

(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2009-519280

(P2009-519280A)

(43) 公表日 平成21年5月14日(2009.5.14)

(51) Int.Cl.

C07D 277/20 (2006.01)
C07D 277/48 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

F 1

C07D 277/48
A61K 31/426
A61K 31/427
C07D 417/12
A61P 29/00

テーマコード(参考)

4C033
4C063
4C086

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 30 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-544872 (P2008-544872)
(86) (22) 出願日 平成18年12月13日 (2006.12.13)
(85) 翻訳文提出日 平成20年8月14日 (2008.8.14)
(86) 國際出願番号 PCT/EP2006/012018
(87) 國際公開番号 WO2007/068473
(87) 國際公開日 平成19年6月21日 (2007.6.21)
(31) 優先権主張番号 0525671.4
(32) 優先日 平成17年12月16日 (2005.12.16)
(33) 優先権主張国 英国(GB)

(71) 出願人 597011463
ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
スイス国、4056 バーゼル、リヒトシ
ュトラーセ 35
(74) 代理人 100081422
弁理士 田中 光雄
(74) 代理人 100101454
弁理士 山田 卓二
(74) 代理人 100067035
弁理士 岩崎 光隆
(74) 代理人 100062144
弁理士 青山 葉

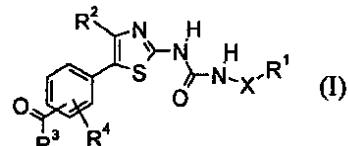
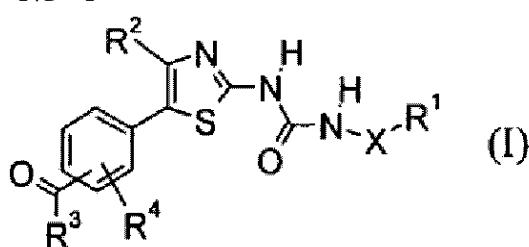
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】有機化合物

(57) 【要約】

遊離または塩形の式(I)

【化1】



[式中、R¹、R²、R³、R⁴およびXは明細書に記載の意味を有する]

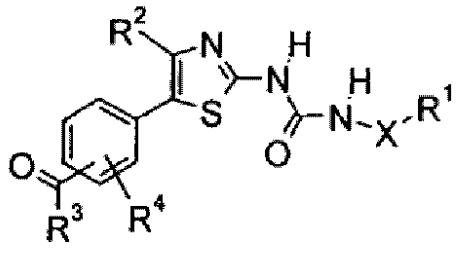
の化合物は、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼが仲介する疾患の処置に有用である。本化合物を含む医薬組成物および本化合物の製造方法も記載する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

遊離形または塩形の、式(I)

【化 1】



10

〔式中、

R¹はC₁ - C₆ - アルキルアミノカルボニルであり、ここで、該アルキルは、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシルまたはC₁ - C₆ - アルコキシ基で置換されていてよく、またはR¹は酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される1個以上の環ヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ芳香環であり、該環は、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシル、C₁ - C₆ - アルキルまたはC₁ - C₆ - アルコキシ基で置換されていてよく、ここで、該アルキルおよびアルコキシは、所望によりさらに1個以上のハロ、ヒドロキシルまたはC₁ - C₆ - アルコキシ基で置換されていてよく；

20

R²はC₁ - C₃ - アルキルであり；

R³はC₁ - C₆ - アルキル、C₃ - C₆ - シクロアルキル、-NR⁵R⁶または-OR⁷であり、ここで、該アルキルおよびシクロアルキル基は、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシルまたはC₁ - C₆ - アルコキシ基で置換されていてよく、そして該シクロアルキル基は、所望によりさらにC₁ - C₆ - アルキルで置換されていてよく；

R⁴は、ハロ、C₁ - C₆ - アルキル、ヒドロキシルまたはC₁ - C₆ - アルコキシから独立して選択される1個以上の所望のフェニル置換基であり、ここで、該アルキルおよびアルコキシ基は、所望によりさらに1個以上のハロ、ヒドロキシルおよびC₁ - C₆ - アルコキシ基で置換されていてよく；またはR³およびR⁴は、一緒にになって縮合5 - 7員シクロアルカノン環を形成し；

30

R⁵およびR⁶は、独立して水素、C₁ - C₆ - アルキル、C₃ - C₆ - シクロアルキル、ヒドロキシルまたはC₁ - C₆ - アルコキシであり、ここで、アルキル、アルコキシおよびシクロアルキル基は、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシルまたはC₁ - C₆ - アルコキシ基で置換されていてよく、そしてシクロアルキル基は、所望によりさらにC₁ - C₆ - アルキルで置換されていてよく；

R⁷は水素、C₁ - C₆ - アルキルまたはC₃ - C₆ - シクロアルキルであり、ここで、該アルキルおよびシクロアルキル基は、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシルまたはC₁ - C₆ - アルコキシ基で置換されていてよく、そしてシクロアルキル基は、所望によりさらにC₁ - C₆ - アルキルで置換されていてよく；

30

Xは-CH₂-C(R⁸)R⁹であり；

40

R⁸およびR⁹は、独立して水素、ハロ、ヒドロキシおよびC₁ - C₆ - アルキルから選択され、ここで、該アルキル基は、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシルまたはC₁ - C₆ - アルコキシ基で置換されていてよく；そして基C(O)R³はフェニル環の3位または4位に位置する。〕の化合物。

40

【請求項 2】

基C(O)R³がフェニル環の4位に位置する、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

R¹が、所望により1 ~ 3個のフルオロで置換されていてよいC₁ - C₆ - アルキルアミノカルボニルである、請求項1または2に記載の化合物。

50

【請求項 4】

R¹ が所望により置換されていてよいイミダゾール-4-イル、2H-テトラゾール-5-イルまたはオキサゾール-2-イルである、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項 5】

R² がメチルである、請求項1から4のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6】

R³ がメチル、エチル、シクロプロピル、メチルアミノ、エチルアミノ、シクロプロピルアミノ、ヒドロキシルまたはメトキシである、請求項1から5のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7】

X がエチレンである、請求項1から6のいずれかに記載の化合物。

【請求項 8】

以下から選択される、式(I)の化合物：

3 - { 3 - [5 - (4 - アセチルフェニル) - 4 - メチルチアゾール - 2 - イル] - ウレイド)
- N - t e r t - プチルプロピオンアミド ;
3 - { 3 - [5 - (4 - アセチルフェニル) - 4 - メチルチアゾール - 2 - イル] - ウレイド }
- N - (2 - フルオロエチル) - プロピオンアミド ;
3 - { 3 - [5 - (4 - アセチルフェニル) - 4 - メチルチアゾール - 2 - イル] - ウレイド)
- N - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - プロピオンアミド ;
3 - { 3 - [5 - (4 - アセチルフェニル) - 4 - メチルチアゾール - 2 - イル] - ウレイド)
- N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) プロピオンアミド ;
1 - [5 - (4 - アセチルフェニル) - 4 - メチルチアゾール - 2 - イル] - 3 - { 2 - [1 -
(2 - フルオロエチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] エチル } - ウレア ;
1 - [5 - (4 - アセチルフェニル) - 4 - メチルチアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (1 -
イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - ウレア ;
N - t e r t - プチル - 3 - { 3 - [4 - メチル - 5 - (4 - プロピオニルフェニル) - チア
ゾール - 2 - イル] - ウレイド } - プロピオンアミド ;
N - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 3 - { 3 - [4 - メチル - 5 - (4 - プロピオニルフェニル) - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド } - プロピオンアミド ;
1 - { 2 - [1 - (2 - フルオロエチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - エチル } - 3 -
[4 - メチル - 5 - (4 - プロピオニルフェニル) - チアゾール - 2 - イル] - ウレア ;
3 - { 3 - [5 - (4 - アセチル - 3 - フルオロフェニル) - 4 - メチルチアゾール - 2 - イ
ル] - ウレイド } - N - t e r t - プチル - プロピオンアミド ;
3 - { 3 - [5 - (4 - アセチル - 3 - フルオロフェニル) - 4 - メチルチアゾール - 2 - イ
ル] - ウレイド } - N - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - プロピオンアミド ;
1 - [5 - (4 - アセチル - 3 - フルオロフェニル) - 4 - メチルチアゾール - 2 - イル] -
3 - [2 - (1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - ウレア ;
N - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 3 - { 3 - [4 - メチル - 5 - (1 - オキソ - インダン -
5 - イル) - チアゾール - 2 - イル] - ウレイド } - プロピオンアミド ;
1 - { 2 - [1 - (2 - フルオロエチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - エチル } - 3 -
[4 - メチル - 5 - (1 - オキソ - インダン - 5 - イル) - チアゾール - 2 - イル] - ウレア
;
1 - [2 - (1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - 3 - [4 - メ
チル - 5 - (1 - オキソ - インダン - 5 - イル) - チアゾール - 2 - イル] - ウレア ;
N - t e r t - プチル - 3 - { 3 - [5 - (4 - シクロプロパンカルボニルフェニル) - 4 -
メチルチアゾール - 2 - イル] - ウレイド } - プロピオンアミド ;
3 - { 3 - [5 - (4 - シクロプロパンカルボニルフェニル) - 4 - メチルチアゾール - 2 -
イル] - ウレイド } - N - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - プロピオンアミド ;
1 - [5 - (4 - シクロプロパンカルボニルフェニル) - 4 - メチルチアゾール - 2 - イル]
- 3 - [2 - (1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - ウレア ;

