

(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2007-529464

(P2007-529464A)

(43) 公表日 平成19年10月25日(2007.10.25)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 471/04 (2006.01)</b>	C O 7 D 471/04 1 O 6 C	4 C O 6 5
<b>A61K 31/4545 (2006.01)</b>	C O 7 D 471/04 C S P	4 C O 7 6
<b>A61P 29/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4545	4 C O 8 6
<b>A61P 37/08 (2006.01)</b>	A 6 1 P 29/00	
<b>A61P 25/28 (2006.01)</b>	A 6 1 P 37/08	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 83 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2007-503306 (P2007-503306)  
 (86) (22) 出願日 平成17年3月15日 (2005.3.15)  
 (85) 翻訳文提出日 平成18年10月31日 (2006.10.31)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2005/003038  
 (87) 国際公開番号 W02005/090352  
 (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 0405893.9  
 (32) 優先日 平成16年3月16日 (2004.3.16)  
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)  
 (31) 優先権主張番号 0505214.7  
 (32) 優先日 平成17年3月14日 (2005.3.14)  
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

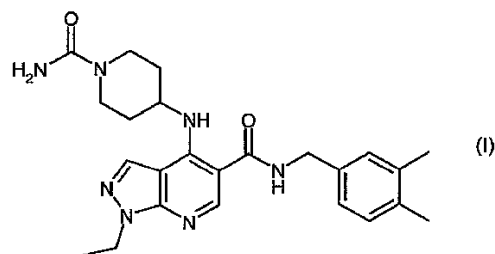
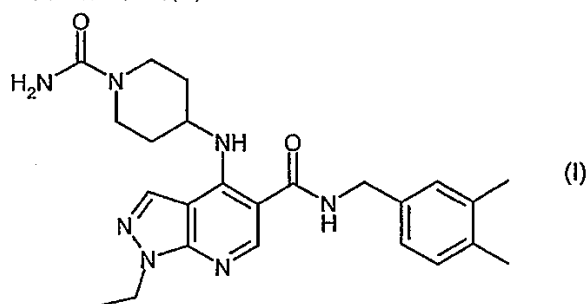
(71) 出願人 397009934  
 グラクソ グループ リミテッド  
 GLAXO GROUP LIMITED  
 イギリス ミドルセックス ユービー6  
 Oエヌエヌ グリーンフォード パークレ  
 ー アベニュー グラクソ ウェルカム  
 ハウス (番地なし)  
 Glaxo Wellcome Hous  
 e, Berkeley Avenue G  
 reenford, Middlesex  
 UB6 ONN, Great Brita  
 in  
 (74) 代理人 100091096  
 弁理士 平木 祐輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン化合物及びPDE4阻害剤としてのその使用

## (57) 【要約】

本発明は、式(I)：



を有する化合物である4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピ  
 ペリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル  
 ]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサ  
 ミドまたはその塩を提供する。本発明はまた、前記化合  
 物またはその製薬上許容される塩の、例えば哺乳動物の  
 炎症性及び/またはアレルギー性疾患、認知障害または  
 うつ病の治療及び/または予防におけるホスホジエステ  
 ラーゼタイプIV(PDE4)の阻害剤としての使用を提供する

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

4-{{1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル}アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミドまたはその塩。

## 【請求項 2】

4-{{1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル}アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミドまたはその製薬上許容される塩。

## 【請求項 3】

4-{{1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル}アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド。 10

## 【請求項 4】

製薬上許容される塩が、製薬上許容される酸付加塩を含む請求項 2 に記載の化合物または塩。

## 【請求項 5】

製薬上許容される塩が、製薬上許容される酸付加塩である請求項 2 に記載の化合物または塩。

## 【請求項 6】

製薬上許容される酸付加塩が、4-{{1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル}アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミドを pKa が 1.5 以下の製薬上許容される酸と化合させることにより形成される請求項 4 または 5 に記載の化合物または塩。 20

## 【請求項 7】

4-{{1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル}アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミドの製薬上許容される酸付加塩が、その臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩またはナフタレンスルホン酸塩からなる請求項 4 または 5 に記載の化合物または塩。

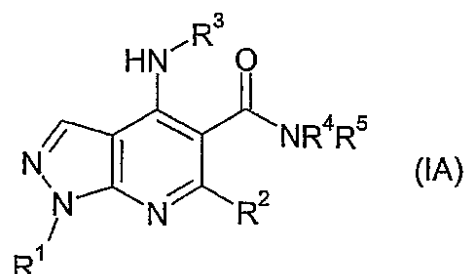
## 【請求項 8】

4-{{1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル}アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド塩酸塩。 30

## 【請求項 9】

式 (IA) :

## 【化 1】



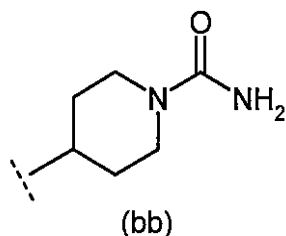
{式中

R<sup>1</sup> はエチルであり、

R<sup>2</sup> は水素原子(H)であり、

R<sup>3</sup> は環炭素上に置換基を有さない部分式(bb) :

## 【化 2】



を有するN-アミノカルボニル-ピペリジニル基であり、

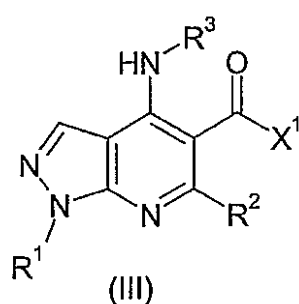
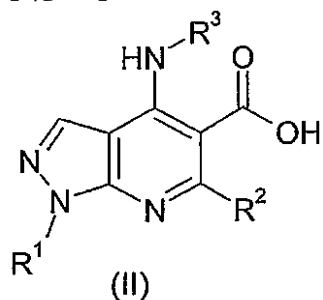
$R^4$  は水素原子(H)であり、

$R^5$  は(3,4-ジメチルフェニル)メチルである}

を有する化合物またはその塩の製造方法であって、

(a)式(II)を有する化合物を式(III)：

## 【化 3】

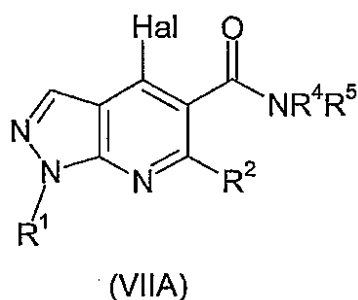


(式中、 $X^1$  はアミンで置換可能な脱離基である)

を有する活性化化合物に変換し、その後式(III)を有する活性化化合物を式 $R^4R^5NH$ を有するアミンと反応させる；または

(b)式(VIIA)：

## 【化 4】

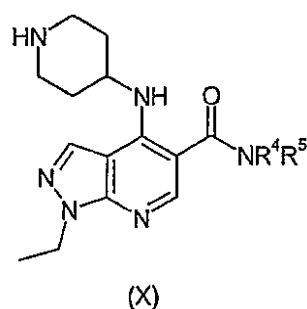


(式中、Halは塩素、臭素またはヨウ素原子である)

を有する化合物を式 $R^3NH_2$ を有するアミンまたはその塩と反応させる；または

(c)式(X)：

## 【化 5】



を有する化合物またはその塩を、式(X)を有する化合物中の(4-ピペリジニル)アミノ基を[ (1-アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ基に変換可能な尿素形成試薬と反応させる

10

20

30

40

50

;

(a)、(b)または(c)の場合、場合により式(I)を有する化合物をその塩に変換させる；

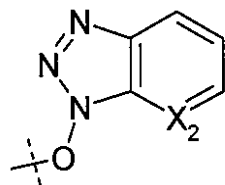
(g)式(I)を有する化合物の製薬上許容される塩の製造方法では、式(I)を有する化合物またはその塩を所望するその製薬上許容される塩に変換させる；

ことを含む前記方法。

【請求項 10】

式(III)を有する活性化化合物が酸クロリドであり、または式(III)を有する活性化化合物が脱離基 $X^1$ が、

【化 6】



$X_2 = CH$  または  $N$

10

である活性化エステルである請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

式(VIIA)中のHalが臭素原子または塩素原子である請求項 9 または 10 に記載の方法。

【請求項 12】

ステップ(c)における尿素形成試薬がトリメチルシリルイソシアネートである請求項 9、10 または 11 に記載の方法。

20

【請求項 13】

哺乳動物(例えば、ヒト)における活性治療用物質として使用するための4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミドまたはその製薬上許容される塩。

【請求項 14】

哺乳動物(例えば、ヒト)における炎症性及び/またはアレルギー性疾患、認知障害またはうつ病の治療及び/または予防に使用するための請求項 13 に記載の化合物または塩。

【請求項 15】

ヒトにおけるアトピー性皮膚炎の治療及び/または予防に使用するための請求項 13 に記載の化合物または塩。

30

【請求項 16】

ヒトにおけるアトピー性皮膚炎の治療及び/または予防において外部局所投与により使用するための請求項 13 に記載の化合物または塩。

【請求項 17】

哺乳動物(例えば、ヒト)における炎症性及び/またはアレルギー性疾患、認知障害またはうつ病の治療及び/または予防するための薬剤の製造における4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミドまたはその製薬上許容される塩の使用。

【請求項 18】

薬剤が哺乳動物(例えば、ヒト)における慢性閉塞性肺疾患(COPD)、喘息、関節リウマチ、アレルギー性鼻炎、乾せんまたはアトピー性皮膚炎の治療及び/または予防用である請求項 17 に記載の使用。

40

【請求項 19】

薬剤が哺乳動物におけるアトピー性皮膚炎の治療及び/または予防用である請求項 17 に記載の使用。

【請求項 20】

哺乳動物がヒトである請求項 19 に記載の使用。

【請求項 21】

薬剤が哺乳動物に対する外部局所投与用である請求項 19 または 20 に記載の使用。

50

## 【請求項 2 2】

治療及び／または予防を要する哺乳動物(例えば、ヒト)に対して治療有効量の4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミドまたはその製薬上許容される塩を投与することを含む前記哺乳動物における炎症性及び／またはアレルギー性疾患、認知障害またはうつ病の治療及び／または予防方法。

## 【請求項 2 3】

治療及び／または予防を要する哺乳動物に対して治療有効量の4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミドまたはその製薬上許容される塩を投与することを含む前記哺乳動物におけるアトピー性皮膚炎の治療及び／または予防方法。 10

## 【請求項 2 4】

治療及び／または予防を要するヒトに対して治療有効量の4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミドまたはその製薬上許容される塩を投与することを含む前記ヒトにおけるアトピー性皮膚炎の治療及び／または予防方法。

## 【請求項 2 5】

哺乳動物(例えば、ヒト)に対して化合物または塩を外部局所投与することを含む請求項 2 3 または 2 4 に記載の方法。

## 【請求項 2 6】

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミドまたはその製薬上許容される塩及び1つ以上の製薬上許容される担体及び／または賦形剤を含む医薬組成物。 20

## 【請求項 2 7】

ヒトに対する外部局所投与に適している請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 2 8】

4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミドまたはその製薬上許容される塩が組成物の0.1～3重量%(w/w)で存在している請求項 2 7 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 2 9】

0.1～3%w/wで存在する4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミドまたはその製薬上許容される塩； 30

25～99%w/wで存在する油相(油性軟膏基剤)；

0.5～10%w/wの総量で存在する1つ以上の界面活性剤；及び

0.5～50%w/wの総量で存在する皮膚浸透エンハンサーとして作用する1つ以上の物質；を含む軟膏剤である請求項 2 7 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 3 0】

0.2～1.5%w/wで存在する4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミドまたはその製薬上許容される塩； 40

45～75%w/wで存在する白色ワセリン及び2.5～15%w/wで存在する鉱油を含み、50～80%w/wで存在する油相(油性軟膏基剤)；

3～10%w/wの総量で存在する1つ以上の界面活性剤；及び

5～50%w/wの総量で存在し、可溶化剤及び皮膚浸透エンハンサーの両方として作用する1つ以上の親水性物質；

を含む軟膏剤であって、軟膏剤組成物中の油相(油性軟膏基剤)及び親水性可溶化剤／浸透エンハンサー相が軟膏エマルジョンを形成すべく乳化されている請求項 2 9 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 3 1】

0.1～3%w/wで存在する4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミドまたはその製薬上許容される塩；

25%～85%w/wで存在する油相(油性軟膏基剤)；

2～30%w/wで存在する水；

0.5～12%w/wの総量で存在する1つ以上の界面活性剤；及び

0.5～50%w/wの総量で存在する皮膚浸透エンハンサーとして作用する1つ以上の物質；  
を含む油中水型クリーム剤である請求項27に記載の医薬組成物。

【請求項32】

0.2～1.5%w/wで存在する4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミドまたはその製薬上許容される塩；

30～65%w/wで存在する白色ワセリン及び2.5～15%w/wで存在する鉱油を含み、35～70%w/wで存在する油相(油性軟膏基剤)；

5～25%w/wで存在する水；

3～10%w/wの総量で存在する1つ以上の界面活性剤；及び

5～50%w/wの総量で存在し、可溶化剤及び皮膚浸透エンハンサーの両方として作用する1つ以上の親水性物質；  
を含む油中水型クリームエマルジョンである請求項31に記載の医薬組成物。

【請求項33】

0.1～3%w/wで存在する4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミドまたはその製薬上許容される塩；

1つ以上の皮膚軟化薬として作用し得る成分を含有し、20～60%w/wで存在する油相(油性軟膏基剤)；

15～75%w/wで存在する水；

0.5～12%w/wの総量で存在する1つ以上の界面活性剤；及び

0.5～50%w/wの総量で存在する皮膚浸透エンハンサーとして作用する1つ以上の物質；  
を含む水中油型クリーム剤である請求項27に記載の医薬組成物。

【請求項34】

0.2～1.5%w/wで存在する4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミドまたはその製薬上許容される塩；

1つ以上の皮膚軟化薬として作用し得る成分を含有し、30～55%w/wで存在する油相(油性軟膏基剤)；

15～50%w/wで存在する水；

3～10%w/wの総量で存在する1つ以上の界面活性剤；及び

5～50%w/wの総量で存在し、可溶化剤及び皮膚浸透エンハンサーの両方として作用する1つ以上の親水性物質；

を含み、油相が20～45%w/wで存在する鉱油及び/または5～25%w/wで存在する微結晶ワックス及び/または0.5～10%w/wで存在するシリコーン(例えば、ジメチコン)を含む水中油型クリームエマルジョンである請求項33に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ピラゾロ[3,4-b]ピリジン化合物またはその塩、その製造方法、前記方法において使用可能な中間体、及び前記化合物または塩を含有する医薬組成物に関する。本発明はまた、ピラゾロ[3,4-b]ピリジン化合物またはその塩の、治療における、例えばホスホジエステラーゼタイプIV(PDE4)の阻害剤として及び/または慢性閉塞性肺疾患(COPD)、喘息、関節リウマチ、アレルギー性鼻炎、乾せんまたはアトピー性皮膚炎のような炎症性

10

20

30

40

50

及び／またはアレルギー性疾患を治療及び／または予防するための使用に関する。本発明は特に、哺乳動物(例えば、ヒト)におけるアトピー性皮膚炎の治療及び／または予防における前記化合物または塩の外部局所使用(例えば、皮膚外用)に関する。

# 【背景技術】

## 【0002】

米国特許第3,979,399号明細書、米国特許第3,840,546号明細書及び米国特許第3,966,746号明細書(E.R.Squibb & Sons)は、4-アミノ基 $NR_3R_4$ が非環式アミノ基(ここで、 $R_3$ 及び $R_4$ の各々は水素、低級アルキル(例：ブチル)、フェニル等であり得る)であり得るかまたは $NR_3R_4$ が3～6員ヘテロ環基(例：ピロリジノ、ピペリジノ及びピペラジノ)であり得るピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミドの開示している。この化合物は、精神安定剤、鎮痛剤や降圧剤として有用な中枢神経系抑制薬として開示されている。

10

## 【0003】

米国特許第3,925,388号明細書、米国特許第3,856,799号明細書、米国特許第3,833,594号明細書及び米国特許第3,755,340号明細書(E.R.Squibb & Sons)は、ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸及びエステルの4-アミノ誘導体を開示している。この4-アミノ基 $NR_3R_4$ は非環式アミノ基(ここで、 $R_3$ 及び $R_4$ の各々は水素、低級アルキル(例：ブチル)、フェニル等であり得る)であり得るかまたは $NR_3R_4$ が追加窒素が存在する5～6員ヘテロ環基(例：ピロリジノ、ピペリジノ、ピラゾリル、ピリミジニル、ピリダジニルまたはピペラジニル)であり得る。この化合物は、精神安定剤またはトランクライザーとして有用な中枢神経系抑制薬であり、抗炎症性及び鎮痛性を有すると記載されている。この化合物は、アデノシン-3',5'-環状モノホスフェートの細胞内濃度を高め、喘息の症状を軽減させることが記載されている。

20

## 【0004】

H. Hoehn et al., J. Heterocycl. Chem., 1972, 9(2), 235-253は、4-ヒドロキシ、4-クロロ、4-アルコキシ、4-ヒドラジノ及び4-アミノ置換基を有する一連の1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸誘導体を開示している。4-(n-ブチルアミノ)-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチルがここに開示されている。この化合物がカルタゾラートである。

## 【0005】

化合物トラカゾラート、すなわち4-(n-ブチルアミノ)-1-エチル-6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチルは抗不安薬として公知である(例えば、J. B. Patel et al., Eur. J. Pharmacol., 1982, 78, 323参照)。他の1-置換4-( $NH_2$ または $NH$ -アルキル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エステル及びアミドはT. M. Bare et al., J. Med. Chem., 1989, 32, 2561-2573に有力な抗不安薬として開示されている。

30

## 【0006】

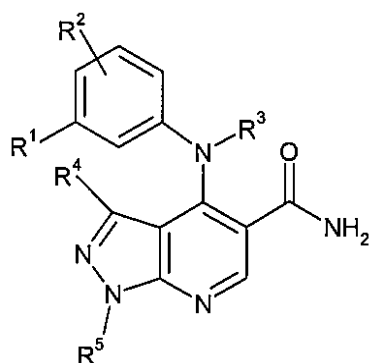
CA 1003419、CH 553 799及びT. Denzel, Archiv der Pharmazie, 1974, 307(3), 177-186は、1位が未置換である4,5-ジ置換1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンを開示している。

## 【0007】

2002年1月23日に公開された特開2002-20386号公報(小野薬品工業(株))は、下記式：

## 【化1】

40



特開2002-20386号公報  
(小野薬品工業)

50

## 【0008】

[式中、

$R^1$  は、1)基-OR<sup>6</sup>、2)基-SR<sup>7</sup>、3)C<sub>2-8</sub>アルキニル基、4)ニトロ基、5)シアノ基、6)ヒドロキシ基またはC<sub>1-8</sub>アルコキシ基で置換されたC<sub>1-8</sub>アルキル基、7)フェニル基、8)基-C(O)R<sup>8</sup>、9)基-SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、10)基-NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、11)基-NR<sup>13</sup>C(O)R<sup>14</sup>、または12)基-CH=NR<sup>15</sup>を示し；

$R^6$  及び  $R^7$  は、i)水素原子、ii)C<sub>1-8</sub>アルキル基、iii)C<sub>1-8</sub>アルコキシ基で置換されたC<sub>1-8</sub>アルキル基、iv)トリハロメチル基、v)C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、vi)フェニル基で置換されたC<sub>1-8</sub>アルキル基、またはvii)1~4個の窒素原子、1~3個の酸素原子及び/または1~3個の硫黄原子を含有する3~15員一環式、二環式または三環式ヘテロ環を示し；

10

$R^2$  は、1)水素原子または2)C<sub>1-8</sub>アルコキシ基を示し；

$R^3$  は、1)水素原子または2)C<sub>1-8</sub>アルキル基を示し；

$R^4$  は、1)水素原子、2)C<sub>1-8</sub>アルキル基、3)C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、4)C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基で置換されたC<sub>1-8</sub>アルキル基、5)1~3個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、または6)1~4個の窒素原子、1~3個の酸素原子及び/または1~3個の硫黄原子を含有する3~15員一環式、二環式または三環式ヘテロ環を示し；

$R^5$  は、1)水素原子、2)C<sub>1-8</sub>アルキル基、3)C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、4)C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基で置換されたC<sub>1-8</sub>アルキル基、または5)1~3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基を表す]

を有するピラゾロピリジン化合物を開示している。基 $R^3$ において水素原子が好ましい。基 $R^4$ においてメチル、エチル、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチルが好ましい。特開2002-20386号公報の化合物は、PDE4阻害活性を有し、炎症性疾患及び多くの他の疾患の予防及び/または治療において有用であると記載されている。

20

## 【0009】

特開2002-20386号公報に開示されている化合物中の置換基に類似または同一の5-C(O)NH<sub>2</sub>置換基を有する1,3-ジメチル-4-(アリアルアミノ)-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンについて、小野薬品工業の著者らはH.Ochiai et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 5th January 2004 issue, vol. 14(1), pp. 29-32 (2003年12月4日以前にジャーナル「articles in press」のウェブバージョンから入手可能)において経口的に活性なPDE4阻害剤と開示していた。経口的に活性なPDE4阻害剤としての前記化合物及び類似化合物に関する論文全文は、H. Ochiai et al., Bioorg. Med. Chem., 2004, 12(15), 4089-4100(2004年6月20日にオンライン上で入手可能であったと述べられている)及びH.Ochiai et al., Chem. Pharm. Bull., 2004, 52(9), 1098-1104(2004年6月15日にオンライン上で発表されたと述べられている)である。

30

## 【0010】

欧州特許出願公開第0076035号明細書(ICI Americas)は、ピラゾロ[3,4-b]ピリジン誘導体を不安及び緊張状態を鎮静するためのトランクライザーまたは精神安定剤として有用な中枢神経系抑制薬として開示している。

## 【0011】

J. W. Daly et al., Med. Chem. Res., 1994, 4, 293-306及びD. Shi et al., Drug Development Research, 1997, 42, 41-56は、4-シクロペンチルアミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチルを含めた一連の4-(アミノ)置換1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸誘導体並びにA<sub>1</sub>-及びA<sub>2A</sub>-アデノシン受容体でのそのアフィニティー及びアンタゴニスト活性を開示しており、後者の論文はGABA<sub>A</sub>-受容体チャネルの各種結合部位でのアフィニティーを開示している。S. Schenone et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2001, 11, 2529-2531及びF. Bondavalli et al., J. Med. Chem., 2002, vol. 45, 4875-4887(22号、2002年10月24日発行、ウェブ上では2000年9月24日に発表されたとされている)は、A<sub>1</sub>-アデノシン受容体リガンドとして一連の4-アミノ-1-(2-クロロ-2-フェニルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステルを開示している。

40

50



## 【 0 0 1 2 】

国際公開第02/060900号パンフレットは、アレルギー性、炎症性または自己免疫性疾患または病気の治療用MCP-1アンタゴニストとして、5置換基として-C(0)-NR<sup>4</sup>-C(0)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>を有し、場合により1位、3位、4位及び/または6位が置換されているイソキサゾロ[5,4-b]ピリジン及び1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(ピラゾロ[5,4-b]ピリジンとも称される)を含めた一連の-C(0)-NR<sup>4</sup>-C(0)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>置換基を有する二環式ヘテロ環式化合物を開示しているようである。国際公開第02/060900号パンフレットには、-C(0)-NR<sup>4</sup>-C(0)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>置換基の代わりに-C(0)NH<sub>2</sub>置換基を有する二環式ヘテロ環式化合物が-C(0)-NR<sup>4</sup>-C(0)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>置換化合物の合成における中間体として開示されていると言われている。類似のMCP-1アンタゴニストについては国際公開第02/081463号パンフレットも参照されたい。

10

## 【 0 0 1 3 】

国際公開第00/15222号パンフレット(Bristol-Myers Squibb)は、特に環系の5位にC(0)-X<sub>1</sub>基、4位に基E<sub>1</sub>を有するピラゾロ[3,4-b]ピリジンを開示している。特に、X<sub>1</sub>は例えば-O R<sub>9</sub>、-N(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>)または-N(R<sub>5</sub>)(-A<sub>2</sub>-R<sub>2</sub>)であり、E<sub>1</sub>は例えば-NH-A<sub>1</sub>-シクロアルキル、-NH-A<sub>1</sub>-置換シクロアルキルまたは-NH-A<sub>1</sub>-ヘテロシクロ(ここで、A<sub>1</sub>は1~10個の炭素原子を有するアルキレンまたは置換アルキレン架橋であり、A<sub>2</sub>は例えば直接結合、または1~10個の炭素原子を有するアルキレンまたは置換アルキレン架橋である)であり得る。この化合物は、cGMPホスホジエステラーゼ、特にPDEタイプVの阻害剤として、各種のcGMP関連状態(例えば、勃起不全)の治療において有用であると開示されている。ピラゾロ[3,4-b]ピリジン環系の4位の-NH-に直接結合してシクロアルキルまたはヘテロシクロ基を有する及び/またはPDE4阻害活性を有する化合物は国際公開第00/15222号パンフレットに開示されていないようである。

20

## 【 0 0 1 4 】

G. Yu et al., J. Med. Chem., 2001, 44, 1025-1027は、幾つかの4-[(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ]-ピラゾロピリジン-5-カルボキサミドを選択的PDE5阻害剤として開示している。

## 【 0 0 1 5 】

2004年9月21日以前にオンライン上で発表されていたと考えられるH. de Mello, A. Echevarria et al., J. Med. Chem., 2004, 47(22), 5427-5432は、4-アニリノ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン5-カルボン酸3-メチルまたは3-フェニルエステルを有力な抗リーシュマニア薬として開示している。

30

## 【 0 0 1 6 】

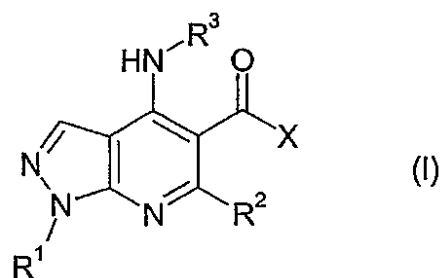
2003年12月19日にGlaxo Group Limitedの名前で出願され、2004年7月8日に国際公開第2004/056823号パンフレットとして公開された係属中の特許出願PCT/EP2003/014867号は、4-NR<sup>3</sup>R<sup>3a</sup>基(R<sup>3a</sup>は好ましくはHである)及びピラゾロ[3,4-b]ピリジンの5位に基Het(ここで、Hetは通常5員で場合により置換されているヘテロアリアル基である)を有するピラゾロ[3,4-b]ピリジン化合物または塩を開示し、特許請求している。PCT/EP2003/014867号(国際公開第2004/056823号パンフレット)は、前記化合物のPDE4阻害剤として、特にCOPD、喘息またはアレルギー性鼻炎の治療及び/または予防のための使用も開示している。

## 【 0 0 1 7 】

2003年9月12日にGlaxo Group Limitedの名前で出願され、2004年3月25日に国際公開第2004/024728号パンフレットとして公開された係属中の特許出願PCT/EP03/11814号は、式(1)：

40

## 【化2】



## 【0018】

10

[式中、

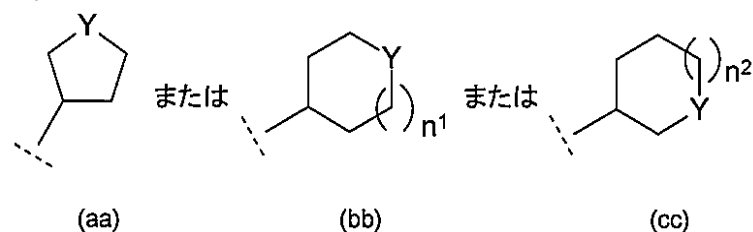
$R^1$  は  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-3}$  フルオロアルキル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  または  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2C_{1-2}$  アルキルであり；

$R^2$  は水素原子(H)、メチルまたは  $C_1$  フルオロアルキルであり；

$R^3$  は場合により置換されている  $C_{3-8}$  シクロアルキル、場合により置換されているモノ不飽和  $C_{5-7}$  シクロアルケニル、または場合により置換されている部分式(aa)、(bb)または(cc)：

## 【化3】

20



## 【0019】

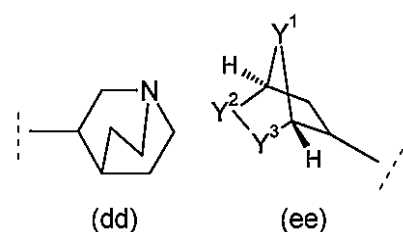
{式中、 $n^1$  及び  $n^2$  は独立して1または2であり、YはO、S、 $\text{SO}_2$  または  $\text{NR}^{10}$  (ここで、 $R^{10}$  は水素原子(H)、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-2}$  フルオロアルキル、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})-C_{1-2}$  アルキル、 $\text{C}(\text{O})-C_1$  フルオロアルキルまたは  $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{O}-C_{1-2}$  アルキルである)である}

を有するヘテロ環式基であり、または

30

$R^3$  は二環式基(dd)または(ee)：

## 【化4】



であり、

40

Xは  $\text{NR}^4\text{R}^5$  または  $\text{OR}^{5a}$  である]

に従う4-NHR<sup>3</sup>基及び5-C(O)-X基を有するピラゾロ[3,4-b]ピリジン化合物またはその塩を開示している。

## 【0020】

PCT/EP03/11814号(国際公開第2004/024728号パンフレット)では、 $R^4$  は水素原子(H)、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-3}$  フルオロアルキル、または1個の置換基 $R^{11}$ で置換されている  $C_{2-6}$  アルキルである。

## 【0021】

PCT/EP03/11814号(国際公開第2004/024728号パンフレット)では、 $R^5$  は水素原子(H)、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  フルオロアルキル、場合により  $C_{1-2}$  アルキル基で置換されている  $C_{3-8}$  シ

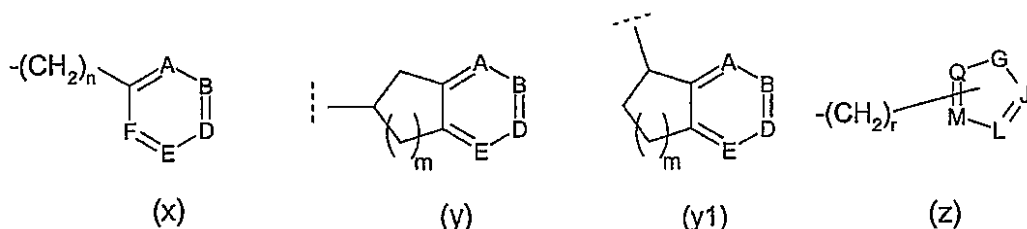
50

クロアルキル、場合により  $-(CH_2)_n$  - 部分または  $C_{3-8}$  シクロアルキル部分が  $C_{1-2}$  アルキル基で置換されている  $-(CH_2)_n$  -  $C_{3-8}$  シクロアルキル(ここで、 $n$  は1、2または3である)、1または2個の独立した置換基  $R^{11}$  で置換された  $C_{2-6}$  アルキル、 $-(CH_2)_n$  -  $C(O)R^{16}$ 、 $-(CH_2)_n$  -  $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-CHR^{19}$  -  $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CH_2)_n$  -  $C(O)OR^{16}$ 、 $-(CH_2)_n$  -  $C(O)OH$ 、 $-CHR^{19}$  -  $C(O)OR^{16}$ 、 $-CHR^{19}$  -  $C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_n$  -  $SO_2$  -  $NR^{12}R^{13}$ 、 $-(CH_2)_n$  -  $SO_2R^{16}$ 、 $-(CH_2)_n$  -  $CN$ 、 $-(CH_2)_n$  - Het、または場合により置換されているフェニルであり得る。

# 【 0 0 2 2 】

或いは、PCT/EP03/11814号(国際公開第2004/024728号パンフレット)では、 $R^5$  は部分式(x)、(y)、(y1)または(z)：

## 【 化 5 】



# 【 0 0 2 3 】

[式中、部分式(x)中の $n$ は0、1または2であり、部分式(y)及び(y1)中の $m$ は1または2であり、部分式(z)中の $r$ は0、1または2であり、部分式(x)、(y)及び(y1)中の0~2個のA、B、D、E及びFは独立して窒素または窒素酸化物( $N^+ - O^-$ )であり、ただしA、B、D、E及びFの1個以下が窒素酸化物であり、A、B、D、E及びFの残りは独立してCHまたは $CR^6$ であり、ただし部分式(x)中の $n$ が0のときA、B、D、E及びFの1~2個は独立して窒素または窒素酸化物( $N^+ - O^-$ )であり、A、B、D、E及びFの1個以下が窒素酸化物である]

