

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4469924号
(P4469924)

(45) 発行日 平成22年6月2日(2010.6.2)

(24) 登録日 平成22年3月5日(2010.3.5)

(51) Int. Cl.

F I

C07D 405/12	(2006.01)	C O 7 D 405/12	C S P
A61K 31/4155	(2006.01)	A 6 1 K 31/4155	
A61K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A61P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A61P 11/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/02	

請求項の数 11 (全 43 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-538801 (P2009-538801)
 (86) (22) 出願日 平成19年11月14日(2007.11.14)
 (65) 公表番号 特表2010-511601 (P2010-511601A)
 (43) 公表日 平成22年4月15日(2010.4.15)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2007/003518
 (87) 国際公開番号 W02008/065493
 (87) 国際公開日 平成20年6月5日(2008.6.5)
 審査請求日 平成21年7月22日(2009.7.22)
 (31) 優先権主張番号 60/867,337
 (32) 優先日 平成18年11月27日(2006.11.27)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 397067152
 ファイザー・プロダクツ・インク
 アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市
 イースタン・ポイント・ロード
 (74) 代理人 100096666
 弁理士 室伏 良信
 (74) 代理人 100131934
 弁理士 ▲高▼橋 宏次
 (74) 代理人 100137040
 弁理士 宮澤 純子
 (74) 代理人 100133927
 弁理士 四本 能尚

最終頁に続く

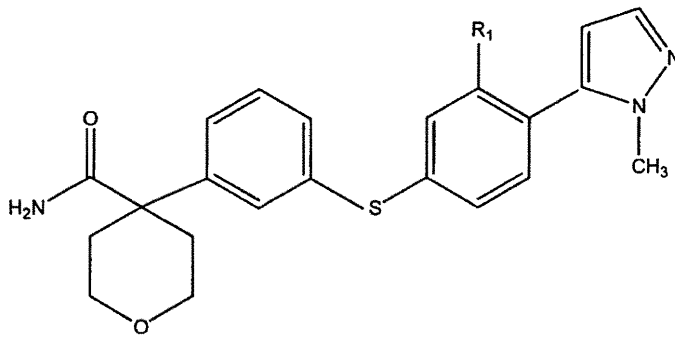
(54) 【発明の名称】 ピラゾール類似体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)

【化1】

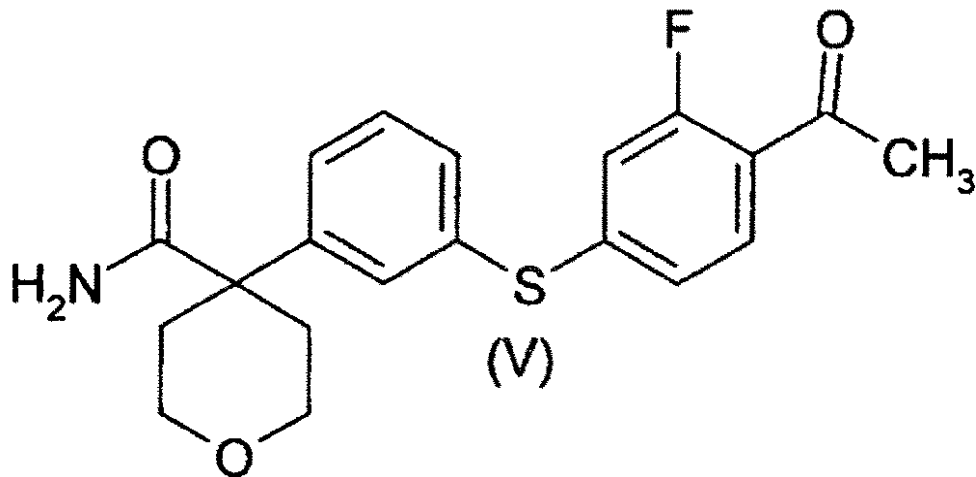


の化合物または薬学的に許容できるその塩および溶媒和物
 (式中、R₁はFまたはHである)。

【請求項2】

式(Ia)

【化4】



10

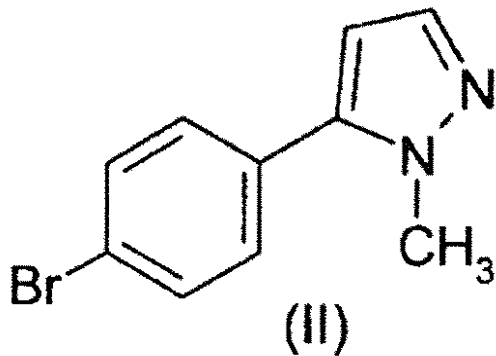
の化合物をN,N'-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールと接触させ、続いてメチルヒドラジンで処理するステップを含む方法。

【請求項10】

請求項3に記載の化合物を製造するための方法であって、式(II)

20

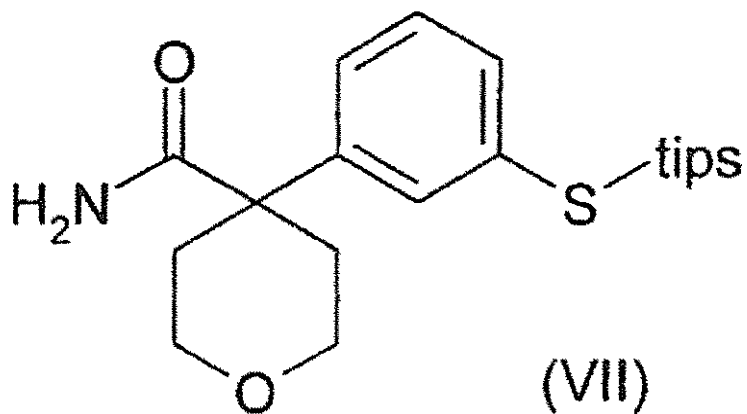
【化5】



30

の化合物を式(VII)

【化6】



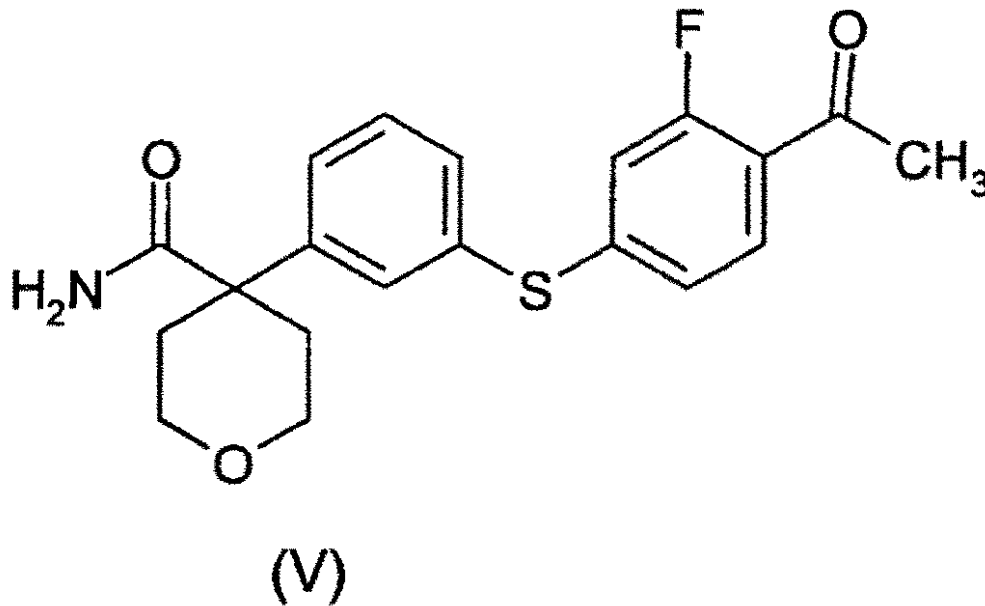
40

の化合物と、適当な触媒の存在下で接触させるステップを含む方法。

【請求項11】

50

式(V)の化合物。
【化7】



10

【発明の詳細な説明】

20

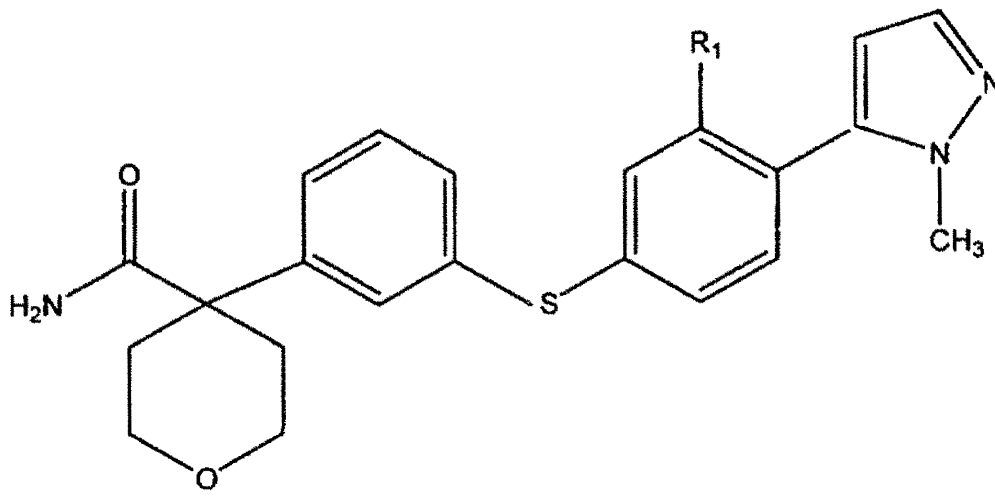
【技術分野】

【0001】

本発明は、疾患および状態を治療するための化合物、組成物および方法に関する。特に、本発明は、アレルギー性および呼吸性の疾患、障害および状態を治療するための化合物、組成物および方法に関する。さらに、本発明は、式(I)

【0002】

【化1】



30

40

の化合物または薬学的に許容できるその塩および溶媒和物(式中、 R_1 はFまたはHである)に関する。

【0003】

特に、本発明は、4-(3-{[3-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]チオ}-フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミドおよび4-(3-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]チオ}フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミドならびに薬学的に許容できるこれらの化合物の各々の塩および溶媒和物、ならびにそのような化合物を調製

50

するためのプロセス、そのような化合物を調製するのに使用される中間体、そのような化合物を含有する組成物およびそのような化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0004】

ロイコトリエン(LT)は、炎症性疾患およびアレルギー性病状を包含する多数の疾患において重要な役割を果たす極めて強力な脂質メディエーターの一群である(Samuelsson, B., 1983, Leukotrienes: Science 220, 568~575)。酵素5-リポキシゲナーゼ(5-LO)は、アラキドン酸をロイコトリエンA₄(LTA₄)に変換し、次いで、ロイコトリエンA₄は、酵素LTA₄ヒドロラーゼによりロイコトリエンB₄(LTB₄)に加水分解されるか、またはLTC₄シンターゼにより仲介される触媒反応により反応してロイコトリエンC₄(LTC₄)を形成することがある。

10

【0005】

ロイコトリエンB₄、C₄、D₄、およびE₄は、喘息に関与する炎症において役割を果たすことが実験的に明らかにされている。さらに、吸入されるLTC₄およびロイコトリエンD₄(LTD₄)は、これまでヒト対象で試験された中で最も強力な気管支収縮薬であることが報告されている。LTC₄およびLTD₄は、喘息気道内への炎症細胞の遊走を引き起こす可能性があることも報告されている(O'Byrne, Chest, Vol 111, (2): 27)。

【0006】

20

5-リポキシゲナーゼ(5-LO)経路の活性化は、多くの前炎症性ロイコトリエン脂質メディエーターの生合成につながる。アレルギー性および呼吸性の疾患におけるロイコトリエンの重要な役割は、LT欠損のいくつかの動物モデル、特に、5-LOノックアウトマウスを用いて立証されている(Leuchron Contract No. QLG 1-CT-2001-01521、総説、The Leukotrienes: Signaling Molecules in Chronic and Degenerative Diseases: Byrum, R.S., Goulet, J.L., Snouwaert, J.N., Griffiths, R.J.およびKoller, B.H.(1999)、J Immunol 163, 6810~6819。Baillie, M.B., Standiford, T.J., Laichalk, L.L., Coffey, M.J., Strieter, R.およびPeters-Golden, M.(1996)、J Immunol 157, 5221~5224)。さらに、LTの生合成および作用を妨げる薬物が、喘息およびアレルギー性鼻炎に対する新規医薬品として市販されている(Drazen, J.F., Israel, E.およびO'Byrne, P.(1999)、N. Engl. J. Med. 340, 197~206)。リポキシゲナーゼ阻害薬に関する総説論文については、H. MasamuneおよびL.S. Melvin, Sr.: Annual Reports in Medicinal Chemistry, 1989, 24, 71~80ページ(Adademic)を参照されたい。

30

【0007】

特に、4-(3-(4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニルチオ)フェニル)-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミドは、ヒト臨床試験において以前にテストされた(米国特許第5,883,106号および欧州特許第0787127号)。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

良好な薬物候補である新たな5-LO阻害薬を提供する必要がある。そのような5-LO阻害薬は、良好な効力を示し、高レベルの選択性を有し、副作用を最小限に抑えるか取り除きつつ有効な治療を提供するのに特に適している特性を有していなければならない。

【課題を解決するための手段】

50

【 0 0 0 9 】

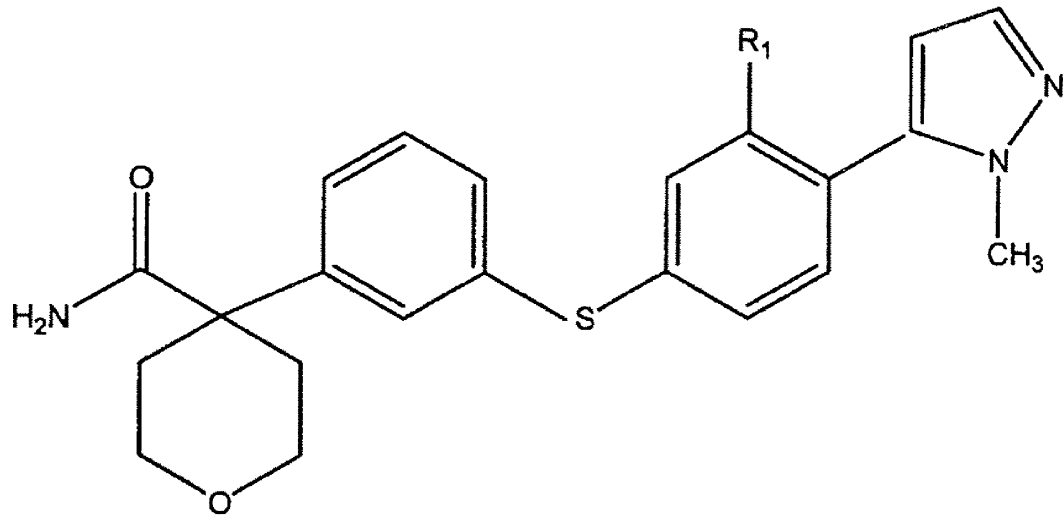
今回見いだされた化合物は、5 - L O の強力かつ選択的な阻害薬であり、当技術分野において知られている化合物よりも優れた副作用プロファイルを提供する。

【 0 0 1 0 】

本発明の一実施形態において、式 (I)

【 0 0 1 1 】

【 化 2 】



10

20

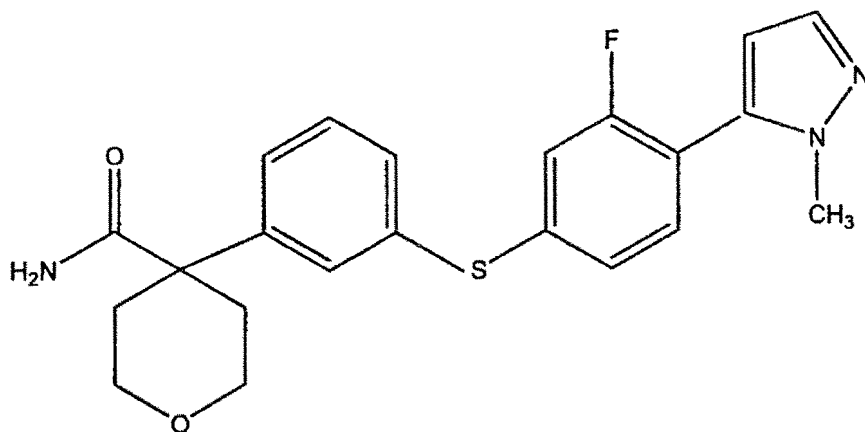
の化合物または薬学的に許容できるその塩および溶媒和物 (式中、 R_1 は F または H である) が提供される。

【 0 0 1 2 】

本発明の別の実施形態において、式 (I a)

【 0 0 1 3 】

【 化 3 】



30

40

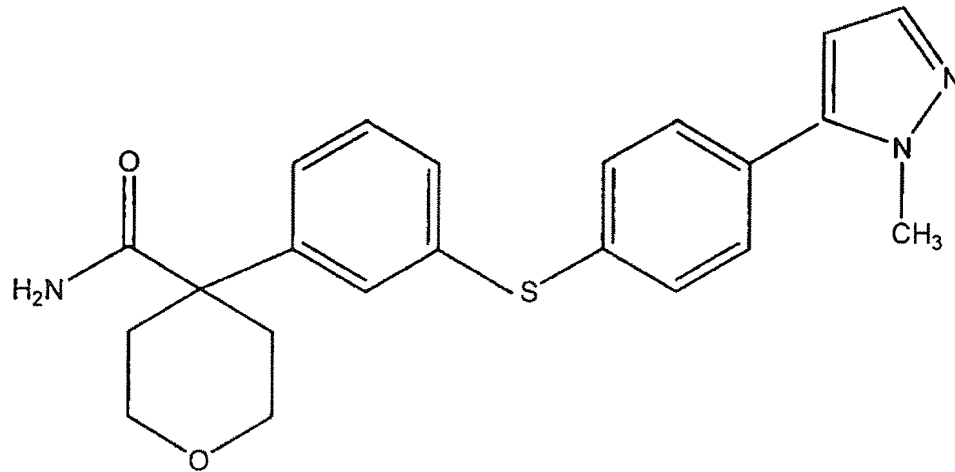
の化合物ならびに薬学的に許容できるその塩および溶媒和物が提供される。

【 0 0 1 4 】

本発明の別の実施形態は、式 (I b)