10

20

30

40

50

1 - [5 - (4 - シクロプロパンカルボニルフェニル) - 4 - メチルチアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (1 - エチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - ウレア ; 1 - [5 - (4 - シクロプロパンカルボニルフェニル) - 4 - メチルチアゾール - 2 - イル] - 3 - { 2 - [1 - (2 - フルオロエチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - エチル} - ウレア ; 1 - [5 - (4 - シクロプロパンカルボニルフェニル) - 4 - メチルチアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (2 - エチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - エチル] - ウレア ; 1 - [5 - (4 - シクロプロパンカルボニルフェニル) - 4 - メチルチアゾール - 2 - イル] - 3 - [2 - (5 - エチルオキサゾール - 2 - イル) - エチル] - ウレア ; 4 - { 2 - [3 - (2 - t e r t - プチルカルバモイルエチル) - ウレイド] - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル} - N - イソプロピル - ベンズアミド ; 4 - (2 - { 3 - [2 - (2 - フルオロエチルカルバモイル) - エチル] - ウレイド) - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル} - N - イソプロピルベンズアミド ; 4 - (2 - { 3 - [2 - (2 , 2 - ジフルオロエチルカルバモイル) - エチル] - ウレイド} - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル} - N - イソプロピルベンズアミド ; N - イソプロピル - 4 - (4 - メチル - 2 - { 3 - [2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルカルバモイル) - エチル] - ウレイド} - チアゾール - 5 - イル - ベンズアミド ; 4 - { 2 - [3 - (2 - t e r t - プチルカルバモイルエチル) - ウレイド] - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル} - N - シクロプロピルベンズアミド ; N - シクロプロピル - 4 - (2 - { 3 - [2 - (2 , 2 - ジフルオロエチルカルバモイル) - エチル - ウレイド} - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンズアミド ; N - シクロプロピル - 4 - (2 - { 3 - [2 - (2 - フルオロエチルカルバモイル) - エチル] - ウレイド} - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - ベンズアミド ; N - シクロプロピル - 4 - (4 - メチル - 2 - { 3 - [2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルカルバモイル) - エチル] - ウレイド) - チアゾール - 5 - イル) - ベンズアミド ; 4 - { 2 - [3 - (2 - t e r t - プチルカルバモイルエチル) - ウレイド] - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル} - N - メチル - ベンズアミド ; 4 - (2 - { 3 - [2 - (2 , 2 - ジフルオロエチルカルバモイル) - エチル] - ウレイド} - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル} - N - メチルベンズアミド ; N - シクロプロピル - 3 - (2 - { 3 - [2 - (2 , 2 - ジフルオロエチルカルバモイル) - エチル] - ウレイド} - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - ベンズアミド ; N - シクロプロピル - 3 - [2 - (3 - { 2 - [1 - (2 - フルオロエチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - エチル) - ウレイド} - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル] - ベンズアミド ; 4 - (2 - { 3 - [2 - (2 , 2 - ジフルオロエチルカルバモイル) - エチル] - ウレイド) - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 安息香酸メチルエステル ; 4 - (2 - { 3 - [2 - (1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - ウレイド} - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 安息香酸メチルエステル ; 4 - [2 - (3 - { 2 - [1 - (2 - フルオロエチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - エチル) - ウレイド} - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル] - 安息香酸メチルエステル ; 4 - (2 - { 3 - [2 - (2 , 2 - ジフルオロエチルカルバモイル) - エチル] - ウレイド) - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 安息香酸エチルエステル ; 4 - [2 - (3 - { 2 - [1 - (2 - フルオロエチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - エチル} - ウレイド) - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル] - 安息香酸エチルエステル ; 4 - (2 - { 3 - [2 - (2 , 2 - ジフルオロエチルカルバモイル) - エチル] - ウレイド) - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 安息香酸 ; 4 - (2 - { 3 - [2 - (1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - ウレイド} - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 安息香酸 ; 4 - [2 - (3 - { 2 - [1 - (2 - フルオロエチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - エチル} - ウレイド) - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル] - 安息香酸 ; 4 - { 2 - [3 - (2 - t e r t - プチルカルバモイルエチル) - ウレイド] - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル} - 安息香酸 ;

アゾール - 5 - イル) - N - メトキシ - N - メチルベンズアミド ;
 4 - [2 - { 3 - [2 - (1 - イソプロピル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - ウ
 レイド} - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - N - メトキシ - N - メチル - ベンズアミド
 ; および

4 - [2 - (3 - { 2 - [1 - (2 - フルオロエチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル] - エ
 チル} - ウレイド) - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル] - N - メトキシ - N - メチル - ベ
 ンズアミド。

【請求項 9】

請求項 1 - 8 のいずれかに記載の化合物および適当な医薬的に許容される賦形剤を含む
 10 医薬組成物。

【請求項 10】

炎症性または閉塞性気道疾患の処置のための、請求項 1 から 8 のいずれかに記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

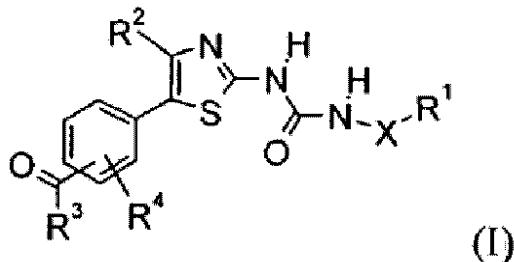
本発明は、有機化合物、それらの製造および医薬としてのそれらの使用に関する。

【発明の開示】

【0002】

第一の局面において、本発明は、遊離または塩形の、式(I)

【化1】



〔式中、

R¹ は C₁ - C₆ - アルキルアミノカルボニルであり、ここで、アルキルは、所望により 1 個以上のハロ、ヒドロキシルまたは C₁ - C₆ - アルコキシ基で置換されていてよく、または R¹ は、酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される 1 個以上の環ヘテロ原子を有する 5 または 6 員ヘテロ芳香環であり、該環は、所望により 1 個以上のハロ、ヒドロキシル、C₁ - C₆ - アルキルまたは C₁ - C₆ - アルコキシ基で置換されていてよく、ここで、該アルキルおよびアルコキシは、所望によりさらに 1 個以上のハロ、ヒドロキシルまたは C₁ - C₆ - アルコキシ基で置換されていてよく；

R² は C₁ - C₃ - アルキルであり；

R³ は C₁ - C₆ - アルキル、C₃ - C₆ - シクロアルキル、-NR⁵R⁶ または -OR⁷ であり、ここで、該アルキルおよびシクロアルキル基は、所望により 1 個以上のハロ、ヒドロキシルまたは C₁ - C₆ - アルコキシ基で置換されていてよく、そして該シクロアルキル基は、所望によりさらに C₁ - C₆ - アルキルで置換されていてよく；

R⁴ は、ハロ、C₁ - C₆ - アルキル、ヒドロキシルまたは C₁ - C₆ - アルコキシから独立して選択される 1 個以上の所望のフェニル置換基であり、ここで、該アルキルおよびアルコキシ基は、所望によりさらに 1 個以上のハロ、ヒドロキシルおよび C₁ - C₆ - アルコキシ基で置換されていてよく；または R³ および R⁴ は、一緒になって縮合 5 - 7 員シクロアルカノン環を形成し；

R⁵ および R⁶ は独立して水素、C₁ - C₆ - アルキル、C₃ - C₆ - シクロアルキル、ヒドロキシルまたは C₁ - C₆ - アルコキシであり、ここで、該アルキル、アルコキシおよびシクロアルキル基は、所望により 1 個以上のハロ、ヒドロキシルまたは C₁ - C₆ -

10

20

30

40

50

アルコキシ基で置換されていてよく、そして該シクロアルキル基は、所望によりさらにC₁ - C₆ - アルキルで置換されていてよく；

R⁷は、水素、C₁ - C₆ - アルキルまたはC₃ - C₆ - シクロアルキルであり、ここで、該アルキルおよびシクロアルキル基は、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシルまたはC₁ - C₆ - アルコキシ基で置換されていてよく、そして該シクロアルキル基は、所望によりさらにC₁ - C₆ - アルキルで置換されていてよく；

Xは-C₁H₂-C(R⁸)R⁹であり；

R⁸およびR⁹は、独立して水素、ハロ、ヒドロキシおよびC₁ - C₆ - アルキルから選択され、ここで、該アルキル基は、所望により1個以上のハロ、ヒドロキシルまたはC₁ - C₆ - アルコキシ基で置換されていてよく；そして

基C(O)R³はフェニル環の3位または4位に位置する。】
の化合物を提供する。

【0003】

本明細書中の用語は、以下の意味を有する：

“C₁ - C₆ - アルキル”は、1～6個の炭素を含む直線状または分枝アルキル基を意味し、それは、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、直線状または分枝ペンチル、直線状または分枝ヘキシルであり得る。

【0004】

“C₃ - C₆ - シクロアルキル”は、3～6環炭素原子を有する完全に飽和された炭素環式環、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルのような单環式基を意味する。

【0005】

“C₁ - C₆ - アルコキシ”は、Oに結合した直線状または分枝アルキル鎖を意味し、それは、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、直線状または分枝ペントキシ、直線状または分枝ヘキシルオキシであり得る。

【0006】

“C₁ - C₆ - アルキルカルボニル”、“C₁ - C₈ - アルコキカルボニル”および“C₁ - C₈ - ハロアルキルカルボニル”は、各々炭素原子でカルボニル基に結合した、上記で定義のC₁ - C₈ - アルキル、C₁ - C₈ - アルコキシまたはC₁ - C₈ - ハロアルキルを意味する。

【0007】

ここで使用する“窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される1個以上の環ヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ芳香環”は、例えば、フラン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、イソトリアゾール、テトラゾール、チアジアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、ピリジン、オキサゾール、イソオキサゾール、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、トリアジンまたはチアゾールであり得る。

【0008】

本明細書および添付の特許請求の範囲を通して、文脈から他の解釈が必要ではない限り、用語“含む”またはその変形“含み”もしくは“含んで”は、記載の整数もしくは工程または整数もしくは工程の群を包含することを意図するが、全ての他の整数もしくは工程または整数もしくは工程の群を除外するものではないことは理解すべきである。

