

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5116940号
(P5116940)

(45) 発行日 平成25年1月9日(2013.1.9)

(24) 登録日 平成24年10月26日(2012.10.26)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 237/04	(2006.01)	C07D 237/04
C07D 403/12	(2006.01)	C07D 403/12
A61K 31/50	(2006.01)	A61K 31/50
A61K 31/501	(2006.01)	A61K 31/501
A61K 45/08	(2006.01)	A61K 45/08

請求項の数 9 (全 60 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-541839 (P2003-541839)
(86) (22) 出願日	平成14年10月10日 (2002.10.10)
(65) 公表番号	特表2005-511595 (P2005-511595A)
(43) 公表日	平成17年4月28日 (2005.4.28)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2002/011351
(87) 國際公開番号	W02003/039548
(87) 國際公開日	平成15年5月15日 (2003.5.15)
審査請求日	平成17年10月6日 (2005.10.6)
審判番号	不服2010-3899 (P2010-3899/J1)
審判請求日	平成22年2月23日 (2010.2.23)
(31) 優先権主張番号	01125455.4
(32) 優先日	平成13年11月5日 (2001.11.5)
(33) 優先権主張國	歐州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 591032596
 メルク パテント ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
 Merck Patent Gesellschaft mit beschraenkter Haftung
 ドイツ連邦共和国 テー-64293 ダルムシュタット フランクフルター シュトラーセ 250
 Frankfurter Str. 25
 O, D-64293 Darmstadt
 , Federal Republic of Germany
 (74) 代理人 100123788
 弁理士 宮崎 昭夫

最終頁に続く

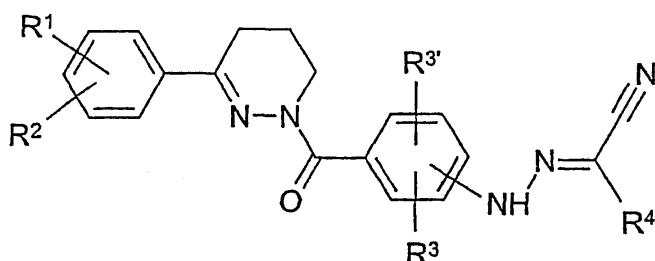
(54) 【発明の名称】ヒドラゾノーマロニトリル類

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物およびそれらの薬学的に利用可能な溶媒和物および立体異性体。

【化 1】



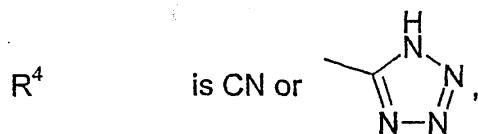
10

但し式中、

R¹、R²はそれぞれ互いに独立にH、OH、OR⁵、-SR⁵、-SOR⁵、-SO₂R⁵又はHalであり、R¹及びR²はまたは一緒で-O-H₂O-又は-OCH₂CH₂O-であり、R³、R^{3'}はそれぞれ互いに独立にH、R⁵、OH、OR⁵、NH₂、NHR⁵、NAA'、NHCOR⁵、NHCOOR⁵、Hal、COOH、COOR⁵、CONH₂、CONHR⁵又はCONRA'であり、

20

R⁴はCN又は
【化2】



であり、

R⁵はA又は3から6個の炭素原子を含む環状アルキルであり、1から5個のF及び/又はC1原子で置換されても良く、

又は-(CH₂)_n-Arであり、

A、A'はそれぞれ互いに独立に1から10個の炭素原子を含むアルキル又は2から8個の炭素原子を含むアルケニルであり、1から5個のF及び/又はC1原子で置換されても良く、

A及びA'は一緒に3から7個の炭素原子を含む環状アルキル又は環状アルケニルであり、CH₂基はO、NH、NA、NCOA又はNCOOAで置換されても良く、

Arはフェニルであり、

nは0、1又は2であり、

HalはF、Cl、Br又はIである。

【請求項2】

R¹、R²はそれぞれ互いに独立にOA、A、OAr又はHalである

請求項1記載の化合物およびそれらの薬学的に利用可能な溶媒和物および立体異性体。

【請求項3】

R¹、R²はそれぞれ互いに独立にOA、A、OAr又はHalであり、

R³はH、Hal又はOAである

請求項1記載の化合物およびそれらの薬学的に利用可能な溶媒和物および立体異性体。

【請求項4】

R¹、R²はそれぞれ互いに独立にOA、A、OAr又はHalであり、

R³はH、Hal又はOAであり、

R⁵はAである

請求項1記載の化合物およびそれらの薬学的に利用可能な溶媒和物および立体異性体。

【請求項5】

R¹、R²はそれぞれ互いに独立にOA、A、OAr又はHalであり、

R³はH、Hal又はOAであり、

R⁵はAであり、

Aは1から6個の炭素原子を含むアルキルである

請求項1記載の化合物およびそれらの薬学的に利用可能な溶媒和物および立体異性体。

【請求項6】

R¹、R²はそれぞれ互いに独立にOA、A、OAr又はHalであり、

R³、R^{3'}はそれぞれ互いに独立にH、Hal又はOAであり、

R⁵はAであり、

Aは1から6個の炭素原子を含むアルキルであり、

Arはフェニルである

請求項1記載の化合物およびそれらの薬学的に利用可能な溶媒和物および立体異性体。

【請求項7】

a) 2-[(3-クロロ-4-{1-[3-(3-エトキシ-4-メトキシ-フェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-メタノイル}-フェニル)-ヒドロゾノ]-マロニトリル、

b) 2-[(4-{1-[3-(3-エトキシ-4-メトキシ-フェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-メタノイル}-フェニル)-ヒドロゾノ]-

10

20

30

40

50

マロニトリル、

c) 2 - [(3 - フルオロ - 4 - { 1 - [3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4H - ピリダジン - 1 - イル] - メタノイル } - フェニル) - ヒドラゾノ] - マロニトリル、

d) 2 - [(4 - { 1 - [3 - (3 - ベンジロキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4H - ピリダジン - 1 - イル] - メタノイル } - フェニル) - ヒドラゾノ] - マロニトリル、

e) 2 - [(4 - { 1 - [3 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4H - ピリダジン - 1 - イル] - メタノイル } - フェニル) - ヒドラゾノ] - マロニトリル、

f) [(4 - { 1 - [3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4H - ピリダジン - 1 - イル] - メタノイル } - 3 - フルオロ - フェニル) - ヒドラゾノ] - 2 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - アセトニトリル、

g) 2 - [(4 - { 1 - [3 - (4 - エチル - フェニル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4H - ピリダジン - 1 - イル] - メタノイル } - フェニル) - ヒドラゾノ] - マロニトリル、

h) 2 - [(4 - { 1 - [3 - (3 - プロポキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4H - ピリダジン - 1 - イル] - メタノイル } - フェニル) - ヒドラゾノ] - マロニトリル、

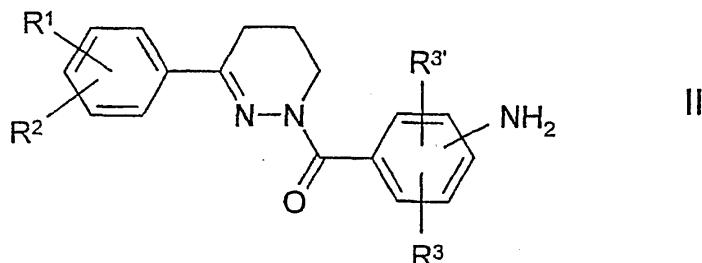
i) 2 - [(4 - { 1 - [3 - (3 - イソプロポキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4H - ピリダジン - 1 - イル] - メタノイル } - フェニル) - ヒドラゾノ] - マロニトリル

からなる群より選ばれる請求項 1 記載の式 I の化合物およびそれらの薬学的に利用可能な溶媒和物および立体異性体。

【請求項 8】

式 I I の化合物(但し、R¹、R²、R³、R^{3'}は請求項 1 と同じ意味である)をマロニトリルと反応させ、

【化 3】



必要に応じて、請求項 1 に記載の式 I の化合物をその塩の何れかに変換することを特徴とする式 I の化合物(但し、R⁴はシアノである)、及びその塩および溶媒和物の調製方法。

【請求項 9】

請求項 1 に記載の式 I の化合物(但し、R⁴はシアノである)において、シアノ基をテトラゾール基に変換することによりR⁴を他の基R⁴に変換し、

必要に応じて、式 I の化合物をその塩の何れかに変換する

ことを特徴とする式 I の化合物、及びその塩および溶媒和物の調製方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式 I の化合物類およびそれらの薬学的に利用可能な誘導体類、溶媒和物類および立体異性体類、それらの任意比率の混合物類に関する。

【0002】

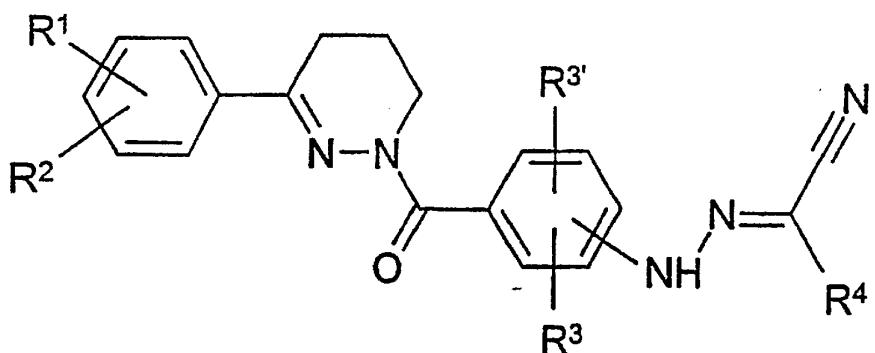
10

20

30

40

【化1】



10

【0003】

但し式中、

R¹、R²はそれぞれ互いに独立にH、OH、OR⁵、-SR⁵、-SOR⁵、-SO₂R⁵又はHalであり、

R¹及びR²は、または一緒に-OCH₂O-又は-OCH₂CH₂O-であり、

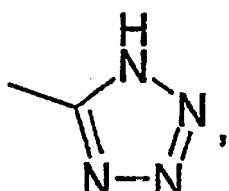
R³、R^{3'}はそれぞれ互いに独立にH、R⁵、OH、OR⁵、NH₂、NHR⁵、NAA'、NHCOR⁵、NHCOOR⁵、Hal、COOH、COOR⁵、CONH₂、CONHR⁵又はCONR⁵A'であり、

R⁴はCN又は

20

【0004】

【化2】



30

【0005】

であり、

R⁵はA又は3から6個の炭素原子を含む環状アルキルであり、1から5個のF及び/又はC1原子で置換されていても良く、

又は-(CH₂)_n-Arであり、

A、A'はそれぞれ互いに独立に1から10個の炭素原子を含むアルキル又は2から8個の炭素原子を含むアルケニルであり、1から5個のF及び/又はC1原子で置換されていても良く、

A及びA'は、または一緒に3から7個の炭素原子を含む環状アルキル又は環状アルケニルであり、CH₂基はO、NH、NA、NCOA又はNCOOAで置換されていても良く、

40

Arはフェニルであり、

nは0、1又は2であり、

HalはF、C1、Br又はIである。

【背景技術】

【0006】

1-ベンゾイルテトラヒドロピリダジン類が、プロゲステロン受容体配位子類として、例えばJ. Med. Chem.第38巻、第4878頁(1995年刊)に記載されている。他のアリールアルカノイルピリダジン類が、例えば、欧州特許第0922036号、欧州特許第1124809号または国際公開第01/04099号パンフレットに記載さ

50

れている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明は、有益な特性を有する、特に薬剤類の生産に利用できる新規化合物類を発見するという目的に基づいている。

【課題を解決するための手段】

【0008】

式Iの化合物類およびそれらの塩類および溶媒和物類は、優れた忍容性と共に極めて有益な薬学的特性を有することが見出された。

10

【発明の効果】

【0009】

式Iの化合物類はホスホジエステラーゼIVを選択的に阻害し、細胞内でのcAMPの増加を伴う(N. Sommerら、Nature Medicine、第1巻、第244～248頁(1995年))。例えば、C. W. DavisらBiochim. Biophys. Acta. 第797巻、第354～362頁(1984年)の類推よりPEDI Vの阻害が示される。本発明の化合物類のホスホジエステラーゼIVに対する親和性は、それらのIC₅₀値(酵素活性の50%阻害を達成するに必要な阻害剤の濃度)を決定することで測定される。

【0010】

20

本発明による化合物類は、喘息性障害の治療に使用できる。PEDI V阻害剤類の抗喘息作用は、例えば、T. J. TorphyらThorax、第46巻、第512～523頁(1991年)に記載されており、例えば、T. Olsson、Acta allergologica、第26巻、第438～447頁(1971年)の方法により決定できる。

【0011】

cAMPは破骨細胞を阻害し、骨形成性細胞を刺激するので(S. Kasugaiら、M681及びMiyamoro、M682、American Society for Bone and Mineral Research 第18回年会の予稿集、1996年)、本発明による化合物類は骨粗鬆症の治療に使用できる。

30

【0012】

更に、本発明の化合物類はTNF(腫瘍壊死因子)の生産において拮抗作用を示し、このため、アレルギー性および炎症性の疾患、例えば、関節リウマチ、多発性硬化症、クローグン氏病、糖尿病または潰瘍性大腸炎、移植拒絶反応、悪液質および敗血症などの自己免疫疾患の治療に適当である。本発明による材料の抗炎症作用および例えば、多発性硬化症または関節リウマチなどの自己免疫障害などの治療における有効性は、N. Sommerら、Nature Medicine、第1巻、第244～248頁(1995年)またはL. Sekutら、Clin. Exp. Immunol. 第100巻、126～132頁(1995年)の方法と同様にして決定できる。

【0013】

40

本発明の化合物類は、悪液質の治療に使用できる。抗悪液質はTNF依存の悪液質の方法(P. Costelliら、J. Clin. Invest. 第95巻、236ff(1995年); J. M. Argilesら、Med. Res. Rev. 第17巻、477ff(1997年))により試験できる。

【0014】

また、PDE IV阻害剤類は腫瘍細胞の増殖を阻害でき、そのため腫瘍の治療に適当である(D. Markoら、Cell Biochem. Biophys. 第28巻、75ff(1998年))。腫瘍治療におけるPDE IV阻害剤類の作用は、例えば、国際公開第9535281号パンフレット、国際公開第9517399号パンフレット又は国際公開第9600215号パンフレットに記載されている。

50

【0015】

PDE IV阻害剤類は敗血症の典型例において死亡を抑制でき、そのため敗血症の治療に適する(W. Fischerら、Biochem. Pharmacol. 第45巻、2399ff. (1993年))。

【0016】

更にPDE IV阻害剤類は記憶障害、アテローム性動脈硬化症、アトピー性皮膚炎、乾癬およびAIDSの治療においても使用できる。

【0017】

喘息、炎症性障害、糖尿病、アトピー性皮膚炎、乾癬、AIDS、悪液質、腫瘍増殖または腫瘍転移の治療におけるPDE IV阻害剤類の作用は、例えば、欧州特許第779 10 291号に記載されている。

【0018】

式Iの化合物類は、ヒトおよび獣医療において薬学的活性化合物類として使用できる。更に、それらは、更なる薬学的活性化合物を調製するための中間体として使用できる。

【0019】

更に、本発明は、疾病を治療するために式Iのタイプ4ホスホジエステラーゼ阻害剤類(PDE IV阻害剤類)の使用に関連し、他の薬剤と共に式Iの化合物類とを組合わせることに関する。

【0020】

引用文献として、国際公開第01/57025号パンフレットには、PDE IV阻害剤類として特定のピリミジン誘導体類、それらを疾病治療に利用すること及び他の薬剤と組合わせることが開示されている。

【0021】

従って、ヒト好酸球を脱顆粒し(degranulation of human eosinophils)活性を制御する機能においてPDE4アイソザイムの介在による疾患および疾病的患者を治療するための薬剤を調製するため、本発明は特に式Iの化合物類を使用すること及び薬学的に許容可能な塩類および溶媒和物類を提供する。

【0022】

国際公開第01/57025号パンフレットには、各種の試験管内試験および動物モデル実験が開示されており、式Iの化合物類を治療に使用することを決定および示すのに十分な情報が提供されている。

【0023】

全ての哺乳類の生理機能においてアイソザイムPDE4は主要な作用を有するため、式Iの化合物類はPDE4アイソザイムを阻害し、そのため広範囲の治療に応用できる。PDE4アイソザイムによる酵素作用は、炎症前駆白血球中におけるアデノシン3',5'-リン酸(cAMP)の細胞内加水分解である。次に、cAMPは、体内における多数のホルモンの効果との関与を担い、そして結果として、各種の生理学的工程において、PDE4阻害剤が重要な役割を演じる。各種の細胞応答におけるPDE阻害剤類の効果を、更にcAMPの増加に加え、超酸化物の生産、脱顆粒、好酸球、好中球および単球中における走化性および腫瘍壊死因子(TNF)放出を含み記載している先行文献が多数ある。

【発明を実施するための最良の形態】

【0024】

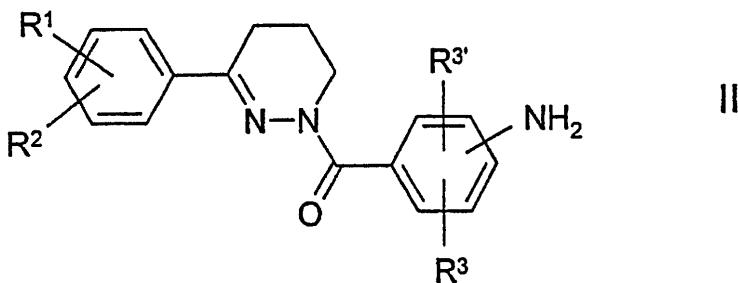
従って、本発明は、式Iの化合物類および式Iの化合物類を調製する工程に関し、R⁴はシアノであり、それらの塩類および溶媒和類に関し、以下を特徴とする。

【0025】

a)式IIの化合物類(但し、R¹、R²、R³、R³は請求項1と同じ意味である)をマロジニトリルと反応させるか、又は

【0026】

【化3】



10

【0027】

b) 式Iの化合物類において、シアノ基をテトラゾール基に変換することによりR⁴を他の基R⁴に変換するか、

及び／又は、式Iの化合物類において、式Iの塩基性化合物類を酸で処理することによりその塩類の何れかに変換する。

【0028】

また本発明は、光学的活性体類（立体異性体類）、光学異性体類、ラセミ化合物類、ジアステレオマー類およびこれらの化合物の水和物類および溶媒和物類に関する。化合物類の溶媒和物類とは、化合物に不活性な溶媒分子が内転された物を意味し、それらの相互の親和力により形成される。溶媒和物類は、例えば、一水和物または二水和物またはアルコ

20

レートなどである。

【0029】

薬学的に利用可能な誘導体類とは、例えば、本発明による化合物類の塩類および又いわゆるプロドラッグ化合物類を意味する。プロドラッグ誘導体類とは、例えば、アルキル又はアクリル基、糖またはオリゴペプチドで修飾された式Iの化合物類を例えれば意味し、それらは生体中で急速に分解され本発明による有効な化合物類を生成する。また、誘導体類は、例えば、Int. J. Pharm. 第115巻、第61～67頁（1995年）に記載されるように、本発明による化合物類の生分解性高分子誘導体も含む。

【0030】

複数回出現する全ての基に付いては、それぞれ互いに独立であることを意味する。

30

【0031】

以上および以下において、特に他に述べない限り、基R¹、R²、R³、R^{3'}、R⁴、R⁵、A、A'及びLは、式I、I-I、I-II、I-III、I-Vと同じ意味である。

【0032】

Aはアルキルであることが好ましく、1個から5個のフッ素および／または塩素原子で置換されているアルキルが更に好ましく、アルケニルが更に好ましい。上記の式において、アルキルは枝分かれしておらず1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10個のC原子を含んでいることが好ましく、好ましくは1、2、3、4、5又は6個のC原子を含んでおり、好ましくはメチル、エチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロメチル又はプロピルであり、更に好ましくは、イソプロピル、ブチル、イソブチル、2級ブチルまたは3級ブチルであり、しかし又、n-ペンチル、ネオペンチル、イソペンチル又はn-ヘキシル、メチル、エチル、トリフルオロメチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル又はn-デシルが特に好ましい。

40

【0033】

好ましくは、環状アルキルが3～7個の炭素原子を有しており、好ましくは環状プロピル又は環状ブチル、更に好ましくは、環状ペンチル又は環状ヘキシル、および更にまた環状ヘプチルであり；環状ペンチルが特に好ましい。

【0034】

アルケニルは好ましくはアリル、2-又は3-ブテニル、イソブテニル、2級ブテニルであり；4-ペンテニル、イソペンテニル又は5-ヘキシルが更に好ましい。

50

【0035】

アルキレンは枝分かれしていないことが好ましく及び好ましくはメチレン又はエチレン、および更に好ましくはプロピレン又はブチレンである。

【0036】

A' は好ましくはメチル、エチル、プロピル又はブチルである。

【0037】

H_{a1} は好ましくはF、C1又はBr、但し又Iである。

【0038】

基 R^1 及び R^2 は同じでも異なっていても良く及びフェニル環の3又は4位が好ましい。例えば、互いに独立に、H、水酸基、-S-CH₃、-SO-CH₃、-SO₂CH₃、F、C1、Br又はI又は一緒にになってメチレンジオキシである。しかしながら、好ましくは、夫々メチル、エチル、プロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ベンジロキシ、又は他にフルオロ-、ジフルオロ-又はトリフルオロメトキシ、又は1-フルオロ-、2-フルオロ-、1,2-ジフルオロ-、2,2-ジフルオロ-、1,2,2-トリフルオロ-又は2,2,2-トリフルオロ-エトキシである。

10

【0039】

R^1 は特に好ましくはエトキシ、ベンジルオキシ、F、プロポキシ、またはイソプロポキシ、更に、ジフルオロメトキシ；または環状アリコキシ、例えば環状ペントキシである。

【0040】

20

R^2 は特に好ましくはメトキシ、エトキシ、F又はエチル、更には、ジフルオロメトキシ；または環状アルコキシ、例えば環状ペントキシである。

【0041】

R^3 は好ましくはH、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、3級ブチル、イソブチル、ペンチル、環状プロピル、環状ブチル、環状ペンチル、環状ヘキシリ、トリフルオロメチル、水酸基、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、環状ペンチルオキシ、アミノ、N-メチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、N-エチルアミノ、ホルミルアミノ、アセトアミド、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、F、C1、Br、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ピロリジン又はピペリジノである。

30

【0042】

R^3 、 R^3' はそれぞれ互いに独立に特に好ましくはH、 H_{a1} 又はOA、例えばメトキシ又はエトキシである。

【0043】

従って、本発明は特に式Iの化合物類のうち、既に述べた基のうちの少なくとも一つが以上で示した好ましい意味のうちの一つを有するものに関する。化合物類の幾つかの好ましい群は以下の補助式IaからIfで表され、これらの式は式Iに対応し、そして詳細には明記されていない基は式Iと同じ意味を有する。

【0044】

式Iaにおいて、 R^1 、 R^2 はそれぞれ互いに独立にOA、A、OAr又は H_{a1} である。

40

【0045】

式Ibにおいて、 R^1 、 R^2 はそれぞれ互いに独立にOA、A、OAr又は H_{a1} であり、 R^3 はH、 H_{a1} 又はOAである。

【0046】

式Icにおいて、 R^1 、 R^2 はそれぞれ互いに独立にOA、A、OAr又は H_{a1} であり、 R^3 はH、 H_{a1} 又はOAであり、 R^5 はAである。

