

(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2007-506703

(P2007-506703A)

(43) 公表日 平成19年3月22日(2007.3.22)

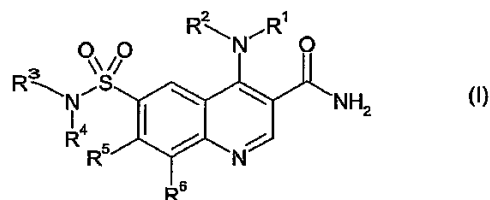
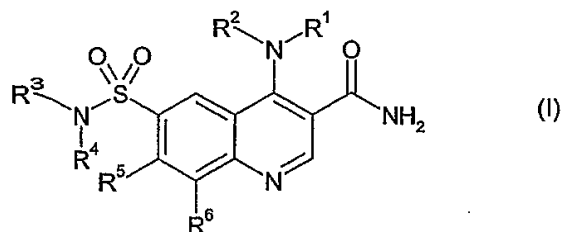
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 215/54 (2006.01)	C O 7 D 215/54 C S P	4 C O 3 1
C O 7 D 405/12 (2006.01)	C O 7 D 405/12	4 C O 6 3
C O 7 D 401/12 (2006.01)	C O 7 D 401/12	4 C O 8 6
C O 7 D 405/14 (2006.01)	C O 7 D 405/14	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 57 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-527374 (P2006-527374)	(71) 出願人	397009934
(86) (22) 出願日	平成16年9月23日 (2004. 9. 23)		グラクソ グループ リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成18年5月22日 (2006. 5. 22)		GLAXO GROUP LIMITED
(86) 国際出願番号	PCT/EP2004/010844		イギリス ミドルセックス ユービー6
(87) 国際公開番号	W02005/030212		Oエヌエヌ グリーンフォード パークレ
(87) 国際公開日	平成17年4月7日 (2005. 4. 7)		ー アベニュー グラクソ ウェルカム
(31) 優先権主張番号	0322722.0		ハウス (番地なし)
(32) 優先日	平成15年9月27日 (2003. 9. 27)		Glaxo Wellcome Hous
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		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】 PDE 4阻害剤としての4-アミノキノリン-3-カルボキサミド誘導体

(57) 【要約】

式(I)で表される化合物またはその製薬上許容される塩は、IV型ホスホジエステラーゼ(PDE4)の阻害剤であり、炎症性疾患および/またはアレルギー性疾患の治療に有用である。

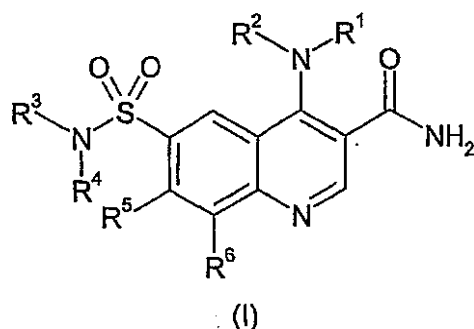


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

(式中 :

 R^1 は、

C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキルCO-、 $-(CH_2)_mOH$ 、 $-CN$ 、 R^7R^8N から選択される1個または複数の置換基によって場合により置換されていてもよいアリール；

20

C_{4-7} シクロアルキル環に縮合されているアリール；

ヘテロシクリル環に縮合されているアリール；

ヘテロアリール（ここで、ヘテロアリールは、 C_{1-6} アルキル、N-オキシド、 C_{1-6} アルコキシから選択される1個または複数の置換基によって場合により置換されていてもよい）

；

ヘテロシクリル

であり、

R^2 は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^3 は、

水素；

30

ヘテロシクリル（それ自体、 C_{1-6} アルキルによって場合により置換されていてもよい）、 $R^9R^{10}NCO-$ 、 $R^{11}CONR^{12}-$ 、 C_{1-6} アルキル $SO_2NR^{13}-$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 $R^{14}R^{15}N$ から選択される1個または複数の置換基によって場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；

C_{3-7} シクロアルキル；

アリールまたはアリール（ C_{1-6} アルキル）（ここで、アリールは、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、 $R^{16}R^{17}NCO-$ から選択される1個または複数の置換基によって場合により置換されていてもよい）；

C_{4-7} シクロアルキルに縮合されているアリール（ここで、シクロアルキルは、 $=O$ によって場合により置換されていてもよい）；

ヘテロアリールまたはヘテロアリール（ C_{1-6} アルキル）（ここで、ヘテロアリールは、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲンから選択される1個または複数の置換基によって場合により置換されていてもよい）；

40

1個または複数の C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルCO-、 C_{1-6} アルキル SO_2- 、 $R^{18}R^{19}NCO-$ 、 C_{1-6} アルコキシCO-によって場合により置換されていてもよいヘテロシクリル；

であり；

R^4 は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^3 および R^4 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル環を形成していてもよく、これは、 C_{1-6} アルキル（1個または複数のOHまたは C_{1-6} アルコキシ基によって場合により置換されていてもよい）、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシCO-、 C_{3-7} シクロアルキル（OHによって場合により置換されていてもよい）、 C_{1-6} アルキルCO-、 C_{1-6} ア

50

ルキルSO₂-、OH、-(CH₂)_mNR²⁰R²¹、-(CH₂)_mCONR²²R²³、-(CH₂)_mNR²⁴COR²⁵、C₁₋₆アルコキシC₁₋₄アルキル、アリールCO-ヘテロアリール、ヘテロアリールC₁₋₄アルキル、ヘテロアリールCOから選択される1個または複数の置換基によって場合により置換されていてもよく、

mは、0~6であり、

R⁵は、水素またはC₁₋₆アルキルであり；

R⁶は、水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、フッ素、塩素または臭素であり；

R⁷⁻²⁵は、すべて独立して、水素、C₁₋₆アルキルを表し；

R¹⁴およびR¹⁵は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル環を形成していてもよく；

R¹⁶およびR¹⁷は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル環を形成していてもよく；

R¹⁸およびR¹⁹は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル環を形成していてもよく；

R²⁰およびR²¹は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル環を形成していてもよく；

R²²およびR²³は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル環を形成していてもよい)

で表される化合物、またはその製薬上許容される塩。

10

【請求項2】

20

R¹が、

C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ-、ハロゲン、-CNから選択される1個または複数の置換基によって場合により置換されていてもよいアリール；

ヘテロシクリル環に縮合されているアリール；

C₁₋₆アルキルから選択される1個または複数の置換基によって場合により置換されていてもよいヘテロアリールから選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R²が水素である、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

30

R³が、

ヘテロシクリル、C₁₋₆アルコキシから選択される1個または複数の置換基によって場合により置換されていてもよいC₁₋₆アルキル；

C₃₋₇シクロアルキル；

ヘテロシクリル

から選択される、請求項1~3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】

R⁴が、水素またはC₁₋₆アルキルである、請求項1~4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項6】

R³およびR⁴が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、C₁₋₆アルキル(1個または複数のC₁₋₆アルコキシ基によって場合により置換されていてもよい)、C₁₋₆アルキルCO、C₁₋₆アルキルSO₂；-(CH₂)_mCONR²²R²³、-(CH₂)_mNR²⁰R²¹、ヘテロアリールから選択される1個または複数の置換基によって場合により置換されていてもよい、ヘテロシクリル環を形成していてもよい、請求項1~3のいずれか1項に記載の化合物。

40

【請求項7】

R⁵が水素である、請求項1~6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項8】

R⁶が水素またはC₁₋₆アルキルである、請求項1~7のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

R¹が、

50

メチル、メトキシ、フルオロ、クロロ、シアノから選択される1個または複数の置換基によって場合により置換されていてもよいフェニル；

ジヒドロベンゾフラニル；

メチルによって場合により置換されていてもよいベンゾイミダゾリルまたはインダゾリル；

から選択され、

R^2 が水素であり；

R^3 が、

1個の C_{1-2} アルコキシ基によって場合により置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、または窒素もしくは酸素から選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含有する5～7員の飽和環；

C_{3-5} シクロアルキル；

酸素である1個のヘテロ原子を含有する5～7員の飽和環から選択され；

R^4 が水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^5 が水素であり；

R^6 が水素または C_{1-6} アルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

R^1 が、

メチル、メトキシ、フルオロ、クロロ、シアノから選択される1個または複数の置換基によって場合により置換されていてもよいフェニル；

ジヒドロベンゾフラニル；

メチルによって場合により置換されていてもよいベンゾイミダゾリルまたはインダゾリル；

から選択され；

R^2 が水素であり；

R^3 および R^4 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、 C_{1-3} アルキル(1個または複数の C_{1-2} アルコキシ基によって場合により置換されていてもよい)、 C_{1-3} アルキルCO、 C_{1-3} アルキル SO_2 ； $-CON(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、ピラジニル、ピリジニルから選択される1個または複数の置換基によって場合により置換されていてもよい、5員または6員のヘテロシクリル環を形成していてもよく；

R^5 が水素であり；

R^6 が水素または C_{1-6} アルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

6-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-4-{[3-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}-3-キノリンカルボキサミド；

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-6-(4-モルホリニルスルホニル)-3-キノリンカルボキサミド；

6-[(4-アセチル-1-ピペラジニル)スルホニル]-4-{[4-フルオロ-3-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}-3-キノリンカルボキサミド；

4-{[4-フルオロ-3-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}-6-{[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]スルホニル}-3-キノリンカルボキサミド；

6-[(4-アセチル-1-ピペラジニル)スルホニル]-4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-3-キノリンカルボキサミド；

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-6-{[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]スルホニル}-3-キノリンカルボキサミド；

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-6-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-3-キノリンカルボキサミド；

6-({4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-1-ピペラジニル}スルホニル)-4-{[4-フルオロ-3-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}-3-キノリンカルボキサミド；

10

20

30

40

50

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-6-{[4-(2-ピラジニル)-1-ピペラジニル]スルホニル}-3-キノリンカルボキサミド；

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-6-({4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-1-ピペラジニル}スルホニル)-3-キノリンカルボキサミド；

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-6-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)スルホニル]-3-キノリンカルボキサミド；

4-{[4-フルオロ-3-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}-8-メチル-6-(4-モルホリニルスルホニル)-3-キノリンカルボキサミド

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-6-(4-モルホリニルスルホニル)-3-キノリンカルボキサミド

8-メチル-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]-6-(4-モルホリニルスルホニル)-3-キノリンカルボキサミド；

4-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-8-メチル-6-(4-モルホリニルスルホニル)-3-キノリンカルボキサミド；

4-[(3-シアノフェニル)アミノ]-8-メチル-6-(4-モルホリニルスルホニル)-3-キノリンカルボキサミド；

4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-6-{[4-(ジメチルアミノ)-1-ピペリジニル]スルホニル}-3-キノリンカルボキサミド；

4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-8-メチル-6-(4-モルホリニルスルホニル)-3-キノリンカルボキサミド；

8-メチル-4-[(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アミノ]-6-(4-モルホリニルスルホニル)-3-キノリンカルボキサミド；

6-[(4-アセチル-1-ピペラジニル)スルホニル]-8-メチル-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]-3-キノリンカルボキサミド；

6-[(4-アセチル-1-ピペラジニル)スルホニル]-4-{[4-フルオロ-3-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}-8-メチル-3-キノリンカルボキサミド；

6-[(4-アセチル-1-ピペラジニル)スルホニル]-4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-3-キノリンカルボキサミド

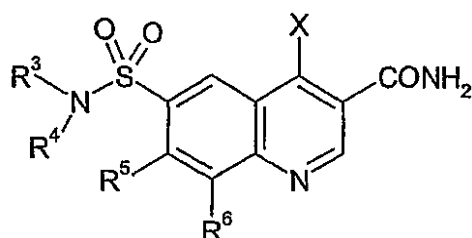
からなる群から選択される、式(I)で表される化合物およびその製薬上許容される塩。

【請求項 12】

請求項1～11のいずれか1項で定義されている、式(I)で表される化合物およびその製薬上許容される塩の調製方法であって、

(A) 式(II)；

【化 2】



(II)

(式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は上に定義されている通りであり、Xはハロゲン原子を表す)

で表される化合物を、式 R^1R^2NH (式中、 R^1 および R^2 は上に定義されている通りである)で表されるアミンと反応させること；または、

(B) 式(I)で表される化合物を別の式(I)で表される化合物に相互変換すること；または、

10

20

30

40

50

(C) 式(1)で表される化合物の保護誘導体を脱保護すること；
を含む、前記方法。

【請求項 13】

治療で使用するための、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

【請求項 14】

炎症性疾患および/またはアレルギー性疾患の治療または予防用薬剤の製造における、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩の使用。

【請求項 15】

炎症性疾患および/またはアレルギー性疾患の治療を必要とする哺乳動物における炎症性疾患および/またはアレルギー性疾患の治療方法であって、治療上有効な量の請求項1～11のいずれか1項に記載の式(1)で表される化合物またはその製薬上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、前記方法。 10

【請求項 16】

請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物またはその製薬上許容される塩を、場合により製薬上許容される担体または賦形剤と共に含む、医薬組成物。

【請求項 17】

吸入投与に好適な請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

経口投与に好適な請求項16に記載の医薬組成物。 20

【請求項 19】

局所投与に好適な請求項16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、キノリン化合物、その調製方法、その方法において使用可能な中間体、および、キノリン化合物を含有する医薬組成物に関する。本発明はまた、治療におけるキノリン化合物の使用、例えば、ホスホジエステラーゼの阻害剤としての使用、ならびに/あるいは、炎症性疾患および/またはアレルギー性疾患（例えば、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、喘息、慢性関節リウマチまたはアレルギー性鼻炎など）を処置および/または予防するための使用に関する。 30

【背景技術】

【0002】

国際特許出願公開W002/20489A2（Bristol-Myers-Squibb Company）には、4-アミノ基 NR^4R^5 が非環状アミノ基（式中、 R^4 および R^5 はそれぞれが独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールなどを表し得る）を表すことができ、あるいは、 NR^4R^5 が脂肪族の複素環式基を表すことができる4-アミノキノリン誘導体が開示されている。これらの化合物はcGMPホスホジエステラーゼ（特に、5型（PDE5））の阻害剤として開示されている。

【0003】

欧州特許EP0480052（Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd.）には、4-アミノ基 NHR^4 が、 R^4 が、アルキル、ハロゲン、アルコキシなどで場合により置換されていてもよいフェニル、テトラヒドロナフチルまたはナフチルを表すアミノ基を表すことができ、かつ、3-カルボキサミド基 CONR^2R^3 が、第一級、第二級または第三級のカルボキサミド基を表す4-アミノキノリン-3-カルボキサミド化合物が開示されている。これらの化合物は、胃酸分泌の阻害剤として、また、細胞保護剤として開示されており、その一方で、胃壁細胞において H^+ および K^+ によって活性化されるATPアーゼの阻害もまた開示されている。

【0004】

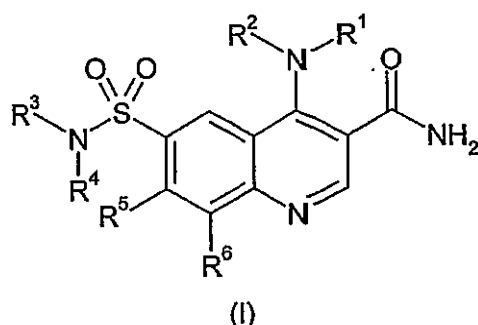
IV型ホスホジエステラーゼ（PDE4）に結合し、かつ、好ましくは、その阻害をもたらす新規な化合物を見出すことが望ましい。

【発明の開示】

【0005】

本発明によれば、式(I)：

【化1】



10

【0006】

(式中：

R¹は、

C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロゲン、C₁₋₆アルキルCO-、-(CH₂)_mOH、-CN、R⁷R⁸N-から選択される1個または複数の置換基によって場合により置換されていてもよいアリール；

20

C₄₋₇シクロアルキル環に縮合されているアリール；

ヘテロシクリル環に縮合されているアリール；

ヘテロアリール(ここで、ヘテロアリールは、C₁₋₆アルキル、N-オキシド、C₁₋₆アルコキシから選択される1個または複数の置換基によって場合により置換されていてもよい)

；

ヘテロシクリル

であり、

R²は、水素またはC₁₋₆アルキルであり；

R³は、

水素；

30

ヘテロシクリル(それ自体、C₁₋₆アルキルによって場合により置換されていてもよい)、R⁹R¹⁰NCO-、R¹¹CONR¹²-、C₁₋₆アルキルSO₂NR¹³-、C₁₋₆アルコキシ、R¹⁴R¹⁵N-から選択される1個または複数の置換基によって場合により置換されていてもよいC₁₋₆アルキル；

C₃₋₇シクロアルキル；

アリールまたはアリール(C₁₋₆アルキル)(ここで、アリールは、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロゲン、R¹⁶R¹⁷NCO-から選択される1個または複数の置換基によって場合により置換されていてもよい)；

C₄₋₇シクロアルキルに縮合されているアリール(ここで、シクロアルキルは、=Oによって場合により置換されていてもよい)；

ヘテロアリールまたはヘテロアリール(C₁₋₆アルキル)(ここで、ヘテロアリールは、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロゲンから選択される1個または複数の置換基によって場合により置換されていてもよい)；

40

1個または複数のC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルCO-、C₁₋₆アルキルSO₂-、R¹⁸R¹⁹NCO-、C₁₋₆アルコキシCO-によって場合により置換されていてもよいヘテロシクリル；

