

(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2009-503065

(P2009-503065A)

(43) 公表日 平成21年1月29日(2009.1.29)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 211/58 (2006.01)	C O 7 D 211/58 C S P	4 C O 5 4
A 6 1 K 31/4468 (2006.01)	A 6 1 K 31/4468	4 C O 8 6
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 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 28 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2008-524933 (P2008-524933)	(71) 出願人	391008951
(86) (22) 出願日	平成18年7月31日 (2006.7.31)		アストラゼネカ・アクチエボラード
(85) 翻訳文提出日	平成20年3月27日 (2008.3.27)		A S T R A Z E N E C A A K T I E B O
(86) 国際出願番号	PCT/SE2006/000921		L A G
(87) 国際公開番号	W02007/015667		スウェーデン国エスエー ー 1 5 1 8 5 セ
(87) 国際公開日	平成19年2月8日 (2007.2.8)		ーデルテイエ
(31) 優先権主張番号	0501770-2	(74) 代理人	100081422
(32) 優先日	平成17年8月2日 (2005.8.2)		弁理士 田中 光雄
(33) 優先権主張国	スウェーデン (SE)	(74) 代理人	100101454
			弁理士 山田 卓二
		(74) 代理人	100067035
			弁理士 岩崎 光隆

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規塩 1 1

(57) 【要約】

本発明は、N - { 2 - [((2 S) - 3 - { [1 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 4 - イ
ル] アミノ } - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) オキシ] - 4 - ヒドロキシフェニル }
アセトアミドフロ酸塩またはその溶媒和物、該塩または溶媒和物を含む医薬組成物および
治療における該塩または溶媒和物の使用を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

N - { 2 - [((2 S) - 3 - { [1 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) オキシ] - 4 - ヒドロキシフェニル } アセトアミドフロ酸塩またはその溶媒和物である化合物。

【請求項 2】

無水である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

少なくとも以下の特徴的 X 線粉末回折ピークを示す請求項 2 記載の化合物 (2 θ 度で示す) :

- (1) 6.3、11.0 および 12.7、または
- (2) 6.3、10.7 および 12.7、または
- (3) 6.3、11.0、12.7 および 15.9、または
- (4) 6.3、10.7、11.0、12.7、13.9、14.2 および 15.9、または
- (5) 6.3、10.7、11.0、12.7、15.9、17.7、19.1、19.7 および 25.5、または
- (6) 6.3、10.7、11.0、12.7、13.9、14.2、15.9、17.7、19.1、19.7、19.9、21.6 および 25.5。

10

【請求項 4】

図 1 に示すものと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを有する、請求項 3 記載の実質的に純粋な化合物。

20

【請求項 5】

少なくとも以下の特徴的 X 線粉末回折ピークを示す、請求項 2 記載の化合物 (2 θ 度で示す) :

- (1) 6.7、11.0 および 13.4、または
- (2) 6.7、10.4、11.0 および 13.4、または
- (3) 6.7、10.4、12.4、13.4 および 13.7、または
- (4) 6.7、10.4、13.4 および 20.9、または
- (5) 6.7、10.4、11.0、12.4、13.4、13.7、15.6、16.0 および 17.6、または
- (6) 6.7、10.4、11.0、12.4、13.4、13.7、15.6、16.0、16.1、17.6、18.0、18.6、18.9、20.1、20.9 および 23.4。

30

【請求項 6】

図 2 に示すものと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを有する、請求項 5 記載の実質的に純粋な化合物。

【請求項 7】

請求項 1 から 6 のいずれかに記載の化合物を薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と共に含む、医薬組成物。

【請求項 8】

乾燥粉末吸入器と組み合わせた、請求項 1 から 6 のいずれかに記載の化合物または請求項 7 記載の医薬組成物。

40

【請求項 9】

治療に使用するための、請求項 1 から 6 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 10】

ケモカイン受容体 1 (C C R 1) 活性の調節が有益であるヒト疾患または状態の処置用薬剤の製造における、請求項 1 から 6 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 11】

慢性閉塞性肺疾患の処置に使用するための薬剤の製造における請求項 1 から 6 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 12】

50

喘息の処置に使用するための薬剤の製造における、請求項 1 から 6 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 1 3】

気道疾患に罹患しているまたはこのような疾患の危険性のある患者における該疾患の処置法であって、該患者に治療的有効量の請求項 1 から 6 のいずれかに記載の化合物または請求項 7 記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ピペリジン誘導体の塩、それを含む医薬組成物および治療におけるその使用に関する。

10

【背景技術】

【0002】

ケモカイン受容体 1 (CCR1) は種々の自己免疫性、炎症性、増殖性、過増殖性および免疫学が仲介する疾患、例えば喘息、慢性閉塞性肺疾患、多発性硬化症およびリウマチ性関節炎に冒された組織において高度に発現される。故に、本発明の塩での、例えば細胞活性化および移動による CCR1 仲介事象の阻害は、このような状態の処置に有効であることが期待される。

【0003】

医薬剤の製造において、活性化合物が、商業的に価値ある製造法を得るために簡便に取り扱え、そして処理できる形であることが、重要である。これに関連して、活性化合物の化学安定性および物理安定性は重要な因子である。活性化合物、およびそれを含む製剤は、活性成分の物理化学的特性(例えば化学組成、密度、吸湿性および溶解性)に著しい変化を示すことなく、相当な期間にわたり実際に貯蔵できなければならない。

20

【0004】

さらに、活性化合物を、例えばTurbuhaler(登録商標)デバイスのような乾燥粉末吸入器を介した、肺投与用の製剤に包含すべきとき、活性化合物が良好な流動毒性を有する粉末を作成するために容易に微粉化でき、そして非常に微細な結晶粒子フラクション(すなわち活性化合物粒子が、10 μm(マイクロメートル)未満の空気動力学的中央粒子径を有するフラクション)を含むことが望まれる。このようなフラクションは肺の奥まで送達されることができ、活性化合物の速く増加した吸収に至る。

30

【0005】

国際特許出願公開番号WO 03 / 05 18 39 は、CCR1 アンタゴニストとして活性を有するある種のピペリジニル誘導体を一般的に、そして、特に、化合物 4 - ({(2S) - 3 - [2 - (アセチルアミノ) - 5 - ヒドロキシフェノキシ] - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル}アンモニオ) - 1 - (4 - クロロベンジル)ピペリジンおよび薬学的に許容されるその塩または溶媒和物を開示する。該出願に具体的に開示されているこの化合物の塩は、ニトリフルオロ酢酸塩であり、それは本質的に無定形であり、そのため肺投与用の乾燥粉末製剤に使用するのに適さない。

【発明の開示】

40

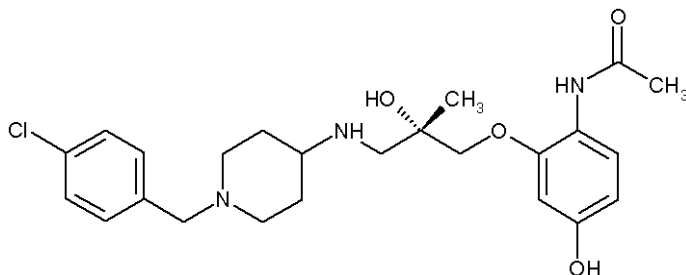
【0006】

本発明により、肺投与用乾燥粉末製剤に製剤できる良好な物理化学的特性を有する化合物 4 - ({(2S) - 3 - [2 - (アセチルアミノ) - 5 - ヒドロキシフェノキシ] - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル}アンモニオ) - 1 - (4 - クロロベンジル)ピペリジンの塩を製造できることが驚くべきことに判明した。

【0007】

4 - ({(2S) - 3 - [2 - (アセチルアミノ) - 5 - ヒドロキシフェノキシ] - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル}アンモニオ) - 1 - (4 - クロロベンジル)ピペリジンの構造式を以下に示す：

【化 1】



【0008】

10

故に、本発明によって、4 - ({(2S) - 3 - [2 - (アセチルアミノ) - 5 - ヒドロキシフェノキシ] - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル} アンモニオ) - 1 - (4 - クロロベンジル) ピペリジンのフロ酸塩(以後 N - {2 - [((2S) - 3 - {[1 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) オキシ] - 4 - ヒドロキシフェニル} アセトアミドフロ酸塩、“本フロ酸塩”と呼ぶ)を提供する。

