可能である (好適なN - オキシドの形成に適した窒素原子の数に依存する) 。

10

【0068】

従って、本願で使用されるN - オキシドという用語は、全ての可能な、特に全ての安定なN - オキシド形、例えばモノ - N - オキシド、ビス - N - オキシド又は多重N - オキシド又は任意の混合比のその混合物を包含する。

【0069】

式Iの化合物の可能な塩 (置換基に依存して) は全ての酸付加塩又は塩基との全ての塩である。薬学で慣用に使われる無機酸及び有機酸との塩基の薬理的に認容性の塩を特に挙げることができる。適当な塩は、一方では、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、酢酸、クエン酸、D - グルコン酸、安息香酸、2 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) 安息香酸、酪酸、スルホサリチル酸、マレイン酸、ラウリン酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、シュウ酸、酒石酸、エンボン酸、ステアリン酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸又は3 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸のような酸との水不溶性の、特に水溶性の酸付加塩であり、その際、前記の酸は塩調製において (一塩基酸又は多塩基酸のどちらが考慮されるかに依存して、そしてどの塩が望ましいかに依存して) 等モル量比又はそれとは異なる比で使用してよい。

20

30

【0070】

他方で塩基との塩も適当である。挙げられる塩基との塩の例は、アルカリ金属 (リチウム、ナトリウム、カリウム) 又はカルシウム、アルミニウム、マグネシウム、チタン、アンモニウム、メグルミン又はグアニジニウムの塩であり、その際、ここでもまた塩基は塩調製において等モル量比又はそれとは異なる比で使用される。

【0071】

本発明による化合物の工業的規模での製造においてプロセス生成物として、例えば最初に得ることができる薬理的に非認容性の塩は当業者に公知の方法によって薬理的に認容性の塩に変換される。

【0072】

本発明による化合物及びその塩は、例えばこれらが結晶形で単離される場合に種々の溶剂量を有してよいことは当業者には知られている。従ってまた本発明は、式Iの化合物の全ての溶媒和物及び、特に全ての水和物、及びまた式Iの化合物の塩の全ての溶媒和物及び、特に全ての水和物を包含する。

40

【0073】

式Iの化合物の置換基R 6及びR 7は、6 - フェニル環がフェナントリジン環系に結合されている結合位置に対してオルト位、メタ位又はパラ位で結合されていてよく、その際、一実施態様では、メタ位又は、特にパラ位での結合が好ましく、もう一つの実施態様では、メタ位又はパラ位でのR 7の結合が好ましく、更なるもう一つの実施態様では、メタ位又はパラ位でのR 7の結合と、R 6が水素であることが好ましい。

50

【0074】

挙げることができるR6及びR7によって置換されたフェニル基の例は、4-(2-プロピル-2H-テトラゾール-5-イル)-フェニル、4-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-フェニル、4-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)-フェニル、4-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イル)-フェニル、4-(モルホリン-4-イル)-フェニル、4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル、4-(イミダゾール-1-イル)-フェニル、4-(ピロール-1-イル)-フェニル、3-(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-フェニル、4-(ピラゾール-1-イル)-フェニル、4-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)-フェニル、4-(オキサゾール-5-イル)-フェニル、4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-フェニル、4-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-フェニル、4-(1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-フェニル又は3-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-フェニル又は3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-フェニルの基である。

【0075】

より挙げるに値する化合物は、式Iで示され、その式中、
 R1は、C₁~C₂-アルコキシ、C₃~C₅-シクロアルコキシ、C₃~C₅-シクロアルキルメトキシ、2,2-ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換されたC₁~C₂-アルコキシであり、
 R2は、C₁~C₂-アルコキシ、C₃~C₅-シクロアルコキシ、C₃~C₅-シクロアルキルメトキシ、2,2-ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換されたC₁~C₂-アルコキシであり、
 R3は、水素であり、
 R31は、水素であり、
 本発明の第一の実施態様(実施態様a)においては、
 R4は、-O-R41であり、その際、
 R41は、水素又はC₁~C₄-アルキルカルボニルであり、かつ
 R5は、水素であるか、又は
 本発明による第二の実施態様(実施態様b)においては、
 R4は、水素であり、かつ
 R5は、-O-R51であり、その際、
 R51は、水素又はC₁~C₄-アルキルカルボニルであり、
 R6は、水素、ハロゲン、C₁~C₄-アルキル又はC₁~C₄-アルコキシであり、
 R7は、Het1、Het2、Har1、Het3又はHar2であり、その際、
 Het1は、窒素、酸素及び硫黄からなる群から無関係に選択される1~3個のヘテロ原子を有する単環式の3員ないし7員の完全飽和の複素環基であり、その際、
 R71は、C₁~C₄-アルキル、C₁~C₄-アルコキシ又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換されたC₁~C₄-アルキルであり、
 Het2は、R72によって置換されていてよく、かつ1個の窒素原子と、場合により、窒素、酸素及び硫黄からなる群から無関係に選択される1又は2個の更なるヘテロ原子とを有する単環式の5員ないし7員の飽和又は不飽和の複素環基であり、その環には1又は2個のオキソ置換基が結合されており、その際、
 R72は、C₁~C₄-アルキル又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換されたC₁~C₄-アルキルであり、
 Har1は、R73によって置換されていてよく、かつ窒素、酸素及び硫黄からなる群から無関係に選択される1~4個のヘテロ原子を有する単環式の5員の完全不飽和の複素環基であり、その際、
 R73は、C₁~C₄-アルキル、C₁~C₄-アルコキシ又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換されたC₁~C₄-アルキルであり、
 Het3は、R74によって置換されていてよく、かつ1個の窒素原子と、場合により、

窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される更なる1個のヘテロ原子とを有する単環式の5員又は6員の部分不飽和の複素環基であり、その際、

R 7 4 は、C₁ ~ C₄ - アルキル又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換されたC₁ ~ C₄ - アルキルであり、

Har 2 は、R 7 5 及び / 又は R 7 6 によって置換されていてよく、かつ1 ~ 3個の窒素原子を有する単環式の完全不飽和の複素環基を表し、その際、

R 7 5 は、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルキルチオ、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換されたC₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 7 6 は、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルキルチオ、ヒドロキシル、アミノ又はモノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノである化合物及びその塩、そのN - オキシド及びこれらの化合物のN - オキシドの塩である。特に挙げるに値する化合物は、式Iで示され、その式中、

R 1 は、C₁ ~ C₂ - アルコキシ、C₃ ~ C₅ - シクロアルコキシ、C₃ ~ C₅ - シクロアルキルメトキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換されたC₁ ~ C₂ - アルコキシであり、

R 2 は、C₁ ~ C₂ - アルコキシ、C₃ ~ C₅ - シクロアルコキシ、C₃ ~ C₅ - シクロアルキルメトキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換されたC₁ ~ C₂ - アルコキシであり、

R 3 は、水素であり、

R 3 1 は、水素であり、

R 4 は、- O - R 4 1 であり、その際、

R 4 1 は、C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル又は、特に本発明による特有の実施態様においては、水素であり、

R 5 は、水素であり、

R 6 は、水素であり、

R 7 は、Het 1、Har 1、Het 3 又は Har 2 であり、その際、

Het 1 は、R 7 1 によって置換されていてよく、かつ1個の窒素原子と、場合により、窒素、酸素及び硫黄からなる群から無関係に選択される1又は2個の更なるヘテロ原子とを有する単環式の3員ないし7員の完全飽和の複素環基であり、その際、

R 7 1 は、C₁ ~ C₄ - アルキル又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換されたC₁ ~ C₄ - アルキルであり、

Har 1 は、R 7 3 によって置換されていてよく、かつ1個の窒素原子と、場合により、窒素、酸素及び硫黄からなる群から無関係に選択される3個までの更なるヘテロ原子とを有する単環式の5員の完全不飽和の複素環基であり、その際、

R 7 3 は、C₁ ~ C₄ - アルキル又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換されたC₁ ~ C₄ - アルキルであり、

Het 3 は、R 7 4 によって置換されていてよく、かつ1個の窒素原子と、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される更なる1個のヘテロ原子とを有する単環式の5員の部分不飽和の複素環基であり、その際、

R 7 4 は、C₁ ~ C₄ - アルキル又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換されたC₁ ~ C₄ - アルキルであり、

Har 2 は、R 7 5 及び / 又は R 7 6 によって置換されていてよく、かつ1又は2個の窒素原子を有する単環式の6員の完全不飽和の複素環基を表し、その際、

R 7 5 は、C₁ ~ C₄ - アルキル、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルキルチオ、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、モノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換されたC₁ ~ C₄ - アルキルであり、

R 7 6 は、C₁ ~ C₄ - アルコキシ、C₁ ~ C₄ - アルキルチオ、ヒドロキシル、アミノ又はモノ - もしくはジ - C₁ ~ C₄ - アルキルアミノである化合物及びその塩、そのN - オキシド及びこれらの化合物のN - オキシドの塩である。

【0076】

より特に挙げるに値する化合物は、式 I で示され、その式中、

R 1 は、 $C_1 \sim C_2$ - アルコキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された $C_1 \sim C_2$ - アルコキシであり、

R 2 は、 $C_1 \sim C_2$ - アルコキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された $C_1 \sim C_2$ - アルコキシであり、

R 3 は、水素であり、

R 3 1 は、水素であり、

R 4 は、- O - R 4 1 であり、その際、

R 4 1 は、水素であり、

R 5 は、水素であり、

R 6 は、水素であり、

R 7 は、Het 1、Har 1、Het 3 又は Har 2 であり、その際、

Het 1 は、ピロリジン - 1 - イル、ピペリジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル又はチオモルホリン - 4 - イル又は 4 - N - (R 7 1) - ピペラジン - 1 - イル又は 4 - N - (R 7 1) - ホモピペラジン - 1 - イルであり、その際、

R 7 1 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換された $C_1 \sim C_2$ - アルキルであり、

Har 1 は、R 7 3 によって置換されていてよく、かつ 1 個の窒素原子と、場合により、窒素、酸素及び硫黄からなる群から無関係に選択される 3 個までの更なるヘテロ原子とを有する単環式の 5 員の完全不飽和の複素環基であり、その際、

R 7 3 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換された $C_1 \sim C_2$ - アルキルであり、

Het 3 は、1 - N - (R 7 4) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イルであり、その際、

R 7 4 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換された $C_1 \sim C_2$ - アルキルであり、

Har 2 は、R 7 5 及び / 又は R 7 6 によって置換されていてよく、かつ 1 又は 2 個の窒素原子を有する単環式の 6 員の完全不飽和の複素環基を表し、その際、

R 7 5 は、 $C_1 \sim C_2$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_2$ - アルキルアミノ又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換された $C_1 \sim C_2$ - アルキルであり、

R 7 6 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ又はモノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_2$ - アルキルアミノである化合物及びその塩、その N - オキシド及びこれらの化合物の N - オキシドの塩である。

【0077】

より特に挙げるに値する更なる化合物は、式 I で示され、その式中、

R 1 は、 $C_1 \sim C_2$ - アルコキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された $C_1 \sim C_2$ - アルコキシであり、

R 2 は、 $C_1 \sim C_2$ - アルコキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された $C_1 \sim C_2$ - アルコキシであり、

R 3 は、水素であり、

R 3 1 は、水素であり、

R 4 は、- O - R 4 1 であり、その際、

R 4 1 は、水素であり、

R 5 は、水素であり、

R 6 は、水素であり、

R 7 は、Har 2 であり、その際、

Har 2 は、R 7 5 及び / 又は R 7 6 によって置換されていてよく、かつ 1 又は 2 個の窒素原子を有する単環式の 6 員の完全不飽和の複素環基を表し、その際、

R 7 5 は、 $C_1 \sim C_2$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、モノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_2$ - アルキルアミノ又は完全にもしくは部分的にフッ素置換された $C_1 \sim C_2$ - アルキルであり、

R 7 6 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ又はモノ - もしくはジ - $C_1 \sim C_2$ - アルキルアミノである化合物及びそのエナンチオマー、並びにそれらの塩、それらの N - オキシド及びこれらの化合物及びエナンチオマーの N - オキシドの塩である。

【0078】

なおもより特に挙げるに値する化合物は、式 I で示され、その式中、

R 1 は、 $C_1 \sim C_2$ - アルコキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された $C_1 \sim C_2$ - アルコキシであり、

10

R 2 は、 $C_1 \sim C_2$ - アルコキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された $C_1 \sim C_2$ - アルコキシであり、

R 3 は、水素であり、

R 3 1 は、水素であり、

R 4 は、- O - R 4 1 であり、その際、

R 4 1 は、水素であり、

R 5 は、水素であり、

R 6 は、水素であり、

R 7 は、Het 1、Har 1、Het 3 又は Har 2 であり、その際、

Het 1 は、ピロリジン - 1 - イル、ピペリジン - 1 - イル、モルホリン - 4 - イル又はチオモルホリン - 4 - イル又は 4 - N - (R 7 1) - ピペラジン - 1 - イル又は 4 - N - (R 7 1) - ホモピペラジン - 1 - イルであり、その際、

20

R 7 1 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換された $C_1 \sim C_2$ - アルキルであり、

Har 1 は、R 7 3 によって置換されていてよく、かつピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル又は 1, 3, 4 - オキサジアゾリルであり、その際、

R 7 3 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換された $C_1 \sim C_2$ - アルキルであり、

30

Het 3 は、1 - N - (R 7 4) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イルであり、その際、

R 7 4 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換された $C_1 \sim C_2$ - アルキルであり、

Har 2 は、R 7 5 及び / 又は R 7 6 によって置換されていてよく、かつピリジニル又はピリミジニルであり、その際、

R 7 5 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシであり、

R 7 6 は、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシである化合物及びその塩、その N - オキシド及びこれらの化合物の N - オキシドの塩である。

【0079】

なおもより特に挙げるに値する更なる化合物は、式 I で示され、その式中、

R 1 は、 $C_1 \sim C_2$ - アルコキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された $C_1 \sim C_2$ - アルコキシであり、

R 2 は、 $C_1 \sim C_2$ - アルコキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された $C_1 \sim C_2$ - アルコキシであり、

R 3 は、水素であり、

R 3 1 は、水素であり、

R 4 は、- O - R 4 1 であり、その際、

R 4 1 は、水素であり、

R 5 は、水素であり、

40

50

R 6 は、水素であり、

R 7 は、Har 2 であり、その際、

Har 2 は、R 7 5 及び / 又は R 7 6 によって置換されていてよく、かつピリジニル又は
ピリミジニルであり、その際、

R 7 5 は、C₁ ~ C₄ - アルコキシであり、

R 7 6 は、C₁ ~ C₄ - アルコキシである化合物及びそのエナンチオマー、並びにそれら
の塩、それらの N - オキシド及びこれらの化合物の N - オキシドの塩である。

【0080】

なおもより特に挙げるに値する更なる化合物は、式 I で示され、その式中、

R 1 は、C₁ ~ C₂ - アルコキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大
10 部分がフッ素置換された C₁ ~ C₂ - アルコキシであり、

R 2 は、C₁ ~ C₂ - アルコキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大
部分がフッ素置換された C₁ ~ C₂ - アルコキシであり、

R 3 は、水素であり、

R 3 1 は、水素であり、

R 4 は、- O - R 4 1 であり、その際、

R 4 1 は、水素であり、

R 5 は、水素であり、

R 6 は、水素であり、

R 7 は、Het 1、Har 1、Het 3 又は Har 2 であり、その際、
20

Het 1 は、モルホリン - 4 - イル又はチオモルホリン - 4 - イル又は 4 - N - (R 7 1
) - ピペラジン - 1 - イル又は 4 - N - (R 7 1) - ホモピペラジン - 1 - イルであり、
その際、

R 7 1 は、C₁ ~ C₄ - アルキル又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換された C₁ ~
C₂ - アルキルであり、

Har 1 は、R 7 3 によって置換されていてよく、かつピロリル、イミダゾリル、ピラゾ
リル、1, 2, 4 - トリアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、1, 2, 3 - チアジアゾ
リル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル又は 1, 3, 4 - オキサジアゾリルであり、その際
、

R 7 3 は、C₁ ~ C₄ - アルキル又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換された C₁ ~
30 C₂ - アルキルであり、

Het 3 は、1 - N - (R 7 4) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イルで
あり、その際、

R 7 4 は、C₁ ~ C₄ - アルキル又は、完全にもしくは部分的にフッ素置換された C₁ ~
C₂ - アルキルであり、

Har 2 は、R 7 5 及び / 又は R 7 6 によって置換されていてよく、かつピリジニル又は
ピリミジニルであり、その際、

R 7 5 は、C₁ ~ C₄ - アルコキシであり、

R 7 6 は、C₁ ~ C₄ - アルコキシである化合物及びその塩、その N - オキシド及びこれ
40 らの化合物の N - オキシドの塩である。

【0081】

なおも更により特に挙げるに値する化合物は、式 I で示され、その式中、

R 1 及び R 2 の 1 つは、メトキシであり、かつその他がメトキシ、エトキシ、ジフルオロ
メトキシ又は 2, 2 - ジフルオロエトキシであり、

R 3 は、水素であり、

R 3 1 は、水素であり

R 4 は、- O - R 4 1 であり、その際、

R 4 1 は、水素であり、

R 5 は、水素であり、

R 6 は、水素であり、
50

R 7 は、H e t 1、H a r 1 又は H a r 2 であり、その際、
H e t 1 は、モルホリン - 4 - イル又は 4 - N - (R 7 1) - ピペラジン - 1 - イルであり、その際、

R 7 1 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

H a r 1 は、R 7 3 によって置換されていてよく、かつ 2 H - テトラゾール - 5 - イル、
1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - イル、イミダゾール - 1 - イル、チアゾール - 4 - イル、
オキサゾール - 5 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル又は 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イルであり、その際、

R 7 3 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

例えば、2 - (C₁ ~ C₄ - アルキル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル、例えば 2 - プ
ロピル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル又は 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル
、1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - イル、イミダゾール - 1 - イル、2 - (C₁ ~ C₄
- アルキル) - チアゾール - 4 - イル、例えば 2 - メチル - チアゾール - 4 - イル、オキ
サゾール - 5 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル又は 5 - (C₁ ~ C₄ - アル
キル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル、例えば 5 - メチル - 1, 2, 4 - オ
キサジアゾール - 3 - イルであり、

H a r 2 は、R 7 5 及び / 又は R 7 6 によって置換されていてよく、かつピリジニル又は
ピリミジニルであり、その際、

R 7 5 は、C₁ ~ C₄ - アルコキシであり、

R 7 6 は、C₁ ~ C₄ - アルコキシであり、

例えば 4, 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イルである化合物及びその塩、その N - オ
キシド及びこれらの化合物の N - オキシドの塩である。