であり；

R⁴は、水素またはC₁₋₆アルキルであり；

R³およびR⁴は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ヘテロシクリル環を形成していてもよく、これは、C₁₋₆アルキル(1個または複数のOHまたはC₁₋₆アルコキシ基によって場合により置換されていてもよい)、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシCO-、C₃₋₇シクロアルキル(OHによって場合により置換されていてもよい)、C₁₋₆アルキルCO-、C₁₋₆ア

50

ルキルSO₂-、OH、-(CH₂)_mNR²⁰R²¹、-(CH₂)_mCONR²²R²³、-(CH₂)_mNR²⁴COR²⁵、C₁₋₆アルコキシC₁₋₄アルキル、アリールCO-ヘテロアリール、ヘテロアリールC₁₋₄アルキル、ヘテロアリールCOから選択される1個または複数の置換基によって場合により置換されていてもよく、

mは、0~6であり、

R⁵は、水素またはC₁₋₆アルキルであり；

R⁶は、水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、フッ素、塩素または臭素であり；

R⁷⁻²⁵は、すべて独立して、水素、C₁₋₆アルキルを表し；

R¹⁴およびR¹⁵は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル環を形成していてもよく；

R¹⁶およびR¹⁷は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル環を形成していてもよく；

R¹⁸およびR¹⁹は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル環を形成していてもよく；

R²⁰およびR²¹は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル環を形成していてもよく；

R²²およびR²³は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル環を形成していてもよい）

で表される化合物、またはその製薬上許容される塩が提供される。

【0007】

本明細書中で使用される用語「アルキル」は、指定された数の炭素原子を含有する直鎖または分枝状の炭化水素鎖を示す。例えば、C₁₋₆アルキルは、少なくとも1個の炭素原子を含有し、かつ最大で6個の炭素原子を含有する直鎖または分枝状のアルキル鎖を意味する。本明細書中で使用される「アルキル」の例には、メチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、iso-ブチル、t-ブチル、n-ペンチルおよびn-ヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。C₁₋₄アルキル基が好ましい（例えば、メチル、エチルまたはイソプロピル）。前記アルキル基は1つまたは複数のフッ素原子で場合により置換されていてもよい（例えば、トリフルオロメチル）。

【0008】

本明細書中で使用される用語「アルコキシ」は、直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を示し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロパ-1-オキシ、プロパ-2-オキシ、ブタ-1-オキシ、ブタ-2-オキシ、2-メチルプロパ-1-オキシ、2-メチルプロパ-2-オキシ、ペントキシまたはヘキシルオキシを示す。C₁₋₄アルコキシ基が好ましい（例えば、メトキシまたはエトキシ）。前記アルコキシ基は1つまたは複数のフッ素原子で場合により置換されていてもよい（例えば、トリフルオロメトキシ）。

【0009】

本明細書中で使用される用語「シクロアルキル」は、指定された数の炭素原子を含有する非芳香族の炭化水素環を示す。例えば、C₃₋₇シクロアルキルは、少なくとも3個の環炭素原子を含有し、かつ最大で7個の環炭素原子を含有する非芳香族環を意味する。本明細書中で使用される「シクロアルキル」の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルが含まれるが、これらに限定されない。C₃₋₆シクロアルキルが好ましい（例えば、シクロペンチル）。

【0010】

本明細書中で使用されるとき、用語「アリール」は、別途定義されない限り、10個までの炭素原子を環系に含有し、C₄₋₇シクロアルキル環またはヘテロシクリル環に場合により縮合していてもよい単環または二環の炭素環芳香族環系（例えば、フェニルまたはナフチル）を示す。

【0011】

本明細書中で使用される用語「ヘテロアリール環」および用語「ヘテロアリール」は、酸素、窒素および硫黄から選択される1つまたは複数のヘテロ原子を含有する単環の5員

10

20

30

40

50

～7員の複素環式芳香族環を示す。特定の態様において、環は1個～3個のヘテロ原子を含有する。好ましくは、ヘテロアリール環は5個または6個の環原子を有する。ヘテロアリール環の例には、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルおよびトリアジニルが含まれるが、これらに限定されない。用語「ヘテロアリール環」および用語「ヘテロアリール」はまた、酸素、窒素および硫黄から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する縮合した二環の複素環式芳香族環系を示す。好ましくは、縮合している環はそれぞれ5個または6個の環原子を有する。縮合複素環式芳香族環の例には、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、シンノリニル、ナフチリジニル、インドリル、インダゾリル、ピロロピリジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリルおよびベンゾチアジアゾリルが含まれるが、これらに限定されない。ヘテロアリールは、自由な原子価で任意の原子を介して分子の残部に結合することができる。

【0012】

本明細書中で使用される用語「ヘテロシクリル」は、酸素、窒素および硫黄から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する単環の3員～7員の飽和環または非芳香族不飽和環を示す。特定の態様において、そのような環は1個または2個のヘテロ原子を含有する。好ましくは、ヘテロシクリル環は5個または6個の環原子を有する。ヘテロシクリル環の例には、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジアゼピニル、アゼピニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルおよび1,4-ジオキサニルが含まれるが、これらに限定されない。

【0013】

本明細書中で使用される用語「ハロゲン」または用語「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を示す。好ましいハロゲンは、フッ素、塩素および臭素である。特に好ましいハロゲンはフッ素および塩素である。

【0014】

本明細書中で使用される用語「場合により」は、続いて記載される事象が起こってもよく、または起こらなくてもよいことを意味し、また、起こる事象と、起こらない事象との両方を包含する。

【0015】

本明細書では、「置換されている」という用語は、指定した1個または複数の置換基による置換を意味し、特に明記しない限り、多重置換度が認められる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0016】

好ましい実施形態では、
 R^1 は、
 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ-、ハロゲン、-CNから選択される1個または複数の置換基によって場合により置換されていてもよいアリール；
 ヘテロシクリル環に縮合されているアリール；
 C_{1-6} アルキルから選択される1個または複数の置換基によって場合により置換されていてもよいヘテロアリール；
 から選択される。

【0017】

好ましい実施形態では、
 R^1 は、
 メチル、メトキシ、フルオロ、クロロ、シアノから選択される1個または複数の置換基によって場合により置換されていてもよいフェニル；

ジヒドロベンゾフラニル；

メチルによって場合により置換されていてもよいベンゾイミダゾリルまたはインダゾリル；
から選択される。

【0018】

R^1 の代表的な例としては、3-(メチルオキシ)フェニル、3-クロロフェニル、3-フルオロフェニル、3-シアノフェニル、3-メチルフェニル、4-フルオロ-3-(メチルオキシ)フェニル、1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル、1-メチル-1H-インダゾール-6-イルおよび2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルが挙げられる。

【0019】

好ましい実施形態では、 R^2 は水素である。

【0020】

R^2 の代表的な例としては、水素が挙げられる。

【0021】

好ましい実施形態では、

R^3 は、

1個または複数の C_{1-6} アルコキシ基によって場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；

C_{3-7} シクロアルキル；

ヘテロシクリル；

から選択される。

【0022】

好ましい実施形態では、

R^3 は、

ヘテロシクリル、 C_{1-6} アルコキシから選択される1個または複数の置換基によって場合により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；

C_{3-7} シクロアルキル；

ヘテロシクリル；

から選択される。

【0023】

好ましい実施形態では、

R^3 は、

1個の C_{1-2} アルコキシ基によって場合により置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、または窒素もしくは酸素から選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含有する5~7員の飽和環；

C_{3-5} シクロアルキル；

酸素である1個のヘテロ原子を含有する5~7員の飽和環
から選択される。

【0024】

R^3 の代表的な例としては、メチル、2-(メチルオキシ)エチル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、シクロプロピル、N-ピロリジンエチルおよびN-モルホリンエチルが挙げられる。

【0025】

好ましい実施形態では、 R^4 は水素または C_{1-6} アルキルである。

【0026】

R^4 の代表的な例としては、水素およびメチルが挙げられる。

【0027】

特に好ましい実施形態では、 R^3 および R^4 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、 C_{1-6} アルキル(1個または複数の C_{1-6} アルコキシ基によって場合により置換されていてもよい)、 C_{1-6} アルキルCO、 C_{1-6} アルキルSO₂；-(CH₂)_mCONR^{2,2}R^{2,3}、ヘテロアリアルによ

10

20

30

40

50

って場合により置換されていてもよい、ヘテロシクリル環を形成することができる。

【0028】

特に好ましい実施形態では、 R^3 および R^4 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、 C_{1-6} アルキル(1個または複数の C_{1-6} アルコキシ基によって場合により置換されていてもよい)、 C_{1-6} アルコキシCO、 C_{1-6} アルキルSO₂； $-(CH_2)_mCONR^{2,2}R^{2,3}$ 、 $-(CH_2)_mNR^{2,0}R^{2,1}$ 、ヘテロアリールによって場合により置換されていてもよい、ヘテロシクリル環を形成することができる。

【0029】

特に好ましい実施形態では、 R^3 および R^4 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、 C_{1-3} アルキル(1個または複数の C_{1-2} アルコキシ基によって場合により置換されていてもよい)、 C_{1-3} アルキルCO、 C_{1-3} アルキルSO₂； $-CON(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、ピラジニル、ピリジニルから選択される1個または複数の置換基によって場合により置換されていてもよい、5員または6員のヘテロシクリル環を形成することができる。

10

【0030】

R^3 および R^4 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクリル環を形成し得る代表的な例としては、1-ピペリジニル、4-モルホリニル、4-メチル-1-ピペラジニル、4-アセチル-1-ピペラジニル、4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル、4-(2-ピラジニル)-1-ピペラジニル、4-[2-(メチルオキシ)エチル]-1-ピペラジニル、4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-1-ピペラジニル、1-ピロリジニルおよび4-(ジメチルアミノ)-1-ピペリジニルが挙げられる。

20

【0031】

好ましい実施形態では、 R^5 は水素を表す。

【0032】

R^5 の代表的な例としては、水素が挙げられる。

【0033】

好ましい実施形態では、 R^6 は水素または C_{1-6} アルキルを表す。

【0034】

R^6 の代表的な例としては、水素およびメチルが挙げられる。

【0035】

好ましい実施形態では、式(IA)

30

(式中、

R^1 は、

メチル、メトキシ、フルオロ、クロロ、シアノから選択される1個または複数の置換基によって場合により置換されていてもよいフェニル；

ジヒドロベンゾフラニル；

メチルによって場合により置換されていてもよいベンゾイミダゾリルまたはインダゾリル；

から選択され；

R^2 は水素であり；

R^3 は、

40

1個の C_{1-2} アルコキシ基によって場合により置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、または窒素もしくは酸素から選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含有する5~7員の飽和環；

C_{3-5} シクロアルキル；

酸素である1個のヘテロ原子を含有する5~7員の飽和環；

から選択され；

R^4 は水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^5 は水素であり；

R^6 は水素または C_{1-6} アルキルである)

で表されるサブグループが存在する。

50

【 0 0 3 6 】

好ましい実施形態では、式 (1B)

(式中、

R^1 は、

メチル、メトキシ、フルオロ、クロロ、シアノから選択される1個または複数の置換基によって場合により置換されていてもよいフェニル；

ジヒドロベンゾフラニル；

メチルによって場合により置換されていてもよいベンゾイミダゾリルまたはインダゾリル；

から選択され、

R^2 は水素であり；

R^3 および R^4 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、 C_{1-3} アルキル (1個または複数の C_{1-2} アルコキシ基によって場合により置換されていてもよい)、 C_{1-3} アルキル C O、 C_{1-3} アルキル SO_2 ； $-CON(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、ピラジニル、ピリジニルから選択される1個または複数の置換基によって場合により置換されていてもよい、5員または6員のヘテロシクリル環を形成することができ；

R^5 は水素であり；

R^6 は水素または C_{1-6} アルキルである)

で表されるサブグループが存在する。

10

【 0 0 3 7 】

本発明は、上に記載した置換基のすべての組み合わせを網羅することは理解されよう。

20

【 0 0 3 8 】

また、本発明は、上に記載した特定の基および好ましい基のすべての組み合わせを網羅することは理解されよう。

【 0 0 3 9 】

本発明による特定の化合物としては、実施例に記載した化合物およびそれらの製薬上許容される塩が含まれる。記載可能な特定の実施例としては、

実施例2：6-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-4-{[3-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}-3-キノリンカルボキサミド

実施例5：4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-6-(4-モルホリニルスルホニル)-3-キノリンカルボキサミド

30

実施例11：6-[(4-アセチル-1-ピペラジニル)スルホニル]-4-{[4-フルオロ-3-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}-3-キノリンカルボキサミド

実施例12：4-{[4-フルオロ-3-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}-6-{[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]スルホニル}-3-キノリンカルボキサミド

実施例13：6-[(4-アセチル-1-ピペラジニル)スルホニル]-4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-3-キノリンカルボキサミド

実施例14：4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-6-{[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]スルホニル}-3-キノリンカルボキサミド

実施例17：4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-6-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-3-キノリンカルボキサミド

40

実施例21：6-({4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-1-ピペラジニル}スルホニル)-4-{[4-フルオロ-3-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}-3-キノリンカルボキサミド

実施例22：4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-6-{[4-(2-ピラジニル)-1-ピペラジニル]スルホニル}-3-キノリンカルボキサミド

実施例23：4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-6-({4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-1-ピペラジニル}スルホニル)-3-キノリンカルボキサミド

実施例29：4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-6-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)スルホニル]-3-キノリンカルボキサミド、

およびその製薬上許容される塩が挙げられる。

50

【 0 0 4 0 】

さらに記載可能な特定の実施例としては、

実施例42：4-{[4-フルオロ-3-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}-8-メチル-6-(4-ホルホルニルスルホニル)-3-キノリンカルボキサミド

実施例43：4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-6-(4-ホルホルニルスルホニル)-3-キノリンカルボキサミド

実施例44：8-メチル-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]-6-(4-ホルホルニルスルホニル)-3-キノリンカルボキサミド

実施例45：4-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-8-メチル-6-(4-ホルホルニルスルホニル)-3-キノリンカルボキサミド

実施例46：4-[(3-シアノフェニル)アミノ]-8-メチル-6-(4-ホルホルニルスルホニル)-3-キノリンカルボキサミド

実施例48：4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-6-{[4-(ジメチルアミノ)-1-ピペリジニル]スルホニル}-3-キノリンカルボキサミド

実施例50：4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-8-メチル-6-(4-ホルホルニルスルホニル)-3-キノリンカルボキサミド

実施例51：8-メチル-4-[(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アミノ]-6-(4-ホルホルニルスルホニル)-3-キノリンカルボキサミド

実施例52：6-[(4-アセチル-1-ピペラジニル)スルホニル]-8-メチル-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]-3-キノリンカルボキサミド

実施例53：6-[(4-アセチル-1-ピペラジニル)スルホニル]-4-{[4-フルオロ-3-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}-8-メチル-3-キノリンカルボキサミド

実施例54：6-[(4-アセチル-1-ピペラジニル)スルホニル]-4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-3-キノリンカルボキサミド、
およびその製薬上許容される塩が挙げられる。

【 0 0 4 1 】

好ましい記載可能な特定の実施例としては、

実施例23：4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-6-({4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-1-ピペラジニル}スルホニル)-3-キノリンカルボキサミド

実施例51：8-メチル-4-[(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アミノ]-6-(4-ホルホルニルスルホニル)-3-キノリンカルボキサミド

実施例54：6-[(4-アセチル-1-ピペラジニル)スルホニル]-4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-8-メチル-3-キノリンカルボキサミド、
およびその製薬上許容される塩が挙げられる。

【 0 0 4 2 】

さらに好ましい記載可能な特定の実施例としては、

実施例11：6-[(4-アセチル-1-ピペラジニル)スルホニル]-4-{[4-フルオロ-3-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}-3-キノリンカルボキサミド

実施例13：6-[(4-アセチル-1-ピペラジニル)スルホニル]-4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-3-キノリンカルボキサミド

実施例50：4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-8-メチル-6-(4-ホルホルニルスルホニル)-3-キノリンカルボキサミド

実施例52：6-[(4-アセチル-1-ピペラジニル)スルホニル]-8-メチル-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]-3-キノリンカルボキサミド

実施例53：6-[(4-アセチル-1-ピペラジニル)スルホニル]-4-{[4-フルオロ-3-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}-8-メチル-3-キノリンカルボキサミド、

およびその製薬上許容される塩が挙げられる。

【 0 0 4 3 】

本発明の化合物の塩も本発明の範囲内に包含される。薬剤におけるそれらの有効な使用の理由から、式(1)で表される化合物の塩は、製薬上許容可能であるのが好ましい。好適

10

20

30

40

50

な製薬上許容される塩としては、酸付加塩または塩基付加塩を挙げることができる。製薬上許容される酸付加塩は、場合により有機溶媒などの適当な溶媒中で、式(1)で表される化合物を、好適な無機酸または有機酸(例えば、臭化水素酸、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、コハク酸、マレイン酸、酢酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸、安息香酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、またはナフタリンスルホン酸)と反応させることによって形成し、塩を得ることができるが、これは、例えば、結晶および濾過によって通常単離することができる。式(1)で表される化合物の製薬上許容される酸付加塩は、例えば、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、アセテート、フマル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、またはナフタレンスルホン酸塩であり得る。製薬上許容される塩基付加塩は、場合により有機溶媒などの適当な溶媒中で、式(1)で表される化合物を、好適な無機塩基または有機塩基と反応させることによって形成し、塩基付加塩を得ることができるが、これは、例えば、結晶および濾過によって通常単離することができる。他の製薬上許容可能でない塩、例えば、シュウ酸塩またはトリフルオロ酢酸塩は、本発明の化合物の単離などで用いることができ、これらは本発明の範囲内に包含される。本発明は、その範囲内に、式(1)で表される化合物の塩の可能性のあるすべての化学量的形態および非化学量的形態を包含する。さらに、本発明の化合物および塩のすべての溶媒和物、水和物および複合体も本発明の範囲内に包含される。

