

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和1年9月26日(2019.9.26)

【公表番号】特表2018-531982(P2018-531982A)

【公表日】平成30年11月1日(2018.11.1)

【年通号数】公開・登録公報2018-042

【出願番号】特願2018-522556(P2018-522556)

【国際特許分類】

C 07 D 471/04 (2006.01)

A 61 P 11/00 (2006.01)

A 61 P 11/06 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 K 31/5377 (2006.01)

A 61 K 31/4188 (2006.01)

【F I】

C 07 D 471/04 107K

C 07 D 471/04 C S P

A 61 P 11/00

A 61 P 11/06

A 61 P 43/00 111

A 61 K 31/5377

A 61 K 31/4188

【手続補正書】

【提出日】令和1年8月15日(2019.8.15)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

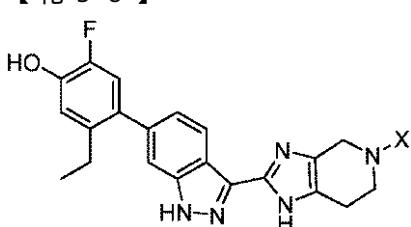
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物：

【化58】

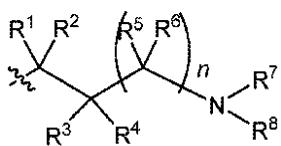


(I)

(式中、

Xは、式(II)の基：

【化59】



(II)

であり、

n は 0 または 1 であり；

R^1 は、水素または C_{1-3} アルキルであり；

R^2 は、水素または C_{1-3} アルキルであり；

R^3 は、水素または C_{1-3} アルキルであるか；

または R^2 および R^3 は、一体となって、 C_{2-4} アルキレンを形成するか；

または n が 1 であるとき、 R^3 は、水素、 $-OH$ 、 $-OCH_{1-3}$ アルキル、ハロ、 $-C(O)OC_{1-3}$ アルキルおよび C_{1-3} アルキルから選択され、ここで、 C_{1-3} アルキルは、 $-OH$ で必要に応じて置換され；

R^4 は、水素または C_{1-3} アルキルであり；

R^5 は、水素、 C_{1-3} アルキル、 $-C(O)OC_{1-3}$ アルキルおよびフェニルから選択されるか；

または n が 1 であるとき、 R^2 および R^5 は、一体となって、 C_{1-3} アルキレンを形成し；

R^6 は、水素または C_{1-3} アルキルであり；

R^7 は、水素または C_{1-3} アルキルであるか；

あるいは n が 0 であるとき、 R^2 および R^7 は、一体となって、 C_{1-3} アルキレンを形成するか、または R^4 および R^7 は、一体となって、 C_{2-4} アルキレンまたは C_1 アルキレン $-O-C_2$ アルキレンを形成するか；

あるいは n が 1 であるとき、 R^2 および R^7 は、一体となって、 C_{1-3} アルキルまたは R^x で必要に応じて置換される C_2 アルキレンを形成するか、または R^4 および R^7 は、一体となって、 C_{1-3} アルキレンまたは $-O-C_2$ アルキレンを形成し；

R^8 は、

(a) 水素、

(b) $-CN$ 、フェニルまたは C_{3-6} シクロアルキルで必要に応じて置換されるメチル；

(c) C_{2-6} アルキル（ここで、 C_{2-6} アルキルは、 $-OH$ 、 $-OCH_{1-3}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-SC_{1-3}$ アルキル、フェニル、 C_{3-6} シクロアルキル、ハロから選択される 1 つまたは 2 つの置換基で必要に応じて置換され、そして、必要に応じてさらに、单一の炭素原子上の 2 つの置換基が一体となって C_{2-3} アルキレンを形成する）；

(d) C_{3-6} シクロアルキル（ここで、 C_{3-6} シクロアルキルは、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OCH_{1-3}$ アルキルまたは C_{1-3} アルキルで必要に応じて置換され、ここで、 C_{1-3} アルキルは、 $-OCH_{1-3}$ アルキルまたは 1 つもしくは 2 つのハロで必要に応じて置換される）、

(e) オキセタニル、

(f) テトラヒドロピラニル、

(g) テトラヒドロチオフェニル 1,1-ジオキシド、および

(h) フェニル

から選択されるか、

または R^7 および R^8 は、一体となって、 C_{3-5} アルキレンまたは C_2 アルキレン $-O-C_2$ アルキレンを形成し；ここで、 C_{3-5} アルキレンは、1 つまたは 2 つの R^x で必要に応じて置換され；

R^x は、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OCH_{1-3}$ アルキル、ハロ、フェニル、および $-OCH_{1-3}$

アルキルまたは -OH で必要に応じて置換される C₁ - C₃ アルキルから選択されるか、または

2つの置換基 R^{\times} は、一体となって、 $C_{1\sim 5}$ アルキレンまたは $-CH_2OCH_2-$ を形成するか、

または n が 1 であり、 R^2 および R^7 が一体となって C_2 アルキレンを形成するとき、 R^4 および C_2 アルキレン上の置換基 R^x は、 一体となって、 C_2 アルキレンを形成するが

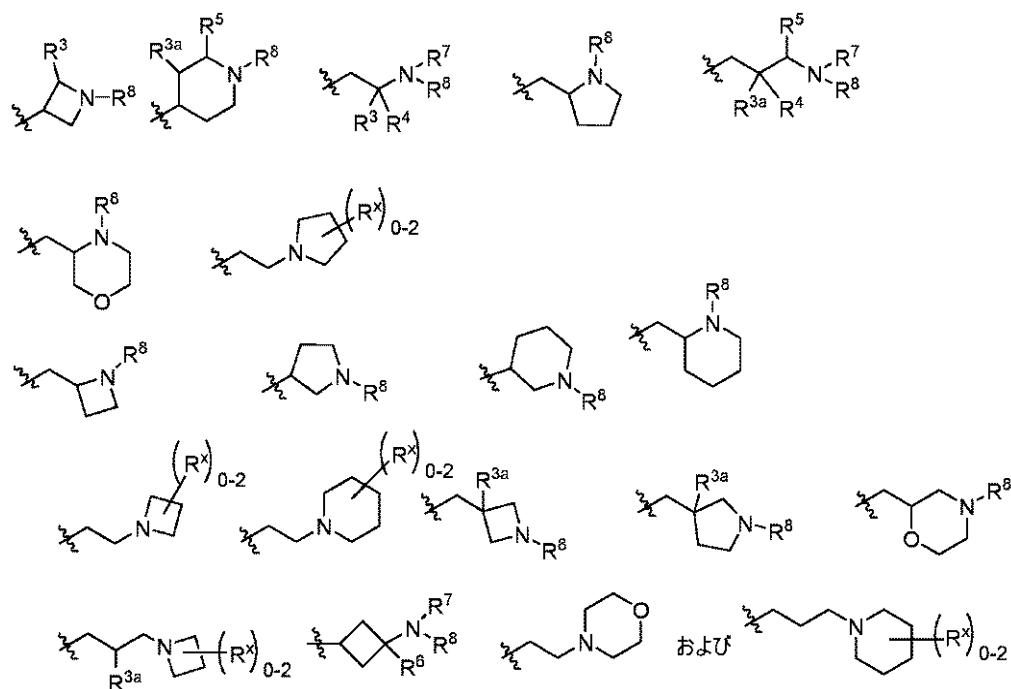
但し、同じ炭素原子上の2つの置換基 R^x は、両方ともがフルオロであることはなく、 R^x が、窒素原子に隣接する炭素原子に結合しているとき、 R^x は、-OHでも、-OC₁でも、アルキルでも、ハロでもない）

またはその薬学的に許容され得る塗。

【請求項2】

X が

【化 6 0】



(式中、

R^3 は、水素または C_{1-3} アルキルであり；

R^3 は、水素、-OH、-OC₁₋₃アルキル、ハロ、-C(O)OC₁₋₃アルキルおよびC₁₋₃アルキルから選択され、ここで、C₁₋₃アルキルは、-OHで必要に応じて置換され；