【0009】

式(I)によって、本発明の以下の適當な、好ましい、より好ましいまたは最も好ましい局面が独立して、集合的にまたは任意の組合せで包含され得る。

【0010】

好ましくは、基C(O)R³はフェニル環の4位に位置する。

R¹が所望により置換されていてよいC₁ - C₆ - アルキルアミノカルボニルであるとき、該アルキルは適當には、所望により1個以上、好ましくは1個から3個の、ハロ、適

当にはフルオロで置換されていてよいエチルまたは *tert* - ブチルである。R¹ が C₁ - C₆ - アルキルアミノカルボニルであるとき、R¹ は、最も適当には *tert* - ブチル - 、2 - フルオロエチル - 2,2 - ジフルオロエチル - または 2,2,2 - トリフルオロエチル - アミノカルボニルである。

【0011】

R¹ が所望により置換されていてよい酸素、窒素および硫黄から成る群から選択される1個以上の環ヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ芳香環であるとき、R¹ は、適当には所望により置換されていてよいイミダゾリル、例えばイミダゾ - 4 - イル、テトラゾリル、例えば 2H - テトラゾール - 5 - イルまたはオキサゾリル、例えばオキサゾール - 2 - イルであり、ここで、所望の置換基は、適当には C₁ - C₆ - アルキル、例えばエチルまたはイソプロピルであり、ここで、該アルキルは適当には所望によりハロ、例えばフルオロで置換されていてよい。R¹ が所望により置換されていてよい5または6員ヘテロ芳香環であるとき、R¹ は、好ましくはエチル、イソプロピルまたは2 - フルオロエチルで置換されているイミダゾ - 4 - イル、2H - テトラゾール - 5 - イルまたはオキサゾール - 2 - イルである。

10

【0012】

R² は好ましくはメチルである。

R³ が - N R⁵ R⁶ であるとき、適当には R⁵ は水素または C₁ - C₆ - アルキル、例えばメチルであり、そして R⁶ は C₁ - C₆ - アルキル、例えばメチルまたはイソプロピル、C₃ - C₆ - シクロアルキル、例えばシクロプロピル、または C₁ - C₆ - アルコキシ、例えばメトキシである。

20

R³ が - O R⁷ であるとき、R⁷ は適当には水素または C₁ - C₆ - アルキル、例えばメチル、エチルである。

20

【0013】

R³ は、適当には C₁ - C₆ - アルキル、例えばメチルまたはエチル、C₃ - C₆ - シクロアルキル、例えばシクロプロピル、- N R⁵ R⁶、例えばメチルアミノ、エチルアミノまたはシクロプロピルアミノ、または - O R⁷、例えばヒドロキシルまたはメトキシである。R³ は好ましくは C₁ - C₆ - アルキルである。

フェニルがさらに置換されているとき、R⁴ は、適当には単独の置換基、より適当にはフェニル 3 - 置換基である。R⁴ は、適当にはハロ、例えばフルオロであり、好ましくは 3 位にある。

30

【0014】

R³ および R⁴ が一体となって縮合 5 - 7 員シクロアルカノン(akanone)環を形成するとき、フェニルと共に形成される該二環式環は適当には 1 - オキソ - インダン - 5 - イル基である。

X は好ましくはエチレンであり、すなわち R⁸ および R⁹ は水素である。

【0015】

式(I)により示される多くの化合物は、酸付加塩、特に薬学的に許容される酸付加塩を形成できる。式(I)の化合物の薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸、例えば、ハロゲン化水素酸、例えばフッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸またはヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸；および有機酸、例えば脂肪族モノカルボン酸、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸および酪酸、脂肪族ヒドロキシ酸、例えば乳酸、クエン酸、酒石酸またはリンゴ酸、ジカルボン酸、例えばマレイン酸またはコハク酸、芳香族性カルボン酸、例えば安息香酸、p - クロロ安息香酸、ジフェニル酢酸またはトリフェニル酢酸、芳香族性ヒドロキシ酸、例えば o - ヒドロキシ安息香酸、p - ヒドロキシ安息香酸、1 - ヒドロキシナフタレン 2 - カルボン酸または 3 - ヒドロキシナフタレン - 2 - カルボン酸、およびスルホン酸、例えばメタンスルホン酸またはベンゼンスルホン酸のものを含む。これらの塩は、式(I)の化合物から既知の塩形成法により製造できる。

40

【0016】

酸性基、例えばカルボキシル基を含む式(I)の化合物もまた塩基、特に薬学的に許容さ

50

れる塩基、例えば当分野で既知のものと塩を形成できる；適当なこのような塩は、金属塩、特にアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウムまたはカルシウム塩、またはアンモニアまたは薬学的に許容される有機アミンまたはヘテロ環式塩基、例えばエタノールアミン、ベンジルアミンまたはピリジンとの塩を含む。これらの塩は、式(I)の化合物から既知の塩形成法により製造できる。

【0017】

不斉炭素原子が存在する化合物において、該化合物は個々の光学活性異性体形で、またはそれらの混合物、例えばラセミまたはジアステレオマー混合物として存在する。本発明は、個々の光学活性RおよびS異性体ならびにそれらの混合物、例えばラセミまたはジアステレオマー混合物を含む。

10

【0018】

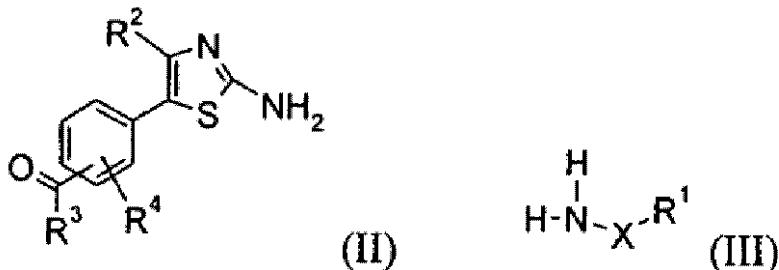
具体的な好ましい式(I)の化合物は後記の実施例に記載する。

本発明は、他の局面において、遊離または塩形の式(I)の化合物の製造方法を提供する。

【0019】

最初の方法(A)によって、式(I)の化合物は、式(II)の化合物と式(III)の化合物の反応を

【化2】



20

カルボニルジイミダゾールを用いて行なうことにより製造できる。

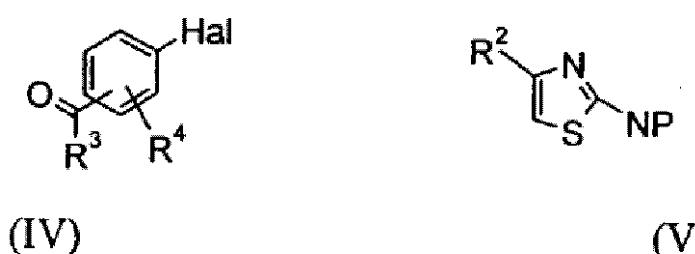
【0020】

式(II)の化合物は、WO05/21519に記載の通り製造できる。

30

式(II)の化合物は、また式(IV)および(V)

【化3】



30

〔式中、Pは適当な窒素保護基、例えばアセチルである。〕

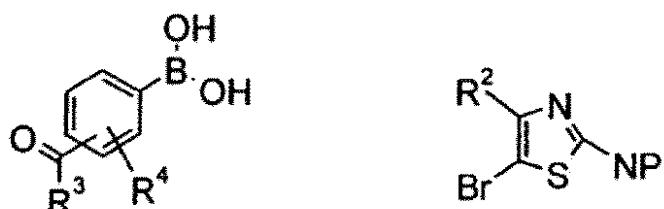
40

の化合物の反応を、パラジウム触媒、例えばPd(t-Bu)₃を用いて、例えば炭酸セシウムのような塩基の存在下、適当な溶媒中、例えばジメチルホルムアミド中、高温で反応させ、続いて標準条件下で保護基Pを除去することにより製造できる。

【0021】

式(II)の化合物はまた式(VI)および(VII)

【化4】



(VI)

(VII)

10

[式中、Pは、例えばベンズヒドリリデンを形成するような、適当な窒素保護基である。]

を、パラジウム触媒、例えばテトラキス(terakis)トリフェニルホスフィンパラジウム(0)を用いて、塩基、例えば炭酸セシウムの存在下、適当な溶媒、例えばジオキサン／水中、高温で反応させ、続いて標準条件下で保護基Pを除去することにより製造できる。

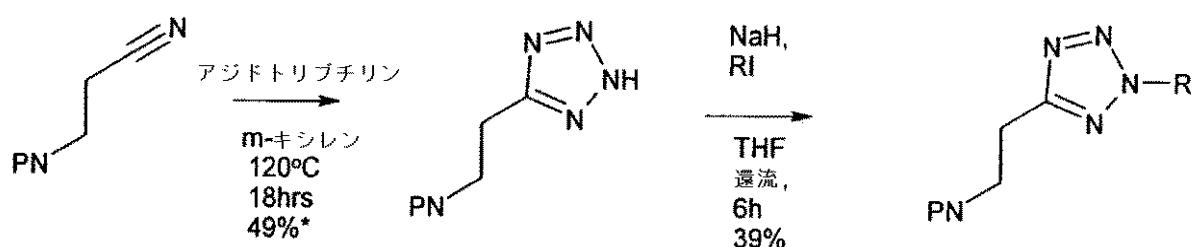
【0022】

式(III)の化合物はWO 05 / 21519に記載の方法により製造できる。

Xがエチレンであり、そしてR¹が置換テトラゾリルである式(III)の化合物は、以下のスキーム1(ここで、Rは、適当には式(I)に従う置換基であり、そしてPは適当なN-保護基、例えばt-Bocである)：