10

【0044】

式(1)で表される特定の化合物は、立体異性体形態で存在し得る(例えば、1個または複数の不斉炭素原子を含有していてもよく、あるいはシス-トランス異性を示してもよい)。各立体異性体(鏡像異性体およびジアステレオマー)ならびにこれらの混合物は、本発明の範囲内に包含される。また本発明は、1個または複数のキラル中心が反転している異性体との混合物として、式(1)によって表される化合物の各異性体も網羅している。同様に、式(1)で表される化合物が、式中に示したもの以外の互変異性体で存在してもよく、かつそれらもまた本発明の範囲内に包含されることは理解されよう。

20

【0045】

本発明の化合物は、標準的な化学反応をはじめとする、種々の方法によって製造することができる。これまでに定義した全ての変動要素は、特段の指示がない限り、すでに定義した意味を継続して有する。具体的な一般的合成法を下に述べ、次いで、本発明の特定の化合物を実際の実施例で調製する。

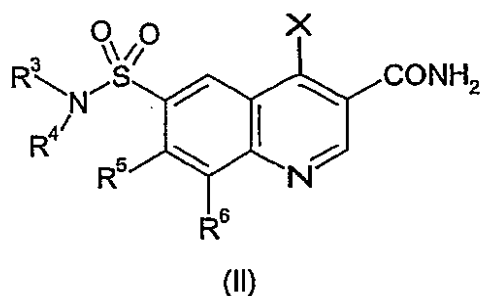
30

【0046】

方法a

式(1)で表される化合物(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は上に定義されている通りである)は、式 R^1R^2NH (式中、 R^1 および R^2 は上に定義されている通りである)で表されるアミンと処理することにより、式(11)；

【化2】



40

【0047】

(式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は上に定義されている通りであり、Xはハロゲン原子を表す)で表される化合物から調製することができる。

50

【 0 0 4 8 】

方法a)に好適な条件には、場合により好適な塩基(例えば、N,N-ジイソプロピルエチルアミン)の存在下、好適な温度(例えば、室温と溶媒の還流温度の間の温度、例えば80)にて、適当な溶媒(例えば、アセトニトリルまたはアセトニトリルおよびN,N-ジメチルホルムアミドの混合物)中で攪拌することが含まれる。

【 0 0 4 9 】

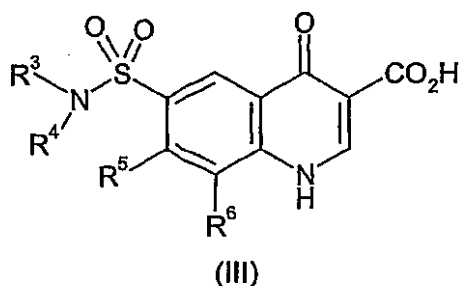
あるいは、方法a)は、適温(例えば60~200 、例えば150)で、適当な溶媒(例えば、N-メチル-2-ピロリジノン)中、マイクロ波照射下で(例えば、150Wの好適な出力で)実施することができる。あるいは、方法a)は、適温(例えば、溶媒の還流温度)で、適当な溶媒(例えば、エタノール)中、酸触媒(例えば、ピリジン塩酸塩または濃塩酸)の存在下で実施することができる。

10

【 0 0 5 0 】

式(II)(式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 およびXは上に定義されている通りである)で表される化合物は、好適な触媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド)の存在下、好適なハロゲン化剤(例えば塩素化剤、例えば塩化チオニル)で処理を行い、次いで、好適な条件下のアンモニア(例えば、室温のアンモニア880)で処理を行うことにより、式(III)；

【 化 3 】



20

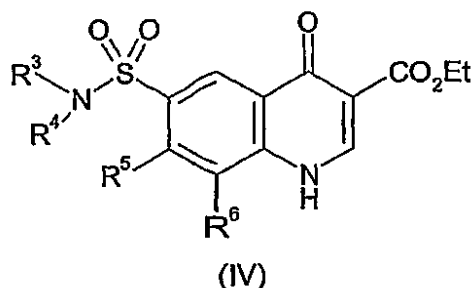
【 0 0 5 1 】

(式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は上に定義されている通りである)で表される化合物から調製することができる。

【 0 0 5 2 】

式(III)(式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は上に定義されている通りである)で表される化合物は、適温(例えば、室温)で、適当な溶媒(例えば、エタノール)中、好適な塩基(例えば、水酸化ナトリウム水溶液)で加水分解することにより、式(IV)；

【 化 4 】



40

【 0 0 5 3 】

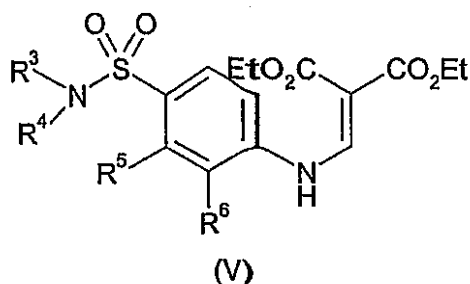
(式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は上に定義されている通りである)で表される化合物から調製することができる。

【 0 0 5 4 】

式(IV)(式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は上に定義されている通りである)で表される化合物は、適温(例えば200~300 、例えば250)にて、適当な溶媒(例えば、ジフェニルエーテル)中で加熱することにより、式(V)；

50

【化5】



10

【0055】

(式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は上に定義されている通りである)
で表される化合物から調製するこ

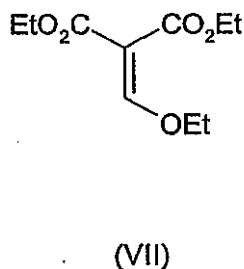
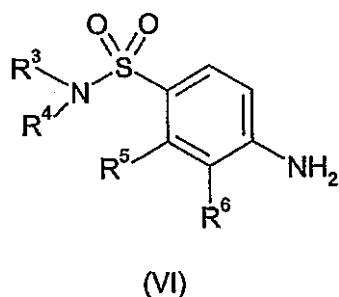
とができる。

【0056】

式(V)(式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は上に定義されている通りである)で表される化合物は、式(VI)(式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は上に定義されている通りである)で表される化合物、および式(VII)で表される化合物から調製することができる。

【化6】

20



【0057】

30

好適な条件としては、60~150 (例えば100)などの適温で、溶媒の不在下、式(VI)で表される化合物と式(VII)で表される化合物とを一緒に加熱することが挙げられる。代替条件としては、好適な時間(例えば15分間)、100~200 (例えば150)などの適温で、マイクロ波照射(例えば150W出力)下、式(VI)で表される化合物と式(VII)で表される化合物とを一緒に加熱することが挙げられる。

【0058】

式(III)、(IV)および(V)(式中、 R^3R^4N は、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、またはジ(n-プロピルアミノ)を表し、 R^5 はHを表し、 R^6 はHを表すか；あるいは、式中、 R^3 および R^4 は、それらが結合している窒素と一緒にあって、1-ピペリジニル、4-モルホリニルおよび4-メチル-1-ピペラジニルを表し、 R^5 はHを表し、 R^6 はHを表す)で表される化合物の調製は、特許ZA 6706075(1968)に既に記載されている。

40

【0059】

式(VI)(式中、 R^5 および R^6 はともに水素を表し、 R^3 および R^4 はともにメチルを表す(SALOR)か；あるいは、式中、 R^5 および R^6 はともに水素を表し、 R^3 および R^4 は、それらが結合している窒素と一緒にあって、モルホリンを表す(Maybridge Int)か、またはピペリジンを表す(Maybridge Int))で表される化合物は、購入可能である。

【0060】

式(VII)で表される化合物は、購入可能である(Aldrich)。

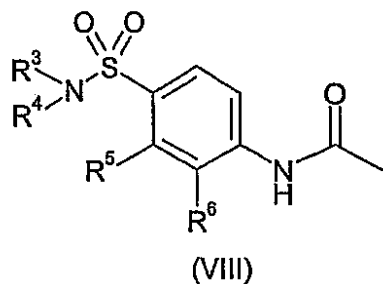
【0061】

式(VI)(式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は上に定義されている通りである)で表される化合

50

物は、適温(例えば80)で、適当な溶媒(例えばエタノール)中、好適な塩基(例えば水酸化ナトリウム水溶液)で加水分解することにより、式(VIII)；

【化7】



10

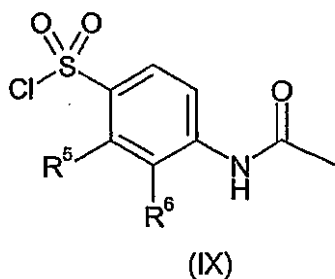
【0062】

(式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は上に定義されている通りである)で表される化合物から調製することができる。

【0063】

式(VIII)(式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は上に定義されている通りである)で表される化合物は、適温(例えば0)で、好適なアミンを用いて、適当な溶媒(例えばエタノール)中、式 R^3R^4NH (式中、 R^3 および R^4 は上に定義されている通りである)で表されるアミンおよび好適な塩基(例えば酢酸ナトリウム)で処理することにより、式(IX)；

【化8】



20

【0064】

(式中、 R^5 および R^6 は上に定義されている通りである)で表される化合物から調製することができる。

30

【0065】

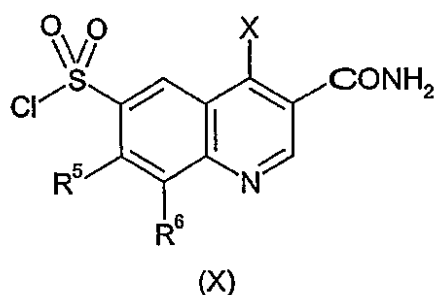
式(IX)(式中、 R^5 および R^6 は上に定義されている通りである)で表される化合物は、周知の化合物である(例えば、Aldrichなどの販売者から購入である)か、あるいは慣用の手段によって調製することができる。式(IX)(式中、 R^5 および R^6 は水素である)で表される化合物は、購入可能である(Fluka)。

【0066】

あるいは、式(II)(式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 およびXは上に定義されている通りである)で表される化合物は、式 R^3R^4NH (式中、 R^3 および R^4 は上に定義されている通りである)で表されるアミンで処理することにより、式(X)；

40

【化9】



50

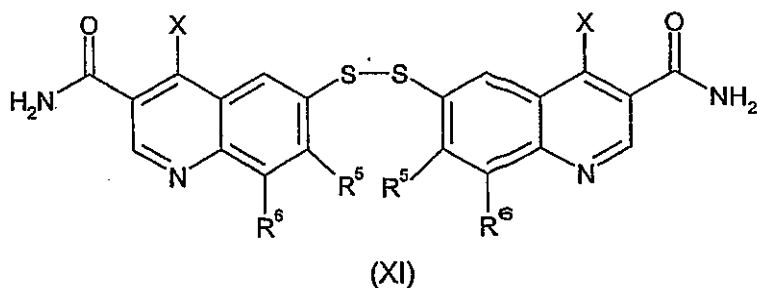
【 0 0 6 7 】

(式中、 R^5 、 R^6 およびXは上に定義されている通りである)で表される化合物から調製することができる。好適な条件は、N,N-ジイソプロピルエチルアミンなどの好適な塩基の存在下、適温(例えば、0 から20 の間)で、適当な溶媒(例えば、ジクロロメタン、またはジクロロメタンとN,N-ジメチルホルムアミドの混合物)中で撹拌することが挙げられる。

【 0 0 6 8 】

式(X)(式中、 R^5 、 R^6 およびXは上に定義されている通りである)で表される化合物は、塩素で処理することにより、式(XI)；

【化10】



10

【 0 0 6 9 】

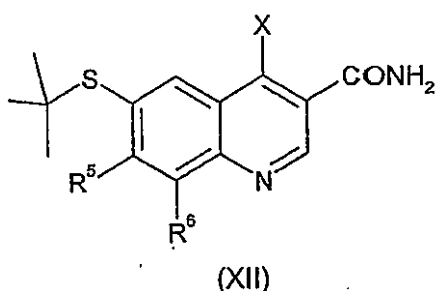
(式中、 R^5 、 R^6 およびXは上に定義されている通りである)で表される化合物から調製することができる。好適な条件としては、20 などの適温にて、酢酸水溶液などの適当な溶媒中で撹拌することが挙げられる。

20

【 0 0 7 0 】

式(XI)(式中、 R^5 、 R^6 およびXは上に定義されている通りである)で表される化合物は、0 などの適温で、フェニルスルホキシドなどの好適な酸化剤およびメチルトリクロロシランなどの好適なシランの存在下、トリフルオロ酢酸などの好適な酸で処理することにより、式(XII)；

【化11】



30

【 0 0 7 1 】

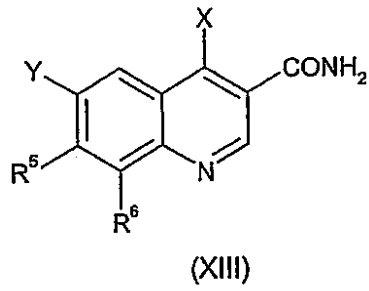
(式中、 R^5 、 R^6 およびXは上に定義されている通りである)で表される化合物から調製することができる。

40

【 0 0 7 2 】

式(XII)(式中、 R^5 、 R^6 およびXは、上に定義されている通りである)で表される化合物は、60~120 (例えば110)などの適温で、パラジウム触媒(例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0))などの好適な触媒の存在下、トルエンなどの適当な溶媒中、(tert-ブチルスルファニル)トリブチルスズなどの好適なスズ化合物で処理することにより、式(XIII)；

【化 1 2】



10

【0073】

(式中、 R^5 、 R^6 およびXは上に定義されている通りであり、Yはヨウ素または臭素である)で表される化合物から調製することができる。

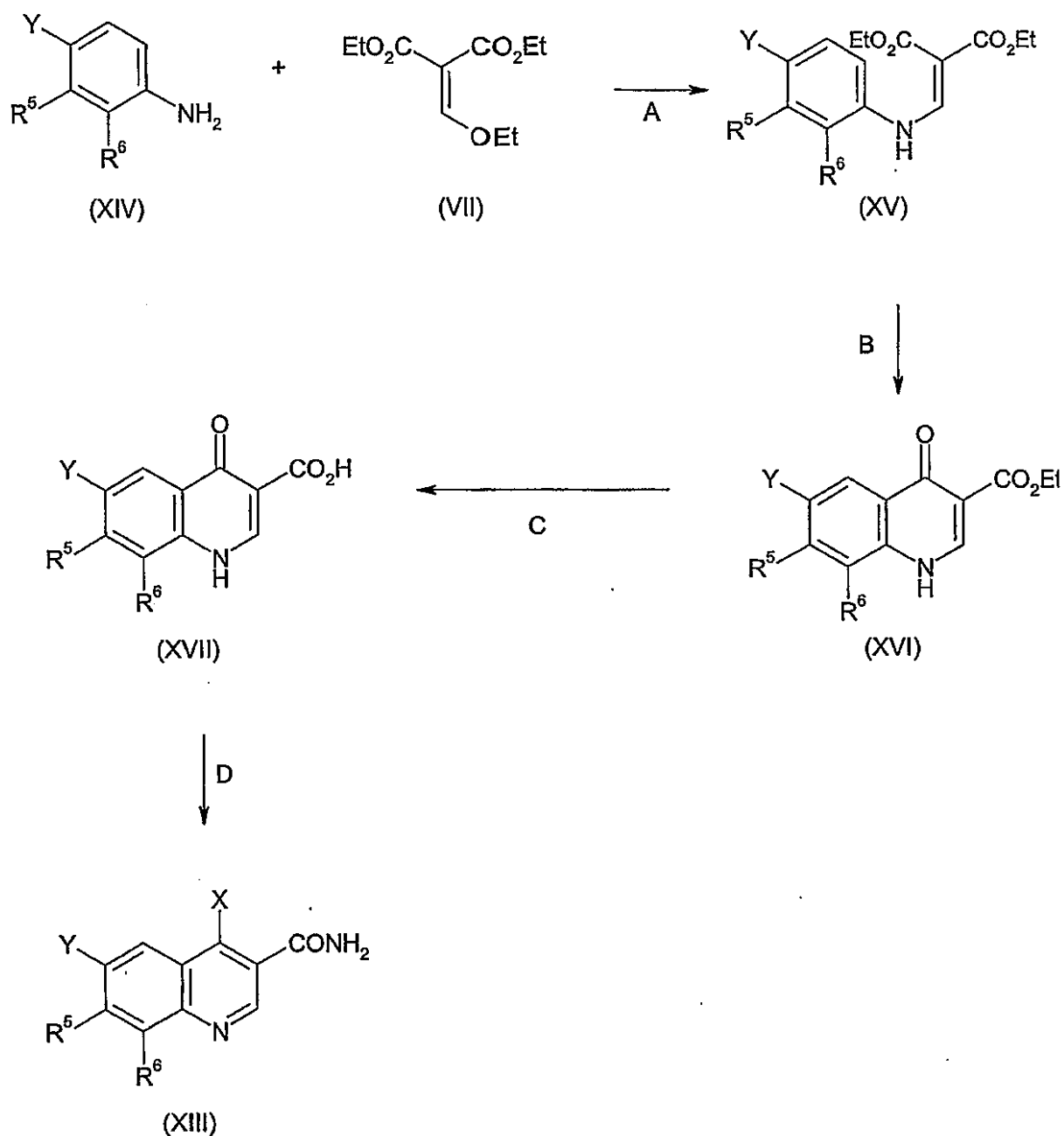
【0074】

式(XIII)で表される化合物は、以下の合成スキーム(式中、 R^5 、 R^6 、XおよびYは上に定義されている通りである)に従って調製することができる。

【0075】

スキーム1

【化 1 3】



10

20

30

40

50

【0076】

スキーム1の反応に好適な条件は、次のとおりである：(A) 60～100（例えば80）などの適温で、溶媒の不在下、式(XIV)で表される化合物と式(VII)で表される化合物とを一緒に加熱すること；(B) 200～300（例えば250）などの適温で、ジフェニルエーテルなどの適当な溶媒中、式(XV)で表される化合物を加熱すること；(C) 室温などの適温で、エタノールなどの適当な溶媒中、式(XVI)で表される化合物を水酸化ナトリウム水溶液などの好適な塩基で加水分解すること；(D) N,N-ジメチルホルムアミドなどの好適な触媒の存在下、塩素化剤（例えば塩化チオニル）などの好適なハロゲン化剤で式(XVII)の化合物を処理し、続いて、好適な条件下のアンモニア（例えば、室温のアンモニア880）で処理すること。