R^4 は、水素または C_{1-3} アルキルであり；

R^5 は、水素、 $C_{1\sim 3}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1\sim 3}$ アルキルおよびフェニルから選択され：

R^6 は、水素または $C_1 \sim 3$ アルキルであり；

R^7 は、水素または $C_1 \sim 3$ アルキルであり；

R 8 は

(a) 水素、

(b) - CN、フェニルまたはC₃ - C₆シクロアルキルで必要に応じて置換されるメチル

(c) C_{2-6} アルキル (ここで、 C_{2-6} アルキルは、-OH、-OC₁₋₃ アルキル、-CN、-SC₁₋₃ アルキル、フェニル、 C_{3-6} シクロアルキル、ハロから選択される 1 つまたは 2 つの置換基で必要に応じて置換され、そして、必要に応じてさらに、单一の炭素原子上の 2 つの置換基が一体となって C_{2-3} アルキレンを形成する)；

(d) $C_{3\text{--}6}$ シクロアルキル(ここで、 $C_{3\text{--}6}$ シクロアルキルは、-OH、-CN、-OC_{1\text{--}3} アルキルまたはC_{1\text{--}3} アルキルで必要に応じて置換され、ここで、C_{1\text{--}3} アルキルは、-OC_{1\text{--}3} アルキルまたは1つもしくは2つのハロで必要に応じて置換される)、

- (e) オキセタニル、
- (f) テトラヒドロピラニル、
- (g) テトラヒドロチオフェニル1,1-ジオキシド、および
- (h) フェニル
から選択される)

から選択される、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項3】

R^{3a} が、水素、-OH、-OC_{1\text{--}3} アルキル、ハロ、-C(O)OC_{1\text{--}3} アルキルおよびC_{1\text{--}3} アルキルから選択され；

R⁸ が、

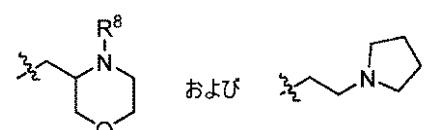
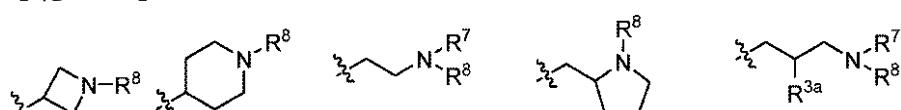
- (a) 水素、
- (b) $C_{3\text{--}6}$ シクロアルキルで必要に応じて置換されるメチル、
- (c) $C_{2\text{--}4}$ アルキル(ここで、 $C_{2\text{--}4}$ アルキルは、-OH、-OC_{1\text{--}3} アルキル、-CN、-SC_{1\text{--}3} アルキル、C_{3\text{--}4} シクロアルキルおよびハロから選択される1つの置換基で必要に応じて置換され、そして、必要に応じてさらに、単一の炭素原子上の2つの置換基が一体となってC₂ アルキレンを形成する)；
- (d) $C_{3\text{--}4}$ シクロアルキル(ここで、 $C_{3\text{--}4}$ シクロアルキルは、-OH、-CN、-OC_{1\text{--}3} アルキルまたはC_{1\text{--}3} アルキルで必要に応じて置換され、ここで、C_{1\text{--}3} アルキルは、-OC_{1\text{--}3} アルキルまたは1つもしくは2つのハロで必要に応じて置換される)、
- (e) オキセタニル、
- (f) テトラヒドロピラニル、および
- (g) テトラヒドロチオフェニル1,1-ジオキシド

から選択される、請求項2に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項4】

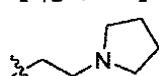
X が、

【化61】



(式中、R^{3a} は、ハロであり、

【化62】



のピロリジン環は、C_{1\text{--}3} アルキルで必要に応じて置換される)

から選択される、請求項2に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項5】

R⁸ が、

- (a) 水素、
- (b) $C_{3\text{--}6}$ シクロアルキルで必要に応じて置換されるメチル、

(c) $C_2 - 4$ アルキル(ここで、 $C_2 - 4$ アルキルは、-OH、-OC_{1 - 3} アルキル、-CN、-SC_{1 - 3} アルキル、 $C_3 - 4$ シクロアルキルおよびハロから選択される1つの置換基で必要に応じて置換され、そして、必要に応じてさらに、単一の炭素原子上の2つの置換基が一体となって C_2 アルキレンを形成する)；

(d) $C_3 - 4$ シクロアルキル(ここで、 $C_3 - 4$ シクロアルキルは、-OH、-CN、-OC_{1 - 3} アルキルまたは $C_1 - 3$ アルキルで必要に応じて置換され、ここで、 $C_1 - 3$ アルキルは、-OC_{1 - 3} アルキルまたは1つもしくは2つのハロで必要に応じて置換される)、

(e) オキセタニル、

(f) テトラヒドロピラニル、および

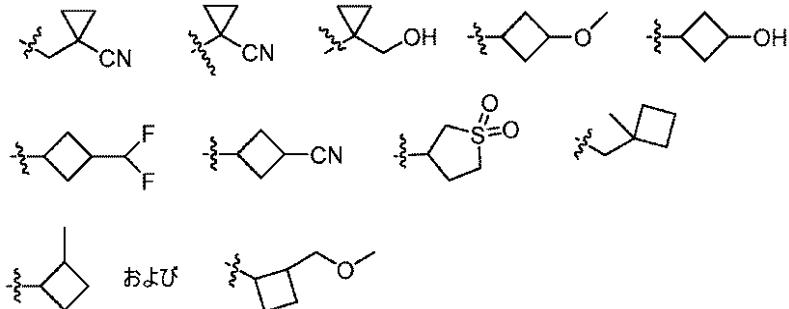
(g) テトラヒドロチオフェニル1,1-ジオキシド

から選択される、請求項4に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項6】

R^8 が、水素、-CH₃、-C₂H₅、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、-CH(CH₃)C₂H₅、-(CH₂)₂CN、-CH₂CH₂F、-CH₂イソプロピル、-CH₂シクロプロピル、-(CH₂)₂OH、(CH₂)_{2 - 3}OC₂H₅、-(CH₂)_{2 - 3}SC₂H₅、-(CH₂)₂CH(C₂H₅)SC₂H₅、テトラヒドロピラン-4-イル、

【化63】

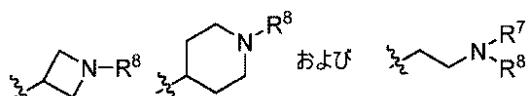


から選択される、請求項5に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項7】

X が、

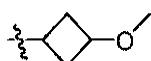
【化64】



(式中、

R^8 は、水素、メチル、 $C_2 - 4$ アルキル、 $C_3 - 4$ シクロアルキルおよび

【化65】

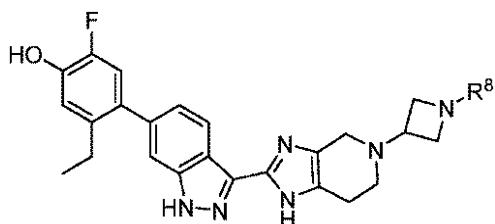


から選択される)から選択される、請求項5に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項8】

前記式(I)の化合物が、式(III)の化合物：

【化66】



(III)

(式中、R⁸は、

(a) 水素、

(b) C₃~6シクロアルキルで必要に応じて置換されるメチル、(c) C₂~4アルキル(ここで、C₂~4アルキルは、-OH、-OC₁~3アルキル、-CN、-SC₁~3アルキル、C₃~4シクロアルキルおよびハロから選択される1つの置換基で必要に応じて置換され、そして、必要に応じてさらに、単一の炭素原子上の2つの置換基が一体となってC₂アルキレンを形成する)；(d) C₃~4シクロアルキル(ここで、C₃~4シクロアルキルは、-OH、-CN、-OC₁~3アルキルまたはC₁~3アルキルで必要に応じて置換され、ここで、C₁~3アルキルは、-OC₁~3アルキルまたは1つもしくは2つのハロで必要に応じて置換される)、