【0047】

式Idにおいて、 R^1 、 R^2 はそれぞれ互いに独立にOA、A、OAr又は H_{a1} であり、 R^3 はH、 H_{a1} 又はOAであり、 R^5 はAであり、Aは1個～6個の炭素原子を有する

50

アルキルである。

【0048】

式Ieにおいて、R¹、R²はそれぞれ互いに独立にOA、A、OAr又はHalであり、R³、R^{3'}はそれぞれ互いに独立にH、Hal又はOAであり、R⁵はAであり、Aは1個～6個の炭素原子を有するアルキルであり、Arはフェニルである。

【0049】

式Ifにおいて、R¹、R²はそれぞれ互いに独立にOA、A、OAr又はHalであり、R³、R^{3'}はそれぞれ互いに独立にH、Hal又はOAであり、R⁵はAであり、Aは1個～6個の炭素原子を有するアルキルで1個～5個のF及び/又はCl原子で置換されてもよく、Arはフェニルである。

10

【0050】

およびそれらの薬学的に利用可能な誘導体類、溶媒和物類および立体異性体類、それらの任意比率の混合物類を含む。

【0051】

式Iの化合物類および又それらを調製するための出発物質は特に言及しない限り、文献(例えば、Houben-Weyl、Methoden der organischen Chemie [Method of Organic Chemistry]、Georg-Thieme-Verlag、Stuttgart)に記載される様な公知の方法、即ち既に述べた反応に公知で適当な反応条件下で調製される。また、公知の変種の場合においても使用されるが、ここでは詳細には述べない。

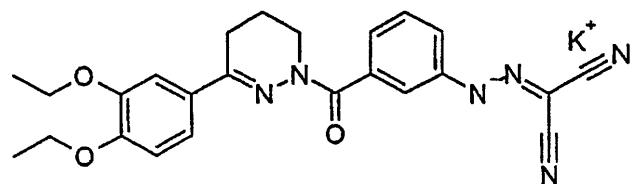
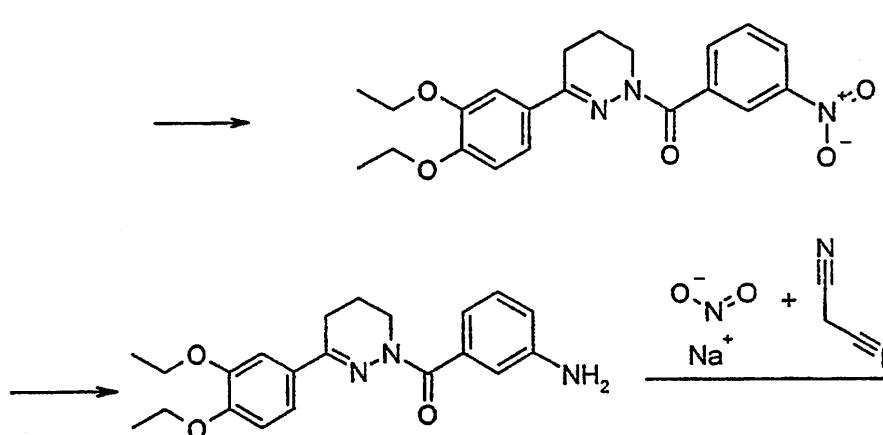
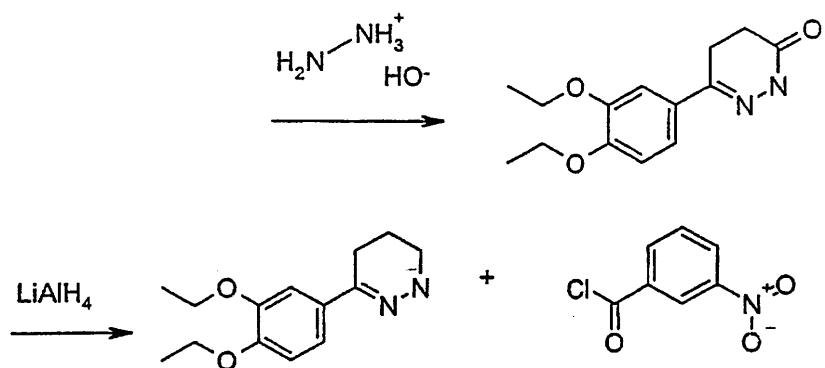
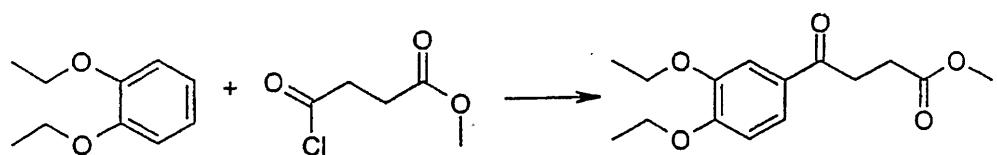
20

【0052】

好ましくは、式Iの化合物類は例えば以下の反応スキームにより合成される。

【0053】

【化4】



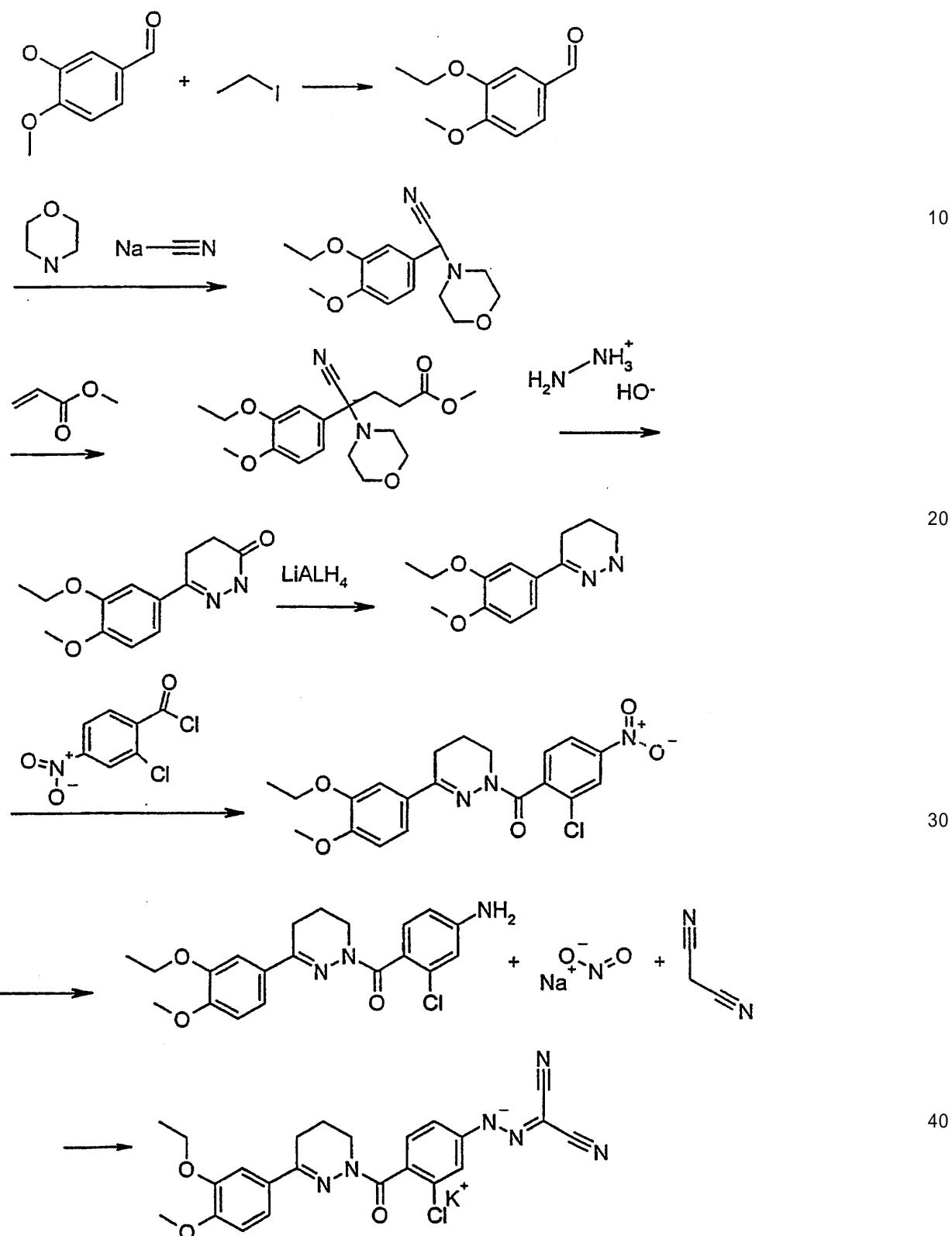
【0054】

40

一方、式Iの化合物類は例えば以下の反応スキームにより合成される。

【0055】

【化5】



【0056】

R^4 が CN である式 I の化合物は、当業者には知られた方法に従い、好ましくは、式 I I の化合物類をマロジニトリルと反応させることにより得られる。式 I I の出発物質の幾多かは知られている。知られていない場合は、公知の方法により調製できる。好ましくは、当業者には知られた方法に従い、対応するニトロ化合物類を還元することで得られる。

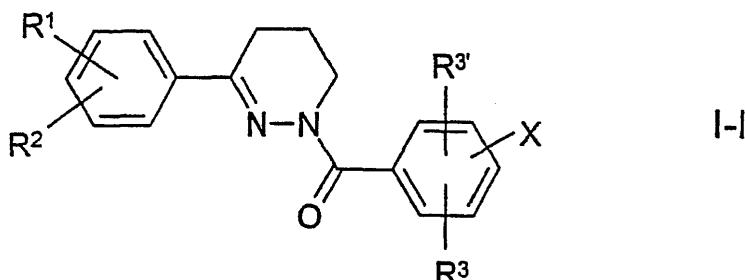
ニトロ基は、メタノール又はエタノールの様なアミノ基に対して不活性の溶媒中で、ラネニッケル又はPd-炭素上の例えれば水素化反応により変換される。

【0057】

更に本発明は、式I-Iの中間体類に関する。

【0058】

【化6】



10

【0059】

但し式中、

R¹、R²はそれぞれ互いに独立にH、OH、OR⁵、-SR⁵、-SOR⁵、-SO₂R⁵又はHalであり、

R¹及びR²は、または一緒になって-OCH₂O-又は-OCH₂CH₂O-であり、

20

R³、R^{3'}はそれぞれ互いに独立に、R⁵、OH、OR⁵、NH₂、NHR⁵、NAA'、NHCOR⁵、NHCOOR⁵、Hal、COOH、COOR⁵、CONH₂、CONHR⁵又はCONR⁵A'であり、

R⁵はA又は3から6個の炭素原子を含む環状アルキルであり、1から5個のF及び/又はCl原子で置換されていても良く、

又は-(CH₂)_n-Arであり、

XはNO₂又はNH₂であり、

A、A'はそれぞれ互いに独立に1から10個の炭素原子を含むアルキル又は2から8個の炭素原子を含むアルケニルであり、1から5個のF及び/又はCl原子で置換されていても良く、

30

A及びA'は、または一緒になって3から7個の炭素原子を含む環状アルキル又は環状アルケニルであり、CH₂基はO、NH、NA、NCOA又はNCOOAで置換されていても良く、

Arはフェニルであり、

nは0、1又は2であり、

HalはF、Cl、Br又はIである。

【0060】

好ましくは、置換基は式Iの化合物類について上記したものを意味する。

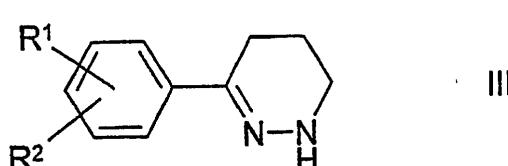
【0061】

Xがニトロである式I-Iの化合物類は、好ましくは式I-IIの化合物を式IVの化合物と反応することで得られる。

40

【0062】

【化7】



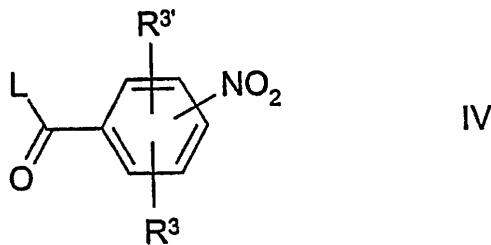
50

【0063】

但し式中、R¹及びR²は、請求項1で与えられた意味を有する。

【0064】

【化8】



10

【0065】

但し式中、R³及びR^{3'}は、請求項1で与えられた意味を有し、LはC1、Br、OH又は反応性エステル化OH基である。

【0066】

Lが反応性エステル化OH基の場合、1～6個の炭素原子を有するアルキルサルホニロキシ（好ましくは、メチルサルホニロキシ）又は6～10個の炭素原子を有するアリールサルホニロキシ（好ましくは、フェニル-又はp-トリル-サルホニロキシ、更に又2-ナフタレン-サルホニロキシ）が好ましい。

20

【0067】

詳細には、式IIの化合物類と式IIIの化合物類と反応を不活性溶媒の存在または非存在下で約-20及び150°の間、好ましくは20及び100°の間で行なう。適當な不活性溶媒の例はヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエン又はキシレン等の炭化水素類；トリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素、クロロホルム又は塩化メチレン等の塩素化炭化水素類；メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブロパノール、n-ブタノール又はtert-ブタノール等のアルコール類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）又はデオキサン等のエーテル類；エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル（メチルグリコール又はエチルグリコール）、エチレングリコールジメチルエーテル（デグリム）等のグリコールエーテル類；アセトン又はブタノン等のケトン類；アセトアミド、ジメチルアセトアミド又はジメチルホルムアミド（DMF）等のアミド類；アセトニトリル等のニトリル類；ジメチルスルホキシド（DMSO）等のスルホキシド類；カーボンジスルフィド；ギ酸または酢酸などのカルボン酸類；ニトロメタン又はニトロベンゼン等のニトロ化合物類；酢酸エチル等のエステル類、または上記溶媒の混合物である。

30

【0068】

(薬学的塩類および他の形態)

本発明上記化合物類は最終形態として非塩類の形態で使用できる。一方、従来良く知られている方法に従い各種の有機および無機の酸類および塩基類から誘導される薬学的に利用可能な塩類の形態で、それらの化合物類を使用することも本発明の範疇内である。式Iの化合物類の薬学的に利用可能な塩類は、殆どの部分を従来の方法により調製できる。式Iの化合物がカルボン酸基を含む場合、その化合物を適當な塩基と反応させ対応する塩基添加塩を生成することで、その化合物の適當な塩を形成できる。

40

その様な塩基の例は、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、および水酸化リチウムを含むアルカリ金属水酸化物類；水酸化バリウム及び水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属水酸化物類；アルカリ金属アルコキシド類、例えばカリウムエトキシド及びナトリウムプロポキシド；およびピペリジン、ジエタノールアミン、およびN-メチルグルタミン等の各種の有機塩類である。また、式Iの化合物のアルミニウム塩類も含まれる。式Iのある種の化合物については、酸添加塩類を、その化合物を薬学的に利用可能な有機および無機酸

50

類と処理することで形成され、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩などのハロゲン化水素酸塩類；硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、その他などの他の鉱酸類およびそれらの対応する塩類；およびエタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩などのアルキル-及びモノ-アリールスルфон酸塩類；および酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、琥珀酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、アスコルビン酸塩、その他の他の有機酸類およびそれらの対応する塩類である。従って、式Iの化合物類の薬学的に利用可能な酸添加塩類は、これらに限定されることなく、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アルギネート(arginate)、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩(ベシレート)、重硫酸塩、重亜硫酸塩、臭化物、酪酸塩、樟脳物、カンファスルホン酸塩、カプリル酸塩、塩化物、クロロ安息香酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、グルコン酸二水素塩、リン酸二水素塩、ニトロ安息香酸二水素塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、ガラクタル酸塩(粘液酸由来)、ガラクツロン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミコハク酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、イソブチル酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メチル安息香酸塩、モノリン酸水素塩、2-ナフタレンスルфон酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、オレイン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ホスホン酸塩、フタル酸塩を含む。10

【0069】

更に、本発明の化合物類の塩基塩類は、これらに限定されることなく、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第2鉄、第1鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン、亜マンガン、カリウム、ナトリウム、および亜鉛塩を含む。上記塩類の中でも、好ましくは、アンモニウム；ナトリウム及びカリウムのアルカリ金属塩；およびカルシウム及びマグネシウムのアルカリ土類金属塩である。薬学的に利用可能な有機非毒性塩基類より誘導される式Iの化合物類の塩は、第1級、第2級、および第3級アミンの塩類に限定されることなく、天然型置換アミン、環状アミン類、および塩基性イオン交換樹脂を含む置換アミン類を含み、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、クロロプロカイン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン(ベンザチン)、ジシクロヘキシルアミン、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドロバミニン、イソ-プロピルアミン、リドカイン、リジン、メグルミン、N-メチル-D-グルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂類、プロカイン、プリン類、テオブロミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、およびトリス-(ヒドロキシメチル)-メチルアミン(トロメタアミン)である。20

【0070】

塩基性窒素含有基を有する本発明の化合物類は、ハロゲン化(C₁~C₄)アルキル類、例えば、メチル、エチル、イソプロピル及び第三ブチル塩化物、臭化物およびヨウ化物；硫酸化ジ(C₁~C₄)アルキル、例えば、ジメチル、ジエチル及びジアミル硫酸物；ハロゲン化(C₁₀~C₁₈)アルキル類、例えば、デシル、ドデシル、ラウリル、ミリスチル及びステアリル塩化物、臭化物およびヨウ化物；ハロゲン化アリール-(C₁~C₄)アルキル類、例えば、塩化ベンジル及び臭化フェニル等の試薬で4級化できる。その様な塩類を用いることにより、水溶性および油溶性の何れの本発明の化合物類も調製できる。30

【0071】

上記の薬学的塩類のうち、これらに制限されることなく好ましいものは、酢酸塩、ベシレート、クエン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、ヘミ琥珀酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭酸塩、イセチオン酸塩、マンデル酸塩、メグルミン、硝酸塩、オレイン酸塩、ホスホン酸塩、ピバリン酸塩、リン酸ナトリウム塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩40

、酒石酸塩、トロマレート、トシレート、およびトロメタミンを含む。

【0072】

式Iの塩基性化合物類の酸添加塩類は、その塩でない塩基を十分な量の所望の酸と接触させ、従来の方法で塩を生成することにより調製できる。塩でない塩基は、その塩を塩基と接触させ従来の方法で塩でない塩基を単離することで再生できる。塩でない形式と塩の形式とでは、極性溶媒に対する溶解度などのある種の物理的特性においてある程度異なるが、本発明の目的にとっては、塩類は塩でない塩基の形式と同じである。

【0073】

式Iの化合物類の薬学的に利用可能な塩基添加塩類は、アルカリ金属類およびアルカリ土類金属類、または有機アミン類などの金属類またはアミン類により形成できる。好ましい金属は、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、およびカルシウムである。好ましい有機塩類は、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロロカニン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチル-D-グルカミン、およびプロカイニンである。

【0074】

本発明の酸性化合物類の塩基添加塩類は、その塩でない酸を十分な量の所望の塩基と接触させ、従来の方法で塩を生成することにより調製できる。塩でない酸は、その塩を酸と接触させ従来の方法で塩でない酸を単離することで再生できる。塩でない形式と塩の形式とでは、極性溶媒に対する溶解度などの物理的特性においてある程度異なるが、本発明の目的にとっては、塩類は塩でない酸の形式と同じである。

【0075】

多塩類の形式も本発明の範疇に含まれ、本発明の化合物は薬学的に利用可能な塩類を形成できる基を1つ以上有している。典型的な多塩類形式の例は、これらに限定されることなく、酸性酒石酸塩、二酢酸塩、ニフマル酸塩、ジメグルミン、ニリン酸塩、二ナトリウム、および三塩酸塩を含む。

【0076】

以上より、ここで使用される“薬学的に利用可能な塩”とは、その塩の形態で使用される式Iの化合物を含む活性成分を意味するものと説明でき、特に、前記の塩の形態をとれば、前記活性成分の塩でない形態または先に利用された前記活性成分の他の塩の形態と比較して、前記活性成分の薬物動態学的特性を改良できる。また第一に、前記活性成分の薬学的に利用可能な塩の形態をとることにより、先の状態にはない前記活性成分の所要の薬物動態学的特性を実現でき、体内における治療活性について前記活性成分の薬物動態学的特性に好ましい効果を及ぼす。

【0077】

前記活性成分の薬物動態学的特性は、好ましくは以下のもの、例えば、前記活性成分が細胞膜を貫通輸送される様態、次に、直接的および肯定的に、前記活性物質の吸收、分散、生体内変換および排出を含む。薬理組成物を統制する機構は重要であり、各種の解剖学的、生理学および病理学的要因が本質的に生物学的利用性に影響するのに対し、普通、前記活性成分の溶解性は使用される活性成分の特性に依存する。更に、脂質溶液および懸濁液、更に固体投薬の形態の場合、前記活性物質の早急な吸收が低減される結果となるのに対し、当業者が理解しているように、前記活性成分を水溶液とすることにより、治療中の患者の体内に最も早く前記活性成分を吸収させることができる。

【0078】

式Iの活性成分の経口摂取は、安全性、便宜性、および経済性の理由から最も好ましい投与法であるが、その様な経口投薬の形態の吸収については、極性、胃腸粘膜の刺激に起因する嘔吐、消化酵素による劣化および低いpH、食べ物または他の薬の存在による不規則な吸収または促進、および酵素、腸内細菌叢または肝臓による粘膜の代謝などの物理的特性が悪影響を及ぼす場合がある。前記活性成分を異なる薬学的に利用可能な塩の形態に形成することは、経口投薬の形態による吸収に伴う1つ又は複数の上記の問題を解決または回避する際に効果的である。

10

20

30

40

50

【0079】

ここで記載する方法により調製された式Iの化合物は、有機化合物を調製する当業の化学者が知つて通常の方法により最終的に得られる反応混合物より単離できる。単離された前記化合物は既知の方法により精製できる。単離および精製のために各種の方法および技術を利用でき、それらは、例えば、蒸留；再結晶；カラムクロマトグラフィー；イオン交換クロマトグラフィー；ゲルクロマトグラフィー；親和性クロマトグラフィー；調製用薄層クロマトグラフィー；および溶媒抽出を含む。

【0080】

(立体異性体)

同一の結合性を有しているにも関わらず2つ又はそれ以上の異なる方法に配置され得る構成原子が存在すると言った化合物も式Iの範疇である。結果として、前記化合物には立体異性体が存在する。シス-トランス異性体が唯一の立体異性体ではない。立体異性体に互いに重ね合わせることのできない鏡像が存在する場合、1つ又は複数の非対称炭素原子が構成構造中に存在するため、それらは光学異性体で対掌性または利手性を有する。光学異性体は光学活性であり、偏光面を同じ量だけ回転させるが反対方向のため、区別できる。

【0081】

2つ又はそれ以上の非対称炭素が式Iの化合物に存在している場合、前記炭素のそれぞれに2つの可能な立体配置が存在する。例えば、2つの非対称炭素が存在している場合、4つの可能な立体異性体が存在する。更に、これらの4つの可能な立体異性体は、それぞれに異なる6つ可能な立体異性体の組み合わせに配置され得る。1つ以上の非対称炭素を有する分子の組み合わせを光学異性体とするには、それぞれの非対称炭素において、それらが異なる立体配置を有している必要がある。光学異性体に関係していないそれらの組み合わせは、ジアステレオマー的関係について異なる立体化学的関係を有する。光学異性体ではない立体異性体は、ジアステレオ異性体、またはより一般にジアステレオマーと呼ばれる。