【化5】

スキーム1



20

30

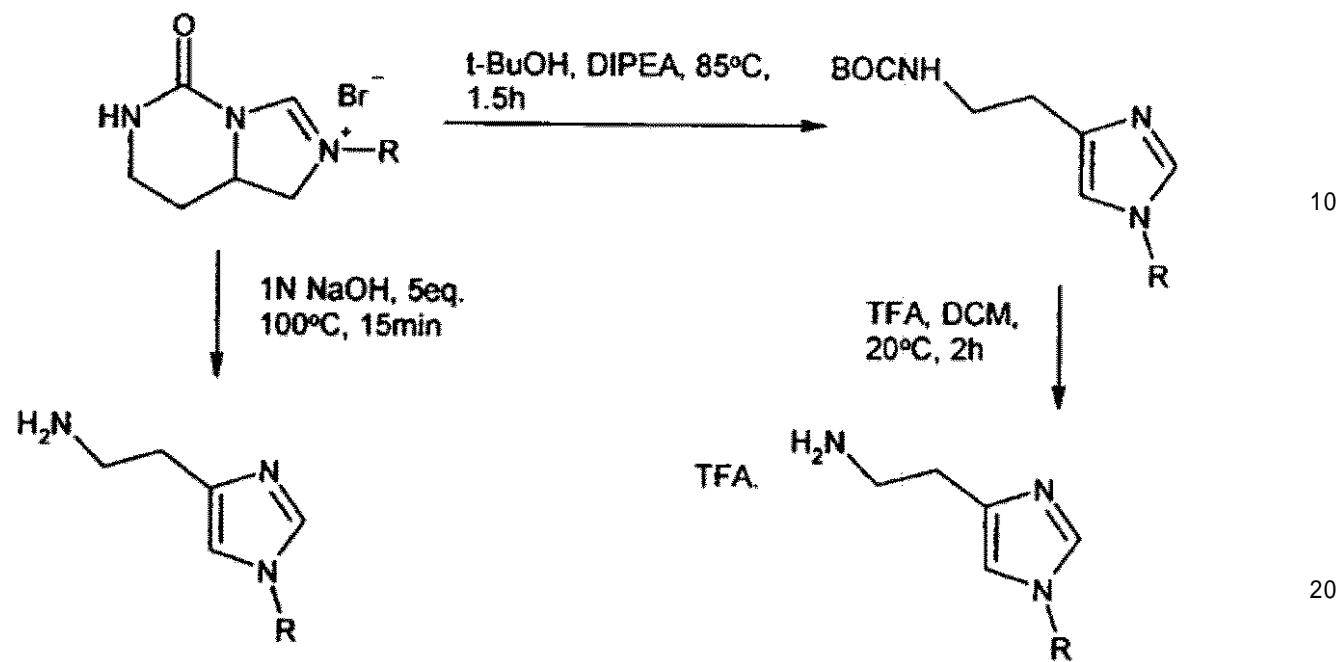
に記載の方法、続く標準条件下でのN保護基の除去により製造できる。

【0023】

Xがエチレンであり、そしてR¹が1-置換イミダゾリルである式(III)の化合物は、WO 05 / 21519に記載の方法により製造でき、またはスキーム2(ここで、Rは式(I)に記載の通りの適当な置換基である)：

【化6】

スキーム2



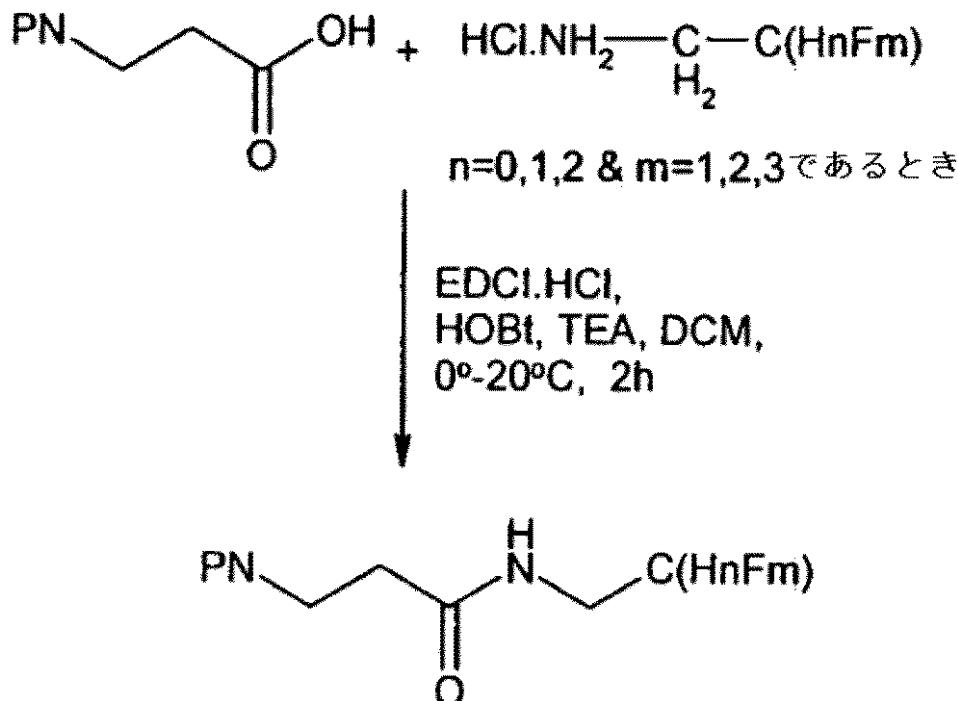
に記載の方法により、製造できる。

【0024】

Xがエチレンであり、そしてR¹が1個以上のフルオロ基により置換されているC₁ - C₆ - アルキルアミノカルボニルである式(III)の化合物は、以下のスキーム3(ここで、Pは適当なN - 保護基、例えばt - Bocである) :

【化7】

スキーム3



に記載の方法、続く標準条件下でのN保護基の除去により製造できる。

【0025】

式(I)の化合物を、当分野で既知の方法により、他の式(I)の化合物の製造に、例えばR³がNH₂またはOHである化合物の誘導体化に使用できることは理解されよう。

【0026】

式(IV)、(V)、(VI)および(VII)の化合物は既知であるか、後記にまたは文献に記載の方法によりおよび/または当業者に既知の方法により製造できる。

【0027】

遊離形の式(I)の化合物は、慣用法で塩形に変換でき、逆もそうである。遊離または塩形の化合物は、水和物の形でまたは結晶化に使用した溶媒を含む溶媒和物の形で得ることができる。式(I)の化合物は、慣用法で反応混合物から回収し、精製できる。異性体、例えばエナンチオマーは、慣用法で、例えば分別結晶または対応して不斉に置換された、例えば光学活性、出発物質からの不斉合成により得ることができる。

【0028】

式(I)の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩(以後、代替的に“本発明の薬剤”と呼ぶ)は、医薬として有用である。特に、それらはリン酸化シグナル伝達産物の酸性を担うホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(Pi3キナーゼ)酵素、とりわけガンマアイソフォーム(p110 γ)の阻害を示す。式(I)の化合物の阻害特性は、以下の方法により証明できる:

【0029】

GSTに融合したPI3Kの種々のフラグメントを発現するバキュロウイルスは、以前にStoyanova, S., Bulgarelli-Leva, G., Kirsch, C., Hanck, T., Klinger, R., Wetzker, R., Wymann, M.P. (1997)の「リピドおよびGタンパク質共役PI3-キナーゼgのタンパク質キナーゼ活性:構造-活性分析およびワートマニンとの相互作用」に記載されている。Biochem. J., 324:489。ヒトPI3Kの残基38-1102をトランスクレーター-pAcG2T(Pharmingen)のBamH1およびEcoR1部位にサブクローン化し、PI3Kの最初の37残基を欠くGST-PI3Kを製造する。組み換えタンパ

10

20

30

40

50

ク質を発現するために、Sf9 (*Spodoptera frugiperda* 9) 昆虫細胞を、血清含有TNM F H 培地(Sigma)中、 3×10^5 および 3×10^6 細胞 / ml の密度で慣習的に維持する。Sf9 細胞を、 2×10^6 の密度で、ヒトGST-P13K 34バキュロウイルスに、1の感染効率(m.o.i.)で72時間感染させる。感染させた細胞を、1400gで4分、4で遠心により回収し、細胞ペレットを-80で凍結させる。Sf9 およびSf21細胞は、同等に良好に機能する。Sf9 細胞(1×10^9)を100ml冷(4)溶解緩衝液(50mM Tris-HCl pH7.5、1% Triton X-100、150mM NaCl、1mM NaF、2mM DTT およびプロテアーゼ阻害剤)に再懸濁する。細胞を氷上で30分インキュベートし、次いで15000gで20分、4で遠心する。上清サンプルの精製を、4で、グルタチオンに結合したセファロース^{T M}アガロースゲルビーズ(Amersham Pharmacia Biotechから)を使用した親和性クロマトグラフィーにより行う。50:1の細胞融解物/GST樹脂比率を使用する。GST樹脂を、最初に予め灌いでエタノール防腐剤を除去し、次いで溶解緩衝液で平衡化する。細胞融解物(上清)を添加し(通常、50mlチューブで、1ml GST樹脂に対して50ml融解物)、4で2-3時間ミキサー上で穏やかに回転させる。未結合フロースルーサンプルを、DENLEY^{T M}遠心機を使用した1000gで5分、4で遠心により回収する。結合物質を含む1ml GST樹脂を、その後の洗浄および溶出工程のために15ml FALCON^{T M}遠心機チューブに移す。最初に、一連の3サイクルの洗浄(穏やかな倒置により混合)を、15ml氷冷洗浄緩衝液A(50mM Tris-HCl pH7.5、1% Triton X-100、2mM DTT)で行い、各間に1000gで5分、4の遠心を行う。最終の1回の洗浄を15ml氷冷洗浄緩衝液B(50mM Tris-HCl pH7.5、2mM DTT)で行い、次いで1000gで5分、4で遠心する。洗浄したGST樹脂を、最後に4サイクルの1ml氷冷溶出緩衝液(50mM Tris-HCl pH7.5、10mM 還元グルタチオン、2mM DTT、150mM NaCl、1mM NaF、50%エチレングリコールおよびプロテアーゼ阻害剤)で溶出させ、各間に1000gで5分、4で遠心を行う。サンプルを等分し、-20で貯蔵する。