(e) オキセタニル、

(f) テトラヒドロピラニル、および

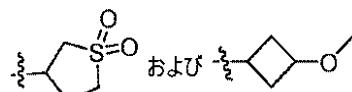
(g) テトラヒドロチオフェニル1,1-ジオキシド

から選択される)またはその薬学的に許容され得る塩である、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

R⁸が、水素、-CH₃、-C₂H₅、イソプロピル、シクロプロピル、-CH(CH₃)C₂H₅、-CH₂CN、-CH₂CH₂F、-CH₂イソプロピル、-CH₂シクロプロピル、-(CH₂)₂OH、(CH₂)₂-OCH₃、-(CH₂)₂SC₂H₅、-(CH₂)₂CH(CH₃)SC₂H₅、

【化67】



から選択される、請求項8に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

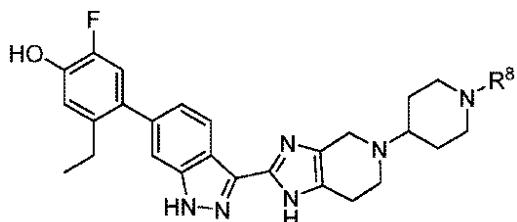
【請求項10】

R⁸が、水素、メチル、C₂~4アルキルおよびC₃シクロアルキルから選択される、請求項8に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項11】

前記式(I)の化合物が、式(IV)の化合物：

【化68】



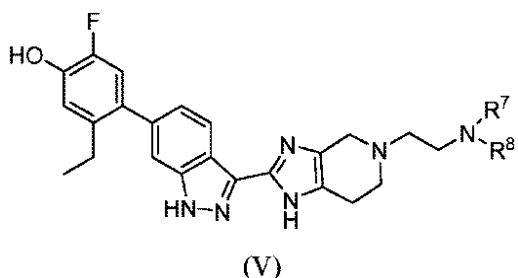
(IV)

(式中、R⁸は、水素、メチル、C₂~4アルキルおよびC₃シクロアルキルから選択される)またはその薬学的に許容され得る塩である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 1 2】

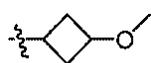
前記式 (I) の化合物が、式 (V) の化合物：

【化 6 9】



(式中、R⁷ は、水素またはC₁ - 3 アルキルであり、R⁸ は、メチル、C₂ - 4 アルキルまたは

【化 7 0】



である) またはその薬学的に許容され得る塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

前記式 (I) の化合物が、

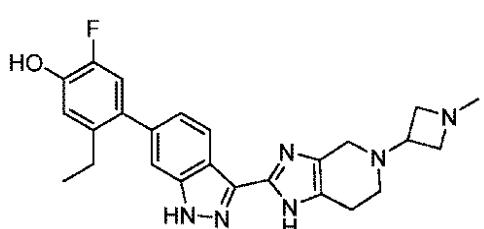
5 - エチル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (5 - (1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) フェノール、
 4 - (3 - (5 - (アゼチジン - 3 - イル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 5 - エチル - 2 - フルオロフェノール、
 5 - エチル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (5 - (1 - イソプロピルアゼチジン - 3 - イル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) フェノール、
 4 - (3 - (5 - (1 - (s e c - ブチル) アゼチジン - 3 - イル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 5 - エチル - 2 - フルオロフェノール、
 4 - (3 - (5 - (1 - シクロプロピルアゼチジン - 3 - イル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 5 - エチル - 2 - フルオロフェノール、
 5 - エチル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (5 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) フェノール、
 4 - (3 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 5 - エチル - 2 - フルオロフェノール、
 5 - エチル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (5 - (2 - ((3 - メトキシシクロブチル) アミノ) エチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) フェノール、
 5 - エチル - 4 - (3 - (5 - (2 - (エチル(メチル)アミノ) エチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 2 - フルオロフェノール、
 4 - (3 - (5 - (2 - (s e c - ブチル(メチル)アミノ) エチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 5 - エチル - 2 - フルオロフェノール、
 (S) - 5 - エチル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (5 - ((1 - メチルピロリジン - 2 -

イル)メチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 6 - イル) フェノール、
 4 - (3 - (5 - (3 - (ジメチルアミノ) - 2 - フルオロプロピル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 6 - イル) - 5 - エチル - 2 - フルオロフェノール、
 (S) - 5 - エチル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (5 - (モルホリン - 3 - イルメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 6 - イル) フェノール、
 (R) - 5 - エチル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (5 - (モルホリン - 3 - イルメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 6 - イル) フェノール、
 (S) - 5 - エチル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (5 - (2 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル) エチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 6 - イル) フェノール、
 およびそれらの薬学的に許容され得る塩から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

以下の式 :

【化 7 1】

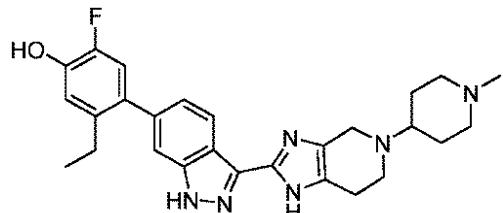


を有する、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 1 5】

以下の式 :

【化 7 2】

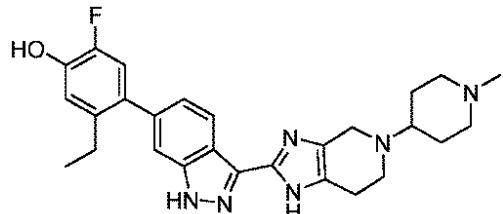


の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 1 6】

以下の式 :

【化 1 0 1】



を有する、請求項 1 5 に記載の化合物。

【請求項 1 7】

5 - エチル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (5 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 6 - イル) フェノールの結晶性水和物であって、ここで、該結晶形態

は、 6.20 ± 0.20 、 9.58 ± 0.20 、 17.53 ± 0.20 、 19.28 ± 0.20 および 21.51 ± 0.2 の2値に回折ピークを含む粉末X線回折パターンを特徴とする、結晶性水和物。

【請求項18】

前記粉末X線回折パターンが、 10.34 ± 0.20 、 11.54 ± 0.20 、 12.77 ± 0.20 、 13.01 ± 0.20 、 16.94 ± 0.20 、 20.61 ± 0.20 および 22.10 ± 0.20 から選択される2値において2つまたは2つ超のさらなる回折ピークを有することをさらに特徴とする、請求項17に記載の結晶性水和物。

【請求項19】

前記結晶形態が、ピーク位置が図1に示されているパターンのピーク位置と実質的に一致する粉末X線回折パターンを特徴とする、請求項17に記載の結晶性水和物。

【請求項20】

前記結晶形態が、約 $206\text{ }^{\circ}\text{C}$ ～約 $216\text{ }^{\circ}\text{C}$ の温度において吸熱熱流の最大値を示す、 $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{分}$ の加熱速度で記録された示差走査熱量測定トレースを特徴とする、請求項17に記載の結晶性水和物。

【請求項21】

前記結晶形態が、図2に示されている示差走査熱量測定トレースと実質的に一致する示差走査熱量測定トレースを特徴とする、請求項20に記載の結晶性水和物。

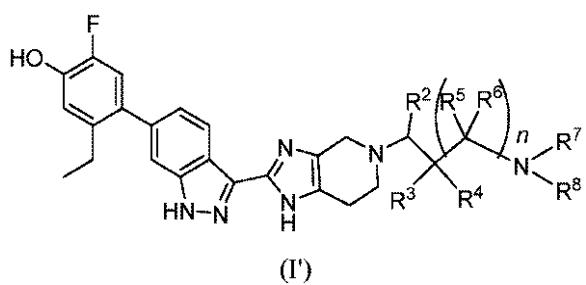
【請求項22】

請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容され得る塩、または請求項17もしくは18のいずれか1項に記載の結晶性水和物および薬学的に許容され得るキャリアを含む、薬学的組成物。