【0082】

式Iの化合物類のこれらの立体化学の全ての知られている特性は、本発明の一部と考えられる。従って、本発明の範疇のなかには、立体異性体である式Iの化合物類が含まれる。そして、これらが光学異性体の場合、それぞれの光学異性体、その光学異性体のラセミ混合物、およびラセミ混合物中に見出される前記光学異性体とは異なる比率の前記光学異性体を含む人工的、即ち、作製された混合物が含まれる。式Iの化合物がジアステレオマーである立体異性体を含む場合、前記化合物中の範疇に、それぞれのジアステレオマー及び2以上のジアステレオマーの全ての比率の混合物が含まれる。

【0083】

説明のために、式Iの化合物中に1つの非対称な炭素原子が存在し、それらの(-)(R)及び(+)(S)光学異性体が生じていると、前記化合物の範疇に、全ての薬学的に利用可能な塩の形態、ここ以降で記載する疾病および疾患を治療または予防する治療において活性で有効なプロドラッグおよび代謝物が含まれる。式Iの化合物が(-)(R)及び(+)(S)光学異性体または(-)(R)光学異性体が含まれ、全て、実質的に全て、または前記光学異性体の単独中で、治療において活性な部分が大多数を占めるもの及び/又は前記光学異性体の単独中で好ましくない副作用を生じる部分、両方の光学異性体の生物学的活性な違いがない場合、式Iの前記化合物の範疇に、ラセミ混合物として又は光学異性体の任意の量の比の混合物の非ラセミ混合物として(+)(S)光学異性体または(-)(R)光学異性体が同時に存在するものが更に含まれる。

【0084】

例えば、式Iの化合物の光学異性体の対または組の特定の生物学的活性および/または物理的および化学的特性が存在している場合、最終の治療製品を構成するために特定の比率で前記光学異性体を使用することが示唆される。説明として、一組の光学異性体が存在

10

20

30

40

50

している場合、90% (R) - 10% (S) ; 80% (R) - 20% (S) ; 70% (R) - 30% (S) ; 60% (R) - 40% (S) ; 50% (R) - 50% (S) ; 40% (R) - 60% (S) ; 30% (R) - 70% (S) ; 20% (R) - 80% (S) ; および 10% (R) - 90% (S) 等の比率で使用できる。式Iの化合物の各種の光学異性体の特性を検討した後、最終的な治療製品を構成する特定の所望の性質を有する前記光学異性体の1種以上の適当な比率を容易な方法により決定できる。

【0085】

(同位体)

式Iの化合物の範疇に更に含まれると考えられるものに、同位体標識された形態がある。式Iの化合物の同位体標識された形態は、自然界で普通に見出される原子の原子量または質量数と異なる原子量または質量数の原子の1以上により置換された前記化合物の1以上原子の前記式Iの化合物と同一である。商業的に容易に入手でき十分に確立されて方法に従い式Iの化合物に導入可能な同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素を含み、例えは、それぞれ²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、および³⁶C である。1以上の上記同位体および/または他の原子の他の同位体を有する式Iの化合物、プロドラッグ、薬学的に利用可能な塩が、本発明の範疇に含まれると考えられる。同位体標識された式Iの化合物は、多くに有益方法において使用できる。例えは、同位体標識された式Iの化合物、例えは、³H又は¹⁴Cの様な放射性同位体が導入されている場合、薬剤および/または基質の組織分布アッセイにおいて有益である。これらの放射性同位体、即ち、三重水素、³H、およびカーボン-14、¹⁴C は、調製が容易であり優れた検出性のため、特に好ましい。例えは、重水素、²H等の重い同位体の式Iの化合物への導入することにより、治療上の利点を実現でき、このことは、前記同位体標識された化合物の改良された代謝安定性に基づいている。改良された代謝安定性は、細胞内での半減期の増加または投薬量の減少を直接意味し、本発明の好ましい実施形態を構成する。Synthesis Schemes 及び関連した記載中、例、およびこの調製、容易に入手可能な同位体標識された試薬で対応する非同位体標識の試薬を置換することで、記載された方法を実行し、同位体で標識された式Iの化合物を調製できる。

【0086】

主要速度論的同位体効果の方法により前記化合物の酸化的代謝物を処理する目的で、重水素、²Hを式Iの化合物に取り込まることもできる。

主要速度論的同位体効果は同位体元素の置換を生じる化学反応の速度変化であり、前記同位体置換を引き起こす共有結合の形成に必要な基底状態のエネルギーの変化によって生じる。より重い同位体の置換は、化学結合の基底状態エネルギーを一般に低下させ、律速の結合解離工程の速度低下を生じる。その結合解離が複数の生成物が生じる反応の反応座標にそって鞍点またはその近傍で起こる場合、生成物の分布比は置換により変化する。説明のために、交換し得ない状態で炭素原子に重水素が結合している場合、速度差 k_M / k_D は 2 ~ 7 が典型的である。この速度差は、式Iの化合物の酸化的変化に成功裡に適用でき、生体中での前記化合物の特性に劇的に影響し、結果として薬物動態学的特性が改良される。

【0087】

治療用試薬の発見および開発の際、当業者は、好ましい生体外的特性を保持しながら薬物動態学的パラメータを最適化するようにする。薬物動態学的特性に乏しい多くの化合物は、代謝の酸化により不安定であると考えることは当を得ている。生体外肝臓ミクロソームアッセイが現在可能であり、この酸化的代謝の過程に関する有益な情報を得ることができ、その様な酸化的代謝に耐性で改良された安定性の重水素化された式Iの化合物を合理的に設計できる。そのため、式Iの化合物の薬物動態学的特性を著しく改良でき、定量的には、生体内半減期 (t/2)、治療効果が最大となる濃度 (C_{max})、投薬応答下領域曲線 (AUC)、およびFを増加でき；在庫、投薬量、および商品コストを低減できる。

【0088】

10

20

30

40

50

上を説明として、酸化的代謝が可能な部位を複数有する式 I の化合物、例えば、ベンジル性水素原子および窒素原子に結合している水素は、幾つか、最大に又は全ての前記水素原子が重水素原子で置換されるように各種の水素の組合せが重水素原子により置換されることを次々の模倣することにより調製できる。半減期を決定することにより、酸化的代謝に対する耐性が改良された程度を、簡便および正確に決定できる。この場合、その様に水素原子を重水素で置換した結果、親化合物の半減期を最大で 100 % 伸ばすことができる。

【0089】

式 I の化合物において水素原子 - 重水素 - 置換することは、好ましくない毒性の代謝を抑制または除去する方法として、親化合物の代謝的特性を好ましく変化させるために使用することもできる。例えば、炭素 - 水素、C - H、結合の酸化的切断により毒性の代謝が生じている場合、特定の酸化反応が律速段階ではない場合においても、重水素化された類似体は好ましくない代謝産物の精製を抑制または除去すると合理的に考えることができる。水素原子 - 重水素 - 置換に関する文献の記載について更なる情報は、例えば、Hanzlik ら著、J. Org. Chem. 誌、第 55 巻、第 3992 ~ 3997 頁、1990 年刊；Reider ら著、J. Org. Chem. 誌、第 52 巻、第 3326 ~ 3334 頁、1987 年刊；Foster ら著、Adv. Drug Res. 誌、第 14 巻、第 1 ~ 40 頁、1985 年刊；Gillette ら著、Biochemistry 誌、第 33 巻（第 10 号）、第 2927 ~ 2937 頁、1994 年刊；および Jarmann ら著、Carcinogenesis 誌、第 16 巻（第 4 号）、第 683 ~ 688 頁、1993 年刊にある。

10

【0090】

（治療的応用）

更に、本発明は心筋疾患の治療のために式 I の化合物を使用することに関する。

【0091】

冠動脈疾患は西洋において最も一般的な死亡原因である。狭窄した冠動脈が存在すると、血流の低下が心筋虚血を引き起こす場合がある。虚血性期間の程度に応じて、再灌流の発生は、治癒性または非治癒性の心筋の損傷を引き起こし、これは、長期間の機能低下または収縮機能の非治癒性損失により、特徴づけられる。侵された心筋領域の大きさに応じて、急性および慢性の心臓麻痺が進行する場合がある。

30

上記の話の中で特に医療的に問題となるのは、最初の P T C A による再灌流再灌流が成功した後に、ステント移植、血栓崩壊または冠動脈にバイパスを施した後ですら、動脈再狭窄が進行することである。

【0092】

実験的動物および診療研究により、上記の心臓麻痺と異なる場合、即ち、冠動脈自身の疾患の場合、治癒性または非治癒性の心筋虚血 / 再灌流傷害、急性および慢性の心臓麻痺および非ステント再狭窄およびステント - イン - ステント再狭窄を含む再狭窄、炎症の進行が不用意な役割を演じる証拠がある。

これらの炎症の進行には、常駐および進入性マクロファージ並びにニュートリス及び TH₁ 及び TH₂ ヘルパー細胞が関与している。この白血球の応答は特徴的なサイトカインのパターンを形成し、TNF - 、 IL - 1 、 IL - 2 、及び IL - 6 、並びに IL - 10 及び IL - 13 (Pulkki KJ 著、サイトカイン及び心臓心筋死、Ann. Med 誌、1997 年刊、第 29 巻、第 339 ~ 343 頁。Birkse EJ, Yacob M 著、心臓麻痺における一酸化窒素およびサイトカインの役割、Coron. Artery. Dis. 誌、1997 年刊、第 8 巻、第 389 ~ 402 頁) を含む。

40

【0093】

これらの物質の生成は、心筋虚血のヒト患者中で示してきた。サイトカインの生成が無傷の心筋にまで危険を及ぼす末梢マクロファージ及び好中球の侵入に関係していることが動物モデルにより示されている。しかしながら、サイトカイン応答で主な働きをするのは TNF - a であり、これは炎症およびプロ - アポトーシス応答を統合し、加えて心臓心

50

筋に直接に負のイオノトロピー的な効果を及ぼす (Ceconi C, Curello S, Bachetti T, Corti A, Ferrari R著、鬱血性心臓麻痺における腫瘍壞死因子：新世紀のための発症機構？Prog. Cardiovasc. Dis. 誌、1998年刊、第41巻、第25～30頁。Mann DL著、心臓の構造および機能における腫瘍壞死因子 - アルファの効果：2つのサイトカインの物語、J. Card. Fail. 誌、1996年刊、第2巻、第5165～5172頁。Squadrito F, Altavilla D, Zingarelli Bら著、心筋虚血 - 再灌流傷害における腫瘍壞死因子の関与、Eur. J. Pharmacol. 誌、1993年刊、第237巻：第223～230頁)。

【0094】

10

心筋梗塞の動物モデルにおいて、再灌流段階で TNF - α が急速に放出されること (Herskowitz A, Choi S, Ansari AA, Wesselingh S著、後虚血性 / 再灌流心筋におけるサイトカインmRNAの発現、Am. J. Pathol. 誌、1995年刊、第146巻、第419～428頁) 及びデキサメタゾン (Arras M, Strasser R, Mohri Mら著、腫瘍壞死因子 - アルファは心臓微小塞栓後の単球 / マクロファージによって発現され、サイクロスボリンにより拮抗される、Basic. Res. Cardiol. 1998年刊、第93巻、第97～107頁)、サイクロスボリンA (Arras M, Strasser R, Mohri Mら著、腫瘍壞死因子 - アルファは心臓微小塞栓後の単球 / マクロファージによって発現され、サイクロスボリンにより拮抗される、Basic. Res. Cardiol. 1998年刊、第93巻、第97～107頁。Squadrito F, Altavilla D, Squadrito Gら著、ラットにおいてサイクロスボリン - A は白血球の蓄積を減少し心筋虚血再灌流傷害を阻止する、Eur. J. Pharmacol. 誌、1999年刊、第364巻、第159～168頁) 又はクロリクロメン (Squadrito F, Altavilla D, Zingarelli Bら著、心筋虚血再灌流傷害における白血球の蓄積、心筋壞死および TNF - アルファの生産に対するクロリクロメン、コウマライン誘導体の効果、Life Sci. 誌、1993年刊、第53巻、第341～355頁) 等の薬の正の効果が、流通する TNF - α の減少と対応して示されてきた。式IのPDE IV阻害剤類は、マクロファージ及びT細胞サイトカイン生成の強力な拮抗剤類である。また、T細胞の増殖も阻害する。結果として PDE 4 阻害は、それらのサイトカイン生成および炎症過程が原因として関連している心臓病に有益な効果を及ぼす。PDE 3 阻害剤類および初期の PDE 4 阻害剤、ロリプラムと比較して、好ましい PDE 4 阻害剤類には、殆ど心臓血管疾患の治療の投薬限界となり得る熱力学的副作用がない。

20

【0095】

30

本発明は、有益な特性を有する、特に薬剤類の調製に利用できる化合物類の新規な利用を発見するという目的に基づいている。

【0096】

40

式Iの化合物類およびそれらの塩類はおよび溶媒和物類は、心臓病の治療に優れた忍容性と極めて有益な薬学的特性を併せ持つことが見出された。

【0097】

好ましくは、心臓病が炎症性および免疫性の特徴を有している場合、心臓病の治療のための薬剤を調製するために、式Iの化合物類を使用することを本発明が提供する。

【0098】

最も好ましくは、冠動脈疾患、治癒性または非治癒性の心筋虚血 / 再灌流傷害、急性および慢性の心臓麻痺および非ステント再狭窄およびステント - イン - ステント再狭窄を含む再狭窄の治療のための薬剤を調製するために、式Iの化合物類を使用することを本発明が提供する。

【0099】

好ましくは、型、病因、または病態の如何に関わることなく全ての喘息；またはアトピー性喘息；非アトピー性喘息；アレルギー性喘息；アトピー性、気管支性、免疫グロブリ

50

ン E 介在型喘息；気管支性喘息；本態性喘息；真性喘息；病態生理的障害に起因する内因性喘息；環境因子に起因する外因性喘息；未知または不顯性の原因に起因する本態性喘息；非アトピー性喘息；気管支性喘息；気腫性喘息；運動誘発性喘息；職業性喘息；細菌、真菌、原虫、またはウイルス感染に起因する感染性喘息；非アレルギー性喘息；原発性喘息；喘鳴乳児症候群から成る群より選ばれる喘息；

慢性または急性気管支収縮；慢性気管支炎；末梢気道閉塞症；及び気腫；

型、病因、または病態の如何に関わることなく全ての閉塞性または炎症性気道疾患；または喘息；塵肺；慢性好酸球性肺炎；慢性閉塞性肺疾患（COPD）；慢性気管支炎、肺気腫症またはそれらと併発する呼吸困難を誘発するCOPD；回復不能性または進行性気道閉塞を特徴とするCOPD；成人呼吸窮迫症候群（ARDS）、および他の薬物療法の結果生じた気道過敏性の悪化から成る群より選ばれる閉塞性または炎症性気道疾患；

型、病因、または病態の如何に関わることなく全ての塵肺；またはアルミニウム肺症またはボーキサイト労働者病；炭症または炭坑作業員喘息；石綿肺症または蒸気管工事人喘息；石肺症または火打ち石病（flint disease）；ダチョウの羽からの埃を吸入することに起因する埃肺症；鉄微粒子を吸入することに起因する鉄沈着症；珪肺症または研磨機作業員病；綿肺症または綿埃喘息；および滑石肺から成る群より選ばれる塵肺；

型、病因、または病態の如何に関わることなく全ての気管支炎；または急性気管支炎；急性喉頭気管支炎；アラキン気管支炎；カタル性気管支炎；クループ性気管支炎；乾性気管支炎；感染性喘息性気管支炎；喀痰性気管支炎（productive bronchitis）；ブドウ球菌性または連鎖球菌性気管支炎；および水疱性気管支炎から成る群より選ばれる気管支炎；

型、病因、または病態の如何に関わることなく全ての気管支拡張症；または円柱状気管支拡張症；小囊性気管支拡張症；紡錘菌性気管支拡張症；毛細血管気管支拡張症；囊胞性気管支拡張症；乾性気管支拡張症；および濾胞性気管支拡張症から成る群より選ばれる気管支拡張症；

季節性アレルギー性鼻炎；または通年性アレルギー性鼻炎；または型、病因、または病態の如何に関わることなく全ての副鼻腔炎；または化膿性または非化膿性副鼻腔炎；急性または慢性副鼻腔炎；および篩骨、前額骨、上顎骨、または蝶形骨副鼻腔炎から成る群より選ばれる副鼻腔炎；

型、病因、または病態の如何に関わることなく全ての関節リウマチ；急性関節炎；急性痛風性関節炎；慢性非炎症性関節炎；変形性関節炎；感染性関節炎；ライム病関節炎；増殖性関節炎；乾癬性関節炎；および脊椎関節炎から成る群より選ばれる関節リウマチ；

痛風、および炎症を伴う熱および痛み；

型、病因、または病態の如何に関わることなく全ての好酸球関連障害；または好酸球增多症；肺好酸球浸潤症；ロフィア症候群；慢性好酸球性肺炎；熱帯性肺好酸球增多症；気管支肺アスペルギルス症；アスペルギルス腫；好酸球を含有する肉芽腫；アレルギー性肉芽腫性血管炎またはチャーグ-ストラウス症候群；結節性多発性動脈炎（PAN）；および全身性壞死性血管炎から成る群より選ばれる好酸球関連障害；

アトピー性皮膚炎；またはアレルギー性皮膚炎；またはアレルギー性またはアトピー性湿疹；

型、病因、または病態の如何に関わることなく全ての蕁麻疹；または免疫介在蕁麻疹；補体介在蕁麻疹；蕁麻疹性物質誘導蕁麻疹；物理的刺激誘導蕁麻疹；ストレス誘導蕁麻疹；突発性蕁麻疹；急性蕁麻疹；慢性蕁麻疹；血管浮腫；コリン作用性蕁麻疹；常染色体優性型または後天型の寒冷蕁麻疹；接触性蕁麻疹；巨大蕁麻疹；および丘疹性蕁麻疹から成る群より選ばれる蕁麻疹；

型、病因、または病態の如何に関わることなく全ての結膜炎；照射性結膜炎；急性カタル性結膜炎；急性伝染性結膜炎；アレルギー性結膜炎；アトピー性結膜炎；慢性カタル性結膜炎；化膿性結膜炎；および春季結膜炎から成る群より選ばれる結膜炎；

型、病因、または病態の如何に関わることなく全てのブドウ膜炎；またはブドウ膜の全

10

20

30

40

50

体または一部の炎症；前部ブドウ膜炎；虹彩炎；毛様体炎；虹彩毛様体炎；顆粒性ブドウ膜炎；非顆粒性ブドウ膜炎；水晶体過敏性ブドウ膜炎；後部ブドウ膜炎；脈絡膜炎；および脈絡網膜炎から成る群より選ばれるブドウ膜炎；

乾癬；

型、病因、または病態の如何に関わることなく全ての多発性硬化症；原発性進行性多発性硬化症；および再発性多発性硬化症から成る群より選ばれる多発性硬化症；

型、病因、または病態の如何に関わることなく全ての自己免疫性／炎症性疾患；または自己免疫性血液疾患；溶血性貧血；再生不良性貧血；真正赤血球性貧血；特発性血小板減少性紫斑病；全身性紅斑性狼瘡；多発性軟骨炎；強皮症；ウェグナー氏肉芽腫症；皮膚筋炎；慢性活動性肝炎；重症筋無力症；スティーブンス-ジョンソン氏症候群；特発性スプルー；自己免疫性大腸炎；潰瘍性大腸炎；クローン氏病；内分泌オプタモバシー；グランベ氏病；サルコイドーシス；歯槽骨炎；慢性過敏性肺臓炎；原発性胆汁性肝硬変症；若年性糖尿病または若年型糖尿病タイプ1；前部ブドウ膜炎；肉芽腫性または後部ブドウ膜炎；乾性角結膜炎；流行性角結膜炎；びまん性間質性肺線維症または間質性肺線維症；特発性肺線維症；囊胞性線維症；乾癬性関節炎；ネフローゼ症候群を伴う又は伴わない糸球体腎炎；急性糸球体腎炎；突発性ネフローゼ症候群；微少変化ネフローゼ症；炎症性／過敏性増殖性皮膚病；乾癬；アトピー性皮膚炎；接触性皮膚炎；アレルギー性接触性皮膚炎；良性家族性天疱瘡；紅斑性天疱瘡；落葉状天疱瘡；および尋常性天疱瘡から成る群より選ばれる自己免疫性／炎症性疾患；

臓器移植後の同種細胞組織不適合の予防；

型、病因、または病態の如何に関わることなく全ての炎症性腸疾患（IBD）；または潰瘍性大腸炎（UC）；コラーゲン蓄積大腸炎；大腸炎ポリープ；全層性大腸炎；およびクローン氏病（CD）から成る群より選ばれる炎症性腸疾患；

型、病因、または病態の如何に関わることなく全ての敗血症性ショック；または腎不全；急性腎不全；悪液質；マラリア悪液質；下垂体性悪液質；尿毒性悪液質；心臓悪液質；悪液質副腎またはアディソン氏病；癌性悪液質；およびヒト免疫不全ウイルスの感染の結果生じる悪液質から成る群より選ばれる敗血症性ショック；

肝臓損傷；

肺高血圧症；および低酸素誘導性肺高血圧症；

骨粗鬆症；原発性骨粗鬆症；および続発性骨粗鬆症；

型、病因、または病態の如何に関わることなく全ての中枢神経系疾患；またはパーキンソン氏病；学習および記憶障害；錐体外路性終末欠陥症候群（tardive dyskinesia）；薬物依存症；動脈硬化性痴呆；およびハンチントン氏舞蹈病、ウイルソン氏病、振戦麻痺（paralysis agitans）、および視床萎縮症に伴う痴呆から成る群より選ばれる中枢神経系疾患；

感染、特にウイルスによる感染で、宿主のTNF-αの生産を増加させるウイルス、またはウイルスの複製または生命活動に不利な影響を与える宿主のTNF-αによる上限制御に感受性のウイルスであり、HIV-1、HIV-2、およびHIV-3；シトロネガロウイルス、CMV；インフルエンザ；アデノウイルス；および帯状疱疹および単純ヘルペスを含むヘルペスウイルスから成る群より選ばれるウイルスを含み；

酵母および真菌の感染で、該酵母および真菌は宿主のTNF-αによる上限制御に感受性であるかTNF-αの生産を顕在化させるものであり、例えば、真菌性髄膜炎；特に全身性の酵母および真菌の感染を処置するために選ばれ、他の薬剤と併用して投薬した際、例えばこれに限定されることなくポリマイシンBなどのポリミキシン類；イミダゾール類、例えば、クロトリマゾール、エコナゾール、ミコナゾール、およびケトコナゾール；トリアゾール類、例えば、フルコナゾールおよびイトラナゾール；およびアンフォテリシン類、例えば、アムホテリシンBおよびリポソームアムホテリシンBを含み；

虚血再灌流傷害；自己免疫性糖尿病；網膜自己免疫症；慢性リンパ性白血病；HIV感染；紅斑性狼瘡；腎臓および尿管病；泌尿生殖器および胃腸障害；および前立腺病から成る群より選ばれる疾病、障害、および疾患の一種または複数種を治療または予防す