を有し得る。

# 【 0 0 2 4 】

PCT/EP03/11814号(国際公開第2004/024728号パンフレット)では、各 $R^6$ は存在する他の $R^6$ と独立して、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-4}$ フルオロアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-2}$ フルオロアルコキシ、 $C_{3-6}$ シクロアルキルオキシ、 $-C(O)R^{16a}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-S(O)_2 - R^{16a}$ 、 $R^{16a} - S(O)_2 - NR^{15a}$ 、 $R^7R^8N - S(O)_2 -$ 、 $C_{1-2}$ アルキル -  $C(O) - R^{15a}N - S(O)_2 -$ 、 $C_{1-4}$ アルキル -  $S(O) -$ 、 $Ph - S(O) -$ 、 $R^7R^8N - CO -$ 、 $-NR^{15} - C(O)R^{16}$ 、 $R^7R^8N$ 、 $OH$ 、 $C_{1-4}$ アルコキシメチル、 $C_{1-4}$ アルコキシエチル、 $C_{1-2}$ アルキル -  $S(O)_2 - CH_2 -$ 、 $R^7R^8N - S(O)_2 - CH_2 -$ 、 $C_{1-2}$ アルキル -  $S(O)_2 - NR^{15a} - CH_2 -$ 、 $-CH_2 - OH$ 、 $-CH_2CH_2 - OH$ 、 $-CH_2 - NR^7R^8$ 、 $-CH_2 - CH_2 - NR^7R^8$ 、 $-CH_2 - C(O)OR^{30}$ 、 $-CH_2 - C(O) - NR^7R^8$ 、 $-CH_2 - NR^{15a} - C(O) - C_{1-3}$ アルキル、 $-(CH_2)_n$  - Het<sup>1</sup>(ここで、 $n^{14}$ は0または1である)、シアノ(CN)、 $Ar^{5b}$ ；フェニル、ピリジニルまたはピリミジニル(ここで、フェニル、ピリジニルまたはピリミジニルは独立して場合により1~2個のフルオロ、クロロ、 $C_{1-2}$ アルキル、 $C_1$ フルオロアルキル、 $C_{1-2}$ アルコキシまたは $C_1$ フルオロアルコキシで置換されている)であり、或いは2個の隣接する $R^6$ は一緒になって $-O - (CMe_2) - O -$ または $-O - (CH_2)_n - O -$ (ここで、 $n^{14}$ は1または2である)であり得る。

# 【 0 0 2 5 】

PCT/EP03/11814号(国際公開第2004/024728号パンフレット)に開示されている式(I)を有するピラゾロ[3,4-b]ピリジン化合物及びその塩は、ホスホジエステラーゼタイプIV(PDE4)の阻害剤であり、哺乳動物(例えば、ヒト)における各種疾患/状態、特に炎症性及び/またはアレルギー性疾患、例えば喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)(例：慢性気管支炎及び/または肺気腫)、アトピー性皮膚炎、じんま疹、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、春季結膜炎、好酸球性肉芽腫、乾せん、関節リウマチ、敗血症性ショック、潰瘍性大腸炎、クローン病、心筋及び脳における再灌流損傷、慢性糸球体腎炎、内毒素ショック、成人呼吸窮迫症候群、多発性硬化症、認知障害(例えば、神経疾患における)、うつ病または疼痛の治療及び/または予防のために有用であると開示されている。PCT/EP03/11814号(国際公開第2004/024728号パンフレット)は、式(I)を有する化合物及び/またはその医薬

10

20

30

40

50

組成物は経口、非経口、吸入(肺への局所)または経鼻投与により投与され得る。しかしながら、ピラゾロ[3,4-b]ピリジン化合物の外部局所投与による使用は開示されていない。

【0026】

また、PCT/EP03/11814号(国際公開第2004/024728号パンフレット)は、4位基 $\text{NHR}^3$ (ここで、 $\text{R}^3$ は場合により置換されている部分式(aa)、(bb)または(cc)のヘテロ環基であり、Yは $\text{NR}^{10}$ (ここで、 $\text{R}^{10}$ は $\text{C}(0)\text{NH}_2$ である)である)を有する特定のピラゾロ[3,4-b]ピリジン化合物を開示していない。

【0027】

国際公開第2004/024728号パンフレットは検討されており、国際公開第2004/056823号パンフレットはExpert Opin. Ther. Patents, 2005 (January edition), 15(1), 111-114に挙げられている。 10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0028】

本発明者らは、今回、電流測定によれば全血(WB)アッセイにおいてホスホジエステラーゼタイプIV(PDE4)酵素を阻害し、PDE3またはPDE5酵素を阻害するよりも強くPDE4B酵素を阻害すると見られるPDE4酵素サブタイプB(PDE4B)及びD(PDE4D)の強力な阻害剤である新規なピラゾロ[3,4-b]ピリジン化合物を知見した。予備試験から、この化合物はアトピー性皮膚炎の治療及び/または予防において外部局所投与により使用され得るようである。この化合物(遊離塩基として)は、アトピー性皮膚炎で生ずる炎症性皮膚病巣に通常似ていると考えられている炎症性皮膚病巣を誘発している豚モデルにおいて炎症を低減させるようである。 20

【課題を解決するための手段】

【0029】

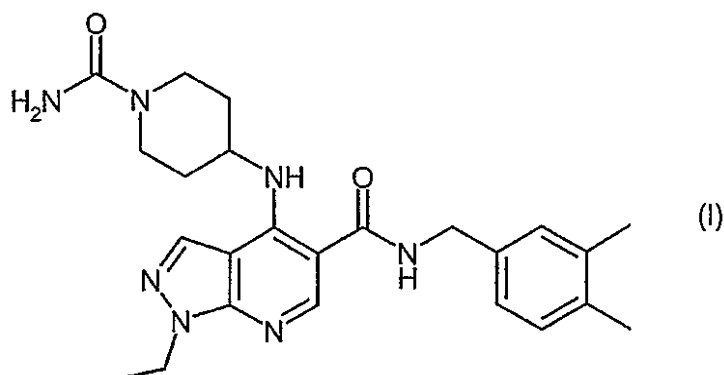
従って、本発明は、4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミドまたはその塩、特にその製薬上許容される塩を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0030】

本発明の化合物または塩は、式(I)：

【化6】



を有する化合物またはその塩、特にその製薬上許容される塩である。

【0031】

式(I)を有する化合物またはその塩は、式(IA)：

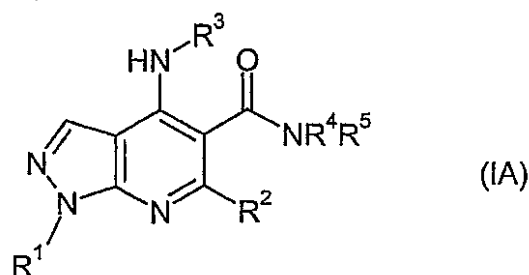
10

20

30

40

## 【化 7】



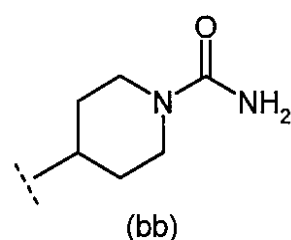
## 【 0 0 3 2 】

10

[式中、

R<sup>1</sup> はエチルであり、R<sup>2</sup> は水素原子 (H) であり、R<sup>3</sup> は環炭素上に置換基を有さない部分式 (bb) :

## 【化 8】



20

を有する N-アミノカルボニル-ピペリジニル基であり、

R<sup>4</sup> は水素原子 (H) であり、R<sup>5</sup> は (3,4-ジメチルフェニル)メチルである]

を有する化合物またはその塩、特にその製薬上許容される塩である。

## 【 0 0 3 3 】

化合物 4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミドの別名は、4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-5-{[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]アミノカルボニル}-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンであり得る。

30

## 【 0 0 3 4 】

現在好ましい実施形態では、式 (I) を有する化合物またはその塩は式 (I) を有する化合物を含む (例えば、その化合物から本質的に構成されるかまたはその化合物である)。すなわち、式 (I) を有する化合物は “遊離塩基” 形態を含む (例えば、遊離塩基形態から本質的に構成されるかまたは遊離塩基形態である)。

## 【 0 0 3 5 】

従って、現在好ましい実施形態では、本発明は 4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミドを提供する。この化合物は “遊離塩基” 形態である。

40

## 【 0 0 3 6 】

薬剤中に使用され得るために、式 (I) を有する化合物の塩が製薬上許容されることが好ましい。製薬上許容される塩は適当には酸付加塩を含む (例えば、酸付加塩から本質的に構成されるかまたは酸付加塩である)。

## 【 0 0 3 7 】

製薬上許容される酸付加塩は、式 (I) を有する化合物を適当な酸 (例えば、無機酸または有機酸)、例えば pKa が 2 以下の製薬上許容される酸 (例えば、無機酸または有機酸) [例えば、pKa が 1.5 以下の製薬上許容される酸] と混合することにより形成され得ると考えられる。例えば、製薬上許容される酸付加塩は式 (I) を有する化合物を臭化水素酸、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタ

50

ンスルホン酸またはナフタレンスルホン酸(例えば、2-ナフタレンスルホン酸)と混合することにより形成され得ると考えられる。例えば、製薬上許容される酸付加塩は適当な溶媒(例えば、有機溶媒または混合水性/有機溶媒)中で形成されて塩が得られ得る(と考えられ)、この塩は通常例えば結晶化及び濾過(例えば、大規模の場合)により、または蒸発(例えば、小規模の場合)により単離される。

【0038】

例えば、式(I)を有する化合物の製薬上許容される酸付加塩は、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩またはナフタレンスルホン酸塩(例えば2-ナフタレンスルホン酸塩)を含み得る(例えば、その酸付加塩から本質的に構成され得るかまたはその酸付加塩であり得る)と考えられる。塩は特に式(I)を有する化合物の塩酸塩(例えば、一塩酸塩)を含み得る(例えば、その塩酸塩から本質的に構成され得るかまたはその塩酸塩であり得る)。

10

【0039】

従って、一実施形態で、本発明は、式(I)を有する化合物の塩酸塩(例えば、一塩酸塩)を提供する。すなわち、この実施形態で、本発明は4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド塩酸塩(例えば、一塩酸)を提供する。

【0040】

他の製薬上許容され得ない塩は、例えば本発明の化合物を単離する際に使用され得、これらも本発明の範囲に包含される。

20

【0041】

本発明はその範囲内に、式(I)を有する化合物の塩のすべての化学量論形態及び非化学量論形態を包含する。

【0042】

本発明の範囲内に本発明の化合物及び/または塩のすべての形態、例えば溶媒和物、水和物及び/または複合体を包含する。

【0043】

本発明に含まれるある塩は異性体として存在することも存在しないこともある。本発明はその範囲内にラセミ体、エナンチオマー及びその混合物を含めた全異性体を包含する。

30

【0044】

式(I)を有する化合物またはその塩に含まれるある群は1つ以上の互変異性体形態で存在し得る。本発明はその範囲内に混合物を含めた前記互変異性体を包含する。

【0045】

本発明の化合物または塩は単離形態及び/または固体形態で存在し得る。本発明の1つの任意実施形態によれば、本発明の化合物または塩は結晶形態で存在する(例えば、化合物または塩の少なくとも90モル%が結晶形態である)。

【0046】

式(I)を有する化合物は約449~450の分子量を有する。本明細書中、分子量は非溶媒和“遊離塩基”化合物の分子量を指し、付加塩、溶媒(例えば、水)分子等に寄与する分子量は除外されている。

40

【0047】

合成方法ルート

以下の方法は本明細書中に定義した式(IA)の化合物である式(I)を有する化合物を製造するために使用され得ると考えられる。 $R^1$ はエチル、 $R^2$ はHであり、 $R^3$ は上に定義した通りである。

【0048】

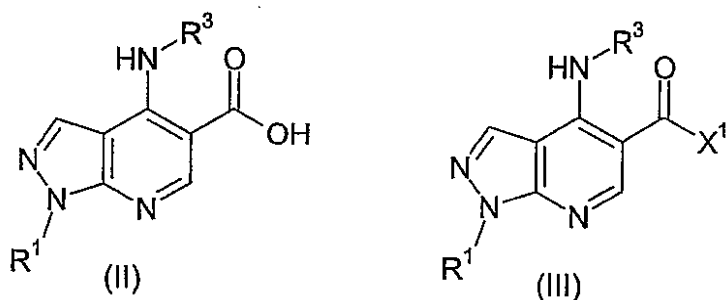
方法A

式(IA)の化合物である式(I)を有する化合物を形成するためには、式(II)のカルボン酸を式(III)(式中、 $X^1$ は(以下に定義する)アミンで置換され得る脱離基である)の活性化化

50

合物に変換し、その後その活性化化合物を式  $\text{NHR}^4\text{R}^5$  :

【化 9】

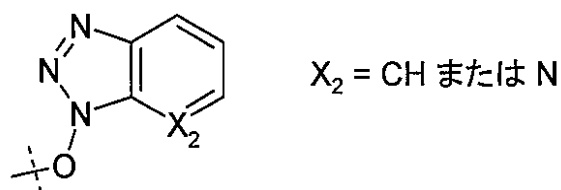


10

【0049】

のアミンと反応させ得る。例えば、活性化化合物(式(III)の化合物)は酸クロリドであり得る。これはカルボン酸(II)から、例えば有機溶媒(例：クロロホルム)中でまたは溶媒を用いずに塩化チオニルと反応させることにより形成され得る。或いは、活性化化合物(式(III)の化合物)は、脱離基  $\text{X}^1$  が

【化 10】



20

である活性化エステルであり得る。

【0050】

後者の式(III)の活性化化合物は、カルボン酸(II)から、

(a)カルボン酸をカルボジイミド(例えば、EDC(1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド))またはその塩(例えば、塩酸塩)と反応させ、好ましくはその後生じた生成物を1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)と反応させることにより形成され得る。この反応は通常溶媒、例えば無水溶媒(例：ジメチルホルムアミド(DMF)またはアセトニトリル)の存在下及び/または通常塩基、例えば第3級有機アミン塩基(例：ジイソプロピルエチルアミン( $\text{iPr}_2\text{NEt}=\text{DIPEA}$ ))及び/または通常室温で、例えば約20~約25℃で及び/または例えば無水条件下で実施される。または、

30

(b)塩基、例えば第3級有機アミン塩基(例：ジイソプロピルエチルアミン( $\text{iPr}_2\text{NEt}=\text{DIPEA}$ ))の存在下、通常溶媒(例：ジメチルホルムアミド(DMF)またはアセトニトリル)の存在下及び/または例えば無水条件下及び/または通常室温で、例えば約20~約25℃で2-(1H-ベンゾトリアゾル-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)または0-(7-アザベンゾトリアゾル-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)と反応させることにより形成され得る。

【0051】

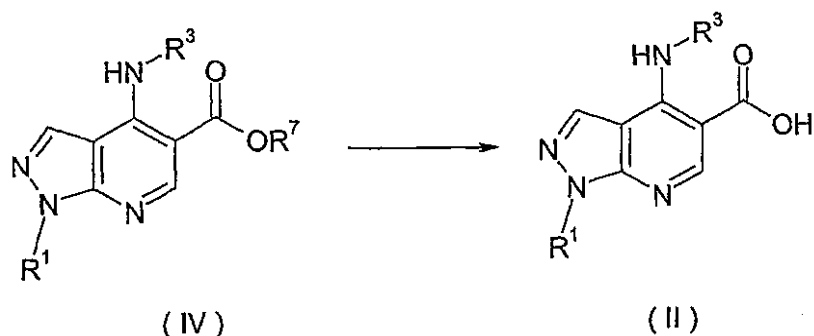
式(II)の化合物は、式(IV)(式中、 $\text{R}^7$ はアルキル、例えば $\text{C}_{1-4}$ アルキル(例：メチルまたはエチル))のエステルを加水分解することにより製造され得る。この手順には、例えば(IV)の

40

(a)溶媒、例えば水性溶媒(例：水性エタノールまたは水性ジオキサンのような水と水混和性有機溶媒からなる水性溶媒)中での塩基、例えばアルカリ金属水酸化物(例：水酸化ナトリウム、水酸化カリウムまたは水酸化リチウム)との反応；または

(b)溶媒、例えば水性溶媒(例：水性ジオキサン)中での酸(例：塩酸)との反応が含まれ得る。

## 【化 1 1】



10

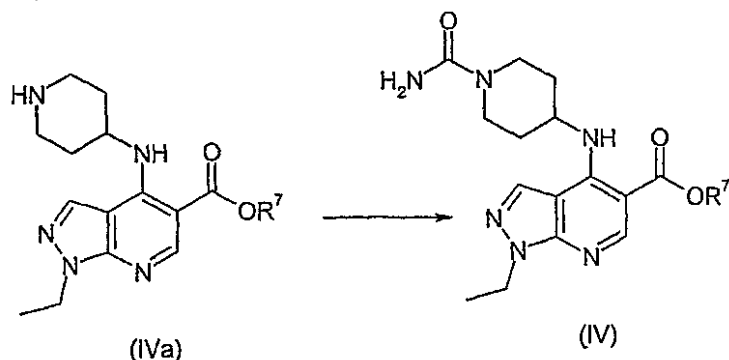
## 【0052】

本発明はまた、1態様で本明細書中に定義されている式(II)の化合物、別の態様で本明細書中に定義されている式(IV)の化合物を提供する。

## 【0053】

式(IV)の化合物は、式(IVa)の化合物またはその塩(例えば、その塩酸塩)を式(IVa)の化合物中の(4-ピペリジニル)アミノ基を[(1-アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ基に変換し得る尿素形成試薬と反応させることにより製造され得る。

## 【化 1 2】



20

## 【0054】

尿素形成試薬はベンジルイソシアネート(その後、脱ベンジル化、例えば還元脱ベンジル化される)であり得、好ましくは尿素形成試薬はトリ(C<sub>1-4</sub>アルキル)シリルイソシアネート、例えばトリ(C<sub>1-2</sub>アルキル)シリルイソシアネート、好ましくはトリメチルシリルイソシアネートである。化合物(IVa)またはその塩の化合物(IV)への反応は塩基(例：N,N-ジイソプロピルエチルアミン(iPr<sub>2</sub>NEt=DIPEA))、例えば(IVa)または塩のモル数に比して1モル当量以上の塩基の存在下で実施され得る。この反応は、場合により室温でまたは還流加熱により実施される。

30

## 【0055】

化合物(IVa)またはその塩の化合物(IV)への反応は有機溶媒中で実施され得る。溶媒が水性-有機溶媒系または混合物でないことが好ましい。場合により、有機溶媒はテトラヒドロフラン(THF)であり得る。しかしながら、THFは約4g規模(中間体4参照, R<sup>7</sup>=エチル, (IVa)のHCl塩)で一見満足に働くようであるが、反応規模を例えば約33.5g(中間体4Aの最初の半分参照, R<sup>7</sup>=エチル, (IVa)のHCl塩)まで拡大すると収率は低下するようである。(IVa)のHCl塩のTHF中の溶解度は限られているとみられる。従って、化合物(IVa)または塩の化合物(IV)への反応を、有機溶媒が式(IVa)の化合物またはその塩(いずれを使用するかに関係なく)をTHFよりも実質的にかなり溶解させ得る有機溶媒を含む(例えば、その有機溶媒から本質的に構成されるかまたはその有機溶媒である)可溶化有機溶媒中で実施することが好ましい。例えば、可溶化有機溶媒はジクロロメタン(例えば、室温でまたは還流温度で)または(おそらく)クロロホルムであり得る。ジクロロメタンはR<sup>7</sup>がエチルの場合約33.5gの規模では化合物(IVa)のHCl塩を用いて(例えば、中間体4Aの後半を参照)を用いてうまく働くようである(中間体4Bも参照)、この反応では、化合物(IVa)またはその塩が有機溶

40

50

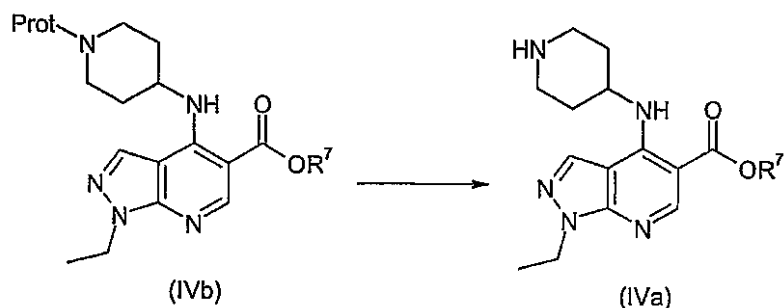


媒中に少なくとも部分的に懸濁しているよりもむしろ実質的に完全に溶解していることが好ましい。

【0056】

化合物(IVa)またはその塩は、化合物(IVb)(式中、Protは(tert-ブチルオキシ)カルボニル(Boc)のような窒素保護基である)から窒素保護基を脱保護することにより製造され得る。Boc除去は適当な酸性条件、例えば1,4-ジオキサン中塩酸(例えば、4M)により実施され得る。

【化13】



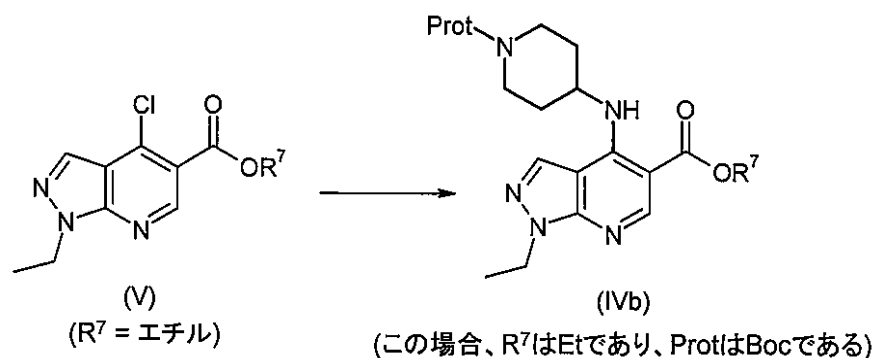
10

【0057】

化合物(IVb)(式中、 $R^7$ はエチルであり、ProtはBocである)は、例えば本明細書中の中間体2または2Aに記載されているような方法に従って式(V)の化合物(以下に示す $R^7$ =エチルである)を4-アミノ-1-ピペリジincarボン酸1,1-ジメチルエチル(例えば、米国フィラデルフィアのAstaTechから市販されている)と反応させることにより製造され得る。この反応は、場合により塩基(例：トリエチルアミンまたはN,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA))の存在下及び/または有機溶媒(例：アセトニトリル)中で実施される。この反応は例えば約60~100 (例：約80~90)に、例えば約16~18時間加熱することが必要な場合がある。

20

【化14】



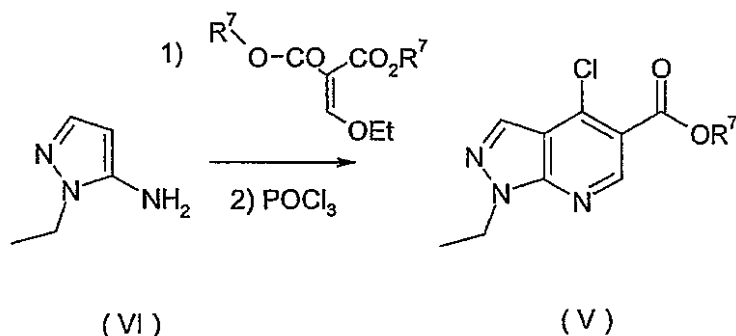
30

【0058】

式(V)(式中、 $R^7$ はエチルである)の化合物の1つの製造については、例えば本明細書中の中間体1を参照及び/またはG.Yu et al., J. Med Chem., 2001, 44, 1025-1027中のスキーム1及び化合物12を参照されたい。従って、式(V)の化合物は、式(VI)の化合物を例えばジエチルエトキシメチレンマロネート( $R^7$ =Et)と加熱しながら反応させ、その後オキシ塩基リンと再び加熱しながら反応させることにより製造され得る(例えば、後記する中間体1参照)。

40

## 【化15】

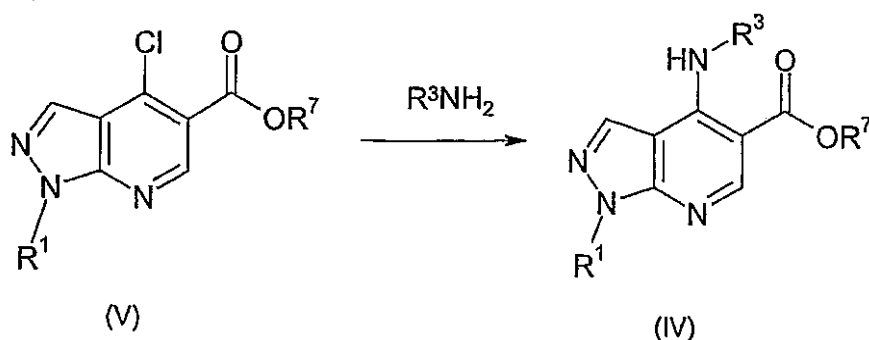


10

## 【0059】

方法Aの1つの代替任意実施形態によれば、式(IV)(式中、 $R^7$ はアルキル、例えばメチルまたはエチルのような $C_{1-4}$ アルキルである)の化合物は、場合により例えばYu et al., J. Med Chem., 2001, 44, 1025-1027のスキーム1に記載されている方法に従って式(V)の化合物を式 $R^3NH_2$ のアミンと反応させることにより製造される。この反応は、場合により塩基(例：トリエチルアミンまたはN,N-ジイソプロピルエチルアミン)の存在下及び/または有機溶媒(例：エタノール、ジオキサンまたはアセトニトリル)中で実施される。この反応では、約60~100 (例：約80~90)に加熱する必要がある場合がある：

## 【化16】



20

## 【0060】

方法Aの別の代替実施形態では、式(V)の化合物中の4-クロロ置換基は臭素またはヨウ素原子により、または式 $R^3NH_2$ のアミンで置換され得る別の適当な脱離基で置換され得る。脱離基の例はアルコキシ基-OR<sub>35</sub>、例えば-OC<sub>1-4</sub>アルキル(特に、-OEt)、または基-O-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>37</sup>[ここで、 $R^{37}$ は $C_{1-8}$ アルキル(例えば、メチルのような $C_{1-4}$ アルキルまたは $C_{1-2}$ アルキル)、 $C_{1-6}$ フルオロアルキル(例えば、CF<sub>3</sub>またはC<sub>4</sub>F<sub>9</sub>のような $C_{1-4}$ フルオロアルキルまたは $C_{1-2}$ フルオロアルキル)、または場合により独立して1または2個の $C_{1-2}$ アルキル、ハロゲンまたは $C_{1-2}$ アルコキシで置換されているフェニル(例えば、フェニルまたは4-メチル-フェニル)である]である。この反応は溶媒を用い、あるいは用いずに実施され得、加熱が必要なこともある。

30

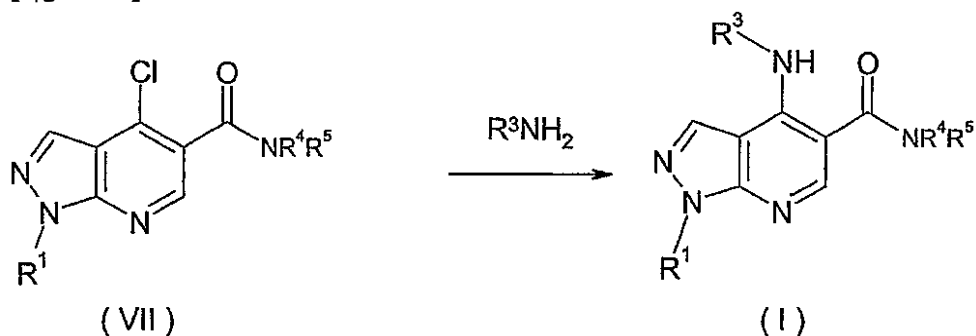
## 【0061】

## 方法B

式(IA)の化合物である式(I)を有する化合物は、式(VII)の化合物を式 $R^3NH_2$ のアミンまたはその塩(例えば、HCl塩)と反応させることにより製造され得る。この反応は、好ましくは塩基、例えば第3級有機アミン塩基(例：トリエチルアミンまたはN,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA))の存在下及び/または有機溶媒(例：エタノール、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサンまたはアセトニトリル)中で実施される。この反応では、例えば約60~100 または約80~90 に、例えば8~72時間、12~48時間または24~48時間加熱する必要がある場合がある(例えば、本明細書中の実施例1A参照)。

40

## 【化 17】



10

## 【0062】

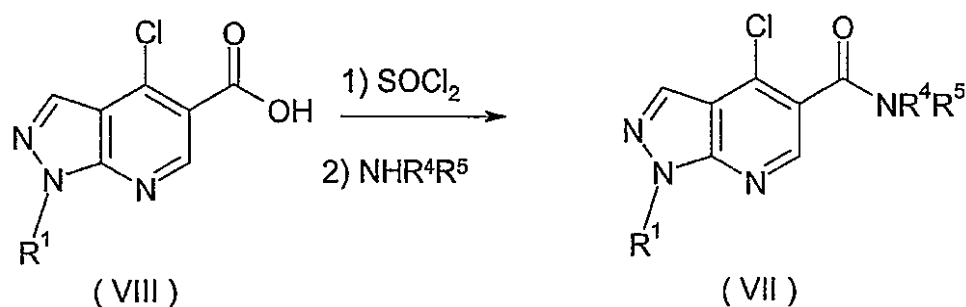
式  $R^3NH_2$  のアミンの HCl 塩 (4-アミノ-1-ピペリジincarボキサミド塩酸塩) の製造の例については、本明細書中の中間体 9 及び 10 を参照されたい。

## 【0063】

式 (VII) の化合物は 2 ステップ法で製造され得る (例えば、Bare et al., J. Med Chem., 1989, 32, 2561-2573 を参照されたい)。この方法は、まず式 (VIII) の化合物を塩化チオニル (または、カルボン酸から酸クロリドを形成するのに適した別の物質) と有機溶媒 (例：クロロホルムまたは THF) 中またはニート溶液として、好ましくは実質的に無水条件下 (例えば、窒素またはアルゴン雰囲気下で) 反応させることを含む。この反応では (例えば、還流まで) 加熱する必要がある場合がある。こうして形成された酸クロリド中間体を単離しても単離しなくてもよい。ステップ 2 は、生じた酸クロリド中間体を式  $R^4R^5NH$  のアミンと有機溶媒 (例：THF またはクロロホルム) 中で反応させることを含み、塩基 (例：トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミン (DIPEA)) を使用してもよい。例えば、本明細書中の中間体 7 及び 8 を参照されたい：

20

## 【化 18】

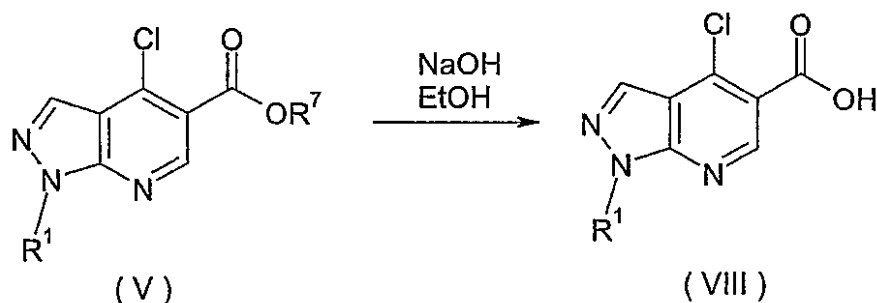


30

## 【0064】

式 (VIII) の化合物は、Yu et al., J. Med Chem., 2001, 44, 1025-1027 に記載されている方法に従って式 (V) のエステルを加水分解することにより製造され得る。この方法は、好ましくは溶媒、例えば水性溶媒 (例：水性エタノールまたは水性ジオキサン) 中での塩基 (例：水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム) との反応を含む。

## 【化 19】



40

## 【0065】

50

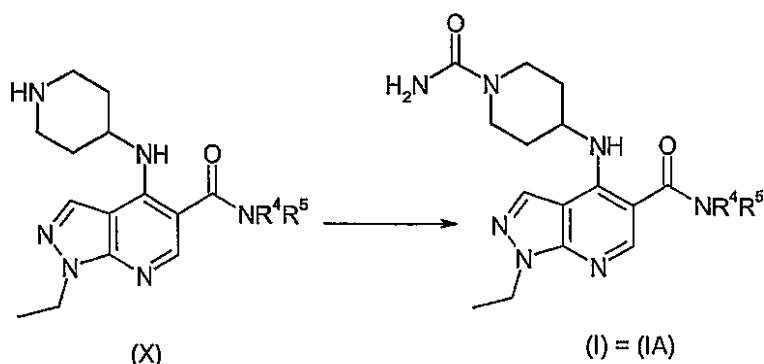
方法Bの代替実施形態では、式(VII)の化合物中の4-クロロ置換基を臭素またはヨウ素原子で置換してもよい。