【請求項23】

式(I')の化合物：

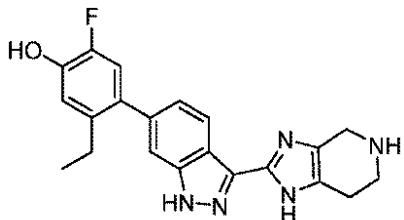
【化73】



(式中、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸およびnは、請求項1におけるのと同様に定義される)またはその薬学的に許容され得る塩を調製するプロセスであって、該プロセスは、

(a)式1の化合物：

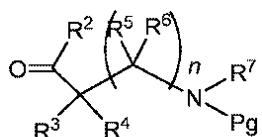
【化74】



1

を式2の化合物：

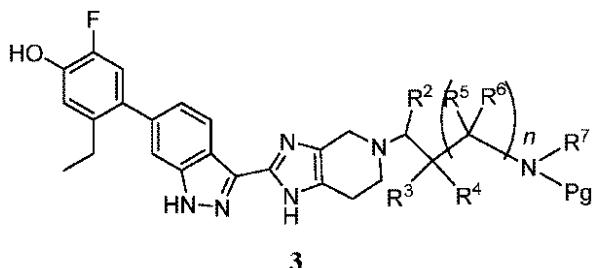
【化75】



2

(式中、Pgは、アミノ保護基である)と反応させて、式3の中間体:

【化76】

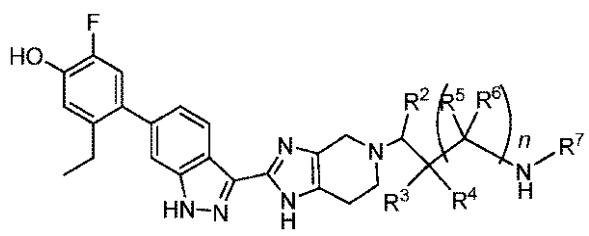


3

を得る工程;

(b) 中間体3を脱保護して、中間体4:

【化77】



4

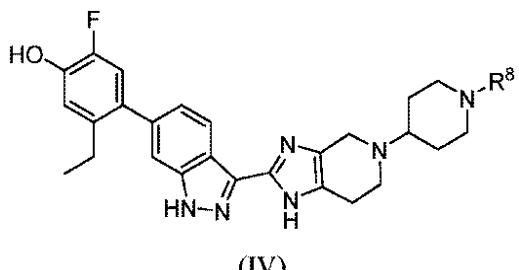
を得る工程;

および(c)中間体4をR^{8a}-C(=O)-R^{8b}(式中、R^{8a}およびR^{8b}は、R^{8a}-C(H)-R^{8b}がR⁸になるように定義される)と反応させて、式(I')の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を得る工程を含む、プロセス。

【請求項24】

式(IV)の化合物:

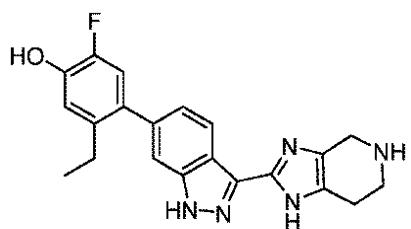
【化78】



(IV)

(式中、R⁸は、水素、メチル、C₂-₄アルキルおよびC₃-₄シクロアルキルから選択される)またはその薬学的に許容され得る塩を調製するプロセスであって、該プロセスは、式1の化合物:

【化79】



1

を式2"の化合物：

【化80】



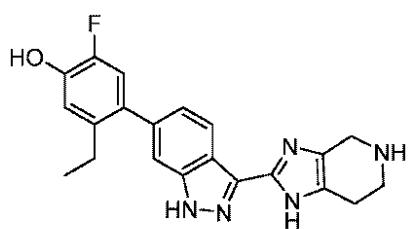
2"

と反応させて、式(IV)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を得る工程を含む、プロセス。

【請求項25】

式1の化合物：

【化81】

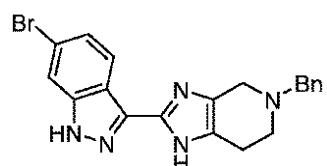


1

またはその塩を調製するプロセスであって、該プロセスは、

(a) 式8の化合物；

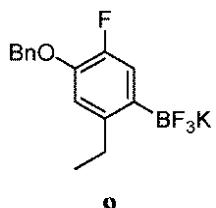
【化82】



8

(式中、Bnは、ベンジル保護基を表す)を式9の化合物：

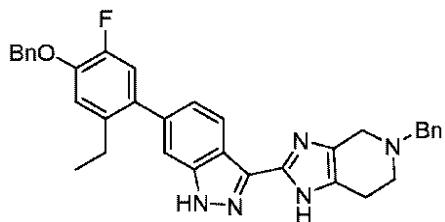
【化83】



9

と反応させて、式10の化合物：

【化 8 4】



10

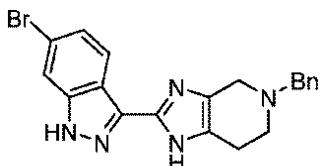
を形成する工程、

および(b)該式 10 の化合物を脱保護して、式 1 の化合物またはその塩を得る工程を含む、プロセス。

【請求項 26】

式 8 の 化 合 物 :

【化 8 5】



8

またはその塩。

【請求項 27】

前記化合物が、前記式 8 の化合物の塩酸塩である、請求項 2 6 に記載の化合物。

【請求項 28】

5 - エチル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (5 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) フェノールの結晶性水和物を調製する方法であって、該方法は、

(a) メタノール、テトラヒドロフラン、tert-ブチルアルコール、アセトニトリル、酢酸イソプロピルおよびアセトンから選択される有機溶媒とともに約1～約30% v/vの水を含む希釈剤中で、溶媒和物または非晶質の形態の5-エチル-2-フルオロ-4-(3-(5-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)フェノールのスラリーを形成する工程：

(b) 该スラリーを約 40 ~ 約 60 の温度で約 1 時間 ~ 約 2 日間加熱する工程 ; および

(c) 該スラリーから該結晶性水和物を単離する工程

を含む、方法。

【請求項 29】

哺乳動物における呼吸器疾患の処置において使用するための組成物であつて、請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容され得る塩、または請求項17もしくは18のいずれか1項に記載の結晶性水和物を含む、組成物。

【請求項 30】

前記呼吸器疾患が、喘息、慢性閉塞性肺疾患、囊胞性線維症、肺臓炎、特発性肺線維症、急性肺傷害、急性呼吸促迫症候群、気管支炎、気腫または閉塞性細気管支炎である、請求項29に記載の組成物。

【請求項 3 1】

前記呼吸器疾患が、慢性閉塞性肺疾患である、請求項 30 に記載の組成物。

【請求項 3 2】

前記呼吸器疾患が、喘息である、請求項 3 0 に記載の組成物。

【請求項 3 3】

前記呼吸器疾患が、閉塞性細気管支炎である、請求項 3 0 に記載の組成物。

【請求項 3 4】

哺乳動物における呼吸器疾患を処置するための薬を製造するための、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容され得る塩、または請求項 1 7 もしくは 1 8 のいずれか 1 項に記載の結晶性水和物の使用。

【請求項 3 5】

前記呼吸器疾患が、喘息、慢性閉塞性肺疾患、囊胞性線維症、肺臓炎、特発性肺線維症、急性肺傷害、急性呼吸促迫症候群、気管支炎、気腫または閉塞性細気管支炎である、請求項 3 4 に記載の使用。