10

20

30

40

50

るための薬剤を調製するために、式Iの化合物類を使用することを本発明が提供する。

【0100】

特に、(1)関節の炎症、関節リウマチ、リウマチ様脊椎炎、変形性関節症、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、慢性糸球体腎炎、皮膚炎、およびクローン氏病を含む炎症性疾患および障害；(2)喘息、急性呼吸窮迫症候群、慢性肺炎症、気管支炎、慢性閉塞性気道疾患、および珪肺症を含む呼吸器疾患および障害；(3)敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性(gram negative)、敗血症、素性ショック症候群、細菌による発熱および筋肉痛、ウイルスまたは真菌の感染、インフルエンザを含む感染症および障害；(4)自己免疫性糖尿病、全身性紅斑性狼瘡、移植対宿主反応、同種移植拒絶反応、多発性硬化症、乾癬、およびアレルギー性鼻炎を含む免疫病および障害；(5)骨吸收病；再灌流傷害；感染または悪性腫瘍に続発する悪液質；ヒト後天性免疫不全症候群(AIDS)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染、またはAIDS関連症候群(ARC)に続発する悪液質；ケロイド形成；瘢痕組織形成；タイプ1糖尿病；および白血病を含む他の疾患および障害を治療する際、式Iの化合物類は有益である。

【0101】

更に、本発明は、(a)ロイコトリエン生合成阻害剤類、5-リポキシゲナーゼ(5-LO)阻害剤類、およびジロイトン；ABT-761；フェンロイトン；テポザリン；ABBOTT-79175；ABBOTT-85761；N-(5-置換)チオフェン-2-アルキルサルフォナアミド；2,6-ジ-3級ブチルフェノールヒドラゾン類；ZeneacazD-2138を含むメトキシテトラヒドロピラン類；化合物SB-210661及びそれが属する類；L739,010が属するピリジニル-置換2-シアノナフタレン化合物類；L-746,530が属する2-シアノキノリン化合物類；MK-591、MK-886、およびBAYx1005が属するインドール及びキノリン化合物類から成る群より選ばれる5-リポキシゲナーゼ活性化蛋白質(FLAP)拮抗剤類；(b)L-651,392が属するフェノチアジン-3-オン化合物類；CGS-25019cが属するアミジノ化合物類；オントゾラストが属するベンゾザゾラミン化合物類；BIL284/260が属するベンゼンカルボキシイミダマイデ化合物類；化合物類ザフィルルカスト、アブルカスト、モンテルカスト、プランルカスト、ベルルカスト(MK-679)、RG-12525、Ro-245913、イラルカスト(CGP45715A)、およびBAYx7195から成る群より選ばれるロイコトリエンLTB4、LTC4、LTD4、およびLTE4用の受容体拮抗剤類；(c)PDE4阻害剤類；(d)5-リポキシゲナーゼ(5-LO)阻害剤類、および5-リポキシゲナーゼ活性化蛋白質(FLAP)拮抗剤類；(e)5-リポキシゲナーゼ(5-LO)および血小板活性因子(PAF)の二重阻害剤類拮抗剤類；(f)LTB4、LTC4、LTD4、およびLTE4の類似体を含むロイコトリエン拮抗剤類；(g)セチリジン、ロラタダイン、デスロラタダイン、フェゾフェナダイン、アステミゾール、アゼラスタイン、およびクロロフェニルアミンを含む抗ヒスタミンH受容体拮抗剤類；(h)ガストロプロテクティブH2受容体拮抗剤類；(i)プロピルヘキセドリン、フェニレフリン、フェニルプロパノラミン、偽エフェドリン、ナファゾリン塩酸塩、塩酸オキシメタゾリン、塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸キシロメタゾリン、および塩酸エチルノルエピネフリンを含む充血除去剤類として使用するために経口または局部的に投薬される₁-及び₂-アドレナリン受容体作用剤類血管収縮剤類交感神経興奮剤類；(j)5-リポキシゲナーゼ(5-LO)の阻害剤類と組合される₁-及び₂-アドレナリン受容体作用剤類；(k)臭化イプラトロピウム；臭化チオトロピウム；臭化オキシトロピウム；ピレンゼピン；およびテレンゼピンを含む抗コリン剤類；(l)エタプロテレノール、イソプロテレノール、イソプレナリン、アルブテロール、サルブタモール、フォルモテロール、サルメテロール、テルブタリン、オルシプレナリン、ビトルテロール、およびピルブテロールを含む₁-及び₄-アドレナリン受容体作用剤類；(m)テオフィリン及びアミノフィリンを含むメチルキサントアナイン類；(n)クロモグリク酸ナトリウム；(o)ムスカリーン性受容体(M1、M2、およびM3)作用剤類；(p)COX-1阻害剤類(NSAIDs)；COX-2選択的阻害剤類ロフェコ

10

20

30

40

50

シコブ；および一酸化窒素N S A I D s；(q)インスリン様増殖因子タイプ1 (I G F - 1) 模倣剤類；(r)シクレソニド；(s)プレドニゾン、プレドニゾロン、フルニソリド、トリアムシノロンアセトニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、プロピオニ酸フルチカゾン、およびフランカルボン酸モメタゾンを含む全身的副作用が減少された吸入グルココルチコイド；(t)トリプターゼ阻害剤類；(u)血小板活性化因子 (P A F) 拮抗剤類；(v)モノクローナル抗体活性化剤類因感染炎症性剤類；(w)I P L 5 7 6；(x)エタネルセプト、インフリキシマブ、およびD 2 E 7を含む抗腫瘍壞死因子 (T N F) 剤類；(y)レフルノミドを含むD M A R D s；(z)T C R ペプチド；(aa)インターロイキン変換酵素 (I C E) 阻害剤類；(bb)I M P D H 阻害剤類；(cc)V L A - 4 拮抗剤類を含む癒着分子阻害剤類；(dd)カテプシン類 (ee) M A P キナーーゼ阻害剤類；(ff)ブドウ糖 - 6 - リン酸脱水素酵素阻害剤類；(gg)キニン - 1 3 1 - 及びB 2 受容体拮抗剤類；(hh)親水基と組合されたアウロチオ基の形の金；(ii)例えば、サイクロスボリン、アザチオブリン、およびメトトレキサート等の免疫抑制剤類；(jj)例えば、コルヒチン類などの抗痛風剤類；(kk)例えば、アロプリノール等のキサンチン酸化酵素阻害剤類；(ll)例えば、プロベネシド、スルフィンピラゾン、およびベンズプロマロン等の尿酸排泄促進剤類；(mm)ビンプラスチン及びビンクリスチンの様なビンカアルカロイド類を含む細胞分裂抑制剤類、特に抗腫瘍剤類；(nn)成長ホルモン分泌促進剤類；(oo)マトリックスマタロプロテアーゼ類 (M M P s) の阻害剤類、即ち、ストロメリシン類、コラーゲナーゼ類、およびゲラティニシス類、並びにアグレカナーゼ；特に、コラーゲナーゼ - 1 (M M P - 1)、コラーゲナーゼ - 2 (M M P - 8)、コラーゲナーゼ - 3 (M M P - 13)、ストロメリシン - 1 (M M P - 3)、ストロメリシン - 2 (M M P - 10)、およびストロメリシン - 3 (M M P - 11) から成る群より選ばれる；(pp)形質転換成長因子 (T G F P)；(qq)血小板由来増殖因子 (P D G F)；(rr)例えば、塩基性線維芽細胞成長因子 (b F G F) 等の線維芽細胞成長因子；(ss)顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (G M - C S F)；(tt)カブサイチン；(uu)N K P - 6 0 8 C；S B - 2 3 3 4 1 2 (タルネタント)；およびD - 4 4 1 8 から成る群より選ばれるタキキニンN K₁及びN K₃受容体拮抗剤類；および(vv)U T - 7 7 及びZ D - 0 8 9 2 から成る群より選ばれるエラスターーゼ阻害剤類から成る群より選ばれる一種または複数種と同時に式Iの化合物類との組み合わせることに関する。

【0102】

本発明は、特に所望の治療の最終結果を得るために患者に共投薬される1種以上の添加治療試薬と式Iの化合物との組合せに関する。第2、その他の治療試薬も、上記の1種以上の化合物の場合もあれば、既知およびここで詳細に記述されている1種以上のP D E 4 阻害剤類の場合もある。最も典型的には、第2、その他の治療試薬は、異なる分類の治療試薬から選ばれる。これらの選択される治療試薬を以下に詳述する。

【0103】

ここで使用される様に、式Iの化合物類および1種以上の他の治療試薬に関して述べている場合、「共投薬」、「共投薬された」、および「組合せる」と言う語句は以下を意味するか、引用するか、含むものとする：

(a)治療を必要とする患者に対して、その様な化合物および治療試薬の組合せを同時に投薬することで、その様な成分は1回の投薬用の形に共に製剤されており、前記成分は実質的に同時に前記患者に放出される；

(b)治療を必要とする患者に対して、その様な化合物および治療試薬の組合せを実質的に同時に投薬することで、その様な成分は個別にそれぞれの投薬形式に製剤されており、患者は実質的に同時に摂取し、前記成分は実質的に同時に前記患者に放出される；

(c)治療を必要とする患者に対して、その様な化合物および治療試薬の組合せを連続して投薬することで、その様な成分は個別にそれぞれの投薬形式に製剤されており、それぞれの摂取の間に長い時間を取って前記患者は連続して摂取し、前記前記成分は実質的に異なった時に前記患者に放出される；

10

20

30

40

50

および(d)治療を必要とする患者に対して、その様な化合物および治療試薬の組合せを連續して投薬することで、その様な成分は1回の投薬用の形に共に製剤されており、前記成分は、一斉に、連續して、および/または重複して、同時および/または異なった時に摂取される様に制御された様式で放出される。

【0104】

(ロイコトリエン生合成阻害剤類：5-リポキシゲナーゼ(5-LO)阻害剤類および5-リポキシゲナーゼ活性化蛋白質(FLAP)拮抗剤類との組合せ)

本発明の実施の形態として、式Iの1種以上の化合物類はロイコトリエン生合成阻害剤類、即ち、5-リポキシゲナーゼ阻害剤類および/または5-リポキシゲナーゼ活性化蛋白質拮抗剤類との組合せで使用される。5-リポキシゲナーゼ(5-LO)はアラキドン酸を代謝する2つの酵素群で、他の群はサイクロオキシゲナーゼCOX-1及びCOX-2である。5-リポキシゲナーゼ活性化蛋白質は18kDaの膜結合、アラキドン酸化結合蛋白質で、5-リポキシゲナーゼによる細胞性アラキドン酸の変換を刺激する。アラキドン酸は5-ヒドロペルオキシエイコサテトラエノール酸(5-HPTE)に変換され、この経路は最終的に炎症性ロイコトリエンの生成に結びつく；結果として、5-リポキシゲナーゼ活性化蛋白質または5-リポキシゲナーゼ自身を阻害すれば、その経路を効果的に阻害する好ましい標的が得られる。その様な5-リポキシゲナーゼ阻害剤の1つがジレウトンである。ロイコトリエン合成阻害剤類の群の中で式Iの化合物類と治療的に組合せることが好ましいものは以下の通りである：

(a)酸化還元活性試薬でN-ヒドロキシウレアーゼ；N-アルキルヒドロキシアミド酸類；セレナイト；ヒドロキシベンゾフラン類；ヒドロキシアミン類；およびカテコール類を含み、Ford-Hutchinsonら著、「5-リポキシゲナーゼ」、Ann. Rev. Biochem. 誌、第63巻、第383～417頁、1994年刊；Weitzel及びWendel著、「過酸化物的にセレノエンザイムは白血球5-リポキシゲナーゼの活性を制御する」、J. Biol. Chem. 誌、第268巻、第6288～92頁、1993年刊；Bjornstedt著、「NADPH及び哺乳類チオレドキシンリダクターゼとセレナイトを加温するとセレナイトが生成し、リポキシゲナーゼが阻害され活性場鉄の電子スピン共鳴スペクトルが変化する」、Biochemistry 誌、第35巻、第8511～6頁、1996年刊；およびStewart著、「N-ヒドロキシウレア5-リポキシゲナーゼ阻害剤類の構造活性相関」、J. Med. Chem. 誌、第40巻、第1955～68頁、1997年刊を参照；

(b)アルキル化試薬およびSH基と反応する化合物はロイコトリエンの合成を阻害することが生体外で見出されている；Larsson著、「5-リポキシゲナーゼ活性および細胞性ロイコトリエン合成における1-クロロ-2,4,6-トリニトロベンゼンの影響」、Biochem. Pharmacol. 誌、第55巻、第863～71頁、1998年刊を参照；および

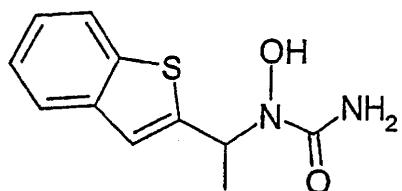
(c)5-リポキシゲナーゼの競争阻害、チオピラノインドール及びメトキシアルキルチアゾール構造を基礎としており、5-リポキシゲナーゼ非酸化還元阻害剤として作用するかもしれない；Ford-Hutchinson著の上記文献；およびHame1著、「強力で経口的に活性な5-リポキシゲナーゼ阻害剤である構造化(ピリジルメトキシ)ナフタレン類-合成、生物的特性、およびL-739,010の薬物動態学」、J. Med. Chem. 誌、第40巻、第2866～75頁、1997年刊を参照。

【0105】

アラキドノイルヒドロキシアーテが5-リポキシゲナーゼを阻害することが発見され、N-ヒドロキシウレア誘導体ジロイトン(Zileuton)及びABT-761の様な医療的に有用な選択的5-リポキシゲナーゼ阻害剤類が発見された。それぞれの構造は以下の通りである。

【0106】

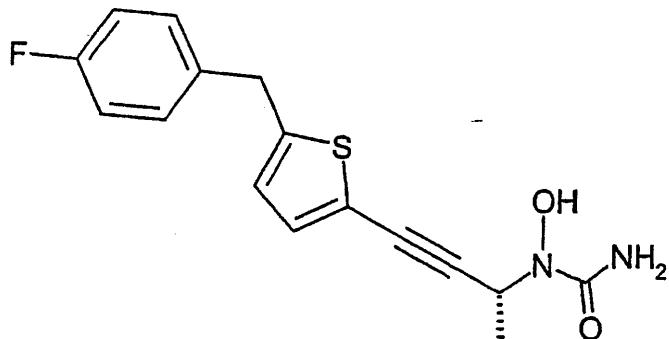
【化9】



Zileuton;

【0107】

【化10】



ABT-761

10

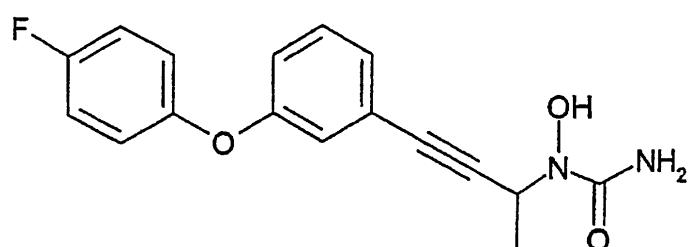
20

【0108】

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

【0109】

【化11】



Fenleuton.

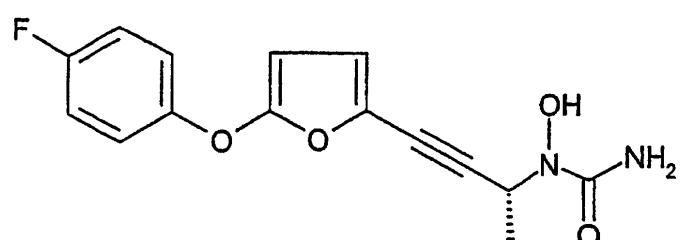
30

【0110】

他のN-ヒドロキシウレア化合物はAbbott t-79175である：

【0111】

【化12】



Abbott-79175.

40

【0112】

Abbott t-79175はジロイトンより長い滞留時間有する；Brooksら著、J. Pharm. Exp. Therapeutic誌、第272巻、第724頁、1995

50

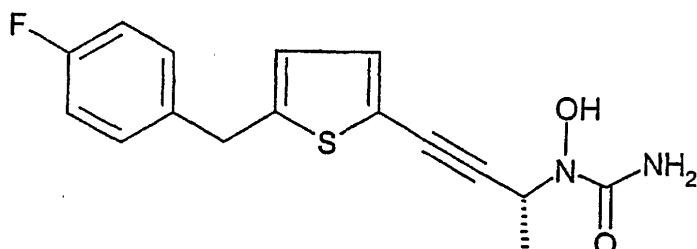
年刊。

【0113】

更に他のN-ヒドロキシウレア化合物はAbbott-85761である：

【0114】

【化13】



Abbott-85761.

10

【0115】

Abbott-85761は、均一で物理的に安定で及びほぼ単分散の製剤の噴霧式投薬により肺に送達される；Guptaら著、「ビーグル犬における5-リポキシゲナーゼ阻害剤、Abbott-85761の肺送達」、International Journal of Pharmaceutical Sciences誌、第147巻、第207～218頁、1997年刊。

【0116】

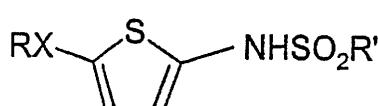
本発明の実施の形態を作製するために、フェンロイトン、Abbott-79175、Abbott-85761又は上記誘導体またはテポザリンの何れかを式Iの化合物と組合わせる。

【0117】

5-LOの生合成の経路が明らかにされて以来、5-リポキシゲナーゼ酵素を阻害するかペプチド-又は非ペプチド-ロイコトリエン受容体を拮抗することが更に利点があるのではないかと議論されてきた。5-リポキシゲナーゼ阻害剤類は5-LO生成物の全分布の活性を阻害するが、LT-拮抗剤類は狭い効果しか生じないため、5-リポキシゲナーゼの阻害剤類はLT-受容体拮抗剤類より優れると考えられる。何れにせよ、本発明の実施形態は、以下に記載するように、式Iの化合物類とLT-拮抗剤類および5-LO阻害剤類との組合せを含む。また、上記のN-ヒドロキシウレアーゼ及びヒドロキシザミン酸の類とは異なる化学構造の5-リポキシゲナーゼの阻害剤類も、本発明の更なる実施形態を形成するために、式Iの化合物類との組合せで使用される。その様な異なった類の例は、以下の式のN-(5-置換)-チオフェン-2-アルキルサルホンアミド類である。

【0118】

【化14】



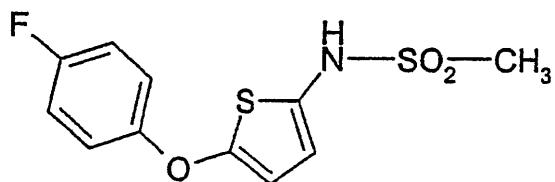
40

【0119】

但し、XはO又はSであり；R'はメチル、イソプロピル、n-ブチル、n-オクチル、又はフェニルであり；Rはn-ペンチル、シクロヘキシル、フェニル、テトラヒドロ-1-ナフチル、1-又は2-ナフチル、又はC1、F、Br、CH3、OCCH3、SCCH3、SO2CH3、CF3、又はイソプロピルで1-又は2-置換されたフェニルである。好ましい化合物は以下である。

【0120】

【化15】



【0121】

これらの化合物については、Beersら著、「5-リポキシゲナーゼの強力な阻害剤類であるN-(5-置換)-チオフェン-2-アルキルサルホンアミド類」、Bioorganic & Medicinal Chemistry誌、第5巻(第10号)、第779~786頁、1997年刊に更に記載されている。

10

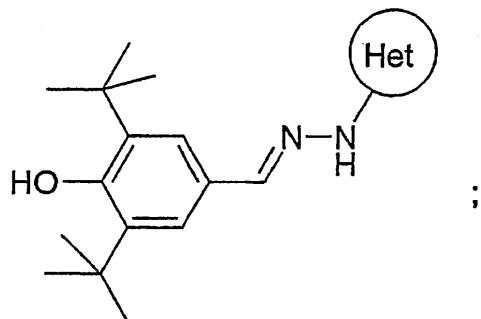
【0122】

5-リポキシゲナーゼの阻害剤類の他の異なった類は、Cuadrosら著、「5-リポキシゲナーゼ阻害剤類としての2,6-ジ-第三ブチルフェノールヒドラゾン類の合成および生物的検討」、Bioorganic & Medicinal Chemistry誌、第6巻、第173~180頁、1998年刊に記載される2,6-ジ-第三ブチルフェノールヒドラゾン類の類である。この型の化合物は、以下の様に表せられる。

20

【0123】

【化16】



30

【0124】

但し、「Het」はベンゾキシアゾール-2-イル；ベンゾチアゾール-2-イル；ピリジン-2-イル；ピラジン-2-イル；ピリミジン-2-イル；4-フェニルピリミジン-2-イル；4,6-ジフェニルピリミジン-2-イル；4-メチルピリミジン-2-イル；4,6-ジメチルピリミジン-2-イル；4-ブチルピリジン-2-イル；4,6-ジブチルピリミジン-2-イル；および4-メチル-6-フェニルピリミジン-2-イルである。

40

【0125】

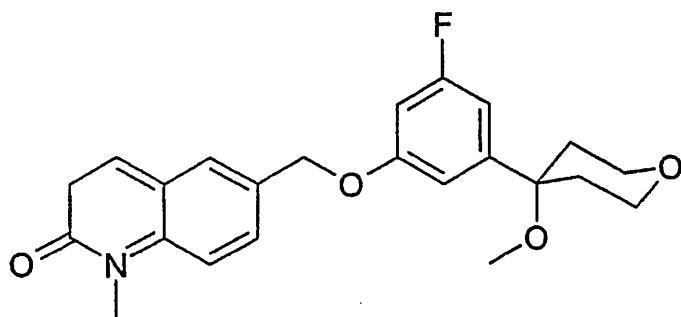
N-(5-置換)-チオフェン-2-アルキルサルホンアミド類または2,6-ジ-第三ブチルフェノールヒドラゾン類またはこれらの上記誘導体の何れかは、本発明の実施形態を形成するために、上記式Iの化合物類と組合される。

【0126】

5-リポキシゲナーゼ阻害剤類の更に異なる類は、ZD-2138が属するメトキシテトラヒドロピラン類である。

【0127】

【化17】



ZD-2138.