【0009】

本発明はまた本フロ酸塩の溶媒和物(水和物を含む)も提供する。しかしながら、本フロ酸塩は好ましくは無水であり、そして好ましくは溶媒和されていない形である。

【0010】

20

本発明の一つの態様において、本フロ酸塩またはその溶媒和物は結晶特性を有し、好ましくは少なくとも50%結晶性、より好ましくは少なくとも60%結晶性、さらに好ましくは少なくとも70%結晶性および最も好ましくは少なくとも80%結晶性である。結晶性は通常のX線回折法により概算できる。

【0011】

本発明の他の態様において、本フロ酸塩またはその溶媒和物は50%、60%、70%、80%または90%から95%、96%、97%、98%、99%または100%結晶性である。

【0012】

何ら特定の理論に縛られずに、本フロ酸塩は多形性であると考えられ、今日までに2つの形が単離され、特徴付けされている。

30

【0013】

多形の一つ(以後形態Aと呼ぶ)は、少なくとも以下の特徴的X線粉末回折(XRPD)ピークを示す(2θ度で示す)(誤差範囲は、United States Pharmacopeia general chapter on X-ray diffraction(USP941)と一致する - United States Pharmacopeia Convention. X-Ray Diffraction, General Test <941>. United States Pharmacopeia, 25th ed. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention; 2002:2088-2089参照)：

(1) 6.3、11.0および12.7、または

(2) 6.3、10.7および12.7、または

(3) 6.3、11.0、12.7および15.9、または

(4) 6.3、10.7、11.0、12.7、13.9、14.2および15.9、または

40

(5) 6.3、10.7、11.0、12.7、15.9、17.7、19.1、19.7および25.5、または

(6) 6.3、10.7、11.0、12.7、13.9、14.2、15.9、17.7、19.1、19.7、19.9、21.6および25.5。

【0014】

形態Aは、以下の工程を含む方法により、実質的に他の物理的形態なしに製造できる：

(i) N - {2 - [((2S) - 3 - {[1 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 4 - イル] アミノ} - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) オキシ] - 4 - ヒドロキシフェニル} アセトアミドとフロ酸を、好ましくは攪拌しながら、適当な溶媒または溶媒混合物(例えば極性溶媒のような有機溶媒、その例はメタノール、エタノール、n - プロパノール、イソプロパ

50

ノール、アセトン、ジエチルエーテルおよび酢酸エチルを含む)の存在下で接触させることにより反応混合物を形成し、

(ii) N - { 2 - [((2 S) - 3 - { [1 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) オキシ] - 4 - ヒドロキシフェニル } アセトアミドフロ酸塩の形態 A の沈殿を得て、そして

(iii) 沈殿を反応混合物から分離する。

【 0 0 1 5 】

多形の他の一つ(以後形態 B と呼ぶ)は、少なくとも以下の特徴的 X 線粉末回折 (X R P D) ピークを示す (2 θ 度で示す) (誤差範囲は United States Pharmacopeia general chapter on X-ray diffraction (USP941) と一致する - United States Pharmacopeia Convention. X-Ray Diffraction, General Test <941>. United States Pharmacopeia, 25th ed. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention; 2002:2088-2089 参照) : 10

(1) 6 . 7 、 1 1 . 0 および 1 3 . 4 、または

(2) 6 . 7 、 1 0 . 4 、 1 1 . 0 および 1 3 . 4 、または

(3) 6 . 7 、 1 0 . 4 、 1 2 . 4 、 1 3 . 4 および 1 3 . 7 、または

(4) 6 . 7 、 1 0 . 4 、 1 3 . 4 および 2 0 . 9 、または

(5) 6 . 7 、 1 0 . 4 、 1 1 . 0 、 1 2 . 4 、 1 3 . 4 、 1 3 . 7 、 1 5 . 6 、 1 6 . 0 および 1 7 . 6 、または

(6) 6 . 7 、 1 0 . 4 、 1 1 . 0 、 1 2 . 4 、 1 3 . 4 、 1 3 . 7 、 1 5 . 6 、 1 6 . 0 、 1 6 . 1 、 1 7 . 6 、 1 8 . 0 、 1 8 . 6 、 1 8 . 9 、 2 0 . 1 、 2 0 . 9 および 2 3 . 4 。 20

【 0 0 1 6 】

形態 B は、 2 0 % w の形態 A のサンプルを適当な溶媒 (例えば極性溶媒のような有機溶媒、その例はメタノール、エタノール、n - プロパノール、イソプロパノール、2 - ブタノールおよびアセトンを含む) に溶解して懸濁液を形成させ、該懸濁液を環境温度 (2 0) で少なくとも 7 日間均質化することを含むスラリー技術により、または N - { 2 - [((2 S) - 3 - { [1 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) オキシ] - 4 - ヒドロキシフェニル } アセトアミドおよびフロ酸のスラリー技術について上記の適当な溶媒の溶液に、形態 B の種晶結晶を添加することにより、実質的に他の物理形態なしに製造できる。

【 0 0 1 7 】

実質的に他の物理形態なし (または実質的に純粋) の形態 A または形態 B のいずれかについて本明細書で言及するとき、これは、存在する本フロ酸塩の好ましくは少なくとも 9 0 重量 %、例えば 9 0 、 9 1 、 9 2 、 9 3 、 9 4 、 9 5 、 9 6 、 9 7 、 9 8 、 9 9 または 1 0 0 % w がその物理形態であることを意味する。

【 0 0 1 8 】

本発明の化合物は、 C C R 1 または M I P - 1 α ケモカイン受容体活性のモジュレーターとして有用であり [N - { 2 - [((2 S) - 3 - { [1 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) オキシ] - 4 - ヒドロキシフェニル } アセトアミドニトリフルオロ酢酸塩は、本明細書の実施例部分に記載のようなヒト C C R 1 結合アッセイで 5 0 nM 以下の I C 5 0 を有する]、そして自己免疫性、炎症性、増殖性および過増殖性疾患および免疫学が仲介する疾患の処置に、ヒトを含む哺乳動物に投与できる。 40

【 0 0 1 9 】

これらの状態の例は以下の通りである :

1. 呼吸器 : 以下を含む気道の閉塞性疾患 : 間欠的および永続性の両方、および全ての重症度、および気道過敏反応性の他の理由を含む、気管支、アレルギー性、内因性、外因性、運動誘発、薬剤誘発 (アスピリンおよび N S A I D 誘発を含む) 喘息、慢性または難治性 (inverterate) 喘息 (例えば遅発性喘息および気道過剰応答)、および粉塵誘発喘息 ; 不可逆性 C O P D のような慢性閉塞性肺疾患 (C O P D) ; 感染性および好酸球性気管支炎を含む気管支炎 ; 気腫 ; 気管支拡張症 ; 嚢胞性線維症 ; サルコイドーシス ; 農夫肺および関連 50

疾患；過敏性肺炎；原因不明線維化肺炎、特発性間質性肺炎、抗新生物治療および結核およびアスペルギルス症および他の真菌感染を含む慢性感染に合併する線維症を含む肺線維症；肺移植の合併症；肺脈管構造の脈管および血栓障害、および肺高血圧；気道の炎症性および分泌性状態の関連する慢性咳および医原性咳の処置を含む鎮咳活性；乾酪性鼻炎、肥厚性鼻炎、化膿性鼻炎、乾燥性鼻炎および薬物性鼻炎、および血管運動神経性鼻炎を含む急性、アレルギー性、アトピー性(atropic)鼻炎および慢性鼻炎；クループ性、線維素性および偽膜性鼻炎および腺病性鼻炎を含む膜性鼻炎；神経性鼻炎(枯草熱)を含む通年性および季節性(アレルギー性)鼻炎；鼻のポリープ症；一般的な風邪、および呼吸器多核体ウイルス、インフルエンザ、コロナウイルス(SARSを含む)およびアデノウイルスによる感染を含む急性ウイルス感染；