【 0 0 1 5 】

【化4】



10

の化合物ならびに薬学的に許容できるその塩および溶媒和物を対象とする。

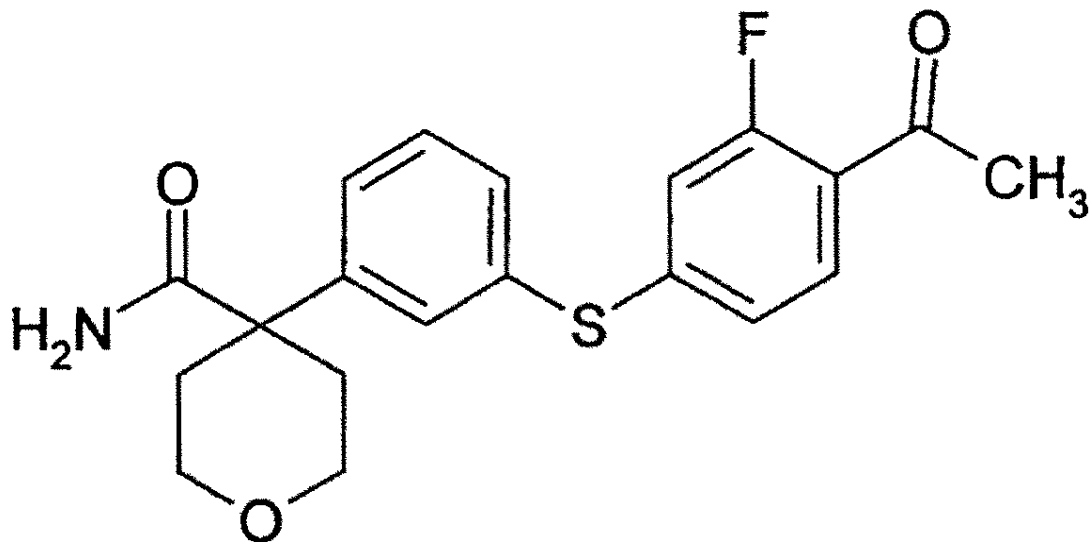
【0016】

本発明の別の実施形態において、式(Ia)の化合物を製造するための合成中間体として有用な式(V)

【0017】

【化5】

20



30

(V)

40

の化合物が提供される。

【0018】

別の実施形態において、本発明は、医薬品として使用するための、上記で定義されているような式(Ia)もしくは(Ib)の化合物または薬学的に許容できるその塩および溶媒和物に関する。

【0019】

本発明の別の実施形態は、

・ あらゆるタイプ、病因、または病原の喘息、特に、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IgE仲介性喘息、気管支喘息、本態性喘息、真正喘息、病態生理学的かく乱により引き起こされる内因性喘息、環境要因により引き

50

起こされる外因性喘息、知られていないかまたは明らかでない原因の本態性喘息、非アトピー性喘息、気管支炎様喘息、気腫性喘息、運動誘発性喘息、アレルギー誘発性喘息、冷気誘発性喘息、職業喘息、細菌、真菌、原虫、またはウイルス感染症により引き起こされる感染型喘息、非アレルギー性喘息、初発性喘息、喘鳴乳児症候群および細気管支炎からなる群から選択されるメンバーである喘息、

- ・ 慢性または急性気管支収縮、慢性気管支炎、末梢気道閉塞、および気腫、
- ・ あらゆるタイプ、病因または病原の閉塞性または炎症性の気道疾患、特に、慢性好酸球性肺炎、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、慢性気管支炎を包含するCOPD、COPDを伴うかまたは伴わない肺気腫または呼吸困難、不可逆的進行性気道閉塞を特徴とするCOPD、成人呼吸窮迫症候群（ARDS）、他の薬物療法の結果として生じる気道過敏性の悪化および肺高血圧症を伴う気道疾患からなる群から選択されるメンバーである閉塞性または炎症性の気道疾患、

10

- ・ あらゆるタイプ、病因または病原の気管支炎、特に、急性気管支炎、急性喉頭気管支炎、アラキニン酸気管支炎、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、湿咳性気管支炎、ブドウ球菌性または連鎖球菌性の気管支炎および肺胞性気管支炎からなる群から選択されるメンバーである気管支炎、

- ・ 急性肺傷害、
- ・ あらゆるタイプ、病因または病原の気管支拡張症、特に、円柱状気管支拡張症、嚢状気管支拡張症、紡錘状気管支拡張症、毛細管性気管支拡張症、嚢胞状気管支拡張症、乾性気管支拡張症および濾胞性気管支拡張症からなる群から選択されるメンバーである気管支拡張症

20

からなる群から選択される疾患、障害、および状態を、そのような治療を必要としている対象において治療する方法であって、前記対象に、式（I a）もしくは（I b）の化合物または薬学的に許容できるその塩および溶媒和物を投与することを含む方法を対象とする。

【0020】

本発明の別の実施形態は、

- ・ あらゆるタイプ、病因、または病原の喘息、特に、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IgE仲介性喘息、気管支喘息、本態性喘息、真正喘息、病態生理学的かく乱により引き起こされる内因性喘息、環境要因により引き起こされる外因性喘息、知られていないかまたは明らかでない原因の本態性喘息、非アトピー性喘息、気管支炎様喘息、気腫性喘息、運動誘発性喘息、アレルギー誘発性喘息、冷気誘発性喘息、職業喘息、細菌、真菌、原虫、またはウイルス感染症により引き起こされる感染型喘息、非アレルギー性喘息、初発性喘息、喘鳴乳児症候群および細気管支炎からなる群から選択されるメンバーである喘息、

30

- ・ 慢性または急性気管支収縮、慢性気管支炎、末梢気道閉塞、および気腫、
- ・ あらゆるタイプ、病因または病原の閉塞性または炎症性の気道疾患、特に、慢性好酸球性肺炎、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、慢性気管支炎を包含するCOPD、COPDを伴うかまたは伴わない肺気腫または呼吸困難、不可逆的進行性気道閉塞を特徴とするCOPD、成人呼吸窮迫症候群（ARDS）、他の薬物療法の結果として生じる気道過敏性の悪化および肺高血圧症を伴う気道疾患からなる群から選択されるメンバーである閉塞性または炎症性の気道疾患、

40

- ・ あらゆるタイプ、病因または病原の気管支炎、特に、急性気管支炎、急性喉頭気管支炎、アラキニン酸気管支炎、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、湿咳性気管支炎、ブドウ球菌性または連鎖球菌性の気管支炎および肺胞性気管支炎からなる群から選択されるメンバーである気管支炎、

- ・ 急性肺傷害、
- ・ あらゆるタイプ、病因または病原の気管支拡張症、特に、円柱状気管支拡張症、嚢状気管支拡張症、紡錘状気管支拡張症、毛細管性気管支拡張症、嚢胞状気管支拡張症、乾性気管支拡張症および濾胞性気管支拡張症からなる群から選択されるメンバーである気管

50

支拡張症

からなる群から選択される疾患、障害、および状態を治療するための医薬品の製造における、式 (I a) もしくは (I b) の化合物または薬学的に許容できるその塩および溶媒和物の使用を対象とする。

【 0 0 2 1 】

本発明のさらに別の実施形態は、5 - L O 仲介性の疾患、障害または状態を治療するのに使用するための式 (I a) もしくは (I b) の化合物または薬学的に許容できるその塩および溶媒和物の使用を対象とする。

【 0 0 2 2 】

本発明の一実施形態は、5 - L O 仲介性の疾患、障害または状態を治療するための医薬品の製造における、式 (I a) もしくは (I b) の化合物または薬学的に許容できるその塩および溶媒和物の使用を対象とする。

10

【 0 0 2 3 】

本発明の別の実施形態は、式 (I a) もしくは (I b) の化合物または薬学的に許容できるその塩および溶媒和物、ならびに薬学的に許容できる賦形剤を含む医薬組成物を対象とする。

【 0 0 2 4 】

本発明の別の実施形態は、式 (I a) の化合物を調製するためのプロセスを提供し、前記プロセスは、

適切な時間および温度にわたって、適当な塩基の存在下および適当な溶媒の存在下で、2, 4 - ジフルオロアセトフェノンと、4 - { 3 - [(トリイソプロピルシリル) チオ] フェニル } - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミドと、場合により、保護基を除去するための適当な追加の試薬と接触させて4 - (3 - { [3 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル] チオ } フェニル) - テトラヒドロ - 2 H - [ピラン - 4 - カルボキサミドを製造すること、

20

4 - (3 - { [3 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル] チオ } フェニル) テトラヒドロ - 2 H - [ピラン - 4 - カルボキサミドを、ピラゾール形成を容易にするための少なくとも1つの適当な試薬と接触させて式 (I a) の化合物を製造することを含む。

【 0 0 2 5 】

本発明の別の実施形態は、式 (I b) の化合物を調製するためのプロセスを提供し、そのプロセスは、

4 - (3 - プロモフェニル) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミドを、ピラゾール形成を容易にするための少なくとも1つの適当な試薬と接触させて式 5 - (4 - プロモフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールの化合物を製造すること、次いで適当な触媒の存在下で5 - (4 - プロモフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾールを4 - { 3 - [(トリイソプロピルシリル) チオ] フェニル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミドの化合物と接触させて式 (I b) の化合物を形成することを含む。

30

【 0 0 2 6 】

他のおよびさらなる実施形態は、本開示に照らして当業者に思い当たるであろう。

40

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 2 7 】

他に指示がない限り、本発明において、「式 (I a) もしくは (I b) の化合物または薬学的に許容できるその塩 (s a l t s) および溶媒和物 (s o l v a t e s) 」または「式 (I a) もしくは (I b) の化合物または薬学的に許容できるその塩 (s a l t) および溶媒和物 (s o l v a t e) 」という言葉は、式 (I a) の化合物、薬学的に許容できる式 (I a) の化合物の塩、薬学的に許容できる式 (I a) の化合物の溶媒和物、薬学的に許容できる薬学的に許容できる式 (I a) の化合物の塩の溶媒和物、式 (I b) の化合物、薬学的に許容できる式 (I b) の化合物の塩、薬学的に許容できる式 (I b) の化合物の溶媒和物および薬学的に許容できる薬学的に許容できる式 (I b) の化合物の塩の

50

溶媒和物からなる群から選択される化合物を同一に扱うことを意図している。

【0028】

「治療上有効な」という語句は、化合物もしくは医薬組成物の量、または組合せ療法の場合には活性成分の合算量を適格とすることを意図している。この量または合算量は、関連状態を治療する目標を達成するであろう。

【0029】

「治療」という用語は、本発明について記載するために本明細書において使用されるように、および特に断らない限り、予防的、姑息的、支持的、回復的または治癒的な治療を行うための化合物、医薬組成物または組合せの投与を意味する。

【0030】

「予防的治療」という用語は、本発明について記載するために本明細書において使用されるように、化合物、医薬組成物または組合せが、対象、特に、関連状態に著しくなりやすい対象または集団のメンバーにおいて、関連状態が発生するのを阻害または阻止するために対象に投与されることを意味する。

【0031】

「姑息的治療」という用語は、本発明について記載するために本明細書において使用されるように、化合物、医薬組成物または組合せが、必ずしも関連状態の進行、または関連状態の基礎的病因を修正することなく、状態の徴候および/または症状を改善するために対象に投与されることを意味する。非限定的な例は、疼痛、不快感、腫脹または発熱の軽減を包含する。

【0032】

「支持的治療」という用語は、本発明について記載するために本明細書において使用されるように、化合物、医薬組成物または組合せが、療法レジメンの一部として対象に投与されるが、そのような療法が、化合物、医薬組成物または組合せの投与に限定されないことを意味する。非限定的な例は、手術と同時に、手術前、または手術後の対象への化合物または組合せの投与、および薬物または薬剤の他の組合せと併用した化合物または組合せの投与を包含する。他に明示的に述べられていない限り、支持的治療は、特に、化合物または医薬組成物が支持的療法の別の構成成分と組み合わせられている場合には、予防的、姑息的、回復的または治癒的な治療を包含することがある。

【0033】

「回復的治療」という用語は、本発明について記載するために本明細書において使用されるように、化合物、医薬組成物または組合せが、状態の基礎的進行または病因を修正するために対象に投与されることを意味する。非限定的な例は、肺障害についての1秒間努力呼気容量(FEV1)の増加、進行性神経破壊の阻害、疾患または障害と関係し相関するバイオマーカーの減少などを包含する。

【0034】

「治癒的治療」という用語は、本発明について記載するために本明細書において使用されるように、化合物、医薬組成物または組合せが、疾患または障害を完全寛解に至らせる目的で対象に投与されること、または疾患もしくは障害が、そのような治療後に検出できないことを意味する。

【0035】

本発明で使用する「本発明の化合物(compounds)」または「本発明の化合物(a compound)」は、特別の定めのない限り、上記で定義されているような式(Ia)もしくは(Ib)の化合物または薬学的に許容できるその塩および溶媒和物、および同位体標識された式(Ia)の化合物または式(Ib)の化合物を意味する。

【0036】

本発明において、化学名と化学構造の一致に関して疑いが存在する場合、化学構造が、問題の化合物の説明を決定する。

【0037】

本発明の化合物は、完全な非晶性から完全な結晶性までの一連の固体状態で存在するこ

10

20

30

40

50

とがある。「非晶性の」という用語は、その材料が、分子レベルで長距離秩序を欠き、温度に応じて、固体または液体の物理的特性を示すことがある状態を指す。典型的には、そのような材料は、特有のX線回折パターンを与えず、固体の特性を示すものの、より正式には液体として記述される。加熱すると、典型的には二次の状態変化（「ガラス転移」）を特徴とする固体特性から液体特性への変化が起きる。「結晶性の」という用語は、その材料が、分子レベルで規則的な秩序のある内部構造を有し、ピークが明確な特有のX線回折パターンを与える固相を指す。そのような材料は、十分に加熱された場合に、液体の特性も示すが、固体から液体への変化は、典型的には一次の相変化（「融点」）を特徴とする。

【0038】

本発明の化合物は、非溶媒和形態および溶媒和形態でも存在することがある。本明細書において、「溶媒和物」という用語は、本発明の化合物および化学量論的な量の1種または複数の薬学的に許容できる溶媒分子、例えばエタノールを含む分子錯体について記載するために使用される。「水和物」という用語は、前記溶媒が水である場合に用いられる。

【0039】

薬物および少なくとも1つの他の成分が化学量論的または非化学量論的な量で存在する多成分錯体（塩および溶媒和物以外）も本発明の範囲内に包含される。このタイプの錯体は、クラスレート（薬物-ホスト包接錯体）および共結晶を包含する。後者は、典型的には、非共有結合性相互作用を介して結合しているが、中性分子と塩の錯体でもあり得る中性分子成分の結晶性錯体として定義される。共結晶は、融解結晶化により、溶媒からの再結晶により、または成分を一緒に物理的に粉碎することにより調製することができる。O. AlmarssonおよびM. J. ZaworotkoによるChem Commun、17、1889~1896（2004）を参照されたい。多成分錯体の一般的な総説については、HaleblanによるJ Pharm Sci、64（8）、1269~1288（1975年8月）を参照されたい。

【0040】

本発明の化合物は、適当な条件にさらされた場合に、メソモルフィック状態（中間相または液晶）で存在することがある。メソモルフィック状態は、真の結晶性状態と真の液体状態（融液か溶液のどちらか）の間である。温度変化の結果として起こるメソモルフィズム（mesomorphism）は、「サーモトロピックな」と称され、水または別の溶媒などの第2の成分の添加に起因するメソモルフィズムは、「リオトロピックな」と称される。リオトロピックな中間相を形成する潜在力を有している化合物は、「両親媒性の」と称され、イオン性（ $-\text{COO}^- \text{Na}^+$ 、 $-\text{COO}^- \text{K}^+$ 、または $-\text{SO}_3^- \text{Na}^+$ など）または非イオン性（ $-\text{N}^- \text{N}^+ (\text{CH}_3)_3$ など）の極性頭部基を有する分子からなる。詳細な情報については、N. H. HartshorneおよびA. StuartによるCrystals and the Polarizing Microscope、第4版（Edward Arnold、1970）を参照されたい。

【0041】

式Iの化合物の代謝産物、すなわち、薬物の投与によってin vivoで形成される化合物も本発明の範囲内に包含される。本発明による代謝産物の一部の例は、

- (i) メチル基のヒドロキシメチル誘導体（ $-\text{CH}_3$ - CH_2OH ）、
- (ii) 三級アミノ基の二級アミノ誘導体（ $-\text{NR}^1 \text{R}^2$ - NHR^1 または $-\text{NHR}^2$ ）、
- (iii) フェニル部分のフェノール誘導体（ $-\text{Ph}$ - PhOH ）、および
- (iv) アミド基のカルボン酸誘導体（ $-\text{CONH}_2$ - COOH ）を包含する。

【0042】

2種以上のタイプの異性を示す化合物、およびそれらの1個または複数の混合物を包含する式Iの化合物のすべての立体異性体、幾何異性体および互変異性体は、本発明の範囲内に包含される。対イオンが光学活性である酸付加塩も包含される。

【0043】

10

20

30

40

50

本発明の化合物は、式 (I a) の化合物または式 (I b) の化合物のアミノ置換基を適当な酸と反応させることにより酸付加塩を形成することができる。塩形態として、酸付加塩は、薬物候補としての他の望ましい特性に加えて、薬物候補として特に適している溶解度特性を有することがある。