【0030】

アデノシントリホスフェートの末端ホスフェートのホスファチジルイノシトールへの伝達を測定するインピトロキナーゼアッセイを確立した。本キナーゼは、シンチレーション近接アッセイのように白色96ウェルマイクロタイタープレートで行う。各ウェルは、5%ジメチルスルホキシド中の $10 \mu\text{l}$ 試験化合物および $20 \mu\text{l}$ アッセイ混合物(40mM Tris、200mM NaCl、2mM エチレングリコール-アミノエチル-四酢酸(EGTA)、 $15 \mu\text{g/ml}$ ホスファチジルイノシトール、 $12.5 \mu\text{M}$ アデノシントリホスフェート(ATP)、25mM MgCl₂、 $0.1 \mu\text{Ci}$ [³³P]ATP)を含む。反応を、 $20 \mu\text{l}$ の酵素混合物(40mM Tris、200mM NaCl、組み換えGST-p110 含有2mM EGTA)の添加により開始する。プレートを、室温で60分インキュベートし、 $150 \mu\text{l}$ のWGAビーズ停止溶液(40mM Tris、200mM NaCl、2mM EGTA、1.3mM エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、 $2.6 \mu\text{M}$ ATP および0.5mgの小麦胚芽アグルチニン-SPAビーズ(Amersham Biosciences)を各ウェルに添加することにより反応を停止させる。プレートを密封し、室温で60分インキュベートし、1200rpmで遠心し、次いでシンチレーションカウンターを使用して1分間計測する。総活性を、 $10 \mu\text{l}$ の5%ジメチルスルホキシド(DMSO)の添加により決定し、非特異的活性を、試験化合物の代わりに $10 \mu\text{l}$ 50mM EDTAを添加することにより決定する。

【0031】

後記の実施例の化合物は、上記アッセイにおいて $0.75 \mu\text{M}$ 未満のIC₅₀値を有する。例えば実施例1、5および27の化合物は、各々 0.1 、 0.11 および $0.09 \mu\text{M}$ のIC₅₀を有する。

【0032】

それらのホスファチジルイノシトール3-キナーゼ酵素の阻害を考慮して、遊離または

10

20

30

40

50

薬学的に許容される塩形の式(I)の化合物(以後、代替的に“本発明の薬剤”と呼ぶ)は、P i 3 キナーゼ酵素の活性化が仲介する状態、特に炎症性またはアレルギー性状態の処置に有用である。本発明に従う処置は、対症的または予防的であり得る。

【0033】

従って、“本発明の薬剤”は、炎症性または閉塞性気道疾患の処置に有用であり、例えば、組織損傷、気道炎症、気管支反応性亢進、リモデリングまたは疾患進行の低下をもたらす。本発明が適応可能な炎症性または閉塞性気道疾患は、如何なるタイプまたは原因であれ、内因性(非アレルギー性)喘息および外因性(アレルギー性)喘息の両方、軽度喘息、中程度喘息、重度喘息、気管支喘息、運動誘発喘息、職業性喘息および細菌感染後に誘発される喘息を含む、喘息である。喘息の処置はまた、主要な医学的関心を伴う確立された患者群であり、現在しばしば初期または初期相喘息患者として特定される、喘鳴症状を示し、“喘鳴幼児(wheezy infants)”と診断されたまたは診断可能な、例えば4歳または5歳未満の対象の処置も含むと理解される。(便宜上、この特定の喘息状態を“幼児喘鳴症候群(wheezy-infant syndrome)”と呼ぶ。)

10

【0034】

喘息の処置における予防的效果は、症候性発作、例えば急性喘息または気管支収縮発作の減少した頻度または重症度、改善された肺機能または改善された気道反応性亢進により証明される。さらに、他の、対症治療、すなわち症候発作が起こったときにそれを限定するか中止させるためのまたはそれを意図した治療、例えば抗炎症剤(例えばコルチコステロイド)または気管支拡張剤の必要性の減少により証明できる。喘息における予防的利益は、特に“早朝悪化(morning dipping)”の傾向のある患者で特に明白であり得る。“早朝悪化”は認識された喘息症候群であり、喘息患者のかなりの割合に共通し、例えば、概ね4から6 a mの間の時間の、すなわち通常何らかの前に投与した対症的喘息治療から相当離れた時間の喘息発作により特徴付けられる。

20

【0035】

本発明が適応できる、他の炎症性または閉塞性気道疾患および状態は、急性肺損傷(A L I)、成人/急性呼吸促迫症候群(ARDS)、慢性閉塞性肺、気道または肺胞疾患(COPD、COADまたはCOLD)(慢性気管支炎またはそれに伴う呼吸困難、肺気腫、および他の薬物療法、特に他の吸入薬物療法の結果として起こる気道過敏の悪化を含む)を含む。本発明はまた、例えば、急性、アラキン酸(arachidic)、カタル性、クループ(croupus)、慢性またはフチノイド(phthinos)の気管支炎を含む如何なるタイプまたは原因であれ、気管支炎の処置に適用できる。本発明が適用される別の炎症性または閉塞性気道疾患には、如何なるタイプまたは原因であれ、例えば、アルミニウム肺症、炭粉沈着症、石綿肺症、石肺症、ダチョウ塵肺症、鉄沈着症、珪肺症、タバコ肺症および綿肺症を含む、塵肺症(慢性であっても、急性であっても、いずれにしても炎症性の、通例、職業に起因する肺の疾患であり、しばしば気道閉鎖を伴い、そして塵埃の吸入の繰り返しによって引き起こされる)が含まれる。

30

【0036】

それらの、特に好酸球活性化の阻害に関連した、抗炎症活性を考慮して、“本発明の薬剤”はまた好酸球関連疾患、例えば好酸球増加症、特に過好酸球増加症(それが気道および/または肺に影響するため)を含む気道の好酸球関連疾患(例えば肺組織の病的好酸球性浸潤を含む)、例えば、レフラー症候群の結果の、またはそれに附随する気道の好酸球関連疾患；好酸球性肺炎；寄生虫(特に後生動物)侵襲(熱帯好酸球増加症を含む)；気管支肺アスペルギルス症；節性多発性動脈炎(チャーグ・ストラウス症候群を含む)；好酸球性肉芽腫；および薬物反応により誘発される気道に影響する好酸球関連疾患の処置に有用である。

40

【0037】

“本発明の薬剤”は、また皮膚の炎症性またはアレルギー性状態、例えば乾癬、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症、多形性紅斑、疱疹状皮膚炎、強皮症、白斑症、過敏性血管炎、蕁麻疹、類天疱瘡、エリテマトーデス、天疱瘡、後天性表皮水疱症、およ

50

び皮膚の他の炎症性またはアレルギー性状態の処置にも有用である。

【0038】

“本発明の薬剤”はまた他の疾患または状態、特に、炎症性要素を有する疾患または状態の処置、例えば、結膜炎、乾性角結膜炎および春季結膜炎のような眼の疾患および状態；アレルギー性鼻炎を含む鼻に影響する疾患；ならびに自己免疫性血液学的障害、例えば、溶血性貧血、再生不良性貧血、赤芽球癆(pure red cell anaemia)および特発性血小板減少症；全身性エリテマトーデス；多発性軟骨炎；強皮症(sclerodoma)；ウェゲナー肉芽腫；皮膚筋炎；慢性活動性肝炎；重症筋無力症；スティーブン・ジョンソン症候群；特発性スブルー；自己免疫性炎症性腸疾患、例えば、潰瘍性大腸炎およびクローン病；内分泌性眼症；グレーブス病；サルコイドーシス；肺胞炎；慢性過敏性肺炎；多発性硬化症；原発性胆汁性肝硬変；ブドウ膜炎(前部および後部)；乾性角結膜炎および春季角結膜炎；間質性肺線維症；乾癬性関節炎；および、例えば、特発性ネフローゼ症候群または微小変化型ネフローゼを含むネフローゼ症候群ありおよびなしの糸球体腎炎を含む自己免疫応答が関与するかまたは自己免疫性要素もしくは病因を有する炎症性疾患の処置にも有用であり得る。

10

【0039】

“本発明の薬剤”で処置できる他の疾患または状態は、敗血症性ショック；リウマチ性関節炎；骨関節症；癌のような増殖性疾患；アテローム性動脈硬化症；移植後の同種移植片拒絶反応；卒中；肥満；再狭窄；糖尿病、例えば、I型糖尿病(若年性糖尿病)およびII型糖尿病；下痢性疾患；虚血／再灌流傷害；糖尿病性網膜症または高圧酸素誘発網膜症のような網膜症；および緑内障のような上昇した眼内圧または眼房水の分泌により特徴付けられる状態を含む。

20

【0040】

炎症性状態の阻害における、例えば、炎症性気道疾患における“本発明の薬剤”的効果は、気道炎症または他の炎症性状態の動物モデル、例えば、Szarka et al., J. Immunol. Methods (1997) 202:49-57; Renzi et al., Am. Rev. Respir. Dis. (1993) 148:932-939; Tsuyuki et al., J. Clin. Invest. (1995) 96:2924-2931; およびCernadas et al. (1999) Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 20:1-8に記載のような、例えば、マウスまたはラットモデルにおいて証明できる。