10

【0128】

ZD-2138は高選択性で高活性の各種経口が可能で、経口投与による喘息およびリウマチ性関節炎の治療が検討されてきた。ZD-2138及びその誘導体に関しては、Crawleyら著、Med. Chem.誌、第35巻、第2600頁、1992年刊；およびCrawleyら著、J. Med. Chem.誌、第36巻、第295頁、1993年刊に更に詳細がある。

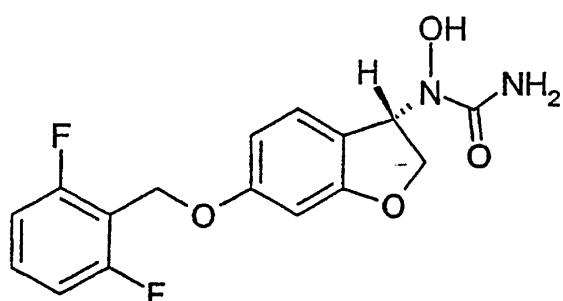
【0129】

5-リポキシゲナーゼ阻害剤類の他の異なる類は、SB-210661が属するSmith Kline Beecham化合物である。

20

【0130】

【化18】



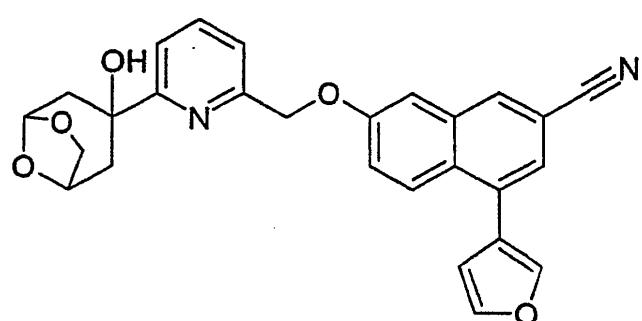
30

【0131】

5-リポキシゲナーゼ阻害剤類の更に異なる2つの類は、Merck Frosselに発見された一連のピリジニルで置換された2-シアノナフタレン化合物類および一連の2-シアノキノリン化合物類を含む。これらの5-リポキシゲナーゼ阻害剤類の2つの類は、それぞれL-739,010及びL-746,530に示される。

【0132】

【化19】



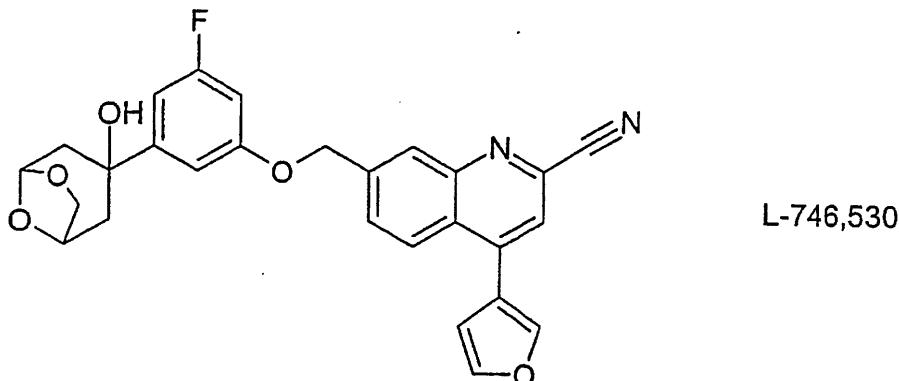
L-739,010

40

【0133】

50

【化20】



【0134】

L-739,010及びL-746,530に関する詳細は、Dubeら著、「強力な5-リポキシゲナーゼ阻害剤類としてのキノリン類：L-746,530の合成および生物学的特徴」、Bioorganic & Medicinal Chemistry誌、第8巻、第1255～1260頁、1998年刊；および国際公開第95/03309号パンフレット(Friesenら)に記載がある。

【0135】

本発明の実施形態を形成するために、Zeneca ZD-2138を含むメトキシトラヒドロピラン類；または誘導化合物SB-210661及びそれが属する類；またはL-739,010が属する一連のピリジニルで置換された2-シアノナフタレン化合物類、またはL-746,530が属する一連の2-シアノキノリン化合物類；上記いずれの類の上記いずれの誘導体を、式Iの化合物と組合わせる。

【0136】

5-リポキシゲナーゼ酵素に加え、ロイコトリエン類の生合成において重要な役割を演じる他の内生試薬は5-リポキシゲナーゼ活性化蛋白質(F LAP)である。この働きは間接的で、5-リポキシゲナーゼ酵素の直接的な働きと対照的である。何れにせよ、5-リポキシゲナーゼ活性化蛋白質の拮抗剤類は、ロイコトリエン類の細胞内合成を阻害するために使用され、その様なものも、本発明の実施形態を構成するために、式Iの化合物類と組合わせて使用される。

【0137】

5-リポキシゲナーゼ活性化蛋白質に結合し、そして存在しているアルキド酸の内生蓄積の利用を阻害する化合物類は、インドール及びキノン構造から合成されてきた。Ford-Hutchinsonら著、上記文献；Rouzerら著、「強力で特異的なロイコトリエン生合成阻害剤WK-886はイオノフォア攻撃白血球での5-リポキシゲナーゼ膜結合を阻害および剥離する」、J. Biol. Chem.誌、第265巻、第1436～42頁、1990年刊；およびGorenneら著、「{(R)-2-キノリン-2-イルメトキシ}フェニル」-2-シアノペンチル酢酸}(BAY x 1005)、強力なロイコトリエン合成阻害剤：ヒト気道における抗-IgE攻撃」、J. Pharmacol. Exp. Ther.誌、第268巻、第868～72頁、1994年刊を参照。

【0138】

以下に示すMK-591は、クイルフィポンナトリウムとして設計してきた。

【0139】

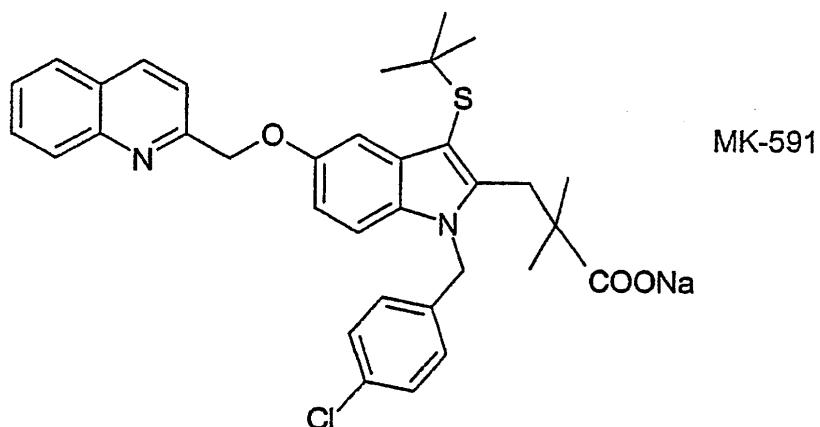
10

20

30

40

【化21】



【0140】

本発明の実施形態を形成するために、上記のインドール及びキノリン類の化合物群およびMK-591、IVIK-886、およびBAY×1055が属する特定の化合物群、または上記いずれの類の上記いずれの誘導体も、式Iの化合物類と組合わせる。

【0141】

(ロイコトリエン TLB_4 、 LTC_4 、 LTD_4 、および LTE_4 に対する受容体拮抗剤類との組合わせ)

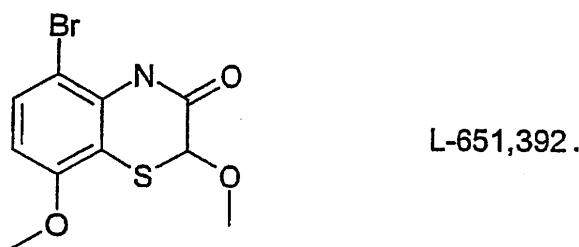
式Iの化合物類の1種またはそれ以上を、ロイコトリエン TLB_4 、 LTC_4 、 LTD_4 、および LTE_4 に対する受容体拮抗剤類と組合わせて使用する。炎症応答に関しては、これらのロイコトリエンの中で最も重要なものは TLB_4 及び LTD_4 である。これらのロイコトリエンの受容体の拮抗剤類を以下の段落に記載する。

【0142】

L-651,392を含む4-プロモ-2,7-ジメトキシ-3H-フェノチアジン-3-オン類は LTB_4 の強力な受容体拮抗剤類で米国特許第4,939,145号(Guindonら)及び米国特許第4,845,083号(Lauら)に記載されている。

【0143】

【化22】



【0144】

CGS-25019cを含むアミノ化合物類は米国特許第5,451,700号(Morrissey及びSuh)；米国特許第5,488,160号(Morrissey)；および米国特許第5,639,768号(Morrissey及びSuh)に記載されている。 TLB_4 のこれらの受容体拮抗剤類はCGS-25019cに代表され、以下に示す。

【0145】

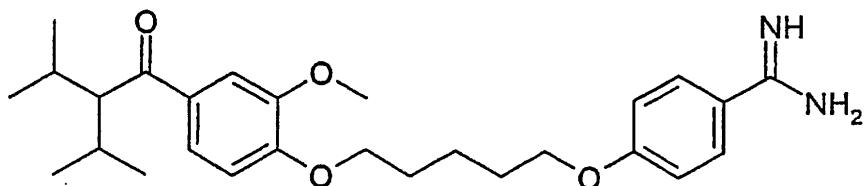
10

20

30

40

【化23】



CGS-25019c

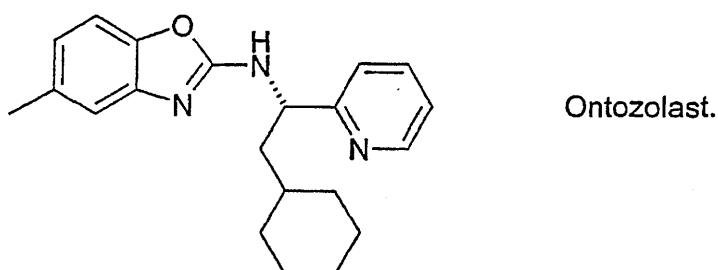
10

【0146】

オンタゾラスト (Ontazolast) は TLB_4 の受容体拮抗剤類であるベンゾキシアオラミン類の1つで、欧州特許第535 521号 (Anderskewitzら) に記載されている。

【0147】

【化24】



20

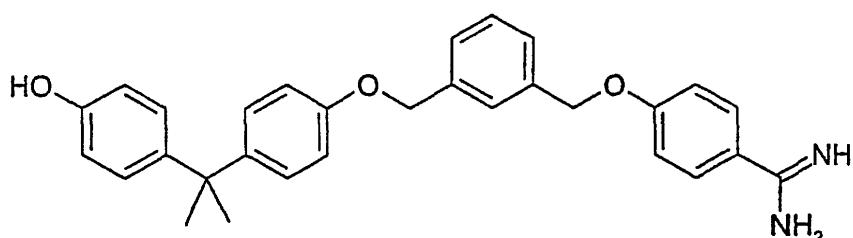
【0148】

同一の研究グループによりベンゼンカルボキシミダミド類も TLB_4 の受容体拮抗剤類であることが発見され、国際公開第97/21670号パンフレット (アンダースケウッチら) ; 国際公開第98/11119号パンフレット (アンダースケウッチら) に記載され、B I I L 284/260に代表される。

30

【0149】

【化25】



40

BIL 284/260

【0150】

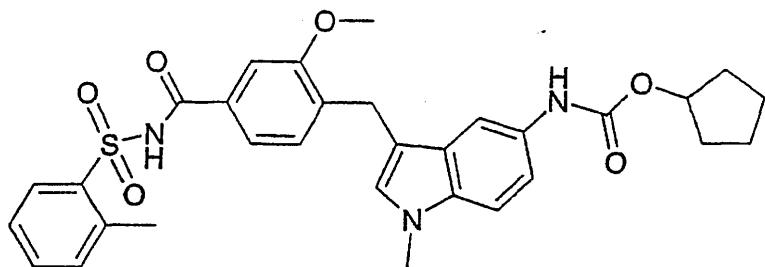
ザフィアラカスト (Zafirlukast) は LTC_4 、 LTD_4 、および LTE_4 の受容体拮抗剤で、Accolate (登録商標) の名前で商業的に販売されている。これは複素環アミド誘導体類に属し、米国特許第4,859,692号 (ベルンステインら) ; 米国特許第5,319,097号 (ホロハン及びエドワード) ; 米国特許第5,294,636号 (エドワード及びシェアウッド) ; 米国特許第5,482,963号 ; 米国特許第5,583,152号 (ベルンステインら) ; および米国特許第5,612,367号

50

号(ティムコラ)に記載されている。

【0151】

【化26】



10

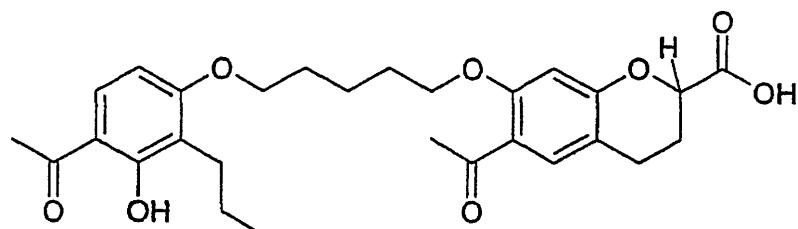
Zafirlukast

【0152】

アブルカスト(A b l u k a s t)はL T D₄の受容体拮抗剤で、R o 2 3 - 3 5 4 4 / 0 0 1と呼ばれている。

【0153】

【化27】



20

Ablukast

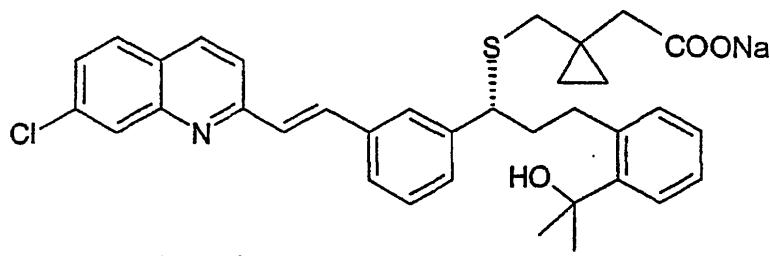
30

【0154】

モンテルカスト(M o n t e l u k a s t)はL T D₄の受容体拮抗剤で、S i n g u l a i r (登録商標)の名前で商業的に販売されており、米国特許第5,565,473号に記載されている。

【0155】

【化28】



40

Montekulast

【0156】

他のL T D₄の受容体拮抗剤類はプランルカスト、バールカスト(M K - 6 7 9)、R G - 1 2 5 2 5 、R o - 2 4 5 9 1 3 、イラルカスト(C G P 4 5 7 1 5 A)、およびB A Y x 7 1 9 5 を含む。

50

【0157】

上記のフェノチアゾン-3-オン類の化合物はL-651, 392を含み；アミディノ化合物類はCGS-25019cを含み；ベンゾキサオラミン類はオンタゾラストを含み；ベンゼンカルボキシミダミド類はBIL284/260に代表され；複素環アミド誘導体類はザフィアラカストを含み；アブルカスト及びモンテルカスト及びそれらが属する化合物類；または上記いずれの類の上記いずれの誘導体も、本発明の実施形態を形成するために、式Iの化合物類と組合される。

【0158】

(他の治療的試薬との組合せ)

本発明の更なる実施形態であり、ここで記載する各種の疾病、障害、および疾患の極めて多数の治療に有益な組合せを構成するために、本発明式Iの化合物類の1種またはそれ以上を他の治療的試薬および非治療的試薬と同時に使用する。前記実施形態は、式Iの化合物類の1種またはそれ以上と以下の1種またはそれ以上を含有する：

- (a) PDE4阻害剤類；
- (b) 5-リポキシゲナーゼ(5-LO)阻害剤類、および5-リポキシゲナーゼ活性化蛋白質(FLAP)拮抗剤類；
- (c) 5-リポキシゲナーゼ(5-LO)および血小板活性因子(PAF)の二重阻害剤類拮抗剤類；
- (d) LTB₄、LTC₄、LTD₄、およびLTE₄の類似体を含むロイコトリエン拮抗剤類；
- (e) セチリジン、ロラタダイン、デスロラタダイン、フェゾフェナダイン、アステミゾール、アゼラスタイン、およびクロロフェニルアミンを含む抗ヒスタミンH₁受容体拮抗剤類；
- (f) ガストロプロテクティブH₂受容体拮抗剤類；
- (g) プロピルヘキセドリン、フェニレフリン、フェニルプロパノラミン、偽エフェドリン、ナファゾリン塩酸塩、塩酸オキシメタゾリン、塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸キシロメタゾリン、および塩酸エチルノルエピネフリンを含む充血除去剤類として使用するために経口または局部的に投薬される₁-及び₂-アドレナリン受容体作用剤類血管収縮剤類交感神経興奮剤類；
- (h) 5-リポキシゲナーゼ(5-LO)の阻害剤類と組合される₁-及び₂-アドレナリン受容体作用剤類；
- (i) 臭化イプラトロピウム；臭化チオトロピウム；臭化オキシトロピウム；ピレンゼビン；およびテレンゼビンを含む抗コリン剤類；
- (j) メタプロテレノール、イソプロテレノール、イソブレナリン、アルブテロール、サルブタモール、フォルモテロール、サルメテロール、テルブタリン、オルシブレナリン、ビトルテロールメシレート、およびピルブテロールを含む₁-及び₄-アドレナリン受容体作用剤類；
- (k) テオフィリン及びアミノフィリン；
- (l) クロモグリク酸ナトリウム；
- (m) ムスカリニン性受容体(M1、M2、およびM3)作用剤類；
- (n) COX-1阻害剤類(NSAIDs)；COX-2選択的阻害剤類ロフェコシコブ；および一酸化窒素NSAIDs；
- (o) インスリン様増殖因子タイプ1(IGF-1)模倣剤類；
- (p) シクレソニド；
- (q) プレドニゾン、プレドニゾロン、フルニソリド、トリアムシノロンアセトニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、プロピオン酸フルチカゾン、およびフランカルボン酸モメタゾンを含む全身的副作用が減少された吸入グルココルチコイド；
- (r) トリプターゼ阻害剤類；
- (s) 血小板活性化因子(PAF)拮抗剤類；

10

20

30

40

50

- (t) モノクローナル抗体活性化剤類因感染炎症性剤類；
- (u) I P L 5 7 6；
- (v) エタネルセプト、インフリキシマブ、およびD 2 E 7を含む抗腫瘍壞死因子(TNF)剤類；
- (w) レフルノミドを含むD M A R D s；
- (x) T C R ペプチド；
- (y) インターロイキン変換酵素(ICE)阻害剤類；
- (z) I M P D H 阻害剤類；
- (a a) V L A - 4 拮抗剤類を含む接着分子阻害剤類；
- (b b) カテプシン類；
- (c c) M A P キナーゼ阻害剤類；
- (d d) ブドウ糖-6-リン酸脱水素酵素阻害剤類；
- (e e) キニン-B₁-及びB₂受容体拮抗剤類；
- (f f) 親水基と組合されたアウロチオ基の形の金；
- (g g) 例えば、サイクロスボリン、アザチオプリン、およびメトトレキサート等の免疫抑制剤類；
- (h h) 例えば、コルヒチン類などの抗痛風剤類；
- (i i) 例えば、アロプリノール等のキサンチン酸化酵素阻害剤類；
- (j j) 例えば、プロベネシド、スルフィンピラゾン、およびベンズプロマロン等の尿酸排泄促進剤類；
- (k k) ピンプラスチン及びピンクリスチンの様なピンカルカルカロイド類を含む抗新生物剤類(antineoplastic agents)、特に細胞分裂阻止剤類；
- (l l) 成長ホルモン分泌促進剤類；
- (m m) マトリックスメタロプロテアーゼ類(MMPs)の阻害剤類、即ち、ストロメリシン類、コラーゲナーゼ類、およびゲラティニシス類、並びにアグレカナーゼ；特に、コラーゲナーゼ-1(MMP-1)、コラーゲナーゼ-2(MMP-8)、コラーゲナーゼ-3(MMP-13)、ストロメリシン-1(MMP-3)、ストロメリシン-2(MMP-10)、およびストロメリシン-3(MMP-11)から成る群より選ばれる；
- (n n) 形質転換成長因子(TGF)；
- (o o) 血小板由来増殖因子(PDG F)；
- (p p) 例えば、塩基性線維芽細胞成長因子(bFGF)等の線維芽細胞成長因子；
- (q q) 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)；
- (r r) カプサイシン；
- (s s) N K P - 6 0 8 C; S B - 2 3 3 4 1 2(タルネット)；およびD - 4 4 1 8から成る群より選ばれるタキキニンN K₁及びN K₃受容体拮抗剤類；
- (t t) U T - 7 7 及びZ D - 0 8 9 2から成る群より選ばれるエラスターーゼ阻害剤類；
- および
- (u u) アデノシンA_{2a}受容体拮抗剤類。

【0159】

(製薬組成物および設計)

以下の記載は、式Iの化合物類を必要に応じて治療的試薬または非治療的試薬と共に、異なった投薬方法に適する投薬形態を作製するために従来の薬学的に利用可能な媒体の殆ど全てと組合わせ、全ての患者および患者が治療されるべき疾病、障害、または疾患に好適に使用することに関する。

【0160】

本発明の製薬組成物は、公知の適当な方法によりその様な媒体の特性および予想される性能に従って、本発明の全ての1種またはそれ以上の上記阻害的化合物類、または更に上記のそれらの薬学的に利用可能な塩を含む。

【0161】

1回の投薬形態を作製するために媒体物質と組合わせることのできる活性内容物の量は

10

20

30

40

50

、治療される対象、および投薬の特別な状態に依存して変化する。しかしながら、特定の投薬および全ての特定の患者の治療計画は各種の要因に依存することを理解しなければならず、その要因は、使用する特定の化合物の活性、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食性、投薬の時期、用便の回数、薬剤の組合わせ、および治療をする内科医の判断および治療する特定の疾患に対する感受性を含む。活性成分の量はまた治療または予防薬に依存し、あるとしても共投与成分に依存する。

【0162】

式Iの化合物類は、酸、エステル、または記載する化合物類が属する化合物群の他の化学的種類の形式で使用できる。それらの化合物類を各種の有機および無機の酸および塩基より得られる薬学的に利用可能な塩の形式で使用することも、本発明の範疇のなかである。特に前記塩の形式を使用することで、前記活性成分の塩でないもの又はこれまで使用された前記活性成分の他の塩のものと比較して、活性成分の薬物動態学的特性が改良される場合、好ましい化合物を含む活性成分はその塩の形でしばしば利用される。また第一に、前記活性成分の薬学的に利用可能な塩は、これまでの方法では実現できなかった前記活性成分の好ましい薬物動態学的特性も実現でき、体内における治療活性について前記活性成分の薬力学にすら正の影響を与えることがある。

10

【0163】

前記活性成分の薬物動態学的特性が、例えば、前記活性成分の細胞膜の透過特性に影響することが好ましく、続いて、前記活性成分の吸收、分配、生物学的変換および排出に正の影響を与える。製薬組成物の投薬方法も重要であるが、各種の解剖学的、生理学的および病理的要因が生物学的活性に本質的に影響し、前記活性成分の溶解性は使用される特定の塩の形態の特性に依存するのが普通である。更に、当業者が理解している様に、前記活性成分の水溶液を使用すれば、前記活性成分は治療される患者の体内に最も急速に吸收されるが、脂質溶液および分散液、ならびに固体の投薬形態の場合、活性成分の吸收は遅くなる。安全性、簡便性、および経済性の観点から、前記活性成分の経口摂取が最も好ましい投薬方法であるが、その様な経口投薬の形態による吸收は、極性、胃腸粘膜の刺激に起因する嘔吐、消化酵素による劣化および低いpH、食べ物または他の薬の存在による不規則な吸收または促進、および酵素、腸内細菌叢または肝臓による粘膜の代謝などの物理的特性が悪影響を及ぼす場合がある。前記活性成分を異なる薬学的に利用可能な塩の形態に形成することは、経口投薬の形態による吸收に伴う1つ又は複数の上記の問題を解決または回避する際に効果的である。

20

【0164】

上で述べた薬学的塩類のうち、これらに制限されることなく好ましいものは、酢酸塩、ベシレート、クエン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、ヘミ琥珀酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭酸塩、イセチオン酸塩、マンデル酸塩、メグルミン、硝酸塩、オレイン酸塩、ホスホン酸塩、ピバリン酸塩、リン酸ナトリウム塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、チオマレート、トシレート、およびトロメタミンを含む。