【 0 0 4 4 】

薬学的に許容できる式 (I a) の化合物の塩または薬学的に許容できる化合物式 (I b) の塩は、その酸付加塩を包含する。

【 0 0 4 5 】

適当な酸付加塩は、無毒性塩を形成する酸から形成される。例は、酢酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩 / 炭酸塩、重硫酸塩 / 硫酸塩、10
、ホウ酸塩、カンシル酸塩、クエン酸塩、シクラミン酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプテート、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩 / 塩化物、臭化水素塩 / 臭化物、ヨウ化水素塩 / ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフチレート、2 - ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロチン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩 / リン酸水素塩 / リン酸二水素塩、ピログルタミン酸塩、糖酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、トリフルオロ酢酸塩、1 , 5 - ナフタレンジスルホン酸塩およびキシノフォエート (x i n o f o a t e) を包含するが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 4 6 】

酸および塩基のヘミ塩、例えば、ヘミ硫酸塩およびヘミカルシウム塩も形成することができる。

【 0 0 4 7 】

適当な塩の総説については、StahlおよびWermuthによるHandbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (Wiley - VCH, Weinheim, Germany, 2002) を参照されたい。

【 0 0 4 8 】

薬学的に許容できる式 (I a) の化合物の塩または薬学的に許容できる式 (I b) の化合物の塩は、3つの方法のうちの1つまたは複数により、すなわち、

(i) 式 (I a) の化合物または式 (I b) の化合物を望ましい酸と反応させることにより、

(i i) 式 (I a) または (I b) の化合物の適当な前駆体から酸または塩基に不安定な保護基を除去することにより、

(i i i) 適切な酸もしくは塩基との反応により、または適当なイオン交換カラムを用いて、式 (I a) の化合物または式 (I b) の化合物のある塩を別の塩に変換することにより調製することができる。

【 0 0 4 9 】

本発明は、1個または複数の原子が、同じ原子番号であるが、自然において優位を占める原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子により置き換えられているすべての薬学的に許容できる同位体標識された式 (I a) の化合物または式 (I b) の化合物も包含する。

【 0 0 5 0 】

同位体標識された式 (I a) の化合物または式 (I b) の化合物は、一般的に、当業者に知られている従来技法により、またはこれまでに用いた非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を用い、添付の実施例および調製に記載されているプロセスに類似したプロセスにより調製することができる。

【 0 0 5 1 】

式 I の特定の同位体標識化合物、例えば、放射性同位体を組み入れた同位体標識化合物は、薬物および / または基質の組織分布研究において有用である。放射性同位体であるト

10

20

30

40

50

リチウム、すなわち ^3H 、および炭素 - 14、すなわち ^{14}C は、それらを組み入れる容易さおよびそれらを検出する手段が用意されていることに鑑みてこの目的のために特に有用である。

【0052】

重水素、すなわち ^2H などのより重い同位体による置換は、より大きい代謝安定性に由来する特定の治療上の利点、例えば、*in vivo* 半減期の増加または用量要件の軽減を提供することがあるため、一部の環境において好ましいことがある。

【0053】

^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O および ^{13}N などのポジトロン放出同位体による置換は、基質受容体占有を調べるためのポジトロン放出断層撮影 (PET) 研究において有用なことがある。

10

【0054】

本明細書で使用されるように、「5-L0 仲介性疾患」、または「5-L0 仲介性障害」または「5-L0 仲介性状態」という用語は、それぞれ、5-L0 が、5-L0 それ自体の制御によるか、または5-L0 がロイコトリエンもしくはその産生または作用が5-L0 に応答して激化または分泌される他の類似化合物を放出させることのどちらかにより役割を果たしている任意の疾患、障害、または状態 (特に、任意の病的状態) を指す。

【0055】

今回、式 (Ia) もしくは (Ib) の化合物または薬学的に許容できるその塩および溶媒和物が、5-L0 仲介性の疾患、障害、または状態を治療するのに特に有用であることが判明した。5-L0 仲介性の疾患、障害、または状態の例は、アレルギー性および非アレルギー性の気道の疾患、障害、または状態を包含するが、これらに限定されるものではない。

20

【0056】

アレルギー性および非アレルギー性の気道の疾患、障害、または状態の例は、

- ・ あらゆるタイプ、病因、または病原の喘息、特に、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 I g E 仲介性喘息、気管支喘息、本態性喘息、真正喘息、病態生理学的かく乱により引き起こされる内因性喘息、環境要因により引き起こされる外因性喘息、知られていないかまたは明らかでない原因の本態性喘息、非アトピー性喘息、気管支炎様喘息、気腫性喘息、運動誘発性喘息、アレルギー誘発性喘息、冷

30

- ・ 慢性または急性気管支収縮、慢性気管支炎、末梢気道閉塞、および気腫、

- ・ あらゆるタイプ、病因または病原の閉塞性または炎症性の気道疾患、特に、慢性好酸球性肺炎、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、慢性気管支炎を包含する COPD、COPD を伴うかまたは伴わない肺気腫または呼吸困難、不可逆的進行性気道閉塞を特徴とする COPD、成人呼吸窮迫症候群 (ARDS)、他の薬物療法の結果として生じる気道過敏性の悪化および肺高血圧症を伴う気道疾患からなる群から選択されるメンバーである閉塞性または炎症性の気道疾患、

40

- ・ あらゆるタイプ、病因または病原の気管支炎、特に、急性気管支炎、急性喉頭気管支炎、アラキニン酸気管支炎、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、湿咳性気管支炎、ブドウ球菌性または連鎖球菌性の気管支炎および肺胞性気管支炎からなる群から選択されるメンバーである気管支炎、

- ・ 急性肺傷害、

- ・ あらゆるタイプ、病因または病原の気管支拡張症、特に、円柱状気管支拡張症、嚢状気管支拡張症、紡錘状気管支拡張症、毛細管性気管支拡張症、嚢胞状気管支拡張症、乾性気管支拡張症および濾胞性気管支拡張症からなる群から選択されるメンバーである気管支拡張症

からなる群から選択される疾患、障害、および状態を包含する。

50

【 0 0 5 7 】

本発明の化合物で治療することができる疾患、障害、および状態の他の例は、表 I に列挙されている疾患、障害、および状態を包含する。

【 0 0 5 8 】

表 I

(a) 喫煙誘発性 (s m o k e - i n d u c e d) 気道炎症および炎症増強性咳嗽を包含するがこれらに限定されない炎症、

(b) 関節リウマチ、脊椎関節症、全身性エリテマトーデス、関節炎、若年性関節炎、変形性関節炎、および痛風性関節炎などの関節炎、

(c) 神経炎症、

(d) 侵害受容性または神経障害性の疼痛などの疼痛 (すなわち、鎮痛薬としての化合物の使用)、

(e) 発熱 (すなわち、解熱薬としての化合物の使用)、

(f) 肺サルコイドーシス、および珪肺症、

(g) アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞 (心筋梗塞後徴候など)、血栓症、うっ血性心不全、心臓再灌流傷害、ならびに高血圧症および / または血管器官損傷などの心不全を伴う合併症などの心血管疾患、

(h) 心筋症、

(i) 虚血性および出血性の脳卒中などの脳卒中、

(j) 脳虚血および心臓 / 冠状動脈バイパスに起因する虚血などの虚血または虚血誘発性心筋傷害、

(k) 虚血後再灌流傷害を包含する再灌流傷害、

(l) 腎再灌流傷害、

(m) 脳浮腫または脳傷害、

(n) 閉鎖性頭部傷害などの神経外傷および脳外傷、

(o) 神経変性障害、

(p) アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、重症筋無力症、脊髄傷害、および末梢神経障害などの中枢神経系障害 (これらは、例えば、炎症性またはアポトーシス性の成分を有する障害を包含する)、

(q) 肝疾患、

(r) 高コレステロール血症および脂質異常症、

(s) 胃炎、胃静脈瘤、炎症性腸疾患、クローン病、胃炎、過敏性腸症候群、および潰瘍性大腸炎および胃潰瘍などの潰瘍性疾患を包含する胃腸状態、

(t) 腎炎、

(u) 網膜炎、網膜症 (糖尿病性網膜症など)、ブドウ膜炎、眼の光恐怖症、非緑内障性視神経萎縮症、および加齢性黄斑変性症 (A R M D) (萎縮型 A R M D など) などの眼疾患、

(v) 角膜移植片拒絶、眼の新血管新生、網膜の新血管新生 (傷害または感染症後の新血管新生など) および水晶体後方線維増殖症などの眼科疾患、

(w) 原発性開放隅角緑内障 (P O A G)、若年発症原発性開放隅角緑内障、閉塞隅角緑内障、偽剥離性緑内障、前部虚血性視神経症 (A I O N)、高眼圧症、ライガー (R e i g e r ' s) 症候群、正常眼圧緑内障、血管新生緑内障、眼の炎症、およびコルチコステロイド誘発性緑内障などの緑内障、

(x) 外傷後緑内障、外傷性視神経症、および網膜中心動脈閉塞 (C R A O) などの眼組織への急性傷害および眼外傷、

(y) I 型糖尿病および II 型糖尿病を包含する糖尿病、

(z) 糖尿病性腎症、

(a a) 乾癬、湿疹、火傷、皮膚炎、ケロイド形成、癬痕組織形成、強皮症および血管新生障害などの皮膚関連状態、

(b b) 敗血症、敗血症性ショック、グラム陰性菌敗血症、マラリア、髄膜炎、日和見

10

20

30

40

50

感染症、感染症または悪性疾患に続発する悪液質、後天性免疫不全症候群（AIDS）に続発する悪液質、AIDS、ARC（AIDS関連複合体）、肺炎、単純ヘルペス感染、ライノウイルス感染症、およびヘルペスウイルスなどのウイルスおよび細菌感染症、

- (c c) 感染症による筋肉痛、
- (d d) インフルエンザ、
- (e e) 内毒素性ショック、
- (f f) 毒素性ショック症候群、
- (g g) 対宿主性移植片反応および同種移植片拒絶などの自己免疫疾患、
- (h h) 骨粗鬆症などの骨吸収疾患、
- (i i) 多発性硬化症、
- (j j) 子宮内膜症、月経痛、膣炎およびカンジダ症などの女性生殖系の障害、
- (k k) 血管腫（小児血管腫など）、鼻咽頭の血管線維腫、および骨の無血管性壊死などの病的であるが、非悪性の状態、
- (m m) 結腸直腸癌、脳腫瘍、骨癌、基底細胞癌などの上皮細胞由来の新形成（上皮性癌）、腺癌、口唇癌、口腔癌、食道癌、小腸癌および胃癌などの消化器癌、大腸癌、肝臓癌、膀胱癌、膵臓癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、乳癌、扁平上皮細胞癌および基底細胞癌などの皮膚癌、前立腺癌、腎細胞癌、ホジキン病、および全身で上皮細胞に影響を及ぼす他の知られている癌などの任意の種類を包含する良性および悪性の腫瘍／新形成、
- (n n) 全身性エリテマトーデス（SLE）、
- (o o) 新形成を包含する血管新生、
- (p p) 転移、
- (q q) 線維性疾患、
- (r r) 出血、
- (s s) 血液凝固、
- (t t) 感染症および敗血症と共に、およびショック中に見られるもののような急性期応答（例えば、
- (u u) 敗血症性ショック、血行力学的ショックなど）、
- (v v) 拒食症、
- (w w) マイコバクテリア感染症、
- (x x) 仮性狂犬病、
- (y y) 鼻気管炎、
- (z z) HIV、
- (a a a) サルコイドーシス、
- (b b b) 単純ヘルペスウイルス1型（HSV-1）、単純ヘルペスウイルス2型（HSV-2）を包含するヘルペスウイルス、
- (c c c) サイトメガロウイルス（CMV）、
- (d d d) 水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）、
- (e e e) エプスタイン-バーウイルス、
- (f f f) ヒトヘルペスウイルス-6（HHV-6）、
- (g g g) ヒトヘルペスウイルス-7（HHV-7）、ヒトヘルペスウイルス-8（HHV-8）、
- (h h h) 筋形成、
- (i i i) ムチン過剰産生、および／または粘液過分泌、
- (j j j) アレルギー性鼻炎を包含するアレルギー、
- (k k k) 組織破壊、
- (l l l) 息切れ咳嗽などの徴候および症状、
- (m m m) 再生不良性貧血を包含する血液の障害、
- (n n n) 腰部脊椎関節炎および腰部脊椎関節炎を包含する脊椎関節症、
- (o o o) 男性生殖系の障害、
- (p p p) 片頭痛、洞性頭痛、および緊張性頭痛を包含する頭痛、

10

20

30

40

50

- (q q q) 歯痛、
- (r r r) リウマチ熱、
- (s s s) 結合組織の傷害または障害、
- (t t t) 肥満症、
- (u u u) 肺の障害および疾患（例えば、過酸素肺胞傷害）、
- (v v v) 腎結石、
- (w w w) 創傷治癒、
- (x x x) 軽傷、
- (y y y) 放射線損傷、
- (z z z) 滑液包炎、
- (a a a a) 血管疾患、
- (b b b b) 肺浮腫、
- (c c c c) 結膜炎、
- (d d d d) 腱炎、
- (e e e e) 皮質認知症、
- (f f f f) 歯肉炎、
- (g g g g) 傷害後に起きる腫脹、
- (h h h h) 結節性動脈周囲炎、
- (i i i i) 甲状腺炎、
- (k k k k) 多発性筋炎、
- (l l l l) ベーチェット症候群、
- (m m m m) 腎炎症候群、ならびに
- (n n n n) 過敏症。

10

20

【 0 0 5 9 】

上記の表 I (d) にあるように、式 (I) の化合物は、一連の疼痛関連障害の治療に有用であると考えられる。

【 0 0 6 0 】

生理学的疼痛は、外部環境からの潜在的に傷害性の刺激による危険を警告するように設計された重要な防御機構である。このシステムは、特異的な一連の一次感覚ニューロンを通して作動し、末梢性伝達機構を介して侵害刺激により活性化される（総説については Millan、1999、Prog. Neurobiol.、57、1~164を参照）。これらの感覚線維は、侵害受容器として知られており、伝導速度の遅い特徴的に小さな直径の軸索である。侵害受容器は、侵害刺激の強度、持続時間および質、ならびに脊髄に対するそれらの局所解剖学的に組織化された投射に基づき、刺激の位置をコードする。侵害受容器は、A - 線維（有髄）およびC線維（無髄）という2つの主要な型がある侵害受容器性神経線維上に見いだされる。侵害受容器入力により生成される活動は、後角における複雑なプロセッシング後、直接的に、または脳幹中継核を介して基底腹側 (ventrobasal) 視床に、次いで皮質に伝達され、そこで疼痛の感覚が生成される。

30

【 0 0 6 1 】

疼痛は、一般的に、急性または慢性として分類することができる。急性疼痛は、突然始まり長続きしない（通常は12週以下）。急性疼痛は、通常、特定の傷害などの特定の原因を伴い、鋭くかつ重度であることが多い。急性疼痛は、外科手術、歯科治療、挫傷または捻挫に起因する特定の傷害後に起こることがある疼痛の種類である。急性疼痛は、一般的に、いかなる持続性の心理学的応答ももたらすことはない。対照的に、慢性疼痛は、長期の疼痛であり、典型的には、3ヶ月を超えて持続し、著しい心理学的および感情的な問題につながる。慢性疼痛の一般例は、神経障害性疼痛（例えば、有痛性の糖尿病性神経障害、帯状疱疹後神経痛）、手根管症候群、背痛、頭痛、癌性疼痛、関節痛および慢性術後疼痛である。

40

【 0 0 6 2 】

疾患または外傷を介して、身体組織に対して実質的な傷害が起きる場合、侵害受容器活

50

性化の特徴は変化し、末梢においては、傷害の周囲で局所的に、侵害受容器が終わる場所では中枢的に、過敏化が存在する。これらの効果は、疼痛の感覚増大につながる。急性疼痛では、これらの機構が、修復プロセスを起こしやすくすることがある防御行動を促進するのに有用なことがある。普通に予測されるのは、ひとたび傷害が治癒すれば感受性は正常に戻ることであろう。しかしながら、多くの慢性疼痛状態において、過敏性は、治癒プロセスよりあるかに長く続き、神経系の傷害に起因することが多い。この傷害は、適応不全および異常活動を伴う感覚神経線維の異常につながる人が多い(WoolfおよびSalter、2000、Science、288、1765~1768)。

【0063】

臨床的疼痛は、患者の症状の中でも不快かつ異常な感受性を特色とする場合に存在する。患者は、まったく異質である傾向があり、様々な疼痛症状を示すことがある。そのような症状は、1)鈍痛、灼熱痛、または刺痛であってよい自発痛、2)侵害刺激に対する過度の疼痛応答(痛覚過敏)、および3)通常は無害な刺激により生じる疼痛(異疼痛-Meyer他、1994、Textbook of Pain、13~44)を包含する。様々な形態の急性および慢性疼痛に罹患している患者は、類似の症状を有することがあるが、根底にある機構は、異なることがあるため、異なる治療戦略を必要とすることがある。したがって、疼痛は、侵害受容性、炎症性および神経障害性の疼痛を包含する、異なる病態生理学による多くの異なるサブタイプに分類することもできる。

【0064】

侵害受容性疼痛は、組織傷害により、または傷害を引き起こす可能性のある激しい刺激により誘発される。痛覚求心性は、傷害部位における侵害受容器による刺激の伝達により活性化され、それらの終了位置において脊髄内のニューロンを活性化する。次いで、脊髄路を上行して脳に中継され、そこで疼痛が認知される(Meyer他、1994、Textbook of Pain、13~44)。侵害受容器の活性化は、2つのタイプの求心性神経線維を活性化する。有髄のA-線維は、迅速に伝達し、鋭くかつ刺すような疼痛感覚を担い、一方、無髄のC線維は、より遅い速度で伝達し、鈍いかうずくような疼痛を伝達する。中等度から重度の急性侵害受容性疼痛は、中枢神経系外傷、挫傷/捻挫、火傷、心筋梗塞および急性膵炎、術後疼痛(任意のタイプの外科手術後の疼痛)、外傷後疼痛、腎疝痛、癌性疼痛および背痛由来の疼痛の際立った特徴である。癌性疼痛は、腫瘍関連疼痛(例えば、骨痛、頭痛、顔面痛または内臓痛)または癌療法に伴う疼痛(例えば、化学療法後症候群、慢性術後疼痛症候群または照射後症候群)などの慢性疼痛であってよい。癌性疼痛は、化学療法、免疫療法、ホルモン療法または放射線療法にตอบสนองして起きることもある。背痛は、脱出性もしくは破裂性椎間板、または腰部椎間関節、仙腸関節、傍脊柱筋もしくは後縦靭帯の異常に起因することがある。背痛は、自然に消散することがあるが、一部の患者において、背痛が12週間にわたって続く場合、特に衰弱性である得る慢性状態になる。