【0077】

式(XV)および式(XVI)（式中、Yはヨウ素を表し、R⁵およびR⁶はともに水素を表す）で表される化合物の調製は、Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry

Including Medicinal Chemistry (2002), 41B(3), 650-652に既に記載されている。式(XVII) (式中、Yはヨウ素を表し、 R^5 および R^6 はともに水素を表す)で表される化合物の調製は、PCT国際出願(1999), WO 9932450 A1に既に記載されている。

【0078】

式(XIV)、式 R^1R^2NH および式 R^3R^4NH (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 およびYは、上に定義されている通りである)で表される化合物は、周知の化合物である(例えば、Aldrichなどの販売者から購入可能)か、あるいは慣用の手段によって調製することができる。

【0079】

式 R^1R^2NH および式 R^3R^4NH で表される化合物は、好適に保護されるアミン基または酸基を含み得る。好適な保護基の例とそれらの除去手段は、T. W. GreeneおよびP. G. M. Wutsの「Protective Groups in Organic Synthesis」(第3版, J. Wiley and Sons, 1999)で確認することができる。かかる保護基の付加と除去は、式(I)で表される化合物の合成におけるすべての好適な段階で行うことができる。

【0080】

方法b

また、式(I)で表される化合物は、式(I)で表される複数の化合物間の相互変換の方法によって調製することができる。式(I)で表される複数の化合物間の相互変換の方法としては、例えば、酸化、還元、アルキル化、脱アルキル化、アシル化、スルホニル化または置換が挙げられる。

【0081】

方法c

また、式(I)で表される化合物は、式(I)で表される化合物の保護誘導体を脱保護する方法によって調製することができる。好適な保護基の例とそれらを除くための手段は、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 「Protective Groups in Organic Synthesis」 (3rd Ed., J. Wiley and Sons, 1999)で確認することができる。

【0082】

本発明はまた、ヒトなどの哺乳動物における活性な治療物質として使用される式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を提供する。そのような化合物または塩は、本明細書中に記載される状態のいずれかの処置および/または予防における使用、ならびに/あるいは、ホスホジエステラーゼ阻害剤としての使用、例えば、ホスホジエステラーゼ4 (PDE4) 阻害剤としての使用のためのものであり得る。「治療」は処置および/または予防を包含し得る。

【0083】

また、ヒトなどの哺乳動物における炎症性疾患および/またはアレルギー性疾患を処置し、かつ/または予防するための医薬品(例えば、医薬組成物)の製造における式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩の使用も提供される。

【0084】

また、その必要性のある哺乳動物(例えば、ヒト)における炎症性疾患および/またはアレルギー性疾患を処置し、かつ/または予防する方法で、本明細書中に定義されるような式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩の治療有効量を哺乳動物(例えば、ヒト)に投与することを含む方法も提供される。

【0085】

ホスホジエステラーゼ4阻害剤は、ヒトなどの哺乳動物における様々な疾患(特に、炎症性疾患および/またはアレルギー性疾患)の処置および/または予防において、例えば、喘息、慢性気管支炎、気腫、アトピー性皮膚炎、じんま疹、アレルギー性鼻炎(季節性または再発性)、血管運動神経性鼻炎、鼻ポリープ、アレルギー性結膜炎、春期結膜炎、職業性結膜炎、感染性結膜炎、好酸球性症候群、好酸球性肉芽腫、乾癬、慢性関節リウマチ、慢性閉塞性肺疾患(COPD)(慢性気管支炎および肺気腫を含む)、敗血症性ショック、潰瘍性大腸炎、クローン病、心筋および脳の再灌流傷害、慢性糸球体腎炎、エンドトキシンショック、成人呼吸窮迫症候群、多発性硬化症、記憶障害(アルツハイマー病を含む

10

20

30

40

50

)、疼痛またはうつ病の処置および/または予防において有用であると考えられる。

【0086】

処置および/または予防において、炎症性疾患および/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)(慢性気管支炎および肺気腫を含む)、喘息、慢性関節リウマチ、またはアレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎または乾癬である。より好ましくは、処置および/または予防は、哺乳動物(例えば、ヒト)におけるCOPD(慢性気管支炎および肺気腫を含む)、喘息またはアレルギー性鼻炎に関連する。PDE4阻害剤は、喘息の処置(例えば、M. A. Gienbycz, *Drugs*, Feb. 2000, 59(2), 193~212; Z. Huang他, *Current Opinion in Chemical Biology*, 2001, 5, 432~438; およびそれらにおいて引用される参考文献を参照のこと)、およびCOPDの処置(例えば、S. L. Wolda, *Emerging Drugs*, 2000, 5(3), 309~319; Z. Huang他, *Current Opinion in Chemical Biology*, 2001, 5, 432~438; およびそれらにおいて引用される参考文献を参照のこと)において効果的であると考えられている。COPDは、多くの場合、慢性気管支炎および/または肺気腫に起因する気流閉塞が存在することによって特徴づけられる(S. L. Wolda, *Emerging Drugs*, 2000, 5(3), 309~319)。

10

【0087】

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ら, *J. Allergy & Clinical Immunology*, 108(4), 2001, 530-536を参照されたい)。

【0088】

また、PDE4阻害剤は、慢性関節リウマチおよ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ら, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, January 2002, 11(1), 1-13; C. Burnoufら, *Current Pharmaceutical Design*, 2002, 8(14), 1255-1296; およびA. M. Doherty, *Current Opinion Chem. Biol.*, 1999, 3(4), 466-473; 並びにそれらの中で引用されている文献を参照されたい)。例えば、アトピー性皮膚炎用途については、A. M. Doherty, *Current Opinion Chem. Biol.*, 1999, 3(4), 466-473およびその中で引用されている文献を参照されたい。

20

【0089】

PDE4阻害剤は鎮痛特性を有しており、従って、疼痛の治療に有効であることが示唆されている(A. Kumarら, *Indian J. Exp. Biol.*, 2000, 38(1), 26-30)。

30

【0090】

本発明では、治療および/または予防は、認識障害(例えば、アルツハイマー病などの神経系障害における認識障害)のものであり得る。例えば、治療および/または予防には、例えば、神経系障害において認識を向上させることが含まれ得る。例えば、H. T. Zhangらの*Psychopharmacology*, June 2000, 150(3), 311-316および*Neuropsychopharmacology*, 2000, 23(2), 198-204; 並びにT. Egawaら, *Japanese J. Pharmacol.*, 1997, 75(3), 275-81を参照されたい。

【0091】

ロリプラムなどのPDE4阻害剤は、抗うつ特性を有していることが示唆されている(例えば、J. Zhuら, *CNS Drug Reviews*, 2001, 7(4), 387-398; O'Donnell, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2000, 9(3), 621-625; およびH. T. Zhangら, *Neuropsychopharmacology*, October 2002, 27(4), 587-595)。

40

【0092】

医療における使用の場合、本発明の化合物は通常、医薬組成物として投与される。

【0093】

従って、本発明は、さらなる態様において、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩と、1つまたは複数の製薬上許容される担体および/または賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。

【0094】

医薬組成物は、本明細書中に記載される状態のいずれかの処置および/または予防にお

50

ける使用のためのものであり得る。

【0095】

式(1)の化合物および/または医薬組成物は、例えば、経口投与、非経口投与（例えば、静脈内投与、皮下投与または筋肉内投与）、吸入投与、鼻腔投与、経皮投与または直腸投与によって投与することができ、あるいは、局所的な処置として投与することができる（例えば、ローション、溶液、クリーム、軟膏またはゲル）。従って、医薬組成物は、好ましくは、経口投与、非経口投与（例えば、静脈内投与、皮下投与または筋肉内投与）、局所吸入投与または鼻腔投与のために好適である。より好ましくは、医薬組成物は、例えば、ヒトなどの哺乳動物に対する吸入投与または経口投与のために好適である。局所吸入投与では、例えば、エアロゾルまたは乾燥粉末組成物による肺への局所的投与を伴う。

10

【0096】

経口投与のために好適な医薬組成物は液体または固体であり得る。例えば、そのような医薬組成物は、溶液、シロップ、懸濁物またはエマルション、錠剤、カプセルまたはトローチ剤であり得る。

【0097】

液体製剤は一般に、好適な製薬上許容される液体担体（例えば、水性溶媒（例えば、水、水性エタノールまたは水性グリセリンなど）またはオイルまたは非水性溶媒（例えば、ポリエチレングリコールなどの界面活性剤など））における化合物または製薬上許容される塩の懸濁物または溶液からなる。製剤はまた、懸濁化剤、保存剤、矯味矯臭剤および/または着色剤を含有することができる。

20

【0098】

錠剤である経口投与のために好適な医薬組成物は、錠剤を調製するために好適な1つまたは複数の製薬上許容される担体および/または賦形剤を含むことができる。そのような担体の例には、ラクトースおよびセルロースが含まれる。錠剤はまた、あるいは代わりに、1つまたは複数の製薬上許容される賦形剤（例えば、結合剤、滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウムなど）および/または錠剤崩壊剤）を含有することができる。

【0099】

カプセルである経口投与のために好適な医薬組成物は、様々なカプセル化手法を使用して調製することができる。例えば、有効成分を含有するペレットを、好適な製薬上許容される担体を使用して調製し、その後、硬ゼラチンカプセルに詰めることができる。あるいは、分散物、懸濁物または溶液を、任意の好適な製薬上許容される担体（例えば、水溶液、水性ゴムまたはオイル）および分散物、懸濁物または溶液を使用して調製し、その後、を硬ゼラチンカプセルまたは軟ゼラチンカプセルに詰めることができる。

30

【0100】

式(1)の化合物および/または医薬組成物は、国際特許出願公開W000/50011に記載されるような制御放出製剤または持続放出製剤によって投与することができる。

【0101】

非経口組成物は、滅菌された水性担体または非経口投与に許容されるオイルにおける化合物または製薬上許容される塩の溶液または懸濁物を含むことができる。あるいは、溶液を凍結乾燥することができる。凍結乾燥された非経口用医薬組成物は、投与直前に、好適な溶媒を用いて再構成することができる。

40

【0102】

鼻腔投与または吸入投与のための組成物は、エアロゾル、溶液、滴剤、ゲルまたは乾燥粉末として都合よく配合することができる。

【0103】

吸入投与のために好適であり、かつ/または適合化された組成物については、式(1)の化合物または塩は、粒子サイズが低下した形態であることが好ましく、より好ましくは、サイズが低下した形態は微粉末化によって得られるか、または得ることができる。サイズが低下した（例えば、微粉末化された）化合物または塩の好ましい粒子サイズは、（例えば、レーザー回折を使用して測定されたとき）約0.5ミクロン～約10ミクロンのD50値によ

50

って規定される。

【0104】

エアロゾル製剤（例えば、吸入投与のためのエアロゾル製剤）は、製薬上許容される水性溶媒または非水性溶媒における活性な物質の溶液または微細な懸濁物を含むことができる。エアロゾル製剤は、噴霧用デバイスまたは吸入器と一緒に使用のためにカートリッジまたはレフィルの形態を取ることができ、または再充填することができる密封された容器における無菌形態での単回量または多回量で提供され得る。あるいは、密封された容器は、容器の内容物が排出されると廃棄されることになる、単回容量の鼻腔吸入器、または計量用バルブを備えるエアロゾルディスペンサー（計量用量吸入器）などの単位分注デバイスであり得る。

10

【0105】

剤形がエアロゾルディスペンサーを含む場合、剤形は、圧搾した空気、二酸化炭素または有機噴射剤（例えば、ハイドロフルオロカーボン(HFC)）などの圧力下の好適な噴射剤を含んでいるのが好ましい。好適なHFC噴射剤としては、1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロプロパンおよび1,1,1,2-テトラフルオロエタンが挙げられる。また、エアロゾル剤形は、ポンプ噴霧器の剤形をとることができる。気圧調節したエアロゾルは、活性化化合物の溶液または懸濁液を含有し得る。これは、懸濁液製剤の分散特性および均一性を改善するために、さらに添加剤（例えば、共溶媒および/または界面活性剤）の添加を必要とする場合がある。また、溶液製剤は、エタノールなどの共溶媒の添加を必要とする場合がある。また、例えば、製剤の安定性および/または味および/または微粒子の質量特性(量および/またはプロファイル)を改善するため、別の添加剤の変性剤を加えることもできる。

20

【0106】

吸入投与に好適かつ/または適した医薬組成物においては、医薬組成物は、吸入可能な乾燥粉末組成物であることが好ましい。かかる組成物は、粉末基剤（例えば、ラクトース、グルコース、トレハロース、マンニトールまたはデンプン）と、式(1)で表される化合物またはその塩(好ましくは、粒子径を小さくした形態のもの、例えば、微粉末化形態)と、場合により、機能変性剤(performance modifier)、例えば、L-ロイシンまたは他のアミノ酸、オクタアセチルセロピオースおよび/またはステアリン酸の金属塩(例えば、ステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸カルシウム)とを含み得る。吸入可能な乾燥粉末組成物は、ラクトースおよび式(1)で表される化合物またはその塩の乾燥粉末混合物を含むのが好ましい。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、かつ/または、吸入等級および/または微細等級のラクトースが好ましい。ラクトースの粒子径は、直径1000ミクロン(マイクロメートル)未満(例えば、10~1000ミクロン、例えば、30~1000ミクロン)であるラクトース粒子が90%以上(重量%または容量%)であること、かつ/または直径500ミクロン未満(例えば、10~500ミクロン)であるラクトース粒子が50%以上であることにより規定されているのが好ましい。ラクトースの粒子径は、直径が300ミクロン未満(例えば、10~300ミクロン、例えば50~300ミクロン)であるラクトース粒子が90%以上であること、かつ/または直径100ミクロン未満であるラクトース粒子が50%以上であることにより規定されているのがより好ましい。場合により、ラクトースの粒子径は、直径100~200ミクロン未満であるラクトース粒子が90%以上であること、かつ/または直径40~70ミクロン未満であるラクトース粒子が50%以上であることにより規定されている。最も重要なこととしては、粒子の約3~約30%(例えば、約10%)(重量%または容量%)が直径50ミクロン未満であるか、または直径20ミクロン未満であるのが好ましい。これに限定されるものではないが、例えば、好適な吸入等級のラクトースは、E9334ラクトース(10%微粒子)(Borculo Domo Ingredients, Hanzeplein 25, 8017 JD Zwolle, Netherlands)である。

30

40

【0107】

特に、吸入可能な乾燥粉末組成物においては、場合により、吸入投与用の医薬組成物は、好適な吸入器具の内部のストリップまたはリボンに縦方向にマウントされている、(例えば、乾燥粉末組成物を含有する)多数の密閉用量コンテナ(container)へ組み入れること

50

ができる。このコンテナは、必要に応じて破ることができるか、または剥離して開封することができるが、例えば、用量の乾燥粉末組成物は、GlaxoSmithKlineによって販売されているDISKUS(商標)デバイスなどのデバイスを介して吸入投与することができる。吸入デバイスのDISKUS(商標)は、例えばGB 2242134 Aに記載されている。かかるデバイスでは、散剤形態の医薬組成物のための少なくとも1つのコンテナ(好ましくは、1つまたは複数のコンテナは、ストリップまたはリボンに縦方向にマウントされている多数の密閉用量コンテナである)は、相互に剥離可能に固定されている2種類の部材間に定められており；このデバイスは、前記の1つまたは複数のコンテナに対する開封場所(opening station)を定める手段と；開封場所で部材を別々に剥離し、コンテナを開封する手段と；利用者が開封したコンテナから散剤形態の医薬組成物を吸入することが可能な、開封されたコンテナと通じている出口とを含む。