【 0 0 8 2 】

なおも更により特に挙げるに値する更なる化合物は、式 I で示され、その式中、
R 1 及び R 2 の 1 つは、メトキシであり、かつその他は、メトキシ、エトキシ、ジフルオ
ロメトキシ又は 2, 2 - ジフルオロエトキシであり、

R 3 は、水素であり、

R 3 1 は、水素であり、

R 4 は、- O - R 4 1 であり、その際、

R 4 1 は、水素であり、

R 5 は、水素であり、

R 6 は、水素であり、

R 7 は、H a r 2 であり、その際、

H a r 2 は、R 7 5 及び / 又は R 7 6 によって置換されていてよく、かつピリジニル又は
ピリミジニルであり、その際、

R 7 5 は、C₁ ~ C₄ - アルコキシであり、

R 7 6 は、C₁ ~ C₄ - アルコキシであり、

例えば 4, 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イルである化合物及びそのエナンチオマー
、並びにそれらの塩、それらの N - オキシド及びこれらの化合物及びエナンチオマーの N
- オキシドの塩である。

【 0 0 8 3 】

なお更により特に挙げるに値するまた更なる化合物は、式 I で示され、その式中、
R 1 及び R 2 の 1 つは、メトキシであり、かつその他は、メトキシ、エトキシ、ジフルオ
ロメトキシ又は 2, 2 - ジフルオロエトキシであり、

R 3 は、水素であり、

R 3 1 は、水素であり、

R 4 は、- O - R 4 1 であり、その際、

R 4 1 は、水素であり、

R 5 は、水素であり、

R 6 は、水素であり、

10

20

30

40

50

R 7 は、H a r 1 又は H a r 2 であり、その際、

H a r 1 は、R 7 3 によって置換されていてよく、かつ 1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - イル、イミダゾール - 1 - イル、チアゾール - 4 - イル、オキサゾール - 5 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル又は 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イルであり、その際、

R 7 3 は、C₁ ~ C₄ - アルキルであり、

例えば 1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - イル、イミダゾール - 1 - イル、2 - (C₁ ~ C₄ - アルキル) - チアゾール - 4 - イル、例えば 2 - メチル - チアゾール - 4 - イル、オキサゾール - 5 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル又は 5 - (C₁ ~ C₄ - アルキル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル、例えば 5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イルであり、

H a r 2 は、R 7 5 及び / 又は R 7 6 によって置換されていてよく、かつピリジニル又はピリミジニルであり、その際、

R 7 5 は、C₁ ~ C₄ - アルコキシであり、

R 7 6 は、C₁ ~ C₄ - アルコキシであり、

例えば 4, 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イルである化合物及びそのエナンチオマー、並びにそれらの塩、それらの N - オキシド及びこれらの化合物及びエナンチオマーの N - オキシドの塩である。

【0084】

なおも更により特に挙げるに値する特定の化合物は、式 I で示され、その式中、

R 1 は、メトキシ又はエトキシであり、

R 2 は、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ又は 2, 2 - ジフルオロエトキシであり、

R 3 は、水素であり、

R 3 1 は、水素であり、

R 4 は、- O - R 4 1 であり、その際、

R 4 1 は、水素であり、

R 5 は、水素であり、

R 6 は、水素であり、

R 7 は、フェニル環がフェナントリジン環系に結合されている結合位置に対してメタ位又はパラ位に結合されており、かつ H e t 1、H a r 1 又は H a r 2 であり、その際、

H e t 1 は、モルホリン - 4 - イル又は 4 - N - (R 7 1) - ピペラジン - 1 - イルであり、その際、

R 7 1 は、メチルであり、

H a r 1 は、2 - (C₁ ~ C₄ - アルキル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル、例えば 2 - プロピル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル又は 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル、1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - イル、イミダゾール - 1 - イル、2 - メチル - チアゾール - 4 - イル、オキサゾール - 5 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル又は 5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イルであり、

H a r 2 は、R 7 5 及び / 又は R 7 6 によって置換されていてよく、かつピリジニル又はピリミジニルであり、その際、

R 7 5 は、メトキシであり、

R 7 6 は、メトキシであり、

例えば 4, 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イルである化合物及びそのエナンチオマー、並びにそれらの塩、それらの N - オキシド及びこれらの化合物及びエナンチオマーの N - オキシドの塩である。

【0085】

なおも更により特に挙げるに値する更なる特定の化合物は、式 I で示され、その式中、

R 1 は、メトキシであり、

R 2 は、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ又は 2, 2 - ジフルオロエトキシであ

り、

R 3 は、水素であり、

R 3 1 は、水素であり、

R 4 は、- O - R 4 1 であり、その際、

R 4 1 は、水素であり、

R 5 は、水素であり、

R 6 は、水素であり、

R 7 は、フェニル環がフェナントリジン環系に結合されている結合位置に対してメタ位又はパラ位に結合されており、かつ H e t 1、H a r 1 又は H a r 2 であり、その際、

H e t 1 は、モルホリン - 4 - イル又は 4 - N - (R 7 1) - ピペラジン - 1 - イルであり、その際、

R 7 1 は、メチルであり、

H a r 1 は、2 - (C ₁ ~ C ₄ - アルキル) - 2 H - テトラゾール - 5 - イル、例えば 2 - プロピル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル又は 2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル、1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - イル、イミダゾール - 1 - イル、2 - メチル - チアゾール - 4 - イル、オキサゾール - 5 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル又は 5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イルであり、

H a r 2 は、R 7 5 及び / 又は R 7 6 によって置換されていてよく、かつピリジニル又はピリミジニルであり、その際、

R 7 5 は、メトキシであり、

R 7 6 は、メトキシであり、

例えば 4, 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イルである化合物及びそのエナンチオマー、並びにそれらの塩、それらの N - オキシド及びこれらの化合物及びエナンチオマーの N - オキシドの塩である。

【 0 0 8 6 】

本発明による化合物において特に関心が持たれるのは、本発明の範囲内で、以下の実施態様の 1 つ又は可能であれば、それより多くにより包含される化合物である：

本発明の化合物の特定の一実施態様は、式 I で示され、その式中、R 1 及び R 2 が無関係に C ₁ ~ C ₂ - アルコキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された C ₁ ~ C ₂ - アルコキシである化合物を含む。

【 0 0 8 7 】

本発明の化合物の特定のもう一つの実施態様は、式 I で示され、その式中、R 1 及び R 2 が無関係に C ₁ ~ C ₂ - アルコキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された C ₁ ~ C ₂ - アルコキシであり、かつ R 3 及び R 3 1 が両者とも水素である化合物を含む。

【 0 0 8 8 】

本発明の化合物の特定のもう一つの実施態様は、式 I で示され、その式中、R 1 及び R 2 が無関係に C ₁ ~ C ₂ - アルコキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された C ₁ ~ C ₂ - アルコキシであり、かつ R 3、R 3 1 及び R 6 が全て水素である化合物を含む。

【 0 0 8 9 】

本発明の化合物の特定のもう一つの実施態様は、式 I で示され、R 1 及び R 2 の一方がメトキシであり、他方がメトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ又は 2, 2 - ジフルオロエトキシであり、かつ R 3 及び R 3 1 が両者とも水素である化合物を含む。

【 0 0 9 0 】

本発明の化合物の特定のもう一つの実施態様は、式 I で示され、R 1 がエトキシ又は、特にメトキシであり、かつ R 2 がメトキシ又は、特にエトキシ、ジフルオロメトキシ又は 2, 2 - ジフルオロエトキシであり、かつ R 3 及び R 3 1 が両者とも水素である化合物を含む。

【 0 0 9 1 】

10

20

30

40

50

本発明の化合物の特定のもう一つの実施態様は、式 I で示され、その式中、R 1 がメトキシであり、かつ R 2 がメトキシ、エトキシ、2, 2 - ジフルオロメトキシ又は 2, 2 - ジフルオロエトキシであり、かつ R 3 及び R 3 1 が両者とも水素である化合物を含む。

【0092】

本発明の化合物の特定のもう一つの実施態様は、式 I で示され、その式中、R 1 がメトキシであり、かつ R 2 がエトキシ、2, 2 - ジフルオロメトキシ又は 2, 2 - ジフルオロエトキシであり、かつ R 3 及び R 3 1 が両者とも水素である化合物を含む。

【0093】

本発明の化合物の特定のもう一つの実施態様は、式 I で示され、その式中、R 1 及び R 2 の 1 つが 2, 2 - ジフルオロエトキシであり、かつ R 3 及び R 3 1 が両者とも水素である化合物を含む。 10

【0094】

本発明の化合物の特定のもう一つの実施態様は、式 I で示され、その式中、R 1 がエトキシ又は、特にメトキシであり、かつ R 2 が 2, 2 - ジフルオロエトキシであり、かつ R 3 及び R 3 1 が両者とも水素である化合物を含む。

【0095】

本発明の化合物の特定のもう一つの実施態様は、式 I で示され、その式中、R 1 がメトキシであり、かつ R 2 が 2, 2 - ジフルオロエトキシであり、かつ R 3 及び R 3 1 が両者とも水素である化合物を含む。

【0096】

本発明の化合物の特定のもう一つの実施態様は、式 I で示され、その式中、R 1 がメトキシであり、かつ R 2 がエトキシであり、かつ R 3 及び R 3 1 が両者とも水素である化合物を含む。 20

【0097】

本発明の化合物の特定のもう一つの実施態様は、式 I で示され、その式中、R 1 がメトキシであり、かつ R 2 がジフルオロメトキシであり、かつ R 3 及び R 3 1 が両者とも水素である化合物を含む。

【0098】

本発明の化合物の特定のもう一つの実施態様は、式 I で示され、その式中、R 5 又は、特に R 4 が (C₁ ~ C₄ - アルキルカルボニル) - O - 基、例えばアセトキシ又はヒドロキシルであり、かつ全ての他の置換基は前記に挙げた任意の化合物で定義したものである化合物を含む。 30

【0099】

本発明の化合物の特定のもう一つの実施態様は、式 I で示され、その式中、R 5 又は、特に R 4 がヒドロキシルである化合物を含む。

【0100】

本発明の化合物の特定のもう一つの実施態様は、式 I で示され、その式中、R 6 が水素である化合物を含む。

【0101】

本発明の化合物の特定の一実施態様には、式 I で示され、その式中、R 7 が H a r 1、H a r 2 又は H e t 3 である化合物が含まれる。 40

【0102】

本発明の化合物の特定の一実施態様には、式 I で示され、その式中、R 7 が H a r 2 である化合物が含まれる。

【0103】

本発明による有利な実施態様は、実施態様 a である。

【0104】

本発明の化合物の更なる有利な一実施態様は、実施態様 a に従い、その式中、R 5 及び R 4 1 が両者とも水素であり、かつ R 1 及び R 2 が無関係に C₁ ~ C₂ - アルコキシ、2, 2 - ジフルオロエトキシ又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された C₁ ~ C₂ - 50

アルコキシであり、かつ R 3、R 3 1 及び R 6 が全て水素である化合物を含む。

【0105】

本発明の化合物のなおも更なる有利な実施態様は、実施態様 a に従い、その式中、R 5 が水素であり、かつ R 1 がメトキシであり、かつ R 2 がエトキシ、ジフルオロメトキシ又は 2, 2 - ジフルオロエトキシであり、かつ R 3、R 3 1 及び R 6 が全て水素である化合物を含む。

【0106】

本発明の化合物のまたなおも更なる有利な実施態様は、実施態様 a に従い、その式中、R 5 及び R 4 1 が両者とも水素であり、かつ R 1 がメトキシであり、かつ R 2 がエトキシ、ジフルオロメトキシ又は 2, 2 - ジフルオロエトキシであり、かつ R 3、R 3 1 及び R 6 が全て水素である化合物を含む。 10

【0107】

より挙げるに値する本発明による好適な化合物は、式 I で示され、その式中、R 5 又は、特に R 4 がヒドロキシルである化合物を含む。

【0108】

本発明により例示される化合物は、

(2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - エトキシ - 6 - (4 - イミダゾール - 1 - イル - フェニル) - 8 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール

(2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール 20

(2RS, 4aRS, 10bRS) - 6 - [4 - (4, 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イル) - フェニル] - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール

(2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - (4 - [1, 2, 3]チアジアゾール - 4 - イル - フェニル) - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール

(2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール 30

(2RS, 4aRS, 10bRS) - 8, 9 - ジメトキシ - 6 - [4 - (2 - プロピル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール

(2RS, 4aRS, 10bRS) - 8 - (1, 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 6 - [4 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 9 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール

(2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - (1, 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 6 - [4 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 8 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール 40

(2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 8 - メトキシ - 6 - [3 - (2 - メチル - チアゾール - 4 - イル) - フェニル] - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール

(2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 6 - [4 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 8 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール

(2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 8 - メトキシ - 6 - (4 - オキサゾール - 5 - イル - フェニル) - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール

(2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 8 - メ 50

トキシ - 6 - (4 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール
 (2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 9 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 6 - (4 - イミダゾール - 1 - イル - フェニル) - 8 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール
 (2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - [3 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール
 (2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - [4 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール
 (2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 9 - エトキシ - 6 - [3 - (2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 8 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール
 (2 R , 4 a R , 1 0 b R) - 9 - エトキシ - 6 - (4 - イミダゾール - 1 - イル - フェニル) - 8 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール
 (2 S , 4 a S , 1 0 b S) - 9 - エトキシ - 6 - [3 - (2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 8 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール
 (2 R , 4 a R , 1 0 b R) - 9 - エトキシ - 6 - [3 - (2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 8 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール
 (2 R , 4 a R , 1 0 b R) - 9 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 6 - [4 - (2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 8 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール、及び
 (3 S R , 4 a R S , 1 0 b R S) - 9 - エトキシ - 6 - [3 - (2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 8 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 3 - オール
 から選択される化合物及びそのエナンチオマー、並びにそれらの塩、それらの N - オキシド及びこれらの化合物及びエナンチオマーの N - オキシドの塩を含んでよい。

【 0 1 0 9 】

有利には、付随する“生物学的調査”の第 A 表に列記される本発明による化合物及び、特にそのエナンチオマー、特に式 I a * * * * * を有するエナンチオマー、並びにこれらの化合物及びエナンチオマーの塩が、本発明の特に関心が持たれる態様として挙げられるべきである。

【 0 1 1 0 】

式 I の化合物は、4 a 位及び 1 0 b 位に少なくともキラル中心を有し、R 3、R 3 1、R 4 及び R 5 の意味に依っては、1 位、2 位、3 位及び 4 位に追加的なキラル中心を有するキラル化合物である。

【 0 1 1 1 】

10

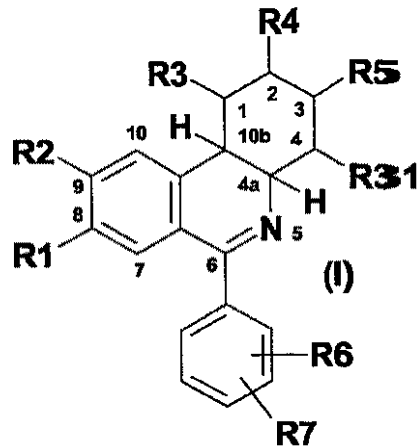
20

30

40

【化2】

番号付け



10

【0112】

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

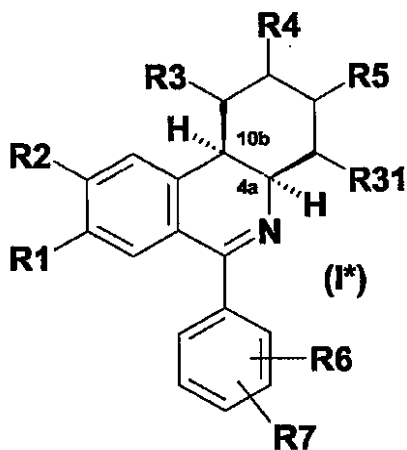
【0113】

この文脈で特に有利なものは、式 I で示され、その式中、4 a 位及び 1 0 b 位に関して、式 (I^{*}) :

20

【0114】

【化3】



30

に示される立体配置を有する化合物である。

【0115】

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

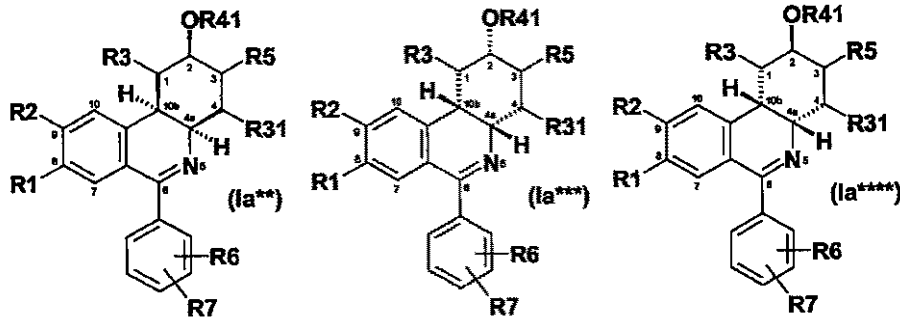
40

【0116】

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

【0117】

【化4】



10

に示されるのと同じ立体配置を有する化合物である

例えば、式 I a * * の化合物において、R 3、R 3 1 及び R 5 が水素を意味する場合には、その立体配置は、カーン・インゴールド・プレログ則に従って、S は 2 位にあり、R は 4 a 位にあり、かつ R は 1 0 b 位にある。

【0118】

例えば、式 I a * * * の化合物において、R 3、R 3 1 及び R 5 が水素を意味する場合には、その立体配置は、カーン・インゴールド・プレログ則に従って、R は 2 位にあり、S は 4 a 位にあり、かつ S は 1 0 b 位にある。

【0119】

例えば、式 I a * * * * の化合物において、R 3、R 3 1 及び R 5 が水素を意味する場合には、その立体配置は、カーン・インゴールド・プレログ則に従って、S は 2 位にあり、S は 4 a 位にあり、かつ S は 1 0 b 位にある。