30

【0165】

多塩類の形式も本発明の範疇に含まれ、式Iの化合物は薬学的に利用可能な塩類を形成できる基を1つ以上有している。典型的な多塩類形式の例は、これらに限定されことなく、酸性酒石酸塩、二酢酸塩、ニフマル酸塩、ジメグルミン、ニリン酸塩、ニナトリウム、および三塩酸塩を含む。

40

【0166】

本発明の製薬組成物は、全ての1種またはそれ以上の上記阻害的化合物類、または更に上記のそれらの薬学的に利用可能な塩を、公知の適当な方法によりその様な媒体の特性および予想される性能に従って、薬学的に利用可能な媒体と共に含む。

【0167】

ここで使用する「媒体」と言う言葉は、使用可能な希釈剤類、賦形剤類、補助剤類、媒介剤類、可溶化酸類、粘度調節剤類、保存料類およびその他の最終製薬組成物に好ましい特性を与え当業者に公知の試薬を含む。

50

その様な媒体を説明するために、本発明の製薬組成物で使用され得る薬学的に使用可能な媒体を以下で簡単に概説し、その後、各種成分を詳述する。典型的な媒体は、これらに限定されることなく、イオン交換組成物；アルミナ；ステアリン酸アルミニウム；レクチン；血清蛋白質、例えば、ヒト血清アルブミン；リン酸塩；グリシン；ソルビン酸；ソルビン酸カリウム；部分グリセリン化飽和植物性脂肪酸混合物；水素化ヤシ油；水；塩または電解質、例えば、硫酸プロラミン、リン酸水素二ナトリウム；リン酸水素カリウム；塩化ナトリウム、および亜鉛塩類；コロイダルシリカ；三ケイ酸マグネシウム；ポリビニルピロリドン；セルロース系素材、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム；ポリエチレングリコール；ポリアクリレート類；ワックス類；ポリエチレン-ポリオキシ-プロピレン-プロック高分子類；および羊毛脂である。

10

【0168】

更に特別には、本発明の製薬組成物で使用される媒体は、以下の段落の既述のものを本質的に含む群より独立に選ばれる各種の特別な添加物を含む。

【0169】

所望の又は前もって決めてあるpHを得るために酸性化剤類およびアルカリ化剤類が添加され、酸性化剤類は、例えば、酢酸、氷酢酸、リンゴ酸、およびプロピオン酸を含む。塩酸、硝酸および硫酸のような更に強い酸も使用できるが、あまり好ましくない。アルカリ化剤類は、例えば、エデトール、炭酸カリウム、水酸化カリウム、ホウ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、および水酸化ナトリウムを含む。ジエタノールアミン及びトロルアミンの様な活性アミノ基を含むアルカリ化剤類も使用できる。

20

【0170】

製薬組成物が強圧下のエアゾールで送達される場合、エアゾール噴射剤が必要となる。その様な噴射剤は、例えば、ジクロロジフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、およびトリクロロモノフルオロメタン等の使用可能なフルオロクロロ炭化水素類；窒素；またはブタン、プロパン、イソブタン又はこれらの混合物のような揮発性炭化水素を含む。

【0171】

製薬組成物が局部的に皮膚の部分に投薬され、悪条件にさらされるか擦傷または切傷を有しており、皮膚が細菌、真菌または原虫の感染にさらされる場合、抗細菌性、抗真菌性および抗原虫性試薬を含む抗菌剤類が添加される。抗菌剤類は、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェニルエチルアルコール、酢酸フェニル水銀、ソルビン酸カリウム、およびソルビン酸の様な化合物を含む。抗真菌剤類は、安息香酸、ブチルパラベン、エチルパラベン、メチルパラベン、プロピルパラベン、および安息香酸ナトリウムの様な化合物を含む。

30

【0172】

抗菌性保存料類を本発明の製薬組成物に添加し、普通は水層を侵し時には組成物の油層中でも生育する潜在的に毒性の微生物の発生を防ぐ。従って、水溶性および油溶性の何れでもある保存料類が好ましい。適当な抗菌性保存料類は、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸のアルキルエステル、プロピオン酸塩、フェノキシエタノール、メチルパラベンナトリウム、プロピルパラベンナトリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、ヒダントイン誘導体、4級アンモニウム化合物類および陽イオン性高分子類、イミダゾリジニル尿素、ジアゾリジニル尿素、エチレンジアミン4酢酸3ナトリウム(EDTA)を含む。保存料類は、好ましくは、総組成物の重量の約0.01%から約2.0%の範囲の量で使用される。

40

【0173】

組成物自身または使用環境に存在している酸化剤によって酸化剤製薬組成物の全ての成分が損傷または劣化するのを防ぐために、抗酸化剤類を添加し、例えば、アノクソマー、アスコルビン酸パルミテート、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、次亜リン酸、メタ重亜硫酸カリウム、没食子酸プロピルオクチル及びドデシル、メタ重亜硫酸ナトリウム、二酸化硫黄、およびトコフェロール類である。

50

【0174】

外からの試薬の影響および組成物の構成成分の平衡が移動することから、一度達成された組成物の所望のpHを維持するために、緩衝試薬類を使用する。緩衝試薬は、製薬組成物を調製する当業者が良く知っているものの中から選択でき、例えば、カルシウム、酢酸塩、メタリン酸カリウム、リン酸二水素カリウム、および酒石酸である。

【0175】

製薬組成物のイオン強度の維持を助け及び結合し及び効果的に有害な化合物類および金属を除去するために、キレート試薬を使用し、例えば、エデト酸2カリウム、エデト酸2ナトリウム、およびエデト酸が含まれる。

【0176】

局部的に適用する場合、本発明の製薬組成物に皮膚病学的活性試薬を添加し、例えば、ペプチド誘導体、酵母、パンテノール、ヘキシリエレソーシノール、フェノール、塩酸テトラサイクリン、ラミン及びキネチンの様な負傷治療試薬；皮膚癌治療用のレチノイド類、例えば、レチノール、トレチノイン、イソトレチノイン、エトレチネイト、アシテリン、およびアロチノイド；皮膚感染治療用の穏やかな抗細菌試薬、例えば、レソーシノール、サリシル酸、過酸化ベンゾイル、過酸化エリスロマイシン-ベンゾイル、エリスロマイシン及びクリンダマイシン；体部白癬、足白癬、カンジダ症および癪風を治療するために抗真菌剤類、例えば、グリセロフルビン、ミコナゾール、エコナゾール、イトラコナゾール、フルコナゾール、およびケトコナゾール、およびナフィチファイン及びターフィナファインの様なアリルアミンの様なアゾール類；皮膚単純ヘルペス、帯状疱疹、および水痘を治療するための抗ウイルス剤類、例えば、アシクロビィア、ファムシクロビィア、およびバラシクロビィア；搔痒、アトピー性および接触性皮膚炎を治療するための抗ヒスタミン剤類、例えば、ジフェンハイドラアミン、ターフェナダイン、アスタニゾール、口ラタダイン、セティリジン、ネ、アクリヴェスティン、およびテメラスティン；痛み、刺激およびカユミを沈静するための局部麻酔薬類、例えば、ベンゾカイン、リドカイン、デイブカイン、および塩化パラモキシン；痛み及び炎症を沈静するための局部鎮痛剤、例えば、サリチル酸メチル、カンファー、メントール、およびレゾルシノール；感染を防ぐための局部防腐剤、例えば、塩化ベンザルコニューム及びポヴィドン-ヨウ素；およびトコフェロール、トコフェロール酢酸、レティン酸およびレティノールの様なヴィタミン及びその誘導体を含む。

【0177】

安定な製剤を調製するための酸として分散およびけん濁剤類が使用され、例えば、ポリジーナン、ポヴィドン、およびシリコンジオキサイドを含む。

【0178】

皮膚軟化剤は皮膚、特に水分を過剰に失った乾燥皮膚を柔軟および滑らかにする試薬で非油性および水溶性が好ましい。局部的な使用を念頭に置いて、その様な試薬を本発明の製薬組成物で使用し、例えば、炭化水素オイル及びワックス、トリグリセライドエステル、アセチル化モノグリセリド、C₁₀～C₂₀の脂肪酸類のメチル及び他のアルキルエステル、C₁₀～C₂₀の脂肪酸類、C₁₀～C₂₀の脂肪アルコール、ラノリン及び誘導体、ポリエチレングリコール(200～600)の様なポリヒドロアルコールエステル類、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ワックスエステル、リン脂質、およびステロール；オイル-イン-水系エマルジョンを調製するために使用する乳化剤；賦形剤、例えば、ラウロカプラム及びポリエチレングリコールモノメチルエーテル；保湿剤、例えば、ソルビトール及びヒアルロン酸；軟膏のベース、例えば、鉛油、ポリエチレングリコール、ノリン、およびポロキザマー；浸透促進剤、例えば、ジメチルイソソルバイン、ジエチル-グリコールモノエチルエーテル、1-ドデシルアザ-シクロヘプタン-2-オン、およびジメチルサルホキシド(DMSO)；保存料、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、p-ヒドロキシ安息香酸のアルキルエステル、ハイダントイン誘導体、塩化セチルビリジン、プロピルパラベン、安息香酸カリウムの様な4級アンモニウム化合物、およびチメロザル；シクロデキストリンを含む金属イオン封鎖剤；溶媒、例えば、アセトン、アルコ

10

20

30

40

50

ール、アミレン水化物、ブチルアルコール、トウモロコシ油、綿実油、酢酸エチル、グリセリン、ヘキシレングリコール、イソプロピルアルコール、イソステアリルアルコール、メチルアルコール、塩化メチレン、鉱油、落花生油、リン酸、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレン 15ステアリルエーテル、プロピレングリコール、2酢酸プロピレングリコール、ゴマ油、および純水；安定剤、例えば、カルシウムサッカレート及びティモル；界面活性剤、例えば、塩化ラピリン；ラウレス 4、即ち、-ドデシル- -ヒドロキシ-ポリ(オキシ-1,2-エタネディル)又はポリエチレングリコールモノドデシルエーテルを含む。

【0179】

本発明の製薬組成物の基礎がオイル-イン-水系エマルジョンの場合、これを調製するために乳化および硬化剤類およびエマルジョン補助剤を含む乳化剤類を使用する。その様な乳化剤類は、例えば、 C_{10} ～ C_{20} 脂肪アルコール及び2から20モルのエチレンオキサイド又はプロピレンオキサイドと縮合された前記脂肪アルコール、2から20モルのエチレンオキサイドと縮合された(C_6 ～ C_{12})アルキルフェノール類、エチレングリコールのモノ-及びジ- C_{10} ～ C_{20} 脂肪酸エステル、モノグリセリン化 C_{10} ～ C_{20} 脂肪酸、ジエチレングリコール、重量平均分子量200～6000のポリエチレングリコール、重量平均分子量200～3000のポリプロピレングリコール、および特にソルビトール、ソルビタン、ポリオキシエチレンソルビトール、ポリオキシエチレンソルビタン、親水性ワックスエステル、セトステアリルアルコール、オレイルアルコール、ラノリンアルコール、コレステロール、モノ-及びジ-グリセライド、モノステアリン酸グリセリル、モノステアリン酸エチレングリコール、エチレングリコール及びポリオキシエチレングリコールの混合されたモノ-及びジ-モノステアリン酸エステル、モノステアリン酸プロピレングリコール、及びハイドロキシセルロースの様な非イオン性乳化剤を含む。活性アミノ基を有する乳化剤類も使用でき、典型的には、脂肪酸石鹼、例えば、 C_{10} ～ C_{20} 脂肪酸のナトリウム、カリウム及びトリエタノール石鹼；アルカリ金属、アンモニウム又は置換アンモニウム(C_{10} ～ C_{30})アルキルサルフェート、(C_{10} ～ C_{30})アルキルサルフォネート、および(C_{10} ～ C_{50})アルキルエトキシエーテルサルフォネートの様な陰イオン性乳化剤を含む。他の適当な乳化剤類は、ヒマシ油および水素化ヒマシ油；レクチン；高分子およびアクリル酸と共に2-プロペン酸の重合体、サッカロース及び/又はペンタエリスレートルのアリルエーテルの両者で各種の粘度を有しており、商品名カーボマー910、934、934P、940、941、および1342で呼ばれているものを含む。活性アミノ基を有する陽イオン性乳化剤も使用でき、4級アンモニウムを基礎とするもの、モルホリンニウム及びピリディニウム化合物を含む。同様に、ココベタイン、ラウリルジメチルアミンオキサイド及びココイリミダゾリンの様な活性アミノ基を有する両性乳化剤も使用できる。また、有用な乳化および硬化剤類は、セチルアルコール及びステアリン酸ナトリウム；およびオレイン酸、ステアリン酸、およびステアリルアルコール等のエマルジョン補助剤を含む。

【0180】

賦形剤は、例えば、ラウロカプラン及びポリエチレングリコールモノメチルエーテルを含む。本発明の製薬組成物を局部的に使用する場合、浸透促進剤を使用でき、例えば、ジメチルイソソルバイン、ジエチル-グリコールモノエチルエーテル、1-ドデシルアザ-シクロヘプタン-2-オン、およびジメチルサルホキシド(DMSO)を含む。また、その様な組成物は、典型的には、軟膏のベース、例えば、鉱油、ポリエチレングリコール、ラノリン、およびポリオキシエチレン及びポリオキシプロピレンのブロック共重合体であるポロキザマーを含み、乳化および硬化剤類としても使用できる。

【0181】

保存料類は、本発明の製薬組成物を有害な微生物による劣化の攻撃から保護するために使用され、例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、p-ヒドロキシ安息香酸のアルキルエステル、ヒダントイン誘導体、塩化セチルピリジン、モノチオグリセロール、フェノール、フェノキシエタノール、メチルパラゲン、イミダゾリジニル尿素、デヒ

10

20

30

40

50

ドロ酢酸ナトリウム、プロピルパラベン、4級アンモニウム化合物、特に塩化ポリキセトニウムの様な高分子、安息香酸カリウム、ホルムアルデヒドスルホキシル酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、およびティメロザルを含む。

【0182】

金属イオン封鎖剤は、本発明の製薬組成物の安定性を改良するために使用され、例えば、天然環状オリゴサッカリンに属するシクロデキストリンを含み、各種の金属イオンと包摂複合体を形成し、各種の大きさの環があり、6-、7-及び8-グルコース残基を環中に含み、一般に-シクロデキストリン、-シクロデキストリン、および-シクロデキストリンとそれぞれ呼ばれている。適当なシクロデキストリンは、-シクロデキストリン、-シクロデキストリン、-シクロデキストリン、-シクロデキストリンおよびカチオン化シクロデキストリンが含まれる。

【0183】

本発明の製薬組成物を調製するために使用される溶媒は、例えば、アセトン、アルコール、アミレン水化物、ブチルアルコール、トウモロコシ油、綿実油、酢酸エチル、グリセリン、ヘキシレングリコール、イソプロピルアルコール、イソステアリルアルコール、メチルアルコール、塩化メチレン、鉛油、落花生油、リン酸、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレン15ステアリルエーテル、プロピレングリコール、2酢酸プロピレングリコール、ゴマ油、および純水である。

【0184】

使用に適する安定剤は、例えば、カルシウムサッカラート及びティモルを含む。

【0185】

所望の粘度および取扱い性を実現するため、局部的に使用する製剤には硬化剤が使用され、例えば、セチルエステルワックス、ミリスチルアルコール、パラフィン、合成パラフィン、エマルジョンワックス、微小結晶ワックス、白ワックス及び黄ワックスが含まれる。

【0186】

本発明の製薬組成物に各種の好ましい特性を付与し結果を改良するために、糖類がしばしば使用され、例えば、グルコース、キシロース、フクトース、ロース、リボース、ペントース、アラビノース、アロース、タロース、アルトース、マンノース、ガラクトース、カクトース、シュークロース、エリトース、グリセアルデヒド等のモノサッカロイド、ジサッカロイド及びポリサッカロイド、またはこれらの全ての組合せが含まれる。

【0187】

界面活性剤は多成分の本発明の製薬組成物を安定にし、それらの成分が有する特性を増強し、前記組成物に新たな好ましい特性を付与する。界面活性剤は水の表面張力を減少させるための加湿剤、消泡剤として使用され、また、乳化剤、分散剤および浸透剤として使用され、例えば、塩化ラピリン；ラウレス4、即ち、-ドデシル- -ヒドロキシ-ポリ(オキシ-1,2-エタネディル)又はポリエチレングリコールモノドデシルエーテル；ラウレス9、即ち、分子中に平均して約9個のエチレンオキシド基のポリエチレングリコールモノドデシルエーテルの混合物；モノエタノールアミン；ノンオキシノル4、9及び10、即ち、ポリエチレングリコールモノ(p-ノニルフェニル)エーテル；ノンオキシノル15、即ち、- (p-ノニルフェニル) - -ハイドロキシペンタ-デカ(オキシエチレン)；ノンオキシノル30、即ち、- (p-ノニルフェニル) - -ハイドロキトリアコンダ(オキシエチレン)；ポロキシラエン、即ち、重量平均分子量が約3000のポリエチレンポリプロピレングリコール型；ポロキマー、上記軟膏の基礎の議論を参照；ステアリン酸ポリオキシル8、40及び50、即ち、ポリ(オキシ-1,2-エタネディル)、-ヒドロ- -ヒドロキシ-オクタデカネート；ポリオキシ10オレイルエーテル、即ち、ポリ(オキシ-1,2-エタネディル)、- [(Z)-9-オクタデシル- -ヒドロキシ-；ポリソーベイト20、即ち、ソルビタン、モノドデカネート、ポリ(オキシ-1,2-エタネディル)；ポリソーベイト40、即ち、ソルビタン、モノヘキサドデカネート、ポリ(オキシ-1,2-エタネディル)；ポリソーベイト60、即ち

、ソルビタン、モノオクタデカネート、ポリ(オキシ-1,2-エタネディル)；ポリソーベイト65、即ち、ソルビタン、チオカタデカネート、ポリ(オキシ-1,2-エタネディル)；ポリソーベイト80、即ち、ソルビタン、モノ-9-モノデセノエート、ポリ(オキシ-1,2-エタネディル)；ポリソーベイト85、即ち、ソルビタン、トリ-9-モノデセノエート、ポリ(オキシ-1,2-エタネディル)；ナトリウムラウリルサルフェート；ソルビタンモノラウレート；ソルビタンモノオレート；ソルビタンモノパルミエート；ソルビタンモノステアレート；ソルビタンセクイオレート；ソルビタントリオレート；およびソルビタントリスチアレートを含む。

【0188】

本発明の製薬組成物は、当業者に良く理解されている直接的な各種の方法により調製できる。本発明の製薬組成物が単純液体および/または他の溶媒溶液の場合、殆どの組成物の各種の成分を特定の順番で供給し、殆どの場合、簡便性が考慮される。水溶性は低いが同じ水との共溶媒には十分な溶解性を有している成分は、前記共溶媒に全てを溶解した後、共溶媒を媒体の水に添加して、溶質が水に溶けるようにする。この分散/溶液工程に加え、表面活性剤を使用することもできる。

【0189】

本発明の製薬組成物がエマルジョンを形成しなければならない場合、製薬組成物の成分は以下の一般的な方法に従って供給される。先ず、エマルジョンの水層を約60°から約95°、好ましくは約70°から約85°の範囲内に加熱し、使用する温度はオイル-イン-水エマルジョンを形成する成分の物理的および化学的特性に依存する。連続水層が選択された温度に到達すれば、最終組成物の成分をこの段階で添加し、水を加えて混合し、高速攪拌して分散する。次に、水の温度を元のレベルに再保存し、その後、次の段階の組成物の成分を適当な攪拌下で組成物混合物に添加し、最初の2成分によっては、約5分から60分、好ましくは約10分から約30の間、混合を連続する。その後、残る段階の成分を添加するために、組成物混合物を自然に又は強制的に約20°から約55°冷却し、その後、全体の組成物における元々の製薬濃度に到達するよう十分量の水を加える。

【0190】

本発明によれば、無菌性注射可能な形態で製薬組成物を調製することができ、例えば、無菌性注射可能水または油性分散液である。この分散液は、適当な分散および加湿剤および乳化剤を使用し、従来公知の方法により製剤できる。非毒性非経口の希釈剤または溶媒中で無菌性注射可能な溶液または分散液も無菌性注射可能に調製でき、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液である。利用可能な媒体および溶媒のなかで、水、Ringer溶液および生理食塩液が使用できる。加えて、無菌性の固定油も従来、溶媒または分散媒体として使用してきた。この目的のために、合成モノ-又はジ-グリセリドを含む全ての混合固定油を使用できる。オレイン酸およびそのグリセリド誘導体の様な脂肪酸も、注射可能な製剤に好適で、オリーブオイル又はヒマシ油の様な天然の薬学的利用可能なオイルも好適で、特に、ポリオキシエチレン化されているものが好ましい。また、これらのオイル溶液または分散剤は、Rh、HC1X又は同様のアルコールの様な長鎖アルコール希釈剤または分散剤を含む場合もある。

【0191】

本発明の製薬組成物は何れの経口投与可能な形態において経口投薬することができ、限定されることなく、カプセル、タブレット、水性分散液または水溶液を含む。経口使用のためのタブレットの場合、一般的に使用される媒体は、乳糖およびコーンスタークである。ステアリン酸マグネシウムの様な潤滑剤も典型的に使用できる。カプセルの形態の経口投薬の場合、有益な希釈剤は乳糖および乾燥コーンスタークである。経口使用のために水性分散液が必要な場合、活性成分を分散および乳化剤と組合わせる。甘味などが必要な場合は、香料または着色剤も使用できる。一方、本発明の製薬組成物は、直腸投与のための坐薬の形態で投与することもできる。これらは、適当な非刺激性賦形剤と共に試薬を混合することで調製でき、室温では固体であるが直腸の温度では液体であり薬剤が放出されるように腸内では溶融する。この様な材料は、ココアバター、ビーンズワックス及びポリエ

10

20

30

40

50

チレングリコール類である。

【0192】

また、本発明の製薬組成物は局部的に投薬することもでき、特に治療の対象が簡単に局部的投薬を行なえる領域および臓器の場合で、目、皮膚、または下部消化管の疾病を含む。適当な局部的製剤は、これらの領域および臓器に対して簡単に調製できる。

【0193】

下部消化管への局部的投薬は、上記の様に直腸坐薬の形態、または適当な浣腸製剤が効果的である。局部的な活性経皮貼布も使用できる。

【0194】

局部的な投薬のために、1種またはそれ以上の媒体に分散または溶解された活性成分を含有する適当な軟膏に、製薬組成物を製剤することもできる。本発明の成分を局部的に投薬するための媒体は、限定されることなく、鉛油、流動ワセリン、白色ワセリン、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、エマルジョンワックス及び水を含む。一方、1種またはそれ以上の薬学的に利用可能な媒体に分散または溶解された活性成分を含有する適当なローション又はクリームに、製薬組成物を製剤することもできる。適当な媒体は、限定されることなく、鉛油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート、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及び水を含む。