10

【0108】

皮膚への局所投与については、式(I)で表される化合物またはその製薬上許容される塩は、例えば、鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックス、および水の1種または複数との混合物中に懸濁または溶解させた活性化合物を含有する好適な軟膏として製剤化することができる。あるいは、例えば、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリエチレングリコール、流動パラフィン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、および水の1種または複数の混合物に懸濁または溶解させた好適なローション剤またはクリームとして製剤化することができる。

20

【0109】

医薬組成物において、経口投与または非経口投与のためのそれぞれの投薬量単位は、好ましくは、遊離塩基として計算されたとき、0.01mg~3000mg(より好ましくは、0.5mg~1000mg)の式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する。鼻腔投与または吸入投与のためのそれぞれの投薬量単位は、好ましくは、遊離塩基として計算されたとき、0.001mg~50mg(より好ましくは、0.005mg~5mg)の式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する。

【0110】

本発明の製薬上許容される化合物または塩は、遊離塩基として計算されたとき、例えば、0.01mg/日~3000mg/日または0.5mg/日~1000mg/日の経口用量または非経口用量の1日用量(成人患者について)で、あるいは、0.001mg/日~50mg/日または0.005mg/日~5mg/日の式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩の鼻腔用量または吸入用量の1日用量(成人患者について)で投与することができる。

30

【0111】

本発明による化合物、塩および/または医薬組成物はまた、1つまたは複数の他の治療活性な薬剤(例えば、 β_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(ステロイド剤を含む)、抗コリン作動性薬剤、または感染防止剤(例えば、抗生物質または抗ウイルス剤)など)との組合せで使用することができる。

【0112】

従って、本発明は、さらなる態様において、式(I)の化合物またはその製薬上許容される塩を、1つまたは複数の他の治療活性な薬剤(例えば、 β_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(ステロイド剤を含む)、抗コリン作動性薬剤、または感染防止剤(例えば、抗生物質または抗ウイルス剤)など)と一緒に含む組合せ物を提供する。

40

【0113】

β_2 -アドレナリン受容体アゴニストの例には、サルメテロール(例えば、ラセミ体または一方だけのエナンチオマー(例えば、R-エナンチオマーなど)として)、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、およびそれらの塩(例えば、サルメテロールのキシナホ酸塩、サルブタモールの遊離塩基の硫酸塩

50

、またはホルモテロールのフマル酸塩)が含まれる。長く作用する β_2 -アドレナリン受容体アゴニストが好ましく、特に、24時間を超える治療効果を有する β_2 -アドレナリン受容体アゴニスト(例えば、サルメテロールまたはホルモテロールなど)が好ましい。

【0114】

抗ヒスタミン剤の例には、メタピリレン、ロラタジン、セチリジン、デスロラタジンまたはフェキソフェナジンが含まれる。

【0115】

抗炎症性ステロイドの例には、プロピオン酸フルチカゾンおよびブデソニドが含まれる。

【0116】

式(1)の化合物またはその製薬上許容される塩との組合せで使用することができる抗コリン作動性化合物の様々な例が、国際特許出願公開W003/011274A2および同W002/069945A2/米国特許出願第2002/0193393A1号および同第2002/052312A1号に記載される。例えば、抗コリン作動性薬剤には、ムスカリン様M3アンタゴニスト(例えば、臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウムまたは臭化チオトロピウムなど)が含まれる。

【0117】

他の好適な組合せには、例えば、式(1)の化合物またはその製薬上許容される塩を、他の抗炎症性薬剤(例えば、抗炎症性コルチコステロイドなど);あるいは、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)など)、iNOS阻害剤、トリプターゼ阻害剤、エラスターゼ阻害剤、 β_2 -インテグリンアンタゴニスト、ケモカインアンタゴニスト(例えば、CCR3アンタゴニストなど)、アデノシン2aアゴニスト、5-リポキシゲナーゼ阻害剤;および感染防止剤(例えば、抗生物質または抗ウイルス剤)と一緒に含む組合せが含まれる。iNOS阻害剤は、好ましくは、経口投与のためである。好適なiNOS阻害剤(誘導型一酸化窒素合成酵素阻害剤)には、国際特許出願公開W093/13055、同W098/30537、同W002/50021、同W095/34534および同W099/62875に開示される阻害剤が含まれる。好適なCCR3阻害剤には、国際特許出願公開W002/26722に開示される阻害剤が含まれる。

【0118】

上記に示された組合せは医薬組成物の形態での使用のために都合よく提供され得る。従って、上記において規定されるような組合せを1つまたは複数の製薬上許容される担体および/または賦形剤と一緒に含む医薬組成物は本発明のさらなる態様を表している。

【0119】

そのような組合せの個々の化合物は、別々に、または混合医薬組成物で、連続的または同時のいずれでも投与することができる。

【0120】

生物学的試験方法

PDE3、PDE4B、PDE4D、PDE5の一次アッセイ方法

化合物の活性を、下記に記載されるように測定することができる。本発明の好ましい化合物は選択的PDE4阻害剤である。すなわち、本発明の好ましい化合物は、PDE4(例えば、PDE4Bおよび/またはPDE4D)を、他のPDE(例えば、PDE3および/またはPDE5など)を阻害するよりも強く阻害する。

【0121】

PDE酵素源および参考文献参照

ヒト組換えPDE4B、具体的には、その2Bスプライス変異体(HSPDE4B2B)は、国際特許出願公開W094/20079に開示され、また、M.M. McLaughlin他、「ヒト脳に由来する、Kmが低いロリプラム感受性のcAMP特異的ホスホジエステラーゼ:cDNAのクローニングおよび発現、組換えタンパク質の生化学的特徴づけおよびmRNAの組織分布」、J. Biol. Chem.、1993、268、6470~6476にも開示されている。例えば、国際特許出願公開W094/20079の実施例1において、ヒト組換えPDE4Bが、PDE欠損酵母*Saccharomyces cerevisiae* GL62株において、例えば、150 μ MのCuSO₄の添加による誘導の後で発現していると記載され、酵母細胞

10

20

30

40

50

溶解物の100,000xg上清画分が、PDE4B酵素を集める際の使用のために記載されている。

【0122】

ヒト組換えPDE4D (HSPDE4B3A) は、P. A. Baecker他、「ヒトのロリプラム感受性環状AMPホスホジエステラーゼ (PDEIV_D) をコードするcDNAの単離」、Gene、1994、138、253～256に開示されている。

【0123】

ヒト組換えPDE5は、K. Loughney他、「PDE5 (ヒトのcGMP結合性cGMP特異的3',5'-環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ) をコードするcDNAの単離および特徴づけ」、Gene、1998、216、139～147に開示されている。

【0124】

PDE3は、H. CostaおよびP. Grondin、「V型ホスホジエステラーゼの新規な強力かつ特異的な阻害剤の特徴づけ」、Biochem. Pharmacol.、1995、50、1577～1585に記載されているようにして、ウシ大動脈から精製することができる。

【0125】

PDE6は以下に記載されているようにしてウシ網膜から精製することができる：P. CattおよびP. Deterra、「限定タンパク質分解による網膜cGMP特異的ホスホジエステラーゼの活性化および可溶化」、Eur. J. Biochem.、1991、199、263～269；A. Tar他、「ウシ網膜cGMPホスホジエステラーゼの精製」、Methods in Enzymology、1994、238、3～12；および/または、D. Srivastava他、「ウシ網膜桿状体の環状GMPホスホジエステラーゼによる環状GMP加水分解に対するマグネシウムの影響」、Biochem. J.、1995、308、653～658

10

20

【0126】

PDE3、PDE4B、PDE4D、PDE5またはPDE6の活性の阻害：放射能シンチレーション近接アッセイ (SPA)

PDE4BもしくはPDE4D (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) における触媒活性を阻害する化合物の能力は96ウェル形式でのシンチレーション近接アッセイ (SPA) によって測定することができる。試験化合物 (好ましくは、DMSOにおける溶液として、例えば、2マイクロリットル (μl) の体積) を、10分間～30分間、50mMのTris-HCl緩衝液 (pH7.5)、8.3mMのMgCl₂、1.7mMのEGTA、0.05 % (w/v) のウシ血清アルブミンにおいて、PDE酵素と、Wallac Isoplate (コード：1450-514) において周囲温度でブレインキュベーションした。酵素濃度は、対照の速度がアッセイインキュベーション期間中に一次になるように調節された。PDE3、PDE4BおよびPDE4Dのアッセイについては、[5',8-³H]アデノシン3',5'-環状リン酸 (Amersham Pharmacia Biotech (コード：TRK.559) またはAmersham Biosciences UK Ltd (Pollards Wood, Chalfont St Giles, Buckinghamshire HP8 4SP, UK) を、0.05 μCi / ウェルおよび約10nMの最終濃度になるように加えた。PDE5およびPDE6のアッセイについては、[8-³H]グアノシン3',5'-環状リン酸 (Amersham Pharmacia Biotech、コード：TRK.392) を、0.05 μCi / ウェルおよび約36nMの最終濃度になるように加えた。例えば、約100 μlの体積のアッセイ混合物を含有するプレートは、旋回式振とう機において5分間混合し、周囲温度で1時間インキュベーションした。ホスホジエステラーゼSPAビーズ (Amersham Pharmacia Biotech、コード：RPNQ0150) を、アッセイを停止させるために加えた (ウェルあたり約1 mg)。プレートを密閉して、振とうし、周囲温度で35分間～1時間放置して、ビーズを沈降させた。結合した放射性生成物を、WALLAC TRILUX 1450 MicroBetaシンチレーションカウンターを使用して測定した。阻害曲線については、各化合物の10点の濃度 (例えば、1.5nM～30 μM) をアッセイした；より強力な化合物はより低い濃度範囲でアッセイした (アッセイ濃度は一般に、30 μM～50 fMの間であった)。曲線を、ActivityBaseおよびXLfit (ID Business Solutions Limited、2 Ocean Court, Surrey Research Park, Guildford, Surrey GU2 7QB、United Kingdom) を使用して分析した。結果をpIC₅₀ 値として表した。

30

40

【0127】

あるいは、化合物の活性を下記の蛍光偏光 (FP) アッセイで測定することができる。

50

【 0 1 2 8 】

PDE4BまたはPDE4D活性の阻害：蛍光偏光（FP）アッセイ

PDE4B(ヒト組換え体)およびPDE4D(ヒト組換え体)における触媒活性を阻害する化合物の能力を384ウェル形式でのIMAP蛍光偏光（FP）アッセイ（Molecular Devices Ltd、コード：R8062）によって測定した。試験化合物（DMSOにおける溶液の小体積、例えば、0.5 μ l）を、10分間～30分間、10mMのTris-HCl緩衝液（pH7.2）、10mMのMgCl₂、0.1%（w/v）のウシ血清アルブミン、0.05%のNaN₃において、PDE酵素と、黒色の384ウェルマイクロタイタープレート（供給者：NUNC、コード：262260）において周囲温度でプレインキュベーションした。酵素レベルは、反応がインキュベーション期間中を通して直線であるように設定された。

10

【 0 1 2 9 】

フルオレセインアデノシン3',5'-環状リン酸（Molecular Devices、コード：R7091）を約40nMの最終濃度になるように加えた。プレートを旋回式振とう機において10秒間混合し、周囲温度で40分間インキュベーションした。IMAP結合試薬（Molecular Devices Ltd、コード：R7207）を、アッセイを停止するために加えた（キットのストック溶液の結合緩衝液における1:400希釈物の60 μ l）。プレートを周囲温度で1時間放置した。平行光対垂直光のFP比率を、AnalystTMプレートリーダー（Molecular Devices Ltdから得られる）を使用して測定した。阻害曲線については、各化合物の11点の濃度（0.5nM～30 μ M）をアッセイした；より強力な化合物はより低い濃度範囲にわたってアッセイした（アッセイ濃度は一般に、30 μ M～50fMの間であった）。曲線を、ActivityBaseおよびXLfit（ID Business Solutions Limited）を使用して分析した。結果をpIC₅₀値として表した。

20

【 0 1 3 0 】

所与のPDE4阻害剤について、SPAアッセイおよびFPアッセイを使用して測定されたPDE4B（またはPDE4D）阻害値はわずかに異なり得る。しかしながら、少なくとも100個の試験化合物の回帰分析において、SPAアッセイおよびFPアッセイを使用して測定されたpIC₅₀阻害値は、一般には、PDE4BおよびPDE4Dについては0.5の対数単位の範囲内で一致することが見出されている（線形回帰係数、PDE4Bについては0.966であり、PDE4Dについては0.971である；David R. Mobbs他、「ホスホジエステラーゼ活性に対するIMAP蛍光偏光アッセイとシンチレーション近接アッセイとの比較」、2003 Molecular Devices UK & Europe User Meeting（2003年10月2日、Down Hall、Howlow、Essex、United Kingdom）において示されたポスター）。

30

【 0 1 3 1 】

上記に記載される本発明の化合物の様々な例はPDE4B（ヒト組換え体）酵素の触媒活性を7.5～10.8の範囲のpIC₅₀値で阻害する。実施例のいくつかについて得られた生物学的データ（PDE4BおよびPDE5の阻害活性）は下記の通りである：

【表 1】

実施例 No.	PDE4B 平均 pIC ₅₀	PDE5 平均 pIC ₅₀
2	9.0	4.8
4	8.6	4.9
9	8.2	4.6

40

【 0 1 3 2 】

嘔吐：

多くの知られているPDE4阻害剤は、程度の差はあっても嘔吐および／または悪心を生じさせる（例えば、Z. Huang他、Current Opinion in Chemical Biology、2001、5、432～438（特に433頁～434頁を参照のこと）およびそれに引用される参考文献を参照のこと）。

50

従って、本発明のPDE4阻害化合物が限定的または管理可能な嘔吐副作用のみを生じさせることは、必須ではないが、好ましいことである。嘔吐副作用は、例えば、フェレットに投与されたときの化合物の嘔吐誘発能によって測定することができる。例えば、化合物の経口投与または非経口投与の後でのフェレットにおける嘔吐および/または苦悶の開始までの時間、程度、頻度および/または継続時間を測定することができる。例えば、A. Robic haud他、「フェレットにおいてPDE IVの阻害剤により誘導される嘔吐」、Neuropharmacol ogy、1999、38、289～297、訂正、Neuropharmacology、2001、40、465～465を参照のこと）。

【0133】

本明細書において引用されるすべての刊行物（特許および特許出願（これらに限定され 10
ない）を含む）は、それぞれの個々の刊行物が、十分に示されていたかのように参照により組み入れられることが具体的かつ個々に示されているかのように参照により本明細書に組み入れられる。

【実施例】

【0134】

次に、本発明の様々な態様が、下記の実施例を参照することによって記載される。これ 10
らの実施例は単なる例示にすぎず、本発明の発明の範囲の限定として解釈すべきではない。本節では、「中間体」は、「実施例」の合成における使用のために意図された中間体化合物の合成を表す。

【0135】

本節で使用される略号：

HPLC 高速液体クロマトグラフィー

NMR 核磁気共鳴

LC/MS 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

SPE 固相抽出カラム。別途指定されない限り、固相はシリカゲルである。アミノプロピルSPEは、アミノプロピル残基が固相に固定化されているシリカSPEカラム（例えば、IST IsoluteTMカラム）を示す。SPEによって単離される化合物は遊離塩基であると考えられる。

SCX ベンゼンスルホン酸残基が固相に固定化されている固相抽出（SPE）カラム（例 30
えば、IST IsoluteTMカラム）。アンモニア/メタノールを用いて溶出するとき、SCXによって単離される化合物は遊離塩基であると考えられる。

【0136】

一般的な実験詳細

LC/MS（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で運転されるWaters ZQ質量分析計、質量範囲：1 00amu～1000amu。

UV波長：215nm～330nm

カラム：3.3cm x 4.6mm ID、3 μm ABZ+PLUS

流速：3 ml/分

注入体積：5 μl

溶媒A：95%アセトニトリル+0.05%ギ酸

溶媒B：0.1%ギ酸+10mM酢酸アンモニウム

グラジエント：溶媒Aおよび溶媒Bの混合物を下記のグラジエントプロファイルに従って使用する（混合物中の%溶媒Aとして表される）：0% A / 0.7分、0～100% A / 3.5分、100% A / 1.1分、100%～0% A / 0.2分

【0137】

自動化された質量指向性(mass directed)分取HPLCカラム、条件および溶出液

方法A

使用された分取カラムはSupelcosil ABZplus（10cm x 2.12cm内径；粒子サイズ、5 50

μm)であった。

UV検出波長：200nm～320nm

流速：20ml/分

注入体積：0.5ml

溶媒 A：0.1% ギ酸

溶媒 B：95% アセトニトリル + 0.05% ギ酸

グラジエントシステム：溶媒 A および溶媒 B の混合物が、0%～50%の溶媒 B の開始から始まり、すべてが、完全な溶出を確実にするために100%の溶媒 B で終わる、(混合物中の%溶媒 B として表される) 5つの一般的なグラジエントプロフィルの選択に従って使用される。

10

この方法によって単離される化合物は、R¹基またはR³基が塩基性成分を含有しない限り、遊離塩基であると考えられる(R¹基またはR³基が塩基性成分を含有する場合、ギ酸塩が形成され得る)。