【請求項 3 6】

前記呼吸器疾患が、慢性閉塞性肺疾患である、請求項 3 5 に記載の使用。

【請求項 3 7】

前記呼吸器疾患が、喘息である、請求項 3 5 に記載の使用。

【請求項 3 8】

前記呼吸器疾患が、閉塞性細気管支炎である、請求項 3 5 に記載の使用。

【請求項 3 9】

哺乳動物における呼吸器疾患を処置するための薬学的組成物であって、該薬学的組成物は、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容され得る塩、または請求項 1 7 もしくは 1 8 のいずれか 1 項に記載の結晶性水和物および薬学的に許容され得るキャリアを含む、薬学的組成物。

【請求項 4 0】

前記呼吸器疾患が、喘息、慢性閉塞性肺疾患、囊胞性線維症、肺臓炎、特発性肺線維症、急性肺傷害、急性呼吸促迫症候群、気管支炎、気腫または閉塞性細気管支炎である、請求項 3 9 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4 1】

前記呼吸器疾患が、慢性閉塞性肺疾患である、請求項 4 0 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4 2】

前記呼吸器疾患が、喘息である、請求項 4 0 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4 3】

前記呼吸器疾患が、閉塞性細気管支炎である、請求項 4 0 に記載の薬学的組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 9 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 9 7】

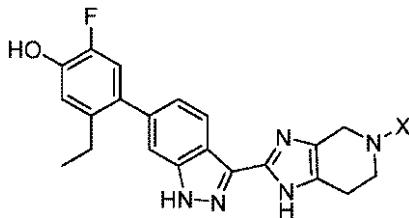
本発明は、その特定の態様または実施形態を参照して説明されてきたが、本発明の真の趣旨および範囲から逸脱することなく、様々な変更が行われ得るか、または等価物で置換され得ることを当業者は理解する。さらに、該当する特許法および規則が許す範囲で、本明細書に引用されたすべての刊行物、特許および特許出願は、各文書が個別に本明細書中で参照により引用される場合と同一程度に、そのすべてが参照により本明細書に援用される。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

式 (I) の化合物 :

【化58】

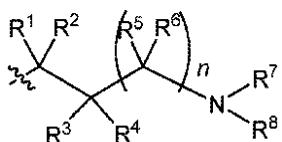


(I)

(式中、

Xは、式(II)の基：

【化59】



(II)

であり、

nは0または1であり；

R¹は、水素またはC₁~₃アルキルであり；R²は、水素またはC₁~₃アルキルであり；R³は、水素またはC₁~₃アルキルであるか；またはR²およびR³は、一体となって、C₂~₄アルキレンを形成するか；またはnが1であるとき、R³は、水素、-OH、-OC₁~₃アルキル、ハロ、-C(O)OC₁~₃アルキルおよびC₁~₃アルキルから選択され、ここで、C₁~₃アルキルは、-OHで必要に応じて置換され；R⁴は、水素またはC₁~₃アルキルであり；R⁵は、水素、C₁~₃アルキル、-C(O)OC₁~₃アルキルおよびフェニルから選択されるか；またはnが1であるとき、R²およびR⁵は、一体となって、C₁~₃アルキレンを形成し；R⁶は、水素またはC₁~₃アルキルであり；R⁷は、水素またはC₁~₃アルキルであるか；あるいはnが0であるとき、R²およびR⁷は、一体となって、C₁~₃アルキレンを形成するか、またはR⁴およびR⁷は、一体となって、C₂~₄アルキレンまたはC₁アルキレン-O-C₁アルキレンを形成するか；あるいはnが1であるとき、R²およびR⁷は、一体となって、C₁~₃アルキルまたはR⁸で必要に応じて置換されるC₂アルキレンを形成するか、またはR⁴およびR⁷は、一体となって、C₁~₃アルキレンまたは-O-C₂アルキレンを形成し；R⁸は、

(a) 水素、

(b) -CN、フェニルまたはC₃~₆シクロアルキルで必要に応じて置換されるメチル；(c) C₂~₆アルキル(ここで、C₂~₆アルキルは、-OH、-OC₁~₃アルキル、-CN、-SC₁~₃アルキル、フェニル、C₃~₆シクロアルキル、ハロから選択される1つまたは2つの置換基で必要に応じて置換され、そして、必要に応じてさらに、单一の炭素原子上の2つの置換基が一体となってC₂~₃アルキレンを形成する)；

(d) $C_3 - C_6$ シクロアルキル (ここで、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルは、-OH、-CN、-OC₁₋₃ アルキルまたは $C_1 - C_3$ アルキルで必要に応じて置換され、ここで、 $C_1 - C_3$ アルキルは、-OC₁₋₃ アルキルまたは1つもしくは2つのハロで必要に応じて置換される)、

(e) オキセタニル、

(f) テトラヒドロピラニル、

(g) テトラヒドロチオフェニル 1,1-ジオキシド、および

(h) フェニル

から選択されるか、

または R^7 および R^8 は、一体となって、 $C_3 - C_5$ アルキレンまたは C_2 アルキレン-O- C_2 アルキレンを形成し；ここで、 $C_3 - C_5$ アルキレンは、1つまたは2つの R^x で必要に応じて置換され；

R^x は、-OH、-CN、-OC₁₋₃ アルキル、ハロ、フェニル、および-OC₁₋₃ アルキルまたは-OHで必要に応じて置換される $C_1 - C_3$ アルキルから選択されるか、または

2つの置換基 R^x は、一体となって、 $C_1 - C_5$ アルキレンまたは-CH₂OCH₂-を形成するか、

または n が1であり、 R^2 および R^7 が一体となって C_2 アルキレンを形成するとき、 R^4 および C_2 アルキレン上の置換基 R^x は、一体となって、 C_2 アルキレンを形成するが；

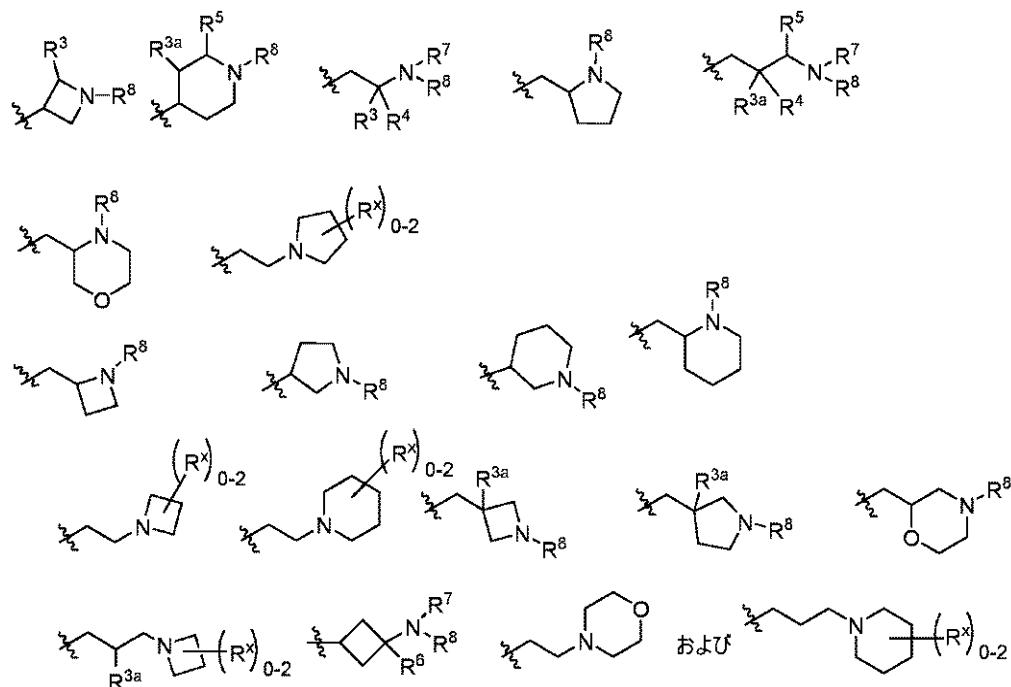
但し、同じ炭素原子上の2つの置換基 R^x は、両方ともがフルオロであることはなく、 R^x が、窒素原子に隣接する炭素原子に結合しているとき、 R^x は、-OHでも、-OC₁₋₃ アルキルでも、ハロでもない)

またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目2)

Xが、

【化60】



(式中、

R^3 は、水素または $C_1 - C_3$ アルキルであり；

R^{3a} は、水素、-OH、-OC₁₋₃ アルキル、ハロ、-C(O)OC₁₋₃ アルキル

および $C_1 - C_3$ アルキルから選択され、ここで、 $C_1 - C_3$ アルキルは、-OHで必要に応

じて置換され；

R^4 は、水素または C_{1-3} アルキルであり；

R^5 は、水素、 C_{1-3} アルキル、 $-C(O)OC_{1-3}$ アルキルおよびフェニルから選択され；

R^6 は、水素または C_{1-3} アルキルであり；

R^7 は、水素または C_{1-3} アルキルであり；

R^8 は、

(a) 水素、

(b) $-CN$ 、フェニルまたは C_{3-6} シクロアルキルで必要に応じて置換されるメチル；

(c) C_{2-6} アルキル（ここで、 C_{2-6} アルキルは、 $-OH$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-SC_{1-3}$ アルキル、フェニル、 C_{3-6} シクロアルキル、ハロから選択される1つまたは2つの置換基で必要に応じて置換され、そして、必要に応じてさらに、単一の炭素原子上の2つの置換基が一体となって C_{2-3} アルキレンを形成する）；

(d) C_{3-6} シクロアルキル（ここで、 C_{3-6} シクロアルキルは、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキルまたは C_{1-3} アルキルで必要に応じて置換され、ここで、 C_{1-3} アルキルは、 $-OC_{1-3}$ アルキルまたは1つもしくは2つのハロで必要に応じて置換される）、

(e) オキセタニル、

(f) テトラヒドロピラニル、

(g) テトラヒドロチオフェニル1,1-ジオキシド、および

(h) フェニル

から選択される）

から選択される、項目1に記載の化合物。

(項目3)

R^3 ^a が、水素、 $-OH$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル、ハロ、 $-C(O)OC_{1-3}$ アルキルおよび C_{1-3} アルキルから選択され；

R^8 が、

(a) 水素、

(b) C_{3-6} シクロアルキルで必要に応じて置換されるメチル、

(c) C_{2-4} アルキル（ここで、 C_{2-4} アルキルは、 $-OH$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-SC_{1-3}$ アルキル、 C_{3-4} シクロアルキルおよびハロから選択される1つの置換基で必要に応じて置換され、そして、必要に応じてさらに、単一の炭素原子上の2つの置換基が一体となって C_2 アルキレンを形成する）；

(d) C_{3-4} シクロアルキル（ここで、 C_{3-4} シクロアルキルは、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキルまたは C_{1-3} アルキルで必要に応じて置換され、ここで、 C_{1-3} アルキルは、 $-OC_{1-3}$ アルキルまたは1つもしくは2つのハロで必要に応じて置換される）、

(e) オキセタニル、

(f) テトラヒドロピラニル、および

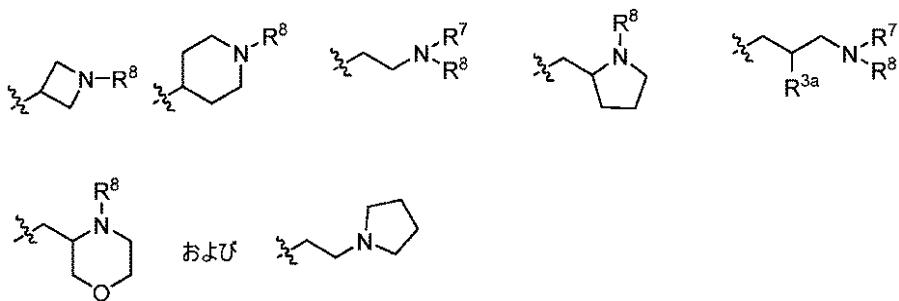
(g) テトラヒドロチオフェニル1,1-ジオキシド

から選択される、項目2に記載の化合物。

(項目4)

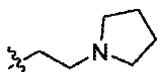
X が、

【化61】



(式中、R^{3a}は、ハロであり、

【化62】



のピロリジン環は、C₁ - 3アルキルで必要に応じて置換される)

から選択される、項目2に記載の化合物。

(項目5)

R⁸が、

(a) 水素、

(b) C₃ - 6シクロアルキルで必要に応じて置換されるメチル、

(c) C₂ - 4アルキル(ここで、C₂ - 4アルキルは、-OH、-OC₁ - 3アルキル、-CN、-SC₁ - 3アルキル、C₃ - 4シクロアルキルおよびハロから選択される1つの置換基で必要に応じて置換され、そして、必要に応じてさらに、単一の炭素原子上の2つの置換基が一体となってC₂アルキレンを形成する)；

(d) C₃ - 4シクロアルキル(ここで、C₃ - 4シクロアルキルは、-OH、-CN、-OC₁ - 3アルキルまたはC₁ - 3アルキルで必要に応じて置換され、ここで、C₁ - 3アルキルは、-OC₁ - 3アルキルまたは1つもしくは2つのハロで必要に応じて置換される)、

(e) オキセタニル、

(f) テトラヒドロピラニル、および

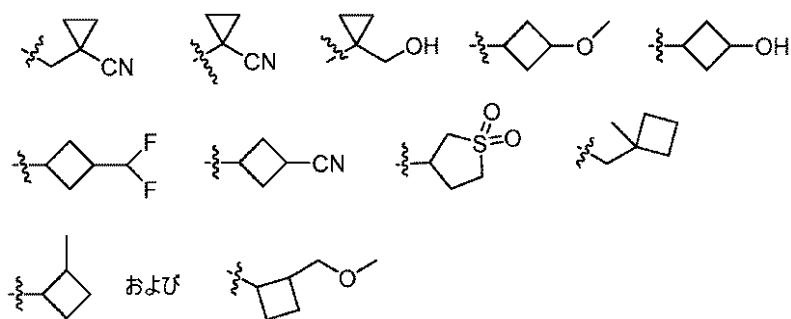
(g) テトラヒドロチオフェニル1,1-ジオキシド

から選択される、項目4に記載の化合物。

(項目6)

R⁸が、水素、-CH₃、-C₂H₅、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、-CH(CH₃)C₂H₅、-(CH₂)₂CN、-CH₂CH₂F、-CH₂イソプロピル、-CH₂シクロプロピル、-(CH₂)₂OH、(CH₂)₂-3OC₂H₅、-(CH₂)₂-3SC₂H₅、-(CH₂)₂CH(CH₃)SC₂H₅、テトラヒドロピラン-4-イル、ピリジン-4-イル、

【化63】

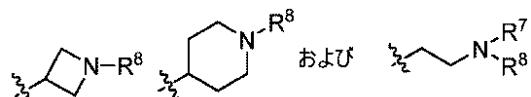


から選択される、項目5に記載の化合物。

(項目7)

Xが、

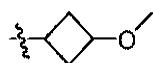
【化64】



(式中、

R⁸は、水素、メチル、C₂～4アルキル、C₃～4シクロアルキルおよび

【化65】

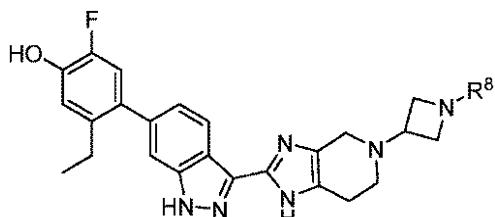


から選択される)から選択される、項目5に記載の化合物。

(項目8)

前記式(I)の化合物が、式(III)の化合物:

【化66】



(III)