10

【0195】

本発明の範疇内の製薬組成物は、ここで記載した様にPDE4の活性調整が関与または関連する疾病、障害、および疾患を治療または予防するために必要な式Iの化合物を有する活性成分の治療的に有効な量を含有しており、全身的な投薬に適当な投薬形態で提供される。この様な製薬組成物は前記の活性成分を適当な液状で含有しており、(1)動脈内、皮内または経皮的、皮下、筋肉内、髄腔内、クモ膜下、または静脈内の注射または輸液するかで、前記活性成分が(a)溶液中に溶質として含まれているか；(b)エマルジョンの非連続層、または注射または輸液の際に逆転する逆層エマルジョンの非連続層に含まれており、前記エマルジョンが適当なエマルジョン試薬を含んでいるか；または(c)コロイド又は微粒子の状態で分散された固体として分散液に含まれており、前記分散液が適当な分散剤を含有している場合；(2)適当な体内組織または空洞に持続性薬として注射または輸液で、前記組成物は前記活性成分を保存し、その後、全身的な分布のために前記活性成分を遅延、継続的および/または制御して放出するか；(3)適当な体内組織または空洞に適当な固体状態で製薬組成物を点滴輸液、吸息または吸入するかで、前記活性成分が(a)固体埋め込み組成物中に含まれ、前記活性成分を遅延、継続的および/または制御して放出するか；(b)肺に吸息されるよう特殊な組成物に含まれているか；または(c)適当な体内組織または空洞に吹き込まれるよう特殊な組成物に含まれているかで、前記活性成分を遅延、継続的および/または制御して放出する場合で；または(4)適当な固体または液体の状態で前記活性成分の経口送達の状態で前記製薬組成物を摂取するかで、前記活性成分が固体投薬様式で含まれているか；または(b)液状投薬の様式で送達される。

20

【0196】

特に、上記製薬組成物の投薬形態は、(1)特別な型の埋め込みとして坐剤で室温では固体で体温では溶融するベースを具備し、活性成分が徐々に放出され、体の周辺組織に含浸され、全身的な投薬が有効となるよう活性成分が吸収および輸送されるか；(2)(a)遅延放出性経口タブレット、カプセル、カプレット、薬用キャンディー、トローチ、および多粒子系；(b)治療中の患者の胃の抹消への送達を円滑なものとするため胃で放出および吸収されない腸溶性被覆タブレット及びカプセル；(c)最長24時間の制御された方法で活性成分が全身的に送達される持続性放出経口タブレット、カプセル、多粒子系；(d)高速溶解性タブレット；(e)カプセル化溶液；(f)経口ペースト；(g)患者の食物に組込まれた又は組まれる顆粒状態；および(h)分散系、エマルジョン、逆層エマルジョン、エリキシル剤、抽出剤、チンキ剤、および濃縮剤からなる群より選ばれ

30

40

50

る液状投薬形態からなる群より選ばれる個体経口投薬を含む。

【0197】

本発明の範疇内の製薬組成物は、ここで記載した様に P D E 4 の活性調整が関与または関連する疾病、障害、および疾患を治療または予防するために必要な本発明の化合物を有する活性成分の治療的に有効な量を含有しており、治療される患者に局部的に投薬される形態に適当な投薬形態で提供され、この様な製薬組成物は前記の活性成分を適當な液状で含有しており、(1)動脈内、関節内、軟骨内、肋骨内、囊腫内、皮内または経皮的、筋膜内、靭帯内、骨髓内、筋肉内、鼻内、神経内、目内、即ち、眼科的投薬、骨内、骨盤内、心囊内、脊髓内、胸骨内、滑膜内、または包膜内に局部的に注射または輸液するかで、前記活性成分を前記局部部位に遅延性放出、制御された放出、および/または持続性放出する要素を含み、前記活性成分が(a)溶液中に溶質として含まれているか；

(b)エマルジョンの非連続層、または注射または輸液の際に逆転する逆層エマルジョンの非連続層に含まれており、前記エマルジョンが適當なエマルジョン試薬を含んでいるか；または(c)コロイド又は微粒子の状態で分散された固体として分散液に含まれており、前記分散液が適當な分散剤を含有している場合；

(2)前記局部部位に持続性薬として注射または輸液で、前記組成物は前記活性成分を保存し、その後、前記局部部位に前記活性成分を遅延、継続的および/または制御して放出し、また、全身的送達の活性が殆どなく前記活性成分の局部的活性が優位となる要素を前記組成物が含んでいるか、前記製薬組成物が前記阻害剤の送達のための適當な固体状態で前記活性成分を含んでおり；

(3)前記局部部位に適當な固体状態で製薬組成物を点滴輸液、吸息または吸入するかで、前記活性成分が(a)前記局部部位に導入された固体埋め込み組成物中に含まれ、前記組成物が至適に前記局部部位に前記活性成分を遅延、継続的および/または制御して放出するか；(b)前記局部部位に吸息されるよう特殊な組成物に含まれているか；または(c)前記局部部位に吹き込まれるよう特殊な組成物に含まれているかで、全身的送達の活性が殆どなく前記活性成分の局部的活性が優位となる要素を前記組成物が含んでおり、前記局部部位に前記活性成分を遅延、継続的および/または制御して放出する。眼科的使用のためには、製薬組成物が等張液に微小分散され pH が調整された滅菌塩類の状態、または、好ましくは、pH が調整された滅菌塩類で塩化ベンジルアルコニウムの様な保存料を含むか含まず等張液中の溶液の状態で製剤される場合もある。また、眼科的使用のために、製薬組成物をワセリンの様な軟膏の状態で製剤する場合もある。

【0198】

また、本発明の製薬組成物は、噴霧器、乾燥粉体吸引器または計測投薬吸引器を使用して、鼻アロゾル又は吸息により投薬される場合もある。その様な組成物は、製剤の当業者には良く知られた方法に従って調製され、生理食塩水中でベンジルアルコール又は他の適當な保存料、生物的活性を向上するための吸収促進剤、フッ化炭化水素、および/または他の従来使用されてきた溶解または分散剤を使用して調製される場合もある。

【0199】

既に述べた通り、本発明の式 I の化合物類は、注射または輸液による適當な液状の製薬組成物として、治療されるべき患者に全身的に投薬できる。患者の体内には、適当に製剤された薬学的組成物を許容する部位および組織が多数あり、一度、注射または輸液されると、治療されるべき患者の全身および全組織に充満される。注射は、普通、注射器により、関与する組織に、製薬組成物を強制的に1回投薬する。最も一般的な注射は、筋肉内、静脈内、および皮下である。一方、輸液は、関与する組織に製薬組成物を徐々に導入する。最も一般的な輸液は静脈内である。注射または輸液の他の形態は、動脈内、皮膚内または経皮(皮下を含む)、または髄腔内で、特に動脈内である。これらの液状製薬組成物においては、活性成分は溶液の溶質として含まれることができる。これが最も一般的でその様な組成物が最も好ましいが、活性成分が良好な水溶性を有する塩の形である必要がある。水(または生理食塩水)は、その様な組成物にとって最も好ましい溶媒である。場合によっては過飽和溶液も使用するが、安定性に問題があり、日常的な使用は実際的ではない

10

20

30

40

50

。

【0200】

必要な水溶性を有していない好ましい化合物の製剤を得られない場合は、その様なことは時々生じるが、エマルジョンを調製する当業者の技術の範疇で、第2の液体、連続または内部層の中で、非連続または内部層の第1の液体の小さな塊を分散する。薬学的に利用可能な分散剤を用いることで、2つの液体をエマルジョン状態に保つ。従って、活性成分が非水溶性のオイルの場合、それは非連続層のエマルジョンとして投薬できる。また、活性成分が非水溶であるが水と非混和性の溶媒に溶解する場合、エマルジョンが利用できる。殆どの場合、オイル-イン-水エマルジョンと呼ばれる水の非連続または内部層として活性成分を使用できるが、一般に水-イン-オイルエマルジョンと呼ばれる逆層エマルジョンの非連続または内部層としても活性成分を使用できる。ここで、活性成分は水溶性であり、単純水性溶液として投薬できる。しかしながら、逆層エマルジョンは血液の様な水性媒体に注射または輸液でき、水溶液を使用する場合より高速で効果的な活性成分の水性媒体中への分散を実現できる利点がある。逆層エマルジョンは、適当な薬学的に使用可能な公知の分散剤を用いることで調製できる。活性成分の水溶性が限られている場合、適当な薬学的に使用可能な分散剤を用いて調製される分散系のなかで、コロイド又は微粒子の状態で分散した固体として投薬することもできる。活性成分を含有している分散固体は、遅延、継続および/または制御放出性の組成物として製剤することもできる。

10

【0201】

液体の注射または輸液の場合、全身的投薬が最も頻繁に行なわれるが、活性成分を固体で送達する方が利点があるか、更にそうしなければならない場合も多い。固体の全身的投薬は、活性成分を含有する適当な固体の状態で製薬組成物を点滴注入、吸息または吸引することでなされる。活性成分を点滴することで、適当な体組織または空孔に固体埋め込み組成物を注入できる。この埋め込み物は、生物的変換および生物腐食性の材料による媒体を含んで良く、その中に固体活性成分の微粒子が分散されているか、液状活性成分が入っている球または孤立した容器でも良い。媒体は破壊され完全に体に吸収されることが好ましい。また、媒体の組成物は、数ヶ月もの長期に渡り、活性成分を制御され、継続的に及び/又は遅延して放出できるものから選ばれることが好ましい。

20

【0202】

「埋め込み」と言う言葉は、最も頻繁には、活性成分を含有する固体製薬組成物を意味するが、「持続性薬剤」と言う言葉は活性成分を含有する液状製薬組成物を意味し、蓄積または貯蔵を形勢するため適当な体組織または空孔に貯蔵され、周辺組織および臓器に徐々に移行し、最終的に全身的分布となる。しかしながら、これらの言葉の区別は分野に依存していくつも厳格ではなく、結果として本発明の範疇には、液状埋め込みおよび固体持続性薬剤、およびこの様な固体および液体の混合したものも含むものとする。坐薬は、室温では固体で体温では溶融し、活性成分が徐々に放出され、体の周辺組織に含浸され、全身的な投薬が有効となるベースを具備しているので、埋め込みの一種と考えられる。

30

【0203】

また、全身的投薬は、粉体、即ち、活性成分を含有する微粒子組成物の吸息および吸引で達成される。例えば、エアゾール微粒子を形成する従来の装置を使用することで、粉体状の活性成分を肺に吸引できる。また、微粒子製剤として、活性成分を吸引、即ち、単純塵またはエアゾール微粒子を形成する従来の装置を使用することで適当な体組織中に風入または分散させることでも投薬できる。また、良く知られた原則および既知の材料に従つて、これらの微粒子組成物も、活性成分を遅延、継続的および/または制御放出する製剤が可能である。

40

【0204】

液体および固体の形状に関わらず本発明の活性成分を利用できる全身的投薬の他の意味は、経皮、鼻内、および眼科的経路も含む。特に、良く知られている薬剤送達の技術により調製された経皮パッチは、治療されるべき患者の皮膚に調製および貼付され、その後、

50

製剤された可溶的特性のために活性試薬が表皮を透過し、患者皮膚の患者の体内循環がある皮膚積層に移行し、最終的に所望の長期間に渡り活性成分が全身的に投薬される。また、皮膚の表皮層の直下、即ち、治療される患者の皮膚の表皮と皮下との間に位置する埋め込みも含まれる。その様な埋め込みは、薬物の送達技術で普通に使用される公知の原則および材料により、患者の全身循環中に活性成分が遅延的、継続的および/または制御されて放出される様な製剤が可能である。その様な表皮下(皮内)埋め込みにより、経皮パッチと同様の導入効率および送達効率が得られるが、患者皮膚の表層で曝されることによる劣化、損傷、意図しない剥がれによる制約がない。

【0205】

好ましい化合物を含有する製薬組成物において、等価な表現：「投薬」、「投薬の」、「投薬する」、および「を投薬する」を、これらの製薬組成物に関して使用してきた。その様に使用する場合、これらの表現は、治療が必要な患者に、本発明の製薬組成物を、ここで記載した投薬方法で供給することを意味しており、活性成分は好ましい化合物であるか、またはそのプロドラッグ、誘導体で、前記患者においてPDE4の活性調節が関連または関与する疾病、障害、または疾患の治療に有用である。従って、本発明の範疇には、患者に投薬する際に、好ましい化合物を直接的または間接的に供給し得る全ての他の化合物が含まれる。その様な化合物はプロドラッグと考えられ、多数の確立された方法により、好ましい化合物を、その様なプロドラッグの形態に調製できる。

【0206】

PDE4の活性が関連または関与する疾病、障害、または疾患の治療に有用な化合物の投薬および投薬の速度は、阻害剤の性質、患者の大きさ、治療の目標、治療される病理の性質、使用される特定の製薬組成物、治療医の観察および決定の様な各種の要因に依存する。

【0207】

例えば、投薬形態が経口、例えば、タブレット又はカプセルの場合、式Iの化合物の適当な投薬レベルは、1日当たり体重の約0.1μg/kg及び約50.0mg/kgの間で、好ましくは1日当たり体重の約5.0μg/kg及び約5.0mg/kgの間で、より好ましくは1日当たり体重の約10.0μg/kg及び約1.0mg/kgの間で、および最も好ましくは1日当たり体重の約20.0μg/kg及び約0.5mg/kgの間の活性成分である。

【0208】

投薬形態が気管支および肺に対する局部投薬、例えば、粉体吸息または噴霧器による場合、化合物類の適当な投薬レベルは、1日当たり体重の約0.001μg/kg及び約10.0mg/kgの間で、好ましくは1日当たり体重の約0.5μg/kg及び約0.5mg/kgの間で、より好ましくは1日当たり体重の約1.0μg/kg及び約0.1mg/kgの間で、および最も好ましくは1日当たり体重の約2.0μg/kg及び約0.05mg/kgの間の活性成分である。

【0209】

上記で使用できる日々の経口投薬の範囲を説明するために10kg及び100kgの代表的な体重を使用すると、式Iの化合物の適当な投薬レベルは、1日当たり約1.0~10.0μg及び約500.0~5000.0mgの間で、好ましくは1日当たり約50.0~500.0μg及び約50.0~500.0mgの間で、より好ましくは1日当たり約100.0~1000.0μg及び約10.0~100.0mgの間で、および最も好ましくは1日当たり約200.0~2000.0μg及び約5.0~50.0mgの間の好ましい化合物を含有する活性成分である。投薬量のこれらの範囲は、患者に対して1日当たりの活性成分の総投薬量を表す。1日当たりの投薬の回数は、代謝および排出速度に影響する活性成分の半減期、および効果的な治療を必要とする患者内に送達される前記有効成分の血漿または他の体液レベルの最小値および最適値の様な薬学的および薬物動態学的要因に依存する。

【0210】

10

20

30

40

50

1日当たりの投薬の回数および1回当たりの投薬されるべき活性成分の投薬量を決定する際には、多数の他の要因も考慮しなければいけない。他のその様な要因で全く重要でないものは治療される患者の個人的な応答である。よって、例えば、喘息を治療または予防するために活性成分を使用し、肺へのエアゾール吸引により局部的に投薬される場合、調剤装置、即ち、吸引の「一呼吸」の水溶液を1回から4回投薬する。毎日、それぞれの投薬は、活性成分を約50.0 μgから約10.0 mg含む。

【0211】

少なくとも式Iの化合物および/または薬学的利用可能な誘導体、溶媒和物および幾何異性体、これらの全ての比での混合物、および必要に応じて賦形剤および/または助剤を含む薬剤に、本発明は更に関与している。

10

【0212】

少なくとも式Iの化合物および/または薬学的利用可能な誘導体、溶媒和物および幾何異性体、これらの全ての比での混合物、および少なくとも1つの更に薬剤活性成分を含む薬剤に、本発明は更に関与している。

【0213】

更に、本発明は、別々の包装

(a) 式Iの化合物および/またはその薬学的に利用可能な誘導体、溶媒和物および幾何異性体で、これらの任意比率の混合物の有効量、

および

(b) 更なる薬剤活性成分の有効量
からなるセット(キット)に関する。

20

【0214】

セットは、箱、個別の瓶、袋またはアンプルの様な適当な容器を含む。例えば、セットは個別のアンプルを含み、それぞれが、式Iの化合物および/またはその薬学的に利用可能な誘導体、溶媒和物および幾何異性体で、これらの任意比率の混合物の有効量、および溶解または凍結乾燥の状態の更なる薬剤活性成分の有効量を含む。

【実施例】

【0215】

ここまで及びここ以降で全ての温度は である。以下の例で、「通常に完了する」とは：最終生成物の状態に因って、必要に応じて水を添加し、必要に応じてpHを2及び10の間とし；混合物を酢酸エチル又はジクロロメタンに抽出および分離し；有機層を硫酸ナトリウムで乾燥および蒸発濃縮し；シリカゲルによるクロマトグラフィー及び/又は再結晶により残渣を精製することを意味する。質量分析(MS)：EI(電子衝撃イオン化)M⁺、FAB(高速原子衝撃)(M+H)⁺。

30

【0216】

(例1)

1.1 100mlのジクロロメタン中の70mlの3-クロロカルボニル-プロピオニ酸メチルエステルを、20~25°のジクロロメタン300ml中の80.0gのAlC₁₃の分散液に添加する。100mlのジクロロメタン中の85.0gの1,2-ジエトキシベンゼンの溶液を、0°で加える。溶液を室温で14時間攪拌する。通常に完了し、122.2gの4-(3,4-ジエトキシ-フェニル)-4-オキソ-酪酸メチルエステル(“AA”)が生じ、融点は84~85°である。

40

【0217】

1.2 122.2gの“AA”及び500mlの酢酸中の40mlの水酸化ヒドラジンの混合物を3時間還流する。通常に完了し、105.9gの6-(3,4-ジエトキシ-フェニル)-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン(“AB”)が生じ、融点は142~143°である。

【0218】

1.3 0~5°で窒素雰囲気下、200mlのTHF中の7.0g LiAlH₄を300mlのTHF中の45.0gの“AB”的分散系に添加する。混合物を室温で1時間

50

攪拌する。通常に完了し、42.3 g の 3-(3,4-ジエトキシ-フェニル)-1,4,5,6-テトラヒドロ-ピリダジン(“AC”)が生じ、融点は77~78°である。

【0219】

1.4 100 ml の塩化メチレン中の 11.0 g を、200 ml の塩化メチレン中の 14.1 g の“AC”及び 5 ml のピリジンの溶液に 0°で添加する。溶液を室温で 16 時間攪拌する。通常に完了し、17.1 g の [3-(3,4-ジエトキシ-フェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-(3-ニトロ-フェニル)-メタノン(“AD”)が生じ、融点は 119~120°である。

【0220】

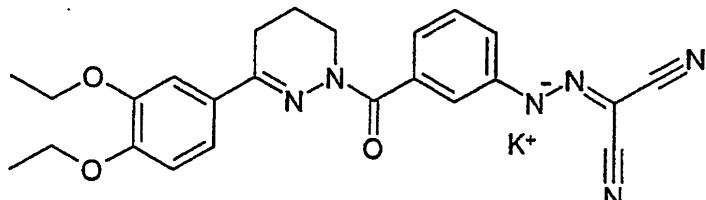
1.5 17.0 g の“AD”を従来法により水素添加する。通常に完了し、17.0 g の [3-(3,4-ジエトキシ-フェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-(3-アミノ-フェニル)-メタノン(“AE”)が生じ、融点は 162~163°である。

【0221】

1.6 5 ml の水中の 147 mg の亜硝酸ナトリウムを、30 ml の水中の 1.5 ml HCl (25%) 及び 709 mg の“AE”的分散系に -2 から 0°で添加し、混合物を 1 時間攪拌する。5 ml の水中の 128 mg のマロノジニトリルを添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌する。水中で酢酸ナトリウム溶液により pH を 5 に調整する。沈殿を回収し、水および少量のエタノールで洗浄し、50°で 16 時間乾燥する。0.5 M の KOH / メタノールの 1 等量を添加する。イソプロパノールを添加してカリウム塩を結晶化させる。収量：300 mg の 2-[(3-{1-[3-(3,4-ジエトキシ-フェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-メタノイル}-フェニル)-ヒドラゾノ]-マロニトリル、カリウム塩。

【0222】

【化29】



30

【0223】

同様に、マロノジニトリルを

[3-(3-エトキシ-4-メトキシ-フェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-(4-アミノ-2クロロ-フェニル)-メタノン

[3-(3-エトキシ-4-メトキシ-フェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-(4-アミノ-フェニル)-メタノン

[3-(3-エトキシ-4-メトキシ-フェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-(4-アミノ-2フルオロ-フェニル)-メタノン

[3-(3-ベンジロキシ-4-メトキシ-フェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-(4-アミノ-フェニル)-メタノン

[3-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-(4-アミノ-フェニル)-メタノン、カリウム塩；

[3-(4-エチル-フェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-(4-アミノ-フェニル)-メタノン、

[3-(3-プロポキシ-4-メトキシ-フェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-(4-アミノ-フェニル)-メタノン、

[3-(3-イソプロポキシ-4-メトキシ-フェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-(4-アミノ-フェニル)-メタノン、

40

50

と反応させることにより、以下の化合物を得る：

2 - [(3 - クロロ - 4 - { 1 - [3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピリダジン - 1 - イル] - メタノイル } - フェニル) - ヒドラゾノ] - マロニトリル、カリウム塩；

2 - [(4 - { 1 - [3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピリダジン - 1 - イル] - メタノイル } - フェニル) - ヒドラゾノ] - マロニトリル、カリウム塩；

2 - [(3 - フルオロ - 4 - { 1 - [3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピリダジン - 1 - イル] - メタノイル } - フェニル) - ヒドラゾノ] - マロニトリル、カリウム塩；

10

2 - [(4 - { 1 - [3 - (3 - ベンジロキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピリダジン - 1 - イル] - メタノイル } - フェニル) - ヒドラゾノ] - マロニトリル、カリウム塩；

2 - [(4 - { 1 - [3 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピリダジン - 1 - イル] - メタノイル } - フェニル) - ヒドラゾノ] - マロニトリル、カリウム塩；

2 - [(4 - { 1 - [3 - (4 - エチル - フェニル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピリダジン - 1 - イル] - メタノイル } - フェニル) - ヒドラゾノ] - マロニトリル、カリウム塩；

2 - [(4 - { 1 - [3 - (3 - プロポキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピリダジン - 1 - イル] - メタノイル } - フェニル) - ヒドラゾノ] - マロニトリル、カリウム塩；

20

2 - [(4 - { 1 - [3 - (3 - イソプロポキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピリダジン - 1 - イル] - メタノイル } - フェニル) - ヒドラゾノ] - マロニトリル、カリウム塩。

【0224】

(例2)

2.1 アセトニトリル及び炭酸カリウムの中で、イソバニリンをヨードエタンと反応させる。通常に完了し、3-エトキシ-4-メトキシ-ベンズアルデヒド（“BA”）が生じる。

30

【0225】

2.2 テトラヒドロフラン（THF）中で、“BA”をモルホリン、シアノ化ナトリウム及びp-トルイル-スルホン酸と反応させ、(3-エトキシ-4-メトキシ-フェニル)-モルフォリン-4-イル-アセトニトリル（“BB”）が生じる。

【0226】

2.3 ナトリウムメタノラート中で、“BB”をメタクリル酸メチルと反応させ、4-シアノ-4-(3-エトキシ-4-メトキシ-フェニル)-4-モルフォリン-4-イル-酪酸メチルエステル（“BC”）が生じる。

【0227】

2.4 エタノール中で、“BC”を水酸化ヒドラジンと反応させ、6-(3-エトキシ-4-メトキシ-フェニル)-4,5-ジヒドロ-2H-ピリダジン-3-オン（“BD”）が生じる。