【0138】

自動化された質量指向性分取HPLCカラム、条件および溶出液

方法 B

使用された分取カラムはSupelcosil ABZplus (10cm x 2.12cm内径；粒子サイズ、5 μm)であった。

UV検出波長：200nm～320nm

流速：20ml/分

注入体積：0.5ml

溶媒 A：水 + 0.1% トリフルオロ酢酸

溶媒 B：アセトニトリル + 0.1% トリフルオロ酢酸

グラジエントシステム：溶媒 A および溶媒 B の混合物が、0%～50%の溶媒 B の開始から始まり、すべてが、完全な溶出を確実にするために100%の溶媒 B で終わる 5つの一般的なグラジエントプロフィルの選択に従って使用される。

この方法によって単離される化合物はトリフルオロ酢酸塩であると考えられる。

20

【0139】

反応混合物から直接ろ過することによる生成物の単離

式R¹R²NHのアミンによる4-クロロキノリン中間体の置換を伴う反応物からこの方法によって単離される化合物は塩酸塩であると考えられる。

30

【0140】

「疎水性フリット」

これは、ポリプロピレンチューブに入れられたWhatman PTFEフィルター媒体(フリット)(細孔サイズ：5.0 μm)を示す。

【0141】

精製後の生成物画分のエバポレーション

カラムクロマトグラフィー、SPEおよび分取HPLCによる精製に対する参照は、生成物を含有する画分を適切な方法によって乾固するまでエバポレーションすることを含む。

40

【0142】

アンモニア水溶液

「880アンモニア」または「0.880アンモニア」は濃アンモニア水(比重、0.880)を示す。

【0143】

中間体および実施例

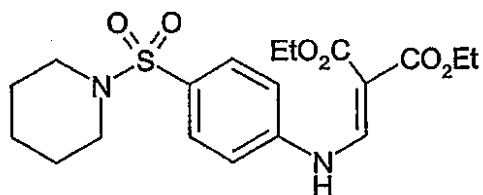
下記の本文で詳述されていない試薬はすべて、Sigma-Aldrichなどの所定の販売者から購入可能である。

【0144】

中間体1. ジエチル({[4-(1-ピペリジニルスルホニル)フェニル]アミノ}メチリデン)プロパンジオエート

50

【化 1 4】



【0 1 4 5】

4-(1-ピペリジニルスルホニル)アニリン(0.20g)(Maybridge Internationalから購入可能)およびジエチル(エトキシメチレン)マロネート(0.18g)(Aldrichから購入可能)を150Wのマイクロ波照射下で150℃にて15分間加熱した。この混合物をシクロヘキサンの希釈し、濾過し、残渣を真空内で40℃にて乾燥させ、淡いピンク色の固体(0.284g)として表題化合物を得た。

10

【0 1 4 6】

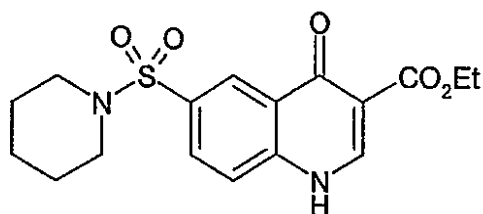
LC/MS Rt 3.36min m/z 411 [MH⁺].

【0 1 4 7】

中間体2. エチル4-オキソ-6-(1-ピペリジニルスルホニル)-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシレート

【化 1 5】

20



【0 1 4 8】

中間体1(0.284g)をジフェニルエーテル(15ml)中に懸濁し、250℃で2時間加熱した。冷却後、混合物をシクロヘキサン(50ml)で希釈し、得られた沈殿物を濾過し、真空乾燥し、褐色固体(0.138g)として表題化合物を得た。

30

【0 1 4 9】

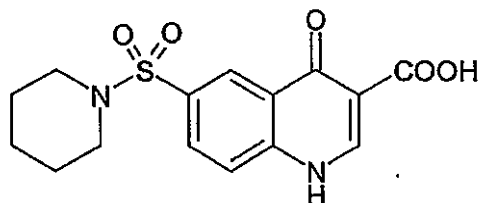
LC/MS Rt 2.68min m/z 365 [MH⁺].

【0 1 5 0】

中間体3. 4-オキソ-6-(1-ピペリジニルスルホニル)-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸

【化 1 6】

40



【0 1 5 1】

中間体2(0.138g)をエタノール(2ml)および2Mの水酸化ナトリウム(2ml)中に溶解させ、混合物を3時間加熱還流した。冷却後、溶媒を窒素流下で除去し、残渣を水(2ml)に溶解し、酢酸エチル(2×4ml)で抽出した。2Mの塩酸を用いて水層をpH6.0まで酸性化し、得られた沈殿物を濾過によって除去し、40℃にて真空乾燥し、表題化合物(0.052g)を得た。

【0 1 5 2】

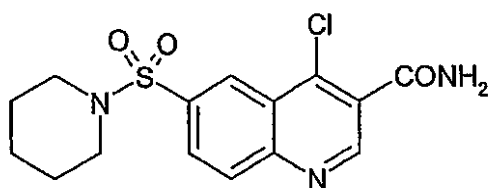
50

LC/MS Rt 2.83min m/z 337 [MH⁺].

【 0 1 5 3 】

中間体4 . 4-クロロ-6-(1-ピペリジニルスルホニル)-3-キノリンカルボキサミド

【 化 1 7 】



10

【 0 1 5 4 】

中間体3(0.051g)を塩化チオニル(4ml)中に懸濁し、N,N-ジメチルホルムアミド(4滴)で処理し、混合物を80℃で18時間加熱した。溶媒を真空で除去し、残渣をトルエン(5ml)で共沸した。得られた固体をアンモニア880(4ml)に添加し、混合物を室温で3時間攪拌した。固体を濾過により除去し、褐色固体(0.011g)として表題化合物を得た。

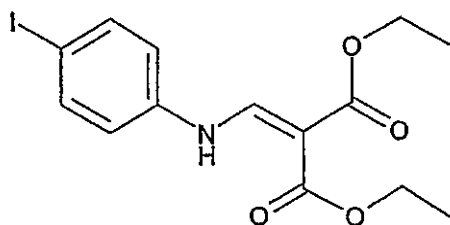
【 0 1 5 5 】

LC/MS Rt 2.63min m/z 354[MH⁺].

【 0 1 5 6 】

中間体5 . ジエチル{[(4-ヨードフェニル)アミノ]メチリデン}プロパンジオエート

【 化 1 8 】



20

【 0 1 5 7 】

4-ヨードアニリン(208g)(Aldrichから購入可能)およびジエチル(エトキシメチレン)マロネート(210ml)(Aldrichから購入可能)の混合物を100℃に加熱した。この混合物を約60℃で固体化し、加熱から取り出し、摩砕した。加熱を100℃で1時間継続し、固体を回収し、シクロヘキサン(1000ml)およびエタノール(2×500ml)で洗浄し、一晩40℃にて真空乾燥させ、白色固体(356g)として表題化合物を得た。

30

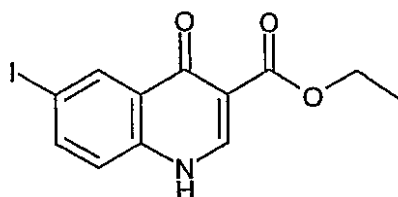
【 0 1 5 8 】

LC/MS Rt 3.57min m/z 390 [MH⁺].

【 0 1 5 9 】

中間体6 . エチル6-ヨード-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシレート

【 化 1 9 】



40

【 0 1 6 0 】

ジフェニルエーテル(170ml)を加熱還流し、中間体5(30g)を空気冷却器の下方に少しず

50

つ添加した。すべての試薬を添加したならば、この混合物をさらに30分間、加熱還流した。次いで、混合物を冷却し、イソヘキサン(200ml)を添加した。形成された固体を濾過により回収し、表題化合物(19.2g)を得た。

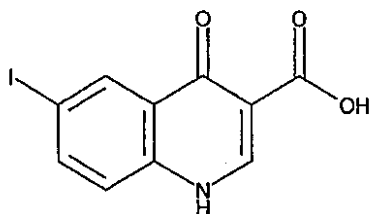
【0161】

NMR: (d-6 DMSO) 8.58 (1H, s), 8.42 (1H, d), 7.99 (1H, dd), 7.44 (1H, d), 4.21 (2H, q), 1.28 (3H, t)。

【0162】

中間体7. 6-ヨード-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸

【化20】



10

【0163】

水酸化ナトリウム(9.8g)を水(61ml)に溶解し、エタノール(30ml)を添加した。得られた溶液を中間体6(10.0g)に添加し、窒素下で撹拌しながらその混合物を60分間加熱還流した。濃塩酸を添加することにより白色沈殿物が得られた。16時間撹拌した後、沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空乾燥し、白色固体(8.15g)として表題化合物を得た。

20

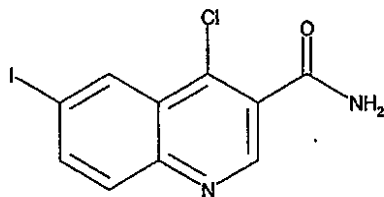
【0164】

LC/MS Rt 3.01min m/z 316 [MH⁺].

【0165】

中間体8. 4-クロロ-6-ヨード-3-キノリンカルボキサミド

【化21】



30

【0166】

撹拌した塩化チオニル(60ml)に中間体7(8.1g)を分けながら添加した。N,N-ジメチルホルムアミド(3滴)を添加し、この混合物を窒素下で撹拌しながら1.75時間、加熱還流した。過剰の塩化チオニルを真空で蒸発させ、残渣をトルエン(2×50ml)で共沸した。得られた浅黄色固体を、撹拌したアンモニア880(250ml)に分けながら添加し、その混合物を室温で1.5時間撹拌した。固体を濾過し、水で洗浄し、60℃で16時間真空乾燥し、白色固体(7.94g)として表題化合物を得た。

40

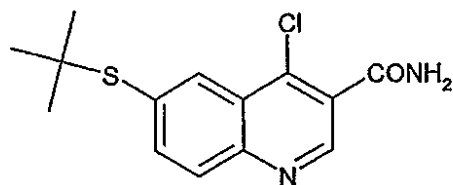
【0167】

LC/MS Rt 2.72min m/z 332 [MH⁺].

【0168】

中間体9. 4-クロロ-6-[(1,1-ジメチルエチル)チオ]-3-キノリンカルボキサミド

【化 2 2】



【 0 1 6 9 】

窒素下でトルエン(250ml)に溶解した中間体8(14.7g)およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(1.02g)の攪拌混合物に、トルエン(50ml)中の(tert-ブチルスルファニル)トリブチルスズ(JACS 2002, 124, 4874)(20.1g)の溶液を添加し、この混合物を1時間加熱還流した。混合物を室温に冷却し、5%のフッ化カリウム溶液(1000ml)とジエチルエーテル(500ml)の間に分配し、有機溶媒を真空で蒸発させた。得られた固体をジエチルエーテルで摩砕し、濾過し、薄オレンジ色の固体(9.47g)として表題化合物を得た。濾液を真空で蒸発させた。ジエチルエーテル、次いで酢酸エチルで溶出するシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、オレンジ色の固体(2.97g; 全収量12.4g)としてさらに表題化合物を得た。

10

【 0 1 7 0 】

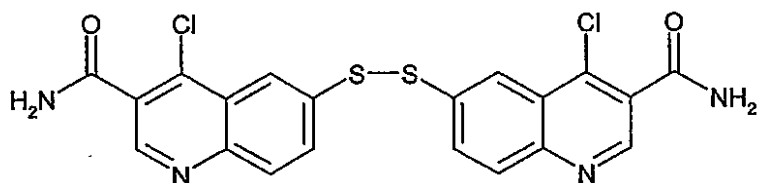
LC/MS Rt 3.04min m/z 295 [MH⁺].

20

【 0 1 7 1 】

中間体10. 6,6'-ジチオビス(4-クロロ-3-キノリンカルボキサミド)

【化 2 3】



30

【 0 1 7 2 】

中間体9(12.3g)をトリフルオロ酢酸(200ml)に溶解し、フェニルスルホキシド(21.2g)を添加し、混合物を0℃に冷却した。メチルトリクロロシラン(49ml)を10分かけて添加し、混合物を1時間攪拌した。その混合物を真空で蒸発させ、残渣をジエチルエーテル(250ml)で摩砕し、溶媒をデカントした。残渣をジエチルエーテル(200ml)で2回以上摩砕し、固体を濾過し、浅黄色固体(10.5g)として表題化合物を得た。

【 0 1 7 3 】

LC/MS Rt 2.87min m/z 475 [MH⁺].

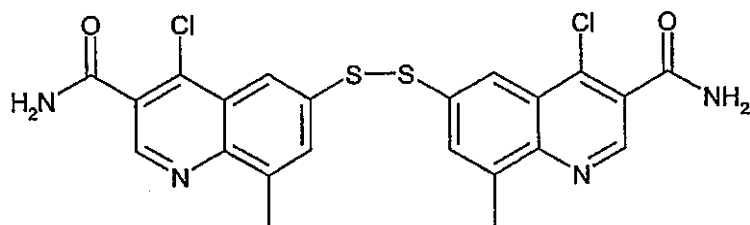
【 0 1 7 4 】

同様に、(中間体5の調製における場合の)4-ヨードアニリンの代わりに4-ヨード-2-メチルアニリンを用いて調製し、以下を得た：

40

中間体10a. 6,6'-ジチオビス(4-クロロ-8-メチル-3-キノリンカルボキサミド)

【化 2 4】



【 0 1 7 5】

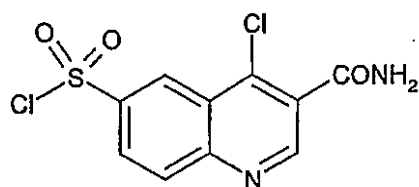
LC/MS Rt 3.50min m/z 503 [MH⁺].

10

【 0 1 7 6】

中間体11 . 3-(アミノカルボニル)-4-クロロ-6-キノリンスルホニルクロライド

【化 2 5】



20

【 0 1 7 7】

酢酸(4ml)および水(1ml)中で中間体10(0.20g)を5分間懸濁させることにより塩素が泡立ち、黄色の溶液が得られた。水(50ml)とジエチルエーテル(50ml)の間にこの混合物を分配し、有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、真空で濃縮し、浅黄色固体(0.248g)として表題化合物を得た。

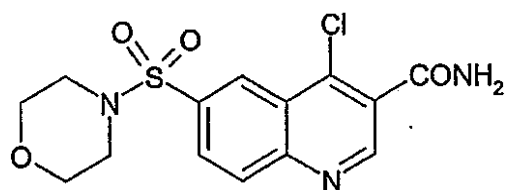
【 0 1 7 8】

LC/MS Rt 2.63min m/z 305 [MH⁺].

【 0 1 7 9】

中間体12 . 4-クロロ-6-(4-モルホリニルスルホニル)-3-キノリンカルボキサミド

【化 2 6】



30

【 0 1 8 0】

ジクロロメタン(10ml)およびN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)中の中間体11(0.88g)の溶液を、0~5℃で、ジクロロメタン(30ml)中のモルホリン(0.131ml)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.31ml)の溶液に添加した。この混合物を18時間かけて20℃に温め、ジクロロメタン(150ml)で希釈し、1Mの塩酸(100ml)で抽出した後、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(100ml)で抽出した。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、真空で蒸発させ、褐色ゴム状物(0.571g)として表題化合物を得た。

40

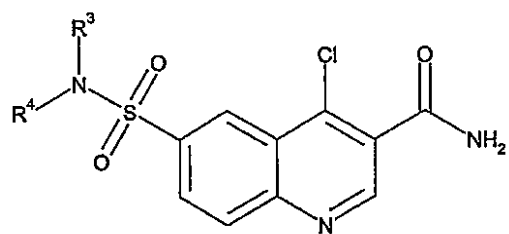
【 0 1 8 1】

LC/MS Rt 2.22min m/z 356 [MH⁺].