10

【0020】

2. 骨および関節：原発性および、例えば、先天性股関節異形成症に二次的な両方の骨関節症/骨関節症に関連するまたはそれを含む関節症(arthritides)；頸部および腰椎症、および背下部および首痛；リウマチ性関節炎およびスチル病；強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、活動性関節炎および未分化脊椎関節症(spondyarthropathy)を含む血清反応陰性脊椎関節症；敗血症性関節炎およびポット病およびボンセ病を含む結核のような他の感染関連関節症および骨障害；尿酸塩痛風、ピロリン酸カルシウム沈着疾患、およびカルシウムアバタイト関連腱、嚢状および滑膜炎を含む急性および慢性結晶誘発滑膜炎；ベーチェット病；原発性および二次性シェーグレン症候群；全身性硬化症および限局型強皮症；全身性エリテマトーデス、混合型結合組織疾患、および未分化結合組織疾患；皮膚筋炎および多発性筋炎を含む炎症性ミオパシー；リウマチ性多発筋痛症；どのような関節分布であれ特発性炎症性関節症(arthritides)を含む若年性関節炎および関連症候群、およびリウマチ性熱およびその全身合併症；巨細胞性動脈炎、高安動脈炎、チャージ・ストラウス症候群、結節性多発性動脈炎、顕微鏡的多発動脈炎、およびウイルス感染、過敏症反応、クリオグロブリン、およびパラタンパク質が関連する脈管炎を含む脈管炎；背下部痛；家族性地中海熱、マックル・ウェルズ症候群、および家族性アイルランド熱(Familial Hibernian Fever)、キクチ病；薬剤誘発関節痛、腱炎(tendonitides)、およびミオパシー；およびライター病；

20

【0021】

3. 傷害[例えば運動傷害]または疾患による筋骨格障害の疼痛および結合組織リモデリング：関節炎(arthritides)(例えばリウマチ性関節炎、骨関節症、痛風または結晶関節症)、他の関節疾患(例えば椎間板変性または側頭下顎関節変性)、骨リモデリング疾患(例えば骨粗鬆症、パジェット病または骨壊死)、多発性軟骨炎、強皮症、混合型結合組織障害、脊椎関節症または歯周病(例えば歯周炎)；

30

【0022】

4. 皮膚：乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎または他の湿疹性皮膚炎、および遅延型過敏症反応；植物および光皮膚炎；脂漏性皮膚炎、疱疹状皮膚炎、扁平苔癬、硬化性萎縮性苔癬、壊疽性膿皮症、皮膚サルコイド、円板状エリテマトーデス、天疱瘡、類天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、血管浮腫、脈管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、円形脱毛症、男性型禿頭、スウィート症候群、ウェーバー・クリスチャン症候群、多形性紅斑；感染性および非感染性両方の蜂巣炎；脂肪織炎；皮膚リンパ腫、非黒色腫皮膚癌および他の形成異常病巣；固定薬疹を含む薬剤誘発障害；水疱性天疱瘡；ブドウ膜炎および春季結膜炎；

40

【0023】

5. 眼：眼瞼炎；通年性および春季アレルギー性結膜炎を含む結膜炎；虹彩炎；前部および後部ブドウ膜炎；脈絡膜炎；自己免疫性；網膜に影響する変性または炎症性障害；交感神経性眼炎を含む眼炎；サルコイドーシス；ウイルス、真菌および細菌を含む感染；

【0024】

6. 胃腸管：舌炎、歯肉炎、歯周炎；逆流性を含む食道炎；好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、直腸炎、肛門掻痒症を含む大腸炎；セリアック病、過敏性腸症候群、および消化管の遠隔部位で発現する食物関連アレルギー症状(例えば偏頭痛、

50

鼻炎または湿疹)；

【0025】

7. 腹部：自己免疫性、アルコール性およびウイルス性を含む肝炎；肝臓の線維症および硬変；胆嚢炎；急性および慢性両方の膵炎；

【0026】

8. 尿生殖器：間質性および糸球体腎炎を含む腎炎；ネフローゼ症候群；急性および慢性(間質性)膀胱炎およびハンナー潰瘍を含む膀胱炎；急性および慢性尿道炎、前立腺炎、精巣上体炎、卵巣炎および卵管炎；外陰部炎症；ペイロニー病；勃起不全(男女両方)；

【0027】

9. 同種移植片拒絶反応：例えば、腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚または角膜移植後のまたは輸血後の急性および慢性拒絶反応；または慢性移植片対宿主病；

10

【0028】

10. CNS：アルツハイマー病およびCJDおよびnvCJDを含む他の認知症となる障害；アミロイド症；多発性硬化症および他の脱髄症候群；大脳アテローム性動脈硬化症および脈管炎；側頭動脈炎；重症筋無力症；内臓痛、頭痛、偏頭痛、三叉神経痛、非定型顔面痛、関節および骨痛、癌および腫瘍侵襲由来の疼痛、糖尿病性、ヘルペス後およびHIV関連ニューロパシーを含む神経障害性疼痛症候群を含む急性および慢性疼痛(中枢または末梢の起源にかかわらず、急性、間欠性または持続性の何れかを問わず)；ニューロサルコイドーシス；悪性、感染性または自己免疫性過程の中枢および末梢神経系合併症；

20

【0029】

11. 橋本甲状腺炎、グレーブス病、アジソン病、真性糖尿病、特発性血小板減少性紫斑病、好酸球性筋膜炎、高IgE症候群、抗リン脂質抗体症候群を含む他の自己免疫およびアレルギー性障害；

【0030】

12. 炎症性または免疫学的要素を含む他の障害；後天性免疫不全症候群(AIDS)、ハンセン病、セザリー症候群、および新生物随伴症候群；全身性エリテマトーデス；らい腫性(lepromatous)ハンセン病；I型糖尿病、ネフローゼ症候群を含む；

【0031】

13. 心血管：環状および末梢循環に影響するアテローム性動脈硬化症；心膜炎；心筋サルコイドを含む心筋炎、炎症性および自己免疫心筋症；虚血再灌流傷害；感染性(例えば梅毒性)を含む心内膜炎、弁膜炎、および大動脈炎；脈管炎；深部静脈血栓症および静脈瘤の合併症を含む、静脈炎および血栓症を含む近位および末梢静脈の障害；

30

【0032】

14. 腫瘍学：前立腺、乳房、肺(例えば非小細胞性肺癌(NSCLC)、卵巣、膵臓、腸および結腸、胃、皮膚および脳の腫瘍、および扁平上皮肉腫、および骨髄(白血病を含む)およびリンパ増殖系に影響する悪性腫瘍、例えばホジキンおよび非ホジキンリンパ腫を含む一般的癌の処置；転移性疾患および腫瘍再発、および新生物随伴症候群の予防および処置を含む；および

40

【0033】

15. 胃腸管：セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、顕微鏡的大腸炎、判定不能大腸炎、過敏性腸障害、過敏性腸症候群、非炎症性下痢、消化管の遠隔部位で発現する食物関連アレルギー症状、例えば、偏頭痛、鼻炎および湿疹。

【0034】

故に、本発明は、治療において使用するためのN-{2-(((2S)-3-{[1-(4-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)オキシ]-4-ヒドロキシフェニル}アセトアミドフロ酸塩またはその溶媒和物を提供する。

【0035】

さらなる局面において、本発明は治療に使用するための薬剤の製造におけるN-{2-[

50

((2S)-3-{[1-(4-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)オキシ]-4-ヒドロキシフェニル}アセトアミドフロ酸塩またはその溶媒和物の使用を提供する。

【0036】

本明細書の文脈の範囲内で、用語“治療”はまたそれに反する具体的指示がない限り、“予防”も含む。用語“治療的”および“治療的に”はそれにしたがって解釈すべきである。

【0037】

予防は問題の疾患または状態の以前の事象があるか、または他の理由で高い危険性にあると見なされるヒトの処置に特に関連することが期待される。特定の疾患または状態を発症する危険のあるヒトは、一般に、本疾患または状態の家族歴を有する、または遺伝子試験もしくはスクリーニングで本疾患または状態の発症に特に感受性があると同定されているヒトを含む

10

【0038】

本発明はまた炎症性疾患に罹患しているまたは該疾患の危険性のある患者における該疾患の処置方法であって、該患者に治療的有効量のN-{2-[(2S)-3-{[1-(4-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)オキシ]-4-ヒドロキシフェニル}アセトアミドフロ酸塩またはその溶媒和物を投与することを含む方法を提供する。