30

【0041】

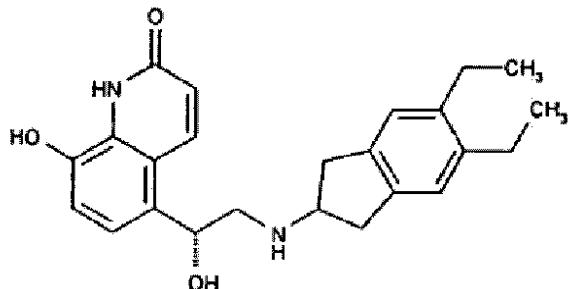
“本発明の薬剤”はまた、特に前記のような閉塞性または炎症性気道疾患の処置において、他の医薬物質、例えば抗炎症性、気管支拡張性または抗ヒスタミン性医薬物質と組み合わせて使用するための併用剤として、例えば、このような医薬の治療活性の増強剤として、またはこのような薬剤の必要な投与量または副作用の可能性を減ずる手段として、有用である。“本発明の薬剤”を、固定した医薬組成物で他の医薬物質と混合してよく、または、それを他の医薬物質と同時に、前にまたは後に投与してよい。従って、本発明は、上記の“本発明の薬剤”と、抗炎症性、気管支拡張性または抗ヒスタミン性医薬物質との組合せを含み、該“本発明の薬剤”および該医薬物質は同一または異なる医薬組成物にある。このような抗炎症性医薬は、ステロイド、特にグルココルチコステロイド、例えばブデソニド、ベクロメタゾン(beclamethasone)、フルチカゾン、シクレソニドまたはモメタゾン、L T B 4 アンタゴニスト、例えばU S 5 4 5 1 7 0 0に記載のもの、L T D 4 アンタゴニスト、例えばモンテルカストおよびザフィルカスト、ドーパミン受容体アゴニスト、例えばカベルゴリン、プロモクリプチン、ロピニロールおよび4-ヒドロキシ-7-[2-[[2-[[3-(2-フェニルエトキシ)プロピル]-スルホニル]エチル]アミノ]エチル]-2(3H)-ベンゾチアゾロンおよびそれらの薬学的に許容される塩(塩酸塩はViozan(登録商標) - AstraZeneca)、およびP D E 4 阻害剤、例えばAriflo(登録商標)(GlaxoSmithKline)、ロフルミラスト(Byk Gulden)、V - 1 1 2 9 4 A (Napp)、B A Y 1 9 - 8 0 0 4 (Bayer)、S C H - 3 5 1 S 9 1 (Schering-Plough)、アロフィリン(Almirall Prodes farma)およびP D 1 8 9 6 5 9 (Parke-Davis)を含む。このような気管支拡張性医薬は、抗コリン剤または抗ムスカリノリン剤、特にイプラトロピウムプロマイド、オキシトロピウム

40

50

プロマイドおよびチオトロピウムプロマイド、およびベータ-2アドレナリン受容体アゴニスト、例えばサルブタモール、テルブタリン、サルメテロール、および、とりわけ、フォルモテロールおよび薬学的にその許容される塩、および引用によりその内容を本明細書に包含させるPCT国際特許公開番号WO00/75114の式(I)の化合物(遊離または塩もしくは溶媒和物形)、好ましくはその実施例の化合物、とりわけ式

【化8】



10

の化合物、およびその薬学的に許容される塩を含む。併用治療抗ヒスタミン性医薬物質は、セチリジンヒドロクロライド、アセトアミノフェン、フル酸クレマスチン、プロメタジン、ロラタジン(loratadine)、デスロラタジン、ジフェンヒドラミンおよびフェキソフェナジンヒドロクロライドを含む。“本発明の薬剤”とステロイド、ベータ-2アゴニスト、PDE4阻害剤またはLTD4アンタゴニストの組合せを、例えば、COPDまたは特に、喘息の処置に使用できる。“本発明の薬剤”と抗コリン剤もしくは抗ムスカリノン剤、PDE4阻害剤、ドーパミン受容体アゴニストまたはLTB4アンタゴニストは、例えば、喘息または特に、COPDの処置に使用できる。

20

【0042】

“本発明の薬剤”と抗炎症剤の他の有用な組合せは、ケモカイン受容体、例えばCCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9およびCCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5のアンタゴニスト、特にCCR-5アンタゴニスト、例えばSchering-PloughアンタゴニストSC-351125、SCH-55700およびSCH-D、Takedaアンタゴニスト、例えばN-[[4-[[[6,7-ジヒドロ-2-(4-メチルフェニル)-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-イル]カルボニル]アミノ]フェニル]-メチル]テトラヒドロ-N,N-ジメチル-2H-ピラン-4-アミニウムクロライド(TAK-770)、およびUS6166037(特に請求項18および19)、WO00166558(特に請求項8)、およびWO00/66559(特に請求項9)に記載のCCR-5アンタゴニストとの組合せである。

30

【0043】

“本発明の薬剤”は、任意の適当な経路で、例えば、経口で、例えば、錠剤またはカプセル剤の形で；非経腸的、例えば、静脈内に；例えば、炎症性または閉塞性気道疾患の処置において、吸入により；例えば、アレルギー性鼻炎の処置において経鼻的に；例えばアトピー性皮膚炎の処置において、皮膚に局所的に；または例えば、炎症性腸疾患の処置において、直腸に投与できる。

40

【0044】

本発明はまた遊離形または薬学的に許容される塩の形の式(I)の化合物を、所望により薬学的に許容される希釈剤または担体と共に含む医薬組成物を提供する。本組成物は、前記の通りの抗炎症剤、気管支拡張剤または抗ヒスタミン剤のような併用治療剤を含み得る。このような組成物は、慣用の希釈剤または賦形剤およびガレヌス分野(galenic art)で既知の技術を使用して製造できる。故に経口投与形態は錠剤およびカプセルを含み得る。局所投与用製剤は、クリーム、軟膏、ゲルまたは経皮送達系、例えば、パッチの形をとり得る。吸入用組成物は、エアロゾルまたは他の噴霧可能製剤、または乾燥粉末製剤を含み得る。

50

【0045】

組成物がエアロゾル製剤を構成するとき、それは好ましくは、例えば、ヒドロ - フルオロ - アルカン(HFA)噴射剤、例えばHFA134aまたはHFA227またはこれらの混合物を含み、そして、当分野で既知の1個以上の共溶媒、例えばエタノール(20重量%まで)；および/または1個以上の界面活性剤、例えばオレイン酸またはソルビタントリオレエート；および/または1個以上の增量剤、例えばラクトースを含み得る。組成物が乾燥粉末製剤を構成するとき、それは好ましくは、例えば、10ミクロンまでの粒子直径を有する式(I)の化合物を、所望により所望の粒子サイズおよび分布の希釈剤または担体、例えばラクトース、および湿気による製品の性能悪化に対する保護を助ける化合物と共に含む。本組成物が、霧散可能(neblizable)製剤を構成するとき、それは好ましくは、例えば、水、共溶媒、例えばエタノールまたはプロピレングリコールおよび安定化剤(これは界面活性剤であり得る)を含む媒体中に溶解または懸濁された式(I)の化合物を含む。

【0046】

本発明は：(A)吸入可能な形態の、例えば、エアロゾルまたは他の微粒化(atomizable)組成物の、または吸入可能粒子、例えば、微粉化形態の、本発明の薬剤；(B)吸入可能な形態の本発明の薬剤を含む吸入可能な医薬；(C)吸入可能な形態の本発明の薬剤を、吸入装置と共に含む、医薬製品；および(D)吸入可能な形態の本発明の薬剤を含む吸入装置を含む。

【0047】

本発明の実施に際して用いる“本発明の薬剤”の投与量は、例えば、処置すべき特定の状態、所望の効果および投与の形態に依存してもちろん変化する。一般に、経口投与用の適当な一日用量は0.01 - 100mg/kgの範囲である。

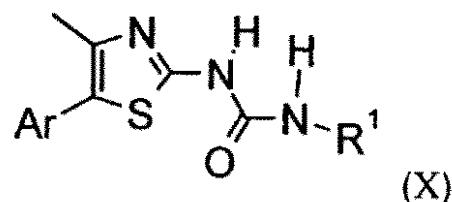
【実施例】

【0048】

式(I)の化合物を表1に示し、それらの製造法をその後に記載する。本表はまた質量分析(MH⁺)データも示す。実施例化合物は遊離形である。

【化9】

表1



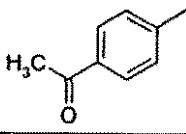
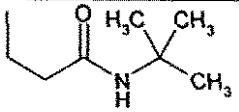
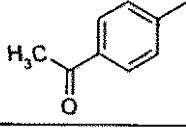
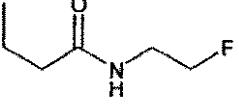
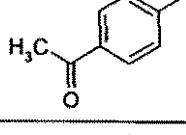
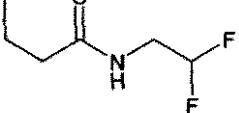
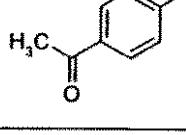
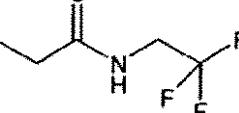
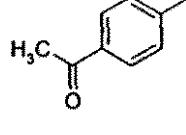
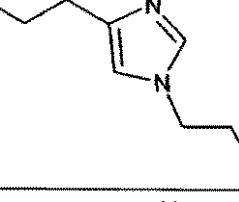
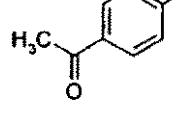
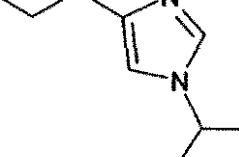
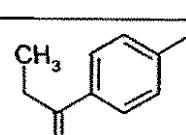
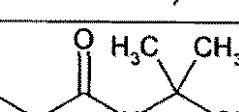
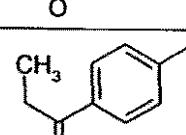
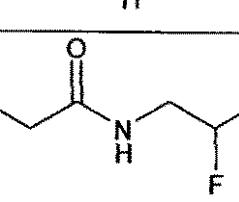
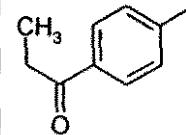
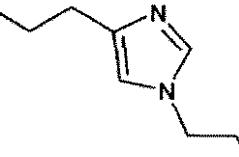
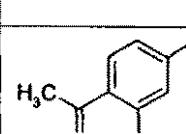
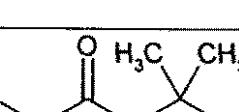
【0049】