【0066】

#### 方法C

また、式(I)=(IA)を有する化合物は、式(X)の化合物またはその塩(例えば、その塩酸塩)を式(X)の化合物中の(4-ピペリジニル)アミノ基を[(1-アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ基に変換できる尿素形成試薬と反応させることにより製造され得るようである。

【化20】



10

20

【0067】

尿素形成試薬は、場合によりベンジルイソシアネート(その後脱ベンジル化、例えば還元脱ベンジル化される)またはトリ(C<sub>1-4</sub>アルキル)シリルイソシアネート、例えばトリ(C<sub>1-2</sub>アルキル)シリルイソシアネート、好ましくはトリメチルシリルイソシアネートである。

【0068】

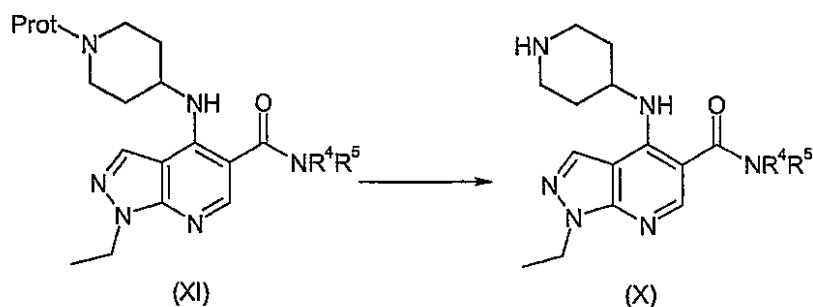
場合により、化合物(X)またはその塩の化合物(I)=(IA)への反応は、第3級有機アミン塩基(例：トリエチルアミンまたはN,N-ジイソプロピルエチルアミン(iPr<sub>2</sub>NEt=DIPEA))の存在下、例えば(X)または塩のモル数に比して1モル当量以上の塩基の存在下で実施する。この反応は、場合により室温または溶媒還流温度で実施する。場合により、化合物(X)またはその塩の化合物(I)=(IA)への反応は有機溶媒、例えば水性-有機溶媒系または混合物でない溶媒、例えば有機溶媒(例：ジクロロメタン(例えば、還流下)またはクロロホルム)中で実施される。

30

【0069】

化合物(X)またはその塩は、場合により式(XI)(式中、Protは(tert-ブチルオキシ)カルボニル(Boc)のような窒素保護基である)の化合物から窒素保護基を脱保護することにより製造される。Boc除去は、適当な酸性条件下、例えば1,4-ジオキサン中塩酸(例えば4M)を用いて生じられ得る。

【化21】



40

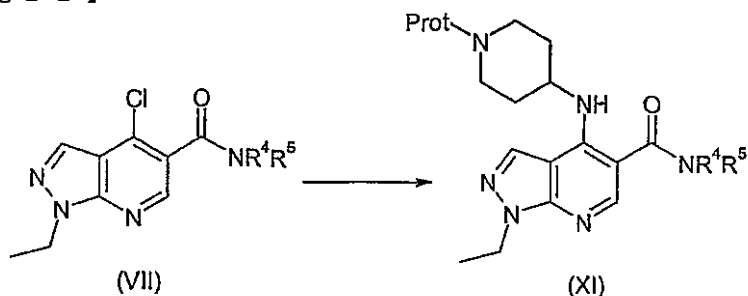
【0070】

式(XI)(式中、Protは(tert-ブチルオキシ)カルボニル(Boc)である)の化合物は、場合に

50

より式(VII)の化合物を1,1-ジメチル4-アミノ-1-ピペリジンカルボン酸エチルと反応させることにより製造される。この反応は、場合によりDIPEAの存在下及び/またはアセトニトリル溶媒中及び/または約60~100 (例: 約80~90) に、例えば約16~18時間の加熱下で実施される。

【化22】



10

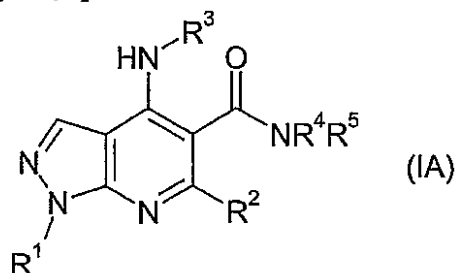
【0071】

或いは、場合により、化合物(XI)は上記した対応5-エステル、化合物(IVb)から例えば対応5-カルボン酸を介して製造され得る。

【0072】

従って、本発明は、式(IA)：

【化23】



20

【0073】

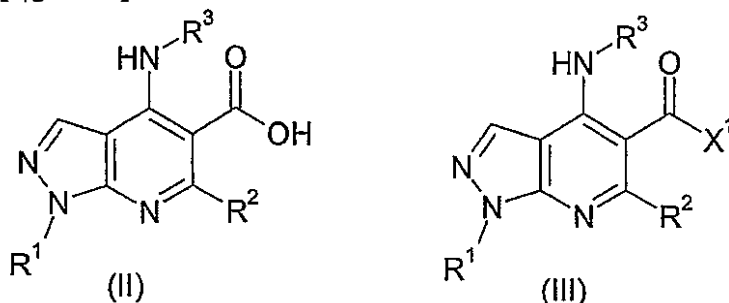
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は本明細書中に定義した通りである)

である式(I)を有する化合物またはその塩の製造方法をも提供し、その方法は、

(a)式(II)の化合物を式(III)(式中、 $X^1$ はアミンで置換され得る脱離基である)の活性化化合物に変換し、

30

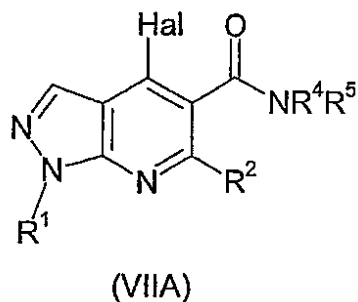
【化24】



40

その後式(III)の活性化化合物を式 $R^4R^5NH$ のアミンと反応させる；または  
(b)式(VIIA)：

## 【化 2 5】



10

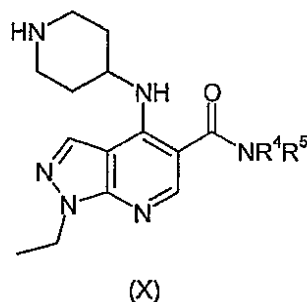
## 【 0 0 7 4】

(式中、Halは塩素、臭素またはヨウ素原子、例えば臭素原子、好ましくは塩素原子である)

の化合物を式 $R^3NH_2$ のアミンまたはその塩と反応させる；または

(c)式(X)：

## 【化 2 6】



20

の化合物またはその塩(例えば、その塩酸塩)を式(X)の化合物中の(4-ピペリジニル)アミノ基を[(1-アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ基に変換され得る尿素形成試薬と反応させる；

(a)、(b)または(c)の場合、場合により式(I)を有する化合物をその塩(例えば、その製薬上許容される塩)に変換することを含む。

30

## 【 0 0 7 5】

本発明はまた、(g)式(I)を有する化合物またはその塩を所望するその製薬上許容される塩に変換することを含む式(I)を有する化合物の製薬上許容される塩の製造方法を提供する。

## 【 0 0 7 6】

本発明はまた、本明細書中に記載の方法により製造される式(I)を有する化合物またはその塩を提供する。

## 【 0 0 7 7】

上記合成方法において使用可能な化合物において、「アルキル」基または部分は直鎖または分枝鎖であり得る。使用され得る $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキルまたは $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-3}$ アルキルまたは $C_{1-2}$ アルキルのようなアルキル基には $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-3}$ アルキルまたは $C_{1-2}$ アルキル(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチルまたはn-ヘキシル)、またはその分枝鎖異性体(例えば、イソプロピル、t-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、3-メチルブタン-2-イル、2-エチルブタン-1-イル等)が含まれる。

40

## 【 0 0 7 8】

アルキルから誘導される「アルコキシ」、「アルキレン」及び類似の用語に対しても対応の意味が当てはまる。例えば、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ アルコキシまたは $C_{1-2}$ アルコキシのような「アルコキシ」にはメトキシ、エトキシ、プロピルオキシ及び上にリストしたアルキルのオキシ誘導体が含まれる。 $C_{1-4}$ アルキルスルホニルのような「アルキルスルホニ

50

ル」にはメチルスルホニル(メタンスルホニル)、エタンスルホニル及び上にリストしたアルキルから誘導されるものが含まれる。 $C_{1-4}$ アルキルスルホニルオキシのような「アルキルスルホニルオキシ」にはメタンスルホニルオキシ(メチルスルホニルオキシ)、エタンスルホニルオキシ等が含まれる。

#### 【0079】

「フルオロアルキル」には $C_{1-4}$ フルオロアルキル、 $C_{1-3}$ フルオロアルキルまたは $C_{1-2}$ フルオロアルキルのような1個、2個、3個、4個、5個またはそれ以上のフッ素置換基を有するアルキル基、例えばモノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル( $CF_3CH_2-$ )、2,2-ジフルオロエチル( $CHF_2CH_2-$ )、2-フルオロエチル( $CH_2FCH_2-$ )等が含まれる。「フルオロアルコキシ」には $C_{1-4}$ フルオロアルコキシまたは $C_{1-2}$ フルオロアルコキシ、例えばトリフルオロメトキシ、ペンタフルオロエトキシ、モノフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ等が含まれる。 $C_{1-4}$ フルオロアルキルスルホニルのような「フルオロアルキルスルホニル」にはトリフルオロメタンスルホニル、ペンタフルオロエチルスルホニル等が含まれる。

10

#### 【0080】

化合物中に存在するハロゲン原子(“ハロ”)はフッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子(“フルオロ”、“クロロ”、“ブromo”または“ヨード”)、特にクロロ、ブromoまたはヨードを意味する。

#### 【0081】

他の意味を意図することが内容から明らかでない限り、明細書において原子または部分Aが原子または部分Bに“結合”または“連結”していると記述されているとき、原子/部分Aが原子/部分Bに直接、通常共有結合または二重共有結合により結合していることを意味し、Aが間接的に1つ以上の中間原子/部分を介してBに結合している場合を除く(例えば、A-C-Bを除く)。

20

#### 【0082】

#### 医薬用途

本発明はまた、哺乳動物(例えば、ヒト)において活性治療物質として使用するための式(1)を有する化合物またはその製薬上許容される塩も提供する。前記化合物または塩は、本明細書中に記載されている疾患/状態の治療及び/または予防に使用するため(例えば、哺乳動物(例えば、ヒト)における炎症性及び/またはアレルギー性疾患の治療及び/または予防に使用するため; または例えば哺乳動物(例えば、ヒト)における認知障害またはうつ病の治療及び/または予防に使用するため)であり、及び/またはホスホジエステラーゼ4(PDE4)阻害剤として使用され得る。「治療」は治療及び/または予防を含み得る。

30

#### 【0083】

前記化合物または塩は、例えば哺乳動物(例えば、ヒト)における炎症性及び/またはアレルギー性皮膚疾患、例えばアトピー性皮膚炎または乾せんの治療及び/または予防に使用され得る。

#### 【0084】

また、哺乳動物(例えば、ヒト)における本明細書中に記載されている疾患/状態の治療及び/または予防用、例えば哺乳動物(例えば、ヒト)における炎症性及び/またはアレルギー性疾患の治療及び/または予防用、または例えば哺乳動物における認知障害またはうつ病の治療及び/または予防用薬剤(例えば医薬組成物)の製造における式(1)を有する化合物またはその製薬上許容される塩の使用も提供する。

40

#### 【0085】

また、治療及び/または予防を要する哺乳動物(例えば、ヒト)における本明細書中に記載されている疾患/状態の治療及び/または予防方法、例えば治療及び/または予防を要する哺乳動物(例えば、ヒト)における炎症性及び/またはアレルギー性疾患、認知障害またはうつ病の治療及び/または予防方法を提供し、その方法は前記哺乳動物(例えば、ヒト)に対して治療有効量の明細書中に定義されている式(1)を有する化合物またはその製薬上許容される塩を投与することを含む。

50

## 【0086】

ホスホジエステラーゼ4阻害剤は、哺乳動物(例えば、ヒト)における各種疾患/状態、特に炎症性及び/またはアレルギー性疾患、例えば喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)(例：慢性気管支炎及び/または肺気腫)、アトピー性皮膚炎、じんま疹、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、春季結膜炎、好酸球性肉芽腫、乾せん、関節リウマチ、敗血症性ショック、潰瘍性大腸炎、クローン病、心筋及び脳における再灌流損傷、慢性糸球体腎炎、内毒素ショック、成人呼吸窮迫症候群、多発性硬化症、認知障害(例えば、アルツハイマー病のような神経疾患における)、うつ病または疼痛(例えば、炎症性疼痛)の治療及び/または予防において有用であると考えられている。潰瘍性大腸炎及び/またはクローン病はしばしばまとめて炎症性腸疾患と称されている。

10

## 【0087】

治療及び/または予防において、炎症性及び/またはアレルギー性疾患は好ましくは哺乳動物(例えば、ヒト)における慢性閉塞性肺疾患(COPD)、喘息、関節リウマチ、アレルギー性鼻炎、乾せんまたはアトピー性皮膚炎である。より好ましくは、治療及び/または予防は哺乳動物(例えば、ヒト)におけるCOPD、乾せんまたはアトピー性皮膚炎の治療及び/または予防である。

## 【0088】

最も好ましくは、治療及び/または予防は哺乳動物(例えば、ヒトまたはブタ)、好ましくはヒト、特に21歳以下(例えば、18歳以下)のヒトにおけるアトピー性皮膚炎の治療及び/または予防である。哺乳動物におけるアトピー性皮膚炎の治療及び/または予防のためには、哺乳動物に対して式(1)を有する化合物またはその製薬上許容される塩を外部局所投与(例えば、皮膚(例えば、アトピー性皮膚炎に罹っている皮膚)に対して局所投与)することが好ましい。アトピー性皮膚炎を治療及び/または予防するためには、吸入投与は通常適当でない。

20

## 【0089】

「アトピー性皮膚炎」は、2つの一般的なサブクラス：(1)通常環境アレルゲンへの感作に関連して起こり及び/または通常高い血清IgEレベルを伴う“アレルギー性(外因性)”タイプのアトピー性皮膚炎；及び(2)通常感作がほとんどまたは全く検出できず及び/または通常血清IgEレベルが正常または低い“非アレルギー性(内因性)”タイプのアトピー性皮膚炎を含むと提案されてきた(N.Novak et al., J. Allergy Clin. Immunol., 2003, 112, 252-262；及びT. C. Roos et al., Drugs, 2004, 64(23), 2639-2666、例えばp.2640-2641参照)。従って、式(1)を有する化合物またはその製薬上許容される塩は哺乳動物(例えば、ヒトまたはブタ、好ましくはヒト)におけるアレルギー性(外因性)アトピー性皮膚炎及び/または非アレルギー性(内因性)アトピー性皮膚炎を治療及び/または予防するためであり得る。

30

## 【0090】

「外部局所」投与は体外部分(すなわち、例えば肺または口を除くが、唇を含む)への局所投与を意味し、好ましくは目を除く。

## 【0091】

「外部局所」投与は、好ましくは哺乳動物(例えば、ヒト)の皮膚、例えば腕、手、脚、足、頭(例えば、顔)、首及び/または胴の皮膚に対する局所投与である。外部局所投与は例えばアトピー性皮膚炎に罹っているかまたは罹りやすい哺乳動物の皮膚の部分に対してである。

40

## 【0092】

アトピー性皮膚炎でのPDE4阻害剤の使用に関しては、例えば：  
-PDE4阻害剤CP80,633(0.5%軟膏剤，1日2回局所適用)で治療したアトピー性皮膚炎患者の炎症パラメーターの減少を報告している、J. M. Hanifin et al., “Type 4 phosphodiesterase inhibitors have clinical and in vitro anti-inflammatory effects in atopic dermatitis”, J. Invest. Dermatol., 1996, 107(1), 51-56；  
-アトピー性皮膚炎患者の治療においてシパムフィリン(0.15%)クリーム剤はビヒクルより

50



はかなり有効であるが、ヒドロコルチゾン17-ブチレート(0.1%)クリーム剤よりも効果はかなり薄いことを報告している、C. E. M. Griffithset et al., "Randomized comparison of the type 4 phosphodiesterase inhibitor cipamfylline cream, cream vehicle and hydrocortisone 17-butyrate cream for the treatment of atopic dermatitis", Br. J. Dermatol., 2002, 147(2), 299-307;

-T. C. Rooset et al., "Recent advances in treatment strategies for atopic dermatitis", Drugs, 2004, 64(23), 2639-2666 (例えば、p.2657及びこの中の参考文献201~209参照);

-A. M. Doherty, Current Opinion Chem. Biol., 1999, 3(4), 466-473 (例えば、p.470参照); 並びに

-H. J. Dyke et al., Expert Opinion Invest. Drugs, 2002, 11(1), 1-13 (例えば、p.7及びここで引用されている参考文献74、75及び76参照);

並びに上記文献中で引用されている参考文献を参照されたい。

10

#### 【0093】

アレルギー性タイプの皮膚炎のマウスモデルにおけるPDE4阻害剤SB 207499(シロミラスト)及びAWD 12-281の使用に関しては、W. Baumer et al., Eur. J. Pharmacol., 2002, 446, 195-200及びW. Baumer et al., J. Pharmacy Pharmacol., 2003, 55, 1107-1114を参照されたい。

#### 【0094】

PDE4阻害剤はCOPDの治療において有効であると考えられる。例えば、S. L. Wolda, Emerging Drugs, 2000, 5(3), 309-319; Z. Huang et al., Current Opinion in Chemical Biology, 2001, 5: 432-438; H. J. Dyke et al., Expert Opinion on Investigational Drugs, January 2002, 11(1), 1-13; C. Burnouf et al., Current Pharmaceutical Design, 2002, 8(14), 1255-1296; A. M. Doherty, Current Opinion Chem. Biol., 1999, 3(4), 466-473; A. M. Vignola, Respiratory Medicine, 2004, 98, 495-503; D. Spina, Drugs, 2003, 63(23), 2575-2594; 及び上記刊行物中で引用されている参考文献; 並びにG. Krishna et al., Expert Opinion on Investigational Drugs, 2004, 13(3), 255-267 (特に、p.259-261及びこの中の参考文献102~111及び201を参照)を参照されたい。

20

#### 【0095】

15mgのPDE4阻害剤シロミラスト(Ariflo<sup>TM</sup>)を1日2回経口投与するとCOPD患者において1sの努力呼気肺活量(FEV<sub>1</sub>)が改善されるようであり(C. H. Compton et al., The Lancet, 2001, vol.358, 265-270)、COPD患者において抗炎症効果を有するようである(E. Gamble et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2003, 168, 976-982)。シロミラストについては、R. D. Border et al., Chest, 2003, vol.124, Suppl. 4, p.170S(abstract)及びJ. D. Eddleston et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2001, 163, A277(abstract)も参照されたい。PDE4阻害剤ロフルミラストはCOPD患者のFEV<sub>1</sub>を少し改善するように見られる(B. J. Lipworth, The Lancet, 2005, 365, 167-175及びその中の参考文献49~50を参照されたい)。

30

#### 【0096】

COPDは、しばしば慢性気管支炎及び/または肺気腫を原因とする気流閉塞が存在することを特徴とする(例えば、S. L. Wolda, Emerging Drugs, 2000, 5(3), 309-319を参照されたい)。

40

#### 【0097】

PDE4阻害剤は喘息の治療に有効であると考えられる(例えば、M. A. Gienbycz, Drugs, Feb. 2000, 59(2), 193-212; Z. Huang et al., Current Opinion in Chemical Biology, 2001, 5: 432-438; H. J. Dyke et al., Expert Opinion on Investigational Drugs, January 2002, 11(1), 1-13; C. Burnouf et al., Current Pharmaceutical Design, 2002, 8(14), 1255-1296; A. M. Doherty, Current Opinion Chem. Biol., 1999, 3(4), 466-473; P. J. Barnes, Nature Reviews-Drug Discovery, October 2004, 831-844; 及び前記刊行物中で引用されている参考文献を参照されたい)。

50

## 【0098】

PDE4阻害剤はアレルギー性鼻炎の治療に有効であると考えられている(例えば、B. M. Schmidt et al., J. Allergy & Clinical Immunology, 108(4), 2001, 530-536を参照されたい)。

## 【0099】

PDE4阻害剤は関節リウマチ及び多発性硬化症の治療に有効であると考えられている(例えば、H. J. Dyke et al., Expert Opinion on Investigational Drugs, January 2002, 11(1), 1-13; C. Burnouf et al., Current Pharmaceutical Design, 2002, 8(14), 1255-1296; 及びA. M. Doherty, Current Opinion Chem. Biol., 1999, 3(4), 466-473; 及び前記刊行物中で引用されている参考文献を参照されたい)。

10

## 【0100】

PDE4阻害剤は鎮痛性を有し、よって疼痛の治療に有効であると示唆されている(A. Kumar et al., Indian J. Exp. Biol., 2000, 38(1), 26-30)。

## 【0101】

本発明において、治療及び/または予防は認知障害、例えばアルツハイマー病のような神経疾患における認知障害の治療及び/または予防であり得る。例えば、この治療及び/または予防は例えば神経疾患における認知強化を含み得る。例えば、H. T. Zhang et al., Psychopharmacology, June 2000, 150(3), 311-316; Neuropsychopharmacology, 2000, 23(2), 198-204; 及びT. Egawa et al., Japanese J. Pharmacol., 1997, 75(3), 275-81を参照されたい。

20

## 【0102】

PDE4阻害剤(例えば、ロリプラム)は抗うつ作用を有すると示唆されている(例えば、J. Zhu et al., CNS Drug Reviews, 2001, 7(4), 387-398; O'Donnell, Expert Opinion on Investigational Drugs, 2000, 9(3), 621-625; H. T. Zhang et al., Neuropsychopharmacology, October 2002, 27(4), 587-595; J. M. O'Donnell and H. -T. Zhang, Trends Pharmacol. Sci., March 2004, 25(3), 158-163; 及びT. E. Renau, Curr. Opinion Invest. Drugs, 2004, 5(1), 34-39)。

## 【0103】

PDE4阻害は炎症性腸疾患(例えば、潰瘍性大腸炎及び/またはクローン病)の治療のために示唆されている。K. H. Banner and M. A. Trevethick, Trends Pharmacol. Sci., August 2004, 25(8), 430-436を参照されたい。

30

## 【0104】

医薬組成物、投与ルート及び投与

薬剤中に使用する場合、本発明の化合物または塩を医薬組成物として投与することが適当である。

## 【0105】

従って、本発明は、更なる態様で、式(I)を有する化合物またはその製薬上許容される塩及び1つ以上の製薬上許容される担体及び/または賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

## 【0106】

前記医薬組成物は、哺乳動物(例えば、ヒト)における本明細書中に記載されている状態、特にアトピー性皮膚炎の治療及び/または予防において使用され得る。

40

## 【0107】

本発明はまた、本明細書中に定義されている式(I)を有する化合物またはその製薬上許容される塩及び1つ以上の製薬上許容される担体及び/または賦形剤を混合することを含む前記化合物または塩及び1つ以上の製薬上許容される担体及び/または賦形剤を含む医薬組成物の製造方法をも提供する。

## 【0108】

本発明はまた、前記方法により製造した医薬組成物も提供する。

## 【0109】

50

式(1)を有する化合物及び／または医薬組成物は、例えば外部局所(例えば、皮膚局所)、非経口(例えば、静脈内、皮下または筋肉内)、吸入または経鼻投与により投与され得る。

【0110】

従って、前記医薬組成物は外部局所(例えば、皮膚局所)、非経口(例えば、静脈内、皮下または筋肉内)、吸入または経鼻投与に適し得る(例えば、適合し得る)。医薬組成物は好ましくは例えば哺乳動物(例えば、ヒト)に対する吸入投与に適しており、より好ましくは外部局所(例えば、皮膚局所)投与に適している。吸入投与には例えばエアゾールまたは乾燥粉末組成物による肺への局所投与が含まれる。

【0111】

式(1)を有する化合物またはその塩は経口的に投与され得るが、経口投与が好ましい投与ルートであると目下考えられていない。これは、このデータにより束縛されるつもりはないが、予備試験で式(1)を有する化合物(“遊離塩基”形態)を約[10% DMSO及び90% PEG200/水(70:30 PEG200:水比)]中で処方したとき約1mg/kg体重の化合物の投与レベルでラットに経口投与した後の全身露出が低いことを示しているためである。

【0112】

場合により、医薬組成物は単位量剤形であり得る。単位量剤形は、例えば(a)乾燥粉末の吸入可能な医薬組成物を収容している破断可能または剥離開放可能な密封投与容器(例えば、複数の前記容器が通常適当な吸入デバイスの内側に配置されている)；(b)非経口投与用のバイアル、アンプルまたは充填注射器であり、例えば化合物または製薬上許容される塩を適当な担体(例えば、水性担体)中に含む溶液または懸濁液を含み、または例えば凍結乾燥した非経口医薬組成物を収容している(バイアルまたはアンプルは場合により吹込成形-充填-シール方法を用いて製造され得る)；または(c)(余り好ましくないが)経口投与、例えばヒトに対して経口投与するための錠剤またはカプセル剤；であり得る。

【0113】

或いは、前記組成物は使用者が所望するように異なる量の組成物を投与するのに適した形態、例えばクリーム剤、軟膏剤、ゲル剤または液剤のような展着または噴霧可能な外部局所組成物の形態であり得る。

【0114】

(外部局所投与に適した医薬組成物)

好ましくは、本発明の医薬組成物は例えば哺乳動物(例えば、ヒト)に対して外部局所(例えば、皮膚局所)投与するのに適している(例えば、適合している)。より好ましくは、外部局所投与に適した医薬組成物は哺乳動物(例えば、ヒト)におけるアトピー性皮膚炎の治療及び／または予防用である。

【0115】

「外部局所投与」は“医薬用途”の節に上記した通りである。外部局所投与は、例えば疾患または状態(例えば、アトピー性皮膚炎)に罹っているかまたは罹りやすい皮膚の部分、特にアトピー性皮膚炎に罹っているかまたは罹りやすい哺乳動物(例えば、ヒト)の皮膚の部分に対してなされ得る。

【0116】

外部局所医薬組成物(例えば、皮膚局所医薬組成物)は、例えば軟膏剤、クリーム剤(通常、水中油型または油中水型医薬組成物、通常エマルジョン)、水性ゲル剤またはマイクロエマルジョンであり得る。また、医薬組成物はDMSO含有溶液、例えばDMSO/アセトン溶液またはDMSO/水溶液(DMSO=ジメチルスルホキシド)であり得る。DMSO含有溶液は実験動物試験のために使用され得るが、通常ヒトに使用することは望ましくない。

【0117】

外部局所医薬組成物、例えば軟膏剤または水中油型もしくは油中水型組成物中に式(1)を有する化合物またはその製薬上許容される塩が組成物の重量(w/w)の0.05~10%、好ましくは0.1~5%、より好ましくは0.1~3%、もっとより好ましくは0.2~3%(例：約0.5%または約2.5%)、更により好ましくは0.2~1.5%(例：約0.5%)存在することが適当である。

10

20

30

40

50

## 【0118】

1つの任意実施形態において、式(1)を有する化合物またはその製薬上許容される塩は場合により粉碎形態をとり得る。この形態は例えば微粒子化により得られるかまたは得ることができる。これは、例えば外部局所(例えば、皮膚局所)投与に適している(例えば、適合している)医薬組成物中に使用するためであり得る。より詳細については、吸入可能な医薬組成物の節中の以下の粉碎の垂節を参照されたい。

## 【0119】

水溶性：予備スクリーンの目的は、化合物の水溶性を(大まかな要約として)(i)DMSO中に化合物を含む約10mM溶液を調製し、(ii)約19容量部のpH7.4の水性リン酸緩衝食塩液(PBS)バッファーと1容量部の約10mM DMSO溶液を混合することにより前記DMSOの一部を希釈し、(iii)混合物を遠心により“濾過”し、次いで(iv)“濾液”中の溶解化合物の濃度を測定することにより概算することである。この可溶性スクリーン“濾液”中に若干(約5容量%)のDMSOが存在しているが、この予備スクリーンからの結果(約60 $\mu$ g/mlの化合物(1))から、(“遊離塩基”形態の)式(1)を有する化合物はほぼ室温で通常中程度の水溶性を有することが示唆されるようである。 10

## 【0120】

親油性：(“遊離塩基”形態としての)式(1)を有する化合物は約2.5のclogP(オクタノール/水分配係数(P)の算出log)を有していると考えられ、中程度の親油性が示唆される。(“遊離塩基”形態としての)式(1)を有する化合物はpH=7.4で約3.4という測定logD[D=分配係数(ここで、logDは通常イオン化について補正したlogPである)]を有していると認められ、ここからも適度/中程度の親油性が示唆される。 20

## 【0121】

可溶化剤及び/または皮膚浸透エンハンサー：外部局所医薬組成物、例えば軟膏剤、水中油型クリーム剤または油中水型クリーム剤が式(1)を有する化合物またはその塩の皮膚浸透エンハンサー及び/または可溶化剤として作用する物質を含むことが好ましい。皮膚浸透エンハンサー及び/または可溶化剤の例はプロピレングリコール、ジエチレングリコールモノエチルエーテル(例えば、TRANSCUTOL<sup>TM</sup>)及び/またはカプリロカプロイルマクロゴールグリセリド(例えば、LABRASOL<sup>TM</sup>)、好ましくはプロピレングリコールであり得る。可溶化剤及び/または皮膚浸透エンハンサーがDMSOを含まないことが適当である。可溶化剤及び/または皮膚浸透エンハンサーは好ましくは可溶化剤と皮膚浸透エンハンサーの両方であり、及び/または適当には組成物の重量(w/w)の0.5~50%、好ましくは5~50%、より好ましくは7~30%、更に好ましくは7~25%、更により好ましくは約10~約20%(例：約10%または約20%)で存在する。 30

## 【0122】

皮膚浸透エンハンサーは、式(1)を有する化合物またはその塩(“活性物質または“薬物”)を皮膚を介してデリバリーするためである。薬物の可溶化をも助ける。可溶化剤及び/または皮膚浸透エンハンサーは、理想的には(a)安全及び/または耐性である、(b)有効な皮膚浸透エンハンサーでありながら皮膚を刺激する恐れができるだけ低い、及び(c)活性医薬成分と適合性でなければならない。前記物質は好ましくは可溶化剤及び皮膚浸透エンハンサーの両方として機能することに留意されたい。 40

## 【0123】

界面活性剤：外部局所医薬組成物、例えば軟膏剤、水中油型クリーム剤または油中水型クリーム剤が例えば2相以上の相を有する組成物を乳化させるために(例えば、乳化剤として)界面活性剤を含むことが好ましい。総界面活性剤含量は、組成物の重量(w/w)の例えば0.3~20%、例えば0.5~15%、0.5~12%、0.5~10%、1~12%、3~10%であり得る。界面活性剤は、例えばポリオキシC<sub>12-22</sub>アルキルエーテル(例えば、ポリオキシセチルエーテルまたはポリオキシステアシルエーテルのようなポリオキシC<sub>14-20</sub>アルキルエーテル)[例えば、0.5~10%w/w(例：約5~約8%w/wのような2.5~10%w/w)で存在]、グリセロールモノステアレート(例えばArlacel 165<sup>TM</sup>)[例えば、0.5~10%w/w(例：約2%w/w)で存在]、ソルビタンモノステアレート(例えば、Span 60<sup>TM</sup>)[例えば、0.05~10%w/w(例：約1%w/w)で存在]、 40

セチルアルコール及び／またはステアリルアルコール[例えば、セチルアルコール及びステアリルアルコールは0.1～15%w/w(例：約2～約5%w/wのような1～10%w/w)の総量で存在]及びナトリウムドデシルスルフェート(SDS)[例えば、0.3～2%w/w(例：約1%w/w)で存在]の1つ以上からなり得る。ポリオキシステアリルエーテル(ステアレス)の例はポリオキシ2ステアリルエーテル(ステアレス2)またはポリオキシ21ステアリルエーテル(ステアレス21)であり得る。