20

【0039】

本発明はさらに気道疾患、例えば可逆性閉塞性気道疾患に罹患しているまたは該疾患の危険性のある患者における該疾患の処置方法であって、該患者に治療的有効量のN-{2-[(2S)-3-{[1-(4-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)オキシ]-4-ヒドロキシフェニル}アセトアミドフロ酸塩またはその溶媒和物を投与することを含む方法を提供する。

【0040】

上記治療的使用のために、投与される投与量はもちろん、投与の形態、望む処置および適応症に依存して変化するが、典型的に0.001mg/kgから30mg/kgの範囲である。

【0041】

本発明のフロ酸塩またはその溶媒和物はそれ自体で利用できるが、一般的に、本フロ酸塩またはその溶媒和物(活性成分)が薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と結合している医薬組成物の形態で投与する。適当な医薬製剤の選択および製造のための慣用の方法は、例えば、“Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs”, M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988に記載されている。

30

【0042】

投与形態に依存して、本医薬組成物は0.05から99%w(重量パーセント)、より好ましくは0.05から80%w、さらに好ましくは0.10から70%w、およびなお好ましくは0.10から50%wの活性成分を含み、全重量パーセンテージは総組成物に基づく。

【0043】

本発明はまたN-{2-[(2S)-3-{[1-(4-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)オキシ]-4-ヒドロキシフェニル}アセトアミドフロ酸塩またはその溶媒和物を薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体と共に含む医薬組成物を提供する。

40

【0044】

本発明はさらにN-{2-[(2S)-3-{[1-(4-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)オキシ]-4-ヒドロキシフェニル}アセトアミドフロ酸塩またはその溶媒和物と薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体を混合することを含む、本発明の医薬組成物の製造方法を提供する。

【0045】

50

本医薬組成物は局所的に(例えば皮膚または肺および/または気道に)、例えば、クリーム、溶液、懸濁液、ヘプタフルオロアルカン(HFA)エアロゾルおよび乾燥粉末製剤の形で、例えば、Turbuhaler(登録商標)として既知の吸入器中の製剤の形で;または全身的に、例えば錠剤、カプセル剤、シロップ剤、粉末または顆粒の形での経口投与により;または溶液または懸濁液の形での非経腸投与により;または皮下投与により;または坐薬の形での直腸投与により;または経皮的に投与できる。

【0046】

本発明の一つの態様において、本発明のフロ酸塩を吸入により投与する。さらなる態様において、本発明のフロ酸塩を乾燥粉末吸入器の手段により投与する。吸入器は単回または複数回吸入器であってよく、そして呼気作動型(breath actuated)乾燥粉末吸入器であ

10

【0047】

吸入を介して投与するとき、本発明の化合物化合物(すなわちフロ酸塩)の投与量は、一般に0.1 µgから10000 µg、0.1から5000 µg、0.1から1000 µg、0.1から500 µg、0.1から200 µg、0.1から200 µg、0.1から100 µg、0.1から50 µg、5 µgから5000 µg、5から1000 µg、5から500 µg、5から200 µg、5から100 µg、5から50 µg、10から5000 µg、10から1000 µg、10から500 µg、10から200 µg、10から100 µg、10から50 µg、20から5000 µg、20から1000 µg、20から500 µg、20から200 µg、20から100 µg、20から50 µg、50から5000 µg、50から1000 µg、50から500 µg、50から200 µg、50から100 µg、100から5000 µg、100から1000 µgまたは100から500 µgの範囲であり得る。

20

【0048】

本発明の化合物の乾燥粉末製剤および加圧HFAエアロゾルは、経口または経鼻吸入により投与できる。吸入のために、本化合物は望ましくは微粉化されている。微粉化化合物は、好ましくは10 µm未満の質量中央直径を有し、C₈-C₂₀脂肪酸またはその塩(例えば、オレイン酸)、胆汁酸塩、リン脂質、アルキルサッカライド、過フッ素化またはポリエトキシル化界面活性剤、または他の薬学的に許容される分散剤のような分散剤の助けを借りて、噴射剤混合物に懸濁し得る。

30

【0049】

一つの可能性は、微粉化された本発明の化合物と担体物質、例えば、モノ、ジまたはポリサッカライド、糖アルコール、または他のポリオール混合物である。適当な担体は、糖、例えば、ラクトース、グルコース、ラフィノース、メレジトース、ラクチトール、マルチトール、トレハロース、スクロース、マンニトール;およびデンプンである。あるいは微粉化した化合物を他の物質でコートしてよい。粉末混合物をまた、各々所望の用量の活性化合物を含む硬ゼラチンカプセルに分配してもよい。

【0050】

他の可能性は、吸入過程に破壊される球形への微粉化粉末の加工である。この球形化粉末を多回投与量吸入器、例えば、投与ユニットが所望量を定量し、次いでそれが患者により吸入されるTurbuhaler(登録商標)として既知の吸入器の薬剤貯蔵部に充填し得る。この径により、活性成分は担体物質と共にまたは無しで、患者に送達される。

40

【0051】

経口投与のために、本発明の化合物をアジュバントまたは担体、例えば、ラクトース、サッカロース、ソルビトール、マンニトール;デンプン、例えば、ジャガイモデンプン、コーンデンプンまたはアミロペクチン;セルロース誘導体;結合剤、例えば、ゼラチンまたはポリビニルピロリドン;および/または滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ポリエチレングリコール、蠟、パラフィンなどと混合でき、次いで、錠剤に打錠し得る。コーティング錠が必要なとき、上記の通り製造したコアを、例えば、アラビアゴム、ゼラチン、タルクおよび二酸化チタンを含む濃縮糖溶液でコートしてよい。あるいは、本錠剤を、容易に揮発する有機溶媒に溶解した適当なポリマーでコー

50

トしてよい。

【 0 0 5 2 】

軟ゼラチンカプセルの製造のために、本発明の化合物を、例えば、植物油またはポリエチレングリコールと混合し得る。硬ゼラチンカプセルは、錠剤について上記の賦形剤のいずれかを使用した、本化合物の顆粒を含み得る。また本発明の化合物の液体または半固体製剤を硬ゼラチンカプセルに充填し得る。

【 0 0 5 3 】

経口投与用の液体製剤はシロップまたは懸濁液の形、例えば、本発明の化合物を含む溶液の形であり得、残りは糖およびエタノール、水、グリセロールおよびプロピレングリコールの混合物である。所望により、このような液体製剤は着色剤、香味剤、サッカリンお

10

【 0 0 5 4 】

本発明の化合物はまた上記状態の処置に使用される他の化合物と組み合わせても投与できる。

【 0 0 5 5 】

故に、本発明は、本発明の化合物または本発明の化合物を含む医薬組成物もしくは製剤を、記載の状態の1種以上の処置のための、他の1種もしくは複数の治療剤と同時にまたは連続して、または組み合わせ製剤として投与する、組み合わせ治療に関する。

【 0 0 5 6 】

本発明をここで以下の説明的実施例を参照してさらに説明する。

20

【 0 0 5 7 】

一般法

¹ H NMRスペクトルはVarian Unity Inova 400 MHz(ソフトウェア:VNMR 6.1CおよびVNMRJ 1.1D;プローブ:Nalorac 5mm DG400-5AT)またはVarian Mercury-VX 300 MHz(ソフトウェア:VNMR 6.1C;プローブ:Varian 5mm AutoSW PFG)装置で298 Kで記録した。アセトン-d₆またはジメチルスルホキシド(DMSO)-d₆の中央ピークを内部参照として使用した。

【 0 0 5 8 】

以下の方法をLC/MS分析に使用した:

30

【表1】

MS装置:	APCIインターフェースを備えたAgilent 1100シリーズ
LC装置:	UVディテクターVWD、オートサンプラーALS、バイナリーポンプおよびデガッサーを備えたAgilent 1100シリーズ
LCカラム:	Chromolith Speed ROD、RP-C18、φ4.6×50 mm
溶離剤:	溶媒A:水+0.1%トリフルオロ酢酸(TFA);溶媒B:アセトニトリル+0.1%TFA
条件	LC:流速2.5 ml/分;勾配で5から95%B;実行時間3.6分;UV 220 nm MS:正の検出;毛管電圧3 kV

40

【実施例】

【 0 0 5 9 】

実施例 1

N-{2-[(2S)-3-{[1-(4-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)オキシ]-4-ヒドロキシフェニル}アセトアミドフロ酸塩(1:1塩)、形態Aの製造