【0065】

現在、神経障害性疼痛は、神経系における原発性病変または機能障害により開始または引き起こされる疼痛と定義されている。神経損傷は、外傷および疾患により引き起こされることがあるため、「神経障害性疼痛」という用語は、多様な病因を有する多くの障害を包含する。これらは、末梢神経障害、糖尿病性神経障害、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛、背痛、癌性神経障害、HIV神経障害、幻肢痛、手根管症候群、中枢性脳卒中後疼痛ならびに慢性アルコール依存症、甲状腺機能低下症、尿毒症、多発性硬化症、脊髄傷害、パーキンソン病、てんかんおよびビタミン欠乏症に伴う疼痛を包含するが、これらに限定されるものではない。神経障害性疼痛は、防御的役割をもたないため、病的である。神経障害性疼痛は、元の原因が消散した後も存在することが多く、一般的に数年間持続し、患者の生活の質を著しく低下させる(WoolfおよびMannion、1999、Lancet、353、1959~1964)。神経障害性疼痛の症状は、同じ疾患を有する患者間でさえ異質であることが多いため、治療するのが困難である(WoolfおよびDecosterd、1999、Pain Supp.、6、S141~S147; Woolf

10

20

30

40

50

および Mannion、1999、Lancet、353、1959～1964)。それらは、持続的であることがある自発痛、ならびに痛覚過敏（有害刺激に対する感受性増加）および異疼痛（通常は無害な刺激に対する感受性）などの発作性および異常性の誘発痛を包含する。

【0066】

炎症プロセスは、組織傷害または異物の存在に反応して活性化される複雑な一連の生化学的および細胞事象であり、腫脹および疼痛をもたらす（LevineおよびTaiwo、1994、Textbook of Pain、45～56）。関節痛は、最も一般的な炎症性疼痛である。リウマチ様疾患は、先進国における最も一般的な慢性炎症状態の一つであり、関節リウマチは、能力障害の一般的な原因である。関節リウマチの正確な病因は不明であるが、現在の仮説は、遺伝学的要因と微生物学的要因が共に重要である可能性を示唆している（GrennanおよびJayson、1994、Textbook of Pain、397～407）。ほぼ1,600万人のアメリカ人が症候性の変形性関節炎（OA）または変性関節疾患を有していると推定されており、その大部分は60歳以上であり、この数は、集団の年齢が増加するにつれて4,000万人まで増加すると予想され、重大な公衆衛生問題となっている（HougeおよびMersfelder、2002、Ann Pharmacother.、36、679～686；McCarthy他、1994、Textbook of Pain、387～395）。大部分の変形性関節炎患者は、関連する疼痛のために医学的配慮を求める。関節炎は、心理社会的および身体的機能に対して大きな影響を与え、晩年における能力障害の主要原因であることが知られている。強直性脊椎炎も、脊椎および仙腸関節の関節炎を引き起こすリウマチ性疾患である。強直性脊椎炎は、一生を通じて起きる背痛の間欠的エピソードから脊椎、末梢関節および他の体器官を攻撃する重度の慢性疾患までと様々である。

【0067】

別のタイプの炎症性疼痛は、炎症性腸疾患（IBD）に伴う疼痛を含む内臓痛である。内臓痛は、腹腔の器官を包含する内臓に関係する疼痛である。これらの器官は、生殖器官、脾臓および消化器系の一部を包含する。内臓に関係する疼痛は、消化器系内臓痛および非消化器系内臓痛に分類することができる。疼痛を引き起こす一般的に遭遇する胃腸（GI）障害は、機能性腸障害（FBD）および炎症性腸疾患（IGD）を包含する。これらのGI障害は、FBDについては、胃食道逆流、消化不良、過敏性腸症候群（IBS）および機能性腹痛症候群（FAPS）、IBDについては、クローン病、回腸炎および潰瘍性大腸炎を包含する現在のところ中程度に管理されるに過ぎない広範囲な病状を包含し、これらはすべて、内臓痛を定期的に生じる。他のタイプの内臓痛は、月経困難症、膀胱炎および膀胱炎に伴う疼痛ならびに骨盤痛を包含する。

【0068】

疼痛の一部のタイプは、複数の病因を有し、したがって、2つ以上の領域に分類することができ、例えば、背痛および癌性疼痛は、侵害受容性成分と神経障害性成分の両方を有することに留意すべきである。

【0069】

他のタイプの疼痛は、

- ・ 筋肉痛、線維筋痛、脊椎炎、血清陰性の（非リウマチ性）関節症、非関節性リウマチ、ジストロフィン異常症、グリコーゲン分解、多発性筋炎および化膿性筋炎を包含する筋骨格障害に起因する疼痛、
- ・ アンギナ、心筋梗塞、僧帽弁狭窄症、心外膜炎、レイノー現象、浮腫性硬化症および骨格筋虚血により引き起こされる疼痛を包含する心臓および血管痛、
- ・ 片頭痛（前兆を伴う片頭痛および前兆を伴わない片頭痛を包含する）、群発性頭痛、緊張型頭痛、混合性頭痛および血管障害に伴う頭痛などの頭部痛、ならびに
- ・ 歯痛、耳痛、口腔灼熱症候群および顎関節筋筋膜疼痛を包含する口腔顔面疼痛を包含する。

【0070】

本発明の他の実施形態は、5-L O 仲介性の疾患、障害、または状態、好ましくは、

- ・ あらゆるタイプ、病因、または病原の喘息、特に、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 I g E 仲介性喘息、気管支喘息、本態性喘息、真正喘息、病態生理学的かく乱により引き起こされる内因性喘息、環境要因により引き起こされる外因性喘息、知られていないかまたは明らかでない原因の本態性喘息、非アトピー性喘息、気管支炎様喘息、気腫性喘息、運動誘発性喘息、アレルギー誘発性喘息、冷気誘発性喘息、職業喘息、細菌、真菌、原虫、またはウイルス感染症により引き起こされる感染型喘息、非アレルギー性喘息、初発性喘息、喘鳴乳児症候群および細気管支炎からなる群から選択されるメンバーである喘息、

- ・ 慢性または急性気管支収縮、慢性気管支炎、末梢気道閉塞、および気腫、
- ・ あらゆるタイプ、病因または病原の閉塞性または炎症性の気道疾患、特に、慢性好酸球性肺炎、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、慢性気管支炎を包含する COPD、COPD を伴うかまたは伴わない肺気腫または呼吸困難、不可逆的進行性気道閉塞を特徴とする COPD、成人呼吸窮迫症候群 (ARDS)、他の薬物療法の結果として生じる気道過敏性の悪化および肺高血圧症を伴う気道疾患からなる群から選択されるメンバーである閉塞性または炎症性の気道疾患、

- ・ あらゆるタイプ、病因または病原の気管支炎、特に、急性気管支炎、急性喉頭気管支炎、アラキン酸気管支炎、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、湿咳性気管支炎、ブドウ球菌性または連鎖球菌性の気管支炎および肺胞性気管支炎からなる群から選択されるメンバーである気管支炎、

- ・ 急性肺傷害、
- ・ あらゆるタイプ、病因または病原の気管支拡張症、特に、円柱状気管支拡張症、嚢状気管支拡張症、紡錘状気管支拡張症、毛細管性気管支拡張症、嚢胞状気管支拡張症、乾性気管支拡張症および濾胞性気管支拡張症からなる群から選択されるメンバーである気管支拡張症

からなる群から選択されるがこれらに限定されない疾患、障害、または状態の治療に有用な医薬品の製造における、式 (I a) もしくは (I b) の化合物または薬学的に許容できるその塩および溶媒和物の使用である。

【0071】

ヒト治療に有用であることに加えて、本発明の化合物は、本開示で開示されている 5-L O 仲介性の疾患、障害または状態を治療するための哺乳動物を包含するコンパニオンアニマル、エキゾチックアニマルおよびファームアニマルの獣医学的治療にも有用である。例えば、本発明の化合物は、ウマ、イヌ、またはネコにおける 5-L O 仲介性の疾患、障害または状態の治療に有用である。

【0072】

本発明の別の実施形態において、本発明の化合物は、1種または複数の追加の治療薬と組み合わせて使用することもできる。5-L O 仲介性の疾患を治療するために、そのような組合せを患者に同時投与し、表 I に列挙されている疾患、障害、または状態であるがこれらに限定されないいずれか 1 つまたはそれらの組合せの治療などの一部の特に望ましい治療的最終結果を得ることができる。

【0073】

本明細書で使用されるように、「同時投与」、「同時投与される」および「との組合せで」という用語は、本発明の化合物および 1 種または複数の他の治療薬に関して、

- ・ 治療を必要としている患者への (1 種または複数の) 本発明の化合物と (1 種または複数の) 治療薬のそのような組合せの同時投与であって、そのような構成成分が、前記患者に対して実質的に同じ時間に前記構成成分を放出する単一の剤形と一緒に製剤化されている場合の同時投与、

- ・ 治療を必要としている患者への (1 種または複数の) 本発明の化合物と (1 種または複数の) 治療薬のそのような組合せの実質的な同時投与であって、そのような構成成分が、前記患者により実質的に同じ時間に摂取される別々の剤形にお互いとは別に製剤化さ

10

20

30

40

50

れており、前記構成成分が、前記患者に対して実質的に同じ時間に放出される場合の実質的な同時投与、

・ 治療を必要としている患者への（１種または複数の）本発明の化合物と（１種または複数の）治療薬のそのような組合せの順次投与であって、そのような構成成分が、各投与間の有意な時間間隔で前記患者により連続した時間に摂取される別々の剤形にお互いとは別に製剤化されており、前記構成成分が、前記患者に対して実質的に異なる時間に放出される場合の順次投与、および

・ 治療を必要としている患者への（１種または複数の）本発明の化合物と（１種または複数の）治療薬のそのような組合せの順次投与であって、そのような構成成分が、制御された方法で前記構成成分を放出する単一の剤形と一緒に製剤化されており、それらが、前記患者により同じおよび／または異なる時間に同時に、連続して、および／または重ねて投与される場合の順次投与であって、各部分を、同じ経路か異なる経路のどちらかにより投与することができる投与

を意味することを意図し、それらを指し、それらを包含する。

【 0 0 7 4 】

本発明の化合物または薬学的に許容できるそれらの塩、溶媒和物もしくは組成物と組み合わせで使用することができる他の治療薬の適当な例は、下記の表 I I の治療薬を包含する。本発明の化合物と同時投与することができる多数の治療薬の中には、当技術分野において知られている 1 種または複数の 5 - L O 阻害薬がある。

【 0 0 7 5 】

表 I I

- (a) 5 - リポキシゲナーゼ活性化タンパク質 (F L A P) 拮抗薬、
- (b) L T B ₄、L T C ₄、L T D ₄、および L T E ₄ の拮抗薬を包含するロイコトリエン拮抗薬 (L T R A)、
- (c) H 1 および H 3 拮抗薬を包含するヒスタミン受容体拮抗薬、
- (d) 充血除去薬としての使用のための α_1 - および α_2 - アドレナリン受容体作動薬血管収縮交感神経様作用薬、
- (e) ムスカリン M 3 受容体拮抗薬または抗コリン薬、
- (f) テオフィリンなどの P D E 阻害薬、例えば、P D E 3、P D E 4 および P D E 5 阻害薬、
- (g) クロモグリク酸ナトリウム、
- (h) 非選択的と選択的な C O X - 1 または C O X - 2 阻害薬両方の C O X 阻害薬 (N S A I D など)、
- (i) グルココルチコステロイドまたは D A G R (コルチコイド受容体の解離性作動薬)、
- (j) 内因性炎症性物質に対して活性なモノクローナル抗体、
- (k) 長時間作用性 β_2 作動薬を包含する β_2 作動薬、
- (l) インテグリン拮抗薬、
- (m) V L A - 4 拮抗薬を包含する接着分子阻害薬、
- (n) キニン - B ₁ - および B ₂ - 受容体拮抗薬、
- (o) I g E 経路の阻害薬を包含する免疫抑制薬、およびシクロスポリン、
- (p) マトリックスメタロプロテアーゼ (M M P)、例えば、M M P 9、および M M P 1 2 の阻害薬、
- (q) タキキニン N K ₁、N K ₂ および N K ₃ 受容体拮抗薬、
- (r) プロテアーゼ阻害薬、例えば、エラスターゼ、
- (s) アデノシン A 2 a 受容体作動薬および A 2 b 拮抗薬、
- (t) ウロキナーゼの阻害薬、
- (u) ドーパミン受容体に作用する化合物、例えば、D 2 作動薬、
- (v) N F β 経路のモジュレーター、例えば、I K K 阻害薬、
- (w) s y k キナーゼ、J A K キナーゼ阻害薬、p 3 8 キナーゼ、E G F - R または M

10

20

30

40

50

K - 2 などのサイトカインシグナル伝達経路のモジュレーター、
 (x) 粘液溶解薬または鎮咳薬として分類することができる薬剤、およびムコキネティクス (m u c o k i n e t i c s) 、
 (y) 抗生物質、
 (z) 抗ウイルス薬、
 (a a) ワクチン、
 (b b) ケモカイン、
 (c c) 上皮ナトリウムチャンネル (E N a C) 遮断薬または上皮ナトリウムチャンネル (E N a C) 阻害薬、
 (d d) P 2 Y 2 作動薬および他のヌクレオチド受容体作動薬、
 (e e) トロンボキサンの阻害薬、
 (f f) ナイアシン、
 (g g) P G D ₂ 合成および P G D ₂ 受容体 (D P 1 および D P 2 / C R T H 2) の阻害薬、
 (h h) V L A M、I C A M、および E L A M を包含する接着因子、
 (i i) 高コレステロール血症のためのスタチンまたは他の治療；コレステロールおよび脂質吸収阻害薬 (例えば、ニコチン酸、ナイアシン、コレステロール輸送体) 。

10

【 0 0 7 6 】

追加の治療薬は、それ自体で、1種または複数の本発明の他の化合物との混合物で、または、通常の薬学的に無害な賦形剤に加えて、活性な構成要素として、有効な投与量の少なくとも1種の本発明の化合物を含有する医薬調製物の形態で投与することができる。「添加物」は、「賦形剤」の意味の中に含まれる (下記参照) 。

20

【 0 0 7 7 】

したがって、本発明の一実施形態は、5 - L O 仲介性の疾患、障害、または状態を治療するための、表 I I に列挙されている任意の化合物と組み合わせた、式 (I a) もしくは (I b) の化合物または薬学的に許容できるその塩および溶媒和物の使用である。本発明の別の実施形態によれば、前記 5 - L O 仲介性の疾患、障害または状態は、表 I に列挙されている疾患、障害または状態から選択される。

【 0 0 7 8 】

本発明の他の実施形態は、表 I に列挙されている任意の障害を治療するための医薬品の製造における、表 I I に列挙されている任意の化合物と組み合わせた、式 (I a) もしくは (I b) の化合物または薬学的に許容できるその塩および溶媒和物の使用である。

30

【 0 0 7 9 】

一実施形態において、疼痛を治療する方法が提供される。この実施形態において、方法は、単独または別の活性剤と組み合わせて、治療有効量の式 (I a) または I (b) の化合物を、それを必要としている対象に投与することを含む。疼痛は、侵害受容性または神経障害性の疼痛を包含することがある。追加の活性剤は、ガバペンチンまたはプレガバリンなどの G A B A 類似体、モルヒネなどのオピオイド、非ステロイド性抗炎症 (N S A I D)、C O X - 2 阻害薬、ステロイドまたはエイコサノイド経路のモジュレーターを包含することがある。

40

【 0 0 8 0 】

一実施形態において、それを必要としている対象において病的肝臓状態を治療する方法が提供される。この実施形態において、方法は、単独または別の活性剤と組み合わせて、式 (I a) または I (b) の化合物を対象に投与することを含む。肝臓状態は、例えば、肝硬変、脂肪肝、肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H)、肝線維症、良性肝腫瘍などを包含することがある。したがって、例えば、抗ウイルス薬、チアゾリジンジオンなどのペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (P P A R) - リガンド、トランスフォーミング成長因子 阻害薬などの追加の活性剤を、本発明の化合物と同時投与することができる。

【 0 0 8 1 】

50

一実施形態において、骨粗鬆症を治療する方法が提供される。この実施形態において、方法は、単独または別の活性剤と組み合わせて、有効量の式 (I a) または I (b) の化合物を、それを必要としている対象に投与することを含む。

【 0 0 8 2 】

一実施形態において、メタボリック症候群を治療する方法が提供される。この実施形態において、方法は、単独または別の活性剤と組み合わせて、式 (I a) または I (b) の化合物を、それを必要としている対象に投与することを含む。

【 0 0 8 3 】

一実施形態において、それを必要としている対象において病的に高いコレステロールを治療する方法が提供される。この実施形態において、方法は、単独または別の活性剤と組み合わせて、治療有効量の式 (I a) または I (b) の化合物を対象に投与することを含む。したがって、コレステロール修飾剤 (modifying agent) または調整剤 (modulating agent) を、本発明の式 (I)、式 (I a) または式 I (b) の化合物と組み合わせて投与することができる。そのようなコレステロール修飾剤または調整剤は、例えば、ロバスタチン (メバコール)、アトルバスタチン (リピトール)、プラバスタチン (プラパコール)、およびシンバスタチン (ソコール) などの H M G - C o A 還元酵素阻害薬 (すなわち「スタチン」) ; スクアレンモノオキシゲナーゼ阻害薬 ; スクアレン合成酵素阻害薬 (スクアレンシンターゼ阻害薬としても知られている)、アシル - 補酵素 A : コレステロールアシルトランスフェラーゼ (A C A T) 阻害薬 ; プロブコール ; ナイアシン ; クロフィブラート、フェノフィブラート、およびゲムフィブジルなどのフィブラート ; コレステロール吸収阻害薬 ; 胆汁酸分離剤 ; および L D L (低密度リポタンパク質) 受容体誘導剤を包含するが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 8 4 】