#### 【0124】

DMSO含有溶液：1つの可能性ある外部局所医薬組成物は、DMSO含有溶媒(例えば、DMSO/アセトンまたはDMSO/水)中に式(1)を有する化合物またはその製薬上許容される塩が約0.5%～約2.5%w/w存在する溶液、例えば化合物または塩がDMSO/アセトン(1:1)中に約0.5～約2.5%w/w存在する溶液である。しばしばかなり皮膚に浸透し得るDMSO含有溶液は動物に使用するための良好な実験的前臨床処方物であるが、その皮膚刺激性のために通常ヒト(例えば、アトピー性皮膚炎患者のような患者)に使用するのに適さなくなる。

#### 【0125】

軟膏剤及びクリーム剤(及び油相)：外部局所医薬組成物は軟膏剤、水中油型クリーム剤または油中水型クリーム剤であり得る。軟膏剤またはクリーム剤は典型的には油相(油性軟膏基剤)を含有する。油相(軟膏基剤)は典型的には油及び／または脂肪、好ましくは皮膚展着性に適したコンシステンシーを有する油及び／または脂肪からなる。

#### 【0126】

好ましくは、白色軟パラフィン(白色ワセリン)及び／もしくは鉱油(例えば、流動パラフィン)を含むかまたは白色軟パラフィン及び／もしくは鉱油である油が使用され得る。(鉱油は可溶化剤及び／または皮膚軟化薬としても使用され得る)。白色軟パラフィン(白色ワセリン)は各種グレード、例えば(Penreco供給業者の場合)Penreco Regent白色グレード、Penreco Snow白色グレードまたはPenreco Ultima白色グレードを有し得、特に(例えば、Penreco Ultima白色グレードの)高融点白色軟パラフィンであり得る。微結晶ワックス、蜜ろうまたは蜜ろう代用物を油相中の油/脂肪として使用してもよい。

#### 【0127】

代替または追加的に、油相中に1つ以上の直鎖または分枝鎖モノ-またはジアルキルエステルのような脂肪、例えばミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、テアリン酸イソセチル、イソステアレン酸イソステアリル、オレイン酸デシル、ステアリン酸ブチル、パルミチン酸2-エチルヘキシル、ヤシ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、または2-エチルヘキサン酸のセチルまたはステアリルアルコールブレンドとの混合エステル(例えば、Crodamol CAPとして公知)を使用してもよい(これらの幾つかは可溶化剤及び／または界面活性剤である)。これらは所要の特性に応じて単独でまたは組み合わせて使用され得る。

#### 【0128】

油相(油性軟膏基剤)は、例えば軟膏剤(例えば、エマルジョンまたは均一単一相)中に25～85%w/w(例：50～80%w/w)、油中水型クリーム剤(例えば、エマルジョン)中に25～85%w/w(例：35～70%w/w)、または油中水型クリーム剤(例えば、エマルジョン)中に8～55%w/w(例：10～45%w/w)存在し得る。

#### 【0129】

典型的な軟膏剤：典型的な外部局所医薬組成物は、

0.1～5%w/w(例：0.1～3%w/wまたは0.2～1.5%w/w)で存在する式(1)を有する化合物またはその製薬上許容される塩；

25～99%w/w、25～85%w/wまたは50～80%w/wで存在する油相(油性軟膏基剤)(例えば、油相は25～75%w/wまたは45～75%w/wで存在する白色ワセリン及び場合により2.5～15%w/w(例：4～12%w/w)で存在する(例えば、可溶化剤及び皮膚軟化薬としての)鉱油を含み得る)；

0.5～10%w/wまたは3～10%w/wの総量で存在する1つ以上の界面活性剤(例えばポリオキシステアリルエーテル)；及び

0.5～50%w/w(例：5～50%w/wまたは7～30%w/w)の総量で存在する1つ以上の皮膚浸透エン

10

20

30

40

50

ハンサーとして作用する物質(好ましくは、可溶化剤及び皮膚浸透エンハンサーの両方として作用する及び/または好ましくは親水性物質)(例えば、プロピレングリコール); 及び

場合により、例えば0.001~2%w/w(例: 0.02~2%w/w)の総量で存在する1つ以上の酸化防止剤(例えば、ブチル化ヒドロキシアニソール); 及び

場合により、例えば0.01~4%w/w(例: 0.05~1%w/w)の総量で存在する1つ以上の保存剤(例えば、0.05~2%w/wで存在するメチルパラベン及び/または0.01~2%w/wで存在するプロピルパラベン);

からなる軟膏剤である。

#### 【0130】

油相及び浸透エンハンサーを含む上記した典型的な組成物は、場合により均質な単相であり得る。しかしながら、上記した典型的な軟膏組成物の一実施形態では、例えばプロピレングリコールまたは別の親水性可溶化剤及び浸透エンハンサーを用いるとき油相(油性軟膏基剤)及び親水性可溶化剤及び浸透エンハンサーを含有する親水性相(例えば、プロピレングリコール含有相)は乳化されて軟膏エマルジョンを形成している。

#### 【0131】

2相を有する軟膏組成物は、場合により親水性相(例えば、プロピレングリコール含有相)及び油相をまず別個の容器において調製する乳化方法を用いて製造され得る。親水性相は、場合により浸透エンハンサー(例えば、プロピレングリコール)及び場合により式(I)を有する化合物またはその塩の全部または一部を含有し得る。油相は場合により界面活性剤を含有する。両方の相の温度は高温、例えば約55~90℃、好ましくは70℃以上~90℃で維持され、油相温度は油相を溶融するほどに十分に高い(例: 70℃以上~90℃)。熱いうちに、1相を他の相に例えば高剪断ミキサーを用いて混合しながら、好ましくは70℃以上(例: 70℃以上~90℃)の温度を維持しながら添加して乳化させる。生じた軟膏エマルジョンを例えば約15~35℃(例: 約18~30℃)に、好ましくは攪拌を例えば低速で継続しながら冷却する。その後、軟膏エマルジョンを製造容器から分配し、一次パッケージング(例えば、チューブまたはサッシェ)に充填する。

#### 【0132】

場合により、軟膏剤は、油性軟膏基剤の代わりにまたはそれに加えて、例えば25~98%w/w(例: 50~95%w/w)で存在するポリエチレングリコール基剤を含み得る。

#### 【0133】

クリーム剤: 外部局所医薬組成物はクリーム剤、例えば油中水型クリーム剤または水中油型クリーム剤であり得る。クリーム剤は時に軟膏剤よりもより流動性であり得、時により多くの水分を与え得、よって原則としてアトピー性皮膚炎患者において改善された及び/または良好な有効性を示すことができる。

#### 【0134】

油中水型クリーム剤: このクリーム剤は軟膏剤に比して高い含水量を有する。好ましくは、油中水型クリーム剤は油中水型エマルジョンである。すなわち、油中水型クリーム剤では、油相及び水性相が乳化されて油中水型エマルジョンを形成していることが好ましい。

#### 【0135】

典型的な外部局所医薬組成物は、

0.1~5%w/w(例: 0.1~3%w/wまたは0.2~1.5%w/w)で存在する式(I)を有する化合物またはその製薬上許容される塩;

25~85%w/wまたは35~70%w/wで存在する油相(油性軟膏基剤)(例えば、25~75%w/wまたは30~65%w/wで存在する白色ワセリン及び場合により2.5~15%w/wまたは4~12%w/wで存在する(例えば、可溶化剤及び皮膚軟化薬としての)鉱油を含む);

2~30%w/w(例: 5~25%または10~22%w/w)で存在する水;

0.5~12%w/w(例: 3~10%w/w)の総量で存在する1つ以上の界面活性剤(例えば、ポリオキシステアリルエーテル); 及び

10

20

30

40

50

0.5～50%w/w(例：5～50%w/wまたは7～30%w/w)の総量で存在する1つ以上の皮膚浸透エンハンサーとして作用する(好ましくは、可溶化剤及び皮膚浸透エンハンサーの両方として作用する及び/または好ましくは親水性物質)物質(例えば、プロピレングリコール)；及び

場合により、例えば0.001～2%w/w(例：0.02～2%w/w)の総量で存在する1つ以上の酸化防止剤(例えば、ブチル化ヒドロキシアニソール)；及び

場合により、例えば0.01～4%w/w(例：0.05～1%w/w)の総量で存在する1つ以上の保存剤(例えば、0.05～2%w/wで存在するメチルパラベン及び/または0.01～2%w/wで存在するプロピルパラベン)；

からなる油中水型クリーム剤(例えば、クリームエマルジョン)である。

10

【0136】

水中油型クリーム剤：このクリーム剤は通常軟膏剤及び油中水型クリーム剤に比して高い含水量を有する。好ましくは、水中油型クリーム剤は水中油型クリームエマルジョンである。すなわち、好ましくは、水中油型クリーム剤中では油相及び水性相は乳化されて水中油型クリームエマルジョンを形成している。

【0137】

好ましい水中油型クリーム剤は、十分に高い皮膚被覆率及び/または適用部位に十分なバリアーを与えることにより皮膚に対して局所投与後の皮膚及び/またはクリーム剤からの水分損失を低減または制限している高吸蔵クリーム剤である。

【0138】

水中油型クリーム剤が1つ以上の皮膚軟化薬(水和剤)、例えばシリコーン(例えば、ジメチコン360やジメチコン20のようなジメチコン)、高粘性ワックス(例えば、微結晶ワックス)及び/または鉱油を含むことが好ましい。十分に高い、例えば15～60%w/w、20～50%w/wまたは25～40%w/wの含水量も好ましい。

20

【0139】

典型的な外部局所医薬組成物は、

0.1～5%w/w(例：0.1～3%w/wまたは0.2～1.5%w/w)で存在する式(I)を有する化合物またはその製薬上許容される塩；

5～60%w/w、好ましくは20～60%w/wまたは30～60%w/w、より好ましくは30～55%w/wで存在し、皮膚軟化薬として作用し得る1つ以上の成分を含有する油相(油性軟膏基剤)；

12～75%w/w、15～75%w/wまたは15～60%w/w、好ましくは15～50%w/wまたは20～40%w/wで存在する水；

30

0.5～12%w/w(例：3～10%w/w)の総量で存在する1つ以上の界面活性剤；及び

0.5～50%w/w、好ましくは5～50%w/wまたは7～25%w/wの総量で存在する1つ以上の皮膚浸透エンハンサーとして作用する(好ましくは可溶化剤及び皮膚浸透エンハンサーの両方として作用する及び/または好ましくは親水性物質)物質(例えば、プロピレングリコール)；及び

場合により、例えば0.5～20%w/w(例：3～12%w/w)で存在する1つ以上の可溶化剤(例えば、ミリスチン酸イソプロピル)；及び

場合により、例えば0.05～5%w/wの総量で存在する1つ以上のバッファー(例えば、クエン酸及び/または二塩基性リン酸ナトリウム)；

からなる水中油型クリーム剤(例えば、クリームエマルジョン)である。

40

【0140】

上記した典型的な水中油型クリーム組成物では、油相は好ましくは15～50%w/wまたは20～45%w/wで存在する(例えば、皮膚軟化薬及び可溶化剤としての)鉱油を含み、及び/または5～25%w/w(例：8～15%w/w)で存在する(例えば、皮膚軟化薬としての)高粘性ワックス(例えば、微結晶ワックス)を含み、及び/または0.5～20%(例：0.5～10%または1～5%w/w)で存在する(例えば、皮膚軟化薬としての)シリコーン(例えば、ジメチコン360やジメチコン20のようなジメチコン)を含む。

【0141】

50

上記した典型的な水中油型クリーム組成物では、1つ以上の界面活性剤は好ましくは0.5～10%w/wで存在するグリセロールモノステアレート及び/または0.05～10%w/wで存在するソルビタンモノステアレート及び/または0.1～15%または1～10%w/wの総量で存在する[セチルアルコール及び/またはステアリルアルコール]からなる。

#### 【0142】

クリームエマルジョン、例えば油中水型または水中油型クリームエマルジョンは、水性相を調製する、例えば水性相を乳化前に調製する方法により製造され得る。水性相は通常水及び可溶化剤及び/または皮膚浸透エンハンサー(例えば、プロピレングリコール)を含有し、場合により式(1)を有する化合物またはその塩の一部または全部を含有し、及び/または場合により界面活性剤を含有する。油相、例えば白色ワセリン及び/または鉱油を含有し、及び/または場合により界面活性剤を含有する油相は別の容器で調製され得る。両相の温度は高温、例えば約55～90℃、好ましくは70℃以上～90℃で維持され、油相温度は油相を溶融するほどに十分に高い(例：70℃以上～90℃)。熱いうちに、1相を他の相に例えば高剪断ミキサーを用いて混合しながら、好ましくは70℃以上(例：70℃以上～90℃)の温度を維持しながら添加して乳化させる。生じたエマルジョンを例えば約15～35℃(例：約18～30℃)に、好ましくは攪拌を例えば低速で継続しながら冷却する。その後、場合により、クリームエマルジョンを製造容器から分配し、一次パッケージング(例えば、チューブまたはサッシェ)に充填する。

#### 【0143】

典型的には、外部局所投与に適した本発明の医薬組成物は体外部分、例えば罹患している皮膚の部位のような皮膚(例えば、アトピー性皮膚炎を患っている皮膚)に対して1日1回、1日2回またはそれ以上の回数投与され得る。

#### 【0144】

(吸入可能及び鼻腔内医薬組成物及び粉砕)

経鼻または吸入投与に適した(例えば、適合している)組成物はエアゾール剤、滴剤、ゲル剤または乾燥粉末として製剤化することが便利であり得る。

#### 【0145】

(例えば、吸入投与用)エアゾール製剤は、活性物質を製薬上許容される水性または非水性溶媒中に含む溶液または微細懸濁液からなり得る。エアゾール製剤は、密封容器内に滅菌形態で1回量または複数回用量で与えられ得る。前記密封容器は噴霧デバイスまたは吸入器と一緒に使用するためのカートリッジまたはレフィルの形態をとり得る。或いは、密封容器は、計量弁を取り付けた1回量鼻腔吸入器またはエアゾールディスペンサーのような単位分配デバイス(計量吸入器)であってもよく、これは容器の内容物を使い尽くしたら廃棄するものである。

#### 【0146】

剤形がエアゾールディスペンサーからなる場合、加圧下で適当な噴射剤、例えば圧縮空気、二酸化炭素、またはクロロフルオロカーボン(CFC)のような有機噴射剤、より好ましくはヒドロフルオロカーボン(HFC)を含んでいることが好ましい。適当なCFC噴射剤にはジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン及びジクロロテトラフルオロエタンが含まれる。適当なHFC噴射剤には1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロプロパン及び1,1,1,2-テトラフルオロエタンが含まれる。エアゾール剤形がポンプ-アトマイザーの形態をとってもよい。

#### 【0147】

粉砕：吸入投与に適している(例えば、適合している)医薬組成物の場合、式(1)を有する化合物または塩が粉砕形態であることが好ましい。粉砕形態は、例えば微粒子化により得られるかまたは得ることができる。微粒子化は通常、しばしばサイクロン部品を含む高速流動円形またはらせん形/渦巻形空気流中で化合物/塩に衝突及び/または摩擦力を加えることを含む。粉砕した(例えば、微粒子化した)化合物または塩の好ましい粒度は、(例えばレーザー回折により測定して)約0.5～約10ミクロン(例：約1～約7ミクロン)のD<sub>50</sub>値により規定される。例えば、式(1)を有する化合物または塩が例えばレーザー回折によ



り測定して、約0.3～約3ミクロン(例：約0.5～約2ミクロンまたは約1ミクロン)の $D_{10}$ 及び/または約0.5～約10ミクロンまたは約1～約7ミクロン(例：約2～約5ミクロンまたは約2～約4ミクロン)の $D_{50}$ 及び/または約1～約30ミクロン、約2～約20ミクロンまたは約3～約15ミクロン(例：約5～約15ミクロンまたは約5～約10ミクロン)の $D_{90}$ により規定される粒度を有することが好ましい。

#### 【0148】

粒度測定では、 $D_{90}$ 、 $D_{50}$ 及び $D_{10}$ はそれぞれ材料の90%、50%及び10%が特定のミクロンサイズ未満であることを意味する。 $D_{50}$ はメジアン粒度である。 $DV_{90}$ 、 $DV_{50}$ 及び $DV_{10}$ はそれぞれ材料の90容量%、50容量%及び10容量%が特定のミクロンサイズ未満であることを意味する。 $DM_{90}$ 、 $DM_{50}$ 及び $DM_{10}$ はそれぞれ材料の90重量%、50重量%及び10重量%が特定のミクロンサイズ未満であることを意味する。

10

#### 【0149】

粒度のレーザー回折測定は、乾式方法(気流中の化合物/塩の懸濁液にレーザービームを横断させる)または湿式方法[化合物/塩を液体分散媒体、例えばイソオクタンまたは(例えば、化合物がイソオクタン中に溶解し得る場合には)水中0.1% トゥイーン80中に含む懸濁液にレーザービームを横断させる]を使用し得る。レーザー回折で、粒度は好ましくはフラウンホーファー計算を用いて計算され、及び/または好ましくはマルバーン社マスターサイザーまたはシンパテック装置を測定のために使用される。例えば、粒度測定及び/またはレーザー回折による分析は以下のいずれかまたは全部(好ましくは、全部)を使用し得る：マルバーン社マスターサイザーのロングベッドバージョン、水中0.1% トゥイーン80の分散媒体、約1500rpmの攪拌速度、最終分散及び分析前に約3分間音波処理、300RF(逆フーリエ)レンズ及び/またはマルバーンソフトウェアを用いるフラウンホーファー計算。

20

#### 【0150】

微粒子化の小規模非限定例については、以下の微粒子化例を参照されたい。

#### 【0151】

乾燥粉末吸入可能組成物：吸入投与に適した(例えば、適合している)医薬組成物の場合、医薬組成物の例は乾燥粉末吸入可能組成物であり得る。この組成物は、粉末基剤(例えば、ラクトースまたはデンプン)、(好ましくは、微粒子化形態のような粉碎形態の)式(I)を有する化合物またはその塩、及び場合により三元物質(例えば、L-ロイシン、マンニトール、トレハロース、ステアリン酸マグネシウム及び/またはセロピオースオクタアセテート(例えば、Aldrichから市販されているようなセロピオースオクタアセテートの-D-異性体)を含み得る。セロピオースオクタアセテート及び貯蔵安定性については、国際公開第03/088943号パンフレットを参照されたい。

30

#### 【0152】

好ましくは、乾燥粉末吸入可能組成物はラクトースと式(I)を有する化合物またはその塩の乾燥粉末ブレンドからなる。ラクトースは、好ましくはラクトース水和物(例えば、ラクトース一水和物)であり、及び/または好ましくは吸入グレート及び/または微細グレートのラクトースである。好ましくは、ラクトースの粒度は、ラクトース粒子の90%以上(重量または容量基準)の直径が1000ミクロン( $\mu\text{m}$ )未満[例えば、10～1000ミクロン(例：30～1000ミクロン)]及び/またはラクトース粒子の50%以上の直径が500ミクロン未満(例：10～500ミクロン)であると規定される。より好ましくは、ラクトースの粒度は、ラクトース粒子の90%以上の直径が300ミクロン未満[例えば、10～300ミクロン(例：50～300ミクロン)]及び/またはラクトース粒子の50%以上の直径が100ミクロン未満であると規定される。場合により、ラクトースの粒度は、ラクトース粒子の90%以上の直径が100～200ミクロン未満及び/またはラクトース粒子の50%以上の直径が40～70ミクロンであると規定される。粒子の約3～約30%(例：約10%)(重量または容量基準)の直径が50ミクロン未満または20ミクロン未満であることが適当である。例えば、非限定的ではあるが、適当な吸入グレードのラクトースはE9334ラクトース(10%微粉)(オランダ国8017 JDズウォレ, Hanzeplein 25に所在のBorculo Domo Ingredients)である。

40

50

## 【0153】

乾燥粉末吸入可能組成物中に式(1)を有する化合物またはその塩は、例えば組成物の約0.1～約70重量%(例えば約1～約50重量%、例えば約5～約40重量%、例えば約20～約30重量%)で存在し得る。

## 【0154】

乾燥粉末吸入可能組成物の非限定例は以下の組成物例に挙げられている。

## 【0155】

乾燥粉末吸入デバイス：場合により、特に乾燥粉末吸入可能組成物の場合、吸入投与用医薬組成物は、適当な吸入デバイスの内側にストリップまたはリボン状に縦方向に配置されている複数の密封投与容器(例えば、乾燥粉末組成物を収容している)中に収容され得る。前記容器は要求により破断可能または剥離開放可能であり、用量、例えば乾燥粉末組成物の用量はGlaxoSmithKlineから市販されているDISKUS<sup>TM</sup>デバイスのようなデバイスを介する吸入により投与され得る。DISKUS<sup>TM</sup>吸入デバイスは通常、英国特許出願公開第2,242,134号明細書に実質的に記載されている。前記デバイスでは、粉末形態の医薬組成物のための少なくとも1つの容器(この少なくとも1つの容器は、好ましくはストリップまたはリボン状で縦方向に設けられている複数の密閉投与容器である)は相互に剥離可能に固定された2つの部材間に規定される。前記デバイスは、少なくとも1つの容器のための開放ステーションを規定する手段；容器を開放するために開放ステーションで膜を剥がすための手段；及び開放された容器と連通し、そこを介して使用者が開放された容器から粉末形態の医薬組成物を吸入することができる出口を含む。

10

20

## 【0156】

(経口または非経口投与用医薬組成物)

非経口(例えば、静脈内、皮下または筋肉内)投与に適した(例えば、適合する)医薬組成物は、化合物または製薬上許容される塩を滅菌の非経口的に許容される水性担体(例えば、滅菌水)または非経口的に許容される油中に含む溶液または懸濁液からなり得る。或いは、溶液が凍結乾燥されていてもよい。非経口投与に適した(例えば、例えば適合する)凍結乾燥医薬組成物は、使用時に、場合により投与直前に適当な溶媒(例えば、滅菌水または滅菌の非経口的に許容される水溶液)を用いて再構成され得る。

## 【0157】

上記したように、経口投与は好ましくない。しかしながら、経口投与用医薬組成物は液体または固体であり得る。例えば、シロップ剤、懸濁液剤、乳濁液剤、錠剤、カプセル剤またはトローチ剤であり得る。

30

## 【0158】

液体製剤は、場合により化合物または製薬上許容される塩を製薬上許容される液体担体、例えば水性溶媒(例：水、エタノールまたはグリセリン)または非水性溶媒(例：ポリエチレングリコールまたは油)中に含む懸濁液または溶液から構成され得る。この製剤は懸濁剤、保存剤、着香剤及び/または着色剤をも含み得る。

## 【0159】

余り好ましくないが、錠剤である経口投与用医薬組成物は、錠剤を製造するのに適した1つ以上の製薬上許容される担体及び/または賦形剤を含み得る。担体の例はラクトース、セルロース(例えば、微結晶セルロース)またはマンニトールであり得るかまたは含む。錠剤は追加または代替的に1つ以上の製薬上許容される賦形剤、例えば結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはポビドン(ポリビニルピロリドン))；滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸アルカリ土類金属)；及び/または錠剤崩壊剤(例えば、ナトリウムスターチグリコーレート、クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドン(架橋ポリビニルピロリドン))を含み得る。錠剤である医薬組成物は、(i)本明細書中に定義されている式(1)を有する化合物またはその製薬上許容される塩を1つ以上の製薬上許容される担体及び/または賦形剤と混合するステップ、(ii)生じた混合物(通常粉末形態である)を錠剤に圧縮するステップ、(iii)場合により錠剤に錠剤フィルムコーティング材料をコーティングするステップを含む方法により製造され得る

40

50

。

## 【0160】

余り好ましくないが、カプセル剤である経口投与用医薬組成物はカプセル化手順を用いて製造され得る。例えば、製薬上許容される担体を用いて活性成分を含有するペレットまたは粉末を作製し、その後硬カプセル中に充填され得る。或いは、製薬上許容される担体(例えば、水性ガムまたは油)を用いて分散液または懸濁液を作製し、この分散液または懸濁液を軟カプセルに充填してもよい。

## 【0161】

(投与レジメン)

外部局所投与に適した(例えば、適合した)医薬組成物、例えば軟膏剤、水中油型または油中水型組成物中に式(1)を有する化合物またはその製薬上許容される塩は組成物の0.05~10重量%、好ましくは0.1~5重量%、より好ましくは0.1~3重量%、更により好ましくは0.2~3重量%(例:約0.5重量%または約2.5重量%)、更により好ましくは0.2~1.5重量%(例:約0.5重量%)存在し得る。典型的には、外部局所医薬組成物は体外部分、例えば患部皮膚部位のような皮膚に対して1日1回、1日2回またはそれ以上の回数投与され得る。投与量は通常患部皮膚部位を実質的に覆うような量である。

## 【0162】

医薬組成物では、経口または非経口投与のための1回または各投与単位は、例えば0.01~3000mg(例:0.5~1000mg)の式(1)を有する化合物またはその製薬上許容される塩(遊離塩基として計算)を含有し得る。経鼻または吸入投与のための1回または各投与単位は、例えば0.001~50mg(例:0.01~5mg)の式(1)を有する化合物またはその製薬上許容される塩(遊離塩基として計算)を含有し得る。

## 【0163】

非経口または経口組成物を使用する場合、本発明の製薬上許容される化合物または塩は場合により哺乳動物(例えば、ヒト)に対して投与され得る。経口または非経口される1日用量は0.001~50mg/kg体重/日(mg/kg/日)、例えば0.01~20mg/kg/日、0.03~10mg/kg/日または0.1~2mg/kg/日の式(1)を有する化合物またはその製薬上許容される塩(遊離塩基として計算)である。

## 【0164】

吸入または経鼻組成物を使用する場合、本発明の製薬上許容される化合物または塩は場合により哺乳動物(例えば、ヒト)に対して投与され得る。経鼻または吸入される1日用量は、0.0001~5mg/kg/日または0.0001~1mg/kg/日(例:0.001~1mg/kg/日、0.001~0.3mg/kg/日、0.001~0.1mg/kg/日または0.005~0.3mg/kg/日)の式(1)を有する化合物または製薬上許容される塩(遊離塩基として計算)である。

## 【0165】

本発明の製薬上許容される化合物または塩は、場合によりヒトに対して投与され得る。(成人患者の)1日用量は、例えば経口または非経口投与の場合0.01~3000mg/日または0.5~1000mg/日(例:2~500mg/日)の式(1)を有する化合物またはその製薬上許容される塩であり、経鼻または吸入投与の場合0.001~300mg/日、0.001~50mg/日、0.01~30mg/日、0.01~5mg/日または0.02~2mg/日の式(1)を有する化合物またはその製薬上許容される塩(遊離塩基として計算)である。

## 【0166】

配合剤

本発明の化合物、塩及び/または医薬組成物は別の治療活性物質、例えば $\beta_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤、抗感染性物質または免疫抑制剤と一緒に使用され得る。

## 【0167】

よって、本発明は、更なる態様で、式(1)を有する化合物またはその製薬上許容される塩を別の治療活性物質、例えば $\beta_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤、抗感染性物質または免疫抑制剤と一緒に含む配合剤を提供する

。

## 【0168】

好ましくは、 $\beta_2$ -アドレナリン受容体アゴニストはサルメテロール(例えば、ラセミ体またはR-エナンチオマーのような単一エナンチオマー)、サルブタモール、ホルモテロール、サルメファモール、フェノテロールまたはテルブタリン、或いはその塩(例えば、その製薬上許容される塩)、例えばサルメテロールのキシナホ酸塩、サルブタモールの硫酸塩または遊離塩基、またはホルモテロールのフマル酸塩である。長時間作用型 $\beta_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、特にサルメテロールまたはホルモテロールのような12~24時間にわたり治療効果を有するものが好ましい。好ましくは、 $\beta_2$ -アドレナリン受容体アゴニストは吸入投与用、例えば1日1回及び/または同時吸入投与用である。より好ましくは、 $\beta_2$ -アドレナリン受容体アゴニストは本明細書中に記載されているような粉碎形態である。好ましくは、 $\beta_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト配合剤はCOPDまたは喘息の治療及び/または予防用である。サルメテロールまたはその製薬上許容される塩(例えば、サルメテロールキシナホ酸塩)をヒトに対して25~50 $\mu$ gの吸入用量(遊離塩基として測定)で1日2回投与することが好ましい。

10

## 【0169】

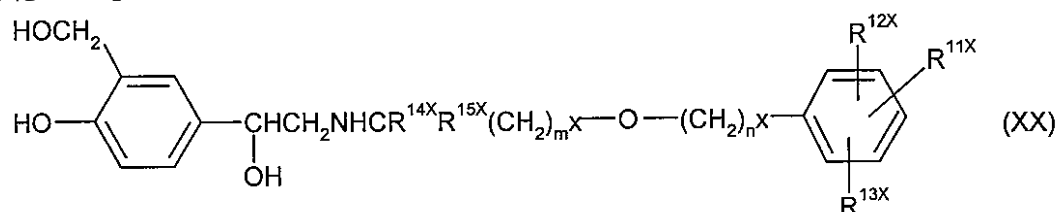
好ましい長時間作用型 $\beta_2$ -アドレナリン受容体アゴニストには国際公開第02/066422号パンフレット、国際公開第03/024439号パンフレット、国際公開第02/070490号パンフレット及び国際公開第02/076933号パンフレットに記載されているものが含まれる。

## 【0170】

好ましい長時間作用型 $\beta_2$ -アドレナリン受容体アゴニストには、(国際公開第02/066422号パンフレットに記載されている)式(XX)：

20

## 【化27】



## 【0171】

[式中、

$m^x$ は2~8の整数であり；

$n^x$ は3~11の整数であり、ただし $m^x + n^x$ は5~19であり；

$R^{11x}$ は-XSO<sub>2</sub>NR<sup>16x</sup>R<sup>17x</sup>(ここで、Xは-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-またはC<sub>2-6</sub>アルキレンである)であり；

$R^{16x}$ 及び $R^{17x}$ は独立して水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C(O)NR<sup>18x</sup>R<sup>19x</sup>、フェニル及びフェニル(C<sub>1-4</sub>アルキル)-から選択され、または

$R^{16x}$ 及び $R^{17x}$ はこれらが結合している窒素と一緒に5員、6員または7員の窒素含有環を形成し、 $R^{16x}$ 及び $R^{17x}$ は各々場合によりハロ、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ヒドロキシ置換C<sub>1-6</sub>アルコキシ、-CO<sub>2</sub>R<sup>18x</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>18x</sup>R<sup>19x</sup>、-CONR<sup>18x</sup>R<sup>19x</sup>、-NR<sup>18x</sup>C(O)R<sup>19x</sup>または5~7員ヘテロ環式環から選択される1または2個の基で置換されており；

$R^{18x}$ 及び $R^{19x}$ は独立して水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、フェニル及びフェニル(C<sub>1-4</sub>アルキル)-から選択され；

$p^x$ は0~6、好ましくは0~4の整数であり；

$R^{12x}$ 及び $R^{13x}$ は独立して水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロ、フェニル及びC<sub>1-6</sub>ハロアルキルから選択され；

$R^{14x}$ 及び $R^{15x}$ 中の炭素原子の総数は4以下であるという条件で、 $R^{14x}$ 及び $R^{15x}$ は独立して水素及びC<sub>1-4</sub>アルキルから選択される]

を有する化合物、またはその塩または溶媒和物が含まれる。

## 【0172】

30

40

50

国際公開第02/066422号パンフレットに開示されている好ましい<sub>2</sub>-アドレナリン受容体アゴニストには、3-(4-{[6-({(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)-フェニル]エチル}アミノ)ヘキシル]オキシ}ブチル)ベンゼンスルホンアミド及び3-(3-{[7-({(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}-アミノ)ヘブチル]オキシ}プロピル)ベンゼンスルホンアミドが含まれる。

【0173】

国際公開第03/024439号パンフレットに開示されている好ましい<sub>2</sub>-アドレナリン受容体アゴニストは4-({(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-ジクロロベンジル)オキシ]エトキシ}ヘキシル)アミノ]-1-ヒドロキシエチル}-2-(ヒドロキシメチル)フェノールである。

【0174】

式(1)を有する化合物または塩の配合剤で使用可能な抗ヒスタミン剤は、例えば経口投与用(例えば、配合錠剤のような配合組成物として)であり、アレルギー性鼻炎の治療及び/または予防のために使用され得る。抗ヒスタミン剤の例にはメタピリレンまたはH1アンタゴニスト、例えばセチリジン、ロラタジン(例えば、Claritin<sup>TM</sup>)、デスロラタジン(例えば、Clarinex<sup>TM</sup>)またはフェキソフェナジン(例えば、Allegra<sup>TM</sup>)が含まれる。