(a)バイアルに入れた攪拌しているN-{2-[(2S)-3-{[1-(4-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]アミノ}-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)オキシ]-4-

50

ヒドロキシフェニル}アセトアミド(W O 0 3 / 0 5 1 8 3 9 に記載の方法により、または W O 0 1 / 9 8 2 7 3 に記載の方法に準じて製造できる； 4 6 mg、0 . 1 mmol)およびフロ酸(2 3 mg、0 . 2 mmol)のメタノール(0 . 2 ml)溶液に、ジエチルエーテル(5 ml)を添加し、バイアルを密封した。得られた混合物を 3 日間攪拌し、形成した沈殿を単離し、ジエチルエーテルで洗浄し、真空で乾燥させてオフホワイト色固体を得た(3 8 mg)。固体は、結晶性物質としての表題塩を幾分かの無定形塩と共に含む。表題塩は痕跡量のジエチルエーテルを含んだ。

【 0 0 6 0 】

¹H NMR (299.946 MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (s, 1H), 7.75 - 7.73 (m, 1H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 6.97 - 6.94 (m, 1H), 6.54 (dd, J = 3.4, 1.7 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.93 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.84 - 2.71 (m, 3H), 2.70 - 2.58 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.96 - 1.83 (m, 4H), 1.51 - 1.34 (m, 2H), 1.22 (s, 3H)

10

APCI-MS: m/z 462 [MH⁺]

塩基対酸 1 : 1 の化学量論を N M R により確認した。

【 0 0 6 1 】

さらなる量の表題塩を以下の方法により製造した：

(b) バイアルに入れた N - { 2 - [((2 S) - 3 - { [1 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) オキシ] - 4 - ヒドロキシフェニル}アセトアミド(2 3 0 mg、0 . 5 mmol)のメタノール(0 . 5 ml)溶液に、フロ酸(6 2 mg、0 . 5 5 mmol)を固体として添加した。混合物を溶液が得られるまで攪拌した。溶液を酢酸エチル(6 ml)で希釈し、それを上記(a)で得た表題塩の粒子で種晶添加し、一晚、密閉フラスコに放置した。得られた沈殿を酢酸エチルで洗浄し、真空で 6 0 で一晚乾燥させて、オフホワイト色固体として表題塩を得た(2 0 0 mg、7 0 %)。表題塩は痕跡量の酢酸エチルを含んだ。

20

【 0 0 6 2 】

¹H NMR(299.946 MHz, DMSO-d₆) δ 8.94(s, 1H), 7.73 - 7.71(m, 1H), 7.47(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.37(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30(d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.94 - 6.91(m, 1H), 6.52(dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 6.40(d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.30(dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 3.78(s, 2H), 3.43(s, 2H), 2.97(d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.87 - 2.61(m, 4H), 1.98(s, 3H), 1.96 - 1.85(m, 4H), 1.53 - 1.38(m, 2H), 1.23(s, 3H)

30

APCI-MS: m/z 462 [MH⁺]

塩基対酸 1 : 1 の化学量論を N M R により確認した。

【 0 0 6 3 】

実施例 2

N - { 2 - [((2 S) - 3 - { [1 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) オキシ] - 4 - ヒドロキシフェニル}アセトアミドフロ酸塩(1 : 1 塩)、形態 B の製造

(a) 実施例 1 (b) (形態 A) の方法により製造したフロ酸塩の、2 0 % w のサンプルを、バイアル中、エタノール(1 6 mg / ml)または 2 - ブタノール(8 mg / ml)のような溶媒に溶解することにより、形態 B を製造した。括弧内の数値はこれらの溶媒中の本塩の概算される溶解度を示す。次いでバイアルを密封し、懸濁液を環境温度(2 0)で磁気を使用して均質化した。攪拌および温度を少なくとも 7 日間維持し、その後得られた物質のサンプルを乾燥させ、X R P D により試験した。X R P D は、形態 A から形態 B への完全な変換が起こっていることを確認した。

40

【 0 0 6 4 】

さらなる量の表題塩を以下の方法により製造した：

(b) N - { 2 - [((2 S) - 3 - { [1 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン - 4 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) オキシ] - 4 - ヒドロキシフェニル}アセトアミ

50

ド(46 mg、0.10 mmol)の2-ブタノール(0.5 ml)溶液およびフロ酸(12.5 mg、0.11 mmol)の2-ブタノール(0.5 ml)溶液を混合し、形態Bの幾分かの結晶を種晶添加した。混合物を密封バイアル中、環境温度で3日間放置した。得られた沈殿を2-ブタノールで洗浄し、真空で60℃で一晩乾燥させて、表題塩をオフホワイト色固体として得た。本塩は痕跡量の2-ブタノールを含んだ。

同一性および塩基対酸1:1の化学量論をNMRにより確認した。

【0065】

実施例 3

X線粉末回折分析

一般法

X線粉末回折(XRPD)分析は、製造したサンプルで標準法に従い行い得る(例えばGiacovazzo et al., eds., Fundamentals of Crystallography, Oxford University Press(1992); Jenkins & Snyder, eds., Introduction to X-Ray Powder Diffractometry, John Wiley & Sons, New York(1996); Bunn, ed., Chemical Crystallography, Clarendon Press, London(1948); およびKlug & Alexander eds., X-ray Diffraction Procedures, John Wiley & Sons, New York(1974)参照)。

【0066】

上記実施例1および2に記載の形態Aおよび形態B塩(無水形)のX線粉末回折パターンを以下の通り得た:

単色CuK α 照射(45 kVおよび40 mA)を使用したBragg-Brentano近位焦点(parafocusing)粉末X線回折装置を分析に使用した。一次光学はsollerスリットおよび自動発散スリットを含んだ。平らなサンプルを測定中回転する0バックグラウンドプレート上に調製した。二次光学はsollerスリット、自動散乱除去スリット、受信用スリットおよび単色光分光器を含んだ。回折シグナルを比例的キセノン充填検出器で検出した。回折パターンを2 $^{\circ}$ 2 θ (シータ) 40 $^{\circ}$ で、0.016 $^{\circ}$ 2 θ のステップサイズで4 $^{\circ}$ 2 θ /分の速度の連続スキャンモードで集めた。生データを電氣的に貯蔵した。評価を生または平滑化した回折パターンで行った

【0067】

反射モードのPanalytical X'pert PRO MPD θ - θ 回折計を上記測定に使用した。当業者は、示しているデータと同等の回折データを集めることができるように粉末X線回折装置の装置パラメータを設定できる。

得られた結果を図1および図2に示す。

【0068】

実施例 4

示差走査熱量測定(DSC)

標準法、例えばHoehne, G. W. H. et al(1996), Differential Scanning Calorimetry, Springer, Berlinに記載の方法を使用して、温度を上昇させるための試験サンプルの熱量応答をQ1000 Modulated Temperature Differential Scanning Calorimeter(MTDSC)を使用して、“加熱のみ”モードで、5 $^{\circ}$ /分のランプ速度で試験した。約2から5 mgの試験サンプルを、窒素雰囲気下、蓋(しわなし)付きのアルミニウムカップに入れた。

DSC開始およびピーク温度が、サンプルの純度および装置のパラメータ、とりわけ温度走査速度により変化し得ることは既知である。当業者は、示しているデータと同等のデータを集めることができるように示差走査熱量計の装置パラメータを設定するために、慣用の最適化/較正を使用できる。

無水形態A塩の典型的なサンプルの融点は136 $\pm$ 2 $^{\circ}$ Cであることが判明した。

無水形態B塩の典型的なサンプルの融点は151 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C(開始)であることが判明した。

【0069】

実施例 5

吸湿性決定

試験サンプルの室温(25℃)および80%相対湿度(RH)での重量変化を、対称蒸気収着アナライザーSGA-100(VTI Corporation)を使用して、以下に主要な特性を記載する種々の方法を使用して、吸着・脱着等温線を記録することにより試験した：0.002%のdm/dtトリガー値での10%RHステップで0から90%RHまでの1回吸着/脱着サイクル(dm/dt = 経時的な重量変化 - 平衡安定性がこの値内であるならば、次のステップが自動的に始まるが、これらの条件が達成されないならば、各ステップについて6時間のデフォルトの最大時間が存在する)。約2から10mgの試験サンプルをサンプルホルダー内に入れ、異なる相対湿度に曝した。