(式中、R⁸は、

(a)水素、

(b)C₃～6シクロアルキルで必要に応じて置換されるメチル、

(c)C₂～4アルキル(ここで、C₂～4アルキルは、-OH、-OC₁～3アルキル、-CN、-SC₁～3アルキル、C₃～4シクロアルキルおよびハロから選択される1つの置換基で必要に応じて置換され、そして、必要に応じてさらに、単一の炭素原子上の2つの置換基が一体となってC₂アルキレンを形成する)；

(d)C₃～4シクロアルキル(ここで、C₃～4シクロアルキルは、-OH、-CN、-OC₁～3アルキルまたはC₁～3アルキルで必要に応じて置換され、ここで、C₁～3アルキルは、-OC₁～3アルキルまたは1つもしくは2つのハロで必要に応じて置換される)、

(e)オキセタニル、

(f)テトラヒドロピラニル、および

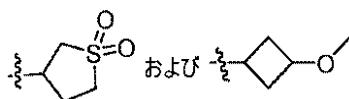
(g)テトラヒドロチオフェニル1,1-ジオキシド

から選択される)である、項目1に記載の化合物。

(項目9)

R⁸が、水素、-CH₃、-CH₂H₅、イソプロピル、シクロプロピル、-CH(C₂H₅)C₂H₅、-(CH₂)₂CN、-CH₂CH₂F、-CH₂イソプロピル、-CH₂シクロプロピル、-(CH₂)₂OH、(CH₂)₂-OCH₃、-(CH₂)₂SC₂H₅、-(CH₂)₂CH(C₂H₅)SCH₃、

【化67】



から選択される、項目8に記載の化合物。

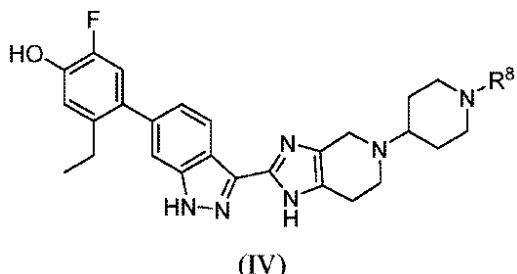
(項目10)

R⁸が、水素、メチル、C₂～4アルキルおよびC₃シクロアルキルから選択される、項目8に記載の化合物。

(項目11)

前記式(I)の化合物が、式(IV)の化合物：

【化68】

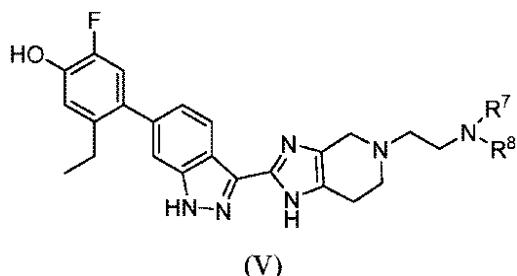


(式中、R⁸は、水素、メチル、C₂～4アルキルおよびC₃～4シクロアルキルから選択される)である、項目1に記載の化合物。

(項目12)

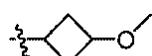
前記式(I)の化合物が、式(V)の化合物：

【化69】



(式中、R⁷は、水素またはC₁～3アルキルであり、R⁸は、メチル、C₂～4アルキルまたは

【化70】



である)である、項目1に記載の化合物。

(項目13)

前記式(I)の化合物が、

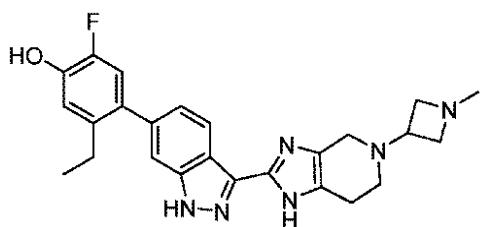
5-エチル-2-フルオロ-4-(3-(5-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)フェノール、
4-(3-(5-(アゼチジン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)-5-エチル-2-フルオロフェノール、

5 - エチル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (5 - (1 - イソプロピルアゼチジン - 3 - イル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 6 - イル) フェノール、
 4 - (3 - (5 - (1 - (s e c - ブチル) アゼチジン - 3 - イル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 6 - イル) - 5 - エチル - 2 - フルオロフェノール、
 4 - (3 - (5 - (1 - シクロプロピルアゼチジン - 3 - イル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 6 - イル) - 5 - エチル - 2 - フルオロフェノール、
 5 - エチル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (5 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 6 - イル) フェノール、
 4 - (3 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 6 - イル) - 5 - エチル - 2 - フルオロフェノール、
 5 - エチル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (5 - (2 - ((3 - メトキシシクロブチル) アミノ) エチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 6 - イル) フェノール、
 5 - エチル - 4 - (3 - (5 - (2 - (エチル (メチル) アミノ) エチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 6 - イル) - 2 - フルオロフェノール、
 4 - (3 - (5 - (2 - (s e c - ブチル (メチル) アミノ) エチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 6 - イル) - 5 - エチル - 2 - フルオロフェノール、
 (S) - 5 - エチル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (5 - ((1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 6 - イル) フェノール、
 4 - (3 - (5 - (3 - (ジメチルアミノ) - 2 - フルオロプロピル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 6 - イル) - 5 - エチル - 2 - フルオロフェノール、
 (S) - 5 - エチル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (5 - (モルホリン - 3 - イルメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 6 - イル) フェノール、
 (R) - 5 - エチル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (5 - (モルホリン - 3 - イルメチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 6 - イル) フェノール、
 (S) - 5 - エチル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (5 - (2 - (2 - メチルピロリジン - 1 - イル) エチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 6 - イル) フェノール、
 およびそれらの薬学的に許容され得る塩から選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 14)

以下の式の 5 - エチル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (5 - (1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 6 - イル) フェノール

【化71】

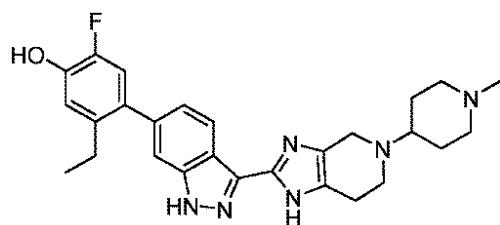


またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目15)

以下の式の 5 - エチル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (5 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) フェノール

【化72】



またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目16)

5 - エチル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (5 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) フェノール。

(項目17)

5 - エチル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (5 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) フェノールの結晶性水和物であって、ここで、該結晶形態は、6.20±0.20、9.58±0.20、17.53±0.20、19.28±0.20および21.51±0.2の2値に回折ピークを含む粉末X線回折パターンを特徴とする、結晶性水和物。

(項目18)

前記粉末X線回折パターンが、10.34±0.20、11.54±0.20、12.77±0.20、13.01±0.20、16.94±0.20、20.61±0.20および22.10±0.20から選択される2値において2つまたは2つ超のさらなる回折ピークを有することをさらに特徴とする、項目17に記載の結晶性水和物。

(項目19)

前記結晶形態が、ピーク位置が図1に示されているパターンのピーク位置と実質的に一致する粉末X線回折パターンを特徴とする、項目17に記載の結晶性水和物。

(項目20)

前記結晶形態が、約206～約216の温度において吸熱熱流の最大値を示す、10/分の加熱速度で記録された示差走査熱量測定トレースを特徴とする、項目17に記載の結晶性水和物。

(項目21)

前記結晶形態が、図2に示されている示差走査熱量測定トレースと実質的に一致する示差走査熱量測定トレースを特徴とする、項目20に記載の結晶性水和物。

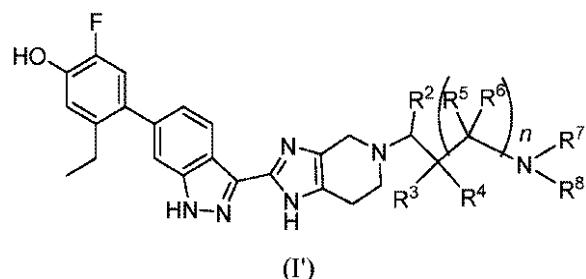
(項目22)