【0175】

本発明は、更なる態様で、式(1)を有する化合物またはその製薬上許容される塩と抗コリン作動性化合物、例えばムスカリン様(M)受容体アンタゴニスト、特にM<sub>1</sub>、M<sub>2</sub>、M<sub>1</sub>/M<sub>2</sub>またはM<sub>3</sub>受容体アンタゴニスト、より好ましくはM<sub>3</sub>受容体アンタゴニスト、更により好ましくはM<sub>1</sub>及び/またはM<sub>2</sub>受容体よりもM<sub>3</sub>受容体を選択的に拮抗させる(例えば、10倍以上強く拮抗させる)M<sub>3</sub>受容体アンタゴニストを含む配合剤を提供する。抗コリン作動性化合物/ムスカリン様(M)受容体アンタゴニストとPDE4阻害剤の配合剤に関しては、例えば国際公開第03/011274号パンフレット、国際公開第02/069945号パンフレット、米国特許出願公開第2002/0193393号明細書及び米国特許出願公開第2002/052312号明細書を参照されたい。これらの文献の一部または全部に式(1)または塩及び/または適当な医薬組成物と一緒に使用され得る抗コリン作動性化合物/ムスカリン様(M)受容体アンタゴニストの例が挙げられている。例えば、ムスカリン様受容体アンタゴニストはイプラトロピウム塩(例えば、臭化イプラトロピウム)、オキシトロピウム塩(例えば、臭化オキシトロピウム)、またはより好ましくはチオトロピウム塩(例えば、臭化チオトロピウム)からなり得るかまたはであり得る。例えばチオトロピウムに関しては欧州特許出願公開第418716号明細書を参照されたい。

【0176】

抗コリン作動性化合物またはムスカリン様(M)受容体アンタゴニスト、例えばM<sub>3</sub>受容体アンタゴニストは好ましくは吸入投与用であり、より好ましくは本明細書中に記載されているような粉砕形態である。より好ましくは、ムスカリン様(M)受容体アンタゴニスト及び式(1)を有する化合物またはその製薬上許容される塩の両方が吸入投与用である。好ましくは、抗コリン作動性化合物またはムスカリン様受容体アンタゴニスト及び式(1)を有する化合物または塩は同時投与用である。ムスカリン様受容体アンタゴニスト配合剤は好ましくはCOPDの治療及び/または予防用である。

【0177】

他の可能性ある配合剤の例には、式(1)を有する化合物またはその製薬上許容される塩を別の抗炎症剤、例えば抗炎症性コルチコステロイド；または非ステロイド系抗炎症剤(NSAID)、例えばロイコトリエンアンタゴニスト(例えば、モンテルカスト)、iNOS阻害剤、トリプターゼ阻害剤、エラスターゼ阻害剤、 $\alpha$ -2インテグリンアンタゴニスト、アデノシン2aアゴニストまたは5-リボキシゲナーゼ阻害剤；または抗感染性物質(例えば、抗生物質または抗ウイルス薬)と一緒に含む配合剤が含まれる。iNOS阻害剤は好ましくは経口投与用である。適当なiNOS阻害剤(誘導性一酸化窒素シンターゼ阻害剤)には国際公開第93/13055号パンフレット、国際公開第98/30537号パンフレット、国際公開第02/50021号パンフレット、国際公開第95/34534号パンフレット及び国際公開第99/62875号パンフレットに開示されているものが含まれる。

10

20

30

40

50

## 【0178】

典型的な配合剤、特に(例えば、アトピー性皮膚炎に対して)外部局所投与するための配合剤の例には、式(1)を有する化合物またはその製薬上許容される塩を免疫抑制剤、例えばピメクロリムスやタクロリムスのようなカルシネニューリン阻害剤と一緒に含む配合剤が含まれる。免疫抑制剤は特に、外部局所投与可能な免疫抑制剤、例えばピメクロリムス(例えばクリーム剤のような局所組成物及び/または例えばElidel<sup>TM</sup>中に約1%w/w濃度のピメクロリムス)またはタクロリムス(例えば、軟膏剤のような局所組成物及び/または例えばProtopic<sup>TM</sup>中に約0.03~約0.1%w/w濃度のタクロリムス)であり得る。外部局所投与可能な免疫抑制剤は本発明の化合物または塩とは別の外部局所組成物として投与され得、または配合外部局所投与可能な組成物中に式(1)を有する化合物または製薬上許容される塩と一緒に含まれ得る。

10

## 【0179】

例えばアトピー性皮膚炎に対して外部局所投与する場合、本発明の化合物またはその塩を抗感染性物質と一緒に含む配合剤は外部局所投与され得る抗菌剤、例えばムピリシンまたはその塩(例えば、カルシウム塩)(例えば、Bactroban<sup>TM</sup>)または外部局所投与可能なプレウロムチリン抗菌剤を含み得る。代替または追加的に、外部局所投与するために外部局所投与可能な抗真菌剤、例えばクロトリマゾール、クロトリマゾールまたはケトコナゾールが使用され得る。

## 【0180】

例えばアトピー性皮膚炎に対して外部局所投与のために、抗掻痒化合物との配合剤が場合により使用され得る。

20

## 【0181】

式(1)を有する化合物またはその製薬上許容される塩を抗炎症性コルチコステロイド(例えば、喘息、COPD、アレルギー性鼻炎またはアトピー性皮膚炎の治療及び/または予防のためであり得る)と一緒に含む配合剤では、抗炎症性コルチコステロイドの例はフルチカゾンプロピオネート(例えば、米国特許第4,335,121号明細書参照)、ベクロメタゾン17-プロピオン酸エステル、ベクロメタゾン17,21-ジプロピオン酸エステル、デキサメタゾンまたはそのエステル、モメタゾンまたはそのエステル(例えば、モメタゾンフロエート)、シクレソニド、ブデソニド、フルニソリドまたは国際公開第02/12266号パンフレットに記載されている(例えば、請求項1~22のいずれかに記載されている)化合物、或いは上記化合物の製薬上許容される塩であり得る。抗炎症性コルチコステロイドが国際公開第02/12266号パンフレットに記載されている化合物ならば、その実施例1{6, 9-ジフルオロ-17-[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオン酸S-フルオロメチルエステルである}またはその実施例41{6, 9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16-メチル-17-[(4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボニル)オキシ]-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオン酸S-フルオロメチルエステルである}またはその製薬上許容される塩が好ましい。抗炎症性コルチコステロイドは外部局所、鼻腔内または吸入投与用であり得る。フルチカゾンプロピオネートが好ましく、ヒトに対して(a)1日1回250 $\mu$ gの用量でまたは(b)50~250 $\mu$ gの用量で1日2回吸入投与することが好ましい。

30

40

## 【0182】

式(1)を有する化合物またはその製薬上許容される塩を例えば国際公開第03/030939号パンフレットに記載されているような $\beta_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト及び抗炎症性コルチコステロイドと一緒に含む配合剤も提供される。好ましくは、この配合剤は喘息、COPDまたはアレルギー性鼻炎の治療及び/または予防用である。 $\beta_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト及び/または抗炎症性コルチコステロイドは上記及び/または国際公開第03/030939号パンフレットに記載されている通りであり得る。最も好ましくは、このトリプル配合剤中の $\beta_2$ -アドレナリン受容体アゴニストはサルメテロールまたはその製薬上許容される塩(例えば、キシナホ酸サルメテロール)であり、抗炎症性コルチコステロイドはプロピオン酸フルチカゾンである。

50

## 【0183】

上記配合剤は医薬組成物の形態で使用するために提供され得、よって上記した配合剤を1つ以上の製薬上許容される担体及び／または賦形剤と一緒に含む医薬組成物は本発明の更なる態様を表す。

## 【0184】

配合剤の各化合物は、別個または配合医薬組成物として別々にまたは同時に投与され得る。

## 【0185】

一実施形態では、本明細書中に記載されている配合剤は同時に吸入投与するためであり得、配合剤吸入デバイス中に配置される。前記配合剤吸入デバイスは本発明の別の態様である。この配合剤吸入デバイスは同時に吸入投与するための配合医薬組成物(例えば、乾燥粉末組成物)を含み得、この組成物は配合剤の全化合物または各化合物を含み、組成物は吸入デバイスの内側にストリップまたはリボン状に縦方向に配置した複数の密封投与容器中に収容されている。前記容器は要求に応じて破断可能または剥離開放可能である。例えば、前記吸入デバイスは実質的に英国特許出願公開第2,242,134号明細書(DISKUS<sup>TM</sup>)に記載されている及び／または上記されている。或いは、例えば2003年1月22日に出版され、国際公開第03/061743号パンフレットとして公開されたPCT/EP03/00598号に記載されている(例えば、その請求項1を含めた請求項に記載されている)ように、配合剤吸入デバイスは配合剤の各化合物は同時に投与されるが別々に、例えば別個の医薬組成物として保存される(またはトリプル配合剤の場合全部または一部が別々に保存される)ようなものであり得る。

## 【0186】

本発明はまた、本明細書中に記載の配合剤の作製方法を提供し、その方法は、  
(a)配合剤の各化合物を別々にまたは同時に投与するために別個の医薬組成物を調製すること；または  
(b)配合剤の各化合物を同時に投与するための配合医薬組成物を調製すること；  
を含み、前記医薬組成物は1つ以上の製薬上許容される担体及び／または賦形剤と一緒に含む配合剤からなる。

## 【0187】

本発明はまた、本明細書中に記載されている方法により作製した配合剤も提供する。

## 【0188】

生物学的試験方法PDE3、PDE4B、PDE4D、PDE5、PDE6一次アッセイ方法

本発明の化合物または塩の活性は、以下に示すアッセイ方法で測定され得る。式(1)を有する化合物は(PDE3及びPDE5に比して)選択的PDE4阻害剤であると考えられる。すなわち、この化合物はPDE3を阻害するより更に強く、PDE5を阻害するよりも更に強くPDE4B及び／またはPDE4Dを阻害する。

## 【0189】

可能性あるPDE酵素源及び文献：

ヒト組換えPDE4B、特にその2Bスプライスバリエント(HSPDE4B2B)は、国際公開第94/20079号パンフレット及びM. M. McLaughlin et al., "A low Km, rolipram-sensitive, cAMP-specific phosphodiesterase from human brain: cloning and expression of cDNA, biochemical characterisation of recombinant protein, and tissue distribution of mRNA", J. Biol. Chem., 1993, 268, 6470-6476に開示されている。例えば、国際公開第94/20079号パンフレットの実施例1には、ヒト組換えPDE4Bは例えば150uM CuSO<sub>4</sub>を添加することにより誘導した後にPDE欠乏酵母サッカロミセス・セレピシエ株GL62において発現されると記載されており、酵母細胞ライゼートの100,000×g上清画分はPDE4B酵素の収集時に使用するためと記載されている。

## 【0190】

ヒト組換えPDE4D(HSPDE4D3A)は、P. A. Baecker et al., "Isolation of a cDNA encod

ing a human rolipram-sensitive cyclic AMP phosphodiesterase(PDE IV<sub>p</sub>)” , Gene, 1994, 138, 253-256に開示されている。

【 0 1 9 1 】

ヒト組換えPDE5は、K. Loughney et al., “ Isolation and characterisation of cDNAs encoding PDE5A, a human cGMP-binding, cGMP-specific 3',5'-cyclic nucleotide phosphodiesterase ” , Gene, 1998, 216, 139-147に開示されている。

【 0 1 9 2 】

PDE3は、例えばH. Coste and P. Grondin, “ Characterisation of a novel potent and specific inhibitor of type V phosphodiesterase ” , Biochem. Pharmacol., 1995, 50, 1577-1585に記載されているようにウシ大動脈から精製され得る。

10

【 0 1 9 3 】

PDE6は、例えばP. Catty and P. Deterre, “ Activation and solubilization of the retinal cGMP-specific phosphodiesterase by limited proteolysis ” , Eur. J. Biochem., 1991, 199, 263-269; A. Tar et al., “ Purification of bovine retinal cGMP phosphodiesterase ” , Methods in Enzymology, 1994, 238, 3-12; 及び/またはD. Srivastava et al., “ Effects of magnesium on cyclic GMP hydrolysis by the bovine retinal rod cyclic GMP phosphodiesterase ” , Biochem. J., 1995, 308, 653-658に記載されているようにウシ網膜から精製され得る。

【 0 1 9 4 】

PDE3、PDE4B、PDE4D、PDE5またはPDE6活性の阻害：放射性シンチレーションプロキシミティアッセイ (SPA)

20

化合物のPDE4Bまたは4D(ヒト組換え体)、PDE3(ウシ大動脈由来)、PDE5(ヒト組換え体)またはPDE6(ウシ網膜由来)での触媒活性を阻害する能力は、場合により96ウェルフォーマットでシンチレーションプロキシミティアッセイ (SPA)により測定され得る。

【 0 1 9 5 】

試験化合物(DMSO溶液として、好ましくは約2 µl(ul)容量のDMSO溶液)をWallac Isoplates(コード1450-514)において50mMトリスHClバッファー(pH7.5)、8.3mM MgCl<sub>2</sub>、1.7mM EGT A、0.05%(w/v)ウシ血清アルブミン中でPDE酵素と周囲温度(室温、例えば19~23 )で10~30分間(通常、30分間)プレインキュベートする。インキュベーション中化合物なしの対照ウェルで下記の基質の20%以上が加水分解されないように酵素濃度を調節する。PDE3、PDE4B及びPDE4Dアッセイの場合、0.05uCi/ウェル及び約10nMの最終濃度を与えるように[5',8-<sup>3</sup>H]アデノシン3',5'-環状ホスフェート(Amersham Pharmacia Biotech; コードTRK.559、または英国バッキンガムシャーHP8 4SP, Chalfont St Giles, Pollards Woodに所在のAmersham Biosciences UK Ltd)を添加する。PDE5及びPDE6アッセイの場合、0.05uCi/ウェル及び約36nMの最終濃度を与えるように[8-<sup>3</sup>H]グアノシン3',5'-環状ホスフェート(Amersham Pharmacia Biotech; コードTRK.392)を添加する。アッセイ混合物、好ましくは約100ul容量のアッセイ混合物を含むプレートをオービタルシェーカーを用いて5分間混合し、周囲温度で1時間インキュベートする。アッセイを停止させるためにホスホジエステラーゼSPAピーズ(Amersham Pharmacia Biotech; コードRPNQ 0150)を添加する。プレートを密封し、振とうし、周囲温度で35分間~1時間(好ましくは、35分間)放置してピースを沈降させる。結合した放射性物質をWALLAC TRILUX 1450 Microbetaシンチレーションカウンタを用いて測定する。阻害曲線のために、10濃度(例えば、1.5nM~30uM)の各化合物をアッセイする。曲線をActivityBase及びXL当てはめ(英国サリーGu2 7QB, ギルドフォード, Surrey Research Park, 2 Ocean Courtに所在のID Business Solutions Limited)を用いて分析する。結果をpIC<sub>50</sub>値として表示する。

30

40

【 0 1 9 6 】

上記放射性SPAアッセイの代わりに、以下の蛍光偏光(FP)アッセイを用いてPDE4BまたはPDE4D阻害を測定することができる。

【 0 1 9 7 】

PDE4BまたはPDE4D活性の阻害：蛍光偏光 (FP)アッセイ

50



化合物のPDE4B(ヒト組換え体)またはPDE4D(ヒト組換え体)で触媒活性を阻害する能力は、場合により384ウェルフォーマットでIMAP蛍光偏光(FP)アッセイ(米国カリフォルニア州サニーデールに所在のMolecular Devices Corporationから入手可能なIMAP Explorerキット; Molecular Devicesコード: R8062)により測定され得る。

#### 【0198】

IMAP FPアッセイは、均一非放射性アッセイフォーマットでPDE活性を測定することができる。このFPアッセイは、ナノ粒子(極小ビーズ)上にコートされている固定化3価金属カチオンがフルオレセイン標識(FI)環状アデノシンモノホスフェート(FI-cAMP)の非環状FI-AMP形態への加水分解時に生ずるFI-AMPのリン酸基に結合する能力を利用している。FI-cAMPは実質的に結合しない。FI-AMP産物が(固定化3価カチオンでコートされている)ビーズに結合すると、結合FI-AMPの回転が遅くなり、平行光対垂直光の蛍光偏光比が上昇する。PDEが阻害されると、この信号上昇が減少/抑制される。

10

#### 【0199】

試験化合物(小容量、例えば約0.5~1  $\mu$ l( $\mu$ l)、好ましくは約0.5  $\mu$ lのDMSO溶液)を黒色384ウェルマイクロタイタープレート(NUNCより供給, コード262260)において10mMトリスHClバッファー(pH7.2)、10mM  $MgCl_2$ 、0.1%(w/v)ウシ血清アルブミン及び0.05%  $Na_3$ 中でPDE酵素と周囲温度(室温、例えば19~23 )で10~30分間プレインキュベートする。酵素レベルは、反応がインキュベーション中線形であるように実験的に設定する。フルオレセインアデノシン3',5'-環状ホスフェート(Molecular Devices Corporation製; Molecular Devicesコード: R7091)を約40nMの最終濃度を与えるように添加する(最終アッセイ容量は通常約20~40  $\mu$ l、好ましくは約20  $\mu$ l)。プレートをオービタルシェーカーを用いて10秒間混合し、周囲温度で40分間インキュベートする。アッセイを停止させるために、上記したIMAP結合試薬(Molecular Devices Corporation製; Molecular Devicesコード: R7207)を添加する(キットストック溶液の結合バッファーでの1/400希釈物60  $\mu$ l)。プレートを周囲温度で1時間放置する。平行光対垂直光の蛍光偏光(FP)比をAnalyst<sup>TM</sup>プレートリーダー(Molecular Devices Corporation製)を用いて測定する。阻害曲線のために、10濃度(例えば、1.5nM~30  $\mu$ M)の各化合物をアッセイする。ActivityBase及びXL当てはめ(英国サリーGU2 7QB, ギルドフォード, Surrey Research Park, 2 Ocean Courtに所在のID Business Solutions Limited)を用いて分析する。結果を $pC_{50}$ 値として表示する。

20

#### 【0200】

FPアッセイでは、試薬は通常Multidrop<sup>TM</sup>(フィンランド国バンター01620, Ratastie 2, PO Box 100に所在のThermo Labsystems Oyから入手可能)を用いて分配される。

30

#### 【0201】

所与のPDE4阻害剤について、SPA及びFPアッセイを用いて測定したPDE4B(または、PDE4D)阻害値は僅かに異なり得る。しかしながら、100試験化合物の(必ずしも、本発明の化合物でない)の回帰分析で、SPA及びFPアッセイを用いて測定した $pIC_{50}$ 阻害値は通常PDE4B及びPDE4Dの各々について約0.5log単位内で一致していることが判明した(PDE4Bの線形回帰係数は0.966であり、PDE4Dの線形回帰係数は0.971である; David R. Mobbs et al., "Comparison of the IMAP Fluorescence Polarisation assay with the Scintillation Proximity assay for phosphodiesterase Activity", 英国エセックス, ハーロー, Down Hall で2003年10月2日に開催された2003 Molecular Devices UK & Europe User Meetingで発表されたポスター)。

40

#### 【0202】

上記または類似のアッセイ方法を用いて、今回の測定値のみに基づいた実施例1及び/または実施例1A(すなわち、式(1)を有する化合物)について得た生物学的データ(PDE4B及びPDE4D阻害活性、通常1つ以上の読みの平均として)は以下の通りである。得られたPDE3及びPDE5阻害活性は以下の通りであり、(各々独立して)SPAアッセイまたは同様乃至類似アッセイ、または上に具体的に記載されていない適当に修飾した蛍光偏光(FP)アッセイまたは同様乃至類似アッセイを用いている。SPA及びFPアッセイの各々において、測定値は絶対に正確ではないが、測定し、平均化した読みの数に応じて通常log単位の約 $\pm 0.5$ まで

50

の精度である。

【表 1】

実施例＝式(I)の化合物で 実施したアッセイ	PDE pIC <sub>50</sub> データ (± 約 0.5) (n = 試験数)
PDE4B pIC <sub>50</sub> (FP アッセイ, 平均値)	9.17 (± 約 0.5) (n = 2)
PDE4D pIC <sub>50</sub> (FP アッセイ, 平均値)	9.26 (± 約 0.5) (n = 2)
PDE3 pIC <sub>50</sub>	5.04 (± 約 0.5) (n = 1)
PDE5 pIC <sub>50</sub>	6.31 (± 約 0.5) (n = 1)

10

【0203】

嘔吐：幾つかの公知PDE4阻害剤は、例えば全身露出後多かれ少なかれ嘔吐及び／または悪心を生じ得る（例えば、Z. Huang et al., Current Opinion in Chemical Biology, 2001, 5: 432-438、特にp.433-434及びここで引用されている参考文献を参照されたい）。従って、本発明の化合物または塩が例えば外部局所、経口または非経口（例えば外部局所）投与後嘔吐の副作用を限定的にまたは管理できる程度にしか生起させないことが必須ではないが、好ましい。嘔吐副作用は、例えばフェレットに投与したときの化合物の催吐可能性により測定され得る。例えば、フェレットにおいて化合物または塩を経口または非経口投与後の嘔吐、むかつき及び／または苦悶の発現時期、程度、頻度及び／または期間が測定され得る。フェレットにおける抗炎症効果、嘔吐副作用及び治療指数(TI)の1つの任意の測定方法については、例えば後記のインビボアッセイ4を参照されたい。例えば、A. Robichaud et al., "Emesis induced by inhibitors of [PDE IV] in the ferret", Neuropharmacology, 1999, 38, 289-297、誤植Neuropharmacology, 2001, 40, 465-465も参照されたい。しかしながら、場合により、ラットにおける経口投与後の嘔吐副作用及び治療指数(TI)は便宜的に本発明の化合物または塩を投与後のラットの異食摂食挙動をモニターすることにより測定され得る（以下のインビボアッセイ2参照）。

20

【0204】

他の副作用：幾つかの公知PDE4阻害剤は他の副作用、例えば頭痛及び他の中枢神経系(CNS-)媒介副作用及び／または胃腸(GI)管障害を生じ得る。従って、本発明の化合物または塩が上記副作用カテゴリーの1つ以上の副作用を限定的にまたは管理できる程度にしか生起しないことが必須ではないが、好ましい。

30

【0205】

他の任意のインビトロアッセイ

ヒト全血におけるTNF- (TNF-アルファ) 産生の抑制：

これは、例えば潜在的に経口投与可能なPDE4阻害剤のための任意の補充試験である。また、このアッセイはタンパク質結合による損失後のPDE4阻害剤の効果を測定するので、皮膚を介する輸送中の化合物のタンパク質結合損失が生じ得るのでこのアッセイは外部局所投与可能なPDE4阻害剤にも適切である。

40

【0206】

試験化合物をDMSO中約10mMストック溶液として調製し、希釈シリーズを10mMストック溶液から直接またはDMSO中のより希薄な溶液からDMSOを用いて8連続3倍希釈して作製する。化合物をBiomek Fx液体処理ロボットを用いてアッセイプレートに添加する。

【0207】

正常ボランティアから採取したヘパリン処理血液(約100 µl=約100ul)を、約0.5または約1.0 µl (ul, マイクロリッター)の適当に希釈した試験化合物溶液が収容されているマイクロタイタープレートウェルに分配する。約37 °C、5% CO<sub>2</sub>で約1時間インキュベートした後、約25 µl (約25ul)の(1% L-グルタミン及び1% ペニシリン/ストربتマイシンを含有する)RPMI 1640中のLPS(リボ多糖)溶液(S. typhosa)を添加する(最終約50ng/ml)。サン

50

ブルを約37℃、5% CO<sub>2</sub>で約20時間インキュベートした後、約100 µl(約100ul)の生理食塩液(0.138% NaCl)を添加し、約1300gで約10分間遠心した後希釈血漿をPlatemateまたはBiomek FX液体処理ロボットを用いて集める。IGEN技術(以下参照)を用いる電気化学発光アッセイによりまたは酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)(以下参照)により血漿TNF 含量を測定する。

#### 【0208】

結果：式(1)を有する化合物の場合、上記または類似アッセイを用いてヒト全血中でのTNF- $\alpha$  (TNF-アルファ)産生の抑制：pIC<sub>50</sub>=8.13(n=6)。

#### 【0209】

ヒトPBMC(末梢血単核細胞)アッセイにおけるTNF- $\alpha$  (TNF-アルファ)産生の抑制：

10

これは、例えば潜在的に吸入投与可能なPDE4阻害剤のための任意の補充試験である。

試験化合物をDMSO中約10mMストック溶液として調製し、希釈シリーズを10mMストック溶液から直接またはDMSO中のより希薄な溶液からDMSOを用いて8連続3倍希釈して作製する。化合物をBiomek Fx液体処理ロボットを用いてアッセイプレートに添加する。

#### 【0210】

PBMC細胞(末梢血単核細胞)を、正常ボランティアからのヘパリン処理ヒト血液からヒストパークを用いて約1000gで30分間遠心することにより調製する。細胞を界面から収集し、遠心(約1300g, 約10分間)により洗浄し、アッセイバッファー(10% ウシ胎児血清、1% L-グルタミン及び1% ペニシリン/ストレプトマイシンを含有するRPMI 1640)中に1×10<sup>6</sup>細胞/mlで再懸濁する。約50 µl(50ul)の細胞を約0.5または1.0 µl(u)の適当に希薄した化合物溶液を収容しているマイクロタイターウェルに添加する。約75 µl(u)のLPS(最終1ng/ml)を添加し、サンプルを37℃、5% CO<sub>2</sub>で20時間インキュベートする。上清を除去し、IGEN技術を用いる電気化学発光アッセイによりまたはELISA(以下参照)によりTNFの濃度を測定する。

20

#### 【0211】

結果：式(1)を有する化合物の場合、上記または類似アッセイを用いてPBMC中でのTNF- $\alpha$  (TNF-アルファ)産生の抑制：pIC<sub>50</sub>=8.74(n=9)。

#### 【0212】

TNF- $\alpha$  IGENアッセイ：

約50 µlの全血またはPBMCアッセイプレートからの上清を96ウェルのポリプロピレンプレートに移す。各プレートはTNF- $\alpha$  標準曲線(約0~30000pg/ml：R+D Systems, 210-TA)も含んでいる。約50 µl(u)のストレプトアビジン/ビオチニル化抗TNF- $\alpha$  抗体ミックス、約25 µlのルテニウム標識抗TNF- $\alpha$  モノクローナル及び約100 µlの0.1% ウシ血清アルブミン含有PBSを各ウェルに添加し、プレートを密封し、約2時間振とうした後IGEN計器で測定する。

30

#### 【0213】

TNF- $\alpha$  ELISAアッセイ：

ヒトTNF- $\alpha$  は、製造業者の指示に従って市販のアッセイキット(AMS Biotechnology, 211-90-164-40)を用いて、但しPharmlingen TNF- $\alpha$  (カタログ番号555212)を用いて作成したTNF- $\alpha$  検量線を用いてアッセイすることができる。

40

#### 【0214】

インビボ生物学的アッセイ

上記したインビトロ酵素的PDE4B阻害アッセイまたは大体において類似のアッセイは生物学的活性の一次試験であると見なされるべきである。しかしながら、幾つかの追加インビボ生物学的試験は任意であり、活性、効力または副作用の必須の尺度でなく、必ずしも実施しなくてもよい。これらの試験を以下に記載する。

#### 【0215】

インビボアッセイA：アトピー性皮膚炎のブタモデルにおける局所適用した化合物の活性：ブタにおける皮膚局所投与により適用した化合物のジニトロフルオロベンゼン(DNFB)誘発遅延型過敏症(DTH)応答に対する効果

50

一般的研究設計：

接触過敏症のブタDTH(遅延型過敏症)モデルは、ヒトにおけるアトピー性皮膚炎の病理に真似るためにブタ皮膚におけるTh2媒介炎症応答を利用している。このモデルは、去勢雄Yorkshireブタにおける皮膚に局所適用した化合物の急性DTH(遅延型過敏症)応答に対する潜在的抗炎症効果を測定する。

#### 【0216】

通常、このアッセイでは、ブタ(家畜化Yorkshireブタ、感作時15~18kg、去勢した雄)の耳(外側)及び鼠径部(内側)にDMSO：アセトン：オリーブ油(約1：5：3)中に溶解した約10%(w/v)のジニトロフルオロベンゼン(DNFB)(約40mgのDNFB、全部で400μlの溶液)を局所適用することによりブタを感作させる。次いで、12日後にブタの剃毛した背中の中無作為の部位に約0.6%(w/v)DNFBを適用して攻撃する(約90μg/部位；部位はマーキングペンで作成したグリッドにより同定し、ナンバリングする)。

#### 【0217】

攻撃日、攻撃の約2時間前及び攻撃から約6時間後(DMSO/アセトン溶液/懸濁液の場合、薬物に対する露出を最大とするため)、または攻撃から約30分後及び約6時間後(局所軟膏剤またはクリーム剤の場合、より臨床的に適切な治療プロトコルを表す)に処置を実施する。

#### 【0218】

攻撃の翌日(約24時間後)、場合により攻撃から約48時間後に再び、最も幅広のポイントでの反応の直径を測定し、紅斑の強度及び紅斑の程度の各々について0~4のスコアを割り当てることにより試験部位を紅斑の強度及び程度について目視で評価する。硬結(腫張の尺度)もスコア0~4でつける。紅斑の強度、紅斑の程度及び硬結に関するスコアは以下の基準に従って割り当てる。紅斑の強度：0=正常、1=僅かであり、ほとんど目に見えない、2=軽度、3=中程度、4=重度。紅斑の程度(隆起していない)：0=浮腫なし、1=帽針頭大の斑点、2=レンズマメ大の斑点、3=密集した斑点、4=全部位に散在。硬結(触知可能)：0=正常、1=帽針頭大の結節、2=餅状のレンズマメ大の結節、3=密集した固い結節、4=硬い病変が散在。約24時間目の合計目視スコアには紅斑の強度、紅斑の程度及び硬結に関する各スコアが含まれ、各部位の合計スコアは最大12である。合計スコアが高いと通常高い炎症応答を示す。目視スコアには若干の不正確さ/誤差がある。

#### 【0219】

グリッド上の隣接対照(プラセボ)部位及び治療部位間の合計スコアの差を計算する。次いで、この差を用いて対照(プラセボ)部位の合計スコアと比較した抑制%を求める。この差が負の値であれば、計算した抑制はより大きい。平均した合計スコアの抑制%を計算することができる。

#### 【0220】

攻撃から約24時間後、場合により治療部位を病変面積についても肉眼で評価し得る。

#### 【0221】

具体的研究設計及び結果：

去勢した雄Yorkshireブタにおける皮膚に局所適用した式(1)を有する化合物(“溶離塩基”形態)の急性DTH応答に対する抗炎症効果を別のPDE4阻害剤シパムフィリン(BRL-61063)及び局所免疫調節剤ピメクロリムスの抗炎症効果と比較する。

#### 【0222】

上記アッセイにおいて、式(1)を有する化合物を、(A)DNFB攻撃の約2時間前及び約6時間後に約10% DMSO/90% アセトンの溶液中約2.5%(w/v)の濃度(約50μlまたは約1.5mg/部位)で、または(B)DNFB攻撃の約30分後及び約6時間後にプロピレングリコール(PG)\*を含有する軟膏剤中約0.5%(w/w)の濃度(約25mgの処方物/部位)で局所投与する(\*式(1)を有する化合物と一緒に使用または使用可能なPG軟膏剤は通常特に%(w/w)で約69~70%の白色ワセリン、約5%の鉱油、約5%のポリオキシステアリルエーテル(例えば、Volpo S2)及び約20%のプロピレングリコールを含有している。例えば、適当な軟膏処方物については後記の組成物例C1を参照)。

10

20

30

40

50

## 【0223】

PG軟膏剤中約0.5%(w/w)の式(1)を有する化合物は、平均合計スコアをプラセボPG軟膏剤に比して約13~14%抑制する(ANOVAにより $p < 0.05$ )。DMSO/アセトン溶液中約2.5%(w/v)で式(1)を有する化合物を投与すると、ビヒクル単独に比して平均合計スコアを約21%低下させる(ANOVAにより $p < 0.05$ )。対照的に、DMSO/アセトン中約2.5%(w/v)のシパムフィリン及び軟膏剤中約0.25%(w/w)のシパムフィリンは合計スコアをそれぞれ約8%、約6~7%低下させる(統計上有意でない効果)のに対して、1%(w/w)クリーム剤で適用したピメクロリムスは合計スコアを約29%抑制する(ANOVAにより $p < 0.05$ )。