【表2】

試験サンプル	80%RHでの水取り込み(%w/w)
無水形態A	<0.8
無水形態B	<0.8

10

【0070】

ヒトCCR1結合アッセイ 膜

組み換えヒトCCR1(HEK-CCR1)を安定に発現するECACCからのHEK293細胞を使用して、CCR1含有細胞膜を調製した。膜を-70℃で貯蔵した。各バッチの膜濃度を33pM [¹²⁵I] MIP-1αの10%特異的結合に調製した。

20

【0071】

結合アッセイ

17500単位/L パシトラシン(Sigma, Cat No B1025)を添加したアッセイ緩衝液 pH7.4(137mM NaCl(Merck, Cat No 1.06404)、5.7mM グルコース(Sigma, Cat No G5400)、2.7mM KCl(Sigma, Cat No P-9333)、0.36mM NaH₂PO₄ × H₂O(Merck, Cat No 1.06346)、10mM HEPES(Sigma, Cat No H3375)、0.1%(w/v)ゼラチン(Sigma, Cat No G2625))に希釈した100μLのHEK-CCR1膜を、96ウェルフィルタープレート(0.45μm opaque Millipore cat no MHVB N4550)の各ウェルに添加した。12μLの10%DMSOを含むアッセイ緩衝液中の化合物を添加して、最終化合物濃度1 × 10^{-5.5} - 1 × 10^{-9.5} Mとした。10%DMSOを補ったアッセイ緩衝液中10nM 最終濃度の12μl 冷ヒト組み換えMIP-1α(270-LD-050, R&D Systems, Oxford, UK)を一定のウェル(化合物なし)に非特異的結合対照(NSB)として入れた。10%DMSOを含む12μlアッセイ緩衝液を一定のウェル(化合物なし)に添加して、最大結合(B0)を検出した。

30

【0072】

アッセイ緩衝液でウェル中の最終濃度33pMまで希釈した12μL [¹²⁵I] MIP-1αを全ウェルに添加した。次いで蓋付きプレートを1.5時間、室温でインキュベートした。インキュベーション後、ウェルを真空濾過(MultiScreen Resist Vacuum Manifold system, Millipore)により空にし、1回200μlアッセイ緩衝液で洗浄した。洗浄後、全ウェルに50μLのシンチレーション液(OptiPhase "Supermix", Wallac Oy, Turko, Finland)を添加した。結合した[¹²⁵I] MIP-1αをWallac Trilux 1450 MicroBetaカウンターを使用して測定した。窓設定：低5 - 高1020、1分計数/ウェル。

40

【0073】

置換パーセントの計算およびIC₅₀

以下の式を使用して置換パーセントを計算した。

置換パーセント = 1 - ((cpm試験 - cpm NSB) / (cpm B0 - cpm NSB))、式中：
cpm試験 = 膜および化合物および[¹²⁵I] MIP-1α cpmのデュプリケートウェルの平均cpm；

NSB = 膜およびMIP-1αおよび[¹²⁵I] MIP-1α(非特異的結合) cpmのウェルの平均cpm；

50

B 0 = 膜およびアッセイ緩衝液および $[^{125}\text{I}]$ MIP - 1 α (最大結合)のウェルの平均cpm。

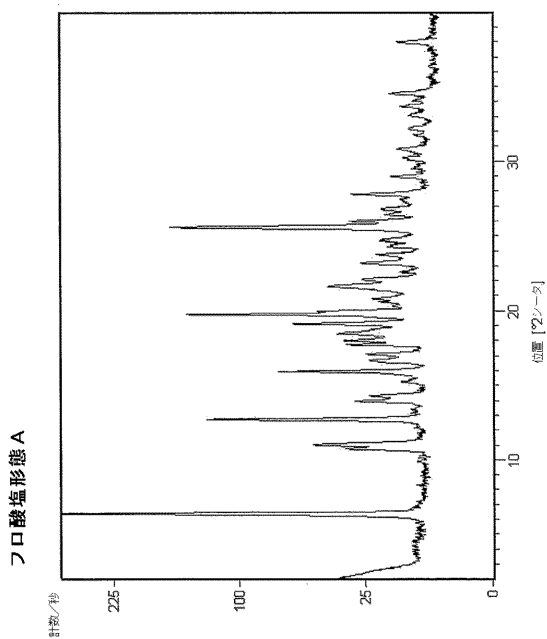
50%置換をもたらす化合物のモル濃度(IC_{50})をエクセルをベースにしたプログラムXLfit(version 2.0.9)を使用して演算した。

【図面の簡単な説明】

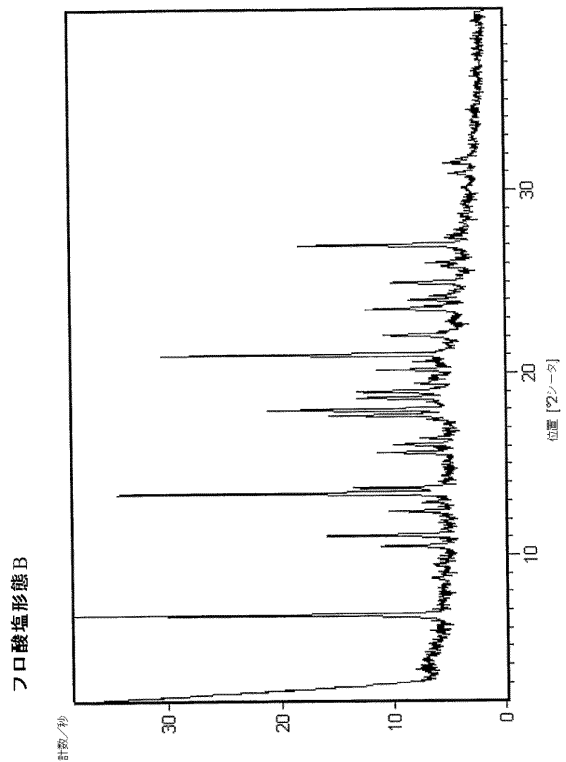
【0074】

(原文に記載なし)

【図 1】



【図 2】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/000921

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 13
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 13 relates to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic methods /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for this claim. The search has been based on the alleged effects of the compound.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2006/000921

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: see extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: A61K, C07D, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 0053187 A1 (ASTRAZENECA AB), 14 Sept 2000 (14.09.2000), claim 5 ---	1-13
X	WO 03051839 A1 (ASTRAZENECA AB), 26 June 2003 (26.06.2003), page 8, line 21 - line 24 --	1-13
A	WO 0189492 A1 (ASTRAZENECA AB), 29 November 2001 (29.11.2001), page 5, line 5 ---	1-13
A	WO 0031033 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG), 2 June 2000 (02.06.2000), page 14, line 2 --	1-13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ 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 application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 August 2006

Date of mailing of the international search report

10-10-2006

Name and mailing address of the ISA/
Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Fernando Farieta/EÖ
Telephone No. +46 8 782 25 00

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2006/000921

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03068743 A1 (ASTRAZENECA AB), 21 August 2003 (21.08.2003), page 4, line 25 --	1-13
A	WO 0220484 A1 (ASTRAZENECA AB), 14 March 2002 (14.03.2002), page 22, line 5 --	1-13
A	WO 0162728 A1 (ASTRAZENECA AB), 30 August 2001 (30.08.2001), page 42, line 19 --	1-13
A	WO 0162729 A1 (ASTRAZENECA AB), 30 August 2001 (30.08.2001), page 42, line 19 --	1-13
A	WO 0162757 A1 (ASTRAZENECA AB), 30 August 2001 (30.08.2001), RN 356554-80-8 --	1-13
A	WO 0198272 A1 (ASTRAZENECA AB), 27 December 2001 (27.12.2001), page 17, line 15 --	1-13
A	WO 0198273 A1 (ASTRAZENECA AB), 27 December 2001 (27.12.2001), page 16, line 26 -- -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/000921

International patent classification (IPC)

C07D 211/58 (2006.01)
A61K 31/4468 (2006.01)
A61K 9/72 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

Download your patent documents at www.prv.se

The cited patent documents can be downloaded at www.prv.se by following the links:

- In English/Searches and advisory services/Cited documents (service in English) or
- e-tjänster/anförda dokument (service in Swedish).

Use the application number as username.

The password is QJHTGRGKWC.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

04/03/2006

International application No.