一実施形態において、それを必要としている対象において心血管状態を治療する方法が提供される。この実施形態において、方法は、単独または別の活性剤と組み合わせて、有効量の式 (I a) または I (b) の化合物を対象に投与することを含む。そのような追加の活性剤は、エプレレノンまたはスピロラクトンなどの鉍質コルチコイド受容体モジュレーター、キナプリル (アキュープリル) またはフォシノプリル (モノプリル) などのアンジオテンシン変換酵素 (A C E) 阻害薬 ; アンジオテンシン受容体拮抗薬 ; ビタミン B - 6 (ピリドキシンとしても知られている) および H C l 塩などの薬学的に許容できるその塩 ; ビタミン B - 1 2 (シアノコバラミンとしても知られている) ; - アドレナリン作動受容体遮断剤 ; 葉酸またはナトリウム塩およびメチルグルカミン塩などの薬学的に許容できるその塩もしくはエステル ; ならびにビタミン C および E ならびに カロテンなどの抗酸化ビタミンを包含することがある。

【 0 0 8 5 】

一実施形態において、それを必要としている対象において新形成を治療する方法が提供される。この実施形態において、方法は、単独または別の活性剤と組み合わせて、有効量の式 (I a) または I (b) の化合物を対象に投与することを含む。したがって、 - ジフルオロメチルオルニチン (D F M O)、5 - F U - フィブリノーゲン、アカンチフォリックアシッド (a c a n t h i f o l i c a c i d)、アミノチアジアゾール、プレキナルナトリウム、カルモフル、C i b a - G e i g y C G P - 3 0 6 9 4、シクロペンチルシトシン、シタラピンホスフェートステアレート、シタラピンコンジュゲート、L i l l y D A T H F、M e r r e l D o w D D F C、デザグアニン、ジデオキシシチジン、ジデオキシグアノシン、ジドックス (d i d o x)、Y o s h i t o m i D M D C、ドキシフルリジン、W e l l c o m e E H N A、M e r c k & C o . E X - 0 1 5、ファザラピン、フロクスウリジン、フルダラピンホスフェート、5 - フルオロウラシル、N - (2 ' - フラニジル (f u r a n i d y l)) - 5 - フルオロウラシル、D a i i c h i S e i y a k u F O - 1 5 2、イソプロピルピロリジン、L i l l y L Y - 1 8 8 0 1 1、L i l l y L Y - 2 6 4 6 1 8、メトベンザプリム (m e t h o b e n z a p r i m)、メトトレキセート、W e l l c o m e M Z P E S、ノルスベル

10

20

30

40

50

ミジン、NCI NSC - 127716、NCI NSC - 264880、NCI NSC - 39661、NCI NSC - 612567、Warner - Lambert PALA、ペントスタチン、ピリトレキシム、プリカマイシン、Asahi Chemical PL - AC、Takeda TAC - 788、チオグアニン、チアゾフリン、Erbamont TIF、トリメトレキセート、チロシンキナーゼ阻害薬、チロシンタンパク質キナーゼ阻害薬、Taiho UFT、ウリシチン(uricytin)、Shionogi 245 - S、アルド - ホスファミド類似体、アルトレタミン、アナキシロン、Boehringer Mannheim BBR - 2207、ベストラブシル(best rabucil)、ブドチタン、Wakunaga CA - 102、カルボプラチン、カルムスチン、Chinoïn - 139、Chinoïn - 153、クロラムブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、American Cyanamid CL - 286558、Sanofi CY - 233、シプラテート(cyplatate)、Degussa D - 19 - 384、Sumimoto DACHP(My)2、ジフェニルスピロムスチン(diphenylspiromustine)、細胞増殖抑制ジ白金(diplatinum cytostatic)、Erbaジスタマイシン誘導体、Chugai DWA - 2114R、ITI E09、エルムスチン、Erbamont FCE - 24517、エストラムスチンホスフェートナトリウム、フォテムスチン、Unimed G - 6 - M、Chinoïn GYKI - 17230、ヘプスルファミド、イプロプラチン、ロムスチン、マホスファミド、ミトラクトル、Nippon Kayaku NK - 121、NCI NSC - 264395、NCI NSC - 342215、オキサリプラチン、Upjohn PCNU、プレドニムスチン、Proter PTT - 119、ラニムスチン、セムスチン、SmithKline SK&F - 101772、Yakult Honsha SN - 22、スピロムスチン、Tanabe Seiyaku TA - 077、タウロムスチン、テモゾロマイド、テロキシロン、テトラプラチン(tetraplatin)、トリメラモール(trimelamol)、Taiho 4181 - A、アクラルピシン、アクチノマイシンD、アクチノブラノン(actinoplanone)、Erbamont ADR - 456、アエロプリシニン(aeroplysin)誘導体、Ajinomoto AN - 201 - II、Ajinomoto AN - 3、Nippon Sodaアニソマイシン、アントラサイクリン、アジノマイシン - A、ビスカベリン(bisucaberin)、Bristol - Myers BL - 6859、Bristol - Myers BMY - 25067、Bristol - Myers BMY - 25551、Bristol - Myers BMY - 26605、Bristol - Myers BMY - 27557、Bristol - Myers BMY - 28438、プレオマイシンサルフェート、プリオスタチン - 1、Taiho C - 1027、カリケマイシン(caliche mycin)、クロモキシマイシン(chromoximycin)、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、Kyowa Hakko DC - 102、Kyowa Hakko DC - 79、Kyowa Hakko DC - 88A、Kyowa Hakko DC89 - A1、Kyowa Hakko DC92 - B、ジトリサルピシン(ditrisarubicin)B、Shionogi DOB - 41、ドキシソルピシン、ドキシソルピシン - フィブリノーゲン、エルサミシン(elsamicin) - A、エピルピシン、エルブスタチン(erbstatin)、エソルピシン(esorubicin)、エスペラミシン - A1、エスペラミシン - A Ib、Erbamont FCE - 21954、Fujisawa FK - 973、フォストリエシン(fostriecin)、Fujisawa FR - 900482、グリドバクチン(glidobactin)、グレガチン(gregatin) - A、グリーンカマイシン(grincamycin)、ヘルビマイシン(herbimycin)、イダルピシン、イルジン、カズサマイシン(kazusamycin)、ケサリロジン(kesarirhodins)、Kyowa Hakko KM - 5539、Kirin Brewery KRN - 8602、Kyowa Hakko KT - 5432、Kyowa Hakko KT - 5594、Kyowa Hakko KT - 6149、Ame

10

20

30

40

50

rican Cyanamid LL-D49194、Meiji Seika ME2
 303、メノガリル、マイトマイシン、ミトキサントロン、SmithKline M-
 TAG、ネオエナクチン(neoenactin)、Nippon Kayaku NK
 -313、Nippon Kayaku NKT-01、SRI Internatio
 nal NSC-357704、オキサリシン(oxalysine)、オキサウノマイ
 シン(oxaunomycin)、ペプロマイシン、ピラチン(pilatin)、ピラ
 ルピシン、ポロストラマイシン(porothramycin)、ピリンダマイシン(py
 rindamycin)A、Tobishi RA-I、ラパマイシン、リゾキシシ、ロ
 ドルピシン(rodorubicin)、シバノミシン(sibanomicin)、シ
 ウェンマイシン(siwemycin)、Sumitomo SM-5887、Snow
 Brand SN-706、Snow Brand SN-07、ソランギシン(s
 orangicin)-A、スパルソマイシン、SS Pharmaceutical
 SS-21020、SS Pharmaceutical SS-7313B、SS P
 harmaceutical SS-9816B、ステフィマイシン(steffimyc
 in)B、Taiho 4181-2、タリソマイシン(talisomycin)、
 Takeda TAN-868A、テルペンテシン(terpentecin)、スラジ
 ン(thrazine)、トリクロザリン(tricrozarin)A、Upjohn
 U-73975、Kyowa Hakko UCN-10028A、Fujisawa
 WF-3405、Yoshitomi Y-25024、ゾルピシン、
 -カロテン、
 -ジフルオロメチル-アルギニン、アシトレチン、Biotec AD-5、Kyor
 in AHC-52、アルストニン(alstonine)、アモナフィド(amona
 fide)、アンフェチニル(amphethinile)、アムサクリン、アンギオス
 タット(Angiostat)、アンキノマイシン(ankinomycin)、アンチ
 -ネオプラストンA10、アンチネオプラストンA2、アンチネオプラストンA3、アン
 チネオプラストンA5、アンチネオプラストンAS2-1、Henkel APD、アフ
 イジコリングリシネート、アスパラギナーゼ、アバロール(Avarol)、バッカリン
 (baccharin)、パトラシリン(batracylin)、ベンフルロン(ben
 nfluron)、ベンゾトリプト、Ipsen-Beaufour BIM-2301
 5、ビスアントレン(bisantrene)、Bristo-Myers BMY-4
 0481、Vestar ボロン-10、ブromoホスファミド(bromofosfam
 ide)、Wellcome BW-502、Wellcome BW-773、カラセ
 ミド、カルメチゾール(carmethizole)塩酸塩、Ajinomoto CD
 AF、クロルスルファキノキサロン(chlorsulfaquinoxalone)、
 Chemex CHX-2053、Chemex CHX-100、Warner-L
 ambert CI-921、Warner-Lambert CI-937、Warne
 r-Lambert CI-941、Warner-Lambert CI-958、ク
 ランフェヌール(clanfenuur)、クラビリデノン(claviridenone
)、ICN化合物1259、ICN化合物4711、コントラカン(Contracan
)、Yakult Honsha CPT-11、クリスナトール、クラダーム(cur
 aderm)、サイトカラシンB、シタラピン、シトシチン(cytocytin)、M
 erz D-609、DABISマレエート、ダカルバジン、ダテリプチニウム(dat
 elliptinium)、ジデムニン(didemnin)-B、ジヘマトポルフィリ
 ンエーテル、ジヒドロレンペロン(dihydrolenperone)、ジナリン(d
 inaline)、ジスタマイシン、Toyo Pharmar DM-341、Toy
 o Pharmar DM-75、Daiich Seiyaku DN-9693、エ
 リブラピン(elliprabin)、エリプチニウム(elliptinium)アセ
 テート、Tsumura EPMTc、エルゴタミン、エトポシド、エトレチネート、フ
 ェンレチニド、Fujisawa FR-57704、硝酸ガリウム、ゲンクワダフニン
 (genkwadaphnin)、Chugai GLA-43、Glaxo GR-6
 3178、グリフォランNMF-5N、ヘキサデシルホスホコリン、Green Cro

10

20

30

40

50

ss HO-221、ホモハリントン (homoharringtonine)、ヒドロキシ尿素、BTG ICRF-187、イルモホシン、イソグルタミン、イソトレチニン、Otsuka JI-36、Ramot K-477、Otsuak K-76COONa、Kureha Chemical K-AM、MECT Corp KI-8110、American Cyanamid L-623、ロイコレグリン (leukoregulin)、ロニダミン、Lundbeck LU-23-112、Lilly LY-186641、NCI (US) MAP、マリシン (marycin)、Merril Dow MDL-27048、Medco MEDR-340、メルバロン (mebarone)、メロシアニン誘導体、メチルアニリノアクリジン、Molecular Genetics MGI-136、ミナクチビン (minactivin)、ミトナフィド、ミトキドン、モピダモール、モトレチニド、Zenyaku Kogyo MST-16、N-(レチノイル)アミノ酸、Nissin Flour Milling N-021、N-アシル化-デヒドロアラニン、ナファザトロム、Taisho NC
 U
 -190、ノコダゾール誘導体、ノルモサング (Normosang)、NCI NSC-145813、NCI NSC-361456、NCI NSC-604782、NCI NSC-95580、オクトレオチド、Ono ONO-112、オキザノシン (quizanocine)、Akzo Org-10172、パンクラチスタチン (pancratistatin)、パゼリプチン、Warner-Lambert PD-111707、Warner-Lambert PD-115934、Warner-Lambert PD-131141、Pierre Fabre PE-1001、ICRTペプチドD、ピロキサントロン、ポリヘマトポルフィリン、ポリブレイン酸 (polypreic acid)、Efamolポルフィリン、プロビマン (probimane)、プロカルバジン、プログルミド、InvitronプロテアーゼネキシンI、Tobishi RA-700、ラゾキサン、Sapporo Breweries RBS、レストリクチン (restrictin) - P、レテリプチン、レチノイン酸、Rhone-Poulenc RP-49532、Rhone-Poulenc RP-56976、SmithKline SK&F-104864、Sumitomo SM-108、Kuraray SMANCS、SeaPharm SP-10094、スパトール (spatol)、スピロシクロプロパン誘導体、スピロゲルマニウム、ユニメド (Unimed)、SS Pharmaceutical SS-554、ストリボルジノン (stryboldinone)、スチポルジオン (Stypoldione)、Suntory SUN 0237、Suntory SUN 2071、スーパーオキシドジスムターゼ、Toyama T-506、Toyama T-680、タキソール、Teijin TEI-0303、テニボシド、サリプラスチン (thaliblastine)、Eastman Kodak TJB-29、トコトリエノール、トポスチン (Topostin)、Teijin TT-82、Kyowa Hakko UCN-01、Kyowa Hakko UCN-1028、ウクライン (ukrain)、Eastman Kodak USB-006、ピンプラスチンサルフェート、ピンクリスチン、ピンデシン、ピネストラミド (vinestramide)、ピノレルピン、ピントリプトール (vintriptol)、ビンゾリジン (vinzolidine)、ウイタノライド、Yamanouchi YM-534、ウログアニリン、コンプレタスタチン、ドラスタチン、イダルピシン、エビルピシン、エストラムスチン、シクロホスファミド、9-アミノ-2-(S)-カンプトテシン、トポテカン、イリノテカン (カンプトサル)、エキセメスタン、デカペプチル (トリプトレリン)、または -3脂肪酸などの追加の活性剤を、本発明の化合物と一緒に投与することができる。

【0086】

本発明による有用な組合せ療法の一具体例は、グルココルチコステロイドまたはDAGR (グルココルチコイド受容体の解離性作動薬) との、式 (Ia) もしくは (Ib) の化合物または薬学的に許容できるその塩および溶媒和物を含む組合せである。グルココルチ

10

20

30

40

50

コステロイドの例は、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、ベクロメタゾンジプロピオネート、ブデソニド、フルチカゾンプロピオネート、シクレソニドおよびモメタゾンフロエートを包含するが、これらに限定されるものではない。本発明の化合物との組合せにおいて有用なDAGR化合物の例は、国際特許出願公開WO/2000/06522およびWO/2004/005229に記載されているDAGR化合物を包含するが、これらに限定されるものではない。

【0087】

本発明による有用な組合せ療法の別の具体例は、イブプロフェンまたはセレコキシブなどの非選択的か選択的なCOX-1またはCOX-2阻害薬(NSAID)のどちらかのCOX阻害薬との、式(Ia)もしくは(Ib)の化合物または薬学的に許容できるその塩および溶媒和物を含む組合せである。

10

【0088】

本発明による有用な組合せ療法の別の具体例は、2作動薬との、式(Ia)もしくは(Ib)の化合物または薬学的に許容できるその塩および溶媒和物を含む組合せである。

2作動薬の例は、サルメテロール、フォルメテロール(formeterol)、QAB-149およびカルモテロールを包含するが、これらに限定されるものではない。

【0089】

本発明による有用な組合せ療法の別の具体例は、ムスカリンM3受容体拮抗薬または抗コリン薬との、式(Ia)もしくは(Ib)の化合物または薬学的に許容できるその塩および溶媒和物を含む組合せである。ムスカリンM3受容体拮抗薬の例は、チオトロピウム、イパトロピウム(ipatropium)、オキシトロピウム、ペレンゼピン(perenzepine)およびテレンゼピンを包含するが、これらに限定されるものではない。

20

【0090】

本発明による有用な組合せ療法の別の具体例は、ヒスタミン受容体拮抗薬(例としてH1およびH3拮抗薬を包含する)と、式(Ia)もしくは(Ib)の化合物または薬学的に許容できるその塩および溶媒和物を含む組合せである。

【0091】

例えば、特定の疾患または状態を治療する目的で、活性化化合物を組み合わせ投与することが望ましいことがあるため、そのうちの少なくとも1つは本発明による化合物を含有する2つ以上の医薬組成物を、組成物の同時投与に適しているキットの形態で都合良く組み合わせることは、本発明の範囲内にある。

30

【0092】

したがって、本発明のキットは、そのうちの少なくとも1つは本発明による式Iの化合物を含有する2つ以上の別々の医薬組成物および容器、分かれたボトル、または分かれたホイルパッケージなどの前記組成物を別々に保持するための手段を含む。そのようなキットの例は、錠剤、カプセル剤などを包装するために使用されるよく知られているプリスターパックである。

【0093】

本発明のキットは、異なる剤形を、例えば、経口用および非経口用の剤形を投与するのに、異なる投与間隔で別々の組成物を投与するのに、またはお互いに対して別々の組成物を用量設定するのに特に適している。コンプライアンスを補助するため、キットは、典型的には、投与説明書を含み、いわゆる記憶補助を提供することができる。

40

【0094】

ヒト患者への投与の場合、本発明の化合物の全1日量は、典型的には、言うまでもなく投与方法に応じて、0.01mg~2000mgの範囲にある。本発明の別の実施形態において、本発明の化合物の全1日量は、典型的には、0.1mg~500mgの範囲にある。本発明のさらに別の実施形態において、本発明の化合物の全1日量は、典型的には、1mg~300mgの範囲にある。全1日量は、1回量または分割量で投与ことができ、医師の裁量で、本明細書に示される典型的な範囲から外れることがある。

50

【0095】

これらの用量は、約65～70kgの体重を有する平均的なヒト対象に基づいている。医師は、乳児および高齢者などの、体重がこの範囲から外れている対象に対する投与量を容易に決定することができるはずである。