40

【0228】

2.5 例1.3と同様にして、“BC”を3-(3-エトキシ-4-メトキシ-フェニル)-1,4,5,6-テトラヒドロ-ピリダジン（“BE”）に変換する。

【0229】

2.6 例1.4と同様にして、“BE”を2-クロロ-4-ニトロ-塩化ベンゾイルと反応し、[3-(3-エトキシ-4-メトキシ-フェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-(2-クロロ-4-ニトロ-フェニル)-メタノン（“BF”）を得る。

50

【0230】

2.7 THF 中でラネーニッケルにより水素添加し、“BF”を [3-(3-エトキシ-4-メトキシ-フェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-(2-クロロ-4-アミノ-フェニル)-メタノン (“BG”) に変換する。

【0231】

2.8 例1.6と同様にして、“BF”をマロノジニトリルと反応し、2-[(3-クロロ-4-{1-[3-(3,4-ジエトキシ-フェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-メタノイル}-フェニル)-ヒドラゾノ]-マロニトリル、カリウム塩を得る。

【0232】

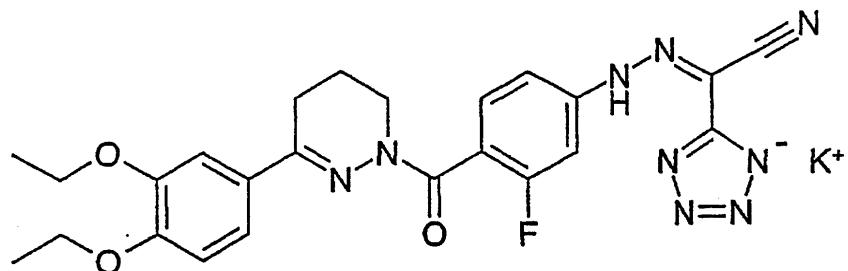
(例3)

4mlのDMF中の500mgの2-[(3-フルオロ-4-{1-[3-(3-エトキシ-4-メトキシ-フェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-メタノイル}-フェニル)-ヒドラゾノ]-マロニトリル、66mgの塩化アンモニウム、81mgのアジ化ナトリウム及び触媒量の塩化リチウムの溶液を120°で24時間攪拌する。通常に完了し、乾燥結晶をメタノールに溶解する。メタノール中の等量のKOHを加える。溶媒を除去し、酢酸エチル/ジエチルエーテルを残渣に加える。収量：460mgの[(4-{1-[3-(3-エトキシ-4-メトキシ-フェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-メタノイル}-3-フルオロ-フェニル)-ヒドラゾノ]-2-(1H-テトラゾル-5-イル)-アセトニトリル、カリウム塩。

10

【0233】

【化30】



20

30

【0234】

同様にして以下の化合物を得る。

[(3-{1-[3-(3,4-ジエトキシ-フェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-メタノイル}-フェニル)-ヒドラゾノ]-2-(1H-テトラゾル-5-イル)-アセトニトリル、

[(3-クロロ-4-{1-[3-(3-エトキシ-4-メトキシ-フェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-メタノイル}-フェニル)-ヒドラゾノ]-2-(1H-テトラゾル-5-イル)-アセトニトリル、

40

[(4-{1-[3-(3-エトキシ-4-メトキシ-フェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-メタノイル}-フェニル)-ヒドラゾノ]-2-(1H-テトラゾル-5-イル)-アセトニトリル、

[(4-{1-[3-(3-ベンジロキシ-4-メトキシ-フェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-メタノイル}-フェニル)-ヒドラゾノ]-2-(1H-テトラゾル-5-イル)-アセトニトリル、

[(4-{1-[3-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-メタノイル}-フェニル)-ヒドラゾノ]-2-(1H-テトラゾル-5-イル)-アセトニトリル、

[(4-{1-[3-(4-エチル-フェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-メタノイル}-フェニル)-ヒドラゾノ]-2-(1H-テトラゾル-5-イル)-アセトニトリル、

[(4-{1-[3-(4-エチル-フェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピリダジン-1-イル]-メタノイル}-フェニル)-ヒドラゾノ]-2-(1H-テトラゾル-5-イル)-アセトニトリル、

50

- 1 - イル] - メタノイル} - フェニル) - ヒドラゾノ] - 2 - (1 H - テトラゾル - 5 - イル) - アセトニトリル、
 [(4 - { 1 - [3 - (3 - プロポキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピリダジン - 1 - イル] - メタノイル} - フェニル) - ヒドラゾノ] - 2 - (1 H - テトラゾル - 5 - イル) - アセトニトリル、
 [(4 - { 1 - [3 - (3 - イソプロポキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピリダジン - 1 - イル] - メタノイル} - フェニル) - ヒドラゾノ] - 2 - (1 H - テトラゾル - 5 - イル) - アセトニトリル。

【0235】

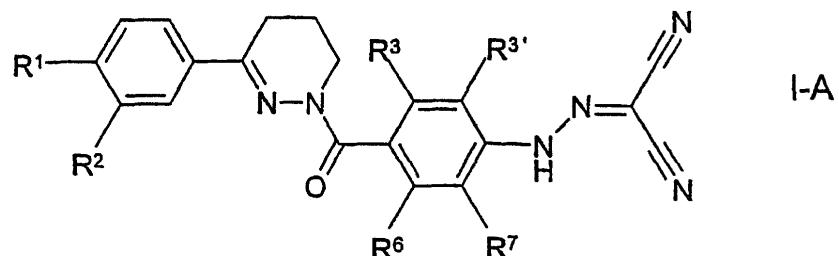
(例4)

10

例1又は2と同様にして、式I-Aの以下の化合物(表I)を得る。

【0236】

【化31】



20

【0237】

【表1】

表 I

番号	R ¹	R ²	R ³	R ^{3'}	R ⁵	R'	備考
I-A-1	OMe	OMe	F	H	H	H	
I-A-2	OMe	OMe	Cl	H	H	H	
I-A-3	OMe	OMe	H	H	H	H	
I-A-4	OMe	OMe	H	F	H	H	
I-A-5	OMe	OMe	H	Cl	H	Cl	
I-A-6	OMe	OEt	F	H	H	H	
I-A-7	OMe	OEt	Cl	H	H	H	
I-A-8	OMe	OEt	H	H	H	H	
I-A-9	OMe	OEt	H	F	H	H	
I-A-10	OMe	OEt	H	Cl	H	Cl	
I-A-11	OMe	OCp	F	H	H	H	
I-A-12	OMe	OCp	Cl	H	H	H	
I-A-13	OMe	OCp	H	H	H	H	
I-A-14	OMe	OCp	H	F	H	H	
I-A-15	OMe	OCp	H	Cl	H	Cl	
I-A-16	OMe	OCF ₂	F	H	H	H	
I-A-17	OMe	OCF ₂	Cl	H	H	H	
I-A-18	OMe	OCF ₂	H	H	H	H	
I-A-19	OMe	OCF ₂	H	F	H	H	
I-A-20	OMe	OCF ₂	H	Cl	H	Cl	

OMe = methoxy; OEt = ethoxy; OCp = cyclopentoxy

【0238】

(例5)

例1又は2と同様にして、式I-Bの以下の化合物(表II)を得る。

【0239】

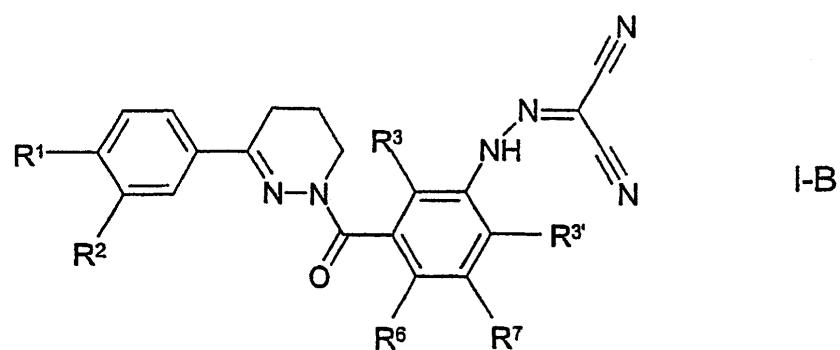
10

20

30

40

【化 3 2】



I-B

10

【0 2 4 0】

【表2】

表 II

番号	R ¹	R ²	R ³	R ^{3'}	R ⁶	R'	備考
I-B-1	OMe	OMe	H	H	H	H	
I-B-2	OMe	OMe	Cl	H	H	H	
I-B-3	OMe	OMe	H	H	F	H	
I-B-4	OMe	OMe	H	H	Cl	H	
I-B-5	OMe	OMe	H	F	H	H	
I-B-6	OMe	OMe	H	Cl	H	H	
I-B-7	OMe	OMe	H	OMe	H	H	
I-B-8	OMe	OEt	H	H	H	H	
I-B-9	OMe	OEt	Cl	H	H	H	
I-B-10	OMe	OEt	H	H	F	H	
I-B-11	OMe	OEt	H	H	Cl	H	
I-B-12	OMe	OEt	H	F	H	H	
I-B-13	OMe	OEt	H	Cl	H	H	
I-B-14	OMe	OEt	H	OMe	H	H	
I-B-15	OMe	OCp	H	H	H	H	
I-B-16	OMe	OCp	Cl	H	H	H	
I-B-17	OMe	OCp	H	H	F	H	
I-B-18	OMe	OCp	H	H	Cl	H	
I-B-19	OMe	OCp	H	F	H	H	
I-B-20	OMe	OCp	H	Cl	H	H	
I-B-21	OMe	OCp	H	OMe	H	H	
I-B-22	OMe	OCF ₂	H	H	H	H	
I-B-23	OMe	OCF ₂	Cl	H	H	H	
I-B-24	OMe	OCF ₂	H	H	F	H	
I-B-25	OMe	OCF ₂	H	H	Cl	H	
I-B-26	OMe	OCF ₂	H	F	H	H	
I-B-27	OMe	OCF ₂	H	Cl	H	H	
I-B-28	OMe	OCF ₂	H	OMe	H	H	

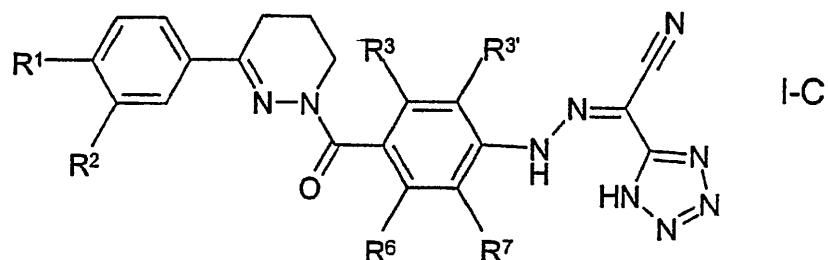
OMe = methoxy; OEt = ethoxy; OCp = cyclopentoxy

(例 6)

例 3 と同様にして、式 I - C の以下の化合物（表 III）を得る。

【0 2 4 2】

【化 3 3】



【0 2 4 3】

【表3】

表 III

番号	R ¹	R ²	R ³	R ^{3'}	R ⁶	R'	備考
I-C-1	OMe	OMe	F	H	H	H	
I-C-2	OMe	OMe	Cl	H	H	H	
I-C-3	OMe	OMe	H	H	H	H	
I-C-4	OMe	OMe	H	F	H	H	
I-C-5	OMe	OMe	H	Cl	H	Cl	
I-C-6	OMe	OEt	F	H	H	H	
I-C-7	OMe	OEt	Cl	H	H	H	
I-C-8	OMe	OEt	H	H	H	H	
I-C-9	OMe	OEt	H	F	H	H	
I-C-10	OMe	OEt	H	Cl	H	Cl	
I-C-11	OMe	OCp	F	H	H	H	
I-C-12	OMe	OCp	Cl	H	H	H	
I-C-13	OMe	OCp	H	H	H	H	
I-C-14	OMe	OCp	H	F	H	H	
I-C-15	OMe	OCp	H	Cl	H	Cl	
I-C-16	OMe	OCF ₂	F	H	H	H	
I-C-17	OMe	OCF ₂	Cl	H	H	H	
I-C-18	OMe	OCF ₂	H	H	H	H	
I-C-19	OMe	OCF ₂	H	F	H	H	
I-C-20	OMe	OCF ₂	H	Cl	H	Cl	

OMe = methoxy; OEt = ethoxy; OCp = cyclopentoxyl

【0244】

(例7)

例3と同様にして、式I-Dの以下の化合物(表IV)を得る。

【0245】

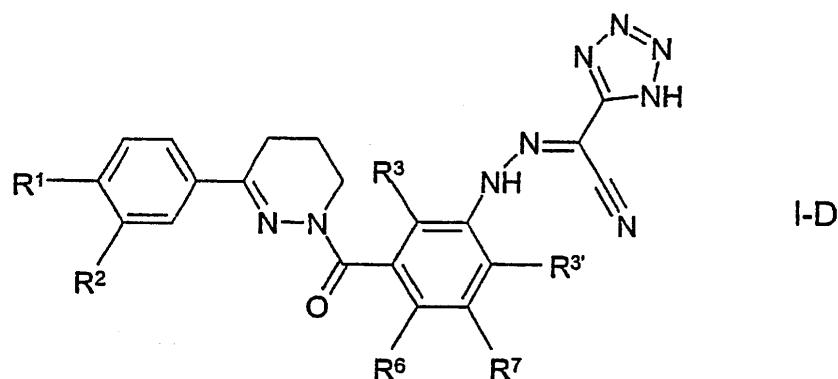
10

20

30

40

【化 3 4】



10

【 0 2 4 6 】

【表4】

表 IV

番号	R ¹	R ²	R ³	R ^{3'}	R ⁶	R'	備考
I-D-1	OMe	OMe	H	H	H	H	
I-D-2	OMe	OMe	Cl	H	H	H	
I-D-3	OMe	OMe	H	H	F	H	
I-D-4	OMe	OMe	H	H	Cl	H	
I-D-5	OMe	OMe	H	F	H	H	10
I-D-6	OMe	OMe	H	Cl	H	H	
I-D-7	OMe	OMe	H	OMe	H	H	
I-D-8	OMe	OEt	H	H	H	H	
I-D-9	OMe	OEt	Cl	H	H	H	
I-D-10	OMe	OEt	H	H	F	H	
I-D-11	OMe	OEt	H	H	Cl	H	20
I-D-12	OMe	OEt	H	F	H	H	
I-D-13	OMe	OEt	H	Cl	H	H	
I-D-14	OMe	OEt	H	OMe	H	H	
I-D-15	OMe	OCp	H	H	H	H	
I-D-16	OMe	OCp	Cl	H	H	H	
I-D-17	OMe	OCp	H	H	F	H	
I-D-18	OMe	OCp	H	H	Cl	H	30
I-D-19	OMe	OCp	H	F	H	H	
I-D-20	OMe	OCp	H	Cl	H	H	
I-D-21	OMe	OCp	H	OMe	H	H	
I-D-22	OMe	OCF ₂	H	H	H	H	
I-D-23	OMe	OCF ₂	Cl	H	H	H	
I-D-24	OMe	OCF ₂	H	H	F	H	
I-D-25	OMe	OCF ₂	H	H	Cl	H	40
I-D-26	OMe	OCF ₂	H	F	H	H	
I-D-27	OMe	OCF ₂	H	Cl	H	H	
I-D-28	OMe	OCF ₂	H	OMe	H	H	

OMe = methoxy; OEt = ethoxy; OCp = cyclopentoxy

(例 I : T 細胞増殖における式 I の化合物類の効果)

L y m p h o p r e p 勾配法により、健康な提供者の血液より、末梢血単核細胞 (P B M C) を単離する。加熱不活性ヒト血清 (A B p o o l) を 5 % 含有する R P M I 1 6 4 0 培地中、2 0 0 0 0 0 / 穴の P B M C を 3 7 で 5 日間および 9 6 穴平底マイクロタイプレート中 1 0 % の C O₂ で培養する。P B M C 中での T 細胞の調製は、C D 3 に対する单クローナン抗体で選択的に刺激される。未処理の対照群を含め、培養は 3 重に行なう。

【0248】

式 I の化合物類を 1 0 ⁻² M で D M S O に溶解し、培地中に希釈する。対照の培地は、阻害剤濃度と同じ D M S O で処理する。アッセイの終了 1 8 時間前に ³H - チミジンを培地に添加する。そして、細胞中への放射能の取り込みを、ベーター計測器により測定する。少なくとも 3 つの独立した実験のデータを、阻害剤を含まない対照に対する阻害のパーセント (± S E M を意味する) として計算する。このデータから、I C - 5 0 を決定する。

【0249】

結果：式 I の化合物類は、T 細胞の増殖を著しく減少させる。

【0250】

(例 II : ヒト末梢血単核細胞中のサイトカイン生産における式 I の化合物類の効果)

L y m p h o p r e p 勾配法により、健康な提供者の血液より、末梢血単核細胞 (P B M C) を単離する。加熱不活性ヒト血清 (A B p o o l) を 5 % 含有する R P M I 1 6 4 0 培地中、2 0 0 0 0 0 / 穴の P B M C を 3 7 で、および 9 6 穴平底マイクロタイプレート中 1 0 % の C O₂ で培養する。未処理の対照群を含め、培養は 3 重に行なう。式 I の化合物類の溶液を D M S O 中に 1 0 ⁻² M で調製し、培地中に希釈する。対照の培地は、阻害剤濃度と同じ D M S O で処理する。

【0251】

3 つの独立した実験の培地上清を集め、上清中のサイトカイン活性を、商業的に入手可能な E L I S A テストキットにより測定する。

【0252】

データを、化合物を含まない対照に対する阻害 / 刺激のパーセントとして計算し、刺激されている場合は、その I C₅₀ 値および E C₅₀ 値を決定する。

【0253】

結果：式 I の化合物類は、I L - 2 、I F N - 、T N F - 及び I L - 1 2 の放出を著しく減少させる。しかしながら、免疫上清サイトカイン I L - 1 0 は刺激される。

【0254】

(例 III : ラットの実験的心筋梗塞における式 I の化合物類の効果)

腹膜内に式 I の化合物類を 1 、3 、1 0 m g / k g 投与すると 1 時間後に、左冠状動脈の改善可能な閉塞において、投薬に依存して梗塞の大きさが著しく減少する。この保護に対応して、血漿 T N F - の放出の減少が、E L I S A による測定で観測される。

【0255】

(例 IV : ウサギの実験的心筋梗塞における式 I の化合物類の効果)

3 0 分の冠状動脈閉塞 (左冠状動脈の回旋枝の側枝) を起し 1 2 0 分の再灌流を施され麻酔されたウサギにおいて、P D E 4 阻害による心臓保護効果がある。冠動脈閉塞に先立ち式 I の化合物類を適用することで、偽薬処理と比較して、梗塞の大きさが減少する。危険な領域は、真薬および偽薬のグループ間の程度である。実験の間を通して、心拍数および平均大動脈圧が一定を保っていることから、心臓保護効果は好ましい血流力学に起因するものではない。

【0256】

以下の例は、薬学的調製に関する。

【0257】

(例 A : 注射バイアル)

2 回蒸留した水 3 1 中の式 I の活性化合物 1 0 0 g 及びリン酸 1 水素 2 ナトリウム 5 g

10

20

30

40

50

の溶液の pH を、 2 N の塩酸を使用して 6 . 5 に調整し、滅菌濾過して、注射バイアルに注入し、無菌条件下で凍結乾燥し、無菌的に密封する。それぞれの注射バイアルは 5 m g の活性化合物を有する。

【 0 2 5 8 】

(例 B : 坐薬)

2 0 g の式 I の活性化合物の混合物を、 1 0 0 g の大豆レクチン及び 1 4 0 0 g のココアバターと共に溶解し、型に注入して、冷却する。それぞれの坐薬は 2 0 m g の活性化合物を有する。

【 0 2 5 9 】

(例 C : 溶液)

2 回蒸留した水 9 4 0 m l 中で、 1 g の式 I の活性化合物、 9 . 3 8 g の N a H₂P O₄ · 2 H₂O 、 2 8 . 4 8 g の N a₂H P O₄ · 1 2 H₂O 及び 0 . 1 g の塩化ベンザルコニウムの溶液を調製する。溶液の pH を 6 . 8 に調整し、体積を 1 1 とし、照射殺菌する。この溶液は点眼剤の形態で使用できる。

【 0 2 6 0 】

(例 D : 軟膏)

5 0 0 m g の式 I の活性化合物を 9 9 . 5 g のワセリンゼリーと、無菌的条件で混合する。

【 0 2 6 1 】

(例 E : タブレット)

1 k g の式 I の活性化合物、 4 k g の乳糖、 1 . 2 k g のかたくり粉、 0 . 2 k g のタルク及び 0 . 1 k g のステアリン酸マグネシウムの混合物を圧縮して、それぞれのタブレットが 1 0 m g の活性化合物を含むよう定法により、タブレットとする。

【 0 2 6 2 】

(例 F : 被覆タブレット)

例 E と同様にして、タブレットを圧縮し、そして、サッカロース、かたくり粉、タルク、トラガカント及び着色剤の被覆に関する定法により、被覆する。

【 0 2 6 3 】

(例 G : カプセル)

2 k g の式 I の活性化合物を、それぞれのカプセルが 2 0 m g の活性化合物を含むよう定法により、硬度ゼラチンカプセルに充填する。

【 0 2 6 4 】

(例 H : アンプル)

2 回蒸留した水 6 0 1 中の 1 g の式 I の活性化合物 1 k g の溶液を滅菌濾過し、アンプルに充填し、無菌条件下で凍結乾燥し、無菌的に密封する。それぞれのアンプルは 1 0 m g の活性化合物を有する。

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.CI.		F I	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/04
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P 19/10
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	27/16	(2006.01)	A 6 1 P 27/16
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P 29/00 101
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P 31/18
			A 6 1 P 37/08

(74)代理人 100106138

弁理士 石橋 政幸

(74)代理人 100127454

弁理士 緒方 雅昭

(74)復代理人 100129735

弁理士 太田 顯学

(72)発明者 エゲンヴァイラー、 ハンス - ミカエル

ドイツ連邦共和国 6 4 2 8 7 ダルムシュタット エルバッハ - シュトラーセ 4 9

(72)発明者 ヴォルフ、 ミカエル

ドイツ連邦共和国 6 4 2 9 7 ダルムシュタット ヌスバウマレ 5 9

(72)発明者 バイア、 ノルベルト

ドイツ連邦共和国 6 4 3 5 4 ラインハイム マクシミリアン - コルベ - シュトラーセ 1 1

(72)発明者 シュエリンク、 ピーレ

ドイツ連邦共和国 6 4 3 6 7 ミュールタル ボルデンベルクヴェーク 1 7

(72)発明者 エーリング、 トーマス

ドイツ連邦共和国 4 2 8 5 3 レムシャイト ケーニクシュトラーセ 1 2 9

合議体

審判長 柳 和子

審判官 斎藤 恵

審判官 東 裕子

(56)参考文献 米国特許第5 6 8 4 1 5 1 (U S , A)

国際公開第0 0 / 5 9 4 8 4 (WO , A 2)

国際公開第0 0 / 2 6 2 0 1 (WO , A 2)

国際公開第9 9 / 6 5 8 8 0 (WO , A 2)

特表2 0 0 1 - 5 0 3 0 2 2 (J P , A)

国際公開第0 0 / 5 9 8 9 0 (WO , A 1)

J . M e d . C h e m . , 1 9 9 5 y , V o l . 3 8 , p . 4 8 7 8 - 4 8 7 9

(58)調査した分野(Int.CI. , D B 名)

(60)

JP 5116940 B2 2013.1.9

C07D237/00-04