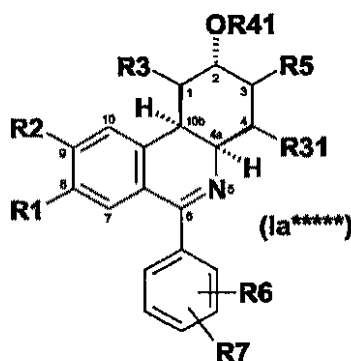
20

【0120】

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

【0121】

【化5】



30

に示されるのと同じ立体配置を有する化合物である。

40

【0122】

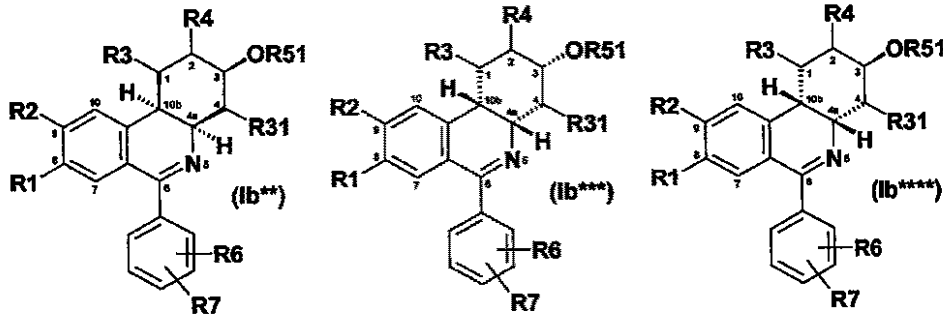
例えば、式 I a * * * * * の化合物において、R 3、R 3 1 及び R 5 が水素を意味する場合には、その立体配置は、カーン・インゴールド・プレログ則に従って、R は 2 位にあり、R は 4 a 位にあり、かつ R は 1 0 b 位にある。

【0123】

実施態様 b による式 I の有利な化合物は、3 位、4 a 位及び 1 0 b 位に関して、式 I b * * と式 I b * * * と式 I b * * * * :

【0124】

【化6】



10

に示されるのと同じ立体配置を有する化合物である。

【0125】

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

【0126】

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

20

【0127】

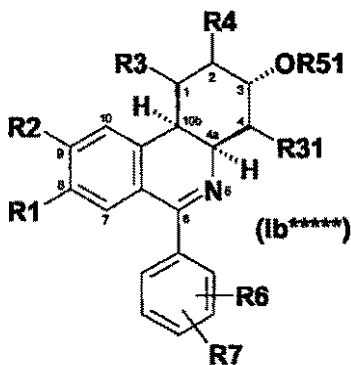
例えば、式 I b **** の化合物において、R 3、R 3 1 及び R 5 が水素を意味する場合には、その立体配置は、カーン・インゴールド・プレログ則に従って、R は 3 位にあり、S は 4 a 位にあり、かつ S は 1 0 b 位にある。

【0128】

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

【0129】

【化7】



30

に示されるのと同じ立体配置を有する化合物である。

【0130】

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

【0131】

本発明による実施態様 a 及び b の意味の範囲内で、式 I a ***** の化合物は特に強調されるべきである。

【0132】

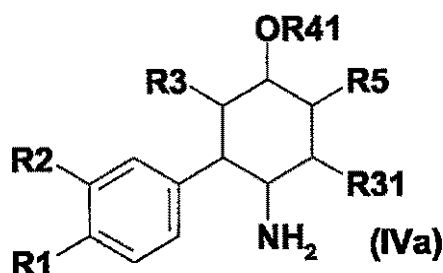
エナンチオマーは自体公知のように分割できる（例えば適当なジアステロオマー化合物

50

の調製及び分割によって)。このように、例えばエナンチオマー分割は、遊離アミノ基を有する出発化合物、例えば以下に定義される式 I V a 又は V I I b の出発化合物の段階で実施することができる。

【 0 1 3 3 】

【 化 8 】



10

【 0 1 3 4 】

エナンチオマーの分割は、例えば式 I V a 又は V I I b で示されるラセミ化合物と光学活性酸、有利にはカルボン酸との塩形成を実施し、引き続き塩の分割及び該塩からの所望の化合物の遊離を行うことによって実施してよい。この関連で挙げることができる光学活性カルボン酸の例は、マンデル酸、酒石酸、O, O - ジベンゾイル酒石酸、ショウノウ酸、キニン酸、グルタミン酸、ピログルタミン酸、リンゴ酸、ショウノウスルホン酸、3 - プロモショウノウスルホン酸、 - メトキシフェニル酢酸、 - メトキシ - - トリフルオロメチルフェニル酢酸及び 2 - フェニルプロピオン酸である。選択的に、式 I V a 又は V I I b のエナンチオマー的に純粋な出発化合物は、不斉合成によって製造できる。エナンチオマー的に純粋な出発化合物並びに式 I のエナンチオマー的に純粋な化合物は、キラル分割カラム上でのクロマトグラフィー分割によって、キラル補助試薬による誘導体化、引き続きのジアステレオマー分割及びキラル補助基の除去によって、又は適当な溶剤からの(分別)結晶化によって得ることもできる。

20

【 0 1 3 5 】

本発明による化合物は、例えば以下の反応式に示されるように、かつ以下に特記される反応段階に従って、又は特に以下の実施例に例として記載されるように、又はそれと同様にもしくは類似に当業者に公知の合成手法又は合成戦略に従って製造することができる。

30

【 0 1 3 6 】

式 I で示され、その式中、R 1、R 2、R 3、R 3 1、R 4、R 5、R 6 及び R 7 が前述の意味を有する、実施態様 a 又は実施態様 b による化合物(すなわち式 I a 又は I b のそれぞれの化合物)は、以下に記載されるようにして得ることができる。

【 0 1 3 7 】

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

【 0 1 3 8 】

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

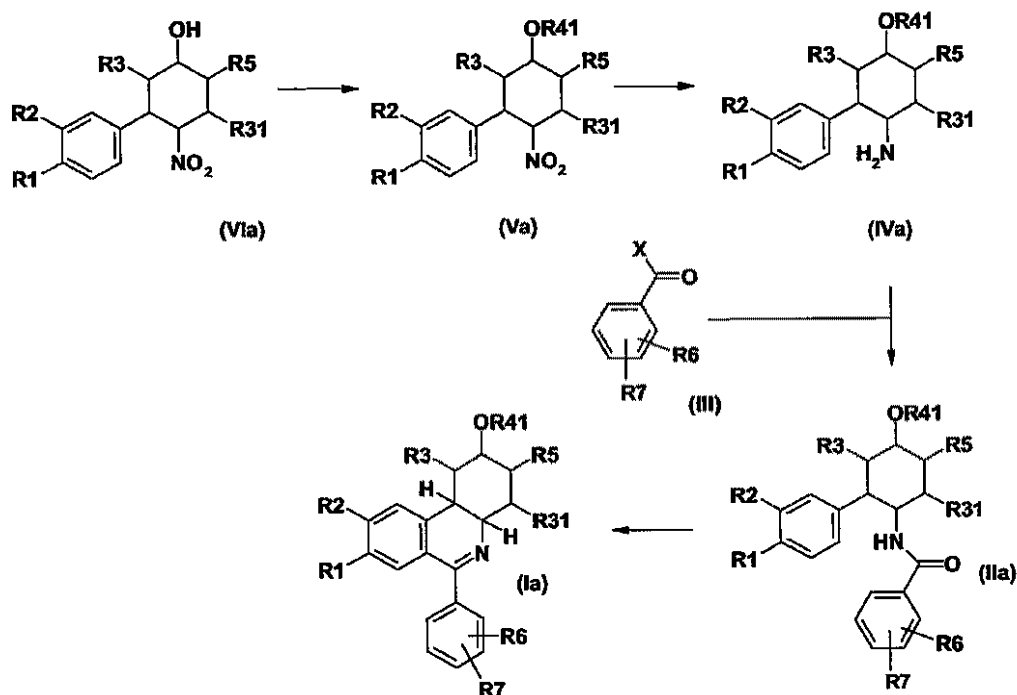
40

【 0 1 3 9 】

反応式 I :

【 0 1 4 0 】

【化 9】



10

20

【0141】

反応式 I に示される合成経路の後続の反応段階において、式 V a で示され、その式中、R 1、R 2、R 3、R 3 1、R 4 1 及び R 5 が実施態様 a で挙げた意味を有し、その際、R 4 1 が水素以外である化合物のニトロ基を、式 I V a の対応の化合物のアミノ基に還元する。前記の還元は、当業者に公知のように、例えば J. Org. Chem. 1962, 27, 4426 に記載されるように又は以下の実施例に記載されるように実施される。より詳細には、その還元は、例えば接触水素化によって、例えばラネーニッケル又は貴金属触媒、例えば活性炭素上パラジウムの存在下に、好適な溶剤、例えばメタノール又はエタノール中で、室温においてかつ常圧又は高められた圧力下を実施することができる。場合により触媒量の酸、例えば塩酸を溶剤に添加してよい。しかしながら有利には、還元は水素生成混合物、例えば金属、亜鉛、亜鉛・銅カップル (Zinc copper couple) 又は鉄と有機酸、例えば酢酸又は鉱酸、例えば塩酸とを使用して実施される。より有利には還元は、亜鉛・銅カップルを使用して有機酸又は無機酸の存在下に実施される。かかる亜鉛・銅カップルは当業者に公知の方法で得られる。式 I V a で示され、式中、R 1、R 2、R 3、R 3 1、R 4 1 及び R 5 が実施態様 a において示される意味を有し、その際、R 4 1 が水素以外であり、かつ接触水素化に対して感受性な化合物は、式 V a の対応の化合物から、ニトロ基の選択的還元によって、当業者に公知のように、例えば水素転移反応によって、金属触媒、例えばパラジウム、又は有利にはラネーニッケルの存在下に、溶剤として低級アルコール中で、例えばギ酸アンモニウム又は、有利にはヒドラジン水化物を水素供与体として使用することで製造できる。

30

40

【0142】

式 I I a で示され、その式中、R 1、R 2、R 3、R 3 1、R 4 1、R 5、R 6 及び R 7 が実施態様 a に示される意味を有し、その際、R 4 1 が水素である化合物は、式 I V a の対応の化合物から、式 I I I で示され、その式中、X が好適な離脱基、有利には塩素原子を表す化合物との反応によって得ることができる。

【0143】

選択的に、式 I I a の化合物は、式 I V a で示される及び式 I I I で示される、それらの式中、X はヒドロキシルである対応の化合物から、当業者に公知のアミド結合カップリ

50

ング剤との反応によって製造することもできる。当業者に公知のアミド結合架橋試薬の挙げられる例は、カルボジイミド（例えばジシクロヘキシルカルボジイミド又は、有利には1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩）、アゾジカルボン酸誘導体（例えばジエチルアゾジカルボキシレート）、ウロニウム塩〔例えばO-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N,N-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート又はO-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N,N-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート〕及びN,N'-カルボニルジイミダゾールである。本発明の範囲において、有利なアミド結合架橋試薬はウロニウム塩及び、有利にはカルボジイミド、有利には1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩である。

10

【0144】

式IIIの化合物は公知であるか、又は公知のようにも製造できる。

【0145】

式Iaで示され、その式中、R1、R2、R3、R31、R41、R5、R6及びR7が実施態様aで挙げられる意味を有し、その際、R41が水素以外である化合物は、式Iaの相応の化合物の環状縮合によって得ることができる。

【0146】

前記の環状縮合は、当業者に自体公知のように又は以下の実施例に例として記載されるように、Bischler-Napieralski（例えばJ.Chem.Soc., 1956, 4280-4282に記載されるように）に従って適当な縮合剤、例えばポリリン酸、五塩化リン、五酸化リン又はオキシ塩化リンの存在下に、適当な不活性溶剤、例えば塩素化炭化水素、例えばクロロホルム中又は環状炭化水素、例えばトルエン又はキシレン中で、又は別の不活性溶剤、例えばイソプロピルアセテート又はアセトニトリル中で、又は更なる溶剤を使用せず、過剰の縮合剤を使用して、低減された温度で、又は室温で、又は高められた温度で、又は使用される溶剤又は縮合剤の沸点で実施される。必要に応じて、前記の環状縮合反応は、1種以上の好適なルイス酸、例えば好適な金属ハロゲン化物（例えば塩化物）又はスルホン酸塩（例えばトリフレート）、例えば希土類金属塩、例えば無水三塩化アルミニウム、三臭化アルミニウム、塩化亜鉛、三フッ化ホウ素エーテレート、四塩化チタン又は、特に四塩化スズなどの存在下で実施できる。

20

【0147】

以下の反応式2は、式VIaで示され、その式中、R1、R2、R3、R31及びR5が実施態様aで示した意味を有する化合物を、式VIIaの相応の化合物からカルボニル基の還元反応を介して合成することを示している。前記の還元反応のために適当な還元剤は、例えば金属水素化物化合物、例えばジイソプロピルアルミニウム水素化物、ボラン、ホウ水素化ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素亜鉛、トリ-s-ブチル水素化ホウ素カリウム、トリ-s-ブチル水素化ホウ素ナトリウム、トリ-s-ブチル水素化ホウ素リチウム、-イソピノカンフェニル-9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナンなどである。前記の還元剤の有利な例は、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、-イソピノカンフェイル-9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン及びトリ-s-ブチル水素化ホウ素カリウムである。前記の還元剤の最も有利な例は、-イソピノカンフェイル-9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン及びトリ-s-ブチル水素化ホウ素カリウムであり、これらは両者とも式VIaの化合物を立体選択的に製造することを可能にする。本願での“立体選択的に”とは、1位及び3位の水素原子がシクロヘキサン環により定義される平面の反対側に位置する式VIaの化合物が優勢的に得られることを意味している。

30

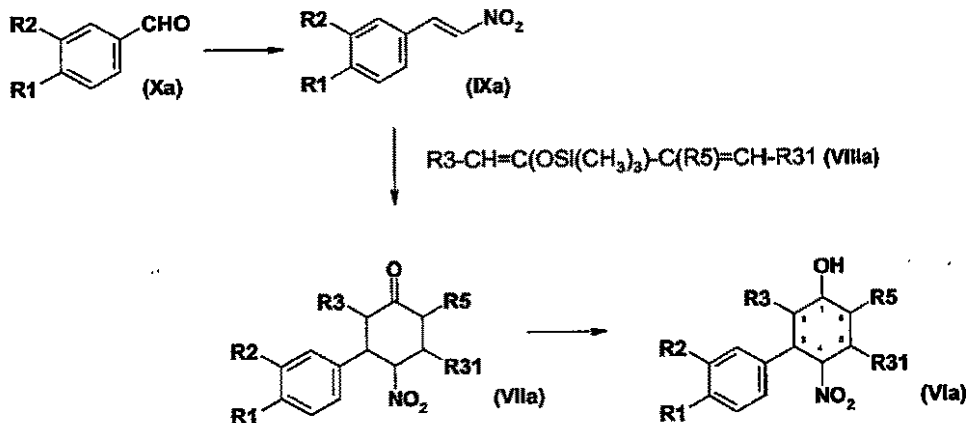
40

【0148】

反応式2：

【0149】

【化10】



10

【0150】

式VIIaで示され、その式中、R1、R2、R3、R31及びR5が実施態様aに挙げた意味を有する化合物は、公知であるか、又は式IXaで示され、その式中、R1及びR2が前記の意味を有する化合物と、式VIIIaで示され、その式中、R3、R31及びR5が実施態様aに挙げた意味を有する化合物との反応によって得ることもできる。付加環化反応は、当業者に自公知の方法で、ディールス-アルダー反応に従って、例えばJ. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 6559又はJ. Org. Chem. 1952, 17, 581に記載されるように又は以下の実施例に記載されるように実施される。

20

【0151】

式VIa又はVaで示され、そのフェニル環及びニトロ基が互いにトランス位にある化合物を、当業者に公知の方法で、相応のシス化合物に、例えばJ. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 6559又は以下の実施例に記載されるように変換することもできる。

【0152】

式VIIIa及びIXaの化合物は、公知であるか、又は公知のようにして製造することができる。式IXaの化合物は、例えば当業者に公知の方法で、式Xaの化合物から、例えばJ. Chem. Soc. 1951, 2524又はJ. Chem. Soc. 1951, 2524又はJ. Org. Chem. 1944, 9, 170又は以下の実施例に記載されるように製造できる。

30

【0153】

式Xaで示され、式中、R1及びR2が実施態様aで示した意味を有する化合物は、公知であるか、又は当業者に公知の方法で、例えばBer. Dtsch. Chem. Ges. 1925, 58, 203に記載のように製造することもできる。

【0154】

実施態様bによる式Ibで示され、その式中、R1、R2、R3、R31、R4及びR51が実施態様bに記載した意味を有し、その際、R51が水素以外である化合物は、以下の反応式3に記載及び示されるようにして製造することができる。

【0155】

以下の反応式3における第一の反応工程において、式VIIIbで示され、R1、R2、R3、R31及びR4が前記の実施態様bに示した意味を有する化合物のニトロ基を還元して、式VIIbの相応の化合物が得られる。前記の還元反応は、当業者に公知のように、例えばJ. Org. Chem. 1962, 27, 4426に記載されるように又は以下の実施例に記載されるように実施される。殊に、還元は、例えばVIIIbの化合物と水素生成混合物、例えば有利には緩慢な酸性媒体、例えば酢酸中の金属亜鉛とを低級アルコール、例えばメタノール又はエタノール中で室温又は高められた温度で、又は有利には溶剤混合物の沸点温度で実施してよい。選択的に、還元は、ニトロ基の選択的還元によって、当業者に公知の方法で、例えば金属触媒、例えばパラジウム又は有利にはラネーニッケルの存在下に、適当な溶剤、有利には低級アルコール中で、例えばギ酸アンモニウム又は有利にはヒドラジン水和物を水素供与体として使用して実施してよい。