## 【0224】

更に、式(1)を有する化合物の皮膚投与は、DMSO/アセトンまたはPG軟膏中に添加したとき病変面積を縮小させるようである(結果には若干の不正確さ/誤差がある)。

10

## 【0225】

これらの結果は、急性ブタDTH(遅延型過敏症)モデルにおいて式(1)を有する化合物を適当な処方物で皮膚に対して局所適用したときの前記化合物(“遊離塩基”形態)の潜在的抗炎症活性を立証しているようである。

## 【0226】

インビボアッセイ1: ラットにおけるLPS誘発肺好中球増加症: 経口投与したPDE4阻害剤の効果

肺好中球流入は、慢性気管支炎及び/または肺気腫を含み得る慢性閉塞性肺疾患(COPD)のような肺疾患ファミリーの重要な要素であると考えられている(G. F. Filley, Chest., 2000; 117(5); 251s-260s)。この好中球増加症モデルの目的は、COPDの好中球炎症性要素をモデル化するエアゾール化したリポ多糖(LPS)を吸入することにより誘発させた好中球増加症に対する経口投与したPDE4阻害剤のインビボでの潜在的な抗炎症効果を研究することである。科学的背景に関する以下の文献の節を参照されたい。

20

## 【0227】

体重が約300~400gの雄Lewisラット(米国ノースカロライナ州ローリーに所在のCharles River)を、(a)試験化合物、例えば水中に約0.5%メチルセルロース(米国ミズーリ州セントルイス所在のSigma-Aldrichから入手可能)を懸濁させたものまたは(b)ビヒクルのみを約10ml/kgの用量で経口デリバリーすることにより予備処置する。通常、用量応答曲線は例えば2.0、0.4、0.08、0.016及び0.0032mg/kgの概算用量のPDE4阻害剤を用いて作成され得る。予備処置してから約30分後、ラットを約100µg/ml(約100ug/ml)のLPS溶液を収容しているネブライザーから発生させたエアゾール化LPS(トリクロロ酢酸抽出により調製した血清型大腸菌026:B6, 米国ミズーリ州セントルイス所在のSigma-Aldrichから入手可能)に曝す。ラットをLPSエアゾールに約4L/分で約20分間曝す。LPS露出は、内寸がおおよそ長さ45cm×幅24cm×高さ20cmの密閉チャンバ中で実施する。ネブライザー及び露出チャンバは認証ヒュームフード中に収容されている。LPS露出から約4時間目に、ラットに過量のペントバルビタールを約90mg/kgで腹腔内投与することによりラットを安楽死させる。露出気管に14ゲージの鈍針を用いて気管支肺胞洗浄(BAL)を実施する。5ml洗浄を5回実施して、全部で25mlのBAL流体を集める。BAL流体に対して総細胞計数及び白血球鑑別を実施して、肺への好中球流入を計算する。各用量での好中球抑制%(対ビヒクル)を計算し、可変スロープのS字形用量-応答曲線を通常Prism Graph-Padを用いて作成する。この用量-応答曲線を用いて、LPS誘発好中球増加症のPDE4阻害剤による抑制についてED<sub>50</sub>値(体重1kgあたりmg)を計算する。

30

40

## 【0228】

代替方法: 上記手順の代替のより簡単な実施形態では、10mg/kg、またはより一般的には1.0mg/kgまたは0.3mg/kgのPDE4阻害剤(または、ビヒクル)を1回ラットに経口投与し、好中球抑制%を特定用量について計算し、報告する。

## 【0229】

(文献)

G. F. Filley, Comparison of the structural and inflammatory features of COPD a

50

nd asthma, Chest., 2000; 117(5) 251s-260s ;

Howell RE, Jenkins LP, Fielding LE and Grimes D, Inhibition of antigen-induced pulmonary eosinophilia and neutrophilia by selective inhibitors of phosphodiesterase types 3 and 4 in brown Norway rats, Pulmonary Pharmacology, 1995, 8: 83-89 ;

Spond J, Chapman R, Fine J, Jones H, Kreutner W, Kung TT, Minnicozzi M, Comparison of PDE 4 inhibitor, Rolipram and SB 207499(Ariflo<sup>TM</sup>), in a rat model of pulmonary neutrophilia, Pulmonary Pharmacology and Therapeutics, 2001; 14: 157-164 ;

Underwood DC, Osborn RR, Bochnowicz S, Webb EF, Rieman DJ, Lee JC, Romanic AM, Adams JL, Hay DWP, and Griswold DE, SB 239063, a p38 MAPK inhibitor, reduces neutrophilia, inflammatory cytokines, MMP-9, and fibrosis in lung, Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2000; 279: L895-L902. 10

【 0 2 3 0 】

#### インビボアッセイ2：嘔吐のラット異食モデル

(背景)

選択的PDE4阻害剤は、多くの免疫細胞(例えば、リンパ球、単球)のcAMPの細胞内レベルを上昇させることにより各種インビトロ及びインビボモデルの炎症を抑制すると考えられている。しかしながら、幾つかの種における数種のPDE4阻害剤の副作用は嘔吐である。多くの炎症ラットモデルが十分に特性づけられているので、PDE4阻害剤の有効な抗炎症効果を立証するために手順(例えば、上記インビボアッセイ1参照)で使用され得る。しかしながら、ラットは嘔吐応答を持たない(嘔吐反射を持たない)ので、ラットにおいてPDE4阻害剤の有効な抗炎症効果と嘔吐の関係を直接研究することは困難である。 20

【 0 2 3 1 】

しかしながら、1991年にTakedaら(以下の文献の節参照)はラットにおいて異食摂食応答が嘔吐に類似していることを立証した。異食摂食は、ラットが土のような非栄養物質、特に毒素の吸収を助け得るクレー(例えば、カオリン)を食べるラットの病気に対する挙動応答である。異食摂食は、運動及び化学物質(特に、ヒトにおいて催吐性である化学物質)により誘発され得、ヒトにおける嘔吐を抑制する薬物を用いて薬理学的に抑えられ得る。ラット異食モデル、インビボアッセイ2は、(別の組の)ラットにおけるインビボ抗炎症アッセイ(例えば、上記したインビボアッセイ1)と平行して薬理学的に適切な用量のPDE4阻害に対するラットの異食応答レベルを測定し得る。 30

【 0 2 3 2 】

同一種における抗炎症アッセイと異食アッセイから、本発明化合物/塩のラットにおける“治療指数(TI)”のデータを求めることができる。ラットTIは、例えばa)アッセイ2からの潜在的に嘔吐性異食応答ED<sub>50</sub>用量/b)ラット抗炎症性ED<sub>50</sub>用量(例えば、例えばインビボアッセイ1においてラット好中球増加症抑制により測定される)の比として計算され得、このTI比が大きいと多くの抗炎症性用量でも嘔吐はより少ないことがおそらく示される。こうして、抗炎症効果を有する本発明の化合物または塩の嘔吐を全くまたはほとんど催さない薬量を選択することができる。しかしながら、低嘔吐性PDE4阻害剤化合物を得ることは本発明において必須でないと認められる。 40

【 0 2 3 3 】

手順：実験の初日、ラットは寝藁も“栄養強化”もないケージに個別に収容する。ラットはワイヤスクリーンによりケージの床から離れている。標準のラット固形飼料及びクレーパーレットが入れられている予め秤量した食品カップをケージ中に置く。米国カリフォルニア州シティー・オブ・インダストリーに所在のLanguna Clay Coから入手可能なクレーパーレットは食品ペレットと同一のサイズ及び形を有している。ラットはクレーに72時間順化させる。この間ケージからのカップ並びに食品及びクレー破片を毎日約0.1gを測定可能な電子秤を用いて秤量する。72時間の順化期間の終了まで、ラットは通常クレーパーレットに興味を示さない。

## 【0234】

72時間終了時に、ラットはきれいなケージに入れ、食品カップを秤量する。クレーをなお定期的に消費しているラットは研究から外す。暗サイクル(動物が活動的であり、食べなければならない時間)の直前に、動物は治療群に分け、ある用量(治療群毎に用量は異なる)の本発明の化合物/塩またはビヒクルのみを約2ml/kgの用量で経口投与する。この経口投与では、化合物/塩は例えば水中に約0.5% メチルセルロース(米国ミズーリ州セントルイスに所在のSigma-Aldrichから入手可能)を含む懸濁液の形態であり得る。食品及びクレーカップ及びケージ破片を翌日秤量し、各動物がその夜に消費した総クレー及び食品を計算する。

## 【0235】

データをまず動物が異食応答に対して陽性または陰性である量子的応答に変換することにより用量応答を計算する。対照群の平均に比して0.3g以上のクレーを消費したならばラットは“異食陽性”である。 $D_{50}$ 値は、通常Statisticaソフトウェア統計パッケージにより実施するロジスティック回帰を用いて計算される。その後、異食応答 $ED_{50}$ 値(体重1kgあたりのmg)が計算され得る。

10

## 【0236】

ラットに対して経口投与した同一化合物について異食応答 $ED_{50}$ 値を(上記インビボアッセイ1により測定した)好中球増加症抑制 $ED_{50}$ 値と比較して、ラットにおける治療指数(TI)は次のように計算され得る：

ラット治療指数(TI)  $(50/50) = (\text{異食応答 } ED_{50} \text{ 値}) / (\text{ラット好中球増加症抑制 } ED_{50} \text{ 値})$

20

## 【0237】

一般的に、こうして計算した治療指数(TI)はしばしば実質的に異なり、例えばフェレットで計算したTI( $D_{20}/D_{50}$ )(以下のインビボアッセイ4参照)よりも実質的に高いことが多い。

## 【0238】

或いは、例えばより簡単な試験の場合インビボアッセイ2(異食)は試験化合物の1回経口用量(例えば、10mg/kgを経口)のみを使用し得る。

## 【0239】

(文献)

Beavo JA, Contini, M., Heaslip, R. J., Multiple cyclic nucleotide phosphodiesterases, Mol Pharmacol. 1994; 46: 399-405;

30

Spond J, Chapman R, Fine J, Jones H, Kreutner W, Kung TT, Minnicozzi M, Comparison of PDE 4 inhibitors, Rolipram and SB 207499 (Ariflo<sup>TM</sup>), in a rat model of pulmonary neutrophilia, Pulmonary Pharmacology and Therapeutics. 2001; 14: 157-164;

Takeda N, Hasegawa S, Morita M, and Matsunaga T, Pica in rats is analogous to emesis: an animal model in emesis research, Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 1991; 45: 817-821;

Takeda N, Hasegawa S, Morita M, Horii A, Uno A, Yamatodani A and Matsunaga T, Neuropharmacological mechanisms of emesis. I. Effects of antiemetic drugs on motion- and apomorphine-induced pica in rats, Meth Find Exp Clin Pharmacol., 1995; 17(9) 589-596;

40

Takeda N, Hasegawa S, Morita M, Horii A, Uno A, Yamatodani A and Matsunaga T, Neuropharmacological mechanisms of emesis. II. Effects of antiemetic drugs on cisplatin-induced pica in rats, Meth Find Exp Clin Pharmacol., 1995; 17(9) 647-652。

## 【0240】

インビボアッセイ3: ラットにおけるLPS誘発肺好中球増加症: 気管内に投与したPDE4阻害剤の効果

このアッセイは、肺における炎症、具体的にはリポ多糖類(LPS)により誘発される好中

50

球増加症の動物モデルであり、気管内(i.t.)に投与したPDE4阻害剤による好中球増加症の推定抑制(抗炎症効果)を研究することができる。PDE4阻害剤は、好ましくは乾燥粉末または湿った懸濁液形態である。i.t.投与は、肺に対して局所デリバリーできる吸入投与の1モデルである。

#### 【0241】

動物：米国ノースカロライナ州ローリー及び英国チャールズリバーに所在のCharles Riverより供給された雄CD(Sprague Dawley Derived)ラットを5匹/ケージの群で収容し、寝藁/営巣材料を定期的に交換して少なくとも5日間デリバリーした後順化させ、SDS餌R1ペレット化飼料を自由に与え、低温殺菌した動物グレード飲料水を毎日交換して供給する。

#### 【0242】

乾燥粉末を投与するためのデバイス：投与針及び注射器の間に使い捨て三方栓。気管内投与デバイス(3方滅菌栓, Vycon 876.00またはPenn Century乾燥粉末吸入器, DP-4)を秤量した後、薬物ブレンドまたは吸入グレードのラクトース(ビヒクル対照)を栓に添加し、薬物の損失を防ぐために栓を閉じ、栓を再び秤量して栓中の薬物の重量を測定する。投与後、栓の重量を再び秤量して栓に残っている薬物の重量を測定する。ルーアーハブを有する19ゲージ、長さ152mm(6インチ)のSigma Z21934-7注射針を約132mm(5.2インチ)に機械工作により切断し、ラットの気管が傷つかないように末端を平滑とし、薬物投与後針に薬物が残っていないことを確認するために薬物デリバリーの前後に針を秤量する。

#### 【0243】

湿った懸濁液を投与するためのデバイス：これは上記と同様であるが、前端を針軸に向かってわずかに傾斜させた鈍投与針を使用し、可撓性プラスチック性ポーテックスカニューレを針に挿入する。

#### 【0244】

薬物及び材料：リボ多糖(LPS)(血清型：0127:B8)をリン酸緩衝食塩液(PBS)中に溶解させる。PDE4阻害剤は例えば本明細書中に記載されている微粒子化例に従って粉碎した(例えば、微粒子化)形態で使用する事が好ましい。

#### 【0245】

乾燥薬物粉末を投与するためには、本明細書中に記載されており、薬物及び吸入グレードのラクトースを含む乾燥薬物処方物例を場合により使用し得る。使用可能な1つの適当な吸入グレードのラクトースは10%の微粉(マルバーン粒度により測定して粒度が15um(15ミクロン)以下の材料が10%)を有している。

#### 【0246】

薬物の湿った懸濁液(水性)は所要量のビヒクルを薬物に添加することにより調製され得る。使用されるビヒクルの例は食塩液のみまたは食塩液/トウイーン(例えば、0.2% トウイーン80)の混合物であり得る。湿った懸濁液は通常使用前に約10分間音波処理される。

#### 【0247】

作成及びPDE4阻害剤の投与：ラットを密閉したPerspexチャンバに入れ、イソフルラン(4.5%)、笑気(3L/分)及び酸素(1L/分)のガス状混合物に曝すことにより麻酔した。麻酔したら、動物をステンレス鋼製i.t.投与支持テーブル上に置く。動物の背中の位置を約35°の角度とする。気管を目立たせるために光を喉の外側に当てる。口を開け、上部気道の開口を可視化する。PDE4阻害剤の湿った懸濁液及び乾燥粉末の投与手順は以下のように異なる：

#### 【0248】

湿った懸濁液の投与：ラットの気管に注意深く挿入した鈍金属投与針を介してポーテックスカニューレを導入する。動物に薬物群毎に新しい内部カニューレを付けた投与針を用いてビヒクルまたはPDE4阻害剤を気管内投与する。処方物は投与針を取り付けた注射器を用いて気管にゆっくり(約10秒)投与する。

#### 【0249】

乾燥粉末の投与：気管内投与デバイス(3方滅菌栓デバイス, Vycon 876.00またはPenn Century乾燥粉末吸入器, DP-4)及び針を、第一分岐の上約1cmに配置するように設定した

10

20

30

40

50



所定ポイントまでラットの気管に挿入する。別の操作者は、栓から薬物全量を排出させる目的で注射器を押し下げることにより(理想的には同時に動物を吸気させながら)2×4mlの空気を(3方栓デバイスを用いて)デリバリーしながら針を特定の位置に保持する。(或いは、2×3mlの空気をPenn Century乾燥粉末吸入デバイスを用いてデリバリーする。)投与後、針及び栓またはデバイスを気道から外し、残っている薬物が栓から放出されるのを防止するために栓を閉じる。

#### 【0250】

湿った懸濁液または乾燥粉末を投与した後、動物をテーブルから離し、麻酔の影響から回復するまで常に観察する。動物を保持ケージに戻し、飼料及び水は自由に摂取できる。動物を観察し、異常な挙動変化を記録する。

10

#### 【0251】

LPSへの露出：ビヒクル対照またはPDE4阻害剤をi.t.投与してから約2時間後、ラットを密閉したPerspexコンテナに入れ、LPSのエアゾール(ネブライザー濃度約150µg/ml=約150ug/ml)に約15分間曝す。LPSのエアゾールはネブライザー(米国のDeVilbiss)より発生させ、これをPerspex露出チャンバに向ける。15分間のLPS露出時間後、動物を保持ケージに戻し、飼料及び水は自由に摂取できる。

#### 【0252】

[代替実施形態では、i.t.投与から2時間未満(例：約30分間)ラットをLPSに露出させる。別の代替実施形態では、ビヒクルまたはPDE4阻害剤のi.t.投与から2時間以上(例：約4~約24時間)ラットをLPSに露出させて、PDE4阻害剤が長い作用時間(必須ではない)を有しているか否かを調べる。]

20

#### 【0253】

気管支肺胞洗浄：LPS露出から約4時間後、過量のナトリウムペントバルビトン(i.p.)により動物を殺す。気管支にポリプロピレン管を挿入し、肺をヘパリン処理した(25単位/ml)リン酸緩衝食塩液(PBS)(3×5ml)で洗浄する(洗い流す)。

#### 【0254】

好中球計数：気管支肺胞洗浄液(BAL)サンプルを約1300rpmで約7分間遠心する。上清を除去し、生じた細胞ペレットをPBS(約1ml)中に再懸濁させる。約100µl(約100ul)の再懸濁BAL流体をサイトスピンホルダー中に入れ、約5000rpmで約5分間回転させることにより再懸濁液の細胞スライドを作成する。スライドを風乾した後、リーシュマン染色で染色して(約20分間)、鑑別細胞計数させる。また、再懸濁液から全細胞も計数する。これら2つのカウントから、BAL中の好中球の総数を求める。好中球増加症のPDE4阻害剤誘発抑制の尺度のために、ビヒクルで処置したラット及びPDE4阻害剤で処置したラットにおける好中球数を比較する。

30

#### 【0255】

投与ステップで使用するPDE4阻害剤の用量を変化させることにより(例えば、体重1kgあたり0.2または0.1mgのPDE4阻害剤から例えば0.01mg/kgまで減量)、用量応答曲線を作成することができる。

#### 【0256】

インビボアッセイ4：意識のあるフェレットにおける経口投与したPDE4阻害剤の治療指数の評価

40

#### 【0257】

##### 1.1 材料

本研究のために以下の材料を使用し得る。

PDE4阻害剤は、一定容量(約1ml)のアセトン中に溶解した後最終容量の約20%までクレモフォアを添加することにより調製する。アセトンは、溶液に窒素ガスを流すことにより蒸発させる。アセトンが除去したら、溶液を蒸留水で最終容量とする。LPSをリン酸緩衝食塩液中に溶解する。

#### 【0258】

##### 1.2 動物

50

雄フェレット (*Mustela putorius furo*, 体重1~2kg)を輸送し、7日間以上順応させる。SDS餌Cペレット化食料からなる餌は自由に食べられ、Whiskers<sup>TM</sup>ネコ飼料は週3回与えた。動物には低温殺菌した動物グレード飲料水を毎日取り替えて供給する。

【0259】

### 1.3 実験プロトコル

【0260】

#### 1.3.1 PDE4阻害剤の投与

PDE4阻害剤は約1ml/kgの用量で経口(p.o.)投与する。

フェレットは一晩断食させたが、水は自由に飲めるようにする。動物に、喉の後を食道まで下に通した約15cmの投与針を用いてビヒクルまたはPDE4阻害剤を経口投与する。投与後、動物を観察できるようにperspexドアを取り付けた保持ケージに戻し、水は自由に飲めるようにする。動物を常に観察し、嘔吐エピソード(悪心及び嘔吐)または挙動変化を記録する。p.o.投与後約60~90分間動物は食物を食べられる。

10

【0261】

#### 1.3.2 LPSへの露出

化合物またはビヒクル対照を経口投与してから約30分後、フェレットを密閉したperspexコンテナに入れ、LPSのエアゾール(約30µg/ml=約30ug/ml)に約10分間曝す。LPSのエアゾールはネブライザー(米国のDeVilbiss)より発生させ、これをperspex露出チャンバに向ける。10分間露出後、動物を保持ケージに戻し、水は自由に飲めるようにし、後には食物も食べられるようにする。経口投与から少なくとも2.5時間動物の全身を観察し続ける。すべての嘔吐エピソード及び挙動変化を記録する。

20

【0262】

#### 1.3.3 気管支肺胞洗浄及び細胞計数

LPS露出から約6時間後、過量のナトリウムベントバルビトンを経腔内投与することにより動物を殺す。次いで、気管にポリプロピレン管を挿入し、肺を約20mlのヘパリン処理した(10単位/ml)リン酸緩衝食塩液(PBS)で2回洗浄する。気管支肺胞洗浄液(BAL)サンプルを約1300rpmで約7分間遠心する。上清を除去し、生じた細胞ペレットを約1mlのPBS中に再懸濁させる。再懸濁流体の細胞スミアを作成し、鑑別細胞計数できるようにリーシュマン染料で染色する。残りの再懸濁サンプルを用いて総細胞数を計数する。これから、BALサンプル中の好中球の総数を求める。

30

【0263】

#### 1.3.4 薬物動態の読みとり

以下のパラメーターを記録する：

- a) 50%阻害( $D_{50}$ )を与えるPDE4阻害剤の用量を決定するためにLPS誘発肺好中球増加症の抑制%；
- b) 嘔吐エピソード-20%の嘔吐頻度( $D_{20}$ )を与えるPDE4阻害剤の用量を決定するために嘔吐及び悪心の回数を数える；
- c) その後、このアッセイを用いて、治療指数(TI)を下記式により各PDE4阻害剤について計算する。

フェレット治療指数(TI)( $D_{20} / D_{50}$ )=(フェレットでの嘔吐の $D_{20}$ 頻度)/(フェレットでの好中球増加症の $D_{50}$ 抑制)

40

【0264】

このインビボアッセイ4を用いて計算したフェレット治療指数(TI)( $D_{20} / D_{50}$ )はしばしばラットの経口炎症及び異食摂食アッセイ1+2を用いて計算したラットTI(50/50)とは実質的に異なり、例えばしばしばラットTI(50/50)よりも実質的に低いことが多いことに注目されたい。

【0265】

本明細書中で引用したすべての刊行物(ここには、非限定的に特許明細書及び特許出願明細書が含まれる)は、各刊行物が具体的に個々に参照により本明細書に含まれると記載されていなくても参照により本明細書に含まれる。

50

## 【実施例】

## 【0266】

本発明の各種態様を下記実施例を参照しながら説明する。これらの実施例は単に例示であって、本発明の範囲を限定するものと解釈されない。この節では、“中間体”は“実施例”の合成でしようとする中間体化合物の合成に相当する。“実施例”は通常典型的な本発明の化合物または塩、例えば式(1)を有する化合物またはその塩である。“組成物例”は本発明の医薬組成物の非限定的例である。

## 【0267】

本明細書中で使用した略語

DCM ジクロロメタン

DIPEA ジイソプロピルエチルアミン( $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ )

DMF ジメチルホルムアミド

DMSO ジメチルスルホキシド

EDC 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩

EtOAc 酢酸エチル

EtOH エタノール

h 時間

HATU 0-(7-アザベンゾトリアゾル-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

HCl 塩酸塩または塩酸

HOBT ヒドロキシベンゾトリアゾール=1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

M モル濃度、すなわち1Lあたりのモル数

MeCN アセトニトリル

MeOH メタノール

$\text{NaHCO}_3$  炭酸水素ナトリウム

NaOH 水酸化ナトリウム

$\text{Na}_2\text{SO}_4$  硫酸ナトリウム

KOH 水酸化カリウム

THF テトラヒドロフラン

HPLC 高速液体クロマトグラフィー

SPE 固相抽出

NMR 核磁気共鳴(s=シングレット、d=ダブルット、t=トリプレット、q=カルテット、dd=ダブルットのダブルット、m=マルチプレット、br=ブロード、H=プロトンの数)

LCMS 液体クロマトグラフィー/質量分析

TLC 薄層クロマトグラフィー

h 時間

$T_{\text{RET}}$  保持時間(通常、LCMSから)

室温(周囲温度) 通常約20~約25 の範囲。

## 【0268】

一般的な実験詳細

本明細書中で一般的に使用される装置・方法

## 【0269】

LCMS(液体クロマトグラフィー/質量分析)

正イオンエレクトロスプレーモード、質量範囲100~1000amuで操作するWaters ZQ質量分析計、

UV波長: 215~330nm、

カラム: 3.3cm×内径4.6mm, 3 $\mu\text{m}$  ABZ+PLUS、

流速: 3ml/分、

注入量: 5 $\mu\text{l}$ 、

溶媒A: 95% アセトニトリル + 0.05% ギ酸、

10

20

30

40

50

溶媒B：0.1% ギ酸 + 10mM 酢酸アンモニウム、

勾配：0% A / 0.7分, 0-100% A / 3.5分, 100% A / 1.1分, 100-0% A / 0.2分。

【0270】

ここに示されている保持時間( $T_{RET}$ )は、たとえ同一タイプのカラム及び同一の流速、注入量、溶媒及び勾配を使用したとしてもサンプルを別のWaters装置にかけたときには非常に僅かに( $\pm 0.1$ 分)変動し得る。

【0271】

LCMS(液体クロマトグラフィー / 質量分析)

(中間体2A、3A、4A及び5A、実施例1B用のみ)

正イオンエレクトロスプレーモード、質量範囲100~700amuで操作するAgilent 1100質量分析計、

UV波長：214~254nm、

カラム：2.1cm x 内径50mm, 5  $\mu$ m Zorbax、

流速：1ml / 分、

注入量：1  $\mu$ l、

溶媒A：水 + 0.02% トリフルオロ酢酸、

溶媒B：アセトニトリル + 0.018% トリフルオロ酢酸、

勾配：10-80% A / 3.0分, 80% A / 1.2分, 80-10% A / 1.0分

【0272】

質量指向自動分取(mass directed autoprep)HPLC

分取カラム：Supelcosil ABZplus(10cm x 2.12cm)(通常10cm x 2.12cm x 5  $\mu$ m)、

UV波長：200~320nm、

流速：20ml / 分、

注入量：1ml、またはより好ましくは0.5ml、

溶媒A：0.1% ギ酸、

溶媒B：95% アセトニトリル + 5% ギ酸、またはより一般的には、99.95% アセトニトリル + 0.05% ギ酸、

勾配：100% A / 1分, 100-80% A / 9分, 80-1% A / 3.5分, 1% A / 1.4分, 1-100% A / 0.1分

【0273】

Autoprep Gilson逆相HPLC(実施例1B用)

分取カラム：YMC ODS-A(50mm x 50mm)、

UV波長：215~254nm、

流速：70ml / 分、

注入量：3ml、

溶媒A：水、

溶媒B：アセトニトリル、

勾配：35-95% B / 5分

【0274】

クロマトグラフ精製用キラルカラム

ChiralPak ASカラムは、フランス国イルキルシュに所在のChiral Technologies Europe Sarl(電話：+33(0)388795200(cte@chiral.fr; www.chiral.fr)から入手可能である。

【0275】

中間体及び実施例

以下の本文中に詳記されていない試薬は通常既成の供給業者(例えば、Sigma-Aldrichのような既成の供給業者)から市販されている。以下の中間体及び実施例または上記アッセイに記載されている出発材料の幾つかの供給業者または一般的な化学物質を供給業者の住所及び/または連絡の詳細は以下の通りである：

-Aldrich(カタログ名), Sigma-Aldrich Company Ltd., Dorset, United Kingdom; 電話：+44 1202 733114; ファックス：+44 1202 715460; ; または

-Aldrich(カタログ名), Sigma-Aldrich Corp., P. O. Box 14508, St. Louis, MO 63178-

10

20

30

40

50

9916, USA ; 電話 : 314-771-5765 ; ファックス : 314-771-5757 ; ; または  
 -Aldrich(カタログ名), Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Munich, Germany ; 電話 : + 49 89 6513 0 ; ファックス : + 49 89 6513 1169 ; .、  
 -AstaTech, Inc., 8301 Torresdale Ave., 19C, Philadelphia, PA 19136, USA、  
 -Fluka Chemie AG, Industriestrasse 25, P. O. Box 260, CH-9471 Buchs, Switzerl、  
 -Lancaster Synthesis Ltd., Newgate, White Lund, Morecambe, Lancashire LA3 3DY, U nited Kingdom、  
 -Trans World Chemicals, Inc., 14674 Southlawn Lane, Rockville, MD 20850, USA。  
 【表 2】

10

中間体の表

中間体 No.	名称
1	4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル
2, 2A	4-[(1-[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル
3, 3A	1-エチル-4-(4-ピペリジニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル塩酸塩
4, 4A, 4B	4-[[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル
5, 5A	4-[[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸
6	4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸
7	4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニルクロリド
8	4-クロロ-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド
9	[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]カルバミン酸 1,1-ジメチルエチル
10	4-アミノ-1-ピペリジニルカルボキサミド塩酸塩

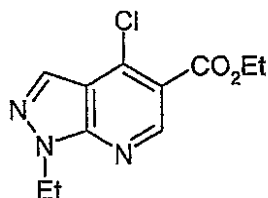
20

30

【 0 2 7 6 】

中間体 1 : 4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル

【 化 2 8 】



40

【 0 2 7 7 】

(例えば、Aldrichから市販されている)5-アミノ-1-エチルピラゾール(806g)及び(例えば、Aldrichから市販されている)エトキシメチレンマロン酸ジエチル(1621ml)の混合物をDean-Stark装置を取付けた5L容量のフラスコにおいて窒素下撹拌しながら160 で1.5時間加熱した。反応混合物から留出したエタノール(320ml)をDean-Stark装置に集めた。反応混合物を窒素下撹拌しながら160 で更に6時間撹拌し、室温に冷却し、2つのバッチ(1200 ml + 1000ml : “バッチ1”及び“バッチ2”)に分けた。第1のバッチ(1200ml)(“バッチ1”)を大まかに二等分した。オキシ塩化リン(1.85L)をそれぞれの部分に添加した。次いで、

50

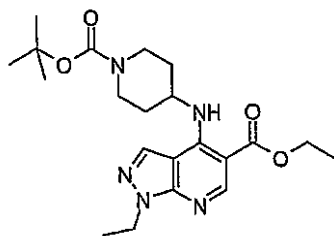
反応混合物を2つの5L容量のフラスコにおいて13時間還流加熱した。過剰のオキシ塩化リンを減圧下で両フラスコから留去させた。残渣を室温まで冷却した後、両フラスコの内容物を砕いた氷の一部(10kg)にゆっくり注いだ。混合物を15分間攪拌した後、ジエチルエーテル(3×2.5L)で抽出した。合わせた有機物を水(2L)及びブライン(2×2L)で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{S O}_4$ で乾燥した。溶媒を蒸発させて、粗な中間体1を褐色油状物(865g)として得た。この油状物は冷却すると直ちに固化した。同一手順を用いて、“バッチ2”から3.1Lのオキシ塩化リンを用いて更に710gの粗中間体1を固体として製造した。すなわち、全部で1575gの粗な中間体1を固体として単離した。この固体(430g)を攪拌しながら50℃に加熱することによりヘキサン(4.3L、すなわち10容量)中に溶解させた。活性炭(64.5g)を添加した。混合物を50℃で1.0時間攪拌した後、セライトパッドを介して濾過した。セライト床をヘキサン(2×430ml)で洗浄した。合わせた濾液及び洗浄液を約950mlに濃縮し、10～15℃で一晩放置した。生じた懸濁液を濾過した。残留固体を冷ヘキサン(3×215mlスラリー洗浄+2×400ml置換洗浄)で洗浄し、乾燥して、中間体1(280g)を薄黄色固体として得た。合わせた母液及び洗浄液を約300mlに濃縮した後、冷却し、10～15℃で一晩放置して、更に30gの中間体1を得た。LCMSは $\text{MH}^+ = 254$ 及び $T_{\text{RET}} = 3.09$ 分を示した。

10

## 【0278】

中間体2: 4-[(1-{[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-4-ピペリジニル)アミノ]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル

## 【化29】



20

## 【0279】

中間体1(0.5g, 2mmol)、(例えば、AstaTechから市販されている)4-アミノ-1-ピペリジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(0.59g, 2.9mmol)及びDIPEA(0.87ml, 5mmol, 2.5当量)をMeCN(15ml)中に含む溶液を18時間還流加熱した。反応混合物を冷却した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をDCM(50ml)と飽和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液(40ml)に分配した。有機画分を集め、疎水性フリットを介して集め、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液としてシクロヘキサン中0-100% EtOAcの勾配を用いて100gシリカカートリッジ中を通すことにより精製し、生成物を含む画分を減圧下で濃縮して、中間体2を固体(0.74g)として得た。LCMSは $\text{MH}^+ = 418$ 及び $T_{\text{RET}} = 3.43$ 分を示した。