【0096】

エアゾール剤の場合、用量単位は、一定量を送達するバルブにより決定される。本発明による単位は、典型的には、一定量すなわち本発明の化合物0.001mg～10mgを含有する「パフ」を投与するように配置される。全1日量は、典型的には、1回量で、またはより一般的には1日を通して分割量として投与することができる0.001mg～40mgの範囲にあるであろう。

10

【0097】

したがって、本発明の実施形態によれば、式(Ia)もしくは(Ib)の化合物または薬学的に許容できるその塩および溶媒和物、ならびに薬学的に許容できる賦形剤を含む医薬組成物が提供される。

【0098】

本明細書において、「賦形剤」という用語は、本発明の(1種または複数の)化合物以外の任意の成分について記載するのに使用される。賦形剤の選択は、特定の投与方法、溶解度および安定性に対する賦形剤の影響、ならびに剤形の性質などの要素によって大きく左右されるであろう。「賦形剤」という用語は、希釈剤、担体および補助剤を包含する。

【0099】

本発明の化合物を送達するのに適している医薬組成物およびそれらを調製するための方法は、当業者には容易に明らかであろう。そのような組成物およびそれらを調製するための方法は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、第19版(Mack Publishing Company、1995)中に見いだすことができる。

20

【0100】

本発明の化合物は、経口的に投与することができる。経口投与は、化合物が胃腸管に入るように嚥下するものであってよく、または、化合物が口から直接血流に入る口腔もしくは舌下投与が用いられることがある。

【0101】

経口投与に適している製剤は、錠剤、粒子剤、液剤、または散剤を含有するカプセル剤、ロゼンジ剤(液体入りを包含する)、咀嚼剤(chews)、多粒子剤およびナノ粒子剤、ゲル剤、固溶体、リポソーム、フィルム剤、腔坐剤、噴霧剤などの固形製剤ならびに液状製剤を包含する。

30

【0102】

液状製剤は、懸濁剤、分散剤、液剤、シロップ剤およびエリキシル剤を包含する。そのような製剤は、軟質または硬質カプセル剤における充填剤として用いることができ、典型的には、担体、例えば、水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、メチルセルロース、または適当な油、ならびに1種または複数の乳化剤および/または懸濁化剤を含む。液状製剤は、例えばサシェから、固体の再構成により調製することもできる。一実施形態において、液状製剤は、場合により、下記で定義されるように、シクロデキストリンおよび適当なそれらの誘導體などの可溶性高分子物質と混ぜ合わされた本発明の微粉化された化合物のその場で調製された経口懸濁液である。

40

【0103】

本発明の化合物は、LiangおよびChenによるExpert Opinion in Therapeutic Patents、11(6)、981～986(2001)に記載されている剤形などの速溶解性、速崩壊性剤形においても使用することができる。

【0104】

錠剤剤形の場合、投与量に応じて、薬物は、剤形の1重量%～80重量%、より典型的

50

には、剤形の5重量%~60重量%を占めることができる。薬物の他に、錠剤は、一般的に、崩壊剤を含有する。崩壊剤の例は、デンプングリコール酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、微結晶性セルロース、低級アルキル置換ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、アルファ化デンプンおよびアルギン酸ナトリウムを包含する。一般的に、崩壊剤は、1重量%~25重量%を占めるものとする。本発明の一実施形態において、崩壊剤は、剤形の5重量%~20重量%を占めるものとする。

【0105】

一般的に、錠剤製剤に凝集性を付与するために結合剤が使用される。適当な結合剤は、微結晶性セルロース、ゼラチン、糖、ポリエチレングリコール、天然および合成ゴム、ポリビニルピロリドン、アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロースならびにヒドロキシプロピルメチルセルロースを包含する。錠剤は、ラクトース(一水和物、噴霧乾燥一水和物、無水など)、マンニトール、キシリトール、ブドウ糖、スクロース、ソルビトール、微結晶性セルロース、デンプンおよび第二リン酸カルシウム二水和物などの希釈剤を含有することもある。

10

【0106】

また、錠剤は、ラウリル硫酸ナトリウムおよびポリソルベート80などの界面活性剤、ならびに二酸化ケイ素およびタルクなどの流動促進剤を含んでいてもよい。存在する場合、界面活性剤は、錠剤の0.2重量%~5重量%を占め、流動促進剤は、錠剤の0.2重量%~1重量%を占めることがある。

20

【0107】

また、錠剤は、一般的に、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリルフマル酸ナトリウム、およびステアリン酸マグネシウムとラウリル硫酸ナトリウムの混合物などの滑沢剤を含有する。滑沢剤は、一般的に、錠剤の0.25重量%~10重量%を占める。本発明の一実施形態において、滑沢剤は、錠剤の0.5重量%~3重量%を占める。

【0108】

他の可能な成分は、抗酸化剤、着色剤、矯味剤、保存剤および味覚マスキング剤を包含する。

30

【0109】

例示的錠剤は、薬物約80%まで、結合剤約10重量%~約90重量%、希釈剤約0重量%~約85重量%、崩壊剤約2重量%~約10重量%、および滑沢剤約0.25重量%~約10重量%を含有する。

【0110】

錠剤ブレンドを直接、またはローラーにより圧縮し、錠剤を作製することができる。錠剤ブレンドまたはブレンドの一部を、打錠前に湿式、乾式、もしくは融解式造粒するか、融解式凝結させるか、または押し出すこともできる。最終製剤は、1つまたは複数の層を含み、コーティングされていてもされていなくてもよく、カプセル化されてもよい。

40

【0111】

錠剤の製剤化は、H. LiebermanおよびL. LachmanによるPharmaceutical Dosage Forms: Tablets、第1巻(Marcel Dekker, New York, 1980)中で論じられている。

【0112】

ヒトまたは動物使用のために消費できる経口フィルム剤は、典型的には、速溶解性であるかまたは粘膜附着性であってよい柔軟な水溶性または水膨潤性の薄膜剤形であり、典型的には、本発明の化合物、フィルム形成ポリマー、結合剤、溶媒、湿潤剤、可塑剤、安定剤または乳化剤、粘度調整剤および溶媒を含む。製剤の一部の構成成分は、2つ以上の機能を果たすことがある。

【0113】

50

フィルム形成ポリマーは、天然多糖、タンパク質、または合成親水コロイドから選択することができ、典型的には、0.01～99重量%の範囲、より典型的には、30～80重量%の範囲で存在する。

【0114】

他の可能な成分は、抗酸化剤、着色剤、香料および調味料、保存剤、唾液刺激剤、冷却剤、共溶媒（油を包含する）、軟化剤、充填剤、消泡剤、界面活性剤および味覚マスキング剤を包含する。

【0115】

本発明によるフィルム剤は、典型的には、剥離可能な裏打用の支持体または紙の上にコーティングされた薄い水性フィルムを蒸発乾燥させることにより調製される。これは、乾燥炉またはトンネル乾燥機、典型的には、複合コーター乾燥機中で、または凍結乾燥もしくは真空吸引により行うことができる。

10

【0116】

経口投与のための固形製剤は、即時放出および/または放出調節であるように製剤化することができる。放出調節製剤は、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出およびプログラム放出を包含する。

【0117】

本発明の目的に適している放出調節製剤については、米国特許第6,106,864号に記載されている。高エネルギー分散剤ならびに浸透および被覆粒子剤などの他の適当な放出技術の詳細は、Verma他によるPharmaceutical Technology On-line、25(2)、1～14(2001)中に見いだすことができる。制御放出を実現するためのチューインガムの使用については、WO00/35298に記載されている。

20

【0118】

本発明の化合物は、血流中、筋肉中、または内臓中に直接投与することもできる。非経口投与に適している手段は、静脈内、動脈内、腹腔内、髄腔内、脳室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内および皮下を包含する。非経口投与に適している装置は、針（極微針を包含する）注射器、無針注射器および注入技法を包含する。

【0119】

本発明の化合物は、皮膚または粘膜へ局所的に、すなわち、経皮的に（dermally）または経皮的に（transdermally）投与することもできる。

30

【0120】

また、本発明の化合物は、鼻腔内に、典型的には、1,1,1,2-テトラフルオロエタンもしくは1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロプロパンなどの適当な噴射剤を使用し、または使用せずに、加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー（好ましくは、細かい霧を発生するために電気流体力学を用いるアトマイザー）、またはネブライザーからのエアゾールスプレーから、乾燥粉末（単独で、例えば、ラクトースとの乾燥ブレンドにおける混合物として、または、例えば、ホスファチジルコリンなどのリン脂質と混合された混合成分粒子として）の形態で投与することができる。鼻腔内使用の場合、粉末は、生体接着剤、例えば、キトサンまたはシクロデキストリンを含むことができる。

40

【0121】

加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー、またはネブライザーは、例えば、エタノール、水性エタノール、または活性物質の分散、可溶化、または延長放出のための適当な代替試剤、溶媒としての（1種または複数の）噴射剤およびソルビタントリオレート、オレイン酸、またはオリゴ乳酸などの任意選択の界面活性剤を含む本発明の（1種または複数の）化合物の溶液または懸濁液を含有する。

【0122】

インサフレーターにおいて使用するためのカプセル剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース製）、プリスター剤およびカートリッジ剤は、本発明の化合物、ラクトースまたはデンプンなどの適当な粉末基剤およびL-ロイシン、マンニトール

50

ル、またはステアリン酸マグネシウムなどの動作調整剤の粉末ミックスを含有するように製剤化することができる。ラクトースは、無水であるかまたは一水和物の形態であってよい。他の適当な賦形剤は、デキストラン、グルコース、マルトース、ソルビトール、キシリトール、フルクトース、スクロースおよびトレハロースを包含する。

【0123】

細かい霧を発生するために電気流体力学を用いるアトマイザーにおいて使用するのに適している溶液製剤は、1動作につき本発明の化合物 $1 \mu\text{g} \sim 20 \text{mg}$ を含有することができる、動作容積は、 $1 \mu\text{l}$ から $100 \mu\text{l}$ まで変化することができる。典型的な製剤は、本発明の化合物、プロピレングリコール、滅菌水、エタノールおよび塩化ナトリウムを含むことができる。プロピレングリコールの代わりに使用することができる代替溶媒は、グリセロールおよびポリエチレングリコールを包含する。

10

【0124】

鼻腔内投与を意図した本発明の製剤には、メントールおよびレボメントールなどの適当な香料、またはサッカリンもしくはサッカリンナトリウムなどの甘味料を添加することができる。

【0125】

鼻腔内投与のための製剤は、即時放出および/または、例えば、PGLAを用いる放出調節であるように製剤化することができる。放出調節製剤は、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出およびプログラム放出を包含する。

【0126】

本発明の化合物は、典型的には、等張性のpH調整した滅菌食塩水中の微粉末化された懸濁液または溶液の点滴剤の形態で、眼または耳に直接投与することもできる。

20

【0127】

本発明の化合物は、シクロデキストリンおよび適当なその誘導体またはポリエチレングリコール含有ポリマーなどの可溶性高分子物質と混ぜ合わせ、前述の投与方法のいずれかにおいて使用するために、それらの溶解性、溶解速度、味覚マスキング、生物学的利用能および/または安定性を改善することができる。適当なシクロデキストリンは、スルホブチルエチルシクロデキストリン(SBEC D)である。好ましいシクロデキストリンは、ヒドロキシプロピル - シクロデキストリンHPBCD(CAS番号: 128446 - 35 - 5)である。

30

【0128】

例えば、薬物 - シクロデキストリン錯体は、大部分の剤形および投与経路にとって一般的に有用であることが判明している。包接錯体と非包接錯体の両方を使用することができる。薬物との直接錯体化の代替法として、シクロデキストリンを、補助添加剤、すなわち担体、希釈剤、または可溶化剤として使用することができる。これらの目的のために、
、
 - および
 - シクロデキストリンが最も一般的に使用され、その例は、国際特許出願WO91/11172、WO94/02518およびWO98/55148中に見いだすことができる。

【0129】

好ましい実施形態によれば、本発明の化合物は、経口経路を介する投与に特に適している。

40

【0130】

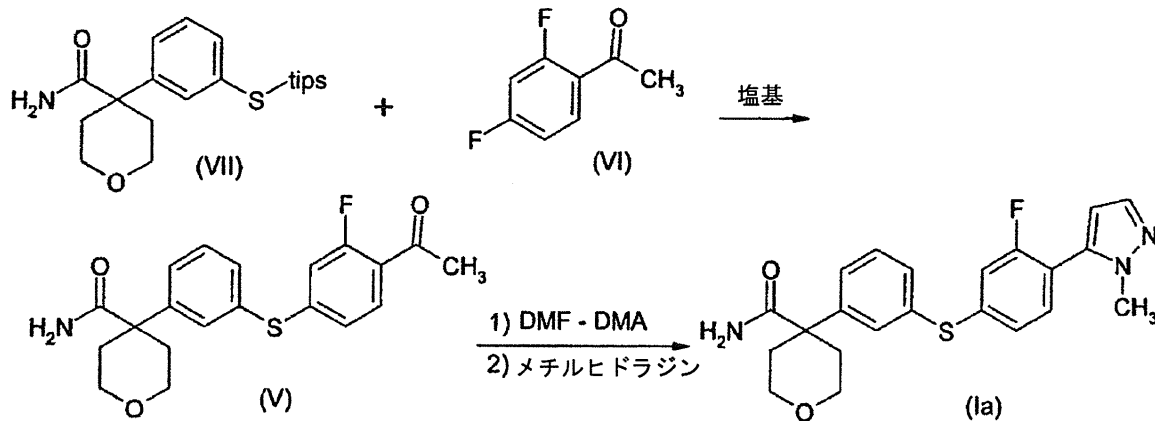
式(I)の化合物は、当業者により様々な方法で調製することができる。以下の経路は、これらの化合物を調製するそのような方法を例示しており、当業者は、他の経路が同様に実施可能であることを理解しているであろう。

【0131】

式(Ia)の化合物は、「tips」という用語がトリイソプロピルシリルを意味する以下のプロセスに従って調製することができる。

【0132】

【化6】



10

【0133】

手順の第1ステップは、適当な溶媒の存在下および適当な塩基の存在下で化合物(VI)を化合物(VII)と接触させることにより行うことができる。適当な塩基は、芳香族求核置換反応と適合する塩基を包含する。適当な塩基の例は、カリウムt-ブトキシドおよび水素化ナトリウムを包含するが、これらに限定されるものではない。この反応に適している溶媒の例は、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、およびジメトキシエタンを包含するが、これらに限定されるものではない。さらに、別の適当な試薬を加え、保護基を除去することができる。保護基を除去するために加えることができる適当な試薬の例は、フッ化テトラブチルアンモニウム、フッ化セシウムおよび少量の水を包含するが、これらに限定されるものではない。反応は、様々な適当な温度にて行うことができる。典型的には、反応は、約24 ~ 約110の温度、好ましくは、約85 ~ 約95の温度にて行うことができる。反応は、約90の温度にて行われることがより好ましい。反応は、許容できる収率の生成物の生成を可能にするのに十分な時間にわたって行われる。典型的には、反応は、約2時間 ~ 約10時間にわたって行われる。反応は、約4時間にわたって行われることが好ましい。

20

【0134】

反応の第2ステップは、化合物(V)を、ピラゾール形成を容易にするための適当な試薬および適当な条件と接触させることにより行うことができる。位置異性体のピラゾールの出現を最小限に抑えるような条件下で反応を行うことが望ましいことがある。この特定の反応において使用することができる試薬の一つの有用な例は、N,N'-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールと、続く、メチルヒドラジンによる処理である。他のそのような有用な条件は、当技術分野において知られており、例えば、A. R. KatritzkyおよびA. F. Pozharskiiによる「Handbook of Heterocyclic Chemistry」、第2版、(Pergamon、2000)およびその中に引用されている参考文献中に見いだすことができる。

30

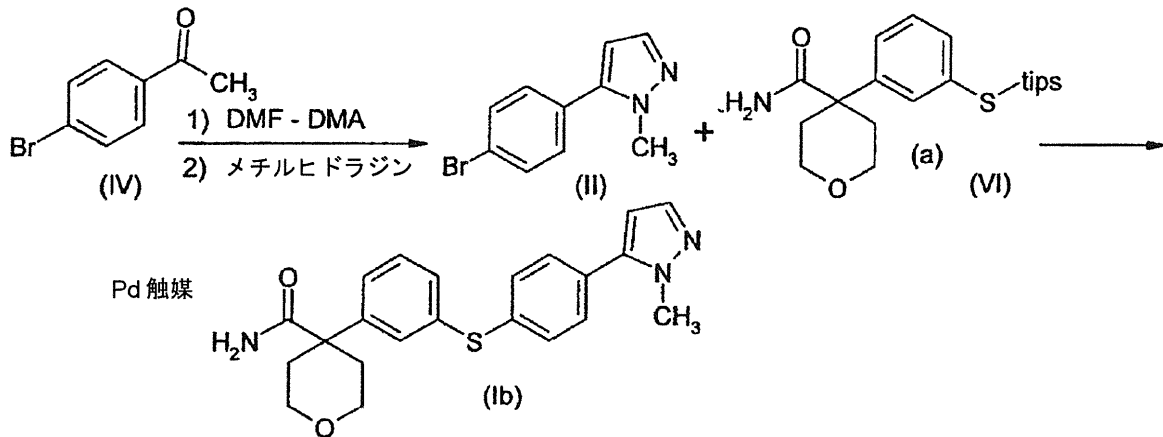
【0135】

式(Ib)の化合物は、以下のプロセスに従って調製することができる。

40

【0136】

【化7】



10

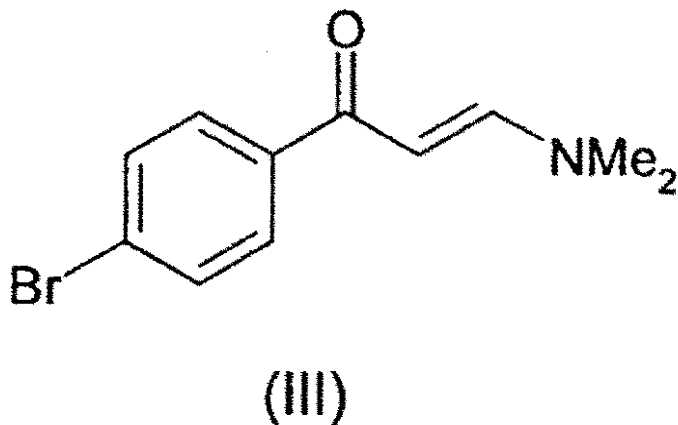
【0137】

手順の第1ステップは、(I a)の第2ステップについて上記に記載した条件と同様の条件下で行うことができる。例えば、化合物(IV)を、N, N'-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールと接触させ、続いて、メチルヒドラジンで処理することができる。化合物(II)を合成するための2つの代替の適当な経路は、本出願の実施例に開示されている。第1ステップは、式(III)の中間体エナミンの形成を介して進行すると考えられる。