PCT/SE2006/000921

WO	0053187	A1	14/09/2000	AU	3687400 A	28/09/2000
				AU	4660999 A	05/01/2000
				EP	1092251 A	18/04/2001
				NO	20006018 A	16/01/2001
				PL	344466 A	05/11/2001
				SE	9900833 D	00/00/0000
WO	03051839	A1	26/06/2003	AT	325095 T	15/06/2006
				AU	2002359122 A	00/00/0000
				CA	2487365 A	26/06/2003
				DE	60211223 D	00/00/0000
				EP	1499590 A,B	26/01/2005
				SE	1499590 T3	00/00/0000
WO	0189492	A1	29/11/2001	SE	0104251 D	00/00/0000
				AT	274345 T	15/09/2004
				AU	5900701 A	03/12/2001
				BR	0110946 A	29/04/2003
				CA	2409665 A	29/11/2001
				CN	1430508 A,T	16/07/2003
				DE	60105147 D,T	08/09/2005
				EP	1289506 A,B	12/03/2003
				SE	1289506 T3	
				EP	1462100 A	29/09/2004
				ES	2223844 T	01/03/2005
				GB	0012260 D	00/00/0000
				IL	152470 D	00/00/0000
				JP	2003534273 T	18/11/2003
				MX	PA02011311 A	25/04/2003
				NO	20025221 A	31/10/2002
				NZ	522420 A	30/04/2004
				PT	1289506 T	31/12/2004
				SI	1289506 T	28/02/2005
				US	6869942 B	22/03/2005
				US	20030236238 A	25/12/2003
				US	20050207989 A	22/09/2005
				ZA	200208709 A	10/02/2004
WO	0031033	A1	02/06/2000	AU	1774600 A	13/06/2000
				BR	9915735 A	04/09/2001
				CA	2351631 A	02/06/2000
				CN	1326440 A,T	12/12/2001
				DE	19955793 A	25/05/2000
				EP	1131290 A	12/09/2001
				ES	2158813 A,B	01/09/2001
				FR	2786179 A,B	26/05/2000
				GB	2343894 A,B	24/05/2000
				GB	9927228 D	00/00/0000
				IT	1308657 B	09/01/2002
				IT	T0991021 A	22/05/2001
				JP	3421323 B	30/06/2003
				JP	2002530375 T	17/09/2002
				TR	200101397 T	00/00/0000
				US	6342509 B	29/01/2002
				ZA	200103940 A	15/08/2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

04/03/2006

International application No.

PCT/SE2006/000921

WO	03068743	A1	21/08/2003	AU	2003206554	A	00/00/0000
				BR	0307477	A	09/11/2004
				CA	2472822	A	21/08/2003
				CN	1633414	A	29/06/2005
				EP	1377735	A	07/01/2004
				EP	1478624	A	24/11/2004
				JP	2005525341	T	25/08/2005
				MX	PA04007906	A	15/10/2004
				NO	20043899	A	17/11/2004
				NZ	534296	A	27/01/2006
				NZ	541682	A	26/05/2006
				PL	372538	A	25/07/2005
				RU	2004122114	A	27/05/2005
				SE	0200465	D	00/00/0000
				US	20050107428	A	19/05/2005
				ZA	200406509	A	15/09/2005
				SE	0202673	D	00/00/0000
WO	0220484	A1	14/03/2002	AU	8458401	A	22/03/2002
				EP	1322611	A	02/07/2003
				GB	0021670	D	00/00/0000
				JP	2004508355	T	18/03/2004
				US	20040102432	A	27/05/2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

04/03/2006

International application No.

PCT/SE2006/000921

WO	0162728	A1	30/08/2001	AT	280153	T	15/11/2004
				AT	295833	T	15/06/2005
				AU	778048	B	11/11/2004
				AU	783475	B	27/10/2005
				AU	783496	B	03/11/2005
				AU	3629901	A	03/09/2001
				AU	3630001	A	03/09/2001
				AU	3630101	A	03/09/2001
				AU	4322200	A	14/11/2000
				BR	0108677	A	12/11/2002
				BR	0108678	A	03/12/2002
				BR	0108679	A	26/11/2002
				CA	2369301	A	19/10/2000
				CA	2400293	A	30/08/2001
				CA	2400434	A	30/08/2001
				CA	2400435	A	30/08/2001
				CN	1187326	C	02/02/2005
				CN	1229343	C	30/11/2005
				CN	1426393	A,T	25/06/2003
				CN	1426394	A,T	25/06/2003
				CN	1426412	A,T	25/06/2003
				CZ	20022870	A	12/02/2003
				DE	60106581	D,T	15/09/2005
				DE	60110900	D,T	27/04/2006
				DK	1263724	T	15/08/2005
				EE	200200470	A	15/12/2003
				EP	1176967	A	06/02/2002
				EP	1263724	A,B	11/12/2002
				SE	1263724	T3	
				EP	1263725	A,B	11/12/2002
				SE	1263725	T3	
				EP	1263760	A	11/12/2002
				ES	2227140	T	01/04/2005
				ES	2241796	T	01/11/2005
				HK	1048990	A	07/10/2005
				HU	0300922	A	28/07/2003
				IL	151202	D	00/00/0000
				IL	151208	D	00/00/0000
				JP	2002541203	T	03/12/2002
				JP	2003523998	T	12/08/2003
				JP	2003523999	T	12/08/2003
				JP	2003524011	T	12/08/2003
				MX	PA02008241	A	29/11/2002
				MX	PA02008243	A	29/11/2002
				MX	PA02008244	A	29/11/2002
				NO	20023932	A	24/10/2002
				NO	20023933	A	24/10/2002
				NO	20023934	A	07/10/2002
				NZ	520718	A	24/09/2004
				NZ	520719	A	25/06/2004
				PL	358281	A	09/08/2004
				PT	1263724	T	30/09/2005
				PT	1263725	T	28/02/2005
				RU	2265011	C	27/11/2005
				RU	2002122100	A	10/01/2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

04/03/2006

International application No.

PCT/SE2006/000921

WO	0162728	A1	30/08/2001	SE	0000620	D	00/00/0000
				SI	1263724	T	31/10/2005
				SI	1263725	T	28/02/2005
				SK	12132002	A	03/06/2003
				US	6927222	B	09/08/2005
				US	6943188	B	13/09/2005
				US	6951874	B	04/10/2005
				US	20030144267	A	31/07/2003
				US	20030149047	A	07/08/2003
				US	20030158225	A	21/08/2003
				WO	0162729	A	30/08/2001
				WO	0162757	A	30/08/2001
				ZA	200206402	A	12/11/2003
				ZA	200206404	A	12/11/2003
				ZA	200206665	A	20/11/2003
				AU	1906901	A	04/06/2001
				EP	1232665	A	21/08/2002
				JP	2003516001	T	07/05/2003
				SE	0002234	D	00/00/0000
				SE	0003979	D	00/00/0000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

04/03/2006

International application No.

PCT/SE2006/000921

WO	0162729	A1	30/08/2001	AT	280153	T	15/11/2004
				AT	295833	T	15/06/2005
				AU	778048	B	11/11/2004
				AU	783475	B	27/10/2005
				AU	783496	B	03/11/2005
				AU	3629901	A	03/09/2001
				AU	3630001	A	03/09/2001
				AU	3630101	A	03/09/2001
				AU	4322200	A	14/11/2000
				BR	0108677	A	12/11/2002
				BR	0108678	A	03/12/2002
				BR	0108679	A	26/11/2002
				CA	2369301	A	19/10/2000
				CA	2400293	A	30/08/2001
				CA	2400434	A	30/08/2001
				CA	2400435	A	30/08/2001
				CN	1187326	C	02/02/2005
				CN	1229343	C	30/11/2005
				CN	1426393	A,T	25/06/2003
				CN	1426394	A,T	25/06/2003
				CN	1426412	A,T	25/06/2003
				CZ	20022870	A	12/02/2003
				DE	60106581	D,T	15/09/2005
				DE	60110900	D,T	27/04/2006
				DK	1263724	T	15/08/2005
				EE	200200470	A	15/12/2003
				EP	1176967	A	06/02/2002
				EP	1263724	A,B	11/12/2002
				SE	1263724	T3	
				EP	1263725	A,B	11/12/2002
				SE	1263725	T3	
				EP	1263760	A	11/12/2002
				ES	2227140	T	01/04/2005
				ES	2241796	T	01/11/2005
				HK	1048990	A	07/10/2005
				HU	0300922	A	28/07/2003
				IL	151202	D	00/00/0000
				IL	151208	D	00/00/0000
				JP	2002541203	T	03/12/2002
				JP	2003523998	T	12/08/2003
				JP	2003523999	T	12/08/2003
				JP	2003524011	T	12/08/2003
				MX	PA02008241	A	29/11/2002
				MX	PA02008243	A	29/11/2002
				MX	PA02008244	A	29/11/2002
				NO	20023932	A	24/10/2002
				NO	20023933	A	24/10/2002
				NO	20023934	A	07/10/2002
				NZ	520718	A	24/09/2004
				NZ	520719	A	25/06/2004
				PL	358281	A	09/08/2004
				PT	1263724	T	30/09/2005
				PT	1263725	T	28/02/2005
				RU	2265011	C	27/11/2005
				RU	2002122100	A	10/01/2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