【 0 1 8 2】

同様にして、中間体11から下記を調製した：

【化 2 7】



【表 2】

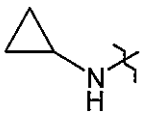
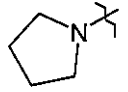
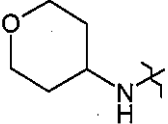
中間体 番号	R^3R^4N-	アミン試薬 R^3R^4NH /供給元 (a)	LC/MS Rt 分	LC/MS MH ⁺
13		1-メチルピペラジン/ Aldrich	1.76	369
14		1-アセチルピペラジ ン/ Aldrich	2.26	397
15		1-(メチルスルホニ ル)ピペラジン/ Patent: DE828695 (1950)	2.38	433
16		ジメチルアミン.HCl/ Aldrich	2.25	314
17		(2-ピリジニル) ピペ ラジン/Aldrich	2.24	432
18		2-(1-ピペラジニル) ピラジン /Emkachem	2.53	433
19		1-[2-(メチルオキシ) エチル]ピペラジン /Emkachem	1.90	413
20		N,N-ジメチル-1-ピ ペラジン-カルボキ サミド/ <u>中間体 27</u>	2.37	426
21		[2-(メチルオキシ)- エチル]アミン /Aldrich	2.10	344

10

20

30

40

22		シクロプロピルアミン / Aldrich	2.26	326
23		シクロペンチルアミン / Aldrich	2.41	340
24		テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミン / Combi-Block	2.16	370

10

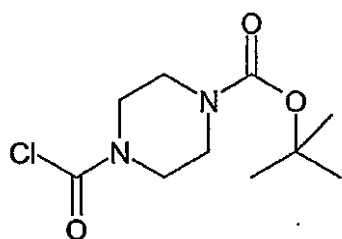
【0184】

(a) 購入可能な場合には、アミン R^3R^4NH の塩酸塩などの塩を用いることができる。

【0185】

中間体25 . 1,1-ジメチルエチル4-(クロロカルボニル)-1-ピペラジンカルボキシレート

【化28】



20

【0186】

ジクロロメタン (30ml) に溶解した 1,1-ジメチルエチル 1-ピペラジンカルボキシレート (13.0g) (Aldrich から購入可能) および ピリジン (11.2ml) の溶液を、0~5℃ でジクロロメタン (60ml) 中のトリホスゲン (8.3g) の溶液に滴下しながら添加した。冷却浴を外し、混合物を30分かけて室温まで温めた。1Mの塩酸 (50ml) を滴下しながら添加することにより混合物をクエンチした。有機層を分離し、1Mの塩酸 (40ml)、水 (40ml) および飽和塩化ナトリウム溶液 (40ml) で連続的に洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空中で蒸発させ、黄色固体 (16.0g) として表題化合物を得た。

30

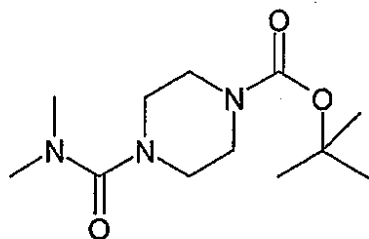
【0187】

1H NMR ($CDCl_3$) 3.71 (2H, m, CH_2), 3.62 (2H, m, CH_2), 3.5 (4H, m, $2 \times CH_2$), 1.5 (9H, s, $3 \times CH_3$)。

【0188】

中間体26 . 1,1-ジメチルエチル4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-1-ピペラジンカルボキシレート

【化29】



40

【0189】

ジクロロメタン (5ml) に溶解したジメチルアミン塩酸塩 (0.15g) (Aldrich から購入可能)

50

の溶液にトリエチルアミン(0.305g)を添加し、混合物を10分間攪拌した後、中間体25(0.3g)を添加した。混合物を3時間加熱還流し、冷却し、ジクロロメタン(20ml)で希釈し、水(20ml)で洗浄した。有機層を真空で蒸発乾固した。残渣をスルホン酸イオン交換カートリッジ(Isolute SCX)にメタノール中で注入し、そのカートリッジをメタノールで溶出した。溶媒を蒸発させて、白色固体(0.276g)として表題化合物を得た。

【0190】

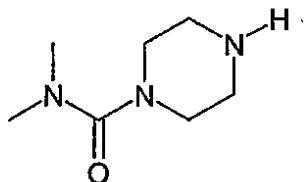
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 3.45 (4H, m, CH_2), 3.2 (4H, m, $2\times\text{CH}_2$), 2.85 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$), 1.55 (9H, s, $3\times\text{CH}_3$)。

【0191】

中間体27. N,N-ジメチル-1-ピペラジンカルボキサミド

10

【化30】



【0192】

中間体26(0.27g)に、1,4-ジオキサン(10ml)に溶解した4Mの塩化水素を添加した。3時間攪拌した後、溶媒を真空で蒸発させ、白色固体(0.238g)として表題化合物を得た。

20

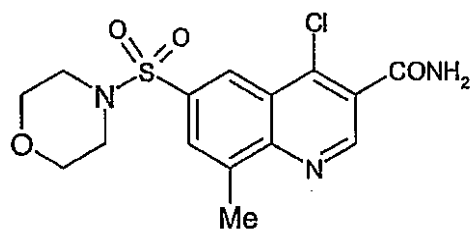
【0193】

$^1\text{H NMR}$ (MeOD) 3.5 (4H, m, CH_2), 3.3 (4H, m, $2\times\text{CH}_2$), 2.95 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$), 3.35 (1H, m, NH)。

【0194】

中間体28. 4-クロロ-8-メチル-6-(4-モルホリニルスルホニル)-3-キノリンカルボキサミド

【化31】



30

【0195】

酢酸(40ml)および水(10ml)中で中間体10a(3.0g)を4分間懸濁することにより塩素が泡立った。混合物を水(300ml)とジエチルエーテル(300ml)の間に分配し、有機層を乾燥させ(MgSO_4)、真空で濃縮させた。残渣をトルエン(75ml)で摩砕し、溶媒を真空で除去し、黄色固体(2.7g)を得た。ジクロロメタン(3ml)およびN,N-ジメチルホルムアミド(0.5ml)に溶解したこの黄色固体(1g)を、0 でジクロロメタン(15ml)中のモルホリン(0.272g)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1ml)の溶液に添加した。混合物を0 で2時間攪拌し、次いで、3時間かけて室温まで温めた。この混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(40ml)とジクロロメタン(40ml)の間に分配した。有機層を回収し、乾燥させ(MgSO_4)、溶媒を真空で除去した。酢酸エチルに溶解した30%のシクロヘキサンで溶出させるシリカゲルのクロマトグラフィーによって精製を行い、淡黄褐色の泡状物(0.6g)として不純物を含む表題化合物を得た。

40

【0196】

LC/MS Rt 2.52 min m/z 370 [MH^+]; 主要副生成物 LC/MS Rt 2.70 min m/z 455 [MH^+]。

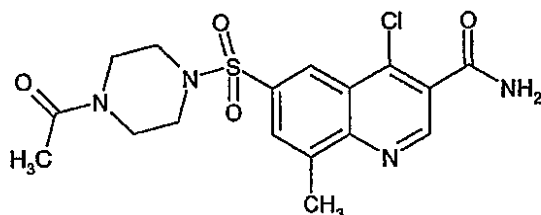
【0197】

50

同様に、中間体10aおよび1-アセチルピペラジン(Aldrich)から下記を調製した：

中間体29. 6-[(4-アセチル-1-ピペラジニル)スルホニル]-4-クロロ-8-メチル-3-キノリン
カルボキサミド

【化32】



10

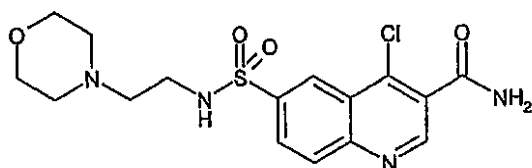
【0198】

LC/MS Rt 2.41min m/z 411 [MH⁺].

【0199】

中間体30. 4-クロロ-6-([2-(4-モルホリニル)エチル]アミノ}スルホニル)-3-キノリン
カルボキサミド

【化33】



20

【0200】

酢酸(40ml)および水(10ml)中で中間体10(2.5g)を室温にて10分間、激しく撹拌した懸濁液から塩素が泡立った。混合物を水(300ml)とジエチルエーテル(2×300ml)の間に分配し、有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空で濃縮した。トルエン(2×150ml)で残渣を摩砕し、真空で溶媒を除去し、黄色固体(3.3g)として塩化スルホニル中間体を得た。ジクロロメタン(100ml)およびN,N-ジメチルホルムアミド(11ml)の混合物にこの黄色固体を溶解させ、0℃で、ジクロロメタン(2ml)中の[2-(4-モルホリニル)エチル]アミン(Aldrich, 0.136g)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.367ml)の溶液に、この溶液のアリコート(11.1ml)を添加した。0℃で2時間この混合物を撹拌し、次いで、一晚、室温に加温した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液(20ml)とジクロロメタン(10ml)の間に混合物を分配した。疎水性フリットを用いて有機層を分離し、溶媒を真空で除去し、褐色ゴム状物(0.334g)として表題化合物を得た。

30

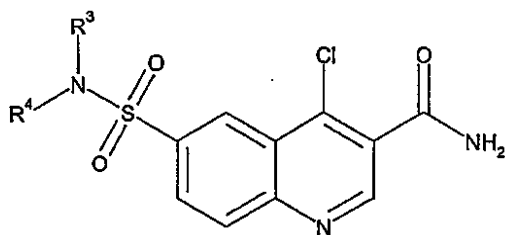
【0201】

LC/MS Rt 1.77 min m/z 399 [MH⁺].

【0202】

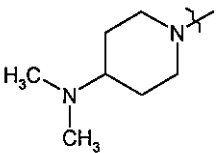
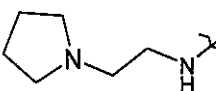
同様に、中間体10から下記を調製した：

【化34】



40

【表 3】

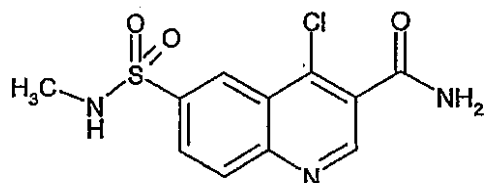
中間体 番号	R^3R^4N-	アミン試薬 R^3R^4NH /供給元	LC/MS Rt 分	LC/MS MH ⁺
31		N,N-ジメチル-4-ピペリ ジンアミン/ Lancaster	1.89	397
32		[2-(1-ピロリジニル)エチ ル]アミン/ Aldrich	1.79	383

10

【0203】

中間体 33 . 4-クロロ-6-[(メチルアミノ)スルホニル]-3-キノリンカルボキサミド

【化 3 5】



20

【0204】

酢酸(4ml)および水(1ml)中で中間体 10(0.1g)を室温にて2分間、激しく攪拌した懸濁液から塩素が泡立った。水(100ml)とジエチルエーテル(3×50ml)の間に混合物を分配させ、有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空で濃縮した。トルエン(2×15ml)で残渣を摩砕し、溶媒を真空で除去し、オレンジ色のゴム状物(0.127g)として塩化スルホニル中間体を得た。N,N-ジメチルホルムアミド(2.6ml)にこのオレンジ色のゴム状物を溶解し、この溶液のアリコート(1.3ml)を0℃に冷却した。メチルアミン塩酸塩(Aldrich、0.0074g)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.058ml)を添加し、この混合物を一晩(18時間)攪拌しながら室温まで温めた。固相抽出カートリッジ(Isolute、アミノプロピル固相、10g)に混合物を直接供し、クロロホルム、エーテル、酢酸エチル、アセトンおよびメタノールで連続的に溶出した。アセトン画分およびメタノール画分を蒸発させ、表題化合物(0.0109g)を得た。

30

【0205】

LC/MS Rt 2.04 min m/z 300 [MH⁺].

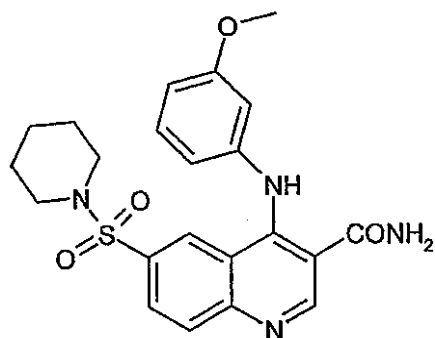
【0206】

実施例

40

実施例 1 . 4-{[3-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}-6-(1-ピペリジニルスルホニル)-3-キノリンカルボキサミドハイドロクロライド

【化 3 6】



10

【 0 2 0 7】

アセトニトリル (2ml) に 中間体 4 (0.011g) を懸濁し、3-メトキシアニリン (0.004g) (Aldrich から購入可能) を添加し、混合物を 70 で 5 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、沈殿物を濾過し、アセトニトリルで洗浄し、乾燥させて 表題化合物 (0.008g) を得た。

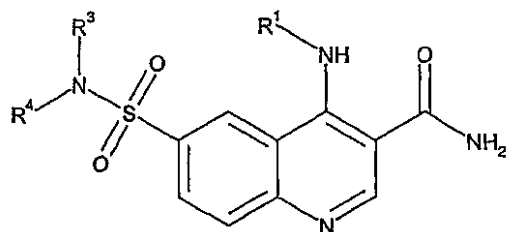
【 0 2 0 8】

LC/MS Rt 2.75min m/z 441 [MH⁺].

【 0 2 0 9】


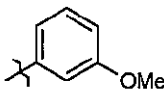
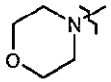
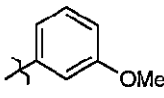
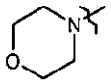
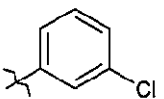
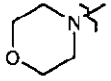
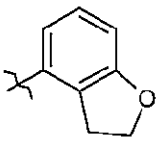
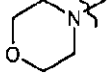
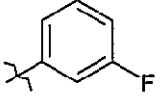
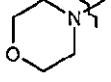
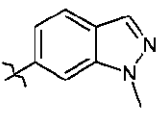
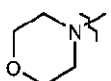
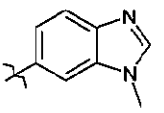
同様に、表に示した中間体番号から下記を調製した：

【化 3 7】



20

【表 4】

実施例 番号 (a)	中間体 番号	R^3R^4N-	R^1	アミン試薬 R^1NH_2 /供給元	単離法 (b)	LC/MS MH ⁺	LC/MS Rt 分
2 (HCl)	16			3-(メチルオキシ) アニリン/ Aldrich	(I)	401	2.41
3	12			3-(メチルオキシ) アニリン/ Aldrich	(II)	443	2.44
4 (HCl)	12			3-クロロアニリン/ Aldrich	(II) *	447	2.64
5 (HCl)	12			2,3-ジヒドロ-1-ベン ゾフラン-4-アミ ンヒドロブロミド / <i>Journal of Heterocyclic Chemistry</i> (1980), 17(6), 1333-5.	(II) *	455	2.41
6 (HCl)	12			3-フルオロアニリ ン/ Aldrich	(II) *	431	2.51
7 (HCl)	12			1-メチル-1H-イン ダゾール-6-アミン ヒドロクロリド/ <i>Synthetic Communications</i> (1996), 26(13), 2443-2447.	(I)	467	2.29
8 (HCl)	12			1-メチル-1H-ベン ズイミダゾール-6- アミン/ <i>Heterocycles</i> (1991), 32(5), 1003-12.	(I)	467	1.90


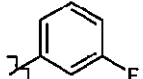
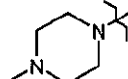
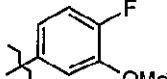
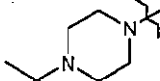
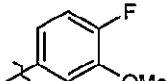
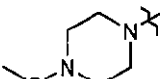
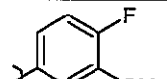
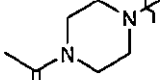
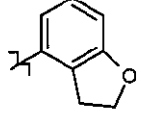
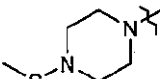
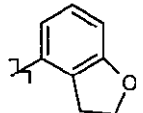

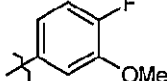

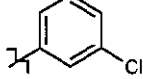
10

20

30

40

【 0 2 1 0 】


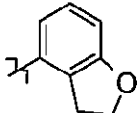
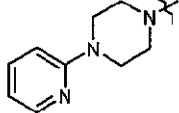
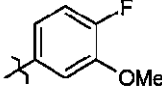
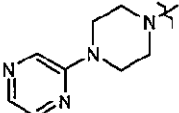
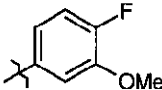
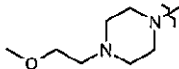
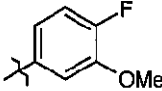
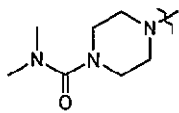
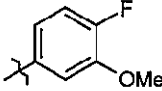
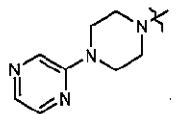
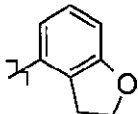
9 (HCl)	16			3-フルオロアニリン/ Aldrich	(I)	443	2.39
10 (HCl)	13			4-フルオロ-3-メト キシアニリン/ Apollo-Chem	(II)*	473	2.03
11 (HCl)	14			4-フルオロ-3-メト キシアニリン/ Apollo-Chem	(I)	501	2.32
12 (HCl)	15			4-フルオロ-3-メト キシアニリン/ Apollo-Chem	(I)	537	2.53
13 (HCl)	14			2,3-ジヒドロ-1-ベ ンゾフラン-4-アミ ンヒドロブロミド / <i>Journal of Heterocyclic Chemistry</i> (1980), 17(6), 1333-5.	(I)	495	2.30
14 (HCl)	15			2,3-ジヒドロ-1-ベ ンゾフラン-4-アミ ンヒドロブロミド / <i>Journal of Heterocyclic Chemistry</i> (1980), 17(6), 1333-5.	(I)	531	2.51
15 (HCl)	12			4-フルオロ-3-メト キシアニリン/ APOLLO-CHEM	(I)	461	2.35
16 (HCl)	16			3-クロロアニリン/ Aldrich	(I)	405	2.64

10

20

30

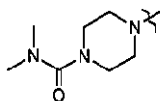
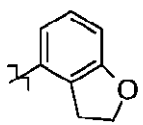
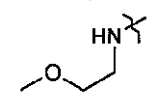
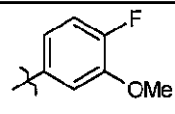
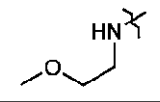
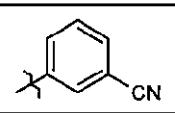
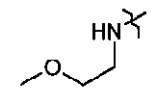
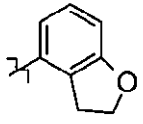
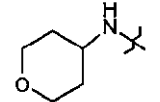
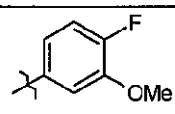
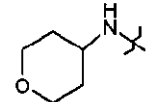
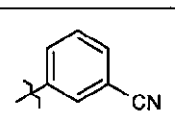
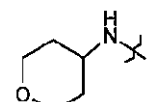
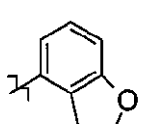
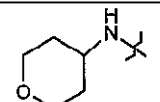
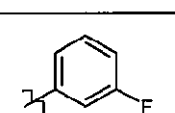
40