30

## 【0280】

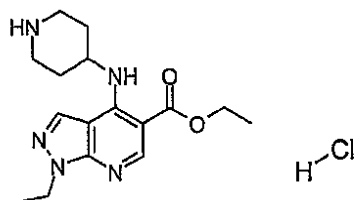
代替の任意合成: 中間体1(2.3g)及び4-アミノ-1-ピペリジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(2g)をMeCN(50ml)及びDIPEA(8.6ml)(場合により、更に約1.5～2mlのEtOH)中に含む溶液を例えば85℃または90℃で16時間加熱する。溶媒を減圧下で除去し、残渣をDCM(例えば、約65ml)と水(例えば約30ml)に分配する。有機画分を疎水性フリットを介して集め、溶媒を減圧下で除去して、中間体2を得る。

40

## 【0281】

中間体3: 1-エチル-4-(4-ピペリジニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル塩酸塩

## 【化 3 0】



## 【 0 2 8 2】

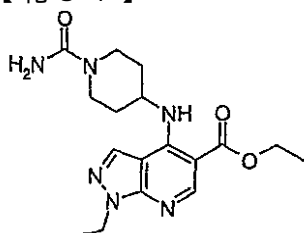
中間体2(4.1g)を1,4-ジオキサン中4.0M 塩酸(30ml)で処理し、反応混合物を22℃で1時間攪拌した。溶媒を除去して、中間体3を白色固体(4.0g)として得た。LCMSは $MH^+ = 318$ 及び $T_{RET} = 2.1$ 分を示した。

10

## 【 0 2 8 3】

中間体4: 4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル

## 【化 3 1】



20

## 【 0 2 8 4】

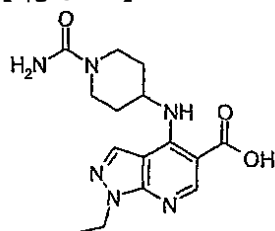
中間体3(4g)をTHF(100ml)中に含む懸濁液をDIPEA(2.6ml)及びトリメチルシリルイソシアネート(1.99ml, 1.7g)で順次処理し、溶液を22℃で2時間攪拌した。揮発性溶媒を減圧下で除去し、残渣をDCM(例えば50ml)と水(例えば25ml)に分配した。有機層及び水層を分離した。水性相をDCM(例えば50ml)で抽出した。有機層を合わせ、疎水性フリット中を通すことにより水から分離し、減圧下で濃縮して、中間体4を固体(4g)として得た。LCMSは $MH^+ = 361$ 及び $T_{RET} = 2.45$ 分を示した。

30

## 【 0 2 8 5】

中間体5: 4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸

## 【化 3 2】



40

## 【 0 2 8 6】

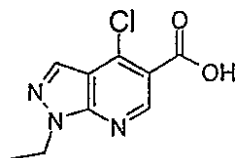
中間体4(4g)をEtOH(50ml)中に含む溶液をNaOH(1.77g)を水(20ml)中に含む溶液で処理し、反応混合物を60℃で5時間加熱した。溶媒を除去し、残渣を水(約8ml)中に溶解させ、pHを3(2M HCl)に調節し、生じた沈殿を濾過により集め、真空下60℃で乾燥した。LCMSはピペリジン尿素のピペリジンへの加水分解が起こったことを示した。よって、反応混合物からの沈殿をEtOH(100ml)中に溶解し、溶液をトリメチルシリルイソシアネート(3ml)及びDIPEA(10ml)で処理した後、室温で一晩攪拌した。溶媒を除去し、残渣に水を添加し、pHを3(2M HCl)に調節し、混合物を30分間で0℃に冷却し、生じた沈殿を濾過により集め、乾燥して、中間体5を白色固体(2.66g)として得た。LCMSは $MH^+ = 333$ 及び $T_{RET} = 2.0$ 分を示した。

50

## 【 0 2 8 7 】

中間体6: 4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸

## 【 化 3 3 】



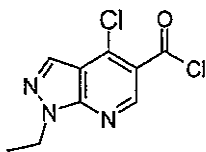
## 【 0 2 8 8 】

中間体1(20.0g, 78.8mmol)を1,4-ジオキサン(100ml)中に含む溶液をKOH(ペレット18g)を水(30ml)中に含む溶液で処理し、反応混合物を室温で24時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をpH3(2M 塩酸)に酸性化した。生じた白色沈殿を濾過により集め、真空下で乾燥して、中間体6を白色固体(16.9g)を得た。LCMSは $MH^+ = 226$ 及び $T_{RET} = 2.61$ 分を示した。

## 【 0 2 8 9 】

中間体7: 4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニルクロリド

## 【 化 3 4 】



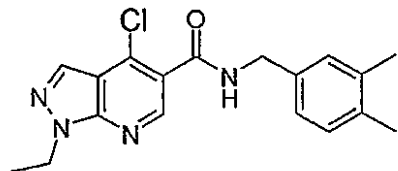
## 【 0 2 9 0 】

中間体6(17.8g, 78.8mmol)を塩化チオニル( $SOCl_2$ , 100ml)中に含む溶液を窒素下で3.5時間還流加熱した。溶液を一晚で室温まで冷却した。塩化チオニルを真空中で除去し、残存している塩化チオニルをトルエン(約30ml)との共沸蒸留により真空中で除去し、これを繰り返して塩化チオニルを除去して、中間体7をページュ色固体(16.86g)として得た。LCMS(MeOH中、よってメチルエステル)は $MH^+ = 240$ (メチルエステルの $MH^+$ )及び $T_{RET} = 2.88$ 分を示した。

## 【 0 2 9 1 】

中間体8: 4-クロロ-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

## 【 化 3 5 】



## 【 0 2 9 2 】

中間体7(6g)及びDIPEA(3.17g)をTHF(60ml)中に含む溶液を20分間撹拌した。生じた溶液の1/3アリコート(20ml)を(例えば、Trans World Chemicalsから市販されている)3,4-ジメチル-ベンジルアミン(1.11g)に添加した。反応混合物を窒素下室温で24時間撹拌し、反応物質の溶解を助けるために更にTHF(20ml)を添加した。溶媒を真空中で除去し、残渣をDCM(50ml)と5%クエン酸溶液(50ml)に分配した。有機層を疎水性フリットを用いて分離し、0.5M  $NaHCO_3$  溶液(50ml)で洗浄し、乾燥し( $Na_2SO_4$ )、濾過し、真空中で濃縮して、中間体8を白色粉末(2.39g)として得た。LCMSは $MH^+ = 343$ 及び $T_{RET} = 3.34$ 分を示した。

## 【 0 2 9 3 】

中間体9: [1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]カルバミン酸1,1-ジメチルエチル

10

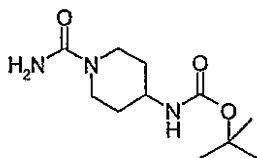
20

30

40



## 【化 3 6】



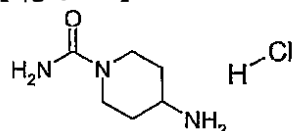
## 【 0 2 9 4】

(例えば、AstaTechから市販されている)4-ピペリジニルカルバミン酸1,1-ジメチルエチル(0.35g)をDCM(10ml)中に含む溶液をトリメチルシリルイソシアネート(1.1ml, 0.86g)で処理した。反応混合物を室温で8時間攪拌し、室温で週末の間放置した。混合物をDCM(10ml)で希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(20ml)で洗浄した。有機相を分離し、疎水性フリットを介して集めた。水性相をDCMで抽出した。有機物を合わせ、蒸発乾固して、中間体9を白色泡状物(0.29g)として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 27 °C) ppm 4.45(br.s, 3H), 3.90(d, 2H), 3.65(br.m, 1H), 2.9-3.0(dt, 2H), 1.95-2.0(br.dd, 2H), 1.45(s, 9H), 1.3-1.4(dq, 2H)。

## 【 0 2 9 5】

中間体10：4-アミノ-1-ピペリジンカルボキサミド塩酸塩

## 【化 3 7】



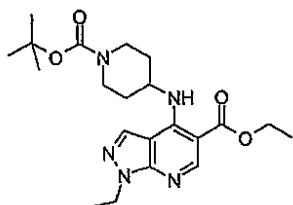
## 【 0 2 9 6】

中間体9(0.29g)を1,4-ジオキサン中4M 塩酸溶液(5ml)で処理し、室温で4時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固し、DCMと共蒸発させると白色泡状物が生じた。これをジエチルエーテル及び少量(数滴の)MeOHと摩砕し、生じた白色固体を濾別し、吸引により乾燥して、中間体10を白色固体(0.27g, 不純物存在)として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 27 °C) ppm 8.1(br.s, 2H), 3.95(d, 2H), 3.15(m, 1H), 2.7(dt, 2H), 1.85(dd, 2H), 1.35(m, 2H); 不純物が存在。

## 【 0 2 9 7】

中間体2A：4-[(1-[(1,1-ジメチルエチル)オキシ]カルボニル}-4-ピペリジニル)アミノ]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル

## 【化 3 8】



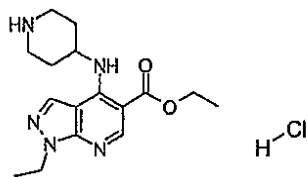
## 【 0 2 9 8】

中間体1(25g)をMeCN(565ml)中に含む溶液を固体4-アミノ-1-ピペリジンカルボン酸1,1-ジメチルエチル(21.7g)及びDIPEA(93.4ml, 69.3g)で処理した。反応混合物を90 °Cで16時間加熱した。反応混合物を冷却した後、溶媒を減圧下で除去し、残渣をDCM(1100ml)と水(800ml)に分配した。有機画分を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(3:1 ヘキサン/EtOAc)にかけて、中間体2Aを黄色固体(39.54g)として得た。LCMSはMH<sup>+</sup>=418及びT<sub>RET</sub>=3.13分を示した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, クロロホルム-d) ppm 9.44(d, J=7.83Hz, 1H), 8.89(s, 1H), 7.94(s, 1H), 4.49(q, J=7.33 Hz, 2H), 4.35(q, J=7.16Hz, 2H), 3.95-4.11(m, 3H), 3.18(t, J=10.86Hz, 2H), 2.10-2.20(br d, 2H), 1.62-1.73(m, 2H), 1.47-1.53(m, 12H), 1.41(t, J=7.07Hz, 3H)。

## 【0299】

中間体3A：1-エチル-4-(4-ピペリジニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル塩酸塩

## 【化39】



10

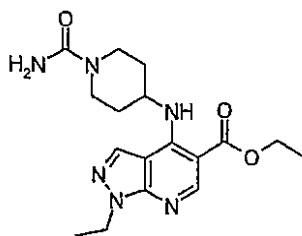
## 【0300】

中間体2A(39.54g)を1,4-ジオキサン中4M HCl(300ml)で処理し、反応混合物を室温で1時間撹拌した。溶媒を除去し、残渣を真空に一晩さらして、中間体3Aを白色固体(34.21g, 若干のジオキサンがなお存在; NMRから、ジオキサンを除いて理論上33.5g存在する)として得た。LCMSは $MH^+ = 318$ 及び $T_{RET} = 1.90$ 分を示した。 $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 9.33(d,  $J=8.08$ Hz, 1H), 9.21(br s, 1H), 9.10(br s, 1H), 8.74(s, 1H), 8.44(s, 1H), 4.43(q,  $J=7.20$ Hz, 2H), 4.32(q,  $J=7.09$ Hz, 2H), 3.20-3.35(m, 4H), 2.23(d,  $J=11.62$ Hz, 2H), 1.76-1.87(m, 2H), 1.38(q,  $J=7.20$ Hz, 3H), 1.34(q,  $J=7.09$ Hz, 3H)。

## 【0301】

中間体4A：4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル 20

## 【化40】



## 【0302】

30

中間体3A(存在するジオキサンを除き理論上33.5g)をTHF(880ml)中に含む懸濁液をトリメチルシリルイソシアネート(17.5ml, 14.9g)及びDIPEA(22.6ml, 16.8g)で順次処理し、溶液を室温で5時間撹拌した。LCMSはほんの少量の生成物の形成しか示さなかったため、更にDIPEA(22.6ml)を添加し、混合物を更に24時間撹拌した。THFを減圧下で除去した。残渣をDCM(1000ml)中に溶解/希釈し、ブライン(200ml)で洗浄し、乾燥し( $MgSO_4$ )、減圧下で蒸発させて、残渣を得た。この残渣は、LCMSから少量の生成物を含んでいるようであった。

## 【0303】

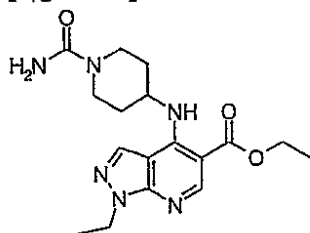
残渣をDCM(1000ml)中に溶解し、トリメチルシリルイソシアネート(17.5ml)及びDIPEA(22.6ml)で順次処理し、溶液を室温で48時間撹拌した。再びトリメチルシリルイソシアネート(17.5ml, 14.9g)及びDIPEA(22.6ml, 16.8g)を添加し、溶液を室温で更に48時間撹拌した。揮発性溶媒を減圧下で除去し、残渣をDCM(600ml)中に溶解し、ブライン(2×200ml)で洗浄した。有機層を乾燥し( $MgSO_4$ )、濾過し、減圧下で濃縮した。固体残渣をジエチルエーテル(1000ml)中で粉砕するまで2時間撹拌し、濾過により収集して、中間体4Aを淡黄色固体(24.56g)として得た。LCMSは $MH^+ = 361$ 及び $T_{RET} = 2.19$ 分を示した。融点=126~127。  $^1H$  NMR(400MHz, クロロホルム- $d$ ) ppm 9.48(d,  $J=7.83$ Hz, 1H), 8.90(s, 1H), 7.95(s, 1H), 4.65(s, 2H), 4.50(q,  $J=7.24$ Hz, 2H), 4.35(q,  $J=7.12$ Hz, 2H), 4.1-4.2(m, 1H), 3.87-3.93(m, 2H), 3.26(ddd,  $J=13.58, 10.17, 3.03$ Hz, 2H), 2.16-2.23(m, 2H), 1.70-1.80(m, 2H), 1.51(t,  $J=7.24$ Hz, 3H), 1.41(t,  $J=7.12$ Hz, 3H)。

## 【0304】

50

中間体4B: 4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル

【化41】



10

【0305】

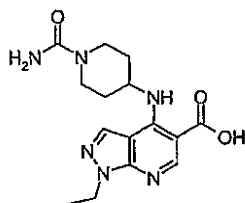
1-エチル-4-(4-ピペリジニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸エチル塩酸塩(13g, 36.77mmol)(例えば、中間体3)をDCM(300ml)中に含む懸濁液をトリメチルシリルイソシアネート(5g)及びDIPEA(10ml)で順次処理した後、22 で3時間撹拌した。混合物を水で希釈し、疎水性フリット中を通すことにより有機層を水性層から分離し、溶媒を有機層から除去して、中間体4B(10g)を得た。LCMSは $MH^+ = 361$ 及び $T_{RET} = 2.6$ 分を示した。

【0306】

中間体5A: 4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸

20

【化42】



【0307】

中間体4A(24.26g)をEtOH(360ml)及び水(120ml)中に含む溶液を水酸化リチウム-水和物(11g)で処理し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。EtOHを減圧下で除去した。水性1N HCl溶液(300ml)を残渣に添加し、生じた沈殿を氷浴を用いて1時間冷却し、濾過により集め、冷水で洗浄し、真空デシケータにおいて一晩乾燥した後、更に真空オーブンにおいて減圧下60 で一晩乾燥して、中間体5Aを白色固体(22.4g)として得た。LCMSは $MH^+ = 333$ 及び $T_{RET} = 1.23$ 分を示した。融点=204~206 。 $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 9.50(d, J=8.08 Hz, 1H), 8.69(s, 1H), 8.25(s, 1H), 6.04(br s, 2H), 4.37(q, J=7.20Hz, 2H), 4.14-4.24(m, 1H), 3.80(d, J=13.64Hz, 2H), 3.15(t, J=10.86Hz, 2H), 1.96-2.03(m, 2H), 1.39-1.47(m, 2H), 1.37(t, J=7.20Hz, 3H)。

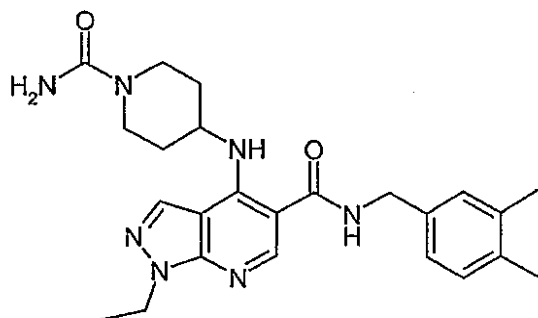
30

【0308】

実施例1: 4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

40

## 【化 4 3】



10

## 【 0 3 0 9】

中間体5(100mg, 0.3mmol)を乾燥DMF(例えば、約1mlであり得る)中に含む溶液をEDC(63mg, 0.33mmol)、HOBt(45mg, 0.33mmol)及びDIPEA(0.13ml, 0.75mmol)で処理した。10分後、(例えば、Trans World Chemicals Inc.から市販されている)3,4-ジメチル-ベンジルアミン(47 $\mu$ l, 0.33mmol)を添加し、生じた溶液を室温で一晩放置した。DMFを蒸発により除去し、残渣をDCMと飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液に分配した。有機層を疎水性フリットを介して集め、真空中で蒸発濃縮した。残渣を、溶離液として最初EtOAc及びシクロヘキサン(EtOAcの濃度を上昇させる)の勾配、次いでEtOAc及びメタノールの段階勾配を用いて20g シリカSP E カートリッジ中を通すことにより精製した。生成物が4:1 EtOAc: MeOHを含有する画分に溶離した。溶媒を真空中で除去して、白色固体(101mg)を得た。NMRがEtOAc及びDCMの存在を示したので、固体を真空中40℃で乾燥して、実施例1(80mg)を得た。LCMSはMH<sup>+</sup> =450及びT<sub>RET</sub> =2.80分を示した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 27℃) ppm 9.9(d, 1H), 8.93(t, 1H), 8.61(s, 1H), 8.19(s, 1H), 約7.08(s, 1H), 7.07(d, 1H), 7.02(d, 1H), 5.98(s, 2H), 4.33-4.39(m, 4H), 4.08-4.18(br m, 1H), 3.75(dt, 2H), 3.13(td, 3H), 2.19(s, 3H), 2.18(s, 3H), 1.92-2.00(m, 2H), 1.33-1.42(m, 5H)。加えて、幾つかの他のピーク：おそらく溶媒。

20

## 【 0 3 1 0】

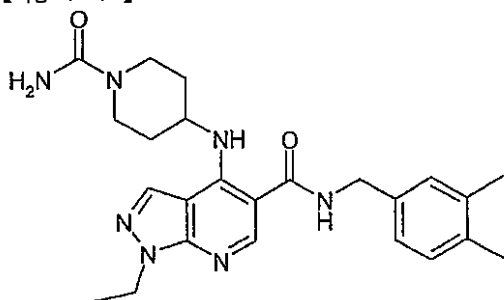
類似の代替方法は以下の通りである。中間体5(0.066mmol)をDMF(1ml)中に含む溶液をEDC(0.066mmol)、HOBt(0.066mmol)及びDIPEA(0.151mmol)で処理し、その後3,4-ジメチルベンジルアミン(0.066mmol)で処理する。反応混合物を22℃で16時間放置する。DMFを蒸発させ、残渣をDCM(5ml)と飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2ml)に分配する。有機層を疎水性フリットを介して集め、蒸発させる。残渣を質量指向分取HPLCにより精製して、標記化合物を得た。

30

## 【 0 3 1 1】

実施例1A：4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

## 【化 4 4】



40

## 【 0 3 1 2】

中間体8(27mg, 0.08mmol)、中間体10(16mg, 0.088mmol)及びDIPEA(35 $\mu$ l, 0.2mmol)をMeCN(2ml)中に含む混合物を18時間還流加熱した。更に、中間体10(0.5モル当量, 約0.04mmol, 約7mg)を添加した。反応混合物を更に24時間還流加熱し、室温まで冷却し、溶媒を真空中で除去した。残渣をDCMと水に分配した。有機相を疎水性フリットを介して集め、蒸

50

発乾固した。LCMSは同一分子量を有する2つの生成物があることを示していた。

【0313】

従って、残渣を質量指向自動分取HPLCにより精製して、標記化合物を実施例1A(4.4mg)として得た。LCMSは $MH^+ = 450$ 及び $T_{RET} = 2.79$ 分を示した。

【0314】

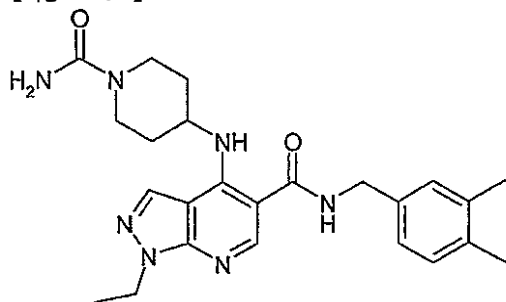
質量指向自動分取HPLCから実施例1Aと同一の分子量を有する他の望ましくない生成物(0.6mg)も単離した。この化合物の場合、LCMSは $MH^+ = 450$ 及び $T_{RET} = 2.69$ 分を示した。

【0315】

実施例1B: 4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-5-{[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]アミノカルボニル}-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

10

【化45】



【0316】

20

中間体5A(21.6g)をDMF(300ml)中に含む溶液を3,4-ジメチルベンジルアミン(9.71ml, 9.23g)、HOBt(9.66g)及びDIPEA(25ml, 18.5g)で処理した後、EDC(14.1g)で処理した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。DMFを減圧下40℃で蒸発させ、残渣をEtOAc(300ml)と水(200ml)に分配した。有機層を分離し、水性相をEtOAc(2×100ml)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(200ml)で洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で蒸発させた。

【0317】

残渣をシリカゲル(1500ml)上で溶離溶媒として95:5 DCM/MeOHを用いてフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。最高純度の画分を集め、減圧下で蒸発させた。残渣をEtOAc(500ml)中に溶解し、1N NaOH溶液(100ml)で洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発させ、残渣を真空オーブンをういて60℃で一晩乾燥して、標記化合物を薄黄色固体(12.5g)として得た。

30

【0318】

フラッシュカラムクロマトグラフィーからの残部画分を集め、autoprep.HPLC(Gilson逆相HPLC, 溶媒A=水, 溶媒B=アセトニトリル, 詳細は上記参照)により精製した。生成物(UV検出)を含有する水-アセトニトリル画分を合わせ、アセトニトリル溶媒を減圧下で除去した。残りの水を残渣からデカントにより除去し、残渣を蒸発乾固させた。固体を集め、エーテルで洗浄して、標記化合物を薄黄色固体(6g)として得た。

【0319】

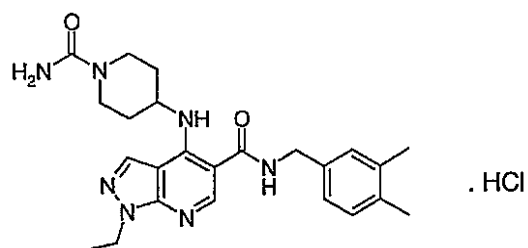
2つのバッチの生成物を合わせ、MeOH中に溶解し、減圧下で蒸発させて、標記化合物実施例1Bを薄黄色固体として得た。LCMSは $MH^+ = 450$ 及び $T_{RET} = 2.45$ 分を示した。融点=152~154℃。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.01(d, J=7.83Hz, 1H), 8.97(t, J=5.81Hz, 1H), 8.63(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.02-7.10(m, 3H), 6.01(br s, 2H), 4.34-4.42(m, 4H), 4.10-4.20(m, 1H), 3.71-3.81(m, 2H), 3.14(t, J=10.74Hz, 2H), 2.20(s, 3H), 2.18(s, 3H), 1.92-2.02(m, 2H), 1.35-1.45(m, 5H)。加えて、エーテルによるピーク。

40

【0320】

実施例2: 4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-5-{[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]アミノカルボニル}-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン塩酸塩

## 【化 4 6】



## 【 0 3 2 1】

実施例 1B(15mg)を MeOH(0.5ml)中に含む溶液をエーテル中に 1N 塩酸を含む溶液(10ml)で 10  
 処理した。混合物を蒸発させて、標記化合物を白色固体として得た。融点=217~218 (分  
 解)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 10.84(s, 1H), 9.48(s, 1H), 8.77(s, 1H), 8.46(s, 1H  
 ), 7.05-7.14(m, 3H), 約 6.0-6.6(br s, 2H), 4.53(q, J=7.12Hz, 2H), 4.40(d, J=5.56Hz, 2H)  
 , 4.27(br s, 1H), 3.76(d, J=13.64Hz, 2H), 3.13-3.23(t, J=10.95Hz, 2H), 2.21(s, 3H), 2.  
 19(s, 3H), 1.94-2.03(m, 2H), 1.44-1.53(m, 2H), 1.40(t, J=7.17Hz, 3H)。

## 【 0 3 2 2】

医薬組成物例及び微粒子化例

外部局所投与に適した医薬組成物の例

組成物例 C1、C1A 及び C1B(軟膏剤)

## 【 0 3 2 3】

外部局所投与に適した軟膏剤である典型的な医薬組成物は次の通りである。

10

20

【表 3】

成分 (+好ましい仕様書*)	機能	例 C1: 成分濃度 (% w/w)	代替例 C1A: 成分濃度 (% w/w)	代替例 C1B: 濃度範囲 (% w/w)
式(I)の化合物 (“薬物”) (遊離塩基として)	活性物質 PDE4 阻害剤	0.5	0.5	0.1~3% (例 0.2~1.5%)
白色ワセリン (白色軟パラフィン) (例えば USP)	ワックス/ 軟膏基剤	69.65	69.16	25~75% (例 45~75%)
鉱油 (例えば USP または BP)	可溶化剤/ 皮膚軟化薬	4.975	5	2.5~15% (例 4~12%)
ポリオキシステアリル エーテル (例えば Volpo S-2™)	界面活性剤	4.975	5	0.5~10% (例 3~10%)
プロピレングリコール (例えば USP)	可溶化剤/ 浸透 エンハンサー	19.90	20	0.5~50% (例 5~50% または 7~30%)
ブチル化ヒドロキシ アニソール (例えば NF または BP)	酸化防止剤	0	0.20	0%、または 0.001~2% (例 0.02~2%)
メチルパラベン (例えば NF)	保存剤	0	0.11	0%、または 0.05~2%
プロピルパラベン (例えば NF)	保存剤	0	0.03	0%、または 0.01~2%
合計		100	100	

\* NF = 国民医薬品集; USP = 米国薬局方; BP = 英国薬局方

## 【0324】

組成物例C1は以下の方法により製造され得る。

白色ワセリン(白色軟パラフィン)(140g)、鉱油(10g)及びポリオキシステアリルエーテル(例えば、Volpo S-2™)(10g)を混合し、すべての成分が溶解するまで湯浴を用いて溶解して、油相を形成する。この油相を約65~70 に加熱する。プロピレングリコール(40g)を湯浴を用いて約65~70 に加熱し、その後低均質攪拌条件下(ポリトロン大型シャフト)で油相にゆっくり添加する。次いで、均質化を高め、混合物を10分間均質化する。次いで、生じた処方物を、冷却を促進するために冷水浴を用いて室温まで冷却して、軟膏処方物(約200g)を得る。

## 【0325】

バイアル中の約5gの軟膏処方物を、軟膏の温度が約40~45 になるまで湯浴においてゆ

10

20

30

40

50

っくり加熱する。式(1)を有する化合物(遊離塩基形態の“薬物”, 25.3mg)をバイアル中にゆっくり添加した後、生じた混合物をマイクロホモジナイザーを用いて約10分間均質化すると、薬物含有軟膏剤(組成物例C1)が得られる。典型的には、薬物は軟膏剤中に少なくとも部分的に懸濁している。

【0326】

組成物例C1A(及び/または代替組成物例C1B)は以下の方法により製造され得る。

まずプロピレングリコール相を作成することにより軟膏処方物を製造する。プロピレングリコール及び適当量の薬物を低剪断プロペラミキサーを用いて攪拌しながら混合して、初期溶液を得る。プロピレングリコール溶液に酸化防止剤及び保存剤も配合する。プロピレングリコール溶液の温度は約55~65 に維持する。同時に、油相のすべての成分(白色ワセリン、ポリオキシステアリルエーテル及び鉱油)を別の容器に入れ、成分を溶融し、混合するために約75~85 に加熱する。

10

【0327】

次いで、プロピレングリコール相を、温度を70 以上(例: 約75~85 のような70 以上~90 )に維持し、高剪断ホモジナイザーを用いて最低15分間(例: 15~60分間または15~30分間)混合しながら油相に添加する。乳化プロセスは、相を乳化させている間材料を容器の側面から掻き取ることができる一般的な局所製造装置(例えば、Lee KettleまたはMalt-Mat)を用いて実施し得る。

【0328】

少なくとも15分間の乳化時間後、生成物を約30 に冷却して、軟膏エマルジョンを形成する(半固化)。この冷却中、ホモジナイザー速度を遅くし、低攪拌を用いる。生成物を冷却し、軟膏剤(組成物例C1AまたはC1B)を生成した後、製造容器から保持容器に分配する。その後、必要により、チューブ、サッシュまたは他の適当なパッケージング部品に包装してもよい。

20

【0329】

組成物例C2及びC2A(油中水型クリームエマルジョン):

油中水型クリームエマルジョンである典型的な外部局所医薬組成物は以下の通りである。



【表 4】

成分 (+好ましい仕様書： NF＝国民医薬品集， USP＝米国薬局方，等)	機能	例 C2： 成分濃度 (% w/w)	代替例 C2A： 濃度範囲 (% w/w)	
式(I)の化合物 (遊離塩基として)(“薬物”)	活性物質	0.5	0.1～3% (例0.2～1.5%)	10
白色ワセリン (例えば USP)	ワックス／ 軟膏基剤	41.34	25～75% (例 30～65%)	
鉱油 (例えば USP または BP)	可溶化剤／ 皮膚軟化薬	10	2.5～15% (例 4～12%)	
ポリオキシステアリルエーテル	界面活性剤	8	0.5～12% (例 3～10%)	
プロピレングリコール USP	可溶化剤／ エンハンサー	20	0.5～50% (例 5～50%)	20
ブチル化ヒドロキシアニソール (例えば NF または BP)	酸化防止剤	0.02	0.001～2% (例 0.02～2%)	
メチルパラベン (例えば NF)	保存剤	0.11	0.05～2%	
プロピルパラベン (例えば NF)	保存剤	0.03	0.01～2%	30
精製水 (例えば USP)	ビヒクル	十分量 (20%)	2～30% (例 5～25%)	
合計		100		

## 【0330】

40

組成物例C2(及び／または代替実施形態例C2A)は、例えば組成物例C1について記載した方法に類似の方法を用いて製造され得る。

## 【0331】

例えば、方法の一実施形態では、水及びプロピレングリコールを(場合により界面活性剤、酸化防止剤及び保存剤、及び場合により薬物と)一緒に混合して、水性相を形成し得る。白色ワセリン及び鉱油を含有する油相は別の容器で作成する。水性相及び油相の両方の温度を高温(例えば、約55～90℃、好ましくは約70℃以上～90℃)に維持する。油相の温度は油相を溶融するのに十分な高温である。熱いうちに、乳化させるために高剪断ミキサーを用いて混合しながら、好ましくは70℃以上(例：70℃以上～90℃)に維持しながら1つの相を別の相に添加する。最終エマルジョンを、低速で攪拌し続けながら、例えば約18～