40

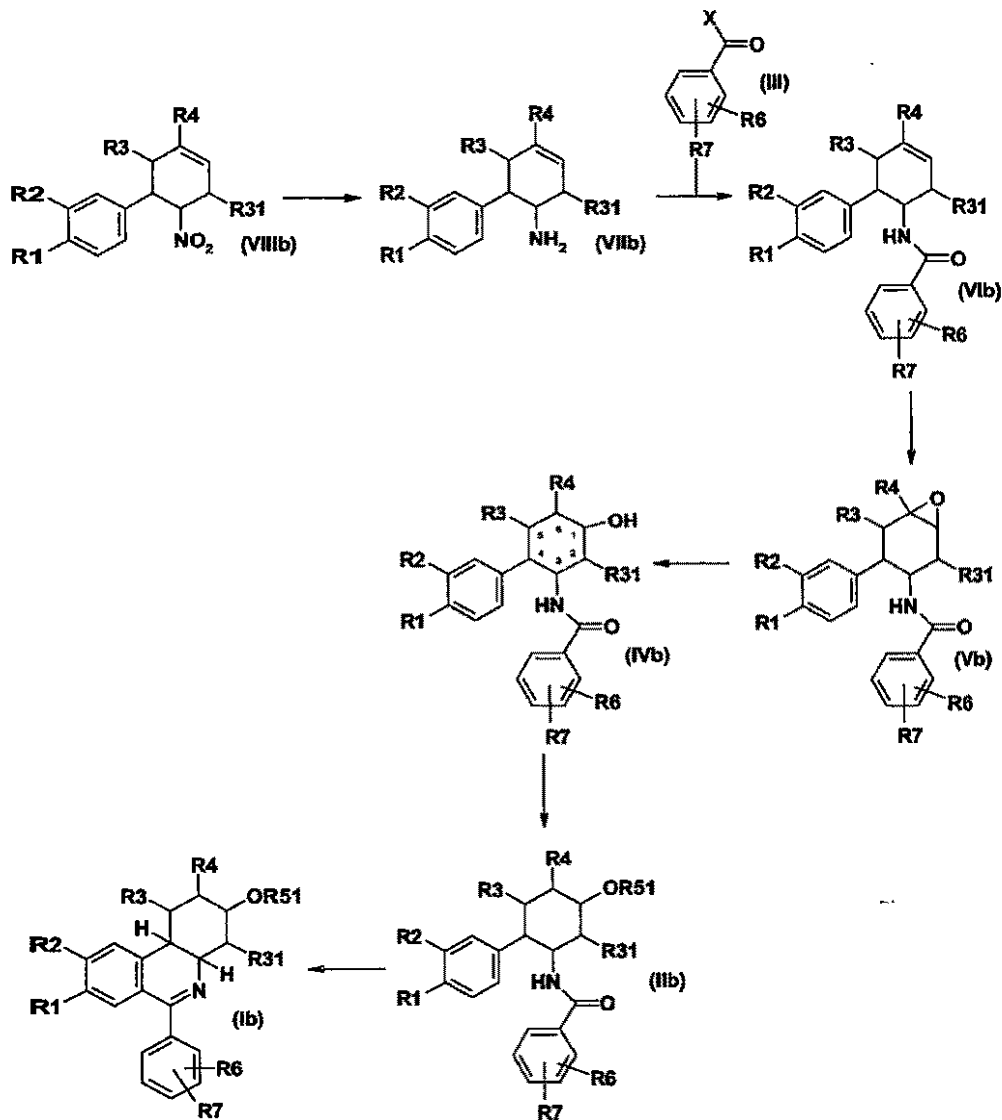
50

【 0 1 5 6 】

反応式 3 :

【 0 1 5 7 】

【 化 1 1 】



10

20

30

【 0 1 5 8 】

得られた式 V I I b の化合物を、例えば以下の実施例に例として記載されるように、式 I I I で示され、その式中、R 6 及び R 7 が前記の意味を有し、かつ X が好適な離脱基、有利には塩素原子を表す化合物と反応させて、式 V I b の相応の化合物を得ることができる。

40

【 0 1 5 9 】

選択的に、式 V I b で示され、その式中、R 1、R 2、R 3、R 3 1、R 4、R 6 及び R 7 が実施態様 b で示した意味を有する化合物は、例えば式 V I I b で示される及び式 I I I で示される、その式中、X がヒドロキシルである相応の化合物から、当業者に公知のアミド結合架橋試薬との反応によって製造することもできる。当業者に公知のアミド結合架橋試薬の挙げられる例は、カルボジイミド（例えばジシクロヘキシルカルボジイミド又は、有利には 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩）、アゾジカルボン酸誘導体（例えばジエチルアゾジカルボキシレート）、ウロニウム塩 [例えば O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N , N - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート又は O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N

50

、N - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート]及びN, N' - カルボニルジイミダゾールである。本発明の範囲において、有利なアミド結合架橋試薬はウロニウム塩及び、有利にはカルボジイミド、有利には1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩である。

【0160】

後続工程において、式V I bの化合物を、以下の実施例に記載されるように又は当業者に公知のようにして実施できるエポキシ化反応によって、例えば適当なエポキシ化法又は適当なエポキシ化試薬、例えば過酸(例えばm - クロロペル安息香酸)又は有機もしくは無機のペルオキシド(例えばジメチルジオキシラン、過酸化水素又は過硫酸塩)を使用して転化させて、式V bの相応の化合物となる。

10

【0161】

得られた式V bの化合物を、当該技術分野で知られる方法によって還元させて、式I V bの相応の化合物にすることができる。殊には、前記の還元反応は、例えば以下の実施例に例として記載されるように、還元剤として水素化ホウ素ナトリウムを使用して実施してよい。選択的に、前記の還元反応は、例えば水素化アルミニウムリチウム又は貴金属を含有する還元性混合物、例えば二酸化白金又はパラジウム及び適当な水素供与体を用いて実施してもよい。前記の還元法のそれぞれを用いて、式V bの化合物を、主として、レジオ選択的にかつジアステレオ選択的に転化させて、式I V bの化合物にすることができ、その際、1位のヒドロキシル基及び3位のアミド基は、シクロヘキサン環によって定義される平面の同じ側に位置する。

20

【0162】

更に当業者には、有利にはヒドロキシル基及び水素原子が結合しているキラル炭素原子の絶対配置が逆であってよいことは知られている。こうして、式I V bの化合物の1位の炭素原子の立体配置を場合により逆転することができる。式I V bの化合物の1位の立体配置の前記の逆転は、当業者に公知の方法で、例えば適当な離脱基により1位を誘導体化し、かつ引き続き適当な求核試薬によりS N 2機構による求核置換反応で該離脱基を交換することによって達成できる。選択的に、式I V bの化合物の1位の立体配置の逆転は、例えば以下の実施例に例として記載されるように、以下の反応式4に示される引き続き特定された2工程法に従って得ることもできる。より詳細には、反応式2に示される前記の方法の第一工程において、式I V b^{*}で示され、式中、R 1、R 2、R 6及びR 7が実施態様bに示される意味を有し、かつR 3、R 3 1及びR 4が水素であり、かつ1位がR配置を有する例としての化合物は酸化反応により転化させて、式I X bの相応の化合物となる。前記の酸化は、同様にして、自体慣用の条件下に、例えばクロラニル、大気酸素、二酸化マンガン又は、有利には酸化クロムを酸化剤として用いて実施される。次いで、第二段階において、得られた式I X bの化合物を、そのケト基を、有利には金属水素化物化合物又は、殊に金属ホウ水素化物、例えばホウ水素化ナトリウムにより当該技術分野で知られる還元反応によって転化させて、式I V b^{**}で示され、その式中、1位はここではS配置を有し、こうして1位の炭素原子の立体配置は、式I V b^{*}の前記化合物について逆転されている相応の化合物となる。

30

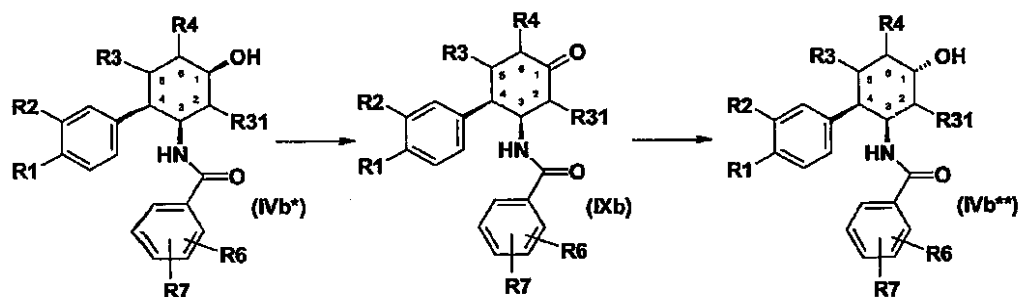
【0163】

反応式4:

40

【0164】

【化12】



10

【0165】

前記の反応式3に示される合成経路の後続の反応段階において、式IVbの化合物を、R51基（R51は水素以外である）の導入によって転化させて、相応の式VIIbの化合物となる。導入反応は、自体慣用の方法（例えばアルキル化又はアシル化反応を介して）で又は以下の実施例の例として記載されるように実施される。

【0166】

環化反応により、式Ibで示され、その式中、R1、R2、R3、R31、R4、R51、R6及びR7が実施態様bに示される意味を有し、その際、R51が水素以外である化合物とするには、例えば以下の実施例に例として記載されるようにして、又はそれと同様に又は類似に、又は実施態様aによる化合物について上述したようにして実施することができる。

20

【0167】

式VIIbで示され、その式中、R1、R2、R3、R31及びR4が実施態様bに示される意味を有する化合物は、公知であるか、又は、例えば反応式5に示されるように、式IXaで示され、その式中、R1及びR2が前記の意味を有する化合物と、式Xbで示され、式中、R3、R31及びR4が実施態様bに示される意味を有する化合物とを反応させることによって得ることもできる。

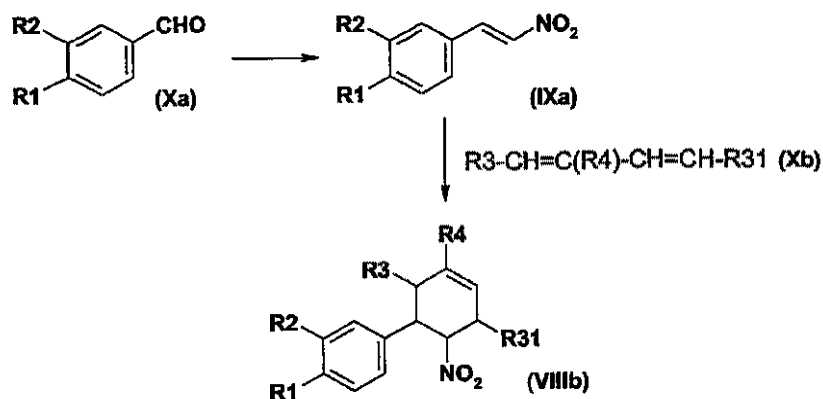
【0168】

反応式5：

30

【0169】

【化13】



40

【0170】

付加環化反応は、この場合に当業者に自体公知の方法で、ディールス-アルダー反応に従って、例えばJ. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 6559又はJ. Org. Chem. 1952, 17, 581に記載されるように又は以下の実施例に記載されるように実施される。

【0171】

式VIIbで示され、そのフェニル環及びニトロ基が互いにトランス位にある化合物

50

を、当業者に公知の方法で、相応のシス化合物に、例えばJ. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 6559又は以下の実施例に記載されるように変換することもできる。

【0172】

式X bの化合物は公知であるか、又は公知のようにも製造できる。

【0173】

選択的に、式I I bで示され、その式中、R 1、R 2、R 3、R 3 1、R 4、R 5 1、R 6及びR 7が実施態様bで示した意味を有し、その際、R 5 1が水素以外である化合物（特に、式I I bで示され、その式中、R 1、R 2及びR 5 1が実施態様bで示した意味を有し、その際、R 5 1が水素以外であり、かつR 3、R 3 1及びR 4が全て水素である化合物）は、反応式6に示されるようにして、そして以下の実施例に例として記載されるようにして得ることもできる。

10

【0174】

反応式6で概要を示した経路の第一の反応段階において、式V I I bの化合物のアミノ基を、当該技術分野で知られる保護基P G 1、例えばt-ブトキシカルボニル基で保護する。保護された化合物をヒドロホウ素化反応に供して、2段階を介して、式X I bの化合物が得られる。前記のヒドロホウ素化反応は、以下の実施例に記載されるようにして、好適な（ヒドロ）ホウ素化剤、例えば9-BBN、イソピノカンフェイルボランなど、又は特にボラン-テトラヒドロフラン（H₃B-THF）を用いて、有利には周囲温度で実施される。

【0175】

得られた化合物を次いで、前記に記載されるのと同様にしてR 5 1基（R 5 1は水素以外である）の導入によって転化させて、式X I bの化合物にする。

20

【0176】

反応式6に示される合成経路の後続の反応段階において、式X I bの化合物を、保護基P G 1の脱保護及び式I Iの化合物によるアミド化によって転化させて式I I bの相応の化合物にする。前記反応は、自体慣用の様式で、又は本発明の明細書又は以下の実施例に記載されるようにして実施される。

【0177】

必要に応じて、前記のヒドロホウ素化反応を介して得られた生成物又は、好適には、R 5 1置換されたその誘導体を、生ずる立体異性体副生成物及び/又はレジオ異性体副生成物から、当業者に公知の方法によって、例えばクロマトグラフィー分離技術によって精製する。

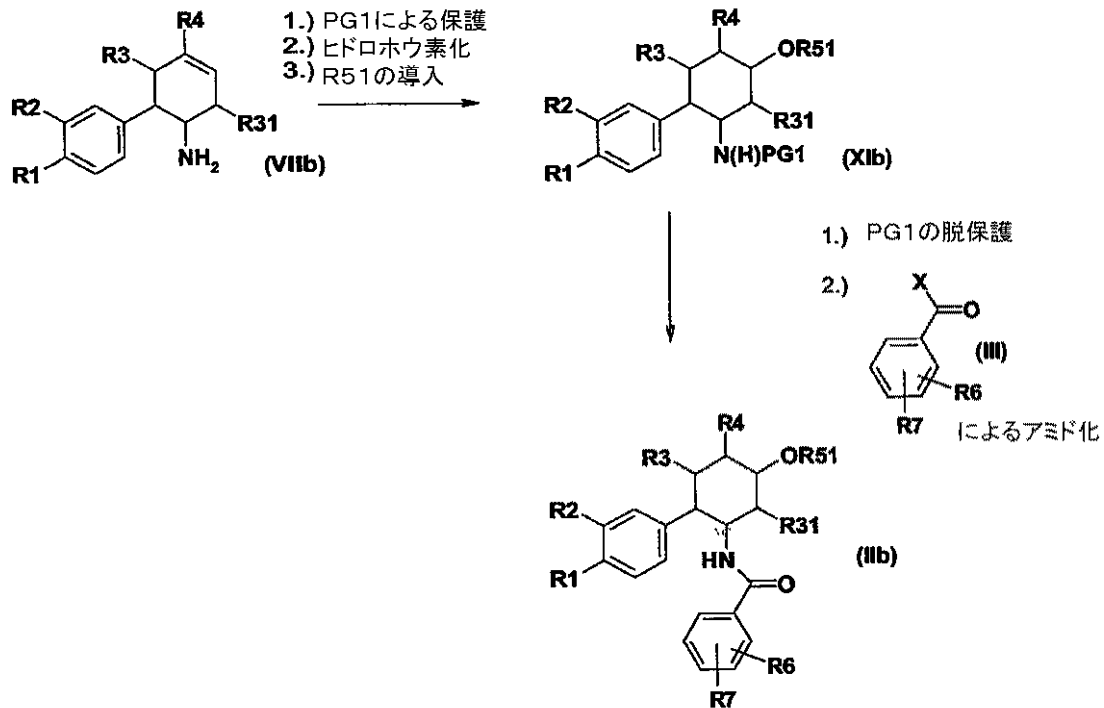
30

【0178】

反応式6：

【0179】

【化14】



10

20

【0180】

本発明による化合物の6-ヘテロシクリルフェニル基のヘテロシクリル部を式IIIのヘテロシクリル安息香酸内に導入する前記の合成経路の代わりに、ヘテロシクリル部を、適宜かつ必要に応じて該合成経路の別の段階で導入することもできる。

【0181】

例えば、本発明による化合物の6-ヘテロシクリルフェニル基のヘテロシクリル部を、任意の適切な合成段階において、当該技術分野で知られるシアノ、カルバモイル、ホルミル、アミノ、アミジノ、エステル又はアミド基などの誘導体化によって複素環を得ること

30

【0182】

このように、例えばヘテロシクリル部は、当該技術分野に従って、例えばJ. Org. Chem. 1993, 58, 3381-3383; J. Org. Chem. 1993, 58, 2628-2630; J. Med. Chem. 1986, 29, 2174-2183又はBiorg. Med. Chem. 2001, 9, 585-592に従って(これらの開示をもって本願に開示されたものとする)、そして以下の反応式7に記載されるようにして又はそれと同様又は類似に形成させることができる。

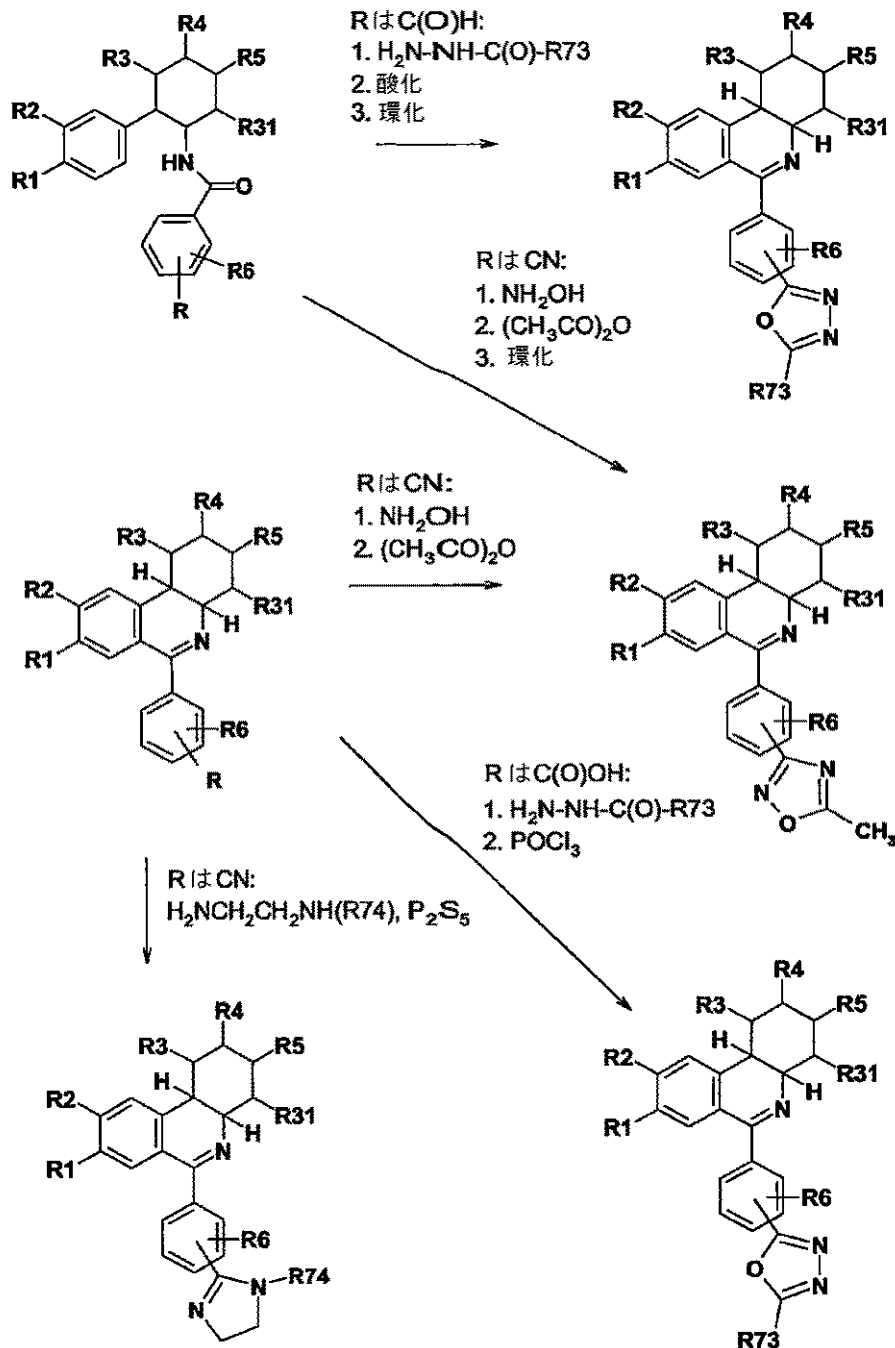
【0183】

反応式7:

【0184】

40

【化15】



10

20

30

【0185】

好適であれば、一定の式Iの化合物を、記載と同様にして得ることができる相応のプロモフェニル-フェナントリジン化合物と、少なくとも1個のNH原子を有する好適な複素環式化合物とから出発して、ブッフヴァルト-ハルトヴィツヒ (Buchwald-Hartwig) - カップリング反応を介して得ることもできる。

40

【0186】

場合により、式Iの化合物を、当業者に公知の方法によって転化させて、更なる式Iの化合物にすることもできる。殊に、例えば、式Iで示され、その式中、

- a) R41又はR51が水素である化合物から、エステル化反応によって相応のエステル化合物を得ることができる；
- b) R41又はR51が水素である化合物から、エーテル化反応によって相応のエーテル化合物を得ることができる；

50

c) R 4 1 又は R 5 1 がアシル基、例えばアセチル基である化合物から、脱エステル化（例えば鹸化）反応によって相応のヒドロキシル化合物を得ることができる；

d) R 7 5 が塩素である化合物から、N 求核試薬、S 求核試薬又は O 求核試薬による求核置換反応を介して、更なる式 I の化合物を得ることができる。場合により式 I の化合物をその塩に変換できるか、又は場合により式 I の化合物の塩を遊離の化合物に変換することができる。

【0187】

更に式 I の化合物を、場合により、例えば過酸化水素を用いてメタノール中で又は m - クロロペルオキシ安息香酸を用いてジクロロメタン中でその N - オキシドに変換することができる。当業者は、その専門知識に基づいて、N - オキシド化のために特に必要とされる反応条件に精通している。

10

【0188】

当業者には、多数の反応中心が出発化合物又は中間体化合物に存在する場合には、1つ以上の反応中心を反応が所望の反応中心だけで行われるように保護基で封鎖する必要があることもあることは知られている。多数の証明された保護基の使用のための詳細な記載は、例えば T. Greene and P. Wuts 著 “Protective Groups in Organic Synthesis” (John Wiley & Sons, Inc. 1999, 3rd Ed) 又は P. Kocienski 著 “Protecting Groups (Thieme Foundations Organic Chemistry Series N Group)” (Thieme Medical Publishers, 2000) で述べられている。

【0189】

本発明による物質は、自体公知の方法で、例えば減圧下で溶剤を留去し、そして得られた残留物を適当な溶剤から再結晶させるか、又は慣用の精製法の1つ、例えば適当な担体材料上でのカラムクロマトグラフィーを実施することによって単離及び精製される。

20

【0190】

塩は、遊離の化合物を所望の酸又は塩基を含有する適当な溶剤（例えばケトン、例えばアセトン、メチルエチルケトン又はメチルイソブチルケトン、エーテル、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサン、塩素化炭化水素、塩化メチレン又はクロロホルム又は低分子量の脂肪族アルコール、例えばエタノール又はイソプロパノール）中に、又は所望の酸又は塩基がその後添加される溶剤中に溶解させることによって得られる。塩は、付加塩のための非溶剤を用いる濾過、再沈殿、沈殿又は溶剤の蒸発によって得られる。得られた塩を、遊離の化合物に変換してよく、該化合物はまたアルカリ性化又は酸性化によって塩に変換してもよい。前記のように、薬理学的に非認容性の塩を薬理学的に認容性の塩に変換できる。

30

【0191】

適宜、本発明に挙げられる転化は、当業者に自体公知の方法と類似して又は同様に実施することができる。

【0192】

当業者はその知識に基づいて、本発明の明細書中に示され記載されたこれらの合成経路に基づいて、式 I の化合物に関して他の可能な合成経路をどのように見いだすかを知っている。全てのこれらの他の可能な合成経路もまた本発明を構成する部分である。

40

【0193】

本発明を詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらの記載される特性又は実施態様のみに制限されるものではない。当業者に明らかなように、記載される本発明に対する改変、類推、変更、誘導、対応及び適合はこの分野で知られる知識及び/又は、特に本発明の開示（例えば明示、暗示又は本来の開示）に基づき、付随する特許請求の範囲の範囲によって定義される本発明の主旨及び範囲から逸脱することなくなされてよい。

【0194】

以下の実施例は本発明を更に説明するものであり、それを制限するものではない。同様に製造方法が明記されていない式 I の他の化合物は、同様に又は類似に又は当業者に公知の方法で慣用の処理技術を用いて製造できる。

50

【0195】

以下の実施例に最終化合物として挙げられる化合物並びにそれらの塩、N - オキシド及びそのN - オキシドの塩は、本発明の有利な対象である。

【0196】

実施例において、m . p . は融点を表し、h は時間を表し、m i n . は分を表し、R f は、薄層クロマトグラフィーにおける保持時間を表し、s . p . は、焼結点を表し、E F は実験式を表し、M W は分子量を表し、M S は質量スペクトルを表し、M は分子イオンを表し、f n d . は実測値を表し、c a l c . は計算値を表し、他の略語は、当業者に自體慣用の意味を有する。

【0197】

立体化学における通常の実施に従って、R S 及びS R という記号はラセミ体の各キラル中心の特定の立体配置を示すために使用される。より詳細には、例えば表現“(2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S)”は立体配置(2 R , 4 a R , 1 0 b R)を有する一方のエナンチオマーと立体配置(2 S , 4 a S , 1 0 b S)を有する他方のエナンチオマーとを有するラセミ体を表す。

【0198】

実施例

最終化合物

1 . (2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 9 - エトキシ - 6 - (4 - イミダゾール - 1 - イル - フェニル) - 8 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール 20

388 mg の酢酸(2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 9 - エトキシ - 6 - (4 - イミダゾール - 1 - イル - フェニル) - 8 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル(実施例9)を、1 ml のジクロロメタン及び5 ml のメタノール中に溶解させる。138 mg の炭酸セシウムを添加し、そして該溶液を48時間攪拌する。該反応混合物をシリカゲルに吸着させ、そしてフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、296 mg の表題化合物が無色のフォーム状物として得られる。

【0199】

E F : C₂₅H₂₇N₃O₃ ; M W : 計算値 : 417.51 30

M S : 実測値 : 418.3 (M H⁺)

2 . (2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール

表題化合物は、実施例1について記載されるのと同様にして、化合物10を出発化合物として使用して得られる。

【0200】

E F : C₂₇H₃₅N₃O₃ ; M W : 計算値 : 449.6

M S : 実測値 : 450.4 (M H⁺)

3 . (2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 6 - [4 - (4 , 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イル) - フェニル] - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール 40

表題化合物は、実施例1について記載されるのと同様にして、化合物11を出発化合物として使用して得られる。

【0201】

E F : C₂₈H₃₁N₃O₅ ; M W : 計算値 : 489.58

M S : 実測値 : 490.3 (M H⁺)

4 . (2 R S , 4 a R S , 1 0 b R S) - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - (4 - [1 , 2 , 3] チアジアゾール - 4 - イル - フェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール 50

表題化合物は、実施例 1 について記載されるのと同様にして、化合物 1 2 を出発化合物として使用して得られる。

【0202】

EF : C₂₄ H₂₅ N₃ O₃ S ; MW : 計算値 : 435.55

MS : 実測値 : 436.1 (MH⁺)

5. (2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール

表題化合物は、実施例 1 について記載されるのと同様にして、化合物 1 3 を出発化合物として使用して得られる。

【0203】

EF : C₂₆ H₃₂ N₂ O₄ ; MW : 計算値 : 436.56

MS : 実測値 : 437.3 (MH⁺)

6. (2RS, 4aRS, 10bRS) - 8, 9 - ジメトキシ - 6 - [4 - (2 - プロピル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール

表題化合物は、実施例 1 について記載されるのと同様にして、化合物 1 4 を出発化合物として使用して得られる。

【0204】

EF : C₂₅ H₂₉ N₅ O₃ ; MW : 計算値 : 447.54

MS : 実測値 : 448.2 (MH⁺)

7. (2RS, 4aRS, 10bRS) - 8 - (1, 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 6 - [4 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 9 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール

表題化合物は、実施例 1 について記載されるのと同様にして、化合物 1 5 を出発化合物として使用して得られる。

【0205】

EF : C₂₄ H₂₅ F₂ N₅ O₃ S ; MW : 計算値 : 469.5

MS : 実測値 : 470.1 (MH⁺)

8. (2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - (1, 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 6 - [4 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 8 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール

表題化合物は、実施例 1 について記載されるのと同様にして、化合物 1 6 を出発化合物として使用して得られる。

【0206】

EF : C₂₄ H₂₅ F₂ N₅ O₃ S ; MW : 計算値 : 469.5

MS : 実測値 : 470.2 (MH⁺)

9. 酢酸 (2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - エトキシ - 6 - (4 - イミダゾール - 1 - イル - フェニル) - 8 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル

2.52 g の五塩化リンを 3 ml のジクロロメタン中に懸濁する。1.443 g の粗製の酢酸 (1RS, 3RS, 4RS) - 4 - { [1 - (4 - イミダゾール - 1 - イル - フェニル) メタノイル] アミノ } - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) シクロヘキシルエステル (化合物 A 1) を、15 ml のジクロロメタン中に溶解させ、それを添加し、そして該反応混合物を室温で一晩攪拌する。該反応混合物を氷浴で冷却させ、そして 10 ml のジクロロメタンと 10 ml のトリエチルアミンとの混合物を添加し、次いで激しく攪拌しながら 5 ml の水を慎重に添加し、引き続き 5 ml の炭酸水素ナトリウム飽和溶液を添加する。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、851 mg の表題化合物が得られる。

【0207】

10

20

30

40

50

EF : C₂₇H₂₉N₃O₄ ; MW : 計算値 : 459.55

MS : 実測値 : 460.2 (MH⁺)

以下に明示又は記載される(化合物A2~A8)又は当業者に公知のように又は本願に記載される実施例と同様又は類似の方法で製造できる適当な出発化合物から出発して、実施例9と同様の手順に従って以下の化合物及びまた更なる明示されていない類似の関連化合物も得られる:必要に応じて、環化反応を、ルイス酸、例えば四塩化スズの触媒量の存在下に実施することができる。

【0208】

10. 酢酸(2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル 10

11. 酢酸(2RS, 4aRS, 10bRS) - 6 - [4 - (4, 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イル) - フェニル] - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル

EF : C₃₀H₃₃N₃O₆ ; MW : 計算値 : 531.61

MS : 実測値 : 532.3 (MH⁺)

12. 酢酸(2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - (4 - [1, 2, 3]チアジアゾール - 4 - イル - フェニル) - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル

EF : C₂₆H₂₇N₃O₄S ; MW : 計算値 : 477.59 20

MS : 実測値 : 478 (MH⁺)

13. 酢酸(2RS, 4aRS, 10bRS) - 5 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル

EF : C₂₈H₃₄N₂O₅ ; MW : 計算値 : 478.59

MS : 実測値 : 479.3 (MH⁺)

14. 酢酸(2RS, 4aRS, 10bRS) - 8, 9 - ジメトキシ - 6 - [4 - (2 - プロピル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル

15. 酢酸(2RS, 4aRS, 10bRS) - 8 - (1, 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 6 - [4 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 9 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル 30

EF : C₂₆H₂₇F₂N₅O₄ ; MW : 計算値 : 511.53

MS : 実測値 : 512.2 (MH⁺)

16. 酢酸(2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - (1, 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 6 - [4 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 8 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル

EF : C₂₆H₂₇F₂N₅O₄ ; MW : 計算値 : 511.53 40

MS : 実測値 : 512.2 (MH⁺)

以下の化合物及び更なる関連するが明記されていない類似の化合物は、実施例1について記載されるのと同様にして、以下に挙げられる又は明記される好適な出発化合物(化合物25~32)又は当業者に公知のようにして本願に記載される実施例と同様又は類似に製造することができる好適な出発化合物を用いて得られる。

【0209】

17. (2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 8 - メトキシ - 6 - [3 - (2 - メチル - チアゾール - 4 - イル) - フェニル] - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール

EF : C₂₆H₂₆F₂N₂O₃S ; MW : 計算値 : 484.57 50

- MS : 実測値 : 485.2 (MH⁺)
 18. (2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ)
 - 6 - [4 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 8 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール
 EF : C₂₅H₂₇F₂N₅O₃; MW : 計算値 : 483.52
- MS : 実測値 : 484.1 (MH⁺)
 19. (2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ)
 - 8 - メトキシ - 6 - (4 - オキサゾール - 5 - イル - フェニル) - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール
 EF : C₂₅H₂₄F₂N₂O₄; MW : 計算値 : 454.48 10
- MS : 実測値 : 455.2 (MH⁺)
 20. (2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ)
 - 8 - メトキシ - 6 - (4 - [1, 2, 4] トリアゾール - 1 - イル - フェニル) - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール
 EF : C₂₄H₂₄F₂N₄O₃; MW : 計算値 : 454.48
- MS : 実測値 : 455.3 (MH⁺)
 21. (2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ)
 - 6 - (4 - イミダゾール - 1 - イル - フェニル) - 8 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール
 EF : C₂₅H₂₅F₂N₃O₃; MW : 計算値 : 453.49 20
- MS : 実測値 : 454.3 (MH⁺)
 22. (2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - [3 - (5 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール
 EF : C₂₅H₂₇N₃O₄; MW : 計算値 : 433.51
- MS : 実測値 : 434.3 (MH⁺)
 23. (2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - [4 - (5 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール
 EF : C₂₅H₂₇N₃O₄; MW : 計算値 : 433.51 30
- MS : 実測値 : 434.3 (MH⁺)
 24. (2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - エトキシ - 6 - [3 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 8 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール
- 以下に明示又は記載される(化合物A9~A16)又は当業者に公知のように又は本願に記載される実施例と同様又は類似の方法で製造できる適当な出発化合物から出発して、実施例9と同様の手順に従って以下の化合物及びまた更なる明示されていない類似の関連化合物も得られる: 必要に応じて、環化反応を、ルイス酸、例えば四塩化スズの触媒量の存在下に実施することができる。
- 【0210】 40
25. 酢酸(2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 8 - メトキシ - 6 - [3 - (2 - メチル - チアゾール - 4 - イル) - フェニル] - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル
26. 酢酸(2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 6 - [4 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 8 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル
27. 酢酸(2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 8 - メトキシ - 6 - [4 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 8 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン 50

- 2 - イルエステル

28. 酢酸(2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 8 - メトキシ - 6 - (4 - [1, 2, 4]トリアゾール - 1 - イル - フェニル) - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル

29. 酢酸(2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 6 - (4 - イミダゾール - 1 - イル - フェニル) - 8 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル

30. 酢酸(2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - [3 - (5 - メチル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル

31. 酢酸(2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - [4 - (5 - メチル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル

32. 酢酸(2RS, 4aRS, 10bRS) - 9 - エトキシ - 8 - メトキシ - 6 - [3 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル

以下の化合物は、相応のラセミ体から、クロマトグラフィーによる精製によって得られ、このことは、以下の1種以上のカラムを用いて実施することができる：

CHIRALPAK (登録商標) AD - H 5 μ m (250 x 20 mm)、25、ヘプタン/2 - プロパノール/ジエチルアミン = 90 / 10 / 0.1 ; 20 ml / 分、340 nm で検出；

CHIRALPAK (登録商標) AD 20 μ m (285 x 110 mm)、30、アセトニトリル/イソプロパノール = 95 : 5 ; 570 ml / 分、250 nm 又は 280 nm で検出；

CHIRALPAK (登録商標) AD 20 μ m (250 x 50 mm)、周囲温度、ヘプタン/イソプロパノール = 95 : 5、120 ml / 分、330 nm で検出；又は

CHIRALPAK (登録商標) 50801 20 μ m (250 x 50 mm)、25、メタノール、120 ml / 分、330 nm で検出。

【0211】

33. (2R, 4aR, 10bR) - 9 - エトキシ - 6 - (4 - イミダゾール - 1 - イル - フェニル) - 8 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール

EF : C₂₅H₂₇N₃O₃ ; MW : 計算値 : 417.51

MS : 実測値 : 418.3 (MH⁺)

[]²⁰_D = -71°

34. (2S, 4aS, 10bS) - 9 - エトキシ - 6 - [3 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 8 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール

EF : C₂₅H₂₇N₃O₃ ; MW : 計算値 : 417.51

MS : 実測値 : 418.2 (MH⁺)

35. (2R, 4aR, 10bR) - 8 - エトキシ - 6 - [3 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 8 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール

表題化合物は、実施例1に記載されるのと同様にして、酢酸(2R, 4aR, 10bR) - 9 - エトキシ - 6 - [3 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 8 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル(化合物36)を用いて得ることができる。

【0212】

EF : C₂₅H₂₉N₅O₃ ; MW : 計算値 : 447.54

MS : 実測値 : 448.2 (MH⁺)

10

20

30

40

50

$$[\alpha]_D^{20} = -88^\circ$$

36. 酢酸(2R, 4aR, 10bR) - 9 - エトキシ - 6 - [3 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 8 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル

酢酸(1R, 3R, 4R) - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - 4 - ({ 1 - [3 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - メタノイル } - アミノ) - シクロヘキシルエステル(化合物A17)から出発して、表題化合物は、実施例9と同様の手順に従って得られる。必要に応じて、環化反応を、ルイス酸、例えば四塩化スズの触媒量の存在下に実施することができる。

【0213】

37. (2R, 4aR, 10bR) - 9 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 6 - [4 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 8 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - オール

表題化合物は、実施例1に記載されるのと同様にして、酢酸(2R, 4aR, 10bR) - 9 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 6 - [4 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 8 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル(化合物38)を用いて得ることができる。

【0214】

EF: C₂₅H₂₇F₂N₅O₃; MW: 計算値: 483.52

MS: 実測値: 484.1 (MH⁺)

38. 酢酸(2R, 4aR, 10bR) - 9 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 6 - [4 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 8 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 2 - イルエステル

酢酸(1R, 3R, 4R) - 3 - [3 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 4 - メトキシ - フェニル] - 4 - ({ 1 - [4 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - メタノイル } - アミノ) - シクロヘキシルエステル(化合物A18)から出発して、表題化合物は、実施例9と同様の手順に従って得られる。必要に応じて、環化反応を、ルイス酸、例えば四塩化スズの触媒量の存在下に実施することができる。

【0215】

39. (3SR, 4aRS, 10bRS) - 9 - エトキシ - 6 - [3 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 8 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 3 - オール

EF: C₂₅H₂₉N₅O₃; MW: 計算値: 447.54

MS: 実測値: 448.2 (MH⁺)

表題化合物は、実施例1について記載されるのと同様にして、化合物40を出発化合物として使用して得られる。

【0216】

40. 酢酸(3SR, 4aRS, 10bRS) - 9 - エトキシ - 6 - [3 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 8 - メトキシ - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロフェナントリジン - 3 - イルエステル

酢酸(1SR, 3RS, 4RS) - 4 - [3 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - ({ 1 - [4 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - メタノイル } - アミノ) - シクロヘキシルエステル(化合物A19)から出発して、表題化合物は、実施例9と同様の手順に従って得られる。必要に応じて、環化反応を、ルイス酸、例えば四塩化スズの触媒量の存在下に実施することができる。

【0217】

EF: C₂₇H₃₁N₅O₄; MW: 計算値: 489.58

MS: 実測値: 490.2 (MH⁺)

出発化合物

A1. 酢酸(1RS, 3RS, 4RS) - 4 - { [1 - (4 - イミダゾール - 1 - イ

10

20

30

40

50

ル - フェニル)メタノイル] - アミノ} - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - シクロヘキシルエステル

533 mg の 4 - イミダゾール - 1 - イル安息香酸及び 543 mg の N - エチル - N - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩を窒素下でフラスコ中に入れる。726 mg の酢酸 (1RS, 3RS, 4RS) - 4 - アミノ - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル)シクロヘキシルエステル (化合物 B1) 及び 2 mg の 4 - ジメチルアミノピリジンの両者をジクロロメタン中の溶液として添加し、そして該溶液を 16 時間攪拌する。該反応物を 5 ml の水で急冷する。相分離後に、有機層を 3 ml の炭酸水素ナトリウム飽和溶液で洗浄する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後に、溶剤を除去することで、1.443 g の粗製表題化合物が得られ、これは、以下の工程で更なる精製をせずに使用される。

10

【0218】

公知の又は公知の手順を介して得られる、例えば WO98/40382 号でテトラゾリル安息香酸について記載されるようにして得られる好適なカルボン酸並びに以下に挙げられる又は明記される好適な出発化合物又は当業者に公知のようにして又は本願に記載される実施例と同様又は類似に製造することができる好適な出発化合物から出発して、以下の化合物及びまた更なる関連の明記されていないが類似の化合物は、実施例 A1 と同様の手順に従って得られる：

A2. 酢酸 (1RS, 3RS, 4RS) - 4 - { [1 - (4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル)メタノイル]アミノ} - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル)シクロヘキシルエステル

20

A3. 酢酸 (1RS, 3RS, 4RS) - 4 - { [1 - (4 - (4, 6 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イル) - フェニル)メタノイル] - アミノ} - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - シクロヘキシルエステル

A4. 酢酸 (1RS, 3RS, 4RS) - 4 - { [1 - (4 - [1, 2, 3]チアジアゾール - 4 - イル - フェニル)メタノイル] - アミノ} - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - シクロヘキシルエステル

A5. 酢酸 (1RS, 3RS, 4RS) - 4 - { [1 - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル)メタノイル]アミノ} - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - シクロヘキシルエステル

30

A6. 酢酸 (1RS, 3RS, 4RS) - 4 - { [1 - (4 - (2 - プロピル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル)メタノイル]アミノ} - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル)シクロヘキシルエステル

A7. 酢酸 (1RS, 3RS, 4RS) - 4 - { [1 - (4 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル)メタノイル]アミノ} - 3 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 3 - メトキシフェニル)シクロヘキシルエステル

A8. 酢酸 (1RS, 3RS, 4RS) - 4 - { [1 - (4 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル)メタノイル]アミノ} - 3 - (3 - (1, 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 4 - メトキシフェニル)シクロヘキシルエステル

A9. 酢酸 (1RS, 3RS, 4RS) - 3 - [3 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 4 - メトキシ - フェニル] - 4 - ({ 1 - [3 - (2 - メチル - チアゾール - 4 - イル) - フェニル] - メタノイル} - アミノ) - シクロヘキシルエステル

40

A10. 酢酸 (1RS, 3RS, 4RS) - 3 - [3 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 4 - メトキシ - フェニル] - 4 - ({ 1 - [4 - (2 - エチル - 2H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - メタノイル}アミノ) - シクロヘキシルエステル

A11. 酢酸 (1RS, 3RS, 4RS) - 3 - [3 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 4 - メトキシ - フェニル] - 4 - ({ 1 - (4 - オキサゾール - 5 - イル - フェニル) - メタノイル} - アミノ) - シクロヘキシルエステル

A12. 酢酸 (1RS, 3RS, 4RS) - 3 - [3 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 4 - メトキシ - フェニル] - 4 - ({ 1 - (4 - [1, 2, 4]トリアゾール -

50

1 - イル - フェニル } - メタノイル } - アミノ) - シクロヘキシルエステル

A 1 3 . 酢酸 (1 R S , 3 R S , 4 R S) - 3 - [3 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 4 - メトキシ - フェニル] - 4 - ({ 1 - (4 - イミダゾール - 1 - イル - フェニル) - メタノイル } - アミノ) - シクロヘキシルエステル

A 1 4 . 酢酸 (1 R S , 3 R S , 4 R S) - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - 4 - ({ 1 - [3 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - メタノイル } - アミノ) - シクロヘキシルエステル

(1 R S , 3 R S , 4 R S) - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - 4 - ({ 1 - [3 - (N - ヒドロキシカルバミドイル) - フェニル] - メタノイル } - アミノ) - シクロヘキシルエステル (化合物 B 6) から出発して、表題化合物は、実施例 A 1 5 と同様の手順に従って得られる。

【 0 2 1 9 】

A 1 5 . 酢酸 (1 R S , 3 R S , 4 R S) - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - 4 - ({ 1 - [4 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - メタノイル } - アミノ) - シクロヘキシルエステル

6 3 0 m g の酢酸 (1 R S , 3 R S , 4 R S) - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - 4 - ({ 1 - [4 - (N - ヒドロキシカルバミドイル) - フェニル] - メタノイル } - アミノ) - シクロヘキシルエステル (化合物 B 7) を、触媒量の D M A P 及び 1 5 m l の無水酢酸と一緒に 1 2 0 にまで 3 0 分にわたって加熱する。溶剤を除去した後、6 9 6 m g の粗製の表題化合物が得られ、そして更なる精製を行わずにビシュラー・ナピエラルスキー (Bischer Napieralski) 環化に供する。

【 0 2 2 0 】

公知の又は公知の手順を介して得られる、例えば W O 9 8 / 4 0 3 8 2 号でテトラゾリル安息香酸について記載されるようにして得られる好適なカルボン酸並びに以下に挙げられる又は明記される好適な出発化合物又は当業者に公知のようにして又は本願に記載される実施例と同様又は類似に製造することができる好適な出発化合物から出発して、以下の化合物及びまた更なる関連の明記されていないが類似の化合物は、実施例 A 1 と同様の手順に従って得られる：

A 1 6 . 酢酸 (1 R S , 3 R S , 4 R S) - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - 4 - ({ 1 - [3 - (2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - メタノイル } - アミノ) - シクロヘキシルエステル

A 1 7 . 酢酸 (1 R , 3 R , 4 R) - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - 4 - ({ 1 - [3 - (2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - メタノイル } - アミノ) - シクロヘキシルエステル

A 1 8 . 酢酸 (1 R , 3 R , 4 R) - 3 - [3 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 4 - メトキシ - フェニル] - 4 - ({ 1 - [4 - (2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - メタノイル } アミノ) - シクロヘキシルエステル

A 1 9 . 酢酸 (1 S R , 3 R S , 4 R S) - 4 - [3 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 4 - メトキシ - フェニル] - 3 - ({ 1 - [4 - (2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - メタノイル } - アミノ) - シクロヘキシルエステル

B 1 . 酢酸 (1 R S , 3 R S , 4 R S) - 4 - アミノ - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - シクロヘキシルエステル

以下に挙げる化合物 C 1 から出発して、表題化合物は、実施例 B 2 と同様の手順に従って得られる。

【 0 2 2 1 】

E F : C ₁₇ H ₂₅ N O ₄ ; M W : 3 0 7 . 3 9

M S : 3 0 8 . 0 (M H ⁺)

B 1 a . 酢酸 (1 R , 3 R , 4 R) - 4 - アミノ - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - シクロヘキシルエステル

表題化合物 (化合物 B 1 b) のピログルタメート 2 4 . 0 g (5 5 . 0 ミリモル) を 1

10

20

30

40

50

50 ml の水中に懸濁させ、100 ml のジクロロメタンを添加し、次いで KHCO_3 飽和溶液をガス発生がやむまで添加する。相分離、水相の再抽出及び合した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた後に、溶剤を除去することで、16.9 g の塩不含の表題化合物が得られる。分析的カラムクロマトグラフィー (CHIRALPAK AD-H 250 × 4.6 mm 5 μ No. ADH0CE-DB030、溶出液：n-ヘキサン / iPrOH = 80 / 20 (容量 / 容量) + 0.1% ジエチルアミン) : 保持時間 : 6.54 分

B1b. 酢酸 (1R, 3R, 4R) - 4 - アミノ - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - シクロヘキシルエステル、L - ピログルタミン酸の塩

溶液 A : ラセミ体の酢酸 (1RS, 3RS, 4RS) - 4 - アミノ - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - シクロヘキシルエステル (化合物 B1) 55.2 (180 ミリモル) を、540 ml のイソプロピルアセテート中に溶解させる。

10

【0222】

溶液 B : 18.6 g (144 ミリモル) の L - ピログルタミン酸を、260 ml のイソプロパノール中に加熱しながら溶解させ、次いで、290 ml のイソプロピルアセテートを慎重に添加する。

【0223】

溶液 B を溶液 A に添加し、そして 48 時間放置する。固体を濾過分離し、少量のイソプロピルアセテートで洗浄することで、乾燥後に 32.48 g の無色の結晶が、エナンチオマー比 97 : 3 で表題化合物が優勢に得られる。

【0224】

20

融点 : 165 ~ 167

B2. 酢酸 (1RS, 3RS, 4RS) - 4 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) シクロヘキシルエステル

10.37 g の酢酸 (1RS, 3RS, 4RS) - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4 - ニトロシクロヘキシルエステル (化合物 C2) を 240 ml のエタノール中に溶かした溶液を、16.8 g の亜鉛粉末と 920 mg の酢酸銅 (II) 一水和物とから酢酸中で製造された亜鉛・銅カップルに添加し、得られた懸濁液を還流させ、そして 26 ml の酢酸、3.2 ml の水及び 26 ml のエタノールで処理する。得られた混合物を更に 15 分間還流させる。沈殿物を吸引濾過し、そして溶剤を除去する。シリカゲル上で石油エーテル / 酢酸エチル / トリエチルアミンの 2 / 7 / 1 の比の混合物を用いてクロマトグラフィーによる精製を行い、そして相応の溶出フラクションを濃縮させることで、5.13 g (理論値の 55%) の表題化合物が淡褐色の油状物として得られる。Rf = 0.35 (石油エーテル / 酢酸エチル / トリエチルアミン = 2 / 7 / 1)

30

以下に記載の適当な出発化合物 C3、C4 又は C5 から出発して、以下の化合物は、実施例 B2 と同様の手順に従って得られる :

B3. 酢酸 (1RS, 3RS, 4RS) - 4 - アミノ - 3 - [4 - (1, 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - シクロヘキシルエステル

EF : $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NO}_4$; MW : 329.35

MS : 330.0 (MH⁺)

B4. 酢酸 (1RS, 3RS, 4RS) - 4 - アミノ - 3 - [3 - (1, 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 4 - メトキシ - フェニル] - シクロヘキシルエステル

40

EF : $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NO}_4$; MW : 329.35

MS : 330.0 (MH⁺)

B5. 酢酸 (1RS, 3RS, 4RS) - 4 - アミノ - 3 - [3 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 4 - メトキシ - フェニル] - シクロヘキシルエステル

B5a. 酢酸 (1R, 3R, 4R) - 4 - アミノ - 3 - [3 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 4 - メトキシ - フェニル] - シクロヘキシルエステル

表題化合物は、化合物 B1a について記載したのと同様にして、炭酸水素ナトリウム溶液を用いて得られる。

【0225】

50

B 5 b . 酢酸 (1 R , 3 R , 4 R) - 4 - アミノ - 3 - [3 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 4 - メトキシ - フェニル] - シクロヘキシルエステル、L - ピログルタミン酸の塩

3 4 3 m g (1 . 0 0 ミリモル) の酢酸 (1 R S , 3 R S , 4 R S) - 4 - アミノ - 3 - [3 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 4 - メトキシ - フェニル] - シクロヘキシルエステル (化合物 B 5) を 3 m l のイソプロパノール中に溶解する。1 0 3 m g (0 . 8 0 ミリモル) の L - ピログルタミン酸を 2 m l のイソプロパノール中に溶かした溶液を添加する。濾過と乾燥をした後に、1 6 2 m g のピログルタミン酸塩が、エナンチオマー比 9 7 : 3 で表題化合物が優勢に単離される。

【 0 2 2 6 】

B 6 . 酢酸 (1 R S , 3 R S , 4 R S) - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - 4 - ({ 1 - [3 - (N - ヒドロキシカルバミドイル) - フェニル] - メタノイル } - アミノ) - シクロヘキシルエステル

(1 R S , 3 R S , 4 R S) - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - 4 - { [1 - (3 - シアノ - フェニル) - メタノイル] - アミノ } - シクロヘキシルエステル (化合物 C 6) から出発して、表題化合物は、実施例 B 7 と同様の手順に従って得られる。

【 0 2 2 7 】

B 7 . 酢酸 (1 R S , 3 R S , 4 R S) - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - { [1 - (4 - (N - ヒドロキシカルバミドイル) - フェニル] - メタノイル } - アミノ) - シクロヘキシルエステル

2 8 7 m g のヒドロキシルアミン塩酸塩を 7 m l のエタノール中に溶解させ、そして 1 6 5 m g の水酸化ナトリウム (2 0 m l の水中に溶解した) を添加する。9 0 0 m g (2 . 0 6 ミリモル) の酢酸 (1 R S , 3 R S , 4 R S) - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - 4 - { [1 - (4 - シアノ - フェニル) - メタノイル] - アミノ } - シクロヘキシルエステル (化合物 C 7) を 8 m l のエタノール中に溶解させ、その溶液を添加し、そして該混合物を 8 5 ° で 2 時間加熱する。溶剤を除去した後に、残留物を水とジクロロメタンとの混合物中に溶解させる。相分離と、水層のジクロロメタンによる数回の再抽出と、合した有機相の硫酸ナトリウムでの乾燥と、クロマトグラフィーによる精製との後に、6 5 4 m g の表題化合物が得られる。

【 0 2 2 8 】

B 8 . 酢酸 (1 S R , 3 R S , 4 R S) - 3 - アミノ - 4 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - シクロヘキシルエステル

3 . 0 g (7 . 3 6 ミリモル) の酢酸 (1 S R , 3 R S , 4 R S) - 3 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - シクロヘキシルエステル (化合物 C 8) を、ジオキサン中 4 M の H C l 6 m l 中に溶解させ、そして 3 0 分間攪拌する。溶剤を除去した後に、残留物をジクロロメタン中に溶解させ、そして 2 5 m l の N a H C O ₃ 飽和溶液を慎重に添加する。相分離、水相の再抽出及び合した有機層を乾燥 (N a ₂ S O ₄) させた後に、溶剤を除去することで、2 . 2 5 g の表題化合物が得られる。

【 0 2 2 9 】

E F : C 1 7 H 2 5 N O 4 ; M W : 3 0 7 . 3 9

M S : 3 0 8 . 1 (M H ⁺)

B 9 . 酢酸 (1 S R , 3 R S , 4 R S) - 3 - アミノ - 4 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - シクロヘキシルエステル

表題化合物は、化合物 C 9 から、化合物 B 8 について記載したのと同様にして得ることができる。

【 0 2 3 0 】

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

10

20

30

40

50

以下に挙げる化合物 D 1 から出発して、表題化合物は、実施例 C 2 と同様の手順に従って得られる。

【0231】

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

10 . 18 g の (1 R S , 3 R S , 4 R S) - 3 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 - ニトロシクロヘキサノール (化合物 D 2) を、100 ml の無水酢酸中に溶解させ、そして該溶液を 100 に 1 ~ 2 時間かけて加熱する。溶剤を除去した後に、残留物をシリカゲル上で石油エーテル / 酢酸エチルの 2 / 1 の比の混合物を用いてクロマトグラフィーを行う。相応の溶出フラクションを濃縮することで、10 . 37 g (理論値の 89 %) の表題化合物が油状物として得られる。

10

【0232】

R f = 0 . 32 (石油エーテル / 酢酸エチル = 2 / 1)

以下に記載の出発化合物から出発して、実施例 C 2 と同様の手順に従って以下の化合物が得られる：

C 3 . 酢酸 (1 R S , 3 R S , 4 R S) - 3 - [4 - (1 , 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - シクロヘキシルエステル

C 4 . 酢酸 (1 R S , 3 R S , 4 R S) - 3 - [3 - (1 , 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 4 - メトキシ - フェニル] - シクロヘキシルエステル