20

【0138】

【化8】



30

【0139】

中間体(III)の形成は、例えば、HPLCを介して追跡することができる。

【0140】

この反応の第2ステップは、適当な触媒の存在下で行われる。このカップリング反応に適している触媒の例は、パラジウム触媒である。この反応のために使用することができる適当な触媒の具体例は、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)-ジパラジウム(0)、酢酸パラジウム、またはジクロロ-(1,2-ビス-ジフェニルホスフィノ-エタン)-パラジウム(II)を包含する。

40

【0141】

この反応の第2ステップは、適当な溶媒の存在下でも行われる。この反応を行うのに使用することができる適当な溶媒の例は、イソプロパノール、メタノール、またはジオキサンを包含する。スケールアップバージョンについては、2-メチルテトラヒドロフランを使用することができる。

【0142】

50

様々な適当な塩基も、この反応で使用されることがある。この反応において使用することができる適当な塩基の例は、カリウム *t*-ブトキシド、炭酸セシウム、またはリン酸カリウムを包含する。スケールアップバージョンについては、ナトリウムメトキシドを使用することができる。

【0143】

追加の適当な試薬も、反応を容易にするために加えられることがある。反応を容易にするために加えることができる適当な追加の試薬の例は、フッ化セシウム、水、塩化テトラエチルアンモニウム、またはフッ化テトラブチルアンモニウムを包含する。

【0144】

適当な追加の配位子も、反応物に加えられることがある。反応物に加えることができる適当な追加の配位子の例は、例えば、ビス(2-ジフェニルホスフィノフェニル)エーテル、1,1'-ビス(ジフェニル-ホスフィノ)フェロセン、または9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサテンを包含する。

10

【0145】

この反応は、様々な適当な温度にて行うことができる。典型的には、反応は、約24~約110の温度にて、好ましくは、溶媒の還流温度にて行うことができる。

【0146】

粗反応生成物からの生成物(Ib)の精製は、本出願の実施例に記載されているように行うことができる。

【0147】

化合物(Ib)に達する第2ステップのスケールアップバージョンは、本出願の実施例に記載されている。

20

【0148】

望ましくない副反応を防ぐために分子内の1個または複数の感受性基を保護することが式(Ia)または(Ib)の化合物の合成におけるいかなる段階でも必要または望ましいことがあることは当業者により理解されるであろう。式(Ia)または(Ib)の化合物の調製において使用される保護基は、従来どおりに使用することができる。例えば、Theodora W GreenおよびPeter G M Wutsによる「Protective Groups in Organic Synthesis」、第3版、(John Wiley and Sons、1999)、特に第2章、17~245ページ(「Protection for the Hydroxyl Group」)に記載されている保護基を参照されたい。

30

【0149】

本発明の式(Ia)または(Ib)の化合物の合成において使用される出発化合物は、前ページに例示されているように、市販されているか、本出願の実施例に記載されているように調製することができるかのどちらかである。

【0150】

本明細書で定義されているような新規中間体、すべての薬学的に許容できるそれらの塩および錯体ならびに式(Ia)または(Ib)の化合物について本明細書で定義されているような薬学的に許容できるそれらの塩のすべての溶媒和物および錯体も、本発明の範囲内にある。

40

【0151】

実施例および調製

本発明の別の実施形態において、式(Ia)または(Ib)の化合物を製造するためのプロセス、および以下の通りのステップを含むプロセスに関連する説明が提供される。

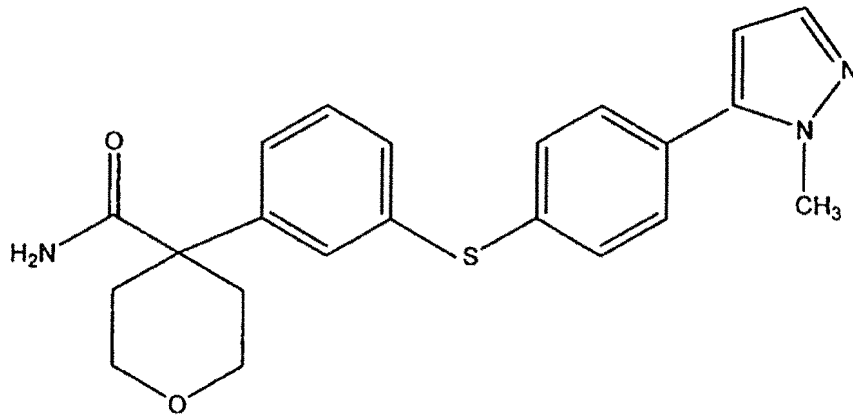
【実施例】

【0152】

(実施例1)

【0153】

【化9】



10

4 - (3 - { [4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル] チオ } フェニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド

ステップ1：4 - (3 - プロモフェニル) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミドの調製

EP108114に記載されている手順により製造した4 - (3 - プロモフェニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル (1 . 0 5 k g , 3 . 9 5 m o l) を、
約40時間にわたって室温にて98% H₂SO₄ (3 . 0 0 L) 中で攪拌した。次いで、
混合物を氷の上に注ぎ、極めて細かい懸濁液を濾過し、洗浄液のpHが中性になるまでH₂Oで徹底的に洗浄した。白色の固体をヘキサンで洗浄し、次いで、35~40にて真
空中で乾燥すると、純度99.9%で生成物1119g (収率99.8%) が得られた。
LC/MS：10分かけて5%~100% CH₃CN : H₂O ~ 0.01% TFAグラジ
エント：4.68分。 (M + H) ⁺。 ¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆)

20

ppm 7.50~7.49 (m , 1 H) , 7.43~7.40 (m , 1 H) , 7.36~7.30 (m , 1 H) , 7.27 (d , J = 7.92 H z , 1 H) 7.06 (s , 1 H) , 5.00 (b r s , 1 H) 3.71 (d t , J = 11.7 , 3.7 H z , 2 H) , 3.42 (t , J = 10.7 H z , 2 H) , 2.38 (d , J = 13.6 H z , 2 H) , 1.75 (t d , J = 12.2 , 4.3 H z , 2 H) 。

30

【0154】

ステップ2：4 - (3 - (トリイソプロピルシリルチオ) フェニル) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミドの調製

代替法1

ステップ1で調製した4 - (3 - プロモフェニル) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド (3 0 0 g , 1 . 0 6 m o l) 、 ナトリウム tert - ブトキシド (1 2 2 g , 1 . 2 7 m o l) 、 Pd (O A c) ₂ (4 . 7 4 g 0 . 0 2 1 1 m o l) およびDIPEF (1 , 1 - ビス (ジイソプロピルホスフィノ) フェロセン) (1 0 . 6 g , 0 . 0 2 5 3 m o l) を、排気してN₂を3回満たしたフラスコに入れた。無水ジオキサン (2 . 3 L) を加え、混合物を1時間にわたって室温にて攪拌した。混合物にトリイソプロピルシリルチオール (2 2 1 g , 1 . 1 6 m o l) を加え、得られた混合物を加熱還流した。還流を1時間後に止め、混合物を室温まで冷却した。次いで、混合物を酢酸エチル (7 L) に注加し、次いで、H₂O (2 × 4 L) および食塩水 (2 L) で洗浄した。合わせた水性洗浄液を酢酸エチル (3 L) で逆抽出し、次いで、H₂O (2 × 2 L) および食塩水 (1 L) で洗浄した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮乾固した。酢酸エチル (0 . 5 L) を固体に加え、混合物を回転蒸発器上で攪拌すると、細かい懸濁液が得られた。次いで、ヘキサン (1 . 5 L) を加え、懸濁液を1時間にわたって放置した。固体を濾過し、1 : 1 酢酸エチル - ヘキサン (1 L) 、次いで、ヘキサンで洗浄した。得られた褐色の固体を真空中で乾燥すると、純度99%で生成物334g (収率8

40

50

0%) が得られた。第2クローブを濾液から取得し、前のように洗浄して乾燥すると、84%の総収率で追加の15gの生成物が得られた。LC/MS: 10分かけて5%~100% CH₃CN: H₂O ~ 0.01% TFA グラジエント: 9.35分。394.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7.52~7.51 (m, 1H) 7.42~7.39 (m, 1H)、7.22~7.21 (m, 2H)、5.35 (brs, 1H)、5.13 (brs, 1H) 3.78~3.75 (m, 4H) 2.36~2.32 (m, 2H)、2.06~2.00 (m, 2H)、1.27~1.16 (m, 3H)、1.05 (d, J = 7.25 Hz, 18H)。

【0155】

ステップ2: 4-(3-(トリイソプロピルシリルチオ)フェニル)-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミドの調製

10

代替法2

三口フラスコ(オーバーヘッドスターラー、窒素インレット、セラムキャップ)に窒素をパージする。ステップ1で調製した4-(3-ブロモフェニル)-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド(10g、0.03519mol)を加える。ナトリウムt-ブトキシド(4.1g、0.04223mol)を加える。無水トルエンを加える。トルエンはできる限り乾燥していなければならない、KFによる水0.01%未満で十分である。攪拌を開始する。反応混合物を4回の真空/窒素パージサイクルでパージし、各サイクルについて30秒にわたって60 torr真空を維持する。酸素が容器中に導入されないようにしながらチオール(9.1g、0.04223mol)を加える。75 まで加熱する。PdCl₂(ジフェニル-ホスフィノフェロセン)(0.258g、0.00035mol)を加える。最低限1時間にわたって加熱還流(反応温度約107)を続ける。混合物は、30分以内に還流に達しなければならない。

20

【0156】

反応混合物を25 まで冷却する。酢酸エチル(300mL、30mL/g)を加え、30分にわたって得られた懸濁液を攪拌する。セライト(30g)に通して懸濁液を濾過する。すすぎ用の酢酸エチルでセライトをすすぎ(100mL、すすぐべき生成物の)、濾液を合わせる。濾液体積の80%が除去されるまで30 にて70 torrの真空蒸留を介して濾液を濃縮する。5分かけてスラリーに結晶化のためのヘキサン(200mL、結晶化すべき生成物1g当たり20mL)を加える。攪拌し、混合物を5 まで冷却する。最低限1時間にわたって混合物を5 に維持する。濾過により生成物を単離する。ケーキをヘキサン(100mL、すすぐべき生成物の)ですすぐ。5%以下のLODまでフィルター上でケーキを乾燥する。1.5%以下のLODまで真空下で45~50 にて固体を乾燥する。収量12グラム(収率85%)。

30

【0157】

上記で示されているどのmL/g量も、プロモカルボキサミドのグラム数を指す。

【0158】

ステップ3: 5-(4-ブロモフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾールの調製

代替法1

4-ブロモアセトフェノン(10.60g、53.25mmol)およびN,N'-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(2.5当量)のN,N'-ジメチルホルムアミド(15mL)溶液を3時間にわたってセ氏125度にて加熱した。暗赤色の溶液を室温まで冷却した。揮発成分を回転蒸発により除去すると、赤色の粘稠な油が得られた。この物質に、無水N,N'-ジメチルホルムアミド(15mL)およびメチルヒドラジン(7.6g、160mmol、3当量)を加えた。混合物を1時間にわたって室温にて攪拌し、次いで、4時間にわたってセ氏75度にて加熱した。揮発成分を回転蒸発により除去し、粗残渣を少量の塩化メチレンに取った。この赤色の溶液を、シリカゲルのカートリッジに適用した。カートリッジを、それぞれ酢酸エチルとヘキサンの20:80混合物で溶出した。適切な分画を合わせ、濃縮すると、白色の固体12.5gが生成した。

40

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 3.87~3.95 (

50

m, J = 2.22 Hz, 3H) 6.29 ~ 6.36 (m, 1H) 7.31 (dd, J = 8.36 Hz, 2H) 7.52 ~ 7.56 (m, 1H) 7.62 (dd, J = 2.05 Hz, 2H)。

【0159】

ステップ3: 5-(4-プロモフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾールの調製
代替法2

4-プロモアセトフェノン(20.0g; 0.10mol)およびN,N'-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(28.5mL; 0.20mol)をDMF(12mL)中で混ぜ合わせ、4時間にわたって110℃まで加熱した。反応中に発生するメタノールおよび水を蒸留した(6.2mL)。混合物を25℃まで冷却した。メチルト-ブチルエーテル(100mL)およびメチルヒドラジン(21.2mL; 0.40mol)を加え、混合物を一夜にわたって攪拌した。反応混合物を1M塩化アンモニウム水溶液(3×40mL)および水(40mL)で洗浄した。有機相を、Dean-Stark装置を用いる共沸蒸留により乾燥した。蒸留の代替法として、溶液を、無水硫酸マグネシウムカートリッジに通して乾燥した。溶液を、シリカゲルカートリッジ(60g)に通して濾過した。生成物をメチルト-ブチルエーテルでカートリッジから洗い流した。生成物を含有する(1つまたは複数の)分画を合わせ、蒸留により約70mLまで濃縮した。ヘプタン(120mL)を加え、蒸留を、ポット温度が98.4℃に達するまで続けた。蒸留物約100mLを集めた。混合物を40℃まで冷却した。混合物に接種し、結晶化を開始させながら温度を30分にわたって40℃に維持した。混合物を90分かけて0℃までゆっくりと冷やした。混合物を30分にわたって0℃に保った。混合物を濾過し、固体を冷やした(0℃)ヘプタンで洗浄した(3×)。固体をフィルター上で乾燥した。クリーム色の結晶性の固体(16.3g; 収率68%)が得られた。

【0160】

表題化合物のNMRデータは、代替法1の通りである。

【0161】

ステップ4: 4-(3-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]チオ}フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミドの調製

5%水を含むiPrOH(15mL)中の5-(4-プロモフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール(0.50g, 2.10mmol)、4-{3-[(トリイソプロピルシリル)チオ]フェニル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド(0.83g, 2.10mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(243mg, 0.10当量)、ビス[(2-ジフェニル-ホスフィノ)]フェニルエーテル(113mg, 0.10当量)、およびTHF中1.0Mカリウムtert-ブトキシド(6.3mmol, 3当量)の混合物を、窒素雰囲気中でセ氏90度にて4時間にわたって加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、1N HCl 7mLを加えた。生成物を、水(30mL)の添加により沈殿させた。沈殿を吸引濾過により集め、水(2×20mL)および冷エチルエーテル(4×20mL)で洗浄した。黄褐色の固体を、1%メタノールを含む少量の塩化メチレンに溶かし、シリカゲルの140gカートリッジに適用した。カートリッジを、アセトン:ヘキサングラジエントで溶出した。適切な分画を濃縮し、メタノールと共にトリチュレートすると、生成物として白色の固体(710mg)が生成した。1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.75~1.84(m, 3H) 2.40(d, J = 13.54 Hz, 3H) 3.43~3.51(m, 1H) 3.72(d, J = 11.34 Hz, 3H) 3.84(s, 3H) 6.40(d, J = 1.46 Hz, 1H) 7.02(s, 1H) 7.22~7.30(m, 2H) 7.34(d, J = 8.05 Hz, 1H) 7.38~7.43(m, 2H) 7.45~7.52(m, 3H)。HRMS計算値 M+H: 394.1589、実測値 394.1630。

【0162】

ステップ4: 4-(3-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]チオ}フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミドの調製

ル]チオ]フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミドの調製-スケールアップ代替法

4 - { 3 - [(トリイソプロピルシリル) チオ] フェニル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド (200 g、0.51 mol)、5 - (4 - プロモフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール (126 g、0.53 mol)、および 2 - メチルテトラヒドロフラン (2,000 mL、tips カルボキサミド 1 g 当たり 10 mL) を、反応器中に入れ、60 まで加熱しながら窒素をスパージした。ナトリウムメトキシド (244.0 mL、1.07 mol、メタノール溶液 25% w/w 中のナトリウムメトキシドとして添加) を反応器に加え、スパージングをさらに 30 分にわたって続けた。PdCl₂DPPF (3.7 g、0.005 mol) を反応器に加え、混合物を 70 まで加熱した。tips カルボキサミドの量が出発量の 1% 未満になったらすぐに、混合物を 0 まで冷却した。混合物を 1 時間にわたって 0 に保った。混合物を濾過し、固体を 2 - メチルテトラヒドロフラン (3 × 2.5 mL / g) で洗浄した。固体をフィルター上で乾燥した。固体を清浄な反応器に戻し、20 にて 2 時間にわたって水 (2,000 mL、10 mL / g) と共にトリチュレートした。混合物を濾過し、固体を水 (2,000 mL、2 × 5 mL / g) で洗浄した。固体をフィルター上で乾燥した。固体を、Si - チオール (90.0 g、0.5 g / g) および THF (約 12.8 L、70 mL / g) と共に清浄な反応器に戻した。混合物を 60 ~ 65 まで加熱し、2 時間にわたって保った。混合物を 25 まで冷却し、濾過した。Si - チオールを THF (約 0.9 L、5 mL / g) で洗浄した。溶液を、10 mL / g の濃度まで蒸留した。混合物を 25 まで冷却し、ヘキサン (422.5 mL、5 mL / g) を加えた。混合物を濾過し、固体をヘキサン (4.22.5 mL、5 mL / g) で洗浄した。固体を 70 にて真空オープン中で乾燥した。

10

【 0 1 6 3 】

2 - メチルテトラヒドロフランおよび水について、mL / g は、tips カルボキサミドのグラム数を指す。Si - チオール、テトラヒドロフランおよびヘキサンについて、mL / g は、表題化合物のグラム数を指す。