10

20

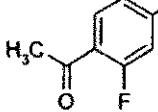
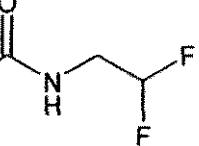
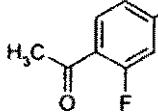
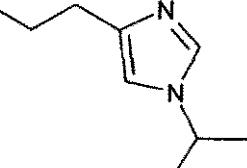
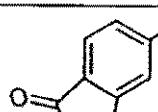
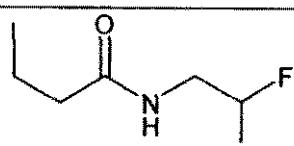
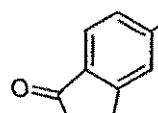
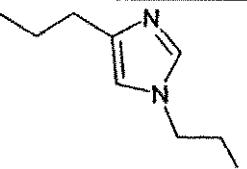
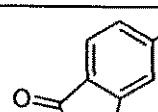
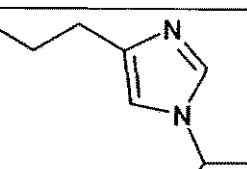
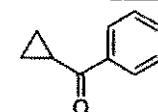
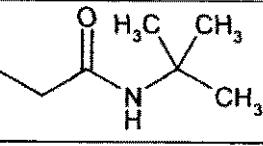
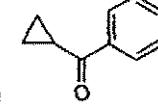
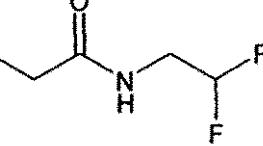
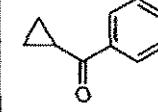
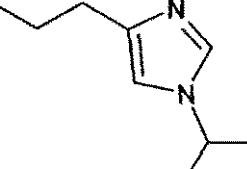
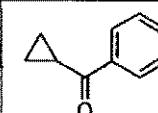
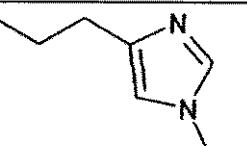
30

【表1】

実施例	Ar	R ¹	M/s MH ⁺
1			403.1
2			393.16
3			411.13
4			429.12
5			416.13
6			412.45
7			417.52
8			425.48
9			430.50
10			421.44

【0050】

【表2】

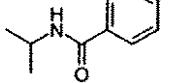
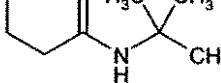
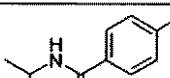
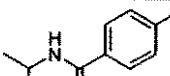
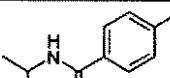
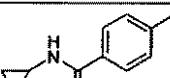
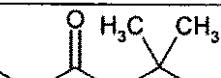
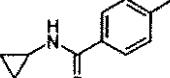
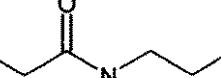
実施例	Ar	R ¹	M/s MH ⁺
11			429.42
12			430.43
13			423.29
14			428.20
15			424.10
16			429.20
17			437.14
18			438.23
19			424.25

【0051】

【表3】

実施例	Ar	R ⁱ	M/s MH ⁺
20			442.19
21			426.20
22			425.2

10

実施例	Ar	Rb	M/s MH ⁺
23			446.46
24			-
25			-
26			-
27			444.47
28			-

20

30

40

【 0 0 5 2 】

【表4】

実施例	Ar	Rb	M/s MH ⁺
29			-
30			-
31			418.18
32			426.15
33			452.27
34			457.29
35			-
36			-
37			-

【表5】

実施例	Ar	Rb	M/s MH ⁺
38			-
39			-
40			-
41			-
42			-
43			448.28
44			457.29
45			461.26

【0054】

具体的実施例化合物の製造

略語は下記の通りである： BOC は t - プトキシカルボニルであり、 DCM はジクロロメタンであり、 DIPEA はジイソプロピルエチルアミンであり、 DME はジメトキシエ

タンであり、D M F はジメチルホルムアミドであり、E D C I は1 - エチル - 3 - (3 - デメチルアミノプロピル)カルボジイミドであり、H A T U はO - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 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(phosphate)であり、H O B t は4 - ヒドロキシベンゾトリアゾールであり、N B S はN - ブロモスクシンイミドであり、R T は室温であり、そしてT H F はテトラヒドロフランである。

【0055】

上記実施例化合物は、W O 0 5 / 2 1 5 1 9 に一般的におよび具体的に記載の方法に従い製造できる。以下の実施例は、式(I)の化合物の製造の指標である。

【0056】

実施例 1 a

イミダゾール - 1 - カルボン酸[5 - (4 - アセチル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - アミド

1 - [4 - (2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - フェニル] - エタノン(0.57 g、2.45 mmol)をT H F (10 ml)とジクロロメタン(20 ml)に溶解し、50℃に設定した油浴で加熱する。カルボニルジイミダゾール(0.64 g、3.92 mmol)を添加し、反応混合物を50℃でさらに2時間加熱し、そこで薄黄色沈殿が形成する。室温に冷却後、沈殿を濾過し、ジクロロメタンで洗浄し、高真空で乾燥させる。

【0057】

実施例 1 b

3 - {3 - [5 - (4 - アセチル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - ウレオド} - N - t e r t - ブチル - プロピオニアミド

イミダゾール - 1 - カルボン酸[5 - (4 - アセチル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - アミド(0.455 g、1.40 mmol)をジメチルホルムアミド(10 ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.21 ml、1.47 mmol)および3 - アミノ - N - t e r t - ブチル - プロピオニアミド(0.266 g、1.47 mmol)で処理する。反応混合物を1.5時間攪拌し、次いで水(200 ml)を添加し、得られる懸濁液を濾過する。固体を水で洗浄し、高真空で乾燥させて、表題生成物を薄黄色固体として得る。[M + H] 403.34

【0058】

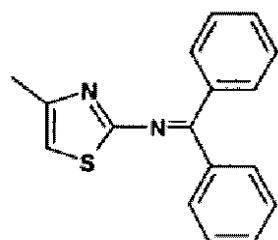
中間体 1

以下の合成法は式(II)の中間体を介する式(I)の化合物のための‘鈴木’経路の代表である：

中間体 1 a

ベンズヒドリリデン - (4 - メチル - チアゾール - 2 - イル) - アミン

【化10】



ベンゾフェノンイミン(39.8 g、0.22 mol)を、2 - アミノ - 4 - メチル - 1,3チアゾール(30 g、0.261)のトルエン(450 ml)溶液に添加し、不活性雰囲気下、18時間加熱還流する。混合物を室温に冷却し、クエン酸緩衝液(2 × 250 ml)、水(2 × 250 ml)、塩水(2 × 250 ml)で洗浄し、乾燥させ(M g S O₄ および漂白性(decolourising)炭)、濾過し、蒸発させて、オレンジ色固体を得る(42.9 g、70%)。

【0059】

中間体 1 b

10

20

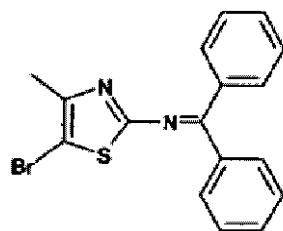
30

40

50

ベンズヒドリリデン - (5 - ブロモ - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル) - アミン

【化11】



N - ブロモスクシミド(26.8 g、0.15 mol)を、ベンズヒドリリデン - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - アミン(41.9 g、0.15 mol)の冰酢酸(200 ml)溶液に添加し、1.25時間攪拌する。固体を濾取し、真空で乾燥させる。これをジクロロメタン(400 ml)に溶解し、重炭酸ナトリウム溶液(2×400 ml)、水(2×400 ml)、塩水(2×400 ml)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、蒸発させて、黄色固体を得て、それを真空で乾燥させる(39.38、74%)。

10

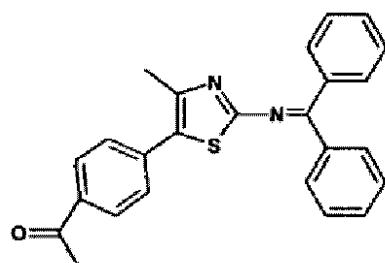
【0060】

中間体1c

1 - {4 - [ベンズヒドリリデン - アミノ] - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル} - フェニル} - エタノン

【化12】

20



4 - アセチルフェニルボロン酸(1.8 g、0.011 mol、1.1当量)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(0.7 g、0.6 mmol)、炭酸セシウム(9.8 g、0.03 mol)の水(10 ml)溶液を、ベンズヒドリリデン - (5 - ブロモ - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル) - アミン(3.5 g、0.01 mol)のジオキサン(80 ml)溶液に添加し、6時間加熱還流する。溶媒を真空で除去し、油性懸濁液を得て、それをジクロロメタン(75 ml)および飽和重炭酸ナトリウム(75 ml)に分配する。層を分離し、有機物を水(75 ml)および塩水(75 ml)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄ および炭)、濾過し、蒸発させて、褐色固体を得る(4.0 g)。

30

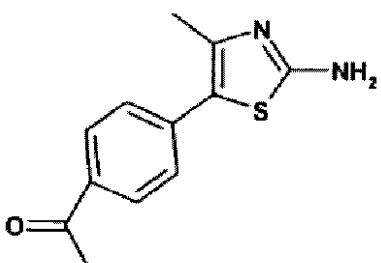
【0061】

中間体1d

1 - [4 - (2 - アミノ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - フェニル] - エタノン

【化13】

40



2 M 塩酸(45 ml)を、1 - {4 - [ベンズヒドリリデン - アミノ] - 4 - メチル - チアゾール - 5 - イル} - フェニル} - エタノン(4.0 g、0.01 mol)のTHF(175 ml)溶液

50

に添加し、1時間攪拌する。混合物を0.5M塩酸(50ml)、イソヘキサン(100ml)および酢酸エチル(50ml)に分配する。水性層を4M水酸化ナトリウム(30ml)で塩基性化し、ジクロロメタン(2×100ml)で抽出する。有機物を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、蒸発させて、黄色固体を得る(1.9g、82%)。