C 5 . 酢酸 (1 R S , 3 R S , 4 R S) - 3 - [3 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 4 - メトキシ - フェニル] - 4 - ニトロシクロヘキシルエステル

20

C 6 . (1 R S , 3 R S , 4 R S) - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - 4 - { [1 - (3 - シアノ - フェニル) - メタノイル] - アミノ } - シクロヘキシルエステル

酢酸 (1 R S , 3 R S , 4 R S) - 4 - アミノ - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - シクロヘキシルエステル (化合物 B 1) 及び m - シアノ安息香酸から出発して、表題化合物は実施例 A 1 と同様の手順に従って得られる。

【0233】

C 7 . (1 R S , 3 R S , 4 R S) - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - 4 - { [1 - (4 - シアノ - フェニル) - メタノイル] - アミノ } - シクロヘキシルエステル

30

酢酸 (1 R S , 3 R S , 4 R S) - 4 - アミノ - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - シクロヘキシルエステル (化合物 B 1) 及び p - シアノ安息香酸から出発して、表題化合物は実施例 A 1 と同様の手順に従って得られる。

【0234】

C 8 . 酢酸 (1 S R , 3 R S , 4 R S) - 3 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - シクロヘキシルエステル

22 . 64 g (65 ミリモル) の [(1 R S , 6 R S) - 6 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - シクロヘキセ - 3 - エニル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル (化合物 D 6) を、180 ml の THF 中に溶解させ、そして 50 ml の B H ₃ (THF 中 1 M の溶液) を滴加する (30 分) 。 2 時間攪拌した後に、該混合物を氷浴を用いて冷却させ、そして 30 ml の H ₂ O ₂ (30 %) 及び 60 ml の水性 NaOH (3 M) を添加する。該混合物を室温で 30 時間にわたって攪拌する。400 ml の水及び 200 ml のジクロロメタンを添加する。相分離、水相の再抽出及び合した有機層の乾燥 (Na ₂ S O ₄) の後に、溶剤を除去し、粗生成物 (23 . 42 g 、 2 種の上述のレジオ異性体の混合物、表題化合物が優勢で ~ 2 : 1) を更なる精製をせずに直接用いる。次いで前記の粗製材料を 50 ml のピリジン中に溶解させる。50 mg の 4 - ジメチルアミノピリジン及び 60 ml の無水酢酸を添加し、そして該混合物を 100 で 90 分にわたって攪拌する。溶剤及び無水酢酸を除去する (飽和 NaHCO ₃ 飽和溶液) 。クロマトグラフィーによる精製によって、9 . 4 g の表題化合物が無色のフォームとして得られる。

40

50

【0235】

EF : C₂₂H₃₃NO₆ ; MW : 407.51

MS : 308.1 (MH⁺ - Boc)、407.8 (MH⁺)、430.1 (Mna⁺)

C9. 酢酸(1SR, 3RS, 4RS) - 3 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - (3, 4 - ジメトキシ - フェニル) - シクロヘキシルエステル

表題化合物は、化合物D7から、化合物D7について記載したのと同様にして得ることができる。

【0236】

D1. (1RS, 3RS, 4RS) - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - 4 - ニトロシクロヘキサノール 10

以下に挙げる化合物E1から出発して、表題化合物は、実施例D2と同様の手順に従って得られる。

【0237】

D2. (1RS, 3RS, 4RS) - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4 - ニトロシクロヘキサノール

10gの(1RS, 3RS, 4SR) - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4 - ニトロシクロヘキサノール(化合物E2)を170mlの無水1, 2 - ジメトキシエタン中に溶解させる。メタノール中のナトリウムメタノレートの14.3mlの30%溶液を滴加する。添加が完了したら、攪拌を10分間にわたり継続し、そして85%のリン酸及びメタノールからなる混合物を添加してpH1にする。炭酸水素カリウムの飽和溶液を添加することによって、得られた懸濁液を中和させる。該混合物を水及びジクロロメタンで希釈し、有機層を分離し、そしてジクロロメタンで抽出する。溶剤を減圧下で除去して、表題化合物が淡黄色の油状物として得られ、これは結晶化する。該表題化合物は更なる精製なくして後続工程に使用される。Rf = 0.29 (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 1) 20

融点 : 126 ~ 127

以下に記載の適当な出発化合物から出発して、実施例D2と同様の手順に従って以下の化合物が得られる :

D3. (1RS, 3RS, 4RS) - 3 - [4 - (1, 1 - ジフルオロメトキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - 4 - ニトロシクロヘキサノール 30

D4. (1RS, 3RS, 4RS) - 3 - [3 - (1, 1 - ジフルオロメトキシ) - 4 - メトキシ - フェニル] - 4 - ニトロシクロヘキサノール

D5. (1RS, 3RS, 4RS) - 3 - [3 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 4 - メトキシ - フェニル] - 4 - ニトロシクロヘキサノール

D6. [(1RS, 6RS) - 6 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - シクロヘキセ - 3 - エニル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル

(1RS, 6RS) - 6 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - シクロヘキセ - 3 - エニルアミン(化合物E6)から出発して、表題化合物が化合物D7について記載されたのと同様にして得られる。

【0238】

EF : C₂₀H₂₉NO₄ ; MW : 347.46

MS : 370.1 (Mna⁺)

D7. [(1RS, 6RS) - 6 - (3, 4 - ジメトキシ - フェニル) - シクロヘキセ - 3 - エニル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル 40

15.18g(65.06ミリモル)の(±) - シス - 6 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - シクロヘキセ - 3 - エニルアミン(化合物E7)及び14.21g(65.11ミリモル)のBoc₂Oを、ジクロロメタン中で2.5時間にわたり攪拌し、次いで溶剤を除去し、そして残留物を酢酸エチル / n - ヘプタンから結晶化させて、19.1gの表題化合物が得られる。

【0239】

EF : C₁₉H₂₇NO₄ ; MW : 333 . 43

MS : 334 . 2 (MH⁺)

E1 . (1RS, 3RS, 4SR) - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - 4 - ニトロシクロヘキサノール

以下に挙げる化合物 F1 から出発して、表題化合物は、実施例 E2 と同様の手順に従って得られる。

【0240】

E2 . (1RS, 3RS, 4SR) - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4 - ニトロシクロヘキサノール

窒素雰囲気下に、16.76 g の (3RS, 4SR) - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4 - ニトロシクロヘキサノン (化合物 F2) を 300 ml のテトラヒドロフラン中に溶解させ、該溶液を -78 に冷却し、そしてテトラヒドロフラン中のトリ - s - ブチルホウ水素化カリウムの 1 M の溶液 75 ml を滴加する。更に 1 時間攪拌した後に、30% の過酸化水素溶液とリン酸緩衝溶液からなる混合物を添加する。攪拌を更に 10 分間にわたり継続し、該反応混合物を 400 ml の酢酸エチルで希釈し、そして水層を酢酸エチルで抽出し、合した有機相を濃縮して、フォームが得られ、これをシリカゲル上で石油エーテル / 酢酸エチルの 1 / 1 の比の混合物を用いてクロマトグラフィーにより精製し、10.18 g (理論値の 60%) の表題化合物が得られる。

【0241】

EF : C₁₄H₁₉NO₅ ; MW : 281 . 31

MS : 299 . 1 (MH⁺)

Rf = 0.29 (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 1)

融点 : 139 ~ 141

以下に記載の適当な出発化合物から出発して、実施例 E2 と同様の手順に従って以下の化合物が得られる：

E3 . (1RS, 3RS, 4SR) - 3 - [4 - (1, 1 - ジフルオロメトキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - 4 - ニトロシクロヘキサノール

E4 . (1RS, 3RS, 4SR) - 3 - [3 - (1, 1 - ジフルオロメトキシ) - 4 - メトキシ - フェニル] - 4 - ニトロシクロヘキサノール

E5 . (1RS, 3RS, 4SR) - 3 - [3 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 4 - メトキシ - フェニル] - 4 - ニトロシクロヘキサノール

E6 . (1RS, 6RS) - 6 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - シクロヘキセ - 3 - エニルアミン

2 - エトキシ - 1 - メトキシ - 4 - ((1RS, 6RS) - 6 - ニトロ - シクロヘキセ - 3 - エニル) - ベンゼン (化合物 F6) から出発して、表題化合物が化合物 E7 について記載されたのと同様にして得られる。

【0242】

E7 . (±) - シス - 6 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - シクロヘキセ - 3 - エニルアミン

40 g の (±) - シス - 1, 2 - ジメトキシ - 4 - (2 - ニトロシクロヘキセ - 4 - エニル) ベンゼン (化合物 F7) を 400 ml のエタノール中に溶解させ、そして 40 g の亜鉛粉末を添加する。沸点温度にまで加熱した後に、65 ml の氷酢酸を滴加する。次いで反応混合物を濾過し、そして濃縮させる。残留物を希塩酸中に再溶解させ、そしてトルエンで抽出する。水層を 6 N の水酸化ナトリウム溶液を用いてアルカリ性化し、そしてトルエンで数回抽出する。アルカリ性抽出の合した有機相を硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、そして濃縮させる。残留物をシリカゲル上でクロマトグラフィーする。11.5 g の表題化合物が得られる。

【0243】

F1 . (3RS, 4SR) - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - 4 - ニトロシクロヘキサノン

以下に挙げる化合物 G 1 から出発して、表題化合物は、実施例 F 2 と同様の手順に従って得られる。

【0244】

F 2 . (3 R S , 4 S R) - 3 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 - ニトロシクロヘキサノン

90.0 g の 3 , 4 - ジメトキシ - ニトロスチレン (化合物 G 2) 、 90 ml の 2 - トリメチルシリルオキシ - 1 , 3 - ブタジエン及び 180 ml の無水トルエンをオートクレーブ中に入れ、そこで該混合物を 140 で 2 日間攪拌し、それから冷却させる。1000 ml の酢酸エチルを添加した後に、300 ml の 2 N の塩酸溶液を攪拌しながら滴加する。相分離を行い、水層をジクロロメタンで 3 回抽出する。合した有機抽出物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして溶剤を減圧下で除去して、150 g の粗製表題化合物が得られる。更に精製をシリカゲル上で石油エーテル / 酢酸エチルの 1 / 1 の混合物を溶出剤として用いてクロマトグラフィーを行って、81.5 g (理論値の 67%) の純粋な表題化合物が得られる。

【0245】

EF : C₁₄H₁₇NO₅ ; MW : 279.30

MS : 279 (M⁺) 、 297.1 (MNH₄⁺)

Rf = 0.47 (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 1)

融点 : 147 ~ 148

以下に記載の適当な出発化合物から出発して、実施例 F 2 と同様の手順に従って以下の化合物が得られる：

F 3 . (3 R S , 4 S R) - 3 - [4 - (1 , 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - 4 - ニトロシクロヘキサノン

F 4 . (3 R S , 4 S R) - 3 - [3 - (1 , 1 - ジフルオロ - メトキシ) - 4 - メトキシ - フェニル] - 4 - ニトロシクロヘキサノン

F 5 . (3 R S , 4 S R) - 3 - [3 - (2 , 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 4 - メトキシ - フェニル] - 4 - ニトロシクロヘキサノン

F 6 . 2 - エトキシ - 1 - メトキシ - 4 - ((1 R S , 6 R S) - 6 - ニトロ - シクロヘキセ - 3 - エニル) - ベンゼン

2 - エトキシ - 1 - メトキシ - 4 - ((1 R S , 6 S R) - 6 - ニトロ - シクロヘキセ - 3 - エニル) - ベンゼン (化合物 G 6) から出発して、表題化合物が化合物 F 7 について記載されたのと同様にして得られる。

【0246】

F 7 . (±) - シス - 1 , 2 - ジメトキシ - 4 - (2 - ニトロシクロヘキセ - 4 - エニル) ベンゼン

10.0 g の (±) - トランス - 1 , 2 - ジメトキシ - 4 - (2 - ニトロシクロヘキセ - 4 - エニル) ベンゼン (化合物 I 1) 及び 20.0 g の水酸化カリウムを 150 ml のエタノール及び 35 ml のジメチルホルムアミド中に溶解させる。60 ml のエタノール中の 17.5 ml の濃硫酸の溶液を次いで、初期温度が 4 を超過しないように滴加する。1 時間攪拌した後に、該混合物を 1 l の氷水に添加し、沈殿物を吸引濾過し、水で洗浄し、そして乾燥させ、粗生成物をエタノール中で再結晶させる。8.6 g の表題化合物 (融点 82.5 ~ 84) が得られる。

【0247】

G 1 . 3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル - ニトロスチレン

当該技術分野で知られる化合物から出発して、表題化合物は、実施例 G 2 と同様の手順に従って得られる：

G 2 . 3 , 4 - ジメトキシ - ニトロスチレン

207.0 g の 3 , 4 - ジメトキシベンズアルデヒド、100.0 g の酢酸アンモニウム及び 125 ml のニトロメタンを 1.0 l の氷酢酸中で 3 ~ 4 時間にわたり沸騰するまで加熱する。氷浴中で冷却した後に、沈殿物を吸引濾過し、氷酢酸及び石油エーテルです

10

20

30

40

50

すぎ、そして乾燥させる。融点：140～141 収量：179.0 g

当該技術分野で知られる又は公知の方法に従って、例えばWO95/01338号に記載されるように又はそれと類似又は同様のようにして得ることができる出発化合物から出発して、以下の化合物は、実施例G2と同様の手法に従って得られる：

G3. 4 - (1, 1 - ジフルオロメトキシ) - 3 - メトキシ - ニトロステレン

G4. 3 - (1, 1 - ジフルオロメトキシ) - 4 - メトキシ - ニトロステレン

G5. 3 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 4 - メトキシ - ニトロステレン

表題化合物は、3 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 4 - メトキシ - ベンゾアルデヒド (化合物H1) から、実施例G2と同様の手法に従って得られる。

【0248】

G6. 2 - エトキシ - 1 - メトキシ - 4 - ((1RS, 6SR) - 6 - ニトロ - シクロヘキセ - 3 - エニル) - ベンゼン

3 - エトキシ - 4 - メトキシ - ニトロステレン (化合物G1) から出発して、表題化合物は化合物G7について記載されるのと同様にして得られる。

【0249】

G7. (±) - トランス - 1, 2 - ジメトキシ - 4 - (2 - ニトロシクロヘキセ - 4 - エニル) ベンゼン

50.0 g の 3, 4 - ジメトキシ - ニトロステレン (化合物G2) 及び 1.0 g (9.1ミリモル) のヒドロキノン を 200 ml の無水トルエン中に懸濁させ、そして -70 で 55.0 g (1.02モル) の液状 1, 3 - ブタジエンで処理する。該混合物を 160 で 6日間オートクレーブ中で攪拌し、次いで冷却する。幾らかの溶剤を回転蒸発器上で除去し、そして得られた沈殿物を吸引濾過し、そしてエタノール中で再結晶させる。

融点：113.5～115.5

H1. 3 - (2, 2 - ジフルオロ - エトキシ) - 4 - メトキシ - ベンゾアルデヒド

10.04 g のイソパニリン及び 15.5 g の炭酸カリウムをオートクレーブに入れる。50 ml のDMFを添加し、同様に 12.44 g の 2 - ブロモ - 1, 1 - ジフルオロエタンを添加する。オートクレーブを密閉し、60 で 20時間加熱する。次いで固体を濾過分離し、そして 120 ml のDMFで洗浄する。約 120 ml の溶剤を留去し、そして残留物を 200 ml の氷/水に注ぎ、その際、生成物が沈殿する。スラリーを 30分間攪拌した後に、生成物を濾過分離し、そして乾燥することで、13.69 g の所望の生成物が得られる。

【0250】

産業上利用性

本発明による化合物は、工業的利用を可能にする有用な薬理学的特性を有する。選択的環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ (PDE) インヒビター (特にタイプ4) として、これらは一方で気管支治療薬 (拡張拡張を原因とするが、その呼吸数又は呼吸力の増大作用をも原因とする気道障害の治療のため) として、そしてその血管拡張作用のため勃起不全の解除のために適しているが、他方では、特に疾患、特に例えば気道 (喘息予防)、皮膚、腸管、眼、CNS及び関節の炎症状態の治療のために適当であり、これらはメディエーター、例えばヒスタミン、PAF (血小板活性因子)、アラキドン酸代謝物、例えばロイコトリエン及びプロスタグランジン、サイトカイン、インターロイキン、ケモカイン、インターフェロン、インターフェロン及びインターフェロン、腫瘍壊死因子 (TNF) 又は酸素フリーラジカル及びプロテアーゼによって媒介される。本願明細書では、本発明による化合物は低い毒性、良好な腸内吸収 (高い生物学的利用能)、広い治療範囲及び重篤な副作用の不在によって特徴付けられる。

【0251】

それらのPDE阻害特性のため、本発明による化合物はヒト医学及び獣医学において療法剤として使用でき、その際、これらは、例えば以下の疾患の治療及び予防のために使用できる：種々の原因 (気管支炎、アレルギー性気管支炎、気管支喘息、肺気腫、COPD) による急性及び慢性の (特に炎症性及びアレルギー誘発性) 気道障害、皮膚病 (特に増

10

20

30

40

50

殖性、炎症性及びアレルギー性)、例えば乾癬(尋常性)、中毒性湿疹及びアレルギー接触性湿疹、アトピー性湿疹、脂漏性湿疹、単純苔癬、日焼け、肛門性器領域の痒み症、円形脱毛症、肥厚性癬痕、円板状エリテマトーデス、ろ胞性及び広範囲の膿皮症、内因性及び外因性座瘡、酒土性座瘡及び他の増殖性、炎症性及びアレルギー性の皮膚疾患、TNF及びロイコトリエンの過剰放出に基づく障害、例えば関節性の障害(リウマチ様関節炎、リウマチ様脊椎炎、変形性関節症及び他の関節の症状)、免疫系の障害(AIDS、多発性硬化症)、移植片対宿主反応、移植拒否反応、ショック症状(敗血症性ショック、エンドトキシンショック、グラム陰性菌性敗血症、トキシックショック症候群及びARDS(成人呼吸窮迫症候群))、ならびに胃腸領域における全身性炎症(クローン病及び潰瘍性大腸炎)、上部気道(咽頭、鼻)領域及び隣接領域(副鼻腔、目)でのアレルギー性及び/又は慢性の免疫不全性反応に基づく疾患、例えばアレルギー性鼻炎/アレルギー性副鼻腔炎、慢性鼻炎/慢性副鼻腔炎、アレルギー性結膜炎及び鼻ポリープ、更にはPDEインヒビターによって治療することができる心臓疾患、例えば心不全、又はPDEインヒビターの組織弛緩作用から治療することができる疾患、例えば、勃起機能不全又は腎臓結石に関連する腎臓及び尿管の痙攣。