20

【 0 1 6 4 】

ステップ 5 : 4 - (3 - { [4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル] チオ] フェニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミドの精製

ステップ 4、スケールアップバージョンから得られた粗表題化合物 (181.0 g、1.0 当量) を、Si - チオール (表題化合物 1 g 当たり 0.5 g) および THF (表題化合物 1 g 当たり 7.5 mL) と共に清浄な反応器に戻した。混合物を 60 ~ 65 まで加熱し、一夜にわたって保った。混合物を 25 まで冷却し、濾過した。Si - チオールを THF (表題化合物 1 g 当たり 5 mL) で洗浄した。溶液を、10 mL / g の濃度まで蒸留した。生成物は、蒸留中に反応器壁上で固まることがある。混合物を 25 まで冷却した。ヘキサン (表題化合物 1 g 当たり 5 mL) を加え、混合物を 30 分にわたって保った。混合物を濾過し、固体をフィルター上で乾燥した。反応器をメタノールですすぎ、残留 THF を除去した。固体をメタノール (表題化合物 1 g 当たり 20 mL) と共に反応器に戻した。混合物を加熱還流し、一夜にわたって保った。混合物を 20 まで冷却し、2 時間にわたって保った。混合物を濾過した。固体を 70 にて真空オープン中で乾燥した。精製された表題化合物 162 g が得られた (収率 85%)。表題化合物の NMR データは、ステップ 4 の通りである。

30

40

【 0 1 6 5 】

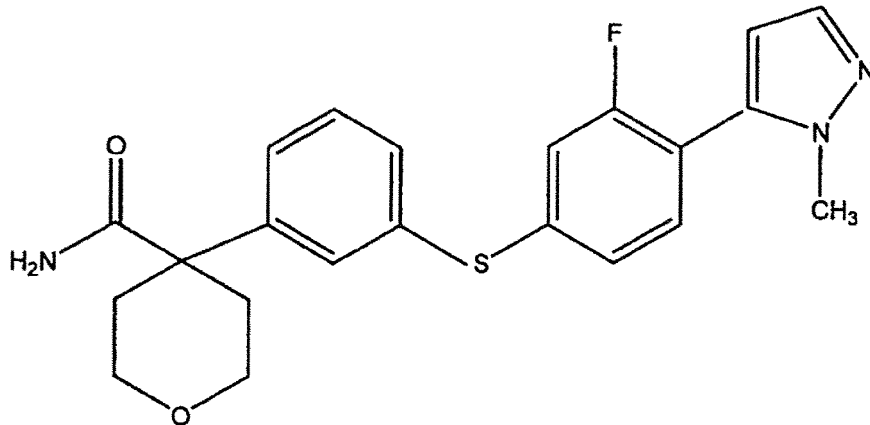
上記で示されているどの mL / g 量も、粗表題化合物のグラム数を指す。

【 0 1 6 6 】

(実施例 2)

【 0 1 6 7 】

【化10】



10

4 - (3 - { [3 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル] チオ } フェニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド

ステップ1：4 - { 3 - [(4 - アセチル - 3 - フルオロフェニル) チオ] フェニル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミドの調製

2, 4 - ジフルオロアセトフェノン (0.40 g, 2.54 mmol)、4 - { 3 - [(トリイソプロピルシリル) チオ] フェニル } - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド (1.0 g, 2.54 mmol)、フッ化テトラブチルアンモニウム (0.66 g, 2.54 mmol)、およびカリウム tert - ブトキシド (THF 中 1.0 M、2.54 ml, 2.54 mmol) を、無水トルエン (10 ml) に加えた。混合物をセ氏 90 度まで温め、4 時間にわたって攪拌した。室温まで冷却した後、酢酸エチル (100 ml) を、1.0 N HCl (6 ml) と一緒に加えた。次いで、混合物を 30 分にわたって攪拌し、ベージュ色の沈殿を吸引濾過により集めた。粗生成物を、塩化メチレンとアセトンの 70 : 30 混合物で溶出するシリカゲル上でさらに精製した。適切な分画を濃縮し、淡褐色の固体 (0.61 g, 64%) とした。

20

【0168】

ステップ2：4 - (3 - { [3 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル] チオ } フェニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミドの調製

30

4 - { 3 - [(4 - アセチル - 3 - フルオロフェニル) チオ] フェニル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキサミド (650 mg, 1.74 mmol) を、無水 N, N' - ジメチルホルムアミド (5 ml) に加えた。次いで、N, N' - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (1.03 g, 8.7 mmol, 5.0 当量) を加え、溶液を 4 時間にわたってセ氏 100 度にて加熱した。揮発成分を減圧下で蒸発させ、赤色の残渣を無水 N, N' - ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶かした。この溶液をセ氏 0 度まで冷却し、メチルヒドラジン (2 ml) を加えた。溶液を 1 時間にわたってセ氏 0 度にて、次いで、10 時間にわたって室温にて攪拌した。揮発成分を回転蒸発により除去した。粘稠な油状残渣を少量の塩化メチレンに溶かし、シリカゲルのカートリッジに適用した。カートリッジを塩化メチレンとアセトンの 7 : 3 の比から塩化メチレンとアセトンの 2 : 8 の比まで移行するグラジエントを用いて溶出した。適切な分画を濃縮し、メタノールと共にトリチュレートすると、白色の固体 (329 mg, 46%) が生成した。1H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 1.77 ~ 1.86 (m, 2 H) 2.4 (s, 2 H) 3.48 (s, 1 H) 3.61 (s, 1 H) 3.69 ~ 3.76 (m, 5 H) 6.37 (s, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 7.10 (d, J = 8.42 Hz, 1 H) 7.14 (d, J = 10.98 Hz, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.40 (d, J = 3.29 Hz, 1 H) 7.42 ~ 7.50 (m, 4 H) 7.53 (s, 1 H)。HRMS 計算値 M + H : 412.1495、実測値 412.1555。

40

50

【0169】

(実施例3)

蛍光強度5-L O酵素アッセイ

4-(3-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]チオ}フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド(以下に記載されているものと同じの試験条件における $IC_{50} = 867 \text{ nM}$)などの参考文献中に含まれている以前の化合物は、同様の効力で組み換えヒト5-L O酵素を阻害することが観察されている。この酵素アッセイは、アラキドン酸依存性反応における5-L Oによる非蛍光性化合物2',7'-ジクロロジヒドロフルオレセインジアセテート(H2DCFDA)の蛍光性2',7'-ジクロロフルオロセインへの酸化に基づいている。基質H2DCFDAのアセテート基のエステル開裂は、酸化に先立って起こらなければならない。これは、組み換えヒト5-L Oの粗細胞ライセート調製物を使用することにより行われる。酵素アッセイ(40L)は、50mM Tris(pH7.5)、2mM $CaCl_2$ 、2mM EDTA、3 μ Mアラキドン酸(Nu-Chek Prep; #S-1133)、10 μ M ATP、10 μ M H2DCFDA(Invitrogen; #D399)、阻害薬(様々な濃度)および組み換えヒト5-L O酵素(ウェル当たり粗ライセート1.25 μ L)を含有していた。

10

【0170】

阻害薬(DMSOに溶かした)を、1 μ Lにて384ウェルのアッセイプレート(Corning #3654)中にプレートし、続いて、5-L O酵素およびH2DCFDAを含有する溶液20 μ Lを添加した。酵素およびH2DCFDAは、アッセイプレートへの添加に先立って、色素のアセテート基開裂の時間を見越して5分にわたってプレインキュベートした。阻害薬と酵素/色素ミックスの10分のプレインキュベーション後、アッセイを、アラキドン酸およびATPを含有する基質溶液の添加により開始させた。酵素反応は、室温にて20分にわたって実行し、アセトニトリル40 μ Lの添加により終了させた。アッセイプレートを、標準的な蛍光用波長を用いるプレートリーダー中で読み取った。阻害薬の IC_{50} は、3倍段階希釈について2回ずつの7種の阻害薬濃度を用いる4-パラメーターフィットを用いて計算した。各プレート上の対照は、阻害薬を包含せず(0パーセント効果)、25 μ M 4-(3-(4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニルチオ)フェニル)-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミドを包含していた(100パーセント効果)。試験した最高の阻害薬濃度は、典型的には、25 μ Mであった。アッセイにおける最終DMSO濃度は、2.5%であった。

20

30

【0171】

【表1】

化合物	IC_{50}
(Ia)	204 nM
(Ib)	229 nM

40

【0172】

(実施例4)

嘔吐評価

以前の化合物は、喘息などの疾患または炎症性障害のための5-リボキシゲナーゼ酵素の治療的阻害について予想されるものと同様の暴露で経口投与後にヒトにおいて悪心およ

50

び嘔吐を生じると報告されている。これらの化合物の投与後のこれらの胃腸症状の発生は、それらの臨床的有用性を制限した。

【0173】

実験を行い、経口化合物の溶解および吸収中の局所的な胃腸の嘔吐刺激と血流を介する全身的暴露中に生じる嘔吐刺激を識別した。以前の化合物は、溶解および吸収の部位における胃腸管内の局所濃度よりはむしろ、全身的暴露を介して悪心および嘔吐を生じることが判明した。このことは、放出の位置を変えるか、または化合物の溶解を遅くする製剤修飾が、胃腸の副作用を軽減するのに有効ではないことを示唆した。これらの知見は、8～12kgの目的繁殖された(purpose-bred)ビーグル犬に、負荷投与量と、続いて、持続して30分～1時間かけてピーク血液レベルを達成するためのゆっくりとした注入を用い、IV注入により4-(3-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]チオ}フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミドを投与した後に観察された。より具体的には、化合物を、10ml/kgの総容積が、注入ポンプを用いる静脈内カテーテルを介して投与され、総投与量の約90%が最初の5分間で送達され、残りの投与量がその後の25分をかけて投与される濃度までリン酸緩衝溶液中で希釈した。経口送達で見られる全身的薬物動態プロファイルに近い暴露をもたらすための同様の送達方法は、同様の結果を与えることが予測される。より迅速な投与方法および得られる高い血漿濃度は、有用な化合物と有用でない化合物を区別することが予測されない。例えば、IVボラス投与は、GI管からの吸収後に、許容できるピーク血漿濃度および治療効力を有するであろう化合物について達成されるよりも高いピーク血漿濃度および全身的胃腸効果をもたらすことがある。

【0174】

化合物の投与中および投与後、いかなる望ましくない臨床効果についても、とりわけ、嘔吐または胃腸障害の他の徴候についてイヌを観察した。定期的な血清および血漿サンプルを最初の6時間の間に取得し、5-リポキシゲナーゼ酵素の全身的阻害ならびに化合物の暴露レベルを記録した。胃腸管におけるいかなる局所的な溶解も吸収もない以前の化合物での嘔吐の存在は、同様の望ましくない効果を有さず、喘息などの炎症性疾患の療法において有用性が増すであろう新たな化合物を同定する機会を提供した。一研究において、4-(3-(4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニルチオ)フェニル)-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミドを、10mg/kg、30mg/kgおよび60mg/kgにて静脈内に、ならびに経口経路により1kg当たり30mgを投与した。嘔吐は、すべてのイヌにおいて観察され、重症度の頻度は、投与量と共に増加した。対照的に、別の研究において、4-(3-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]チオ}フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミドを、嘔吐が観察されずに5-LO酵素を100%阻害する暴露をもたらす5mg/kg IVの投与量にて投与した。1kg当たり10mgおよび1kg当たり100mgの投与量にて経口経路による4-(3-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]チオ}フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミドの他の投与は、1kg当たり100mgにて1頭のイヌでのみ嘔吐をもたらした。別の実験において、4-(3-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]チオ}フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミドを、1kg当たり100mg、1kg当たり300mg、および1kg当たり600mgの投与量にて経口的に投与し、嘔吐は、1kg当たり100mgにて2頭のイヌと、1kg当たり300mgにて1頭のイヌでのみ観察された。1kg当たり600mgにて嘔吐は観察されなかった。

【0175】

イヌからのこれらのデータは、4-(3-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]チオ}フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミドの有効レベルが、嘔吐の有意な発生なしに、5-リポキシゲナーゼの阻害により測定されるようにヒトにおいて達成することができることを示唆している。

【0176】

この改善された副作用プロファイルは、臨床試験においてヒト対象の30%において悪心または嘔吐を引き起こす4-(3-(4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニルチオ)フェニル)-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミドを上回る進歩を表している。4-(3-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]チオ}フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミドによるイヌにおける嘔吐の有意な減少は、ヒトにおける悪心または嘔吐の減少または除去に形が変わるであろうことが予測される。

【0177】

(実施例5)

ヒト全血からのエイコサノイド産生：

4-(3-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]チオ}フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド(以下に記載されているものと同じの試験条件において $IC_{50} = 261 \text{ nM}$)などの参考文献中に含まれている以前の化合物は、同様の効力でヒト全血における LTB_4 のイオノフォア誘発性産生を阻害することが観察されている。この分野における確立した見解によれば、このデータは、ヒト全血において標的(5-LO)を阻害する化合物の能力を示している。ヒト全血を、10mlのヘパリン処理した管(Vacutainer管; Becton Dickinson、Franklin Lakes、NJ)に健常な、または喘息のヒトドナーから集めた。集めた血液をプールし、80 μ lを、Multi-Drop(商標)384ウェルディスペンサー(Titertek、Huntsville、Alabama)を用いて384ウェルポリプロピレンプレートの各ウェルに分注した。様々な濃度の化合物をDMSOに溶かし、次いで、2 μ l/ウェルを、PlateMate Plus(商標)自動ピペティングステーション(Matrix Technologies、Hudson、NH)を用いて血液に添加した。化合物を、10分にわたって室温にて血液と共にプレインキュベートし、続いて、60%エタノールに溶かした40 μ lカルシウムイオノフォア(A23187、Sigma Chemical Co、St. Louis、MO、Cat.#C-7522)および30 μ lアラキドン酸(S-1133、NU-Chek PREP、Inc.、Elysian、MN、Cat.#S-1133)で刺激した。浅い水浴中で37 $^{\circ}$ Cにて15分のインキュベーション後、血液を4 $^{\circ}$ Cにて10分にわたって800gにて遠心分離し、上清を集め、ロイコトリエンおよびプロスタグランジンレベルを製造者の説明書(Cayman Chemical Company、Ann Arbor、MI)に従ってELISAにより測定した。アッセイは、2.5%DMSOの最終濃度にて行った。このアッセイの結果を以下の通り示す。

【0178】

【表2】

HWB/ LTB_4 ：ヒト全血からのイオノフォア誘発性 LTB_4

化合物	IC_{50}	IC_{80}	IC_{90}
(Ia)	152 nM	357 nM	1310 nM
(Ib)	135 nM	397 nM	716 nM

【0179】

(実施例6)

ラット空気嚢におけるカラギーナン誘発性エイコサノイド産生：

4-(3-{[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]チオ}フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド(以下に記載されているものと同じの試験条件において3mpk=対照の20%)などの参考文献中に含まれている以前の化合物は、同様の効力でラット空気嚢におけるロイコトリエンのカラギーナン誘発

10

20

30

40

50

性産生を阻害することが観察されている。この分野における確立した見解によれば、このデータは、*in vivo*で標的(5-LO)を阻害する化合物の能力を示している。結果の正確な解釈のために、対照の%が低ければ低いほど試験化合物の活性が高いことに留意されたい。雄性Lewisラット(175~200g)、Charles River Laboratories、Wilmington、MA)をこの研究で使用した。空気嚢を、背部の肩甲骨内(intrascapular)領域中に無菌空気20mlを皮下注入することにより作成した。嚢を1日にわたって発達させた。動物(1群当たり6匹)を、薬物投与に先立つ16~24時間にわたって水を自由に与えながら絶食させた。薬物またはビヒクルは、嚢中への食塩水に溶かしたカラギーナン(FMC BioPolymer、Philadelphia、PA、Cat.#GP209-NF)の1%懸濁液2mlの注射1時間前に強制経口投与した。カラギーナン注射後3時間目に、食塩水中50µg/mlカルシウムイオノフォア(A23187、Sigma Chemical Co、St.Louis、M、Cat.#C-7522)1mlを嚢内に注射し、嚢液を洗浄により10分後に集めた。液体を4にて10分にわたって3500rpmにて遠心分離し、上清を分析のために集めた。ロイコトリエンレベルを製造者の説明書(Cayman Chemical Company、Ann Arbor、MI)に従ってELISAにより定量化した。

【0180】

【表3】

投与量mg/kg	(Ia) 対照の%	(Ib) 対照の%
ビヒクル	100	100
1	25.74	20.24
3	0	5.23
10	0	2.30

【0181】

本明細書で提供される実施例は、例示的に過ぎず、限定的な意味に解釈されるべきではないことを理解されたい。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 309/06	(2006.01)	C 0 7 D 309/06	

(72)発明者 マシュー ジェイ . グラネット
 アメリカ合衆国 6 3 0 1 7 ミゾーリ州 チェスターフィールド市 チェスターフィールド・パークウェイ・ウェスト 7 0 0 ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内

(72)発明者 トッド マイケル マダックス
 アメリカ合衆国 6 3 0 1 7 ミゾーリ州 チェスターフィールド市 チェスターフィールド・パークウェイ・ウェスト 7 0 0 ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内

(72)発明者 ジェイミ エル . マスファレール
 アメリカ合衆国 6 3 0 1 7 ミゾーリ州 チェスターフィールド市 チェスターフィールド・パークウェイ・ウェスト 7 0 0 ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内

審査官 中西 聡

(56)参考文献 特開平 1 1 - 5 0 7 3 2 2 (J P , A)
 特開 2 0 0 0 - 0 8 0 0 3 7 (J P , A)
 特開 2 0 0 0 - 1 9 1 6 5 4 (J P , A)
 特開 2 0 0 1 - 1 0 0 6 8 2 (J P , A)
 特開 2 0 0 1 - 1 0 0 6 8 6 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)

C07D 309/00-315/00,401/00-421/14
 A61K 31/33-31/80,45/00-45/08
 A61P 1/00-43/00
 REGISTRY (STN)
 CAplus (STN)
 MARPAT (STN)