【0062】

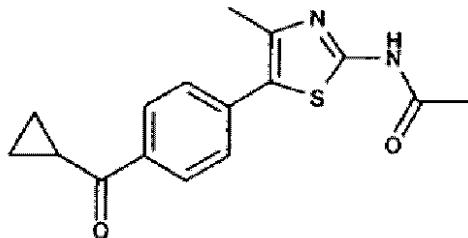
中間体2

以下の合成法は式(IV)の中間体を介する式(I)の化合物のための‘ヘック’経路の代表である：

中間体2a

N-[5-(4-シクロプロパンカルボニル-フェニル)-4-メチル-チアゾール-2-イル]-アセトアミド

【化14】



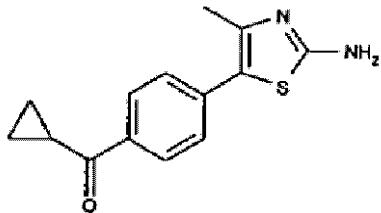
乾燥させ、脱気したDMF(90ml)を、4-クロロフェニルシクロプロピルケトン(5.0g、27.6mmol)、N-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-アセトアミド(3.6g、23.1mmol)、ビス(トリ-t-ブチルホスフィン)パラジウム(0)(1.18g、2.31mmol)および炭酸セシウム(15.03g、46.1mmol)に添加し、反応混合物を150度4時間加熱還流した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を真空で減少させた。物質を、カラムクロマトグラフィーで、溶離剤として2:1から1:2 イソヘキサン:EtOAc勾配を使用して精製した。(M+H)259.0。

【0063】

中間体2b

[4-(2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-イル)-フェニル]-シクロプロピル-メタノン

【化15】



エタノール(34ml)および6M NaOH(18.6ml、113.2mmol)を、N-[5-(4シクロプロパンカルボニル-フェニル)-4-メチル-チアゾール-2-イル]-アセトアミド(3.4g、11.32mmol)に添加した。反応混合物を85度5.5時間加熱し、その後さらにNaOH(3.72ml、22.64mmol)を添加し、加熱を1.5時間続けた。得られる沈殿を真空濾過により単離した。(M+H)301.26。

【0064】

中間体2c

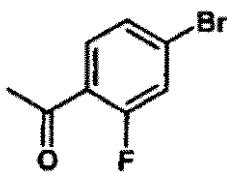
10

20

30

40

【化 1 6】



参照: WO2003095441

【 0 0 6 5 】

中間体 3

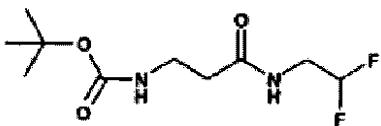
以下の合成は、スキーム 3 に記載の通りの 3-フルオロ口含有アミン中間体の代表である

10

中間体 3 a

[2 - (2 , 2 - ジフルオロ - エチルカルバモイル) - エチル) - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

【化 1 7】



E D C I . H C 1 (3 . 8 6 g 、 2 0 . 1 1 mmol 、 1 . 3 当量)、 H O B t (2 . 0 9 g 、 1 5 . 4 7 mmol) および トリエチルアミン (1 0 . 7 8 ml 、 7 7 . 3 5 mmol 、 5 当量) を、 B O C - アラニノール (2 . 9 3 g 、 1 5 . 4 7 mmol) のジクロロメタン (5 0 ml) 溶液に添加し、 0 で 1 5 分攪拌した。フルオロアミン (1 当量) のジクロロメタン (1 5 ml) 溶液を添加し、 混合物を R T で 2 時間攪拌した。混合物を水 (5 0 ml) で洗浄し、 水性物をジクロロメタン (2 × 5 0 ml) で抽出し、 合わせた有機物を乾燥させ (M g S O 4) 、 濾過し、 蒸発させて、 油状物を得て、 それをシリカカラムクロマトグラフィーで精製して、 無色固体を得た (2 . 7 6 g 、 6 9 %) 。

20

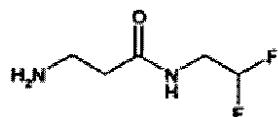
【 0 0 6 6 】

中間体 3 b

[2-(2,2-ジフルオロ-エチルカルバモイル)-エチル]-カルバミン酸

30

【化 1 8】



[2-(2,2-ジフルオロ-エチルカルバモイル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(2.75 g, 10.9 mmol)をジオキサン中4 M 塩酸(30 ml)に懸濁させ、R Tで18時間攪拌した。ジクロロメタン(50 ml)を添加し、固体を濾取し、真空で乾燥させた(2.02 g, 100%).

40

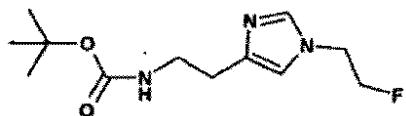
中間休憩

以下の合成は、スキーム 2 に示す通り、イミダゾールエチルアミン中間体の代表である。

中間体 4 a

{ 2 - [1 - (2 - フルオロエチル) - 1 H - イミダゾール - 4 -イル] - エチル } - カルバミン酸 t e r t - プチルエステル。

【化19】



温めた(30)2-(2-フルオロ-エチル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,5c]ピリミジン-2-イウム(1.01g、3.82mmol)のt-ブタノール(38ml)懸濁液に、ヒューニッヒ塩基(1.33ml, 7.64mmol)を添加し、混合物を不活性雰囲気下、1.5時間加熱還流した。混合物を冷却し、溶媒を蒸発させて、黄色半固体を得て、それをジクロロメタンでトリチュレート(triterated)した。固体を濾取し、濾液をシリカカラムクロマトグラフィーで精製して、無色固体を得た(0.384g、39%)。

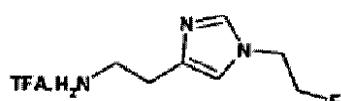
10

【0068】

中間体4b

2-[1-(2-フルオロエチル)-1H-イミダゾール-4-イル]-エチルアミントリフ
ラート

【化20】



20

{2-[1-(2-フルオロエチル)-1H-イミダゾール-4-イル]-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.1g、0.389mmol)のジクロロメタン(5ml)溶液に、トリフルオロ酢酸(1ml)を添加し、2時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、固体をジエチルエーテルの添加によりトリチュレートした。これを次工程に粗製で使用した。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/EP2006/012018
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D277/48 C07D417/12 A61K31/427 A61K31/426 A61P11/00 A61P37/08		
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) C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, Y	WO 2005/021519 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BLOOMFIELD GRAHAM CHARLES) 10 March 2005 (2005-03-10) cited in the application Formula XIII, Table 5; Formula XV, Table 7; Formula XVI, Table 8; page 18, paragraph 2	1-10
Y	WO 03/072557 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BRUCE IAN [GB]; FINAN PET) 4 September 2003 (2003-09-04) page 1 - page 2; claims 1-6,10-12; example 18	1-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family 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		
Date of the actual completion of the International search 8 June 2007		Date of mailing of the International search report 19/06/2007
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 Goss, Ilaria

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2006/012018

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2005021519	A 10-03-2005	AU 2004268050 A1		10-03-2005
		BR P10413934 A		24-10-2006
		CA 2533175 A1		10-03-2005
		CN 1838953 A		27-09-2006
		EP 1689391 A2		16-08-2006
		IS 8372 A		24-03-2006
		JP 2007504109 T		01-03-2007
		KR 20060060704 A		05-06-2006
		MX PA06002217 A		27-04-2006
WO 03072557	A 04-09-2003	AU 2003214080 A1		09-09-2003
		BR 0308030 A		28-12-2004
		CA 2477601 A1		04-09-2003
		CN 1639139 A		13-07-2005
		EP 1480962 A1		01-12-2004
		JP 2005522458 T		28-07-2005
		MX PA04008362 A		26-11-2004
		NZ 534657 A		31-05-2007
		US 2005119320 A1		02-06-2005

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/02
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/14
A 6 1 P 17/14	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/04
A 6 1 P 17/04	(2006.01)	A 6 1 P 37/02
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 7/06
A 6 1 P 7/06	(2006.01)	A 6 1 P 7/00
A 6 1 P 7/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/00
A 6 1 P 19/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/04
A 6 1 P 21/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 1/12
A 6 1 P 1/12	(2006.01)	A 6 1 P 11/10
A 6 1 P 11/10	(2006.01)	A 6 1 P 27/06
A 6 1 P 27/06	(2006.01)	

(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,LV,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,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,L,A,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 エマ・バッド

英国アールエイチ12・5エイビー、ウエスト・サセックス、ホーシャム、ワインブルハースト・ロード、ノバルティス・ホーシャム・リサーチ・センター

(72)発明者 ジュリア・ドリス・アイダ・ハット

英国アールエイチ12・5エイビー、ウエスト・サセックス、ホーシャム、ワインブルハースト・ロード、ノバルティス・ホーシャム・リサーチ・センター

(72)発明者 ジュディ・フォックス・ヘイラー

英国アールエイチ12・5エイビー、ウエスト・サセックス、ホーシャム、ワインブルハースト・ロード、ノバルティス・ホーシャム・リサーチ・センター

(72)発明者 ダレン・マーク・レグランド

英国アールエイチ12・5エイビー、ウエスト・サセックス、ホーシャム、ワインブルハースト・ロード、ノバルティス・ホーシャム・リサーチ・センター

(72)発明者 バーバラ・ヴァラデ

イタリア、イ-20030セナゴ、ヴィア・アレッサンドロ・ヴォルタ143番

Fターム(参考) 4C033 AD09 AD13 AD17 AD20

4C063 AA01 BB09 CC62 DD25 DD47 DD52 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC82 GA07 GA09 GA10 MA01 MA04 NA14
ZA01 ZA08 ZA33 ZA36 ZA39 ZA51 ZA55 ZA59 ZA63 ZA66
ZA68 ZA70 ZA73 ZA75 ZA89 ZA94 ZA96 ZB07 ZB08 ZB13
ZB26 ZC35