項目 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物および薬学的に許容され得るキャリアを含む、薬学的組成物。

(項目 2 3)

式 (I') の化合物 :

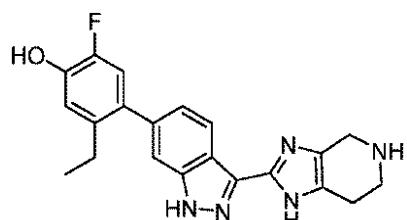
【化 7 3】



(式中、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ および n は、項目 1 におけるのと同様に定義される) またはその薬学的に許容され得る塩を調製するプロセスであって、該プロセスは、

(a) 式 1 の化合物 :

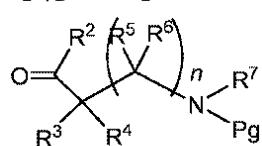
【化 7 4】



1

を式 2 の化合物 :

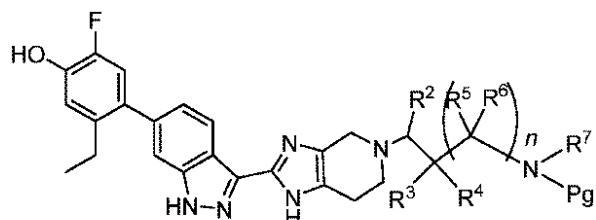
【化 7 5】



2

(式中、Pg は、アミノ保護基である) と反応させて、式 3 の中間体 :

【化 7 6】

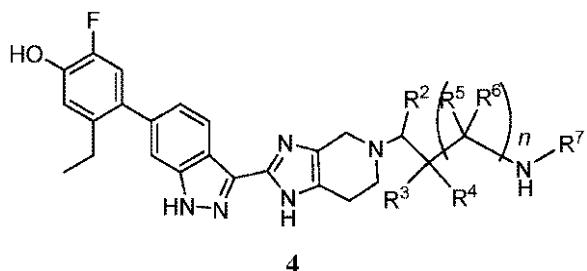


3

を得る工程 :

(b) 中間体 3 を脱保護して、中間体 4 :

【化77】



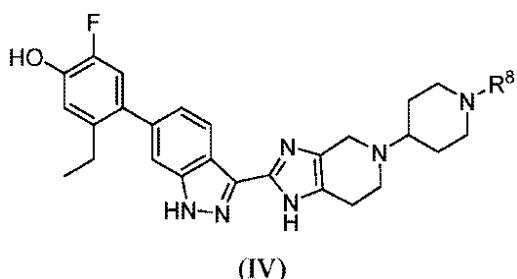
を得る工程；

および (c) 中間体 4 を R^{8a} - C (= O) - R^{8b} (式中、 R^{8a} および R^{8b} は、 R^{8a} - C (H) - R^{8b} が R^8 になるように定義される) と反応させて、式 (I') の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を得る工程
を含む、プロセス。

(項目24)

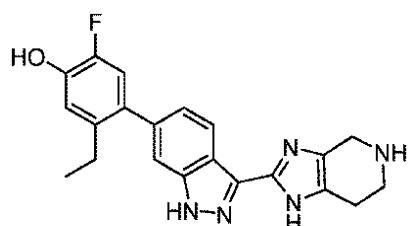
式 (IV) の化合物：

【化78】



(式中、 R^8 は、水素、メチル、 C_{2-4} アルキルおよび C_{3-4} シクロアルキルから選択される) を調製するプロセスであって、該プロセスは、式 1 の化合物：

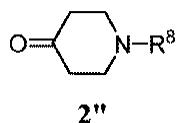
【化79】



1

を式 2'' の化合物：

【化80】

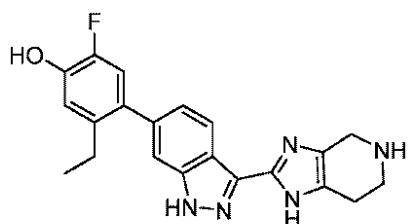


と反応させて、式 (IV) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を得る工程を含む、プロセス。

(項目25)

式 1 の化合物：

【化81】

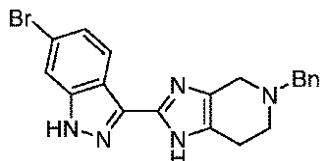


1

を調製するプロセスであって、該プロセスは、

(a) 式8の化合物；

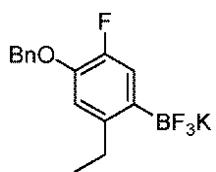
【化82】



8

(式中、Bnは、ベンジル保護基を表す)を式9の化合物：

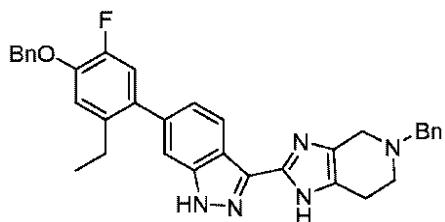
【化83】



9

と反応させて、式10の化合物：

【化84】



10

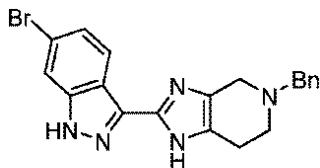
を形成する工程、

および(b)該式10の化合物を脱保護して、式1の化合物またはその塩を得る工程
を含む、プロセス。

(項目26)

式8の化合物：

【化 8 5】



8

またはその塩。(項目 27)前記化合物が、前記式 8 の化合物の塩酸塩である、項目 26 に記載の化合物。(項目 28)5 - エチル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (5 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) フェノールの結晶性水和物を調製する方法であって、該方法は、(a) メタノール、テトラヒドロフラン、tert-ブチルアルコール、アセトニトリル、酢酸イソプロピルおよびアセトンから選択される有機溶媒とともに約 1 ~ 約 30 % v / v の水を含む希釀剤中で、溶媒和物または非晶質の形態の 5 - エチル - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (5 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) フェノールのスラリーを形成する工程；(b) 該スラリーを約 40 ~ 約 60 の温度で約 1 時間 ~ 約 2 日間加熱する工程；および(c) 該スラリーから該結晶性水和物を単離する工程を含む、方法。(項目 29)哺乳動物における呼吸器疾患の処置において使用するための、項目 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物。(項目 30)前記呼吸器疾患が、喘息、慢性閉塞性肺疾患、囊胞性線維症、肺臓炎、特発性肺線維症、急性肺傷害、急性呼吸促迫症候群、気管支炎、気腫または閉塞性細気管支炎である、項目 29 に記載の化合物。(項目 31)前記呼吸器疾患が、喘息または慢性閉塞性肺疾患である、項目 30 に記載の化合物。(項目 32)哺乳動物における呼吸器疾患を処置するための薬を製造するための、項目 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。(項目 33)前記呼吸器疾患が、喘息、慢性閉塞性肺疾患、囊胞性線維症、肺臓炎、特発性肺線維症、急性肺傷害、急性呼吸促迫症候群、気管支炎、気腫または閉塞性細気管支炎である、項目 32 に記載の使用。(項目 34)前記呼吸器疾患が、喘息または慢性閉塞性肺疾患である、項目 33 に記載の使用。(項目 35)哺乳動物における呼吸器疾患を処置する方法であって、該方法は、項目 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物および薬学的に許容され得るキャリアを含む薬学的組成物を該哺乳動物に投与する工程を含む、方法。(項目 36)前記呼吸器疾患が、喘息、慢性閉塞性肺疾患、囊胞性線維症、肺臓炎、特発性肺線維症、

急性肺傷害、急性呼吸促迫症候群、気管支炎、気腫または閉塞性細気管支炎である、項目35に記載の方法。

(項目37)

前記呼吸器疾患が、喘息または慢性閉塞性肺疾患である、項目36に記載の方法。