50

35 (例：約30 )まで冷却する。次いで、軟膏剤を製造容器から分配し、一次パッケージング(例えば、チューブまたはサッシェ)に充填してもよい。

【 0 3 3 2 】

組成物例C3及びC3A(水中油型クリームエマルジョン)：

水中油型クリームエマルジョンであり、高吸蔵組成物と意図される典型的な外部局所医薬組成物は以下の通りである。

【表 5】

成分 (+好ましい仕様書)	機能	例 C3 : 成分濃度 (% w/w)	代替例 C3A : 濃度範囲 (% w/w)	
式(I)の化合物 (遊離塩基として)(“薬物”)	活性物質	0.5	0.1~3% (例 0.2~1.5%)	
鉱油(例えば USP)	可溶化剤/ 皮膚軟化薬	32.5	15~50% (例 20~45%)	10
ジメチコン (シリコーン油 360)(例えば NF)	皮膚軟化薬	2.5	0.5~20% (例 1~5%)	
ミリスチン酸イソプロピル (例えば NF)	可溶化剤	7.5	0.5~20% (例 3~12%)	
モノステアリン酸グリセロール (例えば Arlacel 165 <sup>TM</sup> )	界面活性剤	2	0.5~10%	20
ソルビタンモノステアレート (例えば Span 60 <sup>TM</sup> )	界面活性剤	1	0.05~10%	
セトステアリルアルコール (例えば NF)	界面活性剤	2	0.1~15% (例 1~10%)	
微結晶ワックス(Ross) (例えば NF)	皮膚軟化薬/ 基剤	10	5~25% (例 8~15%)	
プロピレングリコール (例えば USP)	可溶化剤/ エンハンサー	10	0.5~50% (例 7~25%)	30
クエン酸、含水顆粒 (例えば USP)	バッファー	0.05	0.05~5%	
二塩基性リン酸ナトリウム (例えば USP)	バッファー	0.06	0.05~5%	
イミド尿素(Germall 115 <sup>TM</sup> ) (例えば NF)	保存剤	0.20	0.05~2%	40
精製水 (例えば USP)	ビヒクル	32	15~60% (例 20~50%)	

## 【0333】

組成物例 C3(及び / または代替実施形態実施例 C3A)は、例えば上記組成物例 C2に記載した方法に大体において類似の方法を用いて製造され得る。

## 【0334】

## 組成例C4(クリームエマルジョン)

【表 6】

成分	成分の濃度(%w/w)	成分の任意重量(g)
油相		
鉱油	29.86	29.90
ステアレス 2	2	2.05
セトステアリルアルコール	2	2.01
Arlacel 165 <sup>TM</sup>	2	2.10
(グリセロールモノステアレート)		
微結晶ワックス	10	10.12
ミリスチン酸イソプロピル(IPM)	7.5	7.87
ジメチコン	2.5	2.65
水性相		
プロピレングリコール	22	22.09
精製水	22	22.34
メチルパラベン	0.11	0.1142
プロピルパラベン	0.03	0.0354

(任意のバッチサイズ：約100g)

10

20

30

40

## 【0335】

(手順)

薬物なしのクリーム基剤：油相の合わせた成分を湯浴において約60～70 の温度まで溶融させる。水性相の合わせた成分も湯浴において約60～70 の温度に加熱する。次いで、水性相を低均質化条件下で油相にゆっくり添加し、その後水浴においてあまり加熱せずに高速で約10分間均質化する。熱を外し、処方物をスパチュラを用いて手動で攪拌しながら室温になるまで冷却すると、クリームエマルジョンが得られる。

## 【0336】

薬物含有クリーム剤：上記手順の変更点として、水性相を約60～70 の温度に加熱した後油相に添加する前に、予形成した高温水性相に0.1～3%w/wまたは0.2～1.5%w/w(例：0.5%w/w)の式(1)を有する化合物を添加する。次いで、水性相を低均質化条件下で油相にゆっくり添加し、その後水浴においてあまり加熱せずに高速で約10分間均質化する。熱を外し、処方物を攪拌(例えば、スパチュラを用いて手動で)しながら約18～35 または約18～30 (例：30 または室温)になるまで冷却すると、クリームエマルジョンが得られる(組成物例C4)。

## 【0337】

組成物例C5、C6、C7、C8、C9、C10及びC11(軟膏組成物)

## 【0338】

典型的な軟膏剤は以下の通りであり得る。

【表 7】

例 C5 成分	成分 (%w/w)	任意成分 重量(g)	例 C6 成分	成分 (%w/w)	任意成分 重量(g)
油相			油相		
白色ワセリン	60	60.82	白色ワセリン	65	67.87
鉱油	5	5.04	鉱油	5	5.12
ステアレス-2	5	5.09	ステアレス-2	5	5.04
蜜ろう代用物	10	10.02	蜜ろう代用物	5	5.05
親水性相			親水性相		
プロピレン	20	20.32	プロピレン	20	20.35
グリコール			グリコール		
任意のバッチサイズ：約100g			任意のバッチサイズ：約100g		

10

例 C7 成分	成分 (%w/w)	任意成分 重量(g)	例 C8 成分	成分 (%w/w)	任意成分 重量(g)
油相			油相		
白色ワセリン	60	60.45	白色ワセリン	60	60.22
鉱油	10	10.04	鉱油	10	10.11
ステアレス-2	5	5.03	セトステアリル	5	5.08
			アルコール		
蜜ろう代用物	5	5.07	蜜ろう代用物	5	5.09
親水性相			親水性相		
プロピレン	20	20.28	プロピレン	20	20.29
グリコール			グリコール		
任意のバッチサイズ：約100g			任意のバッチサイズ：約100g		

20

30

例 C9 成分	成分 (%w/w)	任意成分 重量(g)	例 C10 成分	成分 (%w/w)	任意成分 重量(g)
油相			油相		
白色ワセリン	55	55.70	白色ワセリン	63	63.23
鉱油	15	15.11	鉱油	10	10.09
セトステアリル	5	5.02	ステアレス-2	5	5.03
アルコール					
蜜ろう代用物	5	5.07	蜜ろう代用物	2	2.03
親水性相			親水性相		
プロピレン	20	20.08	プロピレン	20	20.18
グリコール			グリコール		
任意のバッチサイズ：約100g			任意のバッチサイズ：約100g		

40

例C11 成分	成分 (%w/w)	任意成分 重量(g)
油相		
白色ワセリン	58	58.50
鉱油	15	15.12
セトステアリル	5	5.01
アルコール		
蜜ろう代用物	2	2.00
親水性相		
プロピレン	20	20.29
グリコール		
任意のバッチサイズ：約100g		

10

## 【0339】

組成物例C5、C6、C7、C8、C9、C10及びC11(軟膏基剤)に関する手順：油相を湯浴において約60～70 の温度まで溶融させる。親水性(プロピレングリコール)相も湯浴において約60～70 の温度に加熱する。次いで、親水性相を低均質化条件下で油相にゆっくり添加し、その後水浴においてあまり加熱せずに高速で約10分間均質化する。熱を外し、処方物をスパチュラを用いて手動で攪拌しながら室温になるまで冷却すると、軟膏剤が得られる。

20

## 【0340】

組成物例C5、C6、C7、C8、C9、C10及びC11(薬物含有軟膏剤)に関する手順：上記手順の変更点として、親水性(プロピレングリコール)相を約60～70 の温度に加熱した後油相に添加する前に、予形成した高温親水性相に0.1～3%w/wまたは0.2～1.5%w/w(例：0.5%w/w)の式(I)を有する化合物を添加する。次いで、親水性相を低均質化条件下で油相にゆっくり添加し、その後水浴においてあまり加熱せずに高速で約10分間均質化する。熱を外し、処方物を攪拌(例えば、スパチュラを用いて手動で)しながら約15～35 または約18～30(例：30 または室温)まで冷却すると、軟膏剤(C5、C6、C7、C8、C9、C10及びC11)が得られる。

30

## 【0341】

## 微粒子化例

目的：式(I)を有する化合物、例えば約600～1000mgの量の式(I)を有する化合物をJetpharma MC1マイクロナイザーを用いて微粒子化すること。

## 【0342】

親(非微粒子化)及び微粒子材料についてレーザー回折により粒度、PXRDにより結晶化度を分析する。

## 【0343】

## 装置及び材料

40

## 【表8】

装置／材料	説明及び規格
Jetpharma MC1 マイクロナイザー	窒素供給：275psi 速度チューブを有する空気タンク
化学天秤	ザルトリウス化学天秤
トップローダー天秤	メトラーPM400
デジタルカリパス	VWR 電子カリパス
微粒子化する材料	式(I)を有する化合物

50

## 【 0 3 4 4 】

Jetpharma MC1マイクロナイザーは、微粒子化されていない式(1)を有する化合物または塩の懸濁液をガス流に導入するための(例えば、水平面に対して約30度傾斜している)管状化合物入口、ガス導入のための別のガス入口、ガスを排出するためのガス出口及び微粒子化された材料を収集するための収集容器(マイクロナイザー容器)を有する水平ディスク形ミリングハウジングからなる。ミリングチャンバは2つのチャンバ、すなわち(a)ガス入口と気体連通しており、加圧ガス(例えば、空気または窒素)を受容するための外側環状チャンバ及び(b)投入化合物/塩を微粒子化するための外部チャンバの内側にあってそれと同軸であるディスク形内部ミリングチャンバを有しており、2つのチャンバは環状壁により分離されている。環状壁(リングR)は内部及び外部チャンバを接続し且つ環状壁の周りに円周方向に間隔をあけて複数の小径孔を有している。内部チャンバに通じている孔は(半径方向及び接線方向間の中途まで)傾斜しており、使用に際し加圧ガスを高速で内部チャンバ(サイクロン)の周りに内向きらせん路(渦巻き)で外部チャンバから内部チャンバに回けるノズルとして働く。化合物入口は環状壁/リングR内及びその近くにおいて内部チャンバに対して接線方向に向いているノズルを介して内部チャンバと気体連通している。内部ミリングチャンバの中心軸の上部及び下部の広径出口ベントは、(a)(下部出口)空気出口を持たない収集容器及び(b)(上部出口)ガス出口に接続している。管状化合物入口の内側にあってそれと同軸に、縦方向に可動可能にガスを導入するためのベンチュリ入口(V)が配置されている。化合物入口は、材料を投入するための上向き材料投入口に連結している分岐をも有している。

10

20

## 【 0 3 4 5 】

使用に際し、ベンチュリが加圧ガス(例えば、空気または窒素)をデリバリーするとき供給材料が材料入口から化合物入口を介してガス流に吸引され、内部ミリングチャンバに超音波速度で接線方向に加速されるように、ベンチュリ入口(V)の狭い頭部を材料投入口の下に、僅かに前向きに配置することが好ましい。ミリングチャンバの内部では、材料をミリングチャンバのリング(R)(環状壁)の周りの孔/ノズルシステムにより超音波速度に加速させる。ノズルは、材料の加速パターンが内向きの渦巻きまたはサイクロンの形態であるように僅かに傾斜している。ミリングチャンバ内部の材料を急速に循環させ、粒子をプロセス中に崩壊させて、大きな粒子小さな粒子に割れる。渦巻き中の“遠心”加速により、大きな粒子は内部チャンバの周囲に残され、小さい粒子は段階的に、通常下部出口を介して低圧且つ低速度でミリングチャンバを出ていくまで中心のより近くに移動する。ミリングチャンバを出た粒子は空気よりも重く、下部出口を介して収集容器(マイクロナイザー容器)に沈降する一方で、排出ガスは(少量の微粒子化材料の小さい粒子と一緒に)上昇し、低圧且つ低速度で大気中に逃散する。

30

## 【 0 3 4 6 】

(手順)

マイクロナイザーを組み立てる。ベンチュリ入口の狭い頭部を材料入口の下、僅かに前方に配置し、正しく挿入されているかを確認するためにマイクロカリパスを用いて調べる。リング(R)及びベンチュリ(V)圧力を、マイクロナイザーの圧力ゲージ上のバルブを調節することにより実験計画(例えば、以下の実験の節を参照)に特定されている値に従って調節する。組立ての漏れを圧力ゲージの読みの変動があるかを観察することによりチェックする。

40

## 【 0 3 4 7 】

材料の逆流、例えば材料入口から外に逆流するのを防止するためにベンチュリ(V)圧力をリング(R)圧力よりも少なくとも2パール高く維持することに留意されたい。

## 【 0 3 4 8 】

天秤の性能を校正おもりでチェックする。特定量の親材料をスパチュラを用いてマイクロナイザーの投入容器に供給する。投入容器と材料を秤量する。装置の圧力を微粒子化プロセス中モニターする。

## 【 0 3 4 9 】

50

微粒子化の操作が完了したら、窒素供給を止め、微粒子化材料をマイクロナイザー容器中に沈降させる。マイクロナイザー容器(収集容器)及びサイクロン(回収容器の上)中の微粒子化粉末をまとめて予め秤量したラベル付き収集バイアル中に集める。微粒子化材料の重量を記録する。投入材料の量の差を算出するために投入容器を再秤量する。マイクロナイザーを解体し、マイクロナイザー内面上に残留しているPDE4化合物を70/30 イソプロピルアルコール/水で濯ぎ、フラスコに集める。その後、次のランを実施する前に、マイクロナイザーをLancer洗浄機を用いて徹底的に清浄し、乾燥する。

【0350】

任意の実験パラメーター

【0351】

親(非微粒子化)材料(手順1): 式(1)を有する化合物

天秤: ギルトリウス化学天秤

【表9】

手順 番号	材料 投入量(g)	ベンチュリ圧(V) ／リング圧(R) (バール)	予定供給 速度	材料を 供給するのに 要する時間 (分+秒)	実際の供給速度 (g/分)
1	約0.9g	V=8~10 バール R=5.5~6 バール	180~200mg ／分		手順は 実施していない

【0352】

上記した任意パラメーターは当業者の知識を用いて変更可能である。

収率%=[(容器からの材料+サイクロンからの材料)/材料投入量]×100

手順1は可能性あるパラメーター及び条件を含み、実施されていない。

【0353】

吸入可能な組成物例: 乾燥粉末処方例-乾燥粉末ラクトースブレンド処方物

(例えば、場合により上記微粒子化例で作成した)粉砕した、例えば微粒子化形態の式(1)を有する化合物またはその塩を用いて、乾燥粉末ブレンドをマイクロディスメンブレーターボールミル(ボール軸受なし)中のテフロン<sup>TM</sup>(ポリテトラフルオロエタン)ポットにおいて所要量の化合物/塩(例えば10mg, 1%w/w)を10%微粉を含有する吸入グレードのラクトース(例えば990mg, 99%w/w)と3/4スピード(約2000~2500rpm)で各ブレンド濃度で約4時間混合することにより作成する。マイクロディスメンブレーター(ドイツ国D-34212 メルズンゲン, Schwarzenberger Weg 73-79に所在のB. Braun Biotech Internationalから市販されている; www.bbBraunBiotech.com)は上方向に突出し、横方向に振動可能なアームを有する基部を含み、そのアームにはテフロン<sup>TM</sup>ポットが取り付けられている。アームを振動させることにより混合が行われる。

他のブレンド: 10%w/w 化合物/塩(50mg)+90%w/w ラクトース(450mg, 10%微粉を含有する吸入グレードのラクトース)。

1%w/w ブレンドの連続希釈物、例えば0.1%及び0.3%w/w ブレンドが得られ得る。

【手続補正書】

【提出日】平成18年11月16日(2006.11.16)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

10

20

30

40



4-{{1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル}アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミドまたはその塩。

【請求項 2】

4-{{1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル}アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミドまたはその製薬上許容される塩。

【請求項 3】

4-{{1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル}アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド。

【請求項 4】

製薬上許容される塩が、製薬上許容される酸付加塩を含む請求項 2 に記載の化合物または塩。

【請求項 5】

製薬上許容される塩が、製薬上許容される酸付加塩である請求項 2 に記載の化合物または塩。

【請求項 6】

製薬上許容される酸付加塩が、4-{{1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル}アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミドを pKa が 1.5 以下の製薬上許容される酸と化合させることにより形成される請求項 4 または 5 に記載の化合物または塩。

【請求項 7】

4-{{1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル}アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミドの製薬上許容される酸付加塩が、その臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩またはナフタレンスルホン酸塩からなる請求項 4 または 5 に記載の化合物または塩。

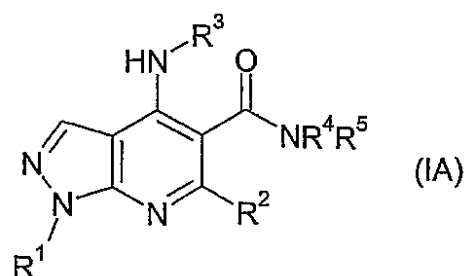
【請求項 8】

4-{{1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル}アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド塩酸塩。

【請求項 9】

式 (IA) :

【化 1】



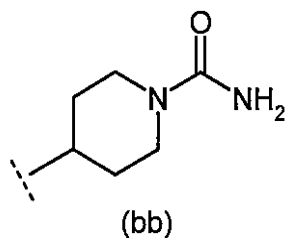
{式中

R<sup>1</sup> はエチルであり、

R<sup>2</sup> は水素原子 (H) であり、

R<sup>3</sup> は環炭素上に置換基を有さない部分式 (bb) :

## 【化 2】



を有するN-アミノカルボニル-ピペリジニル基であり、

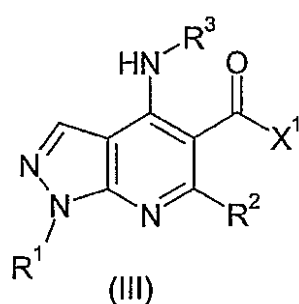
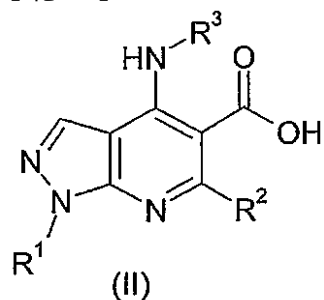
$R^4$  は水素原子 (H) であり、

$R^5$  は (3,4-ジメチルフェニル)メチルである}

を有する化合物またはその塩の製造方法であって、

(a) 式 (II) を有する化合物を式 (III) :

## 【化 3】

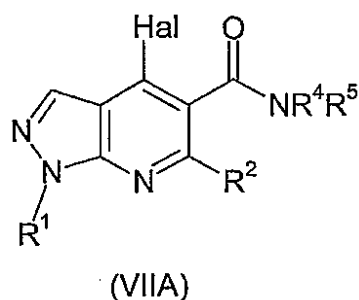


(式中、 $X^1$  はアミンで置換可能な脱離基である)

を有する活性化化合物に変換し、その後式 (III) を有する活性化化合物を式  $R^4 R^5 NH$  を有するアミンと反応させる ; または

(b) 式 (VIIA) :

## 【化 4】

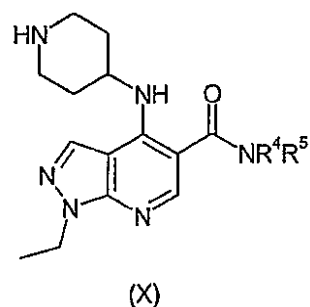


(式中、Hal は塩素、臭素またはヨウ素原子である)

を有する化合物を式  $R^3 NH_2$  を有するアミンまたはその塩と反応させる ; または

(c) 式 (X) :

## 【化 5】



を有する化合物またはその塩を、式 (X) を有する化合物中の (4-ピペリジニル) アミノ基を [ (1-アミノカルボニル)-4-ピペリジニル ] アミノ基に変換可能な尿素形成試薬と反応させる

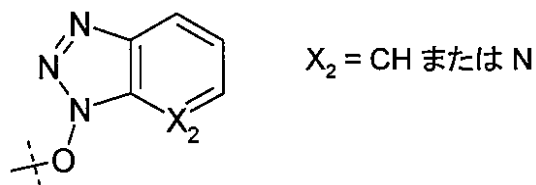
;

(a)、(b)または(c)の場合、場合により式(I)を有する化合物をその塩に変換させる；  
 (g)式(I)を有する化合物の製薬上許容される塩の製造方法では、式(I)を有する化合物またはその塩を所望するその製薬上許容される塩に変換させる；  
 ことを含む前記方法。

## 【請求項 10】

式(III)を有する活性化化合物が酸クロリドであり、または式(III)を有する活性化化合物が脱離基 $X^1$ が、

## 【化 6】



である活性化エステルである請求項 9 に記載の方法。

## 【請求項 11】

式(VIIA)中のHalが臭素原子または塩素原子である請求項 9 または 10 に記載の方法。

## 【請求項 12】

ステップ(c)における尿素形成試薬がトリメチルシリルイソシアネートである請求項 9、10 または 11 に記載の方法。

## 【請求項 13】

哺乳動物(例えば、ヒト)における活性治療用物質として使用するための4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミドまたはその製薬上許容される塩。

## 【請求項 14】

哺乳動物における炎症性及び/またはアレルギー性疾患の治療及び/または予防に使用するための請求項 13 に記載の化合物または塩。

## 【請求項 15】

哺乳動物がヒトである請求項 14 に記載の化合物または塩。

## 【請求項 16】

ヒトにおけるアトピー性皮膚炎の治療及び/または予防に使用するための請求項 13 に記載の化合物または塩。

## 【請求項 17】

ヒトにおけるアトピー性皮膚炎の治療及び/または予防において外部局所投与により使用するための請求項 13 に記載の化合物または塩。

## 【請求項 18】

哺乳動物(例えば、ヒト)における炎症性及び/またはアレルギー性疾患を治療及び/または予防するための、またはヒトのアルツハイマー病における認知障害またはうつ病を治療及び/または予防するための薬剤の製造における4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミドまたはその製薬上許容される塩の使用。

## 【請求項 19】

薬剤がヒトにおける炎症性及び/またはアレルギー性疾患の治療及び/または予防用である請求項 18 に記載の使用。

## 【請求項 20】

薬剤が哺乳動物における慢性閉塞性肺疾患(COPD)、喘息、関節リウマチ、アレルギー性鼻炎、乾せんまたはアトピー性皮膚炎の治療及び/または予防用である請求項 18 に記載の使用。

## 【請求項 21】

哺乳動物がヒトである請求項 2 0 に記載の使用。

【請求項 2 2】

薬剤がヒトにおける乾せんまたはアトピー性皮膚炎の治療及び／または予防用である請求項 2 1 に記載の使用。

【請求項 2 3】

薬剤が哺乳動物におけるアトピー性皮膚炎の治療及び／または予防用である請求項 1 8 に記載の使用。

【請求項 2 4】

哺乳動物がヒトである請求項 2 3 に記載の使用。

【請求項 2 5】

薬剤が哺乳動物に対する外部局所投与用である請求項 2 3 または 2 4 に記載の使用。

【請求項 2 6】

4- {[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミドまたはその製薬上許容される塩及び1つ以上の製薬上許容される担体及び／または賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 2 7】

ヒトに対する外部局所投与に適している請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

ヒトの皮膚に対する局所投与に適している請求項 2 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

4- {[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミドまたはその製薬上許容される塩が組成物の0.1～5重量%(w/w)で存在している請求項 2 7 または 2 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

4- {[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミドまたはその製薬上許容される塩が組成物の0.2～3重量%(w/w)で存在している請求項 2 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 1】

油相(油性軟膏基剤)を含有する軟膏剤であって、油相が油及び／または脂肪からなる請求項 2 7、2 8、2 9 または 3 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

油相が、白色軟パラフィン(白色ワセリン)を含むかまたは白色軟パラフィン(白色ワセリン)である油からなる請求項 3 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 3】

油相(油性軟膏基剤)を含有する軟膏剤であって、油相が、白色軟パラフィン(白色ワセリン)を含むかまたは白色軟パラフィン(白色ワセリン)である油からなる請求項 3 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 4】

油相(油性軟膏基剤)が軟膏剤中に50～85%w/wで存在する請求項 3 1、3 2 または 3 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 5】

0.1～3%w/wで存在する4- {[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミドまたはその製薬上許容される塩；

25～99%w/wで存在する油相(油性軟膏基剤)；

0.5～10%w/wの総量で存在する1つ以上の界面活性剤；及び

0.5～50%w/wの総量で存在する皮膚浸透エンハンサーとして作用する1つ以上の物質；を含む軟膏剤である請求項 2 7、2 8、3 0、3 1、3 2 または 3 3 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 3 6】

0.2～1.5%w/wで存在する4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミドまたはその製薬上許容される塩；

45～75%w/wで存在する白色ワセリン及び2.5～15%w/wで存在する鉱油を含み、50～80%w/wで存在する油相(油性軟膏基剤)；

3～10%w/wの総量で存在する1つ以上の界面活性剤；及び

5～50%w/wの総量で存在し、可溶化剤及び皮膚浸透エンハンサーの両方として作用する1つ以上の親水性物質；

を含む軟膏剤であって、軟膏剤組成物中の油相(油性軟膏基剤)及び親水性可溶化剤/浸透エンハンサー相が軟膏エマルジョンを形成すべく乳化されている請求項 3 5 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 3 7】

0.1～3%w/wで存在する4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミドまたはその製薬上許容される塩；

25～85%w/wで存在する油相(油性軟膏基剤)；

2～30%w/wで存在する水；

0.5～12%w/wの総量で存在する1つ以上の界面活性剤；及び

0.5～50%w/wの総量で存在する皮膚浸透エンハンサーとして作用する1つ以上の物質；

を含む油中水型クリーム剤である請求項 2 7、2 8または3 0に記載の医薬組成物。

## 【請求項 3 8】

0.2～1.5%w/wで存在する4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミドまたはその製薬上許容される塩；

30～65%w/wで存在する白色ワセリン及び2.5～15%w/wで存在する鉱油を含み、35～70%w/wで存在する油相(油性軟膏基剤)；

5～25%w/wで存在する水；

3～10%w/wの総量で存在する1つ以上の界面活性剤；及び

5～50%w/wの総量で存在し、可溶化剤及び皮膚浸透エンハンサーの両方として作用する1つ以上の親水性物質；

を含む油中水型クリームエマルジョンである請求項 3 7 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 3 9】

0.1～3%w/wで存在する4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミドまたはその製薬上許容される塩；

1つ以上の皮膚軟化薬として作用し得る成分を含有し、20～60%w/wで存在する油相(油性軟膏基剤)；

15～75%w/wで存在する水；

0.5～12%w/wの総量で存在する1つ以上の界面活性剤；及び

0.5～50%w/wの総量で存在する皮膚浸透エンハンサーとして作用する1つ以上の物質；

を含む水中油型クリーム剤である請求項 2 7、2 8または3 0に記載の医薬組成物。

## 【請求項 4 0】

0.2～3%w/wで存在する4-{[1-(アミノカルボニル)-4-ピペリジニル]アミノ}-N-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミドまたはその製薬上許容される塩；

1つ以上の皮膚軟化薬として作用し得る成分を含有し、30～55%w/wで存在する油相(油性軟膏基剤)；

15～50%w/wで存在する水；

3～10%w/wの総量で存在する1つ以上の界面活性剤；及び

5～50%w/wの総量で存在し、可溶化剤及び皮膚浸透エンハンサーの両方として作用する1つ以上の親水性物質；

を含み、油相が20～45%w/wで存在する鉱油及び／または5～25%w/wで存在する微結晶ワックス及び／または0.5～10%w/wで存在するシリコーンを含む水中油型クリームエマルジョンである請求項 3 9 に記載の医薬組成物。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2005/003038

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07D487/04 A61K31/437 A61P29/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D		
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, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HÖHN H ET AL: "Potential Antidiabetic Agents. Pyrazolo[3,4-b]pyridines" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 16, no. 12, 1973, pages 1340-1346, XP002097814 ISSN: 0022-2623 page 1343; compound 37	1-34
A	US 3 925 388 A (HOEHN ET AL) 9 December 1975 (1975-12-09) cited in the application column 13; examples 30,33	1-34
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
28 July 2005		04/08/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3018		Authorized officer  Steendijk, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/EP2005/003038

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2002, no. 05, 3 May 2002 (2002-05-03) -& JP 2002 020386 A (ONO PHARMACEUT CO LTD), 23 January 2002 (2002-01-23) cited in the application abstract	1-34
P,X	WO 2004/024728 A (GLAXO GROUP LIMITED; ALLEN, DAVID, GEORGE; COE, DIANE, MARY; COOK, CAR) 25 March 2004 (2004-03-25) claims	1-34
P,X	WO 2004/056823 A (GLAXO GROUP LIMITED; ALLEN, DAVID, GEORGE; COE, DIANE, MARY; COOK, CAR) 8 July 2004 (2004-07-08) claims	1-34



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP2005/003038

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3925388	A	09-12-1975	AR — 199280 A1	23-08-1974
			AR 199294 A1	23-08-1974
			AU 462839 B2	10-07-1975
			AU 4514672 A	07-02-1974
			BE 787249 A1	05-02-1973
			CA 997350 A1	21-09-1976
			CA 997352 A2	21-09-1976
			CH 553800 A	13-09-1974
			CH 549590 A	31-05-1974
			CH 553798 A	13-09-1974
			DE 2237765 A1	08-02-1973
			ES 405553 A1	01-07-1975
			ES 413941 A1	01-06-1976
			FR 2150737 A1	13-04-1973
			GB 1402172 A	06-08-1975
			HU 164519 B	28-02-1974
			IE 36600 B1	08-12-1976
			JP 48026796 A	09-04-1973
			JP 56037237 B	29-08-1981
			JP 1152313 C	30-06-1983
			JP 56022784 A	03-03-1981
			JP 57045440 B	28-09-1982
			JP 1246878 C	16-01-1985
			JP 56022768 A	03-03-1981
			JP 59007703 B	20-02-1984
			NL 7210701 A , B,	07-02-1973
			PH 10047 A	27-07-1976
			PH 13781 A	26-09-1980
			US 3833594 A	03-09-1974
			US 3856799 A	24-12-1974
			US 3755340 A	28-08-1973
			YU 202072 A , B	15-03-1980
			ZA 7204745 A	25-04-1973
JP 2002020386	A	23-01-2002	NONE	
WO 2004024728	A	25-03-2004	AU 2003285300 A1	30-04-2004
			BR 0314392 A	12-07-2005
			CA 2497550 A1	25-03-2004
			WO 2004024728 A2	25-03-2004
			EP 1539753 A2	15-06-2005
			AU 2003293999 A1	14-07-2004
			WO 2004056823 A1	08-07-2004
WO 2004056823	A	08-07-2004	AU 2003285300 A1	30-04-2004
			AU 2003293999 A1	14-07-2004
			BR 0314392 A	12-07-2005
			CA 2497550 A1	25-03-2004
			WO 2004024728 A2	25-03-2004
			WO 2004056823 A1	08-07-2004
			EP 1539753 A2	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)
<b>A 6 1 P 25/24 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/28	
<b>A 6 1 P 17/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/24	
<b>A 6 1 P 17/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 17/00	
<b>A 6 1 P 11/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 17/06	
<b>A 6 1 P 11/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 11/00	
<b>A 6 1 P 11/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 11/06	
<b>A 6 1 K 9/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 11/02	
<b>A 6 1 K 47/46 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/06	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 47/46	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(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 100096183

弁理士 石井 貞次

(74)代理人 100118773

弁理士 藤田 節

(72)発明者 クリステンセン ザ フォース, シーグフリード, ベンジャミン

アメリカ合衆国 1 9 4 2 6 ペンシルバニア州, カレッジヴィル, サウス カレッジ ロード  
1 2 5 0, ピーオー ボックス 5 0 8 9, グラクソスミスクライン

(72)発明者 クック, キャロライン, メアリー

イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

(72)発明者 エドリン, クリストファー, デヴィッド

イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

(72)発明者 ジョンソン, マーティン, レッドパス

イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

(72)発明者 ジョーンズ, ポール, スペンサー

イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

(72)発明者 リンドヴァール, ミカ, クリスチャン

イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

(72)発明者 サヤニ, アミン, ピャラリ

カナダ国 エル 5 エヌ 6 エル 4 オンタリオ, ミシソーガ, ミシソーガ ロード ノース 7 3  
3 3, グラクソスミスクライン インコーポレーテッド

(72)発明者 トリヴェディ, ナイミシャ

イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソスミスクライン

(72)発明者 トロテット, ライオネル

フランス国 エフ - 9 1 9 4 0 レズリス, アベニュー ド ケベック 25, ゼッド.アー.  
ド クルタブッフ, グラクソスミスクライン

F ターム(参考) 4C065 AA04 BB05 CC01 DD03 EE02 HH08 JJ07 KK09 LL01 PP03  
PP13 QQ05  
4C076 AA06 AA17 BB31 CC01 CC04 CC10 DD01 DD34 DD37 DD38  
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB05 GA13 MA01 MA03 MA04 MA05  
MA28 MA63 NA14 ZA12 ZA15 ZA59 ZA89 ZA96 ZB11 ZB13  
ZB15 ZC20

【要約の続き】

。特に、本発明は、前記化合物またはその製薬上許容される塩の、例えば哺乳動物(例えば、ヒト)に外部局所投与することによる哺乳動物のアトピー性皮膚炎の治療及び/または予防における使用を提供する。前記化合物または塩を含有する医薬組成物、特に外部局所投与に適した医薬組成物も提供する。

【選択図】 なし