04/03/2006

 International application No.
PCT/SE2006/000921

WO	0162729	A1	30/08/2001	SE	0000620	D	00/00/0000
				SI	1263724	T	31/10/2005
				SI	1263725	T	28/02/2005
				SK	12132002	A	03/06/2003
				US	6927222	B	09/08/2005
				US	6943188	B	13/09/2005
				US	6951874	B	04/10/2005
				US	20030144267	A	31/07/2003
				US	20030149047	A	07/08/2003
				US	20030158225	A	21/08/2003
				WO	0162728	A	30/08/2001
				WO	0162757	A	30/08/2001
				ZA	200206402	A	12/11/2003
				ZA	200206404	A	12/11/2003
				ZA	200206665	A	20/11/2003
				AU	1906901	A	04/06/2001
				EP	1232665	A	21/08/2002
				JP	2003516001	T	07/05/2003
				SE	0002234	D	00/00/0000
				SE	0003979	D	00/00/0000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

04/03/2006

International application No.

PCT/SE2006/000921

WO	0162757	A1	30/08/2001	AT	280153	T	15/11/2004
				AT	295833	T	15/06/2005
				AU	778048	B	11/11/2004
				AU	783475	B	27/10/2005
				AU	783496	B	03/11/2005
				AU	3629901	A	03/09/2001
				AU	3630001	A	03/09/2001
				AU	3630101	A	03/09/2001
				AU	4322200	A	14/11/2000
				BR	0108677	A	12/11/2002
				BR	0108678	A	03/12/2002
				BR	0108679	A	26/11/2002
				CA	2369301	A	19/10/2000
				CA	2400293	A	30/08/2001
				CA	2400434	A	30/08/2001
				CA	2400435	A	30/08/2001
				CN	1187326	C	02/02/2005
				CN	1229343	C	30/11/2005
				CN	1426393	A,T	25/06/2003
				CN	1426394	A,T	25/06/2003
				CN	1426412	A,T	25/06/2003
				CZ	20022870	A	12/02/2003
				DE	60106581	D,T	15/09/2005
				DE	60110900	D,T	27/04/2006
				DK	1263724	T	15/08/2005
				EE	200200470	A	15/12/2003
				EP	1176967	A	06/02/2002
				EP	1263724	A,B	11/12/2002
				SE	1263724	T3	
				EP	1263725	A,B	11/12/2002
				SE	1263725	T3	
				EP	1263760	A	11/12/2002
				ES	2227140	T	01/04/2005
				ES	2241796	T	01/11/2005
				HK	1048990	A	07/10/2005
				HU	0300922	A	28/07/2003
				IL	151202	D	00/00/0000
				IL	151208	D	00/00/0000
				JP	2002541203	T	03/12/2002
				JP	2003523998	T	12/08/2003
				JP	2003523999	T	12/08/2003
				JP	2003524011	T	12/08/2003
				MX	PA02008241	A	29/11/2002
				MX	PA02008243	A	29/11/2002
				MX	PA02008244	A	29/11/2002
				NO	20023932	A	24/10/2002
				NO	20023933	A	24/10/2002
				NO	20023934	A	07/10/2002
				NZ	520718	A	24/09/2004
				NZ	520719	A	25/06/2004
				PL	358281	A	09/08/2004
				PT	1263724	T	30/09/2005
				PT	1263725	T	28/02/2005
				RU	2265011	C	27/11/2005
				RU	2002122100	A	10/01/2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

04/03/2006

International application No.

PCT/SE2006/000921

WO	0162757	A1	30/08/2001	SE	0000620	D	00/00/0000
				SI	1263724	T	31/10/2005
				SI	1263725	T	28/02/2005
				SK	12132002	A	03/06/2003
				US	6927222	B	09/08/2005
				US	6943188	B	13/09/2005
				US	6951874	B	04/10/2005
				US	20030144267	A	31/07/2003
				US	20030149047	A	07/08/2003
				US	20030158225	A	21/08/2003
				WO	0162728	A	30/08/2001
				WO	0162729	A	30/08/2001
				ZA	200206402	A	12/11/2003
				ZA	200206404	A	12/11/2003
				ZA	200206665	A	20/11/2003
				AU	1906901	A	04/06/2001
				EP	1232665	A	21/08/2002
				JP	2003516001	T	07/05/2003
				SE	0002234	D	00/00/0000
				SE	0003979	D	00/00/0000

WO	0198272	A1	27/12/2001	AT	259354	T	15/02/2004
				AU	2238901	A	25/06/2001
				AU	7476401	A	02/01/2002
				BR	0111669	A	01/04/2003
				CA	2411255	A	27/12/2001
				CN	1447794	A,T	08/10/2003
				CZ	20024147	A	14/05/2003
				DE	60102020	D,T	19/08/2004
				EE	200200697	A	16/08/2004
				EP	1299356	A,B	09/04/2003
				SE	1299356	T3	
				ES	2214427	T	16/09/2004
				HK	1051372	A	00/00/0000
				HU	0301254	A	29/12/2003
				IL	153168	D	00/00/0000
				JP	2004501137	T	15/01/2004
				MX	PA02012426	A	25/04/2003
				NO	20026081	A	04/02/2003
				NZ	523110	A	28/05/2004
				PL	359414	A	23/08/2004
				PT	1299356	T	31/05/2004
				SE	0002330	D	00/00/0000
				SI	1299356	T	30/06/2004
				SK	17942002	A	07/10/2003
				TR	200401052	T	22/11/2004
				UA	73568	C	15/04/2003
				US	7005439	B	28/02/2006
				US	20030153555	A	14/08/2003
				US	20050239801	A	27/10/2005
				ZA	200209906	A	05/03/2004
				RU	2261245	C	27/09/2005
				SE	0003980	D	00/00/0000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

04/03/2006

International application No.

PCT/SE2006/000921

WO	0198273	A1	27/12/2001	AU	766206 B	09/10/2003
				AU	2033401 A	12/06/2001
				AU	7476301 A	02/01/2002
				BR	0111667 A	13/05/2003
				CA	2414095 A	27/12/2001
				CN	1476434 A,T	18/02/2004
				CZ	20024146 A	14/05/2003
				EE	200200704 A	16/08/2004
				EP	1299357 A	09/04/2003
				HU	0301187 A	28/08/2003
				IL	153167 D	00/00/0000
				JP	2003515372 T	07/05/2003
				JP	2004507461 T	11/03/2004
				MX	PA02012425 A	25/04/2003
				NO	20026064 A	17/02/2003
				NZ	523047 A	24/09/2004
				PL	366198 A	24/01/2005
				SE	0002331 D	00/00/0000
				SK	17932002 A	11/09/2003
				US	6911458 B	28/06/2005
				US	20030162772 A	28/08/2003
				US	20050090494 A	28/04/2005
				ZA	200209904 A	05/03/2004
				SE	0004480 D	00/00/0000

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 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, 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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ジュリアン・ジョヴァンニーニ
英国エルイー 1 1 ・ 5 アールエイチ、レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

(72) 発明者 ボー・イエラン・ヨセフソン
スウェーデン、エス - 2 2 1 8 7 ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド

F ターム (参考) 4C054 AA02 CC03 DD01 EE01 FF30
4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 GA14 MA03 MA05 NA10 ZA01 ZA59
ZA96 ZB15 ZC41