17 (HCl)	16			2,3-ジヒドロ-1-ベ ンゾフラン-4-アミ ンヒドロプロミド / <i>Journal of Heterocyclic Chemistry</i> (1980), 17(6), 1333-5.	(I)	412	2.37
18 (HCl)	17			4-フルオロ-3-メト キシアニリン/ Apollo-Chem	(I)	537	2.56
19 (HCl)	18			4-フルオロ-3-メト キシアニリン/ Apollo-Chem	(II)*	538	2.66
20 (HCl)	19			4-フルオロ-3-メト キシアニリン/ Apollo-Chem	(I)	518	2.11
21 (HCl)	20			4-フルオロ-3-メト キシアニリン/ Apollo-Chem	(I)	531	2.50
22 (HCl)	18			2,3-ジヒドロ-1-ベ ンゾフラン-4-アミ ンヒドロプロミド / <i>Journal of Heterocyclic Chemistry</i> (1980), 17(6), 1333-5.	(II)*	532	2.64

10

20

30

23 (HCl)	20			2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-アミンヒドロブロミド / <i>Journal of Heterocyclic Chemistry</i> (1980), 17(6) , 1333-5.	(I)	525	2.48
24 (TFA)	21			4-フルオロ-3-メトキシアニリン/ Apollo-Chem	(III)	449	2.22
25 (TFA)	21			3-アミノベンゾニトリル/ Aldrich	(III)	426	2.23
26 (TFA)	21			2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-アミンヒドロブロミド / <i>Journal of Heterocyclic Chemistry</i> (1980), 17(6) , 1333-5.	(III)	443	2.20
27 (HCl)	24			4-フルオロ-3-メトキシアニリン/ Apollo-Chem	(I)	475	2.26
28 (TFA)	24			3-アミノベンゾニトリル/ Aldrich	(III)	452	2.27
29 (TFA)	24			2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-アミンヒドロブロミド / <i>Journal of Heterocyclic Chemistry</i> (1980), 17(6) , 1333-5	(III)	469	2.24
30 (HCl)	24			3-フルオロアニリン/ Aldrich	(I)	445	2.31

10

20

30

40

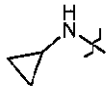
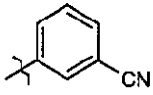

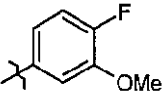
31 (TFA)	22			4-フルオロ-3-メトキシアニリン/ Apollo-Chem	(III)	431	2.35
32 (TFA)	22			2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-アミンヒドロブロミド/ <i>Journal of Heterocyclic Chemistry</i> (1980), 17(6), 1333-5	(III)	425	2.32
33 (TFA)	22			3-フルオロアニリン/ Aldrich	(III)	401	2.43
34 (HCl)	23			4-フルオロ-3-メトキシアニリン/ Apollo-Chem	(I)	445	2.51
35 (HCl)	23			3-アミノベンゾニトリル/ Aldrich	(I)	422	2.57
36 (HCl)	23			2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-アミンヒドロブロミド/ <i>Journal of Heterocyclic Chemistry</i> (1980), 17(6), 1333-5	(I)	439	2.49
37 (HCl)	23			3-フルオロアニリン/ Aldrich	(I)	415	2.62
38 (HCl)	16			3-アミノベンゾニトリル/ Aldrich	(I)	396	2.42
39 (TFA)	21			3-フルオロアニリン/ Aldrich	(III)	419	2.26

10

20

30

40

40 (TFA)	22			3-アミノベンゾニ トリル/ Aldrich	(III)	408	2.39
41 (TFA)	16			4-フルオロ-3-メト キシアニリン/ Apollo-Chem	(III)	419	2.37

10

【 0 2 1 5 】

(a) 塩形態：

HCl=塩酸塩

TFA=トリフルオロ酢酸

(b) 分離方法：

(I) 反応混合物からの直接的濾過による；この方法により分離される化合物は塩酸塩であると考えられる。

【 0 2 1 6 】

(II) 質量指向性系HPLC法 (Mass Directed HPLC Method) A；この方法により分離される化合物は、R¹基またはR³基が塩基性成分を含有していない限り、遊離塩基であり、好ましくは場合、蟻酸塩が形成され得ると考えられる。*生成物画分に2Mの塩酸水溶液を添加すると、示したHCl塩が形成される。

20

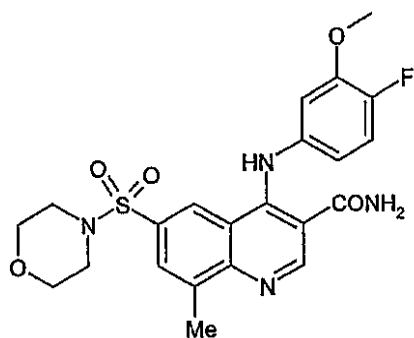
【 0 2 1 7 】

(III) 質量指向性HPLC法 B；この方法により分離される化合物は、トリフルオロ酢酸塩であると考えられる。

【 0 2 1 8 】

実施例 42. 4-{[4-フルオロ-3-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}-8-メチル-6-(4-モルホリニルスルホニル)-3-キノリンカルボキサミド

【 化 3 8 】



30

【 0 2 1 9 】

アセトニトリル (2ml) に中間体 28 (0.050g) を懸濁し、4-フルオロ-3-(メチルオキシ)アニリン (0.025g) (Aldrich から購入可能) を添加し、混合物を 80 で 16 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、窒素流下で溶媒を除去した。質量指向性 HPLC による精製によって、黄色油状物を得た。これを SPE カートリッジ (1g Varian Bond Elut、アミノプロピル固相) に注入し、メタノールで溶出し、黄色固体 (0.018g) として表題化合物を得た。

40

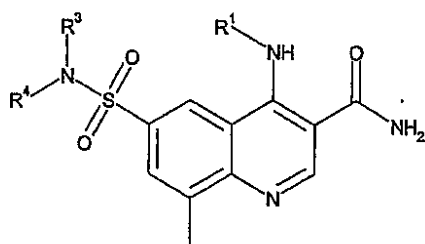
【 0 2 2 0 】

LC/MS Rt 2.58min m/z 475 [MH⁺].

【 0 2 2 1 】

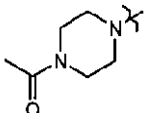
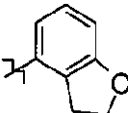
同様に、表に示した中間体番号から下記を調製した：

【化 3 9】



【表 5】

実施例 番号 (a)	中間体 番号	R³R⁴N-	R¹	アミン試薬 R¹NH₂/供給元	単離法 (b)	LC/MS Rt 分	LC/MS MH⁺
43	28			2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-アミンヒドロブロミド / <i>Journal of Heterocyclic Chemistry</i> (1980), 17(6), 1333-5	(1)	2.57	469
44	28			3-メチルアニリン/ Aldrich	(1)	2.56	441
45	28			3-フルオロアニリン/ Aldrich	(1)	2.68	445
46	28			3-シアノアニリン/ Aldrich	(1)	452	2.62
50 HCl	28			3-クロロアニリン/ Aldrich	(II)	461	2.83
51 HCl	28			1-メチル-1H-インダゾール-6-アミンヒドロクロリド/ <i>Synthetic Communications</i> (1996), 26(13), 2443-2447.	(II)	481	2.49
52	29			3-メチルアニリン/ Aldrich	(I)	482	2.44
53	29			4-フルオロ-3-メトキシアニリン/ Apollo-Chem	(I)	516	2.44

54	29			2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-アミンヒドロブロミド / <i>Journal of Heterocyclic Chemistry</i> (1980), 17(6), 1333-5	(I)	510	2.44
----	----	---	---	--	-----	-----	------

10

【0223】

(a) 塩形態：HCl=塩酸塩

(b) 分離方法

(1)：質量指向性HPLC法 A、続いてアミノプロピルSPEを行い、遊離塩基として生成物画分を得た。

【0224】

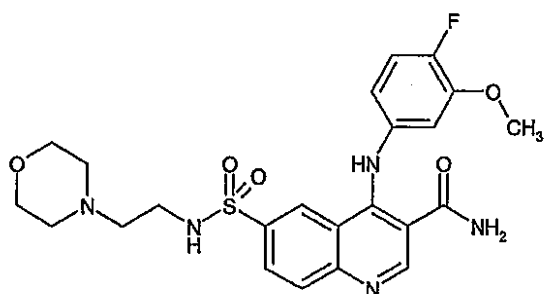
(II) 質量指向性HPLC法 A；生成物画分に塩酸を添加し、塩酸塩を生成させた。

【0225】

実施例47．4-([4-フルオロ-3-(メチルオキシ)フェニル]アミノ)-6-([2-(4-モルホリニル)エチル]アミノ)スルホニル)-3-キノリンカルボキサミドハイドロクロライド

20

【化40】



30

【0226】

エタノール(3ml)中の中間体30(0.021g)に4-フルオロ-3-メトキシアニリン(Apollo-Chem、0.0085g)を添加し、ピリジン塩酸塩(0.012g)を添加し、混合物を5時間加熱還流した。溶媒を蒸発させ、褐色ゴム状物(0.033g)を得、これを質量指向性分取HPLC(方法A)により精製した。生成物画分に2Nの塩酸(1ml)を添加し、溶媒を蒸発させて表題化合物(0.0067g)を得た。

【0227】

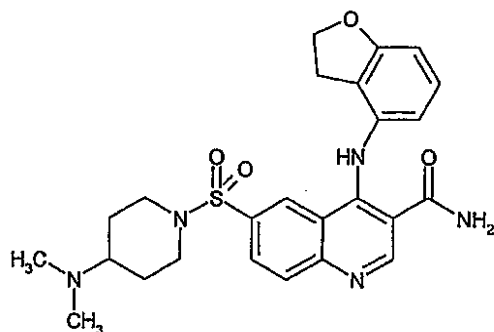
LC/MS Rt 1.91min m/z 504 [MH⁺].

【0228】

実施例48．4-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イルアミノ)-6-([4-(ジメチルアミノ)-1-ピペリジニル]スルホニル)-3-キノリンカルボキサミドハイドロクロライド

40

【化 4 1】



10

【 0 2 2 9 】

エタノール(3ml)中の中間体31(0.042g)に2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-アミン(Journal of Heterocyclic Chemistry (1980), 17(6), 1333-5, 0.016g)および濃塩酸(0.1ml)を加え、混合物を3時間加熱還流した。溶媒を蒸発させ、粗生成物(0.070g)を得、これを質量指向性HPLC(方法A)により精製した。生成物画分に2Nの塩酸(0.5ml)を添加し、溶媒を蒸発させ表題化合物(0.0041g)を得た。

【 0 2 3 0 】

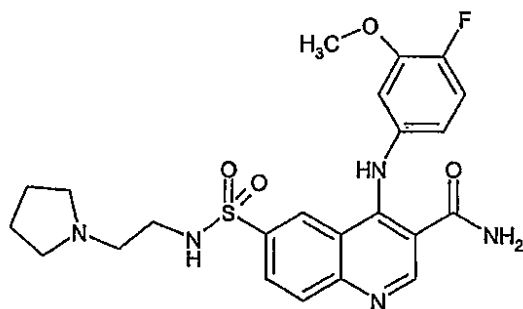
LC/MS Rt 1.89min m/z 496 [MH⁺].

【 0 2 3 1 】

(分取HPLC画分に塩酸を添加しなかったこと以外)同様に、中間体32および4-フルオロ-3-メトキシアニリン(Apollo-Chem)から以下を調製した：

実施例49. 4-{[4-フルオロ-3-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}-6-({[2-(1-ピロリジニル)エチル]アミノ}スルホニル)-3-キノリンカルボキサミドホルメート

【化 4 2】



30

【 0 2 3 2 】

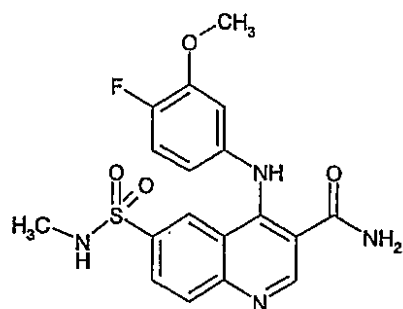
LC/MS Rt 1.79min m/z 488 [MH⁺].

【 0 2 3 3 】

実施例55. 4-{[4-フルオロ-3-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}-6-[(メチルアミノ)スルホニル]-3-キノリンカルボキサミドハイドロクロライド

40

【化 4 3】



10

【 0 2 3 4】

アセトニトリル (2ml) および *N,N*-ジメチルホルムアミド (1.5ml) に溶解した 中間体 33 (0.011g) の溶液に 4-フルオロ-3-メトキシアニリン (Apollo-Chem、0.007g) を加え、混合物を窒素下で攪拌しながら 80℃ で 18 時間加熱した。溶媒を蒸発させ褐色ゴム状物を得、これを質量指向性分取 HPLC (方法 A) により精製した；生成物画分に 2N の塩酸 (0.5ml) を添加し、溶媒を蒸発させ、浅黄色固体 (0.0058g) として 表題化合物 を得た。

【 0 2 3 5】

LC/MS Rt 2.17min m/z 405 [MH⁺].

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2004/010844

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/4706 C07D215/54 C07D405/12 C07D401/12 C07D401/14 C07D405/14 A61K31/4709 A61P29/00 A61P11/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D		
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, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97/44322 A (MONTANA JOHN GARY ; DYKE HAZEL JOAN (GB); CHIROSCIENCE LTD (GB)) 27 November 1997 (1997-11-27) claims	1-19
A	WO 02/20489 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO ; YU GUIXUE (US); BI YINGZHI (US); MACOR JOHN) 14 March 2002 (2002-03-14) page 27, line 8 - page 33, line 15; claims; examples 59-64	1-19
A	WO 02/092571 A (ASTRAZENECA AB ; LARSSON JOAKIM (SE); SJOE PETER (SE)) 21 November 2002 (2002-11-21) page 10, line 15 - page 11, line 12; claims; examples	1-19
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document, published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 January 2005		Date of mailing of the international search report 21/01/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gavrilu, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/010844**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 15 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP2004/010844

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9744322	A	27-11-1997	AU 722472 B2	03-08-2000
			AU 2905897 A	09-12-1997
			AU 722662 B2	10-08-2000
			AU 2905997 A	09-12-1997
			BR 9709015 A	03-08-1999
			BR 9709105 A	03-08-1999
			CA 2252501 A1	27-11-1997
			CA 2252531 A1	27-11-1997
			CN 1219168 A	09-06-1999
			CN 1219131 A	09-06-1999
			CZ 9803651 A3	17-03-1999
			EP 0952832 A1	03-11-1999
			EP 0912519 A1	06-05-1999
			WO 9744036 A1	27-11-1997
			WO 9744322 A1	27-11-1997
			IL 126557 A	12-09-2002
			JP 2000510865 T	22-08-2000
			JP 2000510866 T	22-08-2000
			NO 985376 A	19-11-1998
			NZ 332341 A	26-05-2000
			PL 329922 A1	26-04-1999
			RU 2170730 C2	20-07-2001
			SK 160598 A3	10-12-1999
			TR 9802385 T2	21-04-1999
			US 5834485 A	10-11-1998
			US 5804588 A	08-09-1998
			ZA 9704373 A	20-05-1998
			ZA 9704374 A	20-05-1998
WO 0220489	A	14-03-2002	AU 8516301 A	22-03-2002
			JP 2004527459 T	09-09-2004
			WO 0220489 A2	14-03-2002
			US 2003225128 A1	04-12-2003
			US 2002177587 A1	28-11-2002
WO 02092571	A	21-11-2002	BR 0209431 A	03-08-2004
			CA 2446717 A1	21-11-2002
			CZ 20033034 A3	16-06-2004
			EE 200300544 A	16-02-2004
			EP 1387830 A1	11-02-2004
			HU 0401339 A2	28-12-2004
			JP 2004533452 T	04-11-2004
			NZ 529302 A	27-08-2004
			WO 02092571 A1	21-11-2002
			SK 13712003 A3	05-10-2004
			US 2004248923 A1	09-12-2004

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K 31/4706 (2006.01)	A 6 1 K 31/4706	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 11/08 (2006.01)	A 6 1 P 11/08	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 27/16 (2006.01)	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 27/14 (2006.01)	A 6 1 P 27/14	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 11/16 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/16	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 9/08 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/08	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
	A 6 1 P 25/24	
	A 6 1 P 25/04	

(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, IT, 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, 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 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 エルドレッド, コリン, 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 キーリング, スティーブン, フィリップ
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 ルニス, クリストファー, ジェームズ
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 レッドファーン, トレーシー, ジェーン
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 レッドグレーヴ, アリソン, ジュディス
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 ウッドロー, マイケル
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

F ターム(参考) 4C031 NA05

4C063	AA01	BB09	CC22	CC26	CC34	CC76	CC78	DD14	EE01	
4C086	AA01	AA02	AA03	AA04	BC28	BC50	BC73	GA02	GA07	GA09
	GA12	MA01	MA04	NA14	ZA01	ZA08	ZA12	ZA15	ZA16	ZA33
	ZA34	ZA39	ZA51	ZA59	ZA60	ZA61	ZA66	ZA81	ZA89	ZA96
	ZB11	ZB13	ZB15	ZB26	ZC20					