10

【0252】

更に、本発明の化合物は、尿崩症、及び大脳の代謝抑制に関連する症状、例えば大脳老化、老年性痴呆(アルツハイマー氏病)、パーキンソン氏病又は多発拘束性痴呆に関連する記憶障害の治療に有用であり、また中枢神経系の障害、例えば、鬱病又は動脈硬化性痴呆の治療並びに認知強化のために有用である。

20

【0253】

また更に、本発明の化合物は、真性糖尿病、白血病、骨粗鬆症の治療に有用である。

【0254】

更に本発明は前記の疾患の1つ以上に罹患するヒトを含む哺乳動物の治療のための方法に関する。本方法は、治療学的に有効な、かつ薬理学的に有効かつ認容性の量の本発明による1種以上の化合物を病気の哺乳動物に投与することを特徴とする。

【0255】

更に本発明は病気、特に前記の病気の治療及び/又は予防における使用のための本発明による化合物に関する。

【0256】

また本発明は、前記の病気の治療及び/又は予防のために使用される医薬組成物の製造のための、本発明による化合物の使用に関する。

30

【0257】

また本発明は、ホスホジエステラーゼによって媒介される疾患、特にPDE4に媒介される疾患、例えば本願明細書に記載されるか、又は当業者に周知の疾患を治療するための医薬組成物の製造のための本発明による化合物の使用に関する。

【0258】

本発明はまた、本発明による化合物の、PDE4阻害活性を有する医薬組成物の製造のための使用に関する。

【0259】

更に本発明は、前記の病気の治療及び/又は予防のための、1種以上の本発明による化合物を含有する医薬組成物に関する。

40

【0260】

なおも更に、本発明は、本発明による1種以上の化合物及び製剤学的に認容性の担体を含有する組成物に関する。前記の組成物は、療法において、例えば前記の疾病の1種以上の治療、予防又は回復のために使用することができる。

【0261】

またなおも更に本発明は、PDE、特にPDE4阻害活性を有する本発明による医薬組成物に関する。

【0262】

50

更に、本発明は、包装材料及びその包装材料中に包含される医薬品からなる製品であって、該医薬品はタイプ4の環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ(PDE4)の作用に拮抗するため、PDE4に媒介される疾患の症状の改善のために治療学的に有効であり、かつ該包装材料は、該医薬品がPDE4に媒介される疾患の予防又は治療のために有用である旨を示すラベル又は添付文書を含み、かつ前記の医薬品が本発明による式Iの少なくとも1種の化合物を含有する製品に関する。包装材料、ラベル及び添付文書は、その他の点で、関連の利用性を有する医薬品のための標準的な包装材料、ラベル及び添付文書として一般に考慮されるものに対応又は類似するものである

該医薬品は、自体公知かつ当業者によく知られた方法によって製造される。医薬組成物としては、本発明による化合物(=有効化合物)はそれ自体で、又は有利には適当な医薬品助剤及び/又は賦形剤と組み合わせて、例えば錠剤、被覆錠剤、カプセル剤、タブレット剤、坐剤、パッチ剤(例えばTTS)、乳剤、懸濁剤、ゲル剤又は液剤の形で使用され、その際、有効化合物の含有率は有利には0.1~95%であり、かつ助剤及び/又は賦形剤の適当な選択によって、有効化合物に厳密に適合された、及び/又は作用の所望の開始に厳密に適合された医薬品投与形(例えば遅延放出形又は腸溶形)を達成できる。

【0263】

当業者はその専門知識により所望の医薬品製剤に適した助剤、賦形剤、担体、ビヒクル、希釈剤又はアジュバントに精通している。溶剤、ゲル形成剤、軟膏基材及び他の有効化合物の他に、賦形剤、例えば酸化防止剤、分散剤、乳化剤、保存剤、溶解剤、着色剤、錯化剤又は侵透促進剤を使用してよい。

【0264】

本発明による医薬組成物の投与は、この分野で利用できる一般的に許容される任意の様式で実施できる。好適な投与様式の実例は、例えば静脈内、経口、経鼻、非経口、局所、経皮及び直腸内の送達である。経口送達が有利である。

【0265】

呼吸管の疾患の治療のために、本発明による化合物を、有利には吸入によってエアロゾルの形で投与する；固体、液体又は混合組成のエアロゾル粒子は有利には0.5~10µm、有利には2~6µmの直径を有する。

【0266】

エアロゾルの発生は、例えば圧力駆動のジェット噴霧器又は超音波噴霧器、有利には噴射剤駆動の定量噴霧式エアロゾルによるか、又は吸入カプセルからの微粉化有効化合物の噴射剤不使用の投与によって実施できる。

【0267】

使用される吸入系に依存して、有効化合物の他に該投与形は付加的に所望の助剤、例えば噴射剤(例えば定量噴霧式エアロゾルの場合にFrigen)、界面活性剤、乳化剤、安定化剤、保存剤、フレーバー又は増量剤(例えば粉末吸入器の場合にラクトース)又は、適宜更なる有効化合物を含有する。

【0268】

吸入の目的のために、多くの装置を利用でき、それを用いて最適な粒度を有するエアロゾルを発生させ、かつ患者にできる限り正しい吸入技術を使用して投与できる。アダプタ(スパーサ、エキスパンダ)及び洋ナシ型容器(例えばNebulator(登録商標)、Volumatic(登録商標))並びに計量供給エアロゾルのための、特に粉末吸入器の場合に吹き付け噴霧(puffer spray)を放出する自動装置(Autohaler(登録商標))を使用する他に、種々の技術的解決策(例えばDiskhaler(登録商標)、Rotadisk(登録商標)、Turbohaler(登録商標)又はEP0505321号に記載される吸入器)が利用でき、それを用いて有効化合物の最適な投与を達成できる。

【0269】

皮膚病の治療のためには、本発明による化合物を、特に局所適用のために適当な医薬組成物の形で適用する。該医薬組成物の製造のために、本発明による化合物(=有効化合物)

10

20

30

40

50

)を有利には適当な製剤学的賦形剤と混合し、更に加工して適当な医薬品製剤を得る。適当な医薬品製剤は、例えば粉剤、乳剤、懸濁剤、スプレー剤、オイル剤、軟膏剤、脂肪軟膏剤、クリーム剤、ペースト剤、ゲル剤又は液剤である。

【0270】

本発明による医薬組成物は自体公知の方法によって製造される。有効化合物の投与は、PDEインヒビターについて慣用のオーダーで行われる。従って皮膚病の治療のための局所適用形(例えば軟膏)は有効化合物を、例えば0.1~99%の濃度で含有する。吸入による投与のための用量は慣用に1日あたり0.01~3mgである。全身治療(経口又は静脈内)の場合の慣用の用量は1日あたり0.003~3mg/kgである。別の実施態様では、吸入による投与のための用量は1日あたり0.1~3mgであり、かつ全身治療(経口又は静脈内)の場合の用量は1日あたり0.03~3mg/kgである。

10

【0271】

生物学的調査

セカンドメッセンジャーのサイクリックAMP(cAMP)は炎症細胞及び免疫応答を担う細胞の阻害に関してよく知られている。PDE4補酵素は免疫疾患の開始及び伝播に関連する細胞において広範に発現され(H Tenor and C Schudt, in "Phosphodiesterase Inhibitors", 21-40, "The Handbook of Immunopharmacology", Academic Press, 1996)、かつその阻害は細胞内cAMP濃度の増大をもたらし、従って細胞活性の阻害をもたらす(JE Souness et al., Immunopharmacology 47: 127-162, 2000)。

20

【0272】

種々の動物モデルにおけるインビボでのPDE4インヒビターの抗炎症能力が記載されている(MM Teixeira, TiPS 18: 164-170, 1997)。細胞レベルでの(インビボ)PDE4阻害の調査のために、多くの種々の前炎症反応を測定できる。例は好中性(C Schudt et al., Arch Pharmacol 344: 682-690, 1991)又は好酸性(A Hatzelmann et al., Brit J Pharmacol 114: 821-831, 1995)の顆粒球のスーパーオキシド産生であり、これはルミノールで増強される化学発光として、又は単球、マクロファージ又は樹状細胞における腫瘍壊死因子の合成として測定できる(Gantner et al., Brit J Pharmacol 121: 221-231, 1997, and Pulmonary Pharmacol Therap 12: 377-386, 1999)。更にPDE4インヒビターの免疫調節能力はサイトカイン合成又は増殖のようなT細胞応答の阻害から明らかである(DM Essayan, Biochem Pharmacol 57: 965-973, 1999)。前記の前炎症メディエーターの分泌を阻害する物質はPDE4を阻害する物質である。従って本発明による化合物によるPDE4阻害は炎症プロセス抑制の主要な指標である。

30

【0273】

PDE4活性の阻害の測定方法

PDE4B2(GB番号M97515)はM. Conti教授(スタンフォード大学、米国)の寄贈である。元のプラスミド(pCMV5)からプライマーRb9(5'-GC CAGCGTGCAATAATGAGG-3')及びRb10(5'-AGAGGGGGATTATGTATCCAC-3')を用いるPCRを介して増幅させ、そしてPCR-Bacベクター(インビトロジェン、フローニンゲン、NL)中にクローニングした。

40

【0274】

組み換えバキュロウイルスをSF9昆虫細胞で相同組み換えによって作成した。発現プラスミドを標準的プロトコール(ファーマンジェン、ハンブルク)を使用してBac-N-Blue(インビトロジェン、フローニンゲン、NL)又はBaculo-Gold DNA(ファーマンジェン、ハンブルク)と一緒に同時トランスフェクションさせた。野生型ウイルス不含の組み換えウイルス上清をプラークアッセイ法を用いて選択した。次いで、高力価のウイルス上清を3回増幅することによって製造した。PDEを、血清不含のSF900培地(ライフテクノロジーズ、ペイズリー、UK)中で1~10のMOI(感染多重度)で2x10⁶細胞/mlで感染させることによってSF21細胞中に発現させた。該細胞を28℃で48~72時間培養し、次いでこれらの細胞を1000g及び4

50

で5～10分間かけてペレット化した。

【0275】

SF21昆虫細胞を約 10^7 細胞/mlの濃度で氷冷(4℃)均質化バッファー(20 mMのTris、pH 8.2、以下のものを含有する: 140 mMのNaCl、3.8 mMのKCl、1 mMのEGTA、1 mMのMgCl₂、10 mMのβ-メルカプトエタノール、2 mMのベンズアミジン、0.4 mMのPefablock、10 μMのロイペプチン、10 μMのペプスタチンA、5 μMのトリプシンインヒビター)中で再懸濁させ、そして超音波により破碎させた。均質物を次いで1000×gで10分間遠心分離し、そして上清を引き続きの使用まで-80℃で貯蔵した(以下参照)。タンパク質含量をブラッドフォード法(BioRad、ミュンヘン)によってスタンダードとしてBSAを用いて測定した。 10

【0276】

PDE4B2活性を前記化合物によって、アマシャムバイオサイエンス(手順説明書“phosphodiesterase [3H] cAMP SPA enzyme assay, code TRKQ 7090”を参照のこと)によって提供された改変されたSPA(シンチレーション近接アッセイ)試験において、96ウェルのマイクロタイタープレート(MTP)中で実施して阻害する。試験容量は100 μlであり、これは20 mMのTrisバッファー(pH 7.4)、0.1 mgのBSA(ウシ血清アルブミン)/ml、5 mMのMg²⁺、0.5 μMのcAMP(約50000 cpmの[³H]cAMPを含む)、1 μMのそれぞれのDMSO中希釈物及び効率的な組み換えPDE(1000×g上清、上記参照)を含有し、10～20%のcAMPが 20
前記の試験条件下に変換されることを保証した。アッセイにおけるDMSOの最終濃度(1% v/v)は実質的に調査されるPDEの活性に影響を及ぼさない。37℃で5分間ブレインキュベートした後に、基質(cAMP)を添加することによって反応を開始させ、そしてアッセイ物を更に15分間インキュベートし、次いでSPAビーズ(50 μl)を添加することによって反応を停止させた。製造元の説明に従って、SPAビーズを事前に水中に再懸濁させるが、次いで水中で1:3(v/v)に希釈し、希釈された溶液も3 mMのIBMXを含有し、それによりPDE活性の完全な停止を保証した。該ビーズが沈殿した後に(>30分)、MTPの分析を市販のルミネッセンス検出装置において行う。化合物のPDE活性の阻害についての相応のIC₅₀値を濃度-作用曲線から非線形回帰によって測定する。 30

【0277】

本発明による化合物について測定された代表的な阻害値は以下の表Aからわかり、ここでは化合物の番号は実施例の番号に相当する。

【0278】

表A

PDE4活性の阻害

【0279】

【表 1】

化合物	$-\log IC_{50}$ (mol/l)
1	列記されたこれらの化合物1~8の阻害値は、 8. 13~9. 14の範囲にある。
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
12, 16 ~ 23, 33 ~ 35, 及び 37	列記されたこれらの化合物12、16~23、 33~35及び37の阻害値は、7. 43~9. 92 の範囲にある。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/050946

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D221/12 A61K31/473 C07D401/10 C07D417/10		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC /		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/42020 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK G.M.B.H., GERMANY) 20 July 2000 (2000-07-20) the whole document	1-17
Y	WO 99/05111 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK G.M.B.H., GERMANY) 4 February 1999 (1999-02-04) the whole document	6-8,10
A		1-5, 9, 11-17
P, Y	WO 2004/019944 A (ALTANA PHARMA AG; KAUTZ, ULRICH; SCHMIDT, BEATE) 11 March 2004 (2004-03-11) the whole document	6-8,10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 11 August 2005		Date of mailing of the international search report 19/08/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentplan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Fink, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/050946**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 16 and 17 are directed to a method of treatment of the human/animal body (Article 52(4) EPC), the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP2005/050946

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 0042020	A	20-07-2000	AU 774868 B2	08-07-2004
			AU 2289600 A	01-08-2000
			BG 105561 A	31-12-2001
			BR 0007527 A	04-12-2001
			CA 2359440 A1	20-07-2000
			CN 1336919 A ,C	20-02-2002
			CZ 20012248 A3	12-09-2001
			EA 3780 B1	28-08-2003
			EE 200100350 A	15-10-2002
			WO 0042020 A1	20-07-2000
			EP 1147089 A1	24-10-2001
			HR 20010578 A1	31-08-2002
			HU 0105001 A2	29-04-2002
			ID 29070 A	26-07-2001
			JP 2002534508 T	15-10-2002
			NO 20013341 A	17-09-2001
			NZ 512872 A	25-07-2003
			PL 348925 A1	17-06-2002
			SK 9802001 A3	03-12-2001
			TR 200101938 T2	21-12-2001
			UA 69436 C2	15-11-2001
			US 6476025 B1	05-11-2002
			ZA 200104864 A	15-04-2003
WO 9905111	A	04-02-1999	AT 260899 T	15-03-2004
			AU 753615 B2	24-10-2002
			AU 8977098 A	16-02-1999
			CA 2297923 A1	04-02-1999
			CZ 20000282 A3	16-08-2000
			DE 69822162 D1	08-04-2004
			DE 69822162 T2	27-01-2005
			DK 998460 T3	05-07-2004
			EE 200000033 A	16-10-2000
			WO 9905111 A1	04-02-1999
			EP 0998460 A1	10-05-2000
			ES 2217575 T3	01-11-2004
			HU 0002510 A2	28-12-2000
			JP 2001510825 T	07-08-2001
			PL 338339 A1	23-10-2000
			PT 998460 T	30-07-2004
			SI 998460 T1	31-08-2004
US 6410551 B1	25-06-2002			
WO 2004019944	A	11-03-2004	AU 2003255493 A1	19-03-2004
			CA 2495827 A1	11-03-2004
			WO 2004019944 A1	11-03-2004
			EP 1539164 A1	15-06-2005

フロントページの続き

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 11/08 (2006.01)	A 6 1 P 11/08	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 17/14 (2006.01)	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 27/16 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 15/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 13/02 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
	A 6 1 P 13/02	

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

(74) 代理人 100114890

弁理士 アインゼル・フェリックス＝ラインハルト

(74) 代理人 230100044

弁護士 ラインハルト・アインゼル

(72) 発明者 ウルリッヒ カウツ

ドイツ連邦共和国 アレンスバッハ プロフェソア - シュミダー - シュトラーセ 1 2

(72) 発明者 ベアーテ シュミット

ドイツ連邦共和国 アレンスバッハ アレンスバッハー シュトラーセ 5

(72) 発明者 ディーター フロツケルツィ

ドイツ連邦共和国 アレンスバッハ アッカーヴェーク 2 6

(72) 発明者 アルミン ハッツェルマン

ドイツ連邦共和国 コンスタンツ アルター ヴァル 3

(72) 発明者 クリストフ ツィット

ドイツ連邦共和国 コンスタンツ マイナウシュトラーセ 2 0 9 デー

(72) 発明者 ヨハネス パルズィヒ

ドイツ連邦共和国 コンスタンツ ブライヒェンヴェーク 1 1

(72)発明者 デーゲンハルト マルクス

ドイツ連邦共和国 モース オーベレ ロイテ 15

(72)発明者 ハンス-ペーター クライ

ドイツ連邦共和国 アレンスバッハ ハーフナーシュトラッセ 12

Fターム(参考) 4C034 CF01 CF03 CF10

4C063 AA01 BB06 CC25 CC29 CC41 CC47 CC52 CC58 CC62 CC67

DD17 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC27 BC38 BC42 BC50 BC60 BC62 BC69

BC71 BC73 BC82 BC85 GA07 GA09 GA10 MA01 MA04 NA14

ZA33 ZA34 ZA36 ZA59 ZA68 ZA81 ZA89 ZA92 ZA96 ZB07

ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZC20

【要約の続き】

$R_1 \sim C_4$ - アルキルであるか、又は本発明による第二の実施態様(実施態様b)においては、 R_4 は、水素又は $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、かつ R_5 は、 $-O-R_5$ であり、その際、 R_5 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、ヒドロキシ - $C_2 \sim C_4$ - アルキル、 $C_1 \sim C_7$ - アルキルカルボニル又は、完全にもしくは大部分がフッ素置換された $C_1 \sim C_4$ - アルキルであり、 R_6 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ - アルキル又は $C_1 \sim C_4$ - アルコキシであり、 R_7 は、Het 1、Het 2、Har 1、Het 3又はHar